

Proteinurie und atherogenes Risiko

F. Strutz, H. O. Lueg, T. Risler, C. Erley, M. Estler, B. K. Krämer und G. A. Müller

Abteilung Innere Medizin III (Direktor: Prof. Dr. L. Seipel), Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen

In einer retrospektiven Studie bei 30 Patienten mit nephrotischem Syndrom (12 männlich, 18 weiblich, mittleres Alter 39 [18–58] Jahre) wurde der Zusammenhang zwischen den Blutfettwerten und dem Schweregrad der Proteinurie untersucht. Bei allen Patienten bestand eine histologisch gesicherte Glomerulonephritis (»minimal-change«: n = 7, perimembranös: n = 8, fokalsklerosierend: n = 6, rapid-progressiv: n = 3, mesangioproliferativ: n = 4, membranoproliferativ: n = 1, diabetische Glomerulosklerose: n = 1). Keiner nahm lipidsenkende Medikamente ein. Nach dem Schweregrad der Proteinurie wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. In Gruppe 1 (Proteinurie < 5 g/d; n = 13) betrug der LDL-HDL-Quotient durchschnittlich 4,4; in Gruppe 2 (Proteinurie 5,0–10,0 g/d; n = 10) 8,8 und in Gruppe 3 (Proteinurie > 10,0 g/d; n = 7) 13,3. Auch die Gesamtcholesterinkonzentration stieg mit zunehmender Proteinurie an (von 300 ± 87 mg/dl über 375 ± 168 mg/dl auf 464 ± 143 mg/dl). Die Höhe des LDL-HDL-Quotienten und des Gesamtcholesterins korrelierte nicht mit dem Grad der exkretorischen Niereninsuffizienz. Diese Ergebnisse weisen auf eine eindrucksvolle Korrelation zwischen der Schwere der Proteinurie und der Höhe des LDL-HDL-Quotienten als Maß für das atherogene Risiko hin, mit dem der Patient zu rechnen hat.

Proteinuria and atherogenic risk

The relationship between blood-lipid levels and severity of proteinuria was examined retrospectively in 30 patients (12 males, 18 females; mean age 39 [18–58] years). All patients had histologically confirmed glomerulonephritis (minimal change: n = 7, perimembranous: n = 8, focal sclerosing: n = 6, rapid progressive: n = 3, mesangio-proliferative: n = 4, membrano-proliferative: n = 1, diabetic glomerulosclerosis: n = 1). None was taking lipid-lowering drugs. Patients were classified according to the degree of proteinuria. In group 1 (proteinuria < 5 g/d, n = 13) the LDL-HDL ratio averaged 4.4; in group 2 (proteinuria 5.0–10.0 g/d, n = 10) the average ratio was 8.8, and in group 3 (proteinuria > 10.0 g/d, n = 7) 13.3. Total cholesterol concentration also rose with increasing proteinuria (to 300 ± 87 mg/dl, 375 ± 168 mg/dl and 464 ± 143 mg/d, respectively). The size of the LDL-HDL ratio and the level of total cholesterol did not correlate with the degree of excretory renal failure. – These results point to an impressive correlation between the degree of proteinuria and the level of LDL-HDL ratio as a measure of atherogenic risk for a given patient.

Bereits 1827 beschrieb Richard Bright den Zusammenhang zwischen beeinträchtigter Nierenfunktion und Fettstoffwechselstörung. 1917 wurde erstmals eine Hypercholesterinämie bei nephrotischem Syndrom nachgewiesen (19). Erhöhte Cholesterinwerte sind bei diesen Patienten so häufig, daß sie von vielen Autoren in die Definition des nephrotischen Syndroms einbezogen werden (60). Berlyne und Mallick (9) berichteten 1969 erst-

mals über eine vermehrte Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle bei nephrotischem Syndrom. Auch wenn diese Assoziation umstritten ist (44, 58, 59), gibt es doch keinen Zweifel, daß eine Erhöhung der LDL (Low-Density-Lipoprotein)- bzw. eine Erniedrigung der HDL (High-Density-Lipoprotein)-Konzentration unabhängige Risikofaktoren einer Atherosklerose sind (21, 49). Besonders die Erhöhung der LDL-Cholesterin-Konzentration ist neben der arteriellen Hypertonie, dem Diabetes mellitus und dem Nicotinabusus ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (11). In mehreren kontrollierten Studien konnte belegt werden,

daß eine Senkung des LDL-Cholesterins das Risiko, an einer KHK zu erkranken, verringert (12, 33, 34, 45). Im Gegensatz dazu gilt ein erhöhter HDL-Cholesterin-Wert als kardialer Schutzfaktor (61). Daraus läßt sich ableiten, daß das LDL-HDL-Verhältnis das Risiko für eine KHK besonders gut anzeigt. Das konnte in mehreren Studien gezeigt werden (51, 63). Darüber hinaus scheint die Hypercholesterinämie auch die weitere Entwicklung der Nierenerkrankung ungünstig zu beeinflussen (32). Die genaue Pathogenese der Hyperlipidämie beim nephrotischen Syndrom ist noch unklar, wahrscheinlich spielen mehrere Faktoren eine Rolle (7, 60).

