

Niere und Fettstoffwechselstörungen

H.-J. GRÖNE¹, A. K. WALLI² und D. SEIDEL²

¹Institut für Pathologie, Universität Göttingen,

²Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern, Universität München

Niere und Fettstoffwechselstörungen. Nierenerkrankungen führen häufig zu einer Hyper- und Dyslipoproteinämie, die zusätzlich durch die konventionelle Therapie verstärkt werden können. Beim nephrotischen Syndrom ist unabhängig von seiner Ätiologie besonders die Plasmacholesterinkonzentration, aber auch die der Triglyzeride erhöht. Patienten mit Niereninsuffizienz und Dialyse weisen in 30–50% eine Dyslipoproteinämie – meist mit ausgeprägter Hypertriglyzeridämie – auf. Während chronischer Hämodialyse vermögen hohe Dosen unfraktionierten Heparins einen Mangel an postheparinlipolytischer Aktivität zu induzieren und eine Dyslipoproteinämie zu verstärken. Unter Immunsuppression und/oder Glukokortikoiden finden sich bei bis zu 40% nierentransplantierte Patienten Hypercholesterinämien mit unterschiedlichem Phänotyp, die das atherogene Risiko nach Nierentransplantation weiter erhöhen. Neuere Beobachtungen bei genetisch bedingten und erworbenen Hyperlipoproteinämien zeigen, daß erhöhte Plasmalipidkonzentrationen die Niere selbst schädigen und eine Glomerulosklerose hervorrufen können.

Schlüsselwörter: Lipoproteine – Niereninsuffizienz – Dialyse, Transplantation – glomeruläre Lipidosen.

Renal disease and plasma lipids. Renal diseases often are associated with hyper- and dyslipoproteinemias. Total serum cholesterol concentrations and triglycerides are increased in nephrotic syndrome independent of its etiology. 30–40% of patients with renal insufficiency and on chronic dialyses show hypertriglyceridemia and dyslipoproteinemia. During chronic hemodialysis high doses of unfractionated heparin depletes postheparin lipolytic activity and aggravates dyslipoproteinemia. Up to 40% of renal transplant patients demonstrate hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia during immuno suppression with glucocorticoids and cyclosporin A. More recent observations in genetically determined and acquired hyperlipidemias convincingly demonstrate that lipids can damage the kidney and lead to glomerulosclerosis.

Key words: Lipoproteins – renal insufficiency – dialysis, transplantation – glomerular lipodosis.

Einführung

Kardiovaskuläre Komplikationen bis hin zum tödlichen Myokardinfarkt stellen eine gefürchtete und leider häufige Komplikation verschiedenster Nierenerkrankungen dar; ein Umstand, der durch die Möglichkeit der Dauerbehandlung der terminalen Niereninsuffizienz mit der Dialyse oder der Nierentransplantation heute eine besondere klinische Relevanz erhalten hat [34, 46].

In Übereinstimmung zeigen die wichtigsten Ergebnisse der klinischen, epidemiologischen und experimentellen Atheroskleroseforschung, daß es sich bei der Atherogenese um ein sehr komplexes, multifaktorielles Geschehen handelt, in dem allerdings das Plasmacholesterin und speziell das Cholesterin der Lipoproteine in der Dichteklasse $d < 1,063$ g/ml eine besonders wichtige Rolle spielt. Es ist im wesentlichen das Cholesterin der Low Density Lipoproteine (LDL) oder deren Vorstufen, der Intermediate Density Lipoproteine (IDL), bzw. das Cholesterin von Chylomikronen-Remnants, das sich in einer langen Kette pathogenetisch wirksamer Mechanismen in der Gefäßwand ablagert und zu atherosklerotischen Plaques führt. Durch den Kenntniszuwachs in der Charakterisierung des Lipoproteinsystems, dessen Stoffwechsel und der Interaktion einzelner Lipoproteinklassen untereinander sowie mit unterschiedlichen Organen, bzw. Zellklassen hat sich der Einblick in die zellulären und molekularen Mechanismen der Atherogenese, besonders bei den primären Hyperlipoproteinämien, im letzten Jahrzehnt erheblich vertieft. Die Ursachen der kardiovaskulären Komplikationen mögen sich zwar bei unterschiedlichen Nierenerkrankungen zumindest teilweise voneinander unterscheiden, auch sind Unterschiede zu den primären Fettstoffwechselstörungen wahrscheinlich, dennoch verdienen die Dyslipoproteinämien im Verlauf von Nierenerkrankungen in Anbetracht neuer, diagnostischer und insbesondere therapeutischer Möglichkeiten mit Recht heute große Aufmerksamkeit.

Die vorgelegte Übersicht soll entsprechend dem Schwerpunktthema dieses Heftes in gestraffter Form Erkenntnisse zu dem Bild und den Ursachen der Fettstoffwechselstörung im Verlauf von Nierenerkrankungen darstellen. Es ist darüber hinaus ein Anliegen darzulegen, daß es unseres Erachtens heute keinen Zweifel mehr daran geben kann, daß Fettstoffwechselstörungen auf die Niere selbst, ihre Funktion und ihre Struktur einen entscheidenden Einfluß nehmen können.

