

POREMEĆAJ METABOLIZMA LIPIDA U HRONIČNOJ SLABOSTI BUBREGA: KLINIČKI ZNAČAJ I LEČENJE

Dejan Petrović¹, Aleksandra Nikolić², Biljana Stojimirović³

¹Klinika za urologiju i nefrologiju, KC Kragujevac, Kragujevac

²Klinika za internu medicinu, KC Kragujevac, Kragujevac

³Institut za urologiju i nefrologiju, Klinika za nefrologiju, KC Srbije, Beograd, Srbija

HYPERLIPIDEMIA IN CHRONIC RENAL FAILURE: CLINICAL IMPORTANCE AND THERAPY

Dejan Petrovic¹, Aleksandra Nikolic², Biljana Stojimirovic³

¹Clinic of Urology and Nephrology, Clinical center "Kragujevac", Kragujevac

²Clinic of Internal Medicine, Clinical center "Kragujevac", Kragujevac

³Institute of Urology and Nephrology, Clinic of Nephrology, Clinical center of Serbia, Belgrade

SAŽETAK

Hronična slabost bubrega karakteriše se hroničnim i nepovratnim smanjenjem jačine glomerulske filtracije. Glavni faktori rizika, za progresiju hronične slabosti bubrega, su povećan arterijski krvni pritisak, povećan gubitak belančevina mokraćom, neadkvatna metabolička kontrola glikemije, anemija i poremećaj metabolizma lipida. Poremećaj metabolizma lipida nastaje kada se jačina glomerulske filtracije smanji ispod 50 ml/min/1,73m², a glavne karakteristike tog poremećaja su smanjena koncentracija HDL holesterola i povećana koncentracija triglicerida. Kod bolesnika sa proteinurijom glavni poremećaji metabolizma lipida su povećana koncentracija ukupnog i LDL holesterola, smanjena koncentracija HDL holesterola, povećana koncentracija lipoproteina (a) i triglicerida. Poremećaj metabolizma lipida za posledicu ima progresiju hronične slabosti bubrega i razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija. Lečenje poremećaja metabolizma lipida, u hroničnoj slabosti bubrega, sastoji se u primeni statina i fibrata. Kontrola poremećaja metabolizma lipida sprečava progresiju hronične slabosti bubrega i razvoj ateroskleroze.

Cljučne reči: hiperlipidemija, hronična slabost bubrega, ateroskleroza, terapijska strategija.

UVOD

Hronična slabost bubrega karakteriše se progresivnim i nepovratnim smanjenjem jačine glomerulske filtracije. Kada se jačina glomerulske filtracije smanji ispod 30 ml/min/1.73m², hronična slabost bubrega ubrzano napreduje dovodeći do trajnih promena parenhima bubrega. U toku svog razvoja, hronična slabost bubrega prolazi kroz pet stadijuma, tabela 1. Najznačajniji faktori rizika koji doprinose razvoju i napredovanju hronične slabosti bubrega su povećan arterijski krvni pritisak, povećan gubitak belančevina mokraćom, neadkvatna metabolička kontrola glikemije, anemija i poremećaj metabolizma lipida (1). Rano otkrivanje bolesti bubrega i faktora rizika koji

ABSTRACT

Chronic renal failure is characterised by chronic and irretrievable reduction of glomerular filtration rate. The major risk factors for progression of chronic renal failure are high blood pressure, proteinuria, hyperglycemia and hyperlipidemia. Hyperlipidemia develops during the early stages of chronic renal failure (glomerular filtration rate < 50 ml/min/1.73m²). Decreased high-density lipoprotein (HDL) levels and increased triglycerides are the major lipid abnormalities. In patients with proteinuria, increased plasma total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) levels, decreased HDL cholesterol levels, increased lipoproteins (a) and triglycerides are the major dysregulation of the lipid metabolism. Hyperlipidemia leads to the progression of chronic renal failure and atherosclerotic cardiovascular complications. Treating hyperlipidemia in chronic renal failure includes using of statins and fibrates. The adequate control of hyperlipidemia prevents the progression of chronic renal failure and development of atherosclerosis.

Key words: hyperlipidemia, chronic renal failure, atherosclerosis, treatment strategy

doprinose napredovanju oštećenja bubrega omogućava pravovremenu primenu odgovarajuće terapijske strategije u cilju usporjenja razvoja završnog stadijuma hronične slabosti bubrega (1).