Wir haben in einer retrospektiven Studie den Einfluß der Proteinurie auf die Serumkonzentration des Gesamtcholesterins, der Cholesterinfraktionen LDL und HDL sowie der Triglyceride untersucht.

Patienten und Methodik

Patienten

Untersucht wurden 30 Patienten (12 männlich, 18 weiblich, Durchschnittsalter 39 [18–58] Jahre) mit einem mehrfach gesicherten nephrotischen Syndrom. Alle Patienten hatten Ödeme unterschiedlicher Ausprägung. Im Rahmen der üblichen nephrologischen Routinediagnostik wurde neben verschiedenen anderen Parametern die Kreatininkonzentration im Serum gemessen und der mittlere arterielle Blutdruck (ermittelt aus dem systolischen und dem diastolischen Blutdruckwert nach der üblichen Formel [35]) aus mehrfachen Blutdruckmessungen errechnet. Bei allen 30 Patienten wurde die Diagnose einer Glomerulonephritis durch eine ultraschallgesteuerte Nierenpunktion histologisch gesichert (Tripel-Diagnostik bestehend aus Lichtmikroskopie, Immunhistologie und Elektronenmikroskopie). Dabei ergaben sich folgende Diagnosen: Sieben Patienten hatten eine »minimal-change«-Glomerulonephritis (MCGN), acht eine perimembranöse (PGN), sechs eine fokal-sklerosierende (FSGN), drei eine rapid-progressive (RPGN) und vier eine mesangioproliferative (MesGN). Jeweils ein Patient litt an einer membranoproliferativen Glomerulonephritis (MPGN) bzw. einer diabetischen Glomerulosklerose (DGS).

Bestimmung der Blutfette

Vor Einleitung einer spezifischen Therapie zur Behandlung der jeweiligen Glomerulonephritisform wurden bei den 30 Patienten im Nüchternzustand die Blutfette gemessen, eine quantitative Lipoproteinelektrophorese wurde durchgeführt und der LDL-HDL-Quotient bestimmt. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine lipidsenkende Therapie erhielten. Die Konzentration des Gesamtcholesterins (enzymatischer Farbttest mittels der Peroxidase-Methode [26]) und der Serum-Triglyceride (vollenzymatischer UV-Test [25]) wurde nach zwölfstündigem Fasten gemessen. Die quantitative Lipoproteinelektrophorese wurde wie von Neubeck und Mitarbeitern (46) beschrieben durchgeführt. Nach dem Schweregrad der Proteinurie wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt (Tabelle 1). Die Verteilung der Nierengrundkrankheiten in den einzelnen Gruppen ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tab. 1 Klinische Daten und Ausprägung der Proteinurie bei den untersuchten Patienten

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Patienten (n)	13	10	7
Alter (Jahre)	42 ± 16	37 ± 18	37 ± 19
Geschlecht			
– weiblich	8	3	1
– männlich	5	7	6
Eiweißgehalt des Urins (g/d)	< 5,0	5,0–10,0	> 10,0

Tab. 2 Verteilung der Nierengrundkrankheiten in den drei Patientengruppen

Diagnose	Gruppe 1 (n)	Gruppe 2 (n)	Gruppe 3 (n)
»minimal-change«-Glomerulonephritis	2	2	3
perimembranöse Glomerulonephritis	3	4	1
fokal-sklerosierende Glomerulonephritis	1	3	2
rapid-progressive Glomerulonephritis	2	1	–
mesangioproliferative Glomerulonephritis	4	–	–
membranoproliferative Glomerulonephritis	1	–	–
diabetische Glomerulosklerose	–	–	1

Ergebnisse

Bei mehrfachen Urinalysen ließ sich bei allen 30 Patienten ein nephrotisches Syndrom nachweisen, dabei lag die tägliche Eiweißausscheidung zwischen 4,5 und 18,0 g. Die Serum-Kreatininwerte als ein Maß für die exkretorische Nierenfunktion betragen zum Zeitpunkt der Nierenpunktion zwischen 0,7 und 2,7 mg/dl.

