

慢性腎臟病患的血脂肪異常—— 治療的新進展

陳泓源 蔡敦仁

國立臺灣大學醫學院附設醫院 腎臟內科

摘要

血脂肪異常 (dyslipidemia) 在慢性腎臟病患中相當常見，根據ATP III (Adult Treatment Panel III) 的定義，約有三分之二的病患有此疾病。它們的特徵是以異常的apo-脂蛋白 (apolipoprotein) 組成和濃度為主；在這些異常的組成中，最主要的表現為高密度脂蛋白 (HDL) 的數量減少與三酸甘油酯 (triglyceride)、非常低密度脂蛋白 (VLDL)、中間密度脂蛋白 (IDL) 及小緊緻型低密度脂蛋白 (small dense LDL) 的數量增加。原因可能肇因於肝臟對 VLDL 的生成增加、HDL 的形成減少及代謝排除的異常。慢性腎臟病患的血脂肪異常，是促成心血管疾病的重要因素之一，也可能與腎臟功能惡化有密切相關。所以積極的對腎臟病患進行血脂肪異常的治療，會大幅降低腎臟病患總體及心血管疾病死亡率。美國國家腎臟基金會 K/DOQI 在 2003 年建議以 HMG-CoA 還原酶抑制劑，作為治療慢性腎臟病患血脂肪異常的首選藥品，並提出治療的準則及流程。本文並統計臺大醫院於民國九十三年二月至十月期間，在本院接受規則性血液及腹膜透析的尿毒病患血脂肪異常情況的臨床觀察與經驗，使大家對慢性腎臟病患的血脂肪異常有更清楚的認識，將來能為腎臟病患提供更好的治療。

關鍵詞：血脂肪異常 (Dyslipidemia)

慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)

HMG-CoA 還原酶抑制劑 (HMG-CoA reductase inhibitor)

前言

血脂肪異常 (dyslipidemia) 在慢性腎臟病患中，是一個相當常見的問題。如果根據ATP III (Adult Treatment Panel III) 對血脂肪異常的定義，約有三分之二的病患有血脂肪異常的情形¹。近

年來，學者對慢性腎臟病患的血脂肪異常致病機制，與心血管疾病之間的關聯，及血脂肪異常是否造成腎臟功能持續惡化，都有新的認識和進展。美國國家腎臟基金會 (National Kidney Foundation) 在西元 2003 年，也提出對於慢性腎臟病患血脂肪異常的治療準則¹。本文就對慢性

腎臟病患血脂肪異常的新觀念與治療上的新發展作一系統性的介紹，並輔以K/DOQI的治療準則，使大家在臨床治療上有更好的方向。

血脂肪異常的定義

對於血脂肪異常的定義，目前仍採用ATPIII在四元2001所提出的定義：低密度脂蛋白(LDL) >130mg/dL，高密度脂蛋白(HDL) <40mg/dL，三酸甘油酯>150mg/dL。又根據嚴重程度的不同，將各項分為三到四個細項，並對各細項定出治療的目標。根據美國的官方資料，有79.8%接受血液透析、與84.9%接受腹膜透析的腎臟衰竭的病患有血脂肪異常，其中分別有61.1%和78.6%的病患有需要接受治療¹。

慢性腎臟病患的血脂肪異常

慢性腎臟病患的血脂異常，與非腎臟病患的血脂異常有許多不同。絕大部分病患的血脂異常的表現，是以異常的apo-脂蛋白(簡稱apo)組成和不同密度脂蛋白的濃度與組成異常為主^{2,3}。在這些異常的組成中，最主要的表現有兩個：第一、富含apoA脂蛋白，如HDL明顯減少。第二、富含未經消化或部分消化三酸甘油酯的apoB脂蛋白VLDL，IDL及small dense LDL顯著增加²。另外，病患血中的三酸甘油酯也會明顯增高。一般非慢性腎臟病患血脂肪異常所表現的高總膽固醇及低密度脂蛋白，反而很少在慢性腎臟病患身上出現。以下就各種不同造成慢性腎臟病因的血脂肪異常特徵加以介紹：

一、腎病症候群

在腎病症候群的族群中，它們多以高血脂症表現居多。它們的總膽固醇量也會增高，而且常常大於300-400mg/dL⁴；富含三酸甘油酯的apoB脂蛋白也會增高。HDL的總量可能是正常的，但HDL2會減少，HDL3會增加。另外Lp(a)的量大於60%的病患有會增加^{3,5}。它的成因與hypoalbuminemia，肝臟代償性增加LDL，VLDL以及部分高密度脂蛋白由尿液流失相關⁴。

二、非糖尿病腎病變之慢性腎臟病患伴隨蛋白尿

它與大多數慢性腎臟病患的血脂肪異常相似，是以富含三酸甘油酯的apoB脂蛋白，如

VLDL、small dense LDL的異常組成為主，總膽固醇量及LDL不會增高³。Lp(a)也如腎病症候群會增加^{3,5}。另有學者指出大量尿蛋白(>3g/24 hours)的病患有程度較輕的尿蛋白病患有，有較高的總膽固醇量、三酸甘油酯、apoB脂蛋白及總膽固醇量/高密度脂蛋白比值⁶。大部分的病患有在初期腎臟功能出現障礙時，脂蛋白的異常組成已經存在，並隨著腎功能下降趨於嚴重，兩者可能互為因果關係^{2,3}。

