

La hiperlipemia como factor patogénico en la insuficiencia renal progresiva

C. Guijarro y Z. A. Massy*

Instituto de Investigación Médica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. *INSERM U-90. Hôpital Necker, Paris.

RESUMEN

Las alteraciones del metabolismo lipídico son un hallazgo casi constante en diversas formas de enfermedad renal. Aunque algunas anomalías primarias del metabolismo lipídico, como el déficit de lecitin colesterol aciltransferasa, se acompañan de lesión renal, se considera que las formas más prevalentes de dislipemia no suelen producir afectación del riñón per se. Estudios clínicos y experimentales recientes sugieren, no obstante, que anomalías del metabolismo lipídico similares a las implicadas en la aterogénesis también pueden contribuir al desarrollo de lesión renal, en particular si se asocian a proteinuria o hipertensión. No obstante, carecemos de estudios adecuadamente diseñados que permitan dilucidar si el tratamiento con fármacos hipolipemiantes puede atenuar la progresión hacia la insuficiencia renal terminal. Un trabajo reciente sugiere que el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede retrasar la evolución de la nefropatía diabética. Recientes estudios experimentales muestran que algunos efectos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden tener efectos protectores renales no mediados por su acción hipolipemiante. Una mejor comprensión de los mecanismos de lesión renal inducida por lípidos y su modulación por fármacos hipolipemiantes puede mejorar nuestras posibilidades terapéuticas en la insuficiencia renal progresiva.

Palabras clave: **lípidos, colesterol, insuficiencia renal crónica, glomeruloesclerosis, inhibidores de la HMG-CoA reductasa.**

HYPERLIPIDEMIA AS A PATHOGENIC FACTOR IN CHRONIC PROGRESSIVE RENAL FAILURE

SUMMARY

Lipid abnormalities are an almost universal feature of renal diseases. Although some rare primary lipid disorders, such as lecithin-cholesterol acyl transferase deficiency, are associated with renal disease, it is generally thought that the most common forms of dyslipemia usually do not cause renal injury per se. Nonetheless, recent clinical and experimental studies suggest that lipid abnormalities similar to those involved in atherogenesis may also contribute to renal damage, particularly when proteinuria or hypertension are also present. However, there is a

Correspondencia: Dr. Carlos Guijarro
Instituto de Investigación Médica
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid

lack of adequate studies to assess whether antilipemic therapy may attenuate the progression to end stage renal disease. It has been recently suggested that treatment with HMG-CoA reductase inhibitors may retard the evolution of diabetic nephropathy. Recent studies show that HMG-CoA reductase inhibitors may have direct renal beneficial effects not mediated by their lipid lowering action. A better understanding of the mechanisms of lipid-induced renal injury and its modulation by antilipemic agents may improve our therapeutic approach to prevent the progression to end-stage renal disease.

Key words: lipids, cholesterol, chronic renal failure, glomerulosclerosis, HMG-CoA reductase inhibitors

INTRODUCCION

Se acepta generalmente que una vez que un número significativo de nefronas ha sido dañado, se suele asistir a un deterioro lento y progresivo de la función renal incluso en ausencia del mecanismo lesivo inicial¹. Los mecanismos por los que se produce este progreso hacia la insuficiencia renal terminal distan de estar aclarados, pero se ha sugerido que existe un mecanismo de progresión final común hacia la esclerosis glomerular. Aunque el posible papel patogénico de los lípidos en el daño renal fue sugerido hace más de un siglo, carecemos todavía de un conocimiento adecuado de la posible importancia de las alteraciones lipídicas en el desarrollo de la lesión renal progresiva. En los últimos años, muchos trabajos experimentales sugieren que el mecanismo lesivo glomerular de la hiperlipemia presenta muchas similitudes fisiopatológicas con el proceso de aterosclerosis. Este tema ha sido revisado recientemente en múltiples aspectos^{2,3}, por lo que en el presente artículo nos centraremos en la descripción más detallada de recientes estudios clínicos que ligan la presencia de alteraciones lipídicas con el deterioro de la función renal en la especie humana. Se hará breve mención, no obstante, de las líneas generales de los hallazgos experimentales sobre el tema. Finalmente, se describen datos experimentales que sugieren la posibilidad de un efecto directo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en la evolución de la lesión renal no mediado por su acción hipolipemiente.