Dyslipoproteinämie bei Nierenerkrankungen

Während die Hypercholesterinämie beim nephrotischen Syndrom seit langem beobachtet und obliegt ist, findet man bei etwa 50% aller Patienten im

Verlauf einer chronischen Nierenerkrankung eine Hyperlipidämie, die meist durch eine Hypertriglyzeridämie gekennzeichnet ist. Das Ausmaß der Hypertriglyzeridämie korreliert oft gut mit den Plasmakreatininkonzentrationen. Die stärkste Triglyzeridanreicherung findet sich im Bereich der Lipoproteine mit sehr niedriger Dichte, was meist zu dem Muster einer Typ-IV-Hyperlipoproteinämie im Elektropherogramm der Lipoproteinelektrophorese führt. Die High Density Lipoprotein- (HDL) oder α -Lipoproteinkonzentrationen sind in der Regel deutlicher vermindert als man aufgrund der Erhöhung der Plasmatriglyzeride, bzw. der Prä- β -Lipoproteine erwarten würde.

Wie bei vielen anderen Formen sekundärer Hyperlipoproteinämien sind die Basismechanismen, die bei Nierenerkrankungen zur Dyslipoproteinämie führen, bisher nur zum Teil verstanden. Eine gesteigerte Produktion, verminderte Klärungsmechanismen, eine abnorme Partikelzusammensetzung der Lipoproteine und in der Folge eine gestörte Lipolyse im Plasmapool wurden beschrieben und können für einige der beobachteten Phänomene verantwortlich sein. Die postheparinlipolytische Aktivität ist häufig durch Inhibitoren eingeschränkt oder in der Folge einer Heparintherapie vermindert. Zusätzlich sind die Lipidstoffwechselstörungen bei Nierenerkrankungen oft mit Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels verknüpft. Eine abnorme Glukosetoleranz nach intravenöser Glukosegabe ist bei chronisch Nierenkranken in aller Regel von einem unerwartet starken und lang anhaltenden Abfall der Konzentration der freien Fettsäuren im Plasma gefolgt. Eine Störung der Insulin-Freisetzung und -Synthese ebenso wie das Auftreten von Insulinantagonisten scheinen in bestimmten Formen der chronischen Niereninsuffizienz wenigstens teilweise verantwortlich für die exzessive hepatische Triglyzeridsynthese zu sein. Die VLDL-Synthese scheint allerdings auch als Ausdruck der Kompensation in einem direkten Zusammenhang zum Proteinverlust zu stehen [26, 31]. Es ist möglich, daß mehrere dieser Mechanismen gemeinsam das wechselnde Bild der Dyslipoproteinämie bei Nierenerkrankungen hervorrufen. Schließlich kann heute kein Zweifel mehr darüber bestehen, daß auch notwendige therapeutische Maßnahmen bei Nierenkrankheiten eine Hyperlipidämie auslösen oder eine bestehende verstärken können. Hierzu zählt neben Heparin insbesondere eine Glukokortikoid-Therapie sowie die Therapie mit Immunsuppressiva.

Dyslipoproteinämie bei nephrotischem Syndrom

Beim nephrotischen Syndrom liegen die Gesamtcholesterinkonzentrationen obligat, häufig auch die Triglyzeride über der

Norm und können für das Cholesterin Werte bis 400 mg/dl, für die Triglyzeride Werte bis 300 mg/dl erreichen. Entsprechend finden sich Lipoproteinmuster vom Phänotyp IIa, IIb, seltener vom Typ III oder Typ IV. Daher sind die Apoprotein-B-reichen Lipoproteine VLDL, IDL und LDL meist deutlich über der Norm erhöht. Neben dem Anstieg des Apo B werden erhöhte Konzentrationen des Apo CIII, einem Inhibitor der Lipoproteinlipase (LPL), aber nur ein geringer Anstieg des Apoprotein CII, dem Aktivator der LPL, gefunden [17, 24, 39]. Das Apoprotein E, welches für die hochaffine Bindung der Lipoproteine an die B/E-Rezeptoren verantwortlich ist, findet sich ebenfalls häufig leicht erhöht. Obwohl die High Density Lipoproteine (HDL), gemessen als HDL-Cholesterin, und dessen hauptsächliches Apoprotein, das Apo AI, selten erhöht, gelegentlich vermindert sind, ändert sich die Verteilung der HDL-Subklassen in einer atherogenen Richtung ($HDL_2 < HDL_3$) [39]. Der schädigende Einfluß des gestörten Lipoproteinmusters ist in seiner klinischen Relevanz sowohl vom Ausmaß als auch von der Dauer des nephrotischen Syndroms abhängig.

Die pathogenetischen Mechanismen, die zur Dyslipoproteinämie beim nephrotischen Syndrom führen, sind nur teilweise geklärt. Die primäre Alteration des nephrotischen Syndroms, die Störung des glomerulären Filters, ist als auslösender Mechanismus sicher bedeutsam. Es wurde postuliert, daß die mit starker Proteinurie einhergehende Hypalbuminämie und die potentielle Hyposmolalität des Serums zu einer kompensatorisch verstärkten Synthese hochmolekularer Proteine, wie z. B. der Apoproteine, besonders des Apo B (Molekulargewicht >550000 Dalton), führen kann. In der Folge wird allgemein eine Steigerung der hepatischen Triglyzerid- und entsprechend VLDL-Synthese angenommen. Die erhöhten LDL- und VLDL-Konzentrationen können jedoch auch oder zusätzlich durch eine unzureichende hepatische Clearance aller Lipoproteine der Dichte $<1,063$ g/ml bedingt sein. Weiterhin führt die verminderte Aktivität des lipolytischen Systems im Plasma, besonders die der hepatischen Triglyzeridlipase und der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) zu einer Störung des Lipoproteinsystems, was als Ursache der Anreicherung von Chylomikronen und IDL gelten kann. Der Verlust von Cholesterin, besonders in Form der HDL und der einiger Apoproteine (bes. des AI) mit dem Harn ist wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung [26, 40]. Das Lipoprotein a (Lp[a]), das in neuerer Zeit in die Gruppe der koronaren Risikofaktoren eingereiht wird, scheint beim nephrotischen Syndrom zwar nicht obligat, aber gelegentlich doch erhöht zu sein [25, 27]. Die Ursachen hierfür sind unbekannt.

