

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Διαταραχές των λιπιδίων στη χρόνια νεφρική νόσο: παρόν και μέλλον. Ανασκόπηση

Ε. Χελιώτη, Γ. Χριστοφυλίδης, Ε. Θεοδωροπούλου

Νεφρολογικό Τμήμα-Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία που περιλαμβάνει υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL-χοληστερόλη και τροποποιημένη σύνθεση λιποπρωτεϊνών. Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου στη ΧΝΝ, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Ως εκ τούτου, οι θεραπείες για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι επιτακτική ανάγκη στη ΧΝΝ. Οι θεραπευτικές στρατηγικές σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών στοχεύουν στον έλεγχο των τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της δυσλιπιδαιμίας. Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας, του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με ΧΝΝ.

Λέξεις ευρετηρίου: χρόνια νεφρική νόσος, δυσλιπιδαιμία, λιποπρωτεΐνες, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή

Ε. Χελιώτη, Γ. Χριστοφυλίδης, Ε. Θεοδωροπούλου. Διαταραχές των λιπιδίων στη χρόνια νεφρική νόσο: παρόν και μέλλον. Ανασκόπηση. *Επιστημονικά Χρονικά* 2022; 27(1): 93-106

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) είναι μια οντότητα με αυξανόμενη επίπτωση τις τελευταίες δεκαετίες λόγω του αυξανόμενου επιπολασμού των πιο συχνών αιτιολογικών παραγόντων για νεφρική νόσο, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), και η παχυσαρκία. Ειδικά για το ΣΔ η επίπτωση τελικού σταδίου διαβητικής νεφροπάθειας ήταν υψηλότερη κατά περίπου 10% σε διάστημα 15 ετών (2000-2015) [1].

Να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός της δυσλιπιδαιμίας αυξήθηκε από 45,5% στο στάδιο 1 της ΧΝΝ σε 67,8% στο στάδιο 4 της

ΧΝΝ. Ομοίως, η χρήση φαρμάκων μείωσης των λιπιδίων αυξήθηκε από 18,1% στο στάδιο 1 της ΧΝΝ σε 44,7% στο στάδιο 4 της ΧΝΝ. Σε περισσότερους από 1000 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση που μελετήθηκαν: μόνο το 20% είχε «φυσιολογικά» επίπεδα λιπιδίων (που ορίζονται ως LDL<130 mg/dl, HDL > 40 και τριγλυκερίδια < 150), ενώ από 317 ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση μόνο το 15% είχε «φυσιολογικά» επίπεδα λιπιδίων [2].

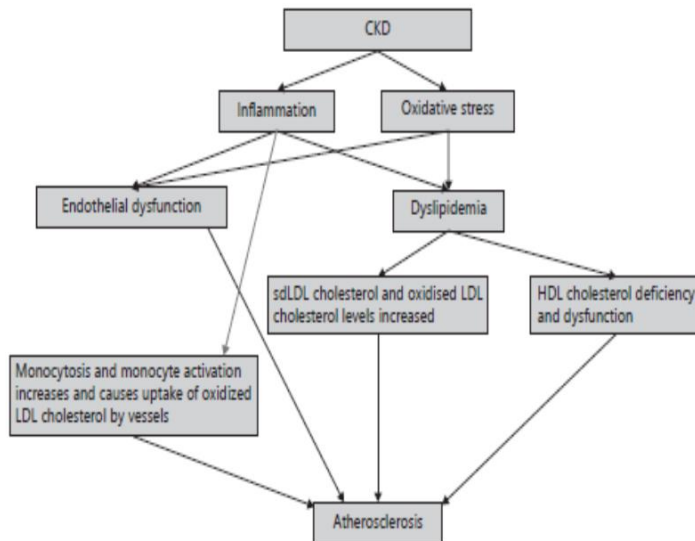
Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η μεγάλη ηλικία, το αρσενικό φύλο, το κάπνισμα, η υπέρταση, ο ΣΔ και η υπερλιπιδαιμία και μη παραδοσιακοί

παράγοντες όπως η αναμία, η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες καθώς και διαταραχές των μετάλλων και του οστικού μεταβολισμού επικρατούν σε άτομα με ΧΝΝ [3]. Υπολογίζεται ότι το 60% των ατόμων με ΧΝΝ έχουν αυξημένη χοληστερόλη και τριγλυκερίδια στον ορό [4]. Τα μη φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων και μπορεί να συμμετέχουν στην εξέλιξη της ΧΝΝ[5]. Κλινικές μελέτες με στόχο την μείωση των επιπέδων των λιπιδίων έχουν τεκμηριώσει τις καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις της θεραπείας με στατίνες [6] καθώς ο συνδυασμός στατινών με εξετιμίμπη [7] σε ασθενείς με ΧΝΝ, τόσο στην πρωτοπαθή όσο και στη δευτεροπαθή πρόληψη. Ωστόσο, η επίδραση της θεραπείας με στατίνες με ή χωρίς εξετιμίμπη στην εξέλιξη της ΧΝΝ παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη [8].