Bei allen Patienten war der Gesamtcholesterinwert des Blutes im Nüchternzustand mit Werten zwischen 217 und 677 mg/dl erhöht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 für die einzelnen Gruppen zusammengefaßt. In Gruppe 1 (Proteinurie < 5,0 g/d) lag der mittlere Cholesterinwert bei 300 ± 87 mg/dl, in Gruppe 2 (Proteinurie 5,0–10,0 g/d) bei 375 ± 168 mg/dl und in Gruppe 3 (Proteinurie > 10,0 g/d) bei 464 ± 143 mg/dl. Bei Aufschlüsselung dieser Gesamtcholesterinwerte nach den einzelnen Fraktionen zeigt sich zumindest für das LDL-Cholesterin

Tab. 3 Klinisch-chemische Befunde in den drei untersuchten Patientengruppen

Parameter	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Proteinurie (g/d)	4,1 ± 0,6	7,7 ± 1,4	14 ± 2,8
Triglyceride (mg/dl)	203 ± 98	226 ± 86	327 ± 159
Gesamtcholesterin (mg/dl)	300 ± 87	375 ± 168	464 ± 143
LDL-Cholesterin (mg/dl)	192 ± 74	226 ± 86	395 ± 157
HDL-Cholesterin (mg/dl)	61 ± 31	42 ± 19	44 ± 27
Kreatinin (mg/dl)	1,5 ± 0,8	1,6 ± 0,9	1,8 ± 0,9
mittlerer arterieller Blutdruck (mm Hg)	113 ± 30	111 ± 19	102 ± 14

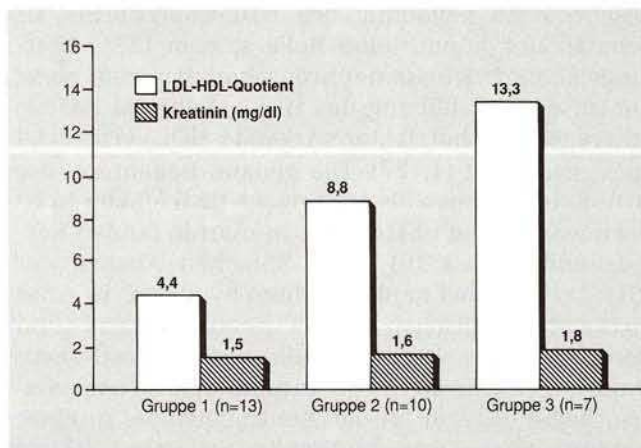


Abb. 1 Korrelation zwischen dem LDL-HDL-Quotienten und dem Ausmaß der Proteinurie.

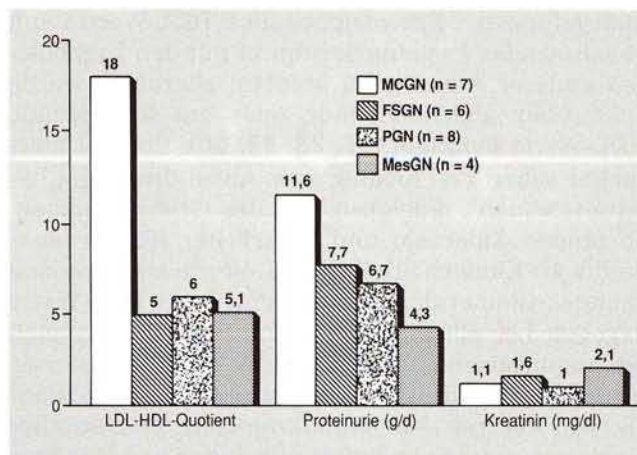


Abb. 2 Vergleich der Mittelwerte des LDL-HDL-Quotienten, der Proteinurie und der Serum-Kreatininwerte bei verschiedenen glomerulären Erkrankungen. MCGN = »minimal-change«-Glomerulonephritis, FSGN = fokalsklerosierende Glomerulonephritis, PGN = perimembranöse Glomerulonephritis, MesGN = mesangioproliferative Glomerulonephritis.