Substanzen mit starkem Einfluß auf die hepatische Cholesterinsynthese, die HMG-CoA-Reduktasehemmer, haben sich, ebenso wie bei den primären Hyperlipoproteinen, auch beim nephrotischen Syndrom als überaus wirksam zur Korrektur erhöhter LDL-Konzentrationen im Plasma erwiesen. Die endgültige Bestätigung, ob diese Normalisierung auch einen positiven Einfluß auf den Verlauf der Krankheit selbst nimmt, steht noch aus.

Dyslipoproteinämie bei Niereninsuffizienz und Dialyse

Besonders junge niereninsuffiziente Patienten zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko, frühzeitig einen Myokardinfarkt zu

erleiden. Das relative Risiko ist bei 15–34-jährigen Patienten mit Urämie und Dialysetherapie um mehr als 170mal höher als in der Normalbevölkerung. Im Verlauf der Dialysebehandlung gleicht sich jedoch dieses Risiko dem der Normalbevölkerung weitgehend an, so daß der Prädialysezeit der Krankheit ein wesentliches gefäßschädigendes Moment zuzukommen scheint. Neben anderen vaskulären Risikofaktoren, wie der arteriellen Hypertonie, der Hyperurikämie und dem Hyperparathyreoidismus zählen Fettstoffwechselstörungen heute sicher zu den koronaren Risikofaktoren auch dieser Gruppe von Patienten. Unabhängig von der renalen Grunderkrankung weisen bis zu 50% aller Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dyslipoproteinämie auf; nur in etwa 10–15% ist diese mit einer Hypercholesterinämie, häufiger mit einer Hypertriglyzeridämie assoziiert [11].

Dyslipoproteinämien werden schon ab einer 40%igen Reduktion der glomerulären Filtrationsrate beobachtet, lange bevor die Patienten dialysepflichtig werden [21]. Die Gesamt-Triglyzeridkonzentration und entsprechend die Triglyzeride in den VLDL und LDL sind erhöht. Die Gesamt-Cholesterinkonzentration ist meist normal oder nur leicht erhöht; HDL-Cholesterin ist oft geringfügig erniedrigt [5, 6, 37]. Die Apoproteine zeigen sowohl Abweichungen in ihrer Verteilung über das Lipoproteinspektrum als auch in ihrer Konzentration. Apo CII ist meist vermindert, Apo CIII erhöht; Apo B und Apo AII meist normal; Apo AI und Apo E oft leicht erniedrigt. Das Apo E findet sich bei elektrophoretischer Trennung im β -Bereich; es ist dann Apoproteinkomponente der β -VLDL und ruft damit den Phänotyp einer Typ-III-Hyperlipoproteinämie hervor [6]. Das Apoprotein B-48, welches sich normalerweise fast ausschließlich in den Chylomikronen findet, ist bei Dialysepatienten, ebenso wie Apo E, auch in der LDL-Dichteklasse nachweisbar [41]. Sowohl die qualitativen als auch die quantitativen Abweichungen des Lipoproteinsystems von der Norm bleiben meist auch nach Dialysebehandlung weiter bestehen, können sich sogar verstärken.

Die Mehrzahl der Untersuchungen bestätigen, daß bei der chronischen Niereninsuffizienz besonders bei Dialysepatienten weniger die gesteigerte Lipoproteinproduktion als vielmehr ein gestörter Klärmechanismus die vielfältigen Formen der Dyslipoproteinämie hervorruft. Die Anreicherung von Remnantpartikeln, die verminderte Abbauraten (fractional catabolic rate [FCR]) von Chylomikronen-ähnlichen Partikeln (Intralipid) und die erniedrigte Aktivität von LPL, hepatischer Triglyzeridlipase und LCAT sprechen hierfür [36]. Patienten mit Peritonealdialyse, insbesondere mit chronischer ambulanter Peritonealdialyse (CAPD), scheinen durch die hohe Glukosebelastung ein weiteres atherogenes Risiko zu erfahren [4, 47]. Unter CAPD wird darüber hinaus häufig ein Anstieg des Apo B bei gleichzeitigem Abfall von HDL beobachtet. Der relativ selektive kontinuierliche Verlust von HDL über die Peritonealmembran mag zusätzlich das atherogene Risiko dieser Patienten verstärken. Die Hypertriglyzeridämie niereninsuffizienter Patienten nimmt unter Hämodialyse in etwa 20% der Fälle deutlich zu, mit einem gleichzeitigen Anstieg des Prä- β -Cholesterins (VLDL-Cholesterin) [4]. Die hohen Heparindosen, die bei der Dialysebehandlung erforderlich sind, führen zu einer ständigen Freisetzung von postheparin lipolytischer Aktivität und bereiten so eine heparininduzierte Lipasedefizienz mit konsekutiv einge-

schränkter Clearance triglyzeridreicher Lipoproteinpartikel aus der Zirkulation [49]. Niedermolekulares Heparin (LMW) stimuliert die Plasmalipaseaktivität weit weniger als unfraktioniertes Heparin [44] und stellt damit heute unseres Erachtens das Antikoagulans der Wahl bei der Dialyse dar [49]. Zusammen mit den anderen Atherosklerose-Risikofaktoren ist die Dyslipoproteinämie bei chronischem Nierenversagen, insbesondere bei dialysepflichtigen Patienten, sicherlich ein wesentlicher und kausaler Faktor für die akzelleriert ablaufende Atherosklerose und wird damit zur hauptsächlichlichen Todesursache dieser Patienten.