Όσον αφορά στα καρδιαγγειακά νοσήματα, η παρουσία νεφρικής νόσου πιστεύεται ότι είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Μια πρόσφατη ανάλυση έδειξε ότι το 7,6% του ετήσιων θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα σχετιζόνταν με νεφρική δυσλειτουργία [9]. Εκτός από τις επιπτώσεις στην αθηροσκλήρωση, η εξέλιξη της ΧΝΝ σχετίζεται με ίνωση του μυοκαρδίου ανεξάρτητα από το μεταφορτίο της (ΑΡ) κοιλίας, ένα εύρημα που μπορεί να ευθύνεται για την αυξημένη επίπτωση του καρδιονεφρικού συνδρόμου και τελικά την θνησιμότητα [10]. Η κολπική μαρμαρυγή είναι μια άλλη κλινικά σημαντική οντότητα που παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ, με αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ και θάνατο παρά τις διαθέσιμες από του στόματος αντιπηκτικές

αγωγές. Επίσης τα ποσοστά αιφνίδιου καρδιακού θανάτου είναι ιδιαίτερα υψηλά στο τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΤΣΧΝΑ) υπό αιμοκάθαρση, λόγω θανατηφόρων βραδυαρρυθμιών που εν μέρει προέρχονται από ηλεκτρολυτικές διαταραχές π.χ. Υπερκαλιαιμία [11]. Συχνά δημιουργείται ένα φαύλο, αμφίδρομο, αντίστροφο τρίγωνο μεταξύ καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ), ΧΝΝ και δυσλιπιδαιμίας, του οποίου οι πλευρές μένει να απαντηθεί αν συνδέονται μεταξύ τους με σχέση αιτίου-αποτελέσματος ή όλα αυτά είναι απλά ένα επιφανόμενο? Η σχέση δυσλιπιδαιμίας, καρδιαγγειακού κινδύνου και οφέλους από την υπολιπιδαιμική θεραπεία έχει αποδειχθεί για τον γενικό πληθυσμό, αυτό όμως ΔΕΝ ισχύει για τους ασθενείς με ΧΝΝ. Στους ασθενείς με ΧΝΝ και ιδιαίτερα σε αυτούς με ΤΣΧΝΑ παρατηρείται το φαινόμενο της «παράδοξης - αντίστροφης επιδημιολογίας», δηλαδή αύξηση της θνησιμότητας με χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης λόγω χρόνιας φλεγμονής, υποθρεψίας και οξειδωτικού στρες. Ένας από τους πιο σημαντικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι πιθανά ο επιταχυνόμενος σχηματισμός των αθηρωματικών πλακών λόγω υπερλιπιδαιμίας, ουραιμικών τοξινών, φλεγμονής, οξειδωτικού στρες και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [12, 13]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) χοληστερόλης και η δυσλειτουργία της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) χοληστερόλης, συμβαίνουν όσο η νεφρική λειτουργία μειώνεται και η φλεγμονή γίνεται πιο έντονη

(14). (Εικόνα 1). Στόχος της παρούσας ανασκόπησης, είναι η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας, του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΧΝΝ.



Εικόνα 1. Μηχανισμός ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης στην ΧΝΝ. CKD, chronic kidney disease; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; sdLDL, small dense LDL.

ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Το λιπιδαιμικό προφίλ στη ΧΝΝ είναι περισσότερο δυσλιπιδαιμία παρά υπερλιπιδαιμία γιατί αυτό που κυρίως παρατηρείται είναι όχι τόσο οι ποσοτικές αλλά οι ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών. Η νεφρική δυσλειτουργία συνδέεται επίσης με πολλές διαταραχές στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών που οδηγεί σε δυσλιπιδαιμία και συσσώρευση αθηρογόνων σωματιδίων [15]. Η δυσλιπιδαιμία στην ΧΝΝ σχετίζεται με υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένη LDL χοληστερόλη, συσσώρευση της απολιποπρωτεΐνης Β (Apo Β) που περιέχει

λιποπρωτεΐνες, αυξημένες συγκεντρώσεις σωματιδίων λιποπρωτεΐνης (α), και χαμηλά επίπεδα HDL (Πίνακας 1). Στη ΧΝΝ, ο μεταβολισμός της HDL είναι εξασθενημένος και η HDL-3 δεν ωριμάζει σε HDL-2 λόγω ανεπάρκειας της ακυλοτρανσφεράσης λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT). Επίσης στην ΧΝΝ, υπάρχουν ενδείξεις ότι η οξειδωμένη LDL (oxLDL) συσσωρεύεται, ειδικά στους αιμοκαθαρόμενους ασθενείς [16]. Όλες αυτές οι αλλαγές σχετίζονται με οξειδωτικό στρες και αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΣΤΟ ΝΕΦΡΩΣΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Η δυσλιπιδαιμία στο νεφρωσικό σύνδρομο είναι εντοπωσιακή με σημαντική αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της λιποπρωτεΐνης(α), ενώ τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και των απολιποπρωτεϊνών Apo A-I και Apo A-II είναι παρόμοια με εκείνα των υγιών ατόμων, παραμένοντας δηλαδή φυσιολογικά έως και μειωμένα [17]. Η αιτία των αυξημένων επιπέδων των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών συσχετίζεται με το μέγεθος της πρωτεϊνουρίας και είναι πολυπαραγοντική: α) μείωση της ογκοτικής πίεσης που διεγείρει τη σύνθεση apoB (αν και ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο συμβαίνει αυτό δεν είναι γνωστός), β) μειωμένος μεταβολισμός λιποπρωτεϊνών & γ) μειωμένη νεφρική κάθαρση [18,19]. Έτσι, οι διαταραχές στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, αν και είναι παρόμοιες με τη ΧΝΝ και το νεφρικό σύνδρομο, μπορεί επίσης να έχουν και κάποιες διαφορές. Τέλος η