三、糖尿病腎病變

血脂肪異常特徵與大多數慢性腎臟病患相似，但血中三酸甘油酯總量趨於更高，而HDL趨於越低⁵。有文獻指出因糖尿病腎病變而接受短期血液透析治療(3-28個月)的病患有，apoA-I, II會顯著減少，但apoE不會減少⁶。但因糖尿病腎病變而接受長期血液透析治療的病患有，apoE也會明顯減少。apoE是許多脂蛋白與LDL receptor相接的結合蛋白，並扮演膽固醇運輸蛋白的角色。一旦數量變少，血脂肪異常的情況也會加重。文獻中也發現糖尿病腎病變的病患有，比其他原因而接受長期血液透析治療的病患有，血脂肪異常的情況較為嚴重⁷。

四、進行長期血液透析治療之慢性腎臟病患

它們的血脂肪異常與尚未接受血液透析治療的慢性腎臟病患極為相似²。apoA1，apoA2減少，apoE及apoB脂蛋白會增加而apoC-III會顯著地增加。在沒有高血脂的病患有身上，仍可以發現脂蛋白組成異常的情形⁸。血液透析患者有許多情況會使脂蛋白的代謝出現異常，包括肝素的使用，血液透析本身引發的氧化反應(oxidation)，急性期反應(acute phase reaction)及透析膜本身的生物不相容性(bio-incompatibility)⁹。肝素會抑制脂蛋白酶(lipoprotein lipase)的活性，研究指出使用低分子量肝素，比使用傳統肝素進行血液透析治療的病患有，出現血脂肪異常的情況較為趨緩¹⁰。另有研究指出使用高流量透析(high-flux dialysis)包括血液過濾術及血液透析過濾術，對血脂肪異常似乎有幫助，但證據仍不夠明確¹⁰。

五、接受腹膜透析的腎臟病患

接受腹膜透析的腎臟病患，apoE、apoB、apoC-III脂蛋白，均明顯比接受血液透析的病患有

高出許多¹¹。出現高血脂症的比例也高於接受血液透析的病患。可能的原因在於：(一)高濃度的葡萄糖透析液，經腹膜吸收後，會使病患出現高血糖及高胰島素情形¹¹。(二)白蛋白，apo-脂蛋白，高密度脂蛋白及調控脂蛋白代謝的酵素，都會由腹膜流失。如此大量的蛋白流失，會引發如腎病症候群病患相同的血脂肪異常機制¹²。