Dyslipoproteinämie bei Nierentransplantation

Lipidstoffwechselstörungen bei nierentransplantierten Patienten treten häufig auf. Die Frequenz und Qualität der Dyslipoproteinämien bei Transplantierten unterscheiden sich von der bei der chronischen Niereninsuffizienz und der dialysepflichtigen Urämie deutlich. Bei den Transplantationsdyslipoproteinämien ist zu beachten, daß sich das Lipidmuster nach der Transplantation zeitabhängig verändern kann [2, 28, 32]. Alter, Körpergewicht und Serumlipidkonzentration vor der Transplantation, Urinproteinexkretion, Serumkreatinin und Schleifendiuretika scheinen unabhängige Assoziationsmarker für eine Post-Transplantationshyperlipoproteinämie zu sein [28]. Wenn auch nicht eindeutig bestätigt, so spricht doch vieles dafür, daß sowohl die Steroid- als auch die Cyclosporin-A-Behandlung nach Transplantation einen erheblichen Einfluß auf die sich entwickelnde Hyperlipoproteinämie nehmen [7]. Die kombinierte Cyclosporin-A/Prednison-Therapie führt bei fast jedem zweiten Patienten zur Ausbildung einer massiven Hypercholesterinämie [51].

Die Atherosklerose folgt auch bei nierentransplantierten Patienten sicherlich einem multifaktoriellen Mechanismus, der durchaus Unterschiede zu der Atherogenese auf dem Boden einer primären Hyperlipoproteinämie zeigen mag. Auch ist der Einfluß besonders der immunsuppressiv induzierten Hyperlipidämie auf die Atherosklerose und das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten heute noch nicht beurteilbar. Die gute klinische Erfahrung mit der Maximalbehandlung der Fettstoffwechselstörungen im Rahmen der sekundären Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen spricht aber eindeutig für die Notwendigkeit der Beachtung und nach Möglichkeit Korrektur der Dyslipoproteinämie in der Langzeitbehandlung nach Nierentransplantation.

Schädigende Wirkung von Lipiden auf die Niere

Seit den eingehenden morphologischen Mikropunktionsuntersuchungen von Brenner und Mitarbeitern ist der schädigende Einfluß verschiedener Faktoren auf Glomeruli und Nierenfunktion allgemein akzeptiert [9]. Hiernach führen bei reduzierter Nierenmasse eine proteinreiche Nahrung, ein Diabetes mellitus sowie eine arterielle Hypertonie zu einer glomerulären Hyperfunktion und Glomerulosklerose. Es können jedoch nicht nur hämodynamische, sondern auch metabolische Faktoren eine Glomeruloskle-

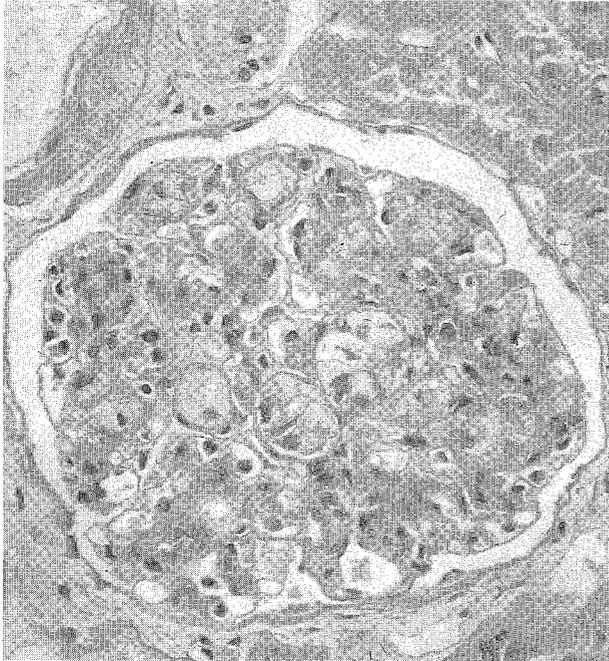


Abb. 1a Glomerulus eines cholesterinreich ernährten Kaninchens mit zahlreichen intra- und extrakapillären Schaumzellen.

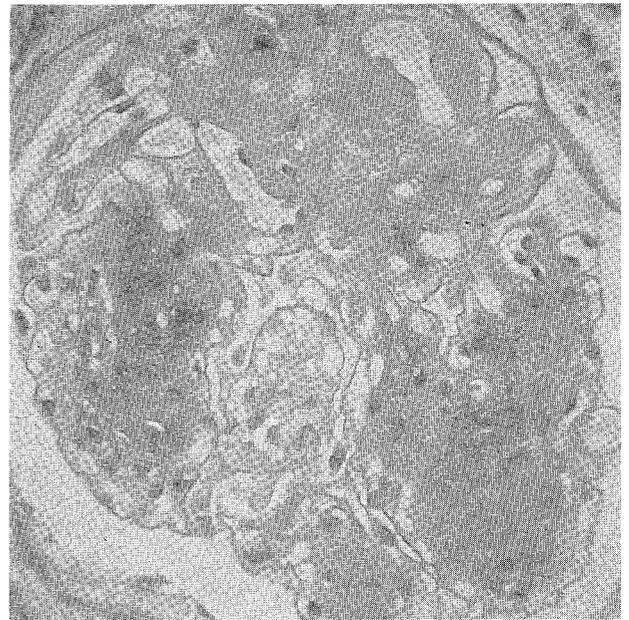


Abb. 1c Noduläre diabetische Glomerulosklerose einer 45jährigen Frau mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie Typ IIb. Fettspeichernde Zellen intra- und extrakapillär.