Poremećaj metabolizma lipida kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega

U hroničnoj slabosti bubrega poremećaj metabolizma lipida nastaje kada se jačina glomerulske filtracije smanji ispod 50 ml/min/1.73m², primarno zbog smanjene aktivnosti ključnih enzima: lipoproteinske lipaze - LPL, hepatične lipaze triglicerida - HLT i lecitin holesterol aciltransferaze - LCAT (2). Aktivnost enzima se smanjuje zbog dejstva uremijskih toksina, sekundarnog hiperparatireoidizma, smanjene osetlji-

Stadijum	JGF (ml/min/1.73m ²)	Opis
1.	≥ 90	oštećenje bubrega sa normalnom ili ↑ JGF
2.	60 - 90	blago smanjenje JGF
3.	30 - 59	umereno smanjenje JGF
4.	15 - 29	teško smanjenje JGF
5.	< 15 (dijaliza)	bubrežna slabost

Modifikovano prema referenci [1].
JGF - jačina glomerulske filtracije

Tabela 1. Stadijumi hronične slabosti bubrega

vosti na insulin i povećane koncentracije apolipoproteina C-III - apo C-III (2-4). Prve promene u metabolizmu lipida nastaju kada se jačina glomerulske filtracije smanji ispod 50 ml/min/1.73m². Ogladaju se u smanjenju odnosa apo A-I/apo C-III, apo C-II/apo C-III i apo E/apo C-III, a glavne karakteristike tog poremećaja su: povećana koncentracija triglicerida, VLDL lipoproteina, IDL lipoproteina i lipoproteina (a), ukupni holesterol i LDL holesterol pokazuju tendenciju ka normalnim vrednostima, dok je koncentracija HDL holesterola smanjena, tabele (2, 3, 4).

Poremećaj metabolizma lipida kod bolesnika sa proteinurijom

Kod bolesnika sa proteinurijom poremećaj metabolizma lipida nastaje zbog povećanog stvaranja lipida i apolipoproteina u jetri, i smanjenog klirensa hilomikrona, VLDL lipoproteina, IDL i LDL lipoproteina. Smanjena aktivnost lipoproteinske lipaze i lecitin holesterol aciltransferaze posledica je povećanog gubitka mokraćom kofaktora apo C-II i HDL lipoproteinskih čestica (5). Glavne karakteristike

Protein	Promena	Dejstvo na lipide i lipoproteine
ApoA-1	↓	↓HDL
LCAT	↓	↓ HDL-C, HDL-2/HDL-3
CETP	↑	↑ HDL-C
ACAT	↑	↑ VLDL-C, ↓ HDL-C
LPL	↓	↑ TG
VLDL receptor	↓	↑ VLDL, ↑ TG
HL	↓	↑ IDL, ↑ CM ostaci, ↑ HDL-TG, ↑ TG, ↑ LDL-TG
LRP	↓	↑ IDL, ↑ CM ostaci
Odnos ApoCII/CIII	↓	↑ TG
Pre-β HDL	↑	↑ TG

Modifikovano prema referenci [4].

CETP - *cholesterol ester transferase protein*, CM - hilomikron, DGAT - acil-CoA diglicerol acil transferaza, HDL - lipoprotein visoke gustine, HDL-TG - lipoprotein visoke gustine bogat trigliceridima, IDL - lipoprotein intermedijarne gustine, LCAT - lecitin holesterol acil transferaza, LDL-TG - lipoprotein niske gustine bogat trigliceridima, LP - lipoproteini, LPL - lipoproteinska lipaza, HP - hepatična lipaza triglicerida, LRP - *low density lipoprotein receptor-related protein*, TG - trigliceridi, VLDL - lipoproteini veoma niske gustine, VLDL-C - lipoproteini veoma niske gustine bogati holesterolom, VLDL-TG - lipoproteini veoma niske gustine bogati trigliceridima

Tabela 2. Poremećaj metabolizma lipida kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega

Parametri	Rosuvastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Fluvastatin
T ^{1/2} , half life	20.8	15-30	2-3	2.9	1.3-2.8	0.5-2.3
Bubrežna ekskrecija, %	10	< 2	13	10	20	6
CYP-3A4 metabolizam	ne	da	da	da	ne	ne
CYP metabolizam	2CY9	3A4	3A4	3A4	sulfacija	2CY9

Modifikovano prema referenci [31].