Serum Lipid	Ασθενείς με ΧΝΝ + βαριά πρωτεϊνουρία	Ασθενείς με ΧΝΝ + ήπια πρωτεϊνουρία	Αιμοκάθαρση	Περιτοναϊκή κάθαρση
Triglycerides	↑↑	↑	↑↑	↑
Tot Cholesterol	↑↑	↔, ↓	↔, ↓, σπανίως ↑	Συχνά ↑
LDL-C	↑	↔, ↓ or ↑	↔, ↓, σπανίως ↑	Συχνά ↑
sdLDL	↑	↑	↑	↑
IDL-C	↑	↑	↑	↑
HDL-C	↓	↓	↓	↓
L(a)	↑↑	↑	↑	↑↑
apoA-I, apoA-II	↓	↓	↓	↓
Apo A-IV	↑	↑	↑	↑
apoB	↑↑	↑	↑	↑
apoC-III	↑	↑	↑	↑

Πίνακας 1. Διαταραχές των λιπιδίων σε ασθενείς με ΧΝΝ.

ομαλοποίηση σε φυσιολογικά επίπεδα της λιποπρωτεΐνης (α), επιτυγχάνεται όταν επέλθει ύφεση του νεφρωσικού συνδρόμου.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ HDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΣΤΗΝ ΧΝΝ

Προγενέστερες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η ΧΝΝ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά

επεισόδια, αφού ακόμα και μικρές μειώσεις στον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μπορεί να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στα οφέλη της HDL χοληστερόλης [20]. Η ανεπάρκεια και δυσλειτουργία της HDL χοληστερόλης σε ασθενείς με ΧΝΝ προάγει την αθηροσκλήρωση μέσω διαφόρων μηχανισμών. Η HDL χοληστερόλη έχει αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη χαρακτηριστικά, και αναστέλλει την

αθηροσκλήρωση, μέσω μείωσης της διήθησης των μονοκυττάρων στο έσω τοίχωμα των αρτηριών [21]. Ωστόσο, η ωρίμανση της HDL χοληστερόλης παρεμποδίζεται λόγω ανεπάρκειας LCAT, έτσι ώστε τα επίπεδα της αποπρωτεΐνης (Apo) A-1 να μειώνονται. Επί πλέον, η απελευθέρωση ενδοκυτταρικής χοληστερόλης είναι περιορισμένη λόγω υπερύθμισης της ακυλο-CoA χοληστερόλη ακυλοτρανοσφοράσης, ενώ η ικανότητα της HDL χοληστερόλης να μειώνει τα επίπεδα οξειδωμένης LDL χοληστερόλης περιορίζεται λόγω ανεπάρκειας της παραοξονασικής και γλουταθειονικής υπεροξειδάσης στους ασθενείς με ΧΝΝ [21]. Η HDL χοληστερόλη μεταφέρει την περιφερική χοληστερόλη στο ήπαρ, το οποίο ονομάζεται αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης και εμποδίζει την πρόσληψη της χοληστερόλης από τα μακροφάγα και τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Η ανεπάρκεια της ApoA-1 μπορεί να επηρεάσει τη δέσμευση της HDL με το ATP, ως μεταφορέας της A-1 και αυτό το εξασθενημένο βήμα προκαλεί δυσλειτουργία στην εκροή ελεύθερης χοληστερόλης από τα μακροφάγα στην HDL χοληστερόλη. Η συσσώρευση ελεύθερης χοληστερόλης στα μακροφάγα παράγει αφρώδη κύτταρα στα αγγεία και προκαλεί το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών [12]. Δεδομένου ότι η αθηροσκλήρωση έχει ένα φλεγμονώδες συστατικό, τα αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη χαρακτηριστικά της HDL χοληστερόλη συμβάλλουν στην πρόληψη της αθηροσκληρωτικών βλαβών στο τοίχωμα του αγγείου. Η HDL χοληστερόλη μειώνει την παραγωγή ROS και την διήθηση των μονοκυττάρων, μειώνοντας έτσι και την παραγωγή της μονοκυτταρικής

χημειοτακτικής πρωτεΐνης-1 και αναστέλλοντας την έκφραση μορίων ενδοθηλιακής προσκόλλησης. Να σημειωθεί, ότι στους ασθενείς με ΧΝΝ, η δυσλειτουργία και ανεπάρκεια της HDL χοληστερόλης βλάπτει αυτές τις αντιοξειδωτικές επιδράσεις και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο σχηματισμό οξειδωμένης LDL χοληστερόλης [12]. Επιπλέον, η μείωση της νεφρικής λειτουργίας προκαλεί μονοκυττάρωση και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων, που είναι ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου για επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση στο προχωρημένο στάδιο της ΧΝΝ. Ο Kanbay et al. μελέτησαν τις μεταβολές της αναλογίας των μονοκυττάρων/ HDL χοληστερόλη σε ασθενείς με ΧΝΝ. Έδειξαν ότι η αναλογία μονοκυττάρων/HDL χοληστερόλης αυξάνεται καθώς ο eGFR μειώνεται και μάλιστα η αναλογία μονοκυττάρων/HDL χοληστερόλης είναι ανεξάρτητη από την ανάπτυξη νέας καρδιαγγειακής νόσου και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ [12].