Abb. 1b Sklerose eines Schlingenkonvolutanteils in einem Glomerulus einer cholesterinreich ernährten Ratte mit Endothelschaumzelle.

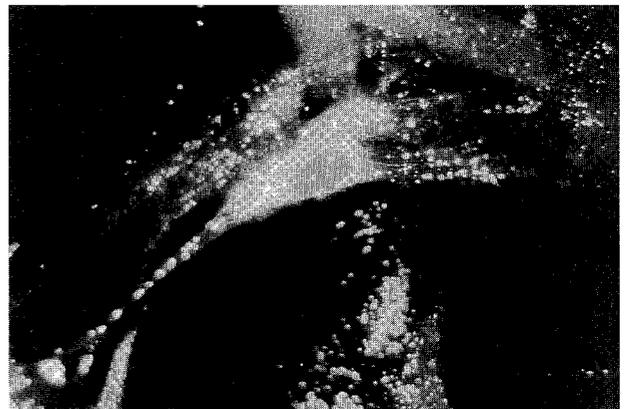


Abb. 1d Aufnahme von Fluoreszenzfarbstoff-markiertem LDL über spezifische Rezeptoren in eine mesangiale Zelle des Menschen.

rose mit Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose bedingen [38].

Verschiedene andere und unsere Arbeitsgruppe haben tierexperimentelle und In-vitro-Versuche durchgeführt, die zeigen, daß eine chronische Dyslipoproteinämie die Niere strukturell und funktionell schädigen kann [12, 19, 22]. In gesunden jungen Ratten induziert eine cholesterinreiche Nahrung eine Glomerulosklerose. Diese kann synergistisch durch eine reduzierte Nierenmasse, z. B. Uninephrektomie,

5/6-Nierenresektion oder eine arterielle Hypertonie [19, 38] verstärkt werden. In übergewichtigen diabetischen Zucker-Ratten geht eine Hyperlipidämie der fokalen und segmentalen Glomerulosklerose voraus [12]. Auch in Meerschweinchen und Kaninchen (Abb. 1a, b) kann durch cholesterinreiche Nahrung eine glomeruläre Fettspeicherung und Sklerose induziert werden [1, 15, 53]. Clofibrat-Therapie führt in hyperlipidämischen Zucker-Ratten und 5/6-nephrektomierten Ratten zu einem Abfall des Plasma-Chole-

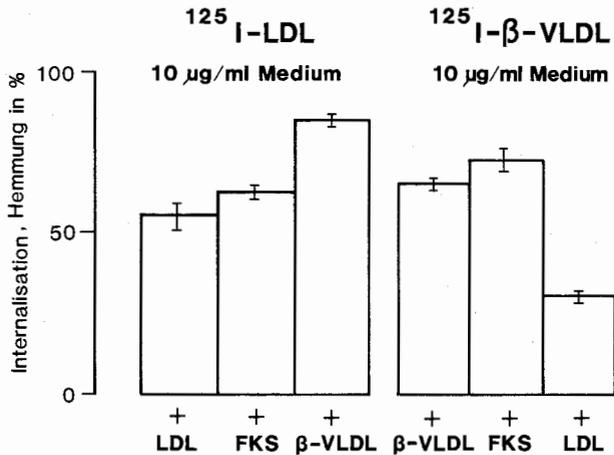


Abb. 2a Apo E-haltiges β-VLDL- und Kälberserum (FKS) inhibiert die Aufnahme von VLDL und die von LDL, während LDL kaum die Aufnahme von β-VLDL in mesangiale Zellen des menschlichen Glomerulus hemmt. Apo E-haltige Lipoproteine, die bei vielen Nierenerkrankungen vermehrt vorliegen, werden bevorzugt von glomerulären Zellen aufgenommen. (Internalisierung wurde als Maß für die Lipoproteinaufnahme genommen).

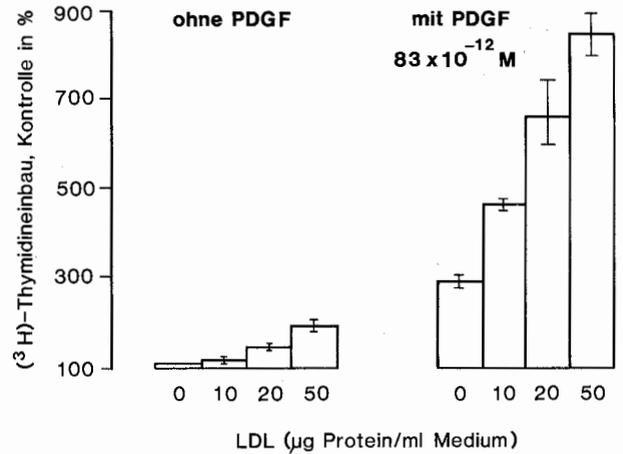


Abb. 2b Humanes LDL führt zu einer Proliferation von humanen mesangialen Zellen (gemessen durch nukleäre ³H-Thymidininkorporation) insbesondere im Verbund mit PDGF (Platelet-Derived-Growth-Factor).

sterins und zu einer Verringerung der Glomerulosklerose [29, 30].