CYP - *cytochrome p450*, CYP-3A4 - *cytochrome p450-3A4*, 1/2 - half life

Tabela 3. Klinička farmakokinetika statina

Statini/fibrati	Gemfibrozil	Fenofibrat
Atorvastatin	↑ Cmax za 1.8 puta	bez dejstva
Simvastatin	↑ Cmax za 2.0 puta	bez dejstva
Pravastatin	↑ Cmax za 2.0 puta	bez dejstva
Rosuvastatin	↑ Cmax za 2.0 puta	bez dejstva
Fluvastatin	bez dejstva	bez dejstva
Lovastatin	↑ Cmax za 2.8 puta	nije poznato
Cerivastatin	↑ Cmax za 2.0-3.0 puta	nije poznato

Modifikovano prema referenci [31].

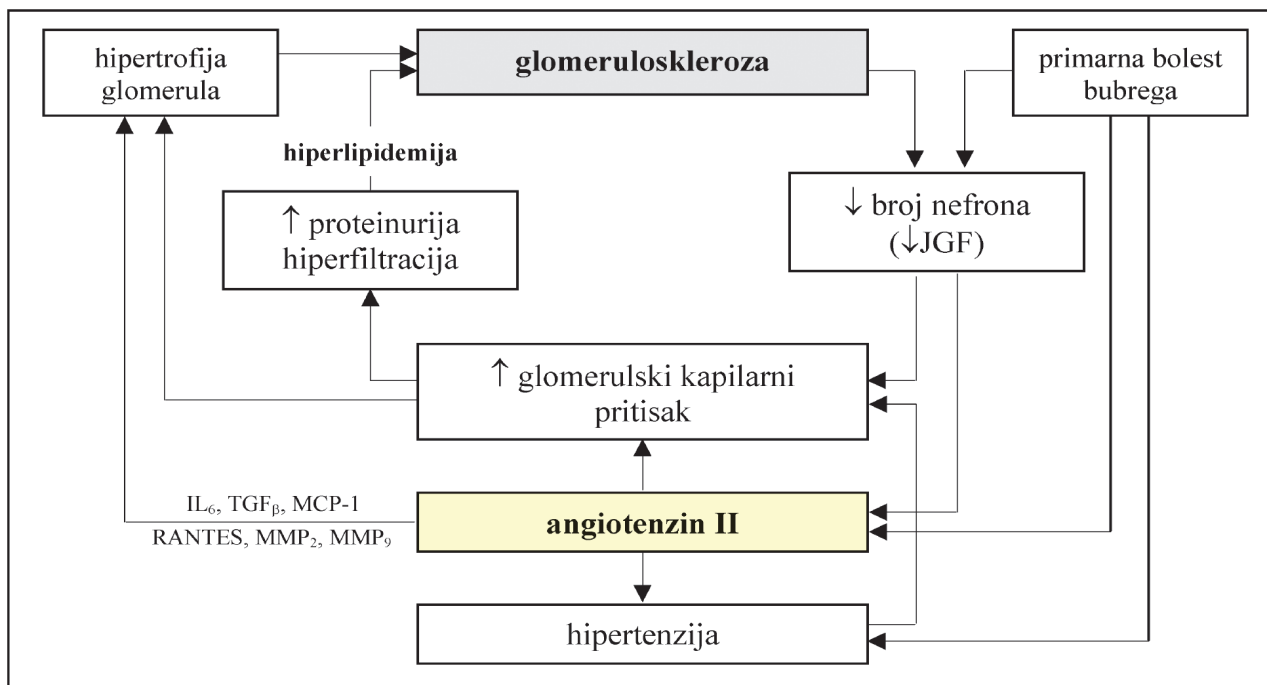
Tabela 4. Farmakokinetičke interakcije statina i fibrata

poremećaja metabolizma lipida, kod bolesnika sa proteinurijom, su povećana koncentracija ukupnog i LDL holesterola, povećana koncentracija triglicerida, VLDL lipoproteina, IDL lipoproteina i lipoproteina (a), povećana koncentracija apo B i apo E, i smanjena koncentracija HDL lipoproteina (6-10).

Uticaj poremećaja metabolizma lipida na razvoj glomeruloskleroze

U patološkim uslovima, zbog povećane propustljivosti bazalne membrane glomerula, dolazi do nakupljanja lipoproteina u mezangijumu. To izaziva oštećenje mezangijumskih ćelija, njihovu proliferaciju,

povećano stvaranje i deponovanje proteina vanćelijskog matriksa i razvoj glomeruloskleroze (11-13). Na površini mezangijumskih ćelija dokazano je prisustvo specifičnog receptora za LDL lipoproteine. Vezivanjem za specifični receptor, LDL lipoproteini stimulišu transkripciju gena *c-fos* i *c-jun*, što za posledicu ima proliferaciju mezangijumskih ćelija. Takođe, LDL lipoproteini podstiču mezangijumske ćelije da pojačano stvaraju proteine vanćelijskog matriksa, monocitni hemotaksični protein - MCP-1, trombocitni faktor rasta - PDGF i endotelin-1 - ET-1 (11-13). Oslobođeni medijatori deluju hemotaksično na monocite, stimulišu stvaranje i deponovanje proteina vanćelijskog matriksa i razvoj glomerulos-



Modifikovano prema referenci [17].