ebenfalls ein einheitliches Bild. Die Werte waren mit 192 ± 74 mg/dl in Gruppe 1, 298 ± 178 mg/dl in Gruppe 2 und mit 395 ± 157 mg/dl in Gruppe 3 deutlich erhöht; der Anteil des LDL-Cholesterins stieg mit zunehmender Proteinurie deutlich. Etwas uneinheitlicher verhielt sich die HDL-Cholesterinkonzentration. In Gruppe 1 lag sie mit einem Mittelwert von 61 ± 31 mg/dl noch im Normbereich; in den Gruppen 2 und 3 war sie mit 42 ± 19 mg/dl bzw. 44 ± 27 mg/dl grenzwertig niedrig; zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Besonders eng korrelierte der Quotient aus LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin mit dem Ausmaß der Proteinurie (Abbildung 1). Beim Vergleich der einzelnen Glomerulonephritisformen zeigte sich, daß Patienten mit MCGN nicht nur die höchsten LDL-HDL-Quotienten, sondern auch die höchste Eiweißausscheidung hatten, so daß auch hier, wie bei den anderen Glomerulonephritisformen, eine gute Korrelation zwischen der Höhe des LDL-HDL-Quotienten und dem Ausmaß der Proteinurie, jedoch nicht mit der jeweiligen Glomerulonephritisform bestand (Abbildung 2). Der Mittelwert der Triglyceridkonzentrationen lag in Gruppe 1 mit 203 ± 98 mg/dl nur geringgradig über dem Normbereich. In Gruppe 2 war er mit 226 ± 86 mg/dl mäßig, in Gruppe 3 jedoch stark erhöht (327 ± 159 mg/dl). Die Kreatininwerte stiegen mit zunehmender Proteinurie nur leicht an (von $1,5 \pm 0,8$ mg/dl in Gruppe 1 auf $1,8 \pm 0,9$ mg/dl in Gruppe 3). Allerdings zeigt ein mehrfach bestätigter Serum-Kreatininwert von 1,5 mg/dl bereits eine deutlich eingeschränkte exkretorische Nierenfunktion an. Die mittleren Blutdruckwerte sind in Tabelle 3 dargestellt, dabei fällt eine leichte Abnahme des mittleren Blutdruckwertes in Gruppe 3 im Vergleich zu den Werten in Gruppe 1 auf.

Diskussion

Die Pathogenese der Hyperlipidämie bei nephrotischem Syndrom ist nicht eindeutig geklärt. Eine Erhöhung der Blutfette kann zum einen aus einer verstärkten Produktion der Lipoproteine, zum anderen aus einer reduzierten Clearance der Fette resultieren. Beim nephrotischen Syndrom erscheint eine Kombination dieser beiden Mechanismen am wahrscheinlichsten (7, 56, 60). Eine verstärkte hepatische Lipoproteinproduktion konnte erstmals von Marsh und Drabkin (37) bei Ratten nachgewiesen und in der Folgezeit von ihrer Arbeitsgruppe (38) und anderen Untersuchern bestätigt werden (13, 52). Diese Erhöhung der Lipoproteinproduktion geht dabei nicht, wie zunächst angenommen, mit einer generell verstärkten Proteinsynthese einher (28, 29). Ob es dabei zu einer direkten Konversion von nativem Lipoprotein zu LDL kommt oder ob die LDL-Erhöhung indirekt aus einer hepatischen VLDL-Überproduktion herrührt, ist noch unklar (1). Die kürzlich veröffentlichte Studie von Vega und Grundy (54) unterstützt den letztgenannten Mechanismus.

Für eine verminderte Clearance als Ursache sprechen Untersuchungen von Chan und Mitarbeitern (14, 15), die eine deutlich verminderte Aktivität der Lipoproteinlipase bei nephrotischem Syndrom erkennen ließen; dadurch können die Blutfette bei diesen Patienten nur weitaus langsamer abgebaut werden. Beide Mechanismen der Hyperlipidämie hängen in ihrer Ausprägung mit dem Ausmaß der Proteinurie zusammen (60). Unsere Studie bestätigt den deutlichen Anstieg des Cholesterinwertes mit zunehmender Proteinurie. Dieser Anstieg des Gesamtcholesterinwertes ist vor allem durch eine Erhöhung des LDL-Cholesterins bedingt; dagegen nimmt der HDL-Cholesterin-Gehalt leicht ab. Die von

uns gefundene Erniedrigung des HDL-Wertes mit zunehmender Proteinurie stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren (8) überein; allerdings wurde auch über gleichbleibende oder gar ansteigende HDL-Werte berichtet (17, 23, 47, 56). Einige Untersucher sehen den Anstieg oder Abfall des HDL-Cholesterins in Abhängigkeit von der Grundkrankheit. So fanden Zilleruelo und Mitarbeiter (62) in einer Studie an Kindern erhöhte HDL-Werte bei »minimal change«-Glomerulonephritis, erniedrigte HDL-Werte dagegen bei allen anderen glomerulären Läsionen mit nephrotischem Syndrom. In unserer Untersuchung waren die HDL-Werte weitgehend unabhängig von der renalen Grundkrankheit, zeigten aber eine sehr gute Korrelation mit dem Grad der Proteinurie. Dabei fällt allerdings auf, daß zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 nahezu kein Unterschied in den Werten des HDL-Cholesterins bestand. Einschränkung muß dabei auf die noch recht kleine Fallzahl hingewiesen werden.