Die Mechanismen der cholesterininduzierten Glomerulosklerose sind letztlich nicht geklärt; es gibt jedoch mehrere lipoproteinvermittelte glomeruläre Effekte, die die Pathogenese der lipidinduzierten Glomerulosklerose zumindest teilweise erklären können. Bei physiologischem pH lagern sich VLDL und LDL an negativ geladene Glykosaminoglykane, die Bestandteile der glomerulären Basalmembran sind [23]. Dies könnte die erhöhte Permeabilität der glomerulären Basalmembran mit Proteinurie und Überladung glomerulärer viszeraler Deckzellen mit Proteinen, die am Anfang der lipidverursachten glomerulären Veränderungen beobachtet werden, erklären (Abb. 1c).

Nahezu alle Zelltypen können Lipide speichern. So haben wir an glomerulären epithelialen und mesangialen Zellen des Menschen zeigen können, daß Lipoproteine receptorspezifisch aufgenommen und abgebaut werden (Abb. 1d) [18]. Apo-E-haltige Lipoproteine werden mit der höchsten Affinität auch bevorzugt vor LDL aufgenommen (Abb. 2a). Dies erscheint deshalb wichtig, weil im Tierexperiment allein durch eine Erhöhung von VLDL und damit Apo-E-assoziierten Cholesterins eine Vernarbung von Glomeruli erreicht werden kann [18, 19]. Wie bereits dargestellt, sind Apo-E-haltige cholesterinreiche Lipoproteine mit intermediärem Charakter häufig bei Dyslipoproteinämien von Nierenkranken vorhanden. Die Abbildung 2a zeigt, daß Apo-E-haltige Medien (FKS) und Lipoproteine (β-VLDL) die Aufnahme von LDL sehr

effektiv hemmen, während das Apo-B-haltige LDL dies für Apo-E-haltige Lipoproteine nicht kann.

Die Glomerulosklerose ist eng mit einer Zunahme mesangialer Zellen assoziiert. Die Proliferation von mesangialen Zellen kann durch cholesterinhaltige Lipoproteine gefördert werden und dies umso mehr, wenn gleichzeitig andere Wachstumsfaktoren, z. B. Plättchenwachstumsfaktor (PDGF) vorhanden sind (Abb. 2b) [20]. PDGF wird von mesangialen Zellen und von Makrophagen, die vermehrt lipidgeschädigte Glomeruli infiltrieren, synthetisiert. Lipoproteine können somit primär durch Proliferationsreize und strukturelle Läsionen (glomeruläre Basalmembran, viszerale Epithelzellen) und in einem späteren Stadium auch durch Schaumzellbildung zur Entstehung einer Glomerulosklerose beitragen.

Es stellt sich damit berechtigt die Frage, inwieweit es konkrete Anhaltspunkte dafür gibt, daß auch beim Menschen Dys- und Hyperlipoproteinämien eine Nierenschädigung verursachen können. Hierfür gibt es unseres Erachtens durchaus Beispiele. Einerseits bei genetisch bedingten Fettstoffwechselstörungen, andererseits bei erworbenen Dyslipoproteinämien [3, 14, 33, 48, 50].

Eine gut untersuchte genetische Erkrankung ist die familiäre LCAT-Defizienz [42]. Dieses Enzym wird von der Leber synthetisiert und ist am Metabolismus triglyzeridreicher Lipoproteine sowie am sogenannten »Reverse Cholesterol Transport«, dem Abtransport von Cholesterin aus peripheren Zellen mit Hilfe von HDL, beteiligt. Patienten mit dieser

seltenen Erkrankung weisen eine kombinierte Hypercholesterinämie/Hypertriglyzeridämie auf. Die Hypertriglyzeridämie ist deutlicher als die Hypercholesterinämie ausgeprägt und selbst die Phospholipide sind bei diesen Patienten im Plasma meist erhöht. Die Apoprotein- und Lipidkomposition zeigt bei fast allen Lipoproteinklassen eine drastische Abweichung von der Norm. Die häufigsten klinischen Zeichen sind eine Anämie, Corneatrübungen, eine Proteinurie, die später in eine Niereninsuffizienz übergehen kann. Fetteinlagerungen in Niere, Milz, Leber und Knochenmark werden beobachtet. Wie zu erwarten, bilden nichtverestertes Cholesterin und Phospholipide die Hauptmasse der Fettablagerungen. Bei der LCAT-Mangelkrankheit konnte durch sequentielle Nierenbiopsien überzeugend gezeigt werden, daß Fetteinlagerungen in allen glomerulären Zellen, Endothel, Mesangium und viszerale Deckzellen und in glomerulären Basalmembranen einer Glomerulosklerose und letztlich der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz vorausgehen und auch in einer transplantierten Niere schon wenige Monate nach Transplantation beobachtet werden können. Fettablagerungen wurden bisher z. B. in Skleroseherden oder bei fokaler und segmentaler Glomerulosklerose als degeneratives Epiphänomen gedeutet, ohne daß ihm eine pathophysiologische Bedeutung zugemessen wurde. Die neueren Beobachtungen an humanen Nierenbiopsien, besonders bei genetischen Farbstoffwechselstörungen, haben aber wahrscheinlich Modellcharakter für einen allgemein gültigen pathogenetischen Mechanismus und lassen zusammen mit den experimentellen Untersuchungen zur lipidinduzierten Glomerulosklerose an einen klinisch relevanten Einfluß von Dyslipoproteinämien auf die Niere selbst denken.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß Nierenerkrankungen, Urämie, Dialyse und Nierentransplantation in mehr als der Hälfte aller Patienten zu Dys- und Hyperlipoproteinämien führen und als bedeutsamer atherogener Risikofaktor anzusehen sind. Diese sekundären Fettstoffwechselstörungen werden nicht selten durch die notwendige Behandlung (Heparin, Cyclosporin A, Glukokortikoide etc.) verstärkt, in einigen Fällen unter Umständen erst induziert. Chronische Dyslipoproteinämien von Patienten mit oder ohne kompensierte Niereninsuffizienz können wahrscheinlich über das koronare Risiko hinaus eine Glomerulosklerose mit Verschlechterung der Nierenfunktion fördern. Aus beiden Gründen scheint eine chronische Dys- oder Hyperlipoproteinämie behandlungsbedürftig. Wie bei allen therapeutischen Maßnahmen hat auch bei der Behandlung der sekundären Fettstoffwechselstörungen im Verlauf von Nierenerkrankungen die Aggressivität der Therapie in einem angemessenen Verhältnis zur Prognose und der Lebensqualität des Patienten zu stehen.