IL₆ - interleukin 6, TGF_{β1} - transformišući faktor rasta beta-1, MCP-1 - monocitni hemotaksični protein-1, RANTES - regulisan tokom aktivacije normalnih ekspimiranih i sekretovanih T ćelija, MMP₂ - matriks metaloproteinaza-2, MMP₉ - matriks metaloproteinaza-9, JGF - jačina glomerulske filtracije

Shema 1. Uloga renin-angiotenzin sistema u progresiji primarnih bolesti bubrega

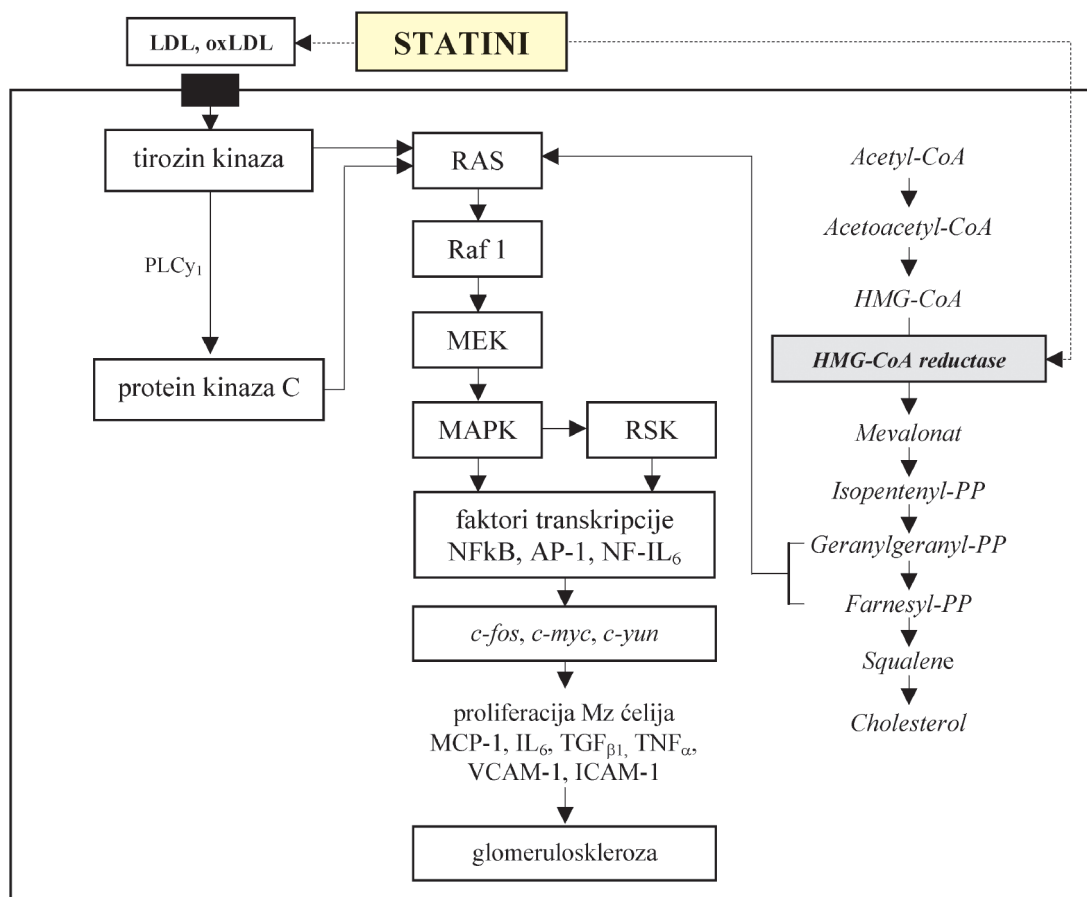
kleroze (11-13). Oksidovani LDL lipoproteini - oxLDL stimulišu oslobađanje renina iz jukstaglomerulskih ćelija, a povećano stvaranje i oslobađanje angiotenzina II doprinosi daljem napredovanju hronične slabosti bubrega, shema 1 (14-17).