DATOS EXPERIMENTALES

Diversos modelos experimentales muestran que los lípidos pueden desempeñar un papel en la progresión de la enfermedad renal (tabla 1)^{4,5}. La hi-

perlipemia exógena (dietética) se asocia con el desarrollo de un discreto grado de glomerulosclerosis en animales de diversas especies. El grado de lesión glomerular, en general, se correlaciona con los niveles de colesterol circulante. Asimismo, en modelos de hiperlipemia secundaria a proteinuria u otras alteraciones metabólicas, la hipercolesterolemia se asocia con glomerulosclerosis e insuficiencia renal progresiva. La magnitud del daño glomerular, en ausencia de otras causas de lesión renal, es generalmente discreta. Sin embargo, en presencia de enfermedad glomerular preexistente, reducción de la masa renal o hipertensión, el efecto deletéreo de la hiperlipemia se incrementa de modo sinérgico. Por último, el tratamiento con fármacos hipolipemiantes de diferentes familias farmacológicas se asocia con una atenuación del daño glomerular en diversos modelos experimentales⁶.

DATOS CLINICOS

Hiperlipemia e inicio de la lesión renal

Aunque las anomalías del metabolismo lipídico son un hallazgo casi universal en presencia de enfermedad renal⁷, pocos estudios han intentado estudiar el posible papel de los lípidos en la inducción renal en la especie humana. Sin embargo, al menos dos alteraciones primarias del metabolismo lipídico se asocian con el desarrollo espontáneo de lesión renal. Los pacientes con déficit de la enzima lecitina-colesterol acil transferasa presentan lipoproteínas anormalmente grandes, cargadas de lípidos, y desarrollan depósitos lipídicos renales e insuficiencia renal progresiva⁸. Otro trastorno lipídico infrecuente, la denominada glomerulopatía lipoprotéica, ha sido descrito recientemente en Japón⁹. Se trata de

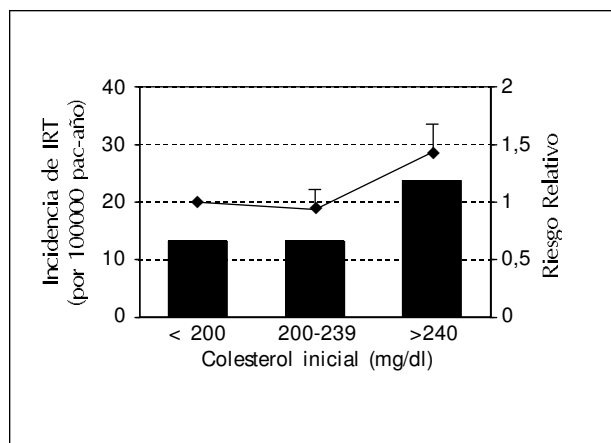


Fig. 1—Asociación entre niveles de colesterol y desarrollo de insuficiencia renal en la población general (estudio MRFIT).

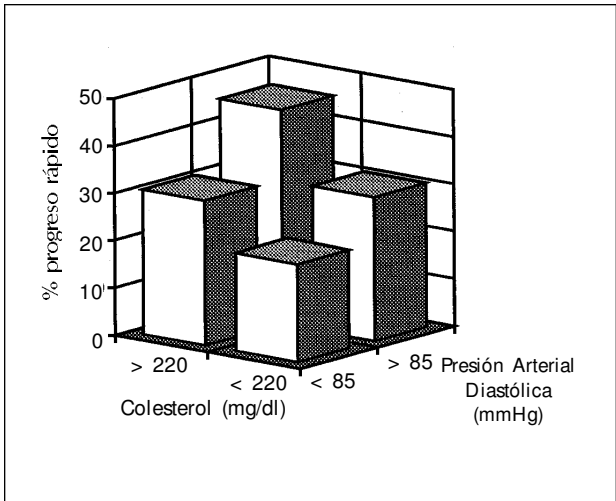


Fig. 2.—Efecto sinérgico de la hiperlipidemia y la hipertensión en la progresión de la nefropatía diabética.

fasis en los niveles de lípidos, incluso en el artículo que estamos comentando.