Ένα αξιοσημείωτο παραδείγμα της διαταραχής του μεταβολισμού της HDL χοληστερόλης είναι αυτό που παρατηρείται στους ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο. Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ορού μπορεί να είναι φυσιολογικά ή κάτω από τα φυσιολογικά όρια, αλλά η αναλογία HDL χοληστερόλη προς την ολική χοληστερόλη ορού μειώνεται σημαντικά. Στο νεφρωσικό σύνδρομο, η ωρίμανση της HDL3 χοληστερόλης φτωχή σε εστέρα σε HDL2 χοληστερόλη πλούσια σε εστέρα είναι επίσης ελαττωματική λόγω ανεπάρκειας LCAT ως αποτέλεσμα απώλειας στα ούρα. Επιπλέον, η υπολευκωματιναιμία, η οποία είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα του

νεφρωσικού συνδρόμου, συμβάλλει στη δυσλειτουργία της HDL χοληστερόλης, δεδομένου ότι η λευκοματίνη μεταφέρει την ελεύθερη χοληστερόλη στο αίμα ως HDL3 που με τη σειρά της μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό. Η παραπάνω διαδικασία αυξάνει τον λόγο HDL3 προς HDL2, και πιθανά συνδέεται με το σχηματισμό του αθηροσκληρωτικών πλακών. Αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης μεταφοράς του εστέρα χοληστερόλης και μείωση των υποδοχέων σύνδεσης της ηπατικής HDL χοληστερόλης (SRB1) είναι επιπλέον σημαντικοί παράγοντες που προκαλούν δυσλειτουργία της HDL χοληστερόλης σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο [22]. Κατά συνέπεια, η ανεπάρκεια και δυσλειτουργία της HDL χοληστερόλης μπορεί να διαδραματίσει κρίσιμο ρόλο την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Ως εκ τούτου, η δυσλειτουργία HDL μπορεί να είναι ένας σημαντικός προγνωστικός βιοδείκτης για ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης σε ΧΝΝ. Εκτός από τα οφέλη της μείωσης της LDL χοληστερόλης, η βελτίωση της λειτουργίας της HDL χοληστερόλης μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και τον κίνδυνο ενός νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου, που θα έπρεπε να είναι το επίκεντρο μελλοντικών μελετών.

Η ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ LDL ΚΑΙ VLDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΣΤΗΝ ΧΝΝ

Η ΧΝΝ σχετίζεται με μειωμένη κάθαρση των χυλομικρών και VLDL με αποτέλεσμα την υπερτριγλυκεριδαιμία λόγω μειωμένης ρύθμισης των λιποπρωτεϊνικών λιπασών (LPL), οι οποίες συνδέονται με ενδοθηλιακές πρωτεογλυκάνες και αυτό έχει

ως αποτέλεσμα την κάθαρση των χυλομικρών κάτω από φυσιολογικές συνθήκες [19, 23].

Επιπλέον, η απολιποπρωτεΐνη C-III (Apo C-III) είναι ένας αναστολέας της LPL, και σημαντική αύξηση στα επίπεδα Apo C-III παρατηρείται στη ΧΝΝ, με αποτέλεσμα την μειωμένη αποδόμηση των τριγλυκεριδίων (24). Επίσης, η πρόσληψη της μεσολαβούμενης από LPL, LDL (αλλά όχι το χυλομικρό) εξαρτάται από τον υποδοχέα LDL (LDLR) και την πρωτεϊνουρική νεφρική νόσο ως αποτέλεσμα της «επικτητής» ανεπάρκειας του LDLR [25].

Η επίδραση της ΧΝΝ στην LDL-C ορού εκτιμάται με μεγαλύτερη σαφήνεια σε πρωτεϊνουρικές καταστάσεις. Πρωτεϊνουρία νεφρωσικού εύρους και επακόλουθη υπολευκωματιναιμία οδηγεί σε υπερρύθμιση της HMG-CoA αναγωγάσης και συνεπώς αυξημένη ηπατική σύνθεση της LDL και σημαντικά αυξημένα επίπεδα LDL-C και ολικής χοληστερόλης [19, 25]. Η επικτητή ανεπάρκεια των LDLR στο νεφρωσικό σύνδρομο έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη λυσοσωμική πρόσληψη και αποδόμηση της LDL. Αυτή η επικτητή ανεπάρκεια των LDLR αποδίδεται σε μεταγραφική αλλαγή, καθώς η έκφραση του αγγελιοφόρου του ριβονουκλεϊκού οξέος (mRNA) για το γονίδιο LDLR παραμένει αμετάβλητο [26].

Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, η VLDL χοληστερόλη, η IDL χοληστερόλη και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι αυξημένα λόγω της μειωμένης κάθαρσης από τα ούρα, του ενζύμου LCAT, και της επικτητής δυσλειτουργίας των ηπατικών υποδοχέων της LDL [27]. Δεδομένου ότι η ηπατική λιπάση έχει

μια σημαντική λειτουργία στην αφαίρεση της περιεκτικότητας σε τριγλυκερίδια, της χοληστερόλης IDL και μετατροπή της IDL χοληστερόλης σε LDL χοληστερόλη, ανεπάρκεια της ηπατικής λιπάσης στο νεφρωσικό σύνδρομο οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της αθηρογόνου IDL και τριγλυκεριδίων. Αυξημένα επίπεδα apoB-100 λόγω μειωμένης κάθαρσης και αυξημένης παραγωγή τους, οδηγεί επίσης σε υψηλά επίπεδα της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο [28]. Επί πλέον, οι Han et al. έδειξαν ότι σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, τα πειραματόζωα με νεφρωσικό σύνδρομο είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης και ελεύθερα λιπαρά οξέα που συντίθενται από το ηπατικό ιστό [27].

ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΧΝΝ

Τα τριγλυκερίδια στον ορό, παρότι είναι από τα πιο σημαντικά λιπίδια συχνά τροποποιούνται στις νεφρικές παθήσεις. Υπερτριγλυκεριδαίμια εμφανίζεται κυρίως στα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ. Δραματική αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων συνήθως εμφανίζεται σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, αλλά αυξάνονται και σε άλλες νεφρικές παθήσεις που οφείλονται τόσο σε μη φυσιολογική παραγωγή όσο και σε μειωμένο καταβολισμό των τριγλυκεριδίων [29]. Ο μειωμένος καταβολισμός των τριγλυκεριδίων συμβαίνει λόγω της αδρανοποίησης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Ο αυξημένος λόγος της απολιποπρωτεΐνης C-III/C-II, επιταχύνει την αδρανοποίηση του LPL, δεδομένου ότι η

απολιποπρωτεΐνη C-III είναι ένας απενεργοποιητής της LPL, ενώ η απολιποπρωτεΐνη C-II είναι ενεργοποιητής της LPL. Τα υπολειπόμενα χυλομικρά και η IDL χοληστερόλη συσσωρεύονται λόγω της μείωσης του καταβολισμού των τριγλυκεριδίων [30].

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΧΝΝ

Ένας από τους σημαντικούς μηχανισμούς που θεωρείται παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή. Προγενέστερες μελέτες έχουν δείξει ότι η ανισορροπία μεταξύ των προ-οξειδωτικών και του αντιοξειδωτικών μηχανισμών σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι υπέρ του αυξημένου οξειδωτικού στρες [31]. Τόσο η περίσσεια σχηματισμού οξειδωτικών ενώσεων όσο και ο μειωμένος σχηματισμός αντιοξειδωτικών ενζύμων αυξάνουν σε αυτή την κατάσταση. Δεδομένου ότι οι ελεύθερες ρίζες έχουν πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (μόνο λίγα δευτερόλεπτα), είναι δύσκολο να εντοπιστούν στο αίμα. Επομένως, οι δείκτες του οξειδωτικού στρες, όπως προϊόντα υπεροξειδωσίας λιπιδίων, οξείδωση πρωτεϊνών και υδατανθράκων και οξείδωση νουκλεϊκού οξέος μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Αντισώματα της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης, F2-ισοπροστάνες, ακρολεΐνη και μαλονδιαλδεΰδη είναι προϊόντα υπεροξειδωσίας των λιπιδίων τα οποία αυξάνουν σημαντικά στο οξειδωτικό στρες [31]. Αντίθετα, τα επίπεδα αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση και η υπεροξειδάση της

γλουταθειόνης μειώνονται σε ασθενείς με ΧΝΝ [32]. Αυξημένα επίπεδα οξειδωτικών παραγόντων σε ασθενείς με ΧΝΝ πιστεύεται ότι οφείλονται επίσης στην αύξηση των ουραιμικών τοξινών.

Η συσχέτιση μεταξύ οξειδωτικού στρες και φλεγμονής συμμετέχει καθοριστικά στην προώθηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας/θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ [32]. Τα επίπεδα των F2-ισοπροστανών, που είναι δείκτες οξειδωτικού στρες, συσχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ως δείκτη φλεγμονής [31]. Το οξειδωτικό στρες ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες που οδηγούν στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών και ενεργοποίηση των μακροφάγων. Από την άλλη πλευρά, η φλεγμονή σχετίζεται επίσης με το παραγωγή ROS και επάγει το οξειδωτικό στρες στους ιστούς με ΧΝΝ. Επιπλέον, η πρόκληση αλλαγών στη λειτουργία της LDL χοληστερόλης και το οξειδωτικό στρες μπορεί να μειώσουν την ενεργοποίηση και τη σύνθεση του NO [32]. Τελευταίο αλλά όχι λιγότερο σημαντικό, τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος που παρατηρούνται στη ΧΝΝ σχετίζονται επίσης με διαταραχές των λιπιδίων [33-35].