Uticao poremećaja metabolizma lipida na ožiljavanje tubulointercijuma

U patološkim uslovima, zbog povećane propustljivosti bazalne membrane glomerula, dolazi do povećane filtracije HDL i LDL lipoproteina i do njihovog nakupljanja u lumenu proksimalnih tubula. Epitelne ćelije proksimalnih tubula pojačano reapsorbuju filtrovane lipoproteine, a to za posledicu ima njihovu aktivaciju, pojačano stvaranje i oslobađanje endotelina-1. Endotelin-1 ispoljava hemotoksično dejstvo na monocite/makrofage, izaziva vazokonstrikciju peritubulskih kapilara, ishemiju i pojačano stvaranje slobodnih radikala kiseonika, koji procesom lipidne peroksidacije doprinose ožiljavanju tubulointercijuma (13, 14, 18).

Dijagnostikovanje poremećaja metabolizma lipida

U hroničnoj slabosti bubrega za otkrivanje poremećaja metabolizma lipida koristi se stepenasta laboratorijska dijagnostika (10, 19, 20). Prvu grupu analiza čini određivanje ukupnog holesterola, triglicerida i HDL holesterola u serumu, posmatranje izgleda seruma posle stajanja 18-24 sati na temperaturi od +4°C (frižiderski test), indirektno izračunavanje vrednosti LDL holesterola (ukoliko je koncentracija triglicerida u serumu < 4,5 mmol/l) pomoću Friedewalдове formule: LDL holesterol = [ukupni holesterol - (trigliceridi/2,2) - HDL holesterol] i izračunavanje nonHDL holesterola (nonHDL holesterol = ukupni holesterol - HDL holesterol), pokazatelja nakupljanja lipoproteina bogatih trigliceridima koji sadrže apolipoprotein B - apo B. Naredna etapa uključuje kvantitativno određivanje LDL holesterola, apolipoproteina (apo B-100, apo A-I), subfrakcija HDL lipoproteina (HDL₁, HDL₂, HDL₃), subpopulacija LDL čestica (LDL-1, LDL-2, LDL-3, LDL-4, LDL-5,



Modifikovano prema referenci [22].

LDL - lipoprotein niske gustine, PLC_{γ1} - fosfolipaza C, oxLDL - oksidovani LDL lipoprotein, transkripcioni faktori: NFκB, AP-1, NF-IL₆, signalni proteini: RAS, sistem kinaza: Raf 1, RSK, MEK, MAPK

Shema 2. Klinički značaj primene statina u sprečavanju razvoja glomeruloskleroze

LDL-6), kao i određivanje lipoproteina(a). Poslednja etapa laboratorijskog dijagnostikovanja uključuje određivanje drugih klasa apolipoproteina [apo C-II, apo C-III, apo E i izooblike apo (a)], ispitivanje aktivnosti enzima ključnih u metabolizmu lipida (LPL, HLT, LCAT) i određivanje specifičnih receptora (10, 19, 20).

Klinički značaj poremećaja metabolizma lipida

Poremećaj metabolizma lipida, kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega dovodi do progresije hronične slabosti bubrega i razvoja aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija. Lipoproteini koji sadrže apo B su faktori rizika za progresiju hronične slabosti bubrega (21, 22). LDL lipoproteini stimulišu proliferaciju mezangijumskih ćelija, povećano stvaranje i oslobađanje proteina vanćelijskog matriksa i povećano stvaranje i oslobađanje medijatora koji dovode do razvoja glomeruloskleroze i ožiljavanja tubulointersticijuma (22). Statini (blokatori HMG-CoA reduktaze) smanjuju koncentraciju ukupnog i LDL holesterola, blokiraju stvaranje holesterola u mezangijumskim i epitelnim ćelijama proksimalnih tubula, ali i stvaranje metabolita mevalonata (*farnesyl pyrophosphate* - FPP, *geranylgeranyl pyrophosphate* - GGPP) i na taj način blokiraju aktivaciju transkripcionog faktora - NFκB, koji podstiče ekspresiju gena ključnih u procesu proliferacije mezangijumskih ćelija, shema 2 (22, 23). Na taj način statini smanjuju proliferaciju mezangijumskih ćelija, stvaranje i

oslobađanje proteina vanćelijskog matriksa, oslobađanje medijatora (MCP-1 - monocitni hemotoksični protein-1, M-CSF - stimulišući faktor rasta kolonija makrofaga, VCAM-1 - vaskularni adhezioni molekul-1, ICAM-1 - intracelularni adhezioni molekul-1), sprečavaju razvoj glomeruloskleroze i usporavaju progresiju hronične slabosti bubrega (22). Primena statina, blokatora HMG-CoA reduktaze, dovodi do smanjenja koncentracije ukupnog i LDL holesterola, do povećanja koncentracije HDL holesterola, ali i do smanjenja proteinurije i poboljšanja jačine glomerulske filtracije (21-25).