Zusätzliche Bedeutung für die Hyperlipidämie wird dem Grad der Niereninsuffizienz zugeschrieben, da ein progredientes chronisches Nierenversagen häufig ebenfalls mit einer Erhöhung der Blutfette einhergeht (6). Meist handelt es sich dabei jedoch um isolierte Hypertriglyceridämien (22). Der Einfluß einer zunehmenden chronischen Niereninsuffizienz auf das Cholesterin scheint gering. Das haben auch unsere Ergebnisse bestätigt: So hatten die Patienten mit »minimal-change«-Glomerulonephritis besonders hohe Cholesterinwerte bei fast normalen Kreatininkonzentrationen (im Mittel 1,1 mg/dl), während die Patienten mit fokal-sklerosierender Glomerulonephritis bei deutlich erhöhten Serum-Kreatininwerten (durchschnittlich 1,6 mg/dl) niedrigere Cholesterinwerte aufwiesen. Inwieweit die Lebensgewohnheiten (Ernährung) der Patienten einen Einfluß auf die gemessenen Blutfettwerte hatten, wurde bei unserer retrospektiven Studie nicht analysiert.

Eine wesentliche Erkenntnis dieser Untersuchungen ist die Korrelation des Quotienten aus LDL- und HDL-Cholesterin mit dem Grad der Proteinurie. Keine Korrelation bestand dagegen zwischen diesem Quotienten bzw. dem Gesamtcholesterin und der zugrundeliegenden Nierenerkrankung; das deckt sich mit den Ergebnissen anderer Untersucher (56). Der LDL-HDL-Quotient gilt als besonders guter Indikator für das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken (21). So fanden Zimmer und Mitarbeiter (63) bei Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit litten, schon ab einem mittleren LDL-HDL-Quotienten von 2,75 eine Stenosierung sämtlicher drei Koronararterien. Wenn dennoch in manchen Untersuchungen kein erhöhtes kardiales Risiko bei nephrotischem Syndrom gefunden werden konnte, so könnte dies am vorübergehenden Charakter oder an der zu kurzen Dauer der Proteinurie gelegen haben (58). Auch die von manchen Autoren

beschriebene Erhöhung des HDL-Cholesterins als Schutzfaktor könnte eine Rolle spielen (28). Allerdings kommt es beim nephrotischen Syndrom meist nur zu einer Erhöhung des HDL₃, während das als atherogener Schutzfaktor wirkende HDL₂ erniedrigt zu sein scheint (1, 27). Die genaue Bedeutung der HDL-Subfraktionen als atherogene Risikofaktoren ist noch weitgehend unklar (53). Immerhin fanden Berlyne und Mallick (9) einen 85fachen Anstieg der KHK-Inzidenz bei nephrotischem Syndrom. In einer histomorphologischen Studie konnten Curry und Roberts (16) in 40% der Fälle mit nephrotischem Syndrom eine hochgradige Koronarstenose nachweisen, keine dagegen in der Kontrollgruppe. In einer weiteren Studie war das Risiko, an einer KHK zu erkranken, bei nephrotischem Syndrom 2,5fach höher als in einer Kontrollgruppe (48). Damit erscheint eine Lipidsenkung bei den Patienten, deren Grundkrankheit nicht ausreichend behandelt werden kann, zwingend indiziert (51). Eine fettarme Diät alleine wird in den allerwenigsten Fällen ausreichen (22), wiewohl sie selbstverständlich Grundlage der Therapie ist. D'Amico und Gentile (1, 2) berichteten kürzlich von der deutlich lipidsenkenden Wirkung einer protein- und lipidarmen Diät. Mit einer Proteinrestriktion auf 0,7–1,1 g Eiweiß pro kg Körperidealgewicht konnten sie innerhalb von 2 Monaten eine Reduktion des LDL-Cholesterins um bis zu 27%, bei zusätzlicher allein vegetarischer Diät sogar um bis zu 33% erreichen. Andere Untersucher konnten diese Ergebnisse bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz bestätigen (40). Ferner wurde beobachtet, daß durch eine Verringerung der Albuminurie über eine diätetische Proteinrestriktion oder mit Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Inhibitoren die Lipidspiegel im Blut gesenkt wurden (18, 27, 30).