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 ΣΤΟ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΣΤΗΝ ΧΝΝ

Η PCSK9 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ και στο νεφρό (36) και θεωρείται ένας νέος βιοδείκτης για το μεταβολισμό των λιπιδίων, ένας νέος

φαρμακολογικός στόχος για υπερχοληστερολαιμία. Αναστολή της PCSK9 μπορεί να είναι μία από τις επιλογές για τη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [37]. Η PCSK9 προκαλεί μείωση του αριθμού των υποδοχέων της LDL χοληστερόλης ενισχύοντας την αποδόμηση του ηπατικού υποδοχέα της LDL με συνέπεια την μειωμένη πρόσληψη της LDL χοληστερόλης, γεγονός που οδηγεί σε επακόλουθη αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων της LDL χοληστερόλης [37,38]. Επιπλέον, μελέτες έδειξαν ότι ο υποδοχέας της πολύ χαμηλής πυκνότητας των λιποπρωτεϊνών και ο υποδοχέας της απολιποπρωτεΐνης E2 ρυθμίζονται εν μέρει από την PCSK9 [39].

Τα επίπεδα PCSK9 φαίνεται να μην συσχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία ούτε προβλέπουν συμβάματα αγγειοσκληρυντικής καρδιακής νόσου (ASCVD) σε ασθενείς με ΧΝΝ [40, 41].

ΕΝΤΕΡΙΚΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

Το εντερικό μικροβίωμα έχει συνδεθεί με αλλαγές στο μεταβολισμό των λιπιδίων και, κατά συνέπεια, σε επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση. Σε μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ, παρατηρήθηκε δυσβιωτικό εντερικό περιβάλλον [42]. Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, αρκετά εντερικά βακτήρια αποδείχθηκε ότι είναι ικανά να παράγουν χολικά οξέα από τη δεξαμενή χολικών αλάτων του εντέρου, γεγονός που οδηγεί σε ηπατικές και συστηματικές προσαρμογές των λιπιδίων μέσω δράσης στους υποδοχείς του πυρήνα ή των συζευγμένων με την πρωτεΐνη G.

Επιπλέον, έλλειψη συγκεκριμένων βακτηριδίων που εμπλέκονται στη ζύμωση των μη αφομοιώσιμων υδατανθράκων θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια ωφέλιμων μεταβολητών, δηλαδή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας, τα οποία είναι σημαντικοί ρυθμιστές του μεταβολισμού των λιπιδίων [43]. Το Ν-οξειδίο τριμεθυλαμίνης (ΤΜΑΟ), προϊόν του εντερικού μικροβιώματος σχετίζεται με τον μεταβολισμό της χολίνης και L-καρνιτίνης, και έχει επίσης συσχετιστεί με προ-αθηροσκληρωτικά αποτελέσματα μέσω ρύθμισης της αντίστροφης μεταφοράς της χοληστερόλης, στο μεταβολισμό της χοληστερόλης και στην σύνθεση χολικού οξέος [44, 45]. Απώλεια των υπεύθυνων βακτηρίων για την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας λόγω ζύμωσης φυτικών ινών στο πλαίσιο της νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν ο στόχος διατροφικών παρεμβάσεων πλούσιων σε φυτικές ίνες. Αναστολή του ΤΜΑΟ με ιωδομεθυλοχολίνη έχει επίσης ευνοϊκό αποτέλεσμα όσο αφορά την νεφρική και καρδιαγγειακή έκβαση σε υπερλιπιδαιμικά ποντίκια που συνδυάστηκαν με σημαντικές μειώσεις των επιπέδων χοληστερόλης [46].

ΛΙΠΙΔΟΜΙΚΗ ΣΤΗΝ ΧΝΝ

Την τελευταία δεκαετία, έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες με σκοπό την εύρεση νέων βιοδεικτών ανίχνευσης της πρώιμης βλάβης της νεφρικής λειτουργίας. Η λιπιδομική μπορεί να οριστεί ως παγκόσμια μελέτη των λιπιδίων και της βιολογικής τους λειτουργίας εντός των ιστών. Εκτός από μια αναλυτική περιγραφή των μεταβολών των επιπέδων των λιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με

ΧΝΝ, η λιπιδομική ανάλυση μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο ως βιοδείκτης στη διάγνωση και την πρόγνωση των νεφρικών παθήσεων αλλά αποκαλύπτοντας και σημαντικές μεταβολές των λιπιδίων, που μπορεί να αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο [47]. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ, οι Chen *et al.* μελέτησαν τις αλλαγές στο λιπιδομικό προφίλ 180 ασθενών με προχωρημένη ΧΝΝ και 120 υγιών μαρτύρων και διαπίστωσαν ότι το ελεύθερο λιπαρό οξύ, το γλυκερολιπίδιο, και τα επίπεδα των γλυκεροφωσφολιπιδίων αυξήθηκαν στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου επισημαίνοντας ότι τα επίπεδα τριγλυκεριδίων είχαν θετική συσχέτιση με το ελεύθερο λιπαρό οξύ, το γλυκερολιπίδιο και τα επίπεδα των γλυκεροφωσφολιπιδίων, ενώ η ολική χοληστερόλη και ο eGFR είχαν αρνητική συσχέτιση με αυτά τα μοριακά επίπεδα. Η μελέτη έδειξε επίσης ότι το μειωμένο eGFR σχετίζεται με αυξημένο μεθυλοδεκανοϊκό οξύ και 3-οξοοκταδεκανοϊκό οξύ, τα οποία είναι και τα δύο κορεσμένα λιπαρά οξέα. Δεδομένου ότι πιστεύεται ότι τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων και κορεσμένων λιπαρών οξέων μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ, αυτά τα συγκεκριμένα λιπαρά οξέα θα μπορούσαν να είναι χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες σε ασθενείς με ΧΝΝ. Εκτός από λιπαρά οξέα, η ίδια μελέτη διαπίστωσε ότι η μείωση του eGFR συνδέεται επίσης με αύξηση του LPC (24: 1) και μείωση των επιπέδων PC (20: 2/24: 1), που είναι και τα δύο γλυκεροφωσφολιπίδια. Οι Reis *et al.* επισήμαναν ότι φωσφαδυλοχολίνη, πλασμενυλαιθανολαμίνη, σουλφατίδη, κεραμίδη, και τα επίπεδα θειικής