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega (stadijum 3 i 4) i završnim stadijumom hronične slabosti bubrega (stadijum 5) (26-28). Poremećaj metabolizma lipida je dobro poznat tradicionalni faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u opštoj populaciji i populaciji bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega (stadijum 1, 2, 3), a ukupni i LDL holesterol su značajni nezavisni prediktori kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod ovih bolesnika (26-28). Uпотреba statina kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega (stadijum 1, 2 i 3) smanjuje opšti mortalitet i nastanak glavnih kardiovaskularnih događaja. Međutim, kod bolesnika sa odmaklom hroničnom slabošću bubrega (stadijum 4 i 5), u jednoj do sada kontrolisanoj kliničkoj studiji 4D (*German Diabetes and Dialysis Study*) nije dokazano da statini smanjuju rizik za razvoj glavnih aterosklerotskih kardiovaskularnih događaja (29, 30).

Poremećaj lipida	Terapijska opcija
Hronična bolest bubrega stadijuma 3 i 4 (JGF = 15-59 ml/min/1.73m²)	
Povećan nivo LDL holesterola	1. atorvastatin, dodati ezetimibe ukoliko nije ostvaren ciljni LDL-C 2. fluvastatin, dodati ezetimibe ukoliko nije ostvaren ciljni LDL-C
Mešovita dislipidemija	1. atorvastatin ili fluvastatin + ezetimibe 2. fluvastatin + gemfibrozil 600 mg/dan + ezetimibe, ako nije ostvaren ciljni <i>nonHDL</i> 3. statin + ω ₃ masne kiseline, dodati ezetimibe ukoliko nije ostvaren ciljni <i>nonHDL</i> 4. statin + fenofibrat 48 mg/dan, dodati ezetimibe ako nije ostvaren ciljni <i>nonHDL</i>
Veoma visoki trigliceridi (trigliceridi ≥ 5.65 mmol/l)	1. gemfibrozil 600 mg/dan 2. ω ₃ masne kiseline 3-4 g/dan 3. fenofibrat 48 mg/dan
Završni stadijum hronične slabosti bubrega (stadijum 5 ili hemodijaliza)	
Povećan nivo LDL holesterola	atorvastatin (10-80 mg/dan) ili fluvastatin 40 mg/dan, dodati ezetimibe ako nije ostvaren ciljni LDL holesterol
Mešovita dislipidemija	Atorvastatin ili fluvastatin 40 mg/dan, dodati ezetimibe 10 mg/dan ili ω ₃ masne kiseline 3-4 g/dan ako nije ostvaren ciljni <i>nonHDL</i>
Veoma visoki trigliceridi	ω ₃ masne kiseline 3-4 g/dan

Modifikovano prema referenci [31].

Mešovita dislipidemija - povećani trigliceridi i smanjen HDL sa ili bez povećanog LDL holesterola, *nonHDL* = ukupni holesterol - HDL holesterol, JGF - jačina glomerulske filtracije, HDL - lipoprotein visoke gustine, LDL - lipoprotein niske gustine

Tabela 5. Preporučeni terapijski algoritam za bolesnike sa hroničnom slabošću bubrega (stadijum 3, 4 i 5)

Lečenje poremećaja metabolizma lipida

U hroničnoj slabosti bubrega stadijuma 1 i 2 primena preparata statina je bezbedna. Kod bolesnika sa umerenim i uznapredovalim stadijumom hronične slabosti bubrega (stadijum 3, 4 ili 5), prilikom propisivanja preparata statina u obzir treba uzeti i njihove farmakološke karakteristike, tabela 3 (31). Statini koji se metabolišu sistemom CYP450-3A4 ispoljavaju neželjeno dejstvo zbog interakcije sa drugim lekovima. Fluvastatin se putem bubrega izlučuje u veoma maloj količini, ne metaboliše se sistemom CYP-3A4, čime se isključuje mogućnost interakcije sa drugim lekovima, a njegova farmakokinetika je nepromenjena kod bolesnika na hemodijalizi i peritoneumskoj dijalizi, tabela 3 (31).