Die Wirkung medikamentöser Therapien ist ebenfalls noch umstritten. Fibrate scheinen die LDL-Cholesterin-Konzentration bei nephrotischem Syndrom nur mäßig senken zu können und gehen überdies mit einem relativ hohen Myositisrisiko einher (20). Dagegen erscheinen die neuen Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktasehemmer, besonders in Kombination mit Colestyramin, sehr gut geeignet (4, 50); allerdings wurden auch nur maximale Senkungen des LDL-Cholesterins um 45% beschrieben (2). Eine komplette Normalisierung der Blutfette bei nephrotischem Syndrom konnte bisher mit keiner der genannten Therapieformen erreicht werden.

Eine Hypercholesterinämie ist jedoch nicht nur ein Risikofaktor für die Entstehung und Progression einer KHK, sondern bedingt wahrscheinlich auch die Progression der Nierengrundkrankheit. Bereits 1860 stellte Rudolf Virchow (55) bei Nieren von Patienten mit nephrotischem Syndrom eine »fettige Metamorphose« fest. Moorhead und Mitarbeiter (43) veröffentlichten 1982 erste Daten über die mögliche Nephrotoxizität von Hyper-

lipidämien. In zahlreichen Untersuchungen wurde diese Hypothese zumindest im Tiermodell bestätigt; viele Autoren haben auf die Ähnlichkeit zwischen Atherosklerose und Glomerulosklerose hingewiesen (30, 32, 42).

In weiteren prospektiven Studien wird der Einfluß einer lipidsenkenden Therapie auf die Progression renaler und kardialer Erkrankungen bei nephrotischem Syndrom untersucht.