χοληστερόλης μπορεί να μειωθούν όσο αφορά την δομή της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με ΧΝΝ, ενώ τα τριακυλογλυκερίδια και τα επίπεδα N-ακυλταυρίνης μπορεί να αυξηθούν. Επομένως, αυτές οι αλλαγές θα μπορούσαν να προκαλέσουν αθηροσκληρωτική νόσο, και σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας παρόλο που οι φλεγμονώδεις δείκτες και τα επίπεδα οξειδωμένης LDL χοληστερόλης είναι φυσιολογικά [48].

Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση έδειξε επίσης, μεταβολές των λιπιδίων κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Οι De Gomez *et al.* βρήκαν ότι το παλμιτικό οξύ και τα επίπεδα μονοακόρεστων οξέων είναι αυξημένα, ενώ τα επίπεδα

πολυακόρεστων οξέων μειώνονται κατά την παρακολούθηση εντός 18 μηνών. Στον 30ο μήνα, τα επίπεδα στον ορό των παραπάνω οξέων ήταν πολύ πιο έκδηλα [49]. Ως εκ τούτου, πρόσφατες μελέτες τονίζουν τη σημασία της λιπιδιομικής ως νέου βιοδείκτη για νεφρικές παθήσεις και την ανίχνευση της απώλειας της νεφρικής λειτουργίας χωρίς καμία καθυστέρηση. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων.

Συμπερασματικά, η χρόνια νεφρική νόσος, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή έχουν άμεση σχέση με τις διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ και την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης, γεγονός που επιβάλλει την καλύτερη γνώση αυτών των μεταβολών για πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπιση τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cheng HT, Xu X, Lim PS, Hung KY. Worldwide epidemiology of diabetes-related end stage renal disease, 2000–2015. *Diabetes Care*. 2021; 44(1): 89–97
2. Kuznik, A., J. Mardekian, and L. Tarasenko. 2013. Evaluation of cardiovascular disease burden and therapeutic goal attainment in US adults with chronic kidney disease: an analysis of national health and nutritional examination survey data, 2001–2010. *BMC nephrology* 14: 132.
3. Vlagopoulos PT, Sarnak MJ: Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89: 587–611.
4. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 1998;81(4a):60b-5b.
5. Drueke TB, Nguyen Khoa T, Massy ZA, Witko-Sarsat V, Lacour B, Descamps-Latscha B. Role of oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia. *Kidney Int Suppl*. 2001;78:S114-9.
6. Ridker PM, MacFadyen J, Cressman M, Glynn RJ. Efficacy of rosuvastatin among men and women with moderate chronic kidney disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein: a secondary analysis from the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(12):1266-73.

7. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation*. 2004;110(12):1557-63.
8. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5(CD007784).
9. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29; 395(10225): 709–33
10. Hayer MK, Radhakrishnan A, Price AM, Liu B, Baig S, et al. Defining myocardial abnormalities across the stages of chronic kidney disease: a Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020Nov; 13(11): 2357–67.
11. Genovesi S, Boriani G, Covic A, Vernooij RWM, Combe C, Burlacu A, et al. Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. *Nephrol DialTransplant*. 2021 Feb 20; 36(3): 396–405.
12. Moradi H, Vaziri ND, Kashyap ML, Said HM, Kalantar-Zadeh K: Role of HDL dysfunction in end-stage renal disease: a double-edged sword. *J Ren Nutr* 2013; 23: 203–206.
13. Kanbay M, Afsar B, Siritopol D, Unal HU, et al: Endostatin in chronic kidney disease: associations with inflammation, vascular abnormalities, cardio-vascular events and survival. *Eur J Intern Med* 2016; 33: 81–87.
14. Vaziri ND: Role of dyslipidemia in impairment of energy metabolism, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 265–268.
15. Vaziri ND: Role of dyslipidemia in impairment of energy metabolism, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 265–268.
16. Ribeiro S, Faria Mdo S, Silva G, Nascimento H, et al: Oxidized low-density lipoprotein and lipoprotein(a) levels in chronic kidney disease patients under hemodialysis: influence of adiponectin and of a polymorphism in the apolipoprotein(a) gene. *Hemodial Int* 2012; 16: 481–490.
17. Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, Smoyer WE: Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 57–70.
18. Vaziri, N. D. 2003. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2003;63: 1964-1976.
19. Vaziri, N. D., T. Sato, and K. Liang. 2003. Molecular mechanisms of altered cholesterol metabolism in rats with spontaneous focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 63: 1756-1763.
20. Zewinger S, Speer T, Kleber ME, Scharnagl H, et al: HDL cholesterol is not associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 1073–1082.