Finalmente, el grupo de Samuelsson y colaboradores ha evaluado en diversos estudios el efecto de las anomalías lipídicas en el deterioro de la función renal. En un primer trabajo retrospectivo se mostró que los pacientes con insuficiencia renal moderada que progresaban más rápidamente tenían niveles más elevados de colesterol VLDL, triglicéridos y apo B¹⁹. Apo B fue el parámetro lipídico que correlacionó más significativamente con el deterioro. De nuevo, la presencia de hipertensión presentaba un efecto sinérgico con la hiperapolipoproteinemia en el declive del filtrado glomerular. Los resultados mencionados han sido sustancialmente corroborados en un estudio prospectivo reciente que incluyó 73 adultos no diabéticos con nefropatía primaria e insuficiencia renal moderada (filtrado glomerular medio de 43 ml/min/1,73 m²) seguidos durante una media de 3,2 años²⁰. La tasa de progresión se correlacionó positivamente con los niveles de colesterol total, colesterol LDL y apo B. En el subgrupo más homogéneo de pacientes con glomerulonefritis, la correlación fue más intensa, siendo también significativa para los triglicéridos y apo E. Estas asociaciones fueron independientes de los niveles de partida de filtrado glo-

merular, de la presencia de hipertensión y de proteinuria. Además, se detectó de nuevo un efecto sinérgico en la predicción del desarrollo de lesión renal por la presencia simultánea de hiperlipemia y proteinuria o hiperlipemia e hipertensión.

A pesar de la cada vez más abundante evidencia epidemiológica de la asociación de alteraciones lipídicas y el deterioro ulterior de la función renal, la mera asociación de factores no es prueba de una relación causal. Son necesarios, por tanto, estudios de intervención que muestren que el tratamiento de la hiperlipidemia conlleva efectos favorables sobre el riñón, de modo análogo a lo mostrado en modelos animales⁶. Desgraciadamente, carecemos de estudios con la duración adecuada y el suficiente poder estadístico para detectar un posible efecto favorable²¹. Un trabajo reciente prospectivo y aleatorizado evaluó el efecto del tratamiento con lovastatina vs placebo durante 2 años en la evolución de la nefropatía de 36 pacientes diabéticos tipo II. Al final del estudio, en el grupo placebo se produjo un deterioro significativo del filtrado glomerular en comparación con los niveles de partida, mientras el grupo tratado no presentó un descenso significativo del filtrado glomerular, sugiriendo que el tratamiento activo frenaba el deterioro de la función renal (fig. 3)²². Sin em-