LITERATUR

- [1] *Al-Shebeb T, J. Frohlich, A. B. Magil*: Glomerular disease in hypercholesterolemic guinea pigs. A pathogenetic study. *Kidney Int.* 33, 498–507 (1983).
- [2] *Allegra V, G. Mengozzi, A. Vasile*: Lipoprotein lipids and apoproteins in healthy renal transplant recipients. *Nephron* 51, 276–277 (1989).
- [3] *Amatruda J. M., S. Margoli, G. M. Hutchins*: Type III hyperlipoproteinemia with mesangial from cells in renal glomeruli. *Arch. Pathol.* 98, 51–54 (1974).
- [4] *Armstrong V. W., C. Fuchs, F. Scheler*: Biochemical studies on patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Klin. Wochenschr.* 58, 1065–1069 (1980).
- [5] *Attman P. O., A. Gustafson, P. Alaupovic, C.-S. Wang*: Effect of protein-reduced diet on plasma lipids, apolipoproteins and lipolytic activities in patients with chronic renal failure. *Am. J. Nephrol.* 4, 92–98 (1984).
- [6] *Attman P. O., P. Alaupovic, A. Gustafson*: Serum apolipoprotein profile of patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 32, 368–375 (1987).
- [7] *Ballantyne C. M., E. J. Podet, W. P. Patsch, Y. Harati, V. Appel, A. M. Gotto, J. B. Young*: Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *J. Am. Med. Ass.* 262, 53–56 (1989).
- [8] *Boston A. J., D. Shemin*: Abnormalities of lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 324, 697 (1991).
- [9] *Brenner B. M.*: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am. J. Physiol.* F249, 324–337 (1987).
- [10] *Chan M. K., Z. Varghese, J. W. Persaud, J. F. Moorhead*: Postheparin hepatic and lipoprotein lipase activities in nephrotic syndrome. *Aust. N. Z. J. Med.* 14, 841–847 (1984).
- [11] *Chan M. K., Z. Varghese, J. F. Moorhead*: Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int.* 19, 625–637 (1981).
- [12] *Diamond J. R.*: Effects of dietary interventions on glomerular pathophysiology. *Am. J. Physiol.* 258, F1–8 (1990).
- [13] *Falk W. P., J. N. McCormick, J. R. Gookman, C. F. Piel*: Glomerular β -lipoprotein in childhood renal diseases. *Scand. J. Immunol.* 3, 365–371 (1974).
- [14] *Faraggiana T, J. Churg*: Renal lipidoses. *Hum. Pathol.* 18, 661–679 (1987).
- [15] *French S. W., W. Yamanaka, R. Ostwald*: Dietary induced glomerulosclerosis in the guinea pig. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 83, 204–210 (1967).
- [16] *Fuchs C., V. W. Armstrong, P. Cremer, H. V. Henning, H. Wieland, E. Quellhorst, D. Seidel*: An investigation of the lipoprotein profiles of patients on hemofiltration as compared to those on hemodialysis and intermittent peritoneal dialysis. *Cont. Nephrol.* 32, 92–96 (1982).
- [17] *Gherardi E. et al.*: Relationship among the concentrations of serum lipoproteins and changes in their chemical composition in patients with untreated nephrotic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 7, 563–570 (1977).