21. Vaziri ND: Role of dyslipidemia in impairment of energy metabolism, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 265–268.
22. Vaziri ND: HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 37–47
23. Trevisan R, Dodesini AR, Lepore G: Lipids and renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(4 Suppl 2):S145–7.
24. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 24;51(25):2375-84.
25. Loeffler B, Heeren J, Blaeser M, Radner H, et al. Lipoprotein lipase-facilitated uptake of LDL is mediated by the LDL receptor. *J Lipid Res*. 2007;48(2):288–98
26. Liu D, Xu M, Ding LH, Lv LL, Liu H, Ma KL, et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome by mitochondrial reactive oxygen species: a novel mechanism of albumin-induced tubulointerstitial inflammation. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;57:7–19.
27. Han S, Vaziri ND, Gollapudi P, Kwok V, Mo-radi H: Hepatic fatty acid and cholesterol metabolism in nephrotic syndrome. *Am J Transl Res* 2013; 5: 246–253.
28. Vaziri ND: Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney Int* 2016; 90: 41–52.
29. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK: Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1246–1261.
30. Nitta K: Clinical assessment and management of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 522–529.
31. Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, Stenvinkel P, Wanner C, Zoccali C: Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272–1280.
32. Vaziri ND: Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol* 2004; 24: 469–473.
33. Teng F, Zhu R, Zou C, Xue Y, et al: Interaction between serum uric acid and triglycerides in relation to blood pressure. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 686–691
34. Peng TC, Wang CC, Kao TW, Chan JY, et al: Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in US adults. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 127596.
35. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AF, Hisatome I, et al.: Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: a five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol* 2018;pii:S0167-5273(17)37927-5.

36. Schmit D, Fliser D, Speer T. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(8):1266–71.
37. Nozue T: Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 895–907.
38. Fisher TS, Lo Surdo P, Pandit S, Mattu M, et al: Effects of pH and low density lipoprotein (LDL) on PCSK9-dependent LDL receptor regulation. *J Biol Chem* 2007; 282: 20502–20512.
39. Seidah NG, Awan Z, Chretien M, Mbikay M: PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014; 114: 1022–1036.
40. Morena M, le May C, Chenine L, Arnaud L, et al. Plasma PCSK9 concentrations during the course of nondiabetic chronic kidney disease: Relationship with glomerular filtration rate and lipid metabolism. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):87–93.
41. Rasmussen LD, et al. Association between circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and prognosis in patients with severe chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018
42. Ren Z, Fan Y, Li A, Shen Q, Wu J, Ren L, et al. Alterations of the human gut microbiome in chronic kidney disease. *Adv Sci*. 2020; 7(20): 2001936.
43. He J, Zhang P, Shen L, Niu L, et al. Short-chain fatty acids and their association with signalling pathways in inflammation, glucose and lipid metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17).
44. Warriar M, Shih DM, Burrows AC, Ferguson D, et al. The TMAO-generating enzyme flavin monooxygenase 3 is a central regulator of cholesterol balance. *Cell Rep*. 2015; 10(3): 326–38.
45. Canyelles M, Tondo M, Cedo L, Farras M, et al. Trimethylamine N-oxide: a link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10).
46. Zhang W, Miikeda A, Zuckerman J, Jia X et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 518.
47. Zhao YY, Vaziri ND, Lin RC: Lipidomics: new insight into kidney disease. *Adv Clin Chem* 2015; 68: 153–175.
48. Reis A, Rudnitskaya A, Chariyavilaskul P, et al: Top-down lipidomics of low density lipoprotein reveal altered lipid profiles in advanced chronic kidney disease. *J Lipid Res* 2015; 56: 413–422.
49. de Gomez Dumm NT, Giammona AM, Touceda LA, Raimondi C: Lipid abnormalities in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis. *Medicina (B Aires)* 2001; 61: 142–146

REVIEW

Disorders of lipids in chronic kidney disease: present and future. A review

E. Chelioti, G. Christofilidis, E. Theodoropoulou

Department of Nephrology, Tzaneio General Hospital of Piraeus, Greece

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is associated with dyslipidemia that includes high triglycerides, low HDL-cholesterol, and modified lipoprotein synthesis. Cardiovascular disease is the leading cause of death in CKD, especially in patients with end-stage renal disease. Therefore, treatments to reduce cardiovascular risk are urgently needed in CKD. Therapeutic strategies in this patient population aim at controlling modifiable cardiovascular risk factors, including dyslipidemia. The aim of the present review is the effect of renal impairment, oxidative stress and inflammation on the lipid profile of patients with CKD.

Keywords: chronic kidney disease, dyslipidemia, oxidative stress and inflammation

E. Chelioti, G. Christofilidis, E. Theodoropoulou. Disorders of lipids in chronic kidney disease: present and future. A review. Scientific Chronicles 2022; 27(1): 93-106