Preparati fibrata se uglavnom metabolišu u bubregu i zahtevaju korekciju doze u zavisnosti od jačine glomerulske filtracije - JGF. Prema preporukama NKF (*National Kidney Foundation*) kod bolesnika sa JGF od 60 - 90 ml/min/1,73m² doza fenofibrata se redukuje za 50%, kod bolesnika sa JGF od 15 - 59 ml/min/1,73m² za 75%, a kod bolesnika sa JGF < 15 ml/min/1,73m² i bolesnika na hemodijalizi nije indikovana upotreba fenofibrata (31). Preporuke NLA (*National Lipid Association*) za fenofibrat podjednake su sa preporukama NKF. Prema preporukama NLA doza gemfibrozila kod bolesnika sa JGF < 60 ml/min/1,73m² iznosi 600 mg (redukovana doza za 50%), a kod bolesnika sa JGF < 15 ml/min/1,73m² treba izbegavati sve fibrate, kao i gemfibrozil (31).

Bolesnici sa hroničnim bolestima bubrega često imaju mešovitu hiperlipidemiju (povećanu koncentraciju triglicerida, smanjenu koncentraciju HDL holesterola, povećanu koncentraciju LDL holesterola). Primarni terapijski cilj kod ovih bolesnika jeste postizanje ciljne vrednosti LDL holesterola [LDL < 2,6 mmol/l (LDL < 100 mg/dl)], a sekundarni ostvarivanje ciljne vrednosti *nonHDL* holesterola [*nonHDL* < 3,36 mmol/l (*nonHDL* < 130 mg/dl)] (31). Bolesnici sa mešovitom hiperlipidemijom češće zahtevaju kombinovanu terapiju, gde pored statina treba dodati još neki lek koji smanjuje koncentraciju lipida u serumu: ezetimibe, fibrat, niacin ili omega-3 masne kiseline (31). Kod bolesnika sa hroničnim bolestima bubrega postoji visoki rizik od lečenja kombinovanom terapijom (statin + fibrat), zbog mogućnosti razvoja miopatije i rabdomiolize, tabela 4 (31).

Kod bolesnika sa izolovanom hipertrigliceridemijom trigliceridi > 5,65 mmol/l (trigliceridi > 500 mg/dl), fibрати su lekovi prve linije, bolje se podnose od niacina, a efikasniji su od statina. Gemfibrozil se preporučuje pre fenofibrata, međutim prema preporukama NLA kod bolesnika sa JGF < 60 ml/min/1,73m² (15-59 ml/min/1,73m²) doza gemfi-

brozila treba da iznosi 600 mg/dnevno, a kod bolesnika sa JGF < 15 ml/min/1,73m² treba ga isključiti iz terapije (31).

Kod bolesnika sa završnim stadijumom hronične slabosti bubrega (JGF < 15 ml/min/1,73m²) atorvastatin i fluvastatin su statini prve linije za lečenje bolesnika sa povećanom koncentracijom LDL holesterola, a u lečenju izolovane hipertrigliceridemije koriste se omega-3 polunezasićene masne kiseline, u dozi 3-4 g/dan, tabela 5 (31).

ZAKLJUČAK

Poznavanje mehanizama progresije hronične slabosti bubrega i mehanizama razvoja ateroskleroze, i pravovremena primena odgovarajuće terapijske strategije imaju za cilj da spreče opadanje jačine glomerulske filtracije i smanje rizik za razvoj koronarne arterijske bolesti. Terapijska strategija za lečenje poremećaja metabolizma lipida u hroničnoj slabosti bubrega treba da omogući ostvarivanje ciljnih vrednosti LDL i *nonHDL* holesterola LDL ≤ 2,6 mmol/l (≤ 100 mg/dl), *nonHDL* holesterol ≤ 3,36 mmol/l (≤ 130 mg/dl) (32, 33). Kod bolesnika sa hroničnom slabošću bubrega (stadijum 1, 2 i 3), kod kojih je dokazana koronarna arterijska bolest, ciljni nivo ukupnog holesterola treba da bude ≤ 4,0 mmol/l, a LDL holesterola ≤ 2,0 mmol/l. Adekvatna kontrola poremećaja metabolizma lipida sprečava progresiju hronične slabosti bubrega i razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih komplikacija (32-34).