Literatur

- 1 D'Amico, G.: Lipid changes in the nephrotic syndrome. New insights into pathomechanisms and treatment. *Klin. Wschr.* 69 (1991), 618–622.
- 2 D'Amico, G., M. G. Gentile: Pharmacological and dietary treatment of lipid abnormalities in nephrotic patients. *Kidney int.* 39, Suppl. 31 (1991), 65–69.
- 3 Alexander, J. H., G. J. Schapel, K. D. G. Edwards: Increased incidence of coronary heart disease associated with combined elevation of serum triglycerides and cholesterol concentrations in the nephrotic syndrome in man. *Med. J. Aust.* 2 (1974), 119–122.
- 4 Appel, G. B., A. S. Appel: Lipid-lowering agents in proteinuric diseases. *Amer. J. Nephrol.* 10, Suppl. 1 (1990), 110–115.
- 5 Appel, G. B., C. B. Blum, S. Chien, C. L. Kunis, A. S. Appel: The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure and viscosity. *New Engl. J. Med.* 312 (1985), 1544–1548.
- 6 Attman, P.-O., P. Alaupovic, A. Gustafson: Serum apolipoprotein profile of patients with chronic renal failure. *Kidney int.* 32 (1987), 368–375.
- 7 Attman, P.-O., P. Alaupovic: Pathogenesis of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Amer. J. Nephrol.* 10, Suppl. 1 (1990), 69–75.
- 8 Baxter, J., H. Goodman, R. Havel: Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis. *J. clin. Invest.* 39 (1960), 455–465.
- 9 Berlyne, G. M., N. P. Mallick: Ischemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome. *Lancet* 1969/II, 399–400.
- 10 Bostom, A. G., D. Shemin: Abnormalities of lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *New Engl. J. Med.* 10 (1991), 697.
- 11 Brewer, H. B.: Clinical significance of plasma lipid levels. *Amer. J. Cardiol.* 64 (1989), 3G–9G.
- 12 Brown, G., J. J. Albers, L. D. Fisher, S. M. Schaefer, J. Lin, C. Kaplan, X. Zhao, B. D. Bisson, V. F. Fitzpatrick, H. T. Dodge: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *New Engl. J. Med.* 323 (1990), 1289–1298.
- 13 Calandra, S., E. Gherardi, M. Fainaru, A. Guaitani, I. Bartosek: Secretion of lipoproteins, apolipoprotein A-I and apolipoprotein E by isolated and perfused liver of rat with experimental nephrotic syndrome. *Biochim. biophys. Acta* 665 (1981), 331–338.
- 14 Chan, M., J. Persaud, L. Ramdial, Z. Varghese, P. Sweny, J. Moorhead: Hyperlipidemia in untreated nephrotic syndrome, increased production or decreased removal? *Clin. chim. Acta* 117 (1981), 317–323.
- 15 Chan, M., J. Persaud, Z. Varghese, J. Moorhead: Post-heparin hepatic and lipoprotein lipase activities in nephrotic syndrome. *Aust. N. Z. J. Med.* 14 (1984), 841–847.
- 16 Curry, R. C., W. C. Roberts: Status of the coronary arteries in the nephrotic syndrome. *Amer. J. Med.* 63 (1977), 183–192.
- 17 DeMendoza, S., M. Kashyap, C. Chen, R. Lutmer: High density lipoproteinuria in nephrotic syndrome. *Nephron* 37 (1984), 49–53.
- 18 Davies, R. W., I. Staprans, F. N. Hutchinson, G. A. Kaysen: Proteinuria, not altered albumin metabolism, affects hyperlipidemia in the nephrotic rat. *J. clin. Invest.* 86 (1990), 600–605.
- 19 Epstein, A.: The nature and treatment of chronic parenchymatous nephritis (nephrosis). *J. Amer. med. Ass.* 69 (1917), 444–447.
- 20 Groggel, G. C., A. K. Cheung, K. Ellis-Benigni, D. E. Wilson: Treatment of nephrotic hyperlipoproteinemia with gemfibrozil. *Kidney int.* 36 (1989), 266–271.
- 21 Grundy, S. M.: Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *J. Amer. med. Ass.* 256 (1986), 2849–2858.
- 22 Grundy, S. M.: Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney int.* 37 (1990), 847–853.
- 23 Hörl, W. H., M. Hörl, A. Heidland: Fettstoffwechselstörungen bei Nierenkrankheiten – Pathogenetische Mechanismen. *Klin. Wschr.* 60 (1982), 327–336.
- 24 Joven, J., C. Villabona, E. Vilella, L. Masana, R. Alberti, M. Vallés: Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *New Engl. J. Med.* 323 (1990), 579–584.
- 25 Kattermann, R.: Die vollenzymatische Bestimmung der Triglyceride im Serum. *Internist (Berl.)* 18 (1977), 556–558.
- 26 Kattermann, R., I. R. Kupke, K. Borner: Vorläufig ausgewählte Methode für die enzymatische Bestimmung des Gesamt-Cholesterins im Serum. *J. clin. Chem. clin. Biochem.* 21 (1983), 347–355.
- 27 Kaysen, G. A.: Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Kidney int.* 39, Suppl. 31 (1991), 8–15.
- 28 Kaysen, G. A., B. Don, M. Schambelan: Proteinuria, albumin synthesis and hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *Nephrol. Dialys. Transplant.* 6 (1991), 141–149.
- 29 Kaysen, G. A., J. Gambertoglio, J. Felts, F. N. Hutchinson: Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney int.* 31 (1987), 1368–1376.
- 30 Kaysen, G. A., R. W. Davies: Reduction in proteinuria attenuates hyperlipidemia in the nephrotic syndrome. *J. Amer. Soc. Nephrol.* (in press).
- 31 Keane, W. F., B. L. Kasiske, M. P. O'Donnell: Lipids and progressive glomerulosclerosis. *Amer. J. Nephrol.* 8 (1988), 261–271.
- 32 Keane, W. F., W. S. Mulcahy, B. L. Kasiske, Y. Kim, M. P. O'Donnell: Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney int.* 39, Suppl. 31 (1991), 41–48.
- 33 Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *J. Amer. med. Ass.* 251 (1984), 351–364.
- 34 Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *J. Amer. med. Ass.* 251 (1984), 365–374.
- 35 Löllgen, H.: Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik (Editio Ciba: Wehr 1990).
- 36 Mallick, N. P., C. D. Short: The nephrotic syndrome and ischemic heart disease. *Nephron* 25 (1981), 54–57.
- 37 Marsh, J. B., D. L. Drabkin: Metabolic channeling in experimental nephrosis. V. Lipid metabolism in the early stages of the disease. *J. biol. Chem.* 230 (1958), 1083–1091.
- 38 Marsh, J. B., C. E. Sparks: Hepatic secretion of lipoproteins in the rat and the effect of experimental nephrosis. *J. clin. Invest.* 64 (1979), 1229–1237.
- 39 Martin, M., S. Hulley, W. Browner, L. Kuller, D. Wentworth: Serum cholesterol, blood pressure and mortality. Implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986/II, 934–936.
- 40 Maschio, G., L. Oldrizzi, C. Rugio, V. De Biase, C. Loschiavo: Effect of dietary manipulation on the lipid abnormalities in patients with chronic renal failure. *Kidney int.* 39, Suppl. 31 (1991), 70–72.
- 41 McKenzie, I. F. C., P. J. Nestel: Studies on the turnover of triglyceride and esterified cholesterol in subjects with the nephrotic syndrome. *J. clin. Invest.* 47 (1986), 1685–1727.
- 42 Moorhead, J. F.: Lipid and progressive kidney disease. *Kidney int.* 39, Suppl. 31 (1991), 35–40.
- 43 Moorhead, J. F., M. K. Chan, M. El-Nahas, Z. Varghese: Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet* 1982/I, 1309–1311.
- 44 Mordasini, R., W. Riesen: Veränderungen der Serumlipoproteine bei Nierenerkrankungen. *Schweiz. med. Wschr.* 112 (1982), 1335–1340.
- 45 National Cholesterol Education Program: Report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch. intern. Med.* 148 (1988), 36–69.