- [18] Gröne H.-J. et al.: Receptor mediated uptake of apo B and apo E rich lipoproteins by human glomerular epithelial cells. *Kidney Int.* 37, 1449–1459 (1990).
- [19] Gröne H.-J., A. K. Walli, E. Gröne, F. Niedmann, J. Thiery, D. Seidel, U. Helmchen: Induction of glomerulosclerosis by dietary lipids. *Lab. Invest.* 60, 433–446 (1989).
- [20] Gröne H.-J. et al.: Effect of low density (LDL) and beta very low density (β VLDL) lipoproteins on PDGF mRNA expression and DNA synthesis in human mesangial cells. *JASN* 1, 455 (1990).
- [21] Grützmacher P., W. März, B. Peschke, W. Gross, W. Schoeppe: Lipoproteins and apolipoproteins during the progression of chronic renal disease. *Nephron* 50, 103–111 (1988).
- [22] Hörl W. H. et al.: Endocrine and metabolic abnormalities following kidney transplantation. *Klin. Wochenschr.* 67, 907–918 (1989).
- [23] Iverius P.-H.: The interaction between human plasma lipoproteins and connective tissue glycosaminoglycans. *J. Biol. Chem.* 247, 2607–2613 (1972).
- [24] Joven J. et al.: Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 323, 579–584 (1990).
- [25] Joven J., C. Villabona, E. Vilella, L. Masana, J. M. Limó: Abnormalities of lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 324, 697 (1991).
- [26] Jünger D. et al.: Relation of hyperlipidemia in serum and loss of high density lipoproteins in urine in the nephrotic syndrome. *Clinica Chimica Acta* 168, 159–167 (1987).
- [27] Karadi I., L. Romics, G. Palos: Lp(a) lipoprotein concentration in serum of patients with heavy proteinuria of different origin. *Clin. Chem.* 35, 2121–2123 (1989).
- [28] Kasiske B. L., A. J. Umen: Persistent hyperlipidemia in renal transplant patients. *Medicine* 66, 309–316 (1987).
- [29] Kasiske B. L., M. P. O'Donnell, M. P. Cleary, W. F. Keane: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int.* 33, 6671–6672 (1988).
- [30] Kasiske B. L. et al.: Pharmacologic treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in rat 5/6 nephrectomy model of chronic renal failure. *Circ. Res.* 62, 367–374 (1988).
- [31] Kaysen G. A. et al.: Mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab. Invest.* 54, 479–498 (1986).
- [32] Kobayashi N. et al.: De novo development of hypercholesterolemia and increased HDL-cholesterol: apoprotein of A1 ratio in patients with chronic renal failure following kidney transplantation. *Proc. EDTA* 19, 505–509 (1982).
- [33] Koitabashi Y. et al.: Long-term follow-up of a pediatric case of lipoprotein glomerulopathy. *Pediatr. Nephrol.* 4, 122–128 (1990).
- [34] Lindner A., B. Charra, G. J. Sherrard, B. H. Scribner: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 290, 697–701 (1974).
- [35] McKeive I. F. C., P. Kincaid-Smith: Foam cells in the renal glomerulus. *J. Pathol.* 97, 151–154 (1969).
- [36] McLeod R., C. E. Reeve, J. Frohlich: Plasma lipoproteins and lecithin: cholesterol acyltransferase distribution in patients on dialysis. *Kidney Int.* 25, 683–688 (1984).
- [37] Mendez A., G. O. Perez, R. B. Goldberg, S. L. Hsia: Lipid and lipoprotein levels in undialyzed patients with chronic renal failure. *Am. J. Med. Sci.* 293, 164–170 (1987).
- [38] Moorhead J. F., M. ElNakos, M. K. Chan, Z. Varghese: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet* II, 1309–1310 (1982).
- [39] Muls E., M. Rossenen, R. Daneels, M. Schurgers, J. Boelaert: Lipoprotein distribution and composition in the human nephrotic syndrome. *Atherosclerosis* 54, 225–237 (1985).
- [40] Nayak S. S. et al.: Serum apolipoproteins A and B, lecithin: cholesterol acyl transferase activities and urinary cholesterol levels in nephrotic syndrome patients before and during steroid treatment. *Nephron* 54, 234–239 (1990).
- [41] Nestel P. J. et al.: Increased lipoprotein-remnant formation in chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 307, 329–333 (1982).
- [42] Norum K. R.: Familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. In: Miller E. E., G. J. Miller: Clinical and metabolic aspects of high density lipoproteins. Chapter 13. Elsevier, New York 1984, 297–324.
- [43] Peric-Golia L., M. Peric-Golia: Aortic and renal lesions in hypercholesterolemic adult male virgin Sprague-Dawley rats. *Atherosclerosis* 46, 57–65 (1983).
- [44] Person E. et al.: Lipolytic and autocoagulant activities of a low molecular weight fragment of heparin. *Eur. J. Clin. Invest.* 15, 215–220 (1985).
- [45] Ritz E. et al.: Should hyperlipemia of renal failure be treated? *Kidney Int.* 28 (Suppl. 17), 84–87 (1985).
- [46] Rostand S. G., K. A. Kirk, E. A. Putskey: Relationship of coronary risk factors to hemodialysis-associated ischemic heart disease. *Kidney Int.* 22, 304–308 (1982).
- [47] Saku K., J. Sasaki, S. Naito, K. Arakawa: Lipoprotein and apolipoprotein losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 51, 220–224 (1989).
- [48] Saito T., H. Sato, N. Akin: Focal glomerular sclerosis in non-nephrotic patient with hyperlipidemia. *Jpn. J. Nephrol.* 29, 1107–1114 (1987).
- [49] Schrader J. et al.: Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int.* 33, 890–896 (1988).
- [50] Shibata T. et al.: A case of lipoprotein glomerulopathy. *Japn. Soc. Pathol.* 40, 448–457 (1990).
- [51] Vathsala A. et al.: Lipid abnormalities in cyclosporin-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 48, 37–43 (1989).
- [52] Vega G. L., S. M. Grundy: Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia. Effects on lipoprotein metabolism. *Kidney Int.* 33, 1160–1168 (1988).
- [53] Wellmann K. F., B. W. Volke: Renal lesions in experimental hypercholesterolemia in normal and in subdiabetic rabbits. II. Long-term studies. *Lab. Invest.* 24, 144–145 (1971).

Prof. Dr. med. D. Seidel
 Marchionistraße 15
 W-8000 München 70