LITERATURA

1. Schmitz PG. Progressive renal insufficiency: office strategies to prevent or slow progression of kidney disease. *Postgrad Med* 2000; 108(1): 145-54.
2. Kasiske BL. Hyperlipidemia in Patients with Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): 142-56.
3. Monzani G, Bergesio F, Ciuti R, Rosati A, Frizzi V, Serruto A, et al. Lipoprotein abnormalities in chronic renal failure and dialysis patients. *Blood Purif* 1996; 14(3): 262-72.
4. Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodialysis Int* 2006; 10(1): 1-7.
5. Petrović D. Procena lipidnog statusa kod bolesnika sa proteinurijom. Rad uže specijalizacije. Medicinski fakultet, Beograd, 2003.
6. O'Donnell MP. Mechanisms and clinical importance of hypertriglyceridemia in the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2001; 59(1): 380-2.
7. Obrenović R, Petrović D, Glišić B, Majkić-Singh N, Trbojević J, Stojimirović B. Influence of proteinuria

- on disorders of lipoprotein metabolism. *Jugoslav Med Biochem* 2005; 24(4): 259-64. (17)
8. Petrović D, Obrenović R, Stojimirović B. Uticaj proteinurije na poremećaj metabolizma lipoproteina (a). *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(12): 921-6.
 9. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Uticaj proteinurije na poremećaj metabolizma apolipoproteina. *Med Pregl* 2005; LVIII (3-4): 142-6.
 10. Petrović D, Stojimirović B. Uticaj kontrole metabolizma lipida na usporavanje progresije hronične slabosti bubrega. U: *Preventivna nefrologija*. Stefanović V. Ed.: 111-117. Biblioteka Scientia, Univerzitet u Nišu, Niš, 2004.
 11. Olbricht JC. Potential Role of Lipids in the Progression on Glomerular Disease. *Kidney Blood Press Res* 1997; 20(3): 188-9.
 12. Oda H, Keane FW. Lipids in progression of renal disease. *Kidney Int* 1997; 52(Suppl 62):36-8.
 13. Gröne EF, Gröne H-J. Does hyperlipidemia injure the kidney? *Nature Clin Pract Nephrol* 2008; 4(8): 424-5.
 14. Stojimirović B, Petrović D. Uticaj proteinurije na oštećenje tubulointersticijuma. *Med Pregl* 2003; LVI(7-8): 351-4.
 15. Remuzzi G, Perico N, Macia M, Ruggenti P. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(Suppl 99): 57-65.
 16. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116(2): 288-96.
 17. Ferrari P. Prescribing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic kidney disease. *Nephrology* 2007; 2(1): 81-9.
 18. Ong ACM, Jowett TP, Moorhead JF, Owen JS. Human high density lipoproteins stimulate endothelin-1 release by cultured human renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 1994; 46(5): 1315-21.
 19. Petrović D, Stojimirović B. Lečenje poremećaja metabolizma lipida kod bolesnika na dijalizi. U: *Nefrologija bazirana na dokazima*. Stefanović V. Ed.: 69-79. Medicinski fakultet Niš, "GRAFOLIK", Lazarevac, 2006.
 20. Petrović D, Stojimirović B. Klinički značaj proteinurije. U: *Proteinurija*. Stojimirović B. Ed.: 89-103. Medicinski fakultet Beograd, Intergraf, Beograd, 2008.
 21. Attman P-O, Alaupovis P, Samuelsson O. Lipoprotein abnormalities as a risk factor for progressive nondiabetic renal disease. *Kidney Int* 1999; 56(Suppl 71): 14-17.
 22. Oda H, Keane FW. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney Int* 1999; 56(Suppl 71): 2-5. (26)
 23. Vrtovnik F, Essig M, Iimura O, Friedlander G. Effect of lipid-lowering strategies on tubular cell biology. *Kidney Int* 1999; 56(Suppl 71): 92-6.
 24. Vogt L, Laverman GD, Dullaart RPF, Navis G. Lipid management in the proteinuric patient: do not overlook the importance of proteinuria reduction. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1): 5-8.
 25. Trevisan R, Dodesini RA, Lepore G. Lipids and Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2): 145-7.
 26. Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease: An Approach to Pathogenesis and Treatment. *Am J Nephrol* 2008; 28(6): 958-84.
 27. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(4): 1246-61.
 28. Petrović D, Stojimirović B. Cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients - epidemiological analysis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(12): 893-900.
 29. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 45(1): 2-14.
 30. Krane V, Winkler K, Drechsler C, Lilienthal J, März W, Wanner C. Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on haemodialysis. *Kidney Int* 2008; 74(11): 1461-7.
 31. Harper CR, Jacobson TA. Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(25): 2375-84.
 32. Stojimirović B, Petrović D. Klinički značaj kontrole faktora rizika u sprečavanju progresije hronične slabosti bubrega. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(6): 585-91.
 33. Johnston N, Dargie H, Jardine A. Diagnosis and treatment of coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *Heart* 2008; 94(8): 1080-8.
 34. Kaysen GA. New Insights into Lipid Metabolism in Chronic Kidney Disease: What Are the Practical Implications? *Blood Purif* 2009; 27(1): 86-91.