- 46 Neubeck, W., H. Wieland, A. Habenicht, P. Müller, G. Baggio, D. Seidel: Improved assessment of plasma lipoprotein patterns. III. Direct measurement of lipoproteins after gel-electrophoresis. *Clin. Chem.* 23 (1977), 1296–1300.
- 47 Oetliker, O., R. Mordasini, J. Lüttsch, W. Riesen: Lipoprotein metabolism in nephrotic syndrome in children. *Pediatr. Res.* 14 (1980), 64–66.
- 48 Ordonez, J. D., R. Hiatt, E. Killebrew, B. Firemen: The risk of coronary artery disease among patients with the nephrotic syndrome. *Kidney int.* 37 (1990), 243A.
- 49 Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events. Final report of the pooling project. *J. chron. Dis.* 31 (1978), 201–306.
- 50 Rabelink, A. J., D. W. Erkelens, R. J. Hene, J. A. Joles, H. Koomans: Effects of simvastatin and cholestyramine on lipoprotein profile in hyperlipidemia of nephrotic syndrome. *Lancet* 1988/II, 1335–1338.
- 51 Scherer, B.: Nierenerkrankungen und gehäuftes Auftreten von Atherosklerose. *Internist (Berl.)* 30 (1989), 304–308.
- 52 Shafir, E., T. Brenner: Lipoprotein lipid and protein synthesis in experimental nephrosis and plasmapheresis. I. Studies in rat in vivo. *Lipids* 14 (1979), 695–702.
- 53 Stampfer, M. J., F. M. Sacks, S. Salvini, W. C. Willett, C. H. Hennekens: A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *New Engl. J. Med.* 325 (1991), 373–381.
- 54 Vega, G. L., S. M. Grundy: Lovastatin therapy in nephrotic hyperlipidemia. Effects on lipoprotein metabolism. *Kidney int.* 33 (1988), 1160–1168.
- 55 Virchow, R.: A more precise account of fatty metamorphosis. *Cell. Pathol.* (1860), 324–366.
- 56 Walther, A., R. Mordasini, W. Riesen: Serumlipoproteinveränderungen bei Nierenkrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* 108 (1983), 385–387.
- 57 Warwick, G. L., M. J. Caslake, J. M. Boulton-Jones, M. Dagen, C. J. Packard, J. Shepherd: Low-density lipoprotein metabolism in the nephrotic syndrome. *Metabolism* 39 (1990), 187–192.
- 58 Wass, V., J. S. Cameron: Cardiovascular disease and the nephrotic syndrome. The other side of the coin. *Nephron* 27 (1981), 58–61.
- 59 Wass, V., R. Jarrett, C. Chilvers, J. Cameron: Does the nephrotic syndrome increase risk of cardiovascular disease? *Lancet* 1979/II, 664–667.
- 60 Wheeler, D. C., Z. Varghese, J. F. Moorhead: Hyperlipidemia in nephrotic syndrome. *Amer. J. Nephrol.* 9, Suppl. 1 (1989), 78–84.
- 61 Wilson, P. W. F., W. P. Castelli, W. B. Kannel: Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Amer. J. Cardiol.* 59 (1987), 91G–94G.
- 62 Zilleruelo, G., S. L. Hsia, M. Freundlich, H. M. Gorman, J. Strauss: Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J. Pediatr.* 104 (1984), 61–64.
- 63 Zimmer, F., V. Riebeling, B. Benke, J. Schuster, H. Roskamm: Das LDL-HDL-Verhältnis bei Patienten mit Koronarsklerose. *Z. Kardiol.* 69 (1980), 149–153.

Dr. F. Strutz

Renal Electrolyte Section
University of Pennsylvania
Philadelphia, PA 19104
USA

*H. O. Lueg, Prof. Dr. T. Risler, Dr. C. Erley,
Dr. M. Estler, Dr. B. K. Krämer,
Privatdozent Dr. G. A. Müller (Korrespondenz)*
Abteilung Innere Medizin III
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik
Otfried-Müller-Str. 10
W-7400 Tübingen