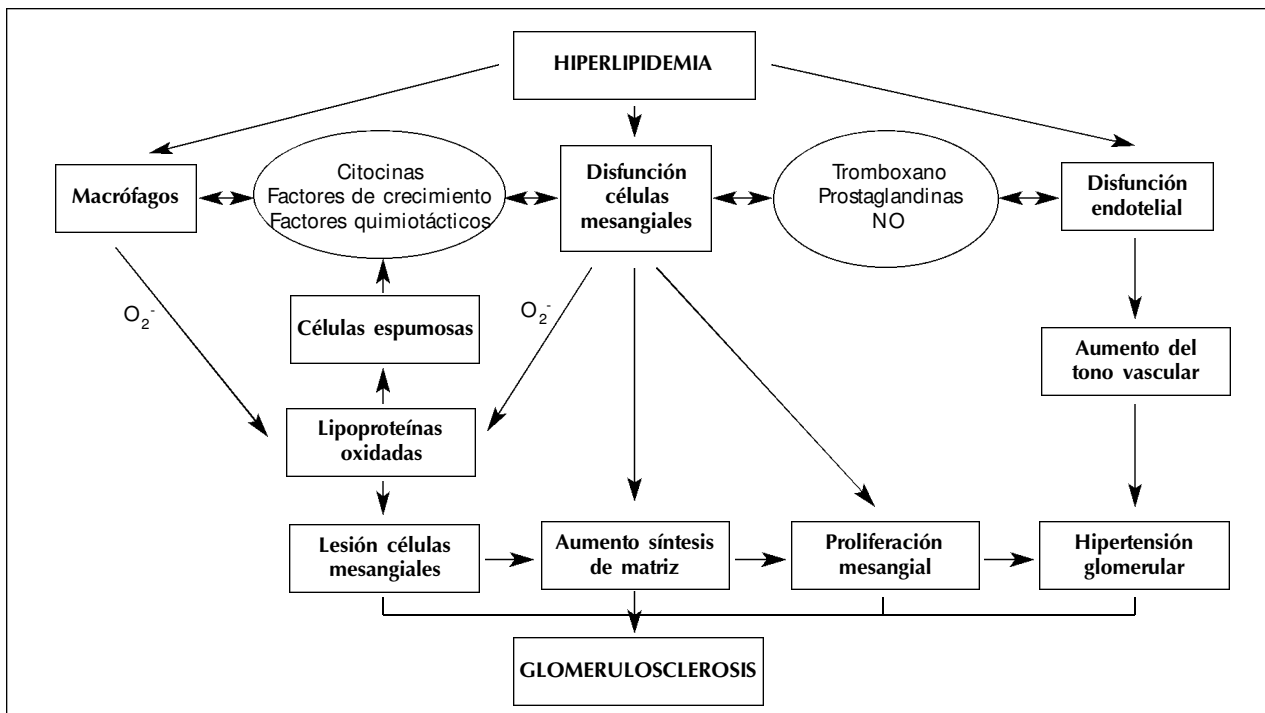


Fig. 3.—Representación esquemática de los mecanismos fisiopatológicos propuestos de la lesión glomerular inducida por lípidos (modificado de Referencia 5).

C. GUIJARRO y Z. A. MASSY

6. Keane WF, Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG: Therapeutic implications of lipid-lowering agents in the progression of renal disease. *Am J Med* 87: 21N-24N, 1989.
7. Guijarro C, Massy ZA: Alteraciones del metabolismo lipídico en la enfermedad renal. Mecanismos fisiopatológicos e implicaciones terapéuticas. *Clin Invest Arteriosclerosis* 8: 74-82, 1995.
8. Norum KR, Gjone E, Glomset JA: Familial Lecithin: Cholesterol Acyltransferase Deficiency, Including Fish Eye Disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic Bases of Inherited Disease*. 46.ª ed. New York: McGraw Hill pp 1181-1194, 1989.
9. Saito T, Oikawa S, Sato H, Chiba J Lipoprotein glomerulopathy and its pathogenesis. *Contrib Nephrol* 120: 30-8: 30-38, 1997.
10. Klag MJ, Whelton PK, Randall B, Neaton J, Brancati FL, Stamler J Serum cholesterol and ESRD incidence in men screened for the MRFIT [resumen]. *J Am Soc Nephrol* 6: 393, 1995.
11. Mänttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V: Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 26: 670-675, 1995.
12. Mulec H, Jhansen SA, Wiklund O, Björck S: Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kidney Dis* 22: 196-201, 1993.
13. Parving HH, Rossing P, Hommel E, Smidt UM: Angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy: ten years' experience. *Am J Kidney Dis* 26: 99-107, 1995.
14. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR: Hypercholesterolemia—a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int Suppl*.45: S125-31: S125-31, 1994.
15. Watts GF, Powrie JK, O'Brien SF, Shaw KM: Apolipoprotein B independently predicts progression of very-low-level albuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 45: 1101-1107, 1996.
16. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH: Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study [see comments]. *BMJ* 314: 783-788, 1997.
17. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA y cols.: Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. AASK Pilot Study Investigators. *Kidney Int* 51: 244-252, 1997.
18. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 51: 1908-1919, 1997.
19. Samuelsson O, Aurell M, Knight-Gibson C, Alaupovic P, Attman PO: Apolipoprotein-B-containing lipoproteins and the progression of renal insufficiency. *Nephron* 63: 279-285, 1993.
20. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R y cols.: Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1908-1915, 1997.
21. Kasiske BL, O'Donnell MP, Kim Y, Keane WF: Treatment of hyperlipidemia in chronic progressive renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2: 602-608, 1993.
22. Lam KSL, Cheng IKP, Janus ED, Pang RWC: Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 38: 604-609, 1995.
23. Cheng IK, Lam KS, Janus ED, Pang RW, Lauder IJ Treatment of hyperlipidaemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus with progressive nephropathy. *Contrib Nephrol* 120: 79-87: 79-87, 1997.
24. Bender R: The effect of cholesterol-lowering therapy on the progression of diabetic nephropathy is unproved. *Diabetologia* 39: 368-369, 1996.
25. Guijarro C, Kasiske BL, Kim Y, O'Donnell MP, Lee HS, Keane WF: Early Glomerular Changes in Rats with Dietary-Induced Hypercholesterolemia. *Am J Kidney Dis* 26: 152-161, 1995.
26. Kamanna VS, Kirschenbaum MA: Effect of low-density lipoproteins on mesangial cell expression of monocyte chemoattractant peptides. *Contrib Nephrol* 120: 176-90: 176-190, 1997.
27. Ricardo SD, van Goor H, Diamond JR. Hypercholesterolemia and progressive kidney disease: the role of macrophages and macrophage-derived products. *Contrib Nephrol* 1997; 120: 197-209: 197-209.
28. Gröne HJ, Walli AK, Gröne EF: The role of oxidatively modified lipoproteins in lipid nephropathy. *Contrib Nephrol* 120: 160-75: 160-175, 1997.
29. Walli AK, Gröne E, Gröne HJ, Seidel D: Reduction of Lipid Induced Glomerulopathy by Lovastatin Without Significant Decrease of Plasma Cholesterol Levels in guinea Pigs [resumen]. *Circulation* 94: I-233, 1994.
30. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF: Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 33: 667-672, 1988.
31. O'Donnell MP, Kasiske BL, Katz SA, Schmitz PG, Keane WF: Lovastatin but not Enalapril reduces Glomerular Injury in Dahl-Sensitive Rats. *Hypertension* 20: 651-658, 1992.
32. Nabeshima K, Inui K, Uda S, Sugeno Y, Iwasaki S, Ideura T y cols.: HMG-CoA reductase inhibitor suppression of glomerular cell proliferation in rats with anti-Thy-1.1 nephritis. *Contrib Nephrol* 120: 153-9: 153-159, 1997.
33. Gile RD, Cowley BD, J, Gattone VH, 2nd, O'Donnell MP, Swan SK, Grantham JJ Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in the Han: SPRD rat. *Am J Kidney Dis* 26: 501-507, 1995.
34. Guijarro C, Kim Y, Kasiske BL, Massy ZA, O'Donnell MP, Kashtan CE y cols.: Central Role of Nuclear Factor- κ B in Mesangial Cell Production of Chemokines. *Contrib Nephrol* 210-218, 1997.
35. Massy ZA, Guijarro C, O'Donnell MP, Kasiske BL, Keane WF: Regulation of Mesangial Cell Proliferation by the Mevalonate Pathway. *Contrib Nephrol* 120: 191-196, 1997.
36. O'Donnell MP, Massy ZA, Guijarro C, Kasiske BL, Kim Y, Keane WF: Isoprenoids, Ras and Proliferative Glomerular Disease. *Contrib Nephrol* 180: 219-227, 1997.
37. Guijarro C, Kim Y, Schoonover CM, Massy ZA, O'Donnell MP, Kasiske BL y cols.: Lovastatin inhibits lipopoly-saccharide-induced NF- κ B activation in human mesangial cells. *Nephrol Dial Transplant* 11: 990-996, 1996.
38. Guijarro C, Keane WF: Effects of lipids in the pathogenesis of progressive renal failure. Role of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of glomerulosclerosis. *Miner Electrol Metab* 22: 147-152, 1996.
39. Kim SY, Guijarro C, O'Donnell MP, Kasiske BL, Kim Y, Keane WF: Human mesangial cell production of monocyte chemoattractant protein-1: Modulation by lovastatin. *Kidney Int* 48: 363-371, 1995.
40. Grandaliano G, Biswas P, Choudhury GG, Abboud HE: Simvastatin Inhibits PDGF-Induced DNA Synthesis in Human Glomerular Mesangial Cells. *Kidney Int* 44: 503-508, 1993.