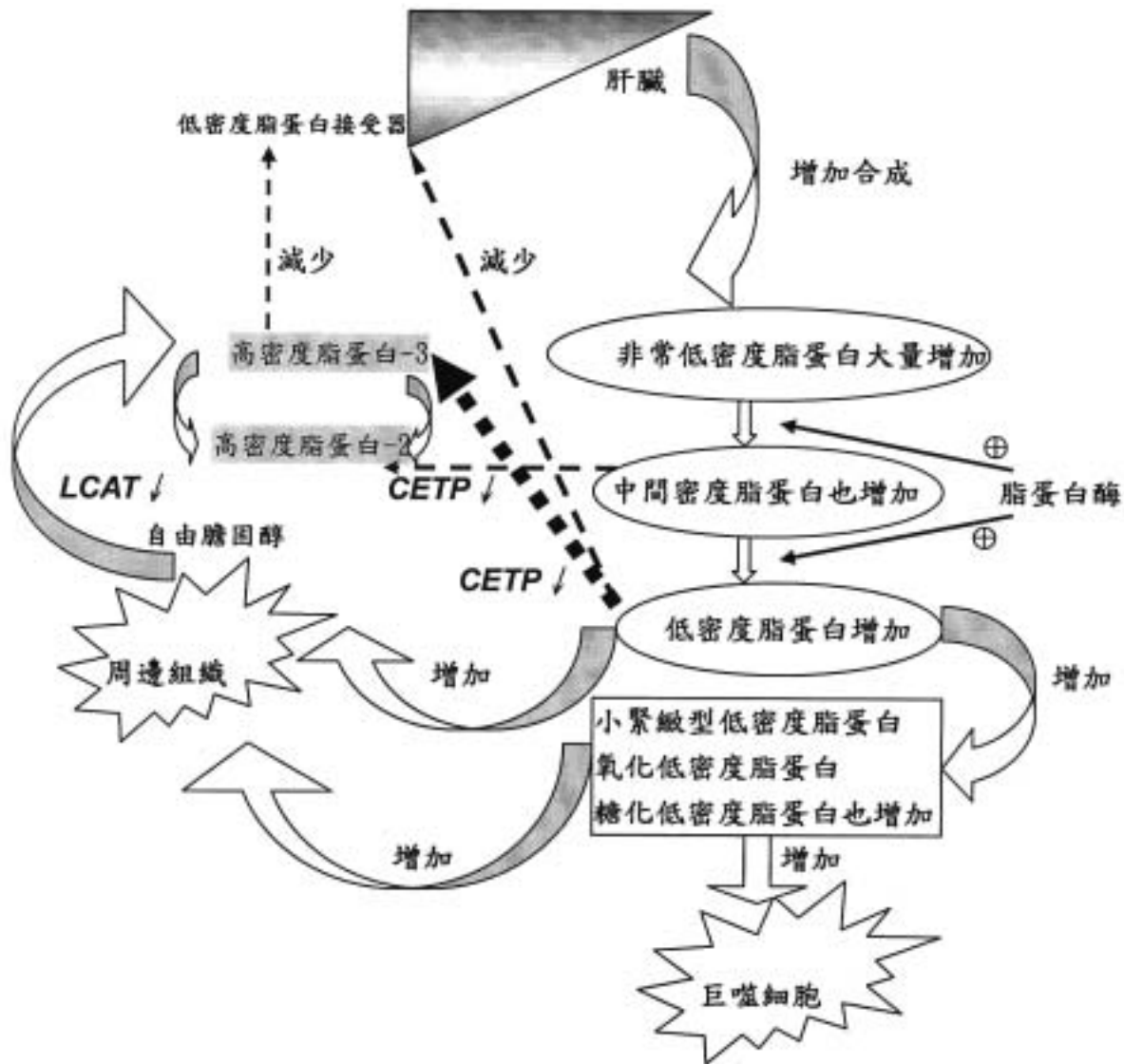
六、接受腎臟移植的病患

接受腎臟移植的病患出現血脂異常的比例非常的高，接近九成¹³。他們的總膽固醇、LDL、VLDL均會增加，但HDL及Lp(a)大多數為正

常。血脂異常的原因相當的多，免疫抑制劑治療為最重要的因素。類固醇、環孢靈素、Sirolimus及Tacrolimus均會造成嚴重的血脂肪異常。Sirolimus比環孢靈素造成更嚴重的高血脂及高三酸甘油脂；而環孢靈素又比Tacrolimus嚴重¹⁴。

慢性腎臟病患血脂肪異常的可能機制

脂肪在人體代謝的途徑可以分為內生 (endogenous) 及外來 (exogenous) 兩種途徑。富含三酸甘油脂的脂蛋白被脂蛋白酶分解為VLDL，



圖一：慢性腎臟病患血脂肪異常的機制腎臟病患的肝臟對非常低密度脂蛋白的生成增加。另外CETP及LCAT這兩個酶的活性偏低，會使得高密度脂蛋白的形成變少，也使周邊組織的自由膽固醇，無法在酯化後經高密度脂蛋白帶回肝臟。(LCAT: lecithin:cholesterol acyltransferase, CETP: cholesteryl ester transfer protein)

中間密度脂蛋白、LDL 及脂肪酸。慢性腎臟病患的脂肪代謝，有下列異常（見圖一）²：

一、脂肪代謝的內生途徑中，肝臟對非常低密度脂蛋白的生成增加。

二、CETP (cholesteryl ester transfer protein) 及LCAT (lecithin : cholesterol acyltransferase) 這兩個酶的活性偏低。這使得HDL的形成變少，也使周邊組織的自由膽固醇，無法在酯化後經HDL帶回肝臟。

三、因此周邊血液及組織中的LDL，中間密度脂蛋白濃度增加。經高度氧化和糖化後這些蛋白質有了改變，不能被正常地代謝排除，並被巨噬細胞吞噬形成泡沫細胞 (foam cell)。

血脂肪異常對慢性腎臟病患的影響

血脂肪異常對心血管系統的病生理變化佔有相當重要的角色，已經被證實為心血管疾病的重要危險因子。近年來的研究，也發現血脂肪異常對腎臟功能的進行性惡化，具有一定的影響。我們將分為心血管系統及腎臟來討論。

心血管系統

慢性腎臟病患本身就是心血管疾病的高危險群，台灣的資料顯示約有大於三成的病患是因為心血管相關的併發症而死亡。在慢性腎臟病患出現心血管疾病的原因相當複雜，與高血壓，年紀，糖尿病，血脂異常，氧化性壓力 (Oxidative stress)，營養不良，發炎反應 (inflammatory reaction)，血管內皮細胞功能失調，一氧化氮分泌異常…相關。目前，已完成之較大的研究結果顯示膽固醇、低密度脂蛋白及三酸甘油脂的升高與慢性腎臟病患的心血管疾病並沒有直接的關係，而與高密度脂蛋白的降低可能有關聯^{15,16}。然而如果由間接的證據來分析，根據Seliger LS et al 利用USRDS DMMS-2 資料分析的觀察性研究結果可知，使用Statin類的降血脂藥物會降低透析病患總體死亡率達32%，降低心血管疾病死亡率達37%。這意味著血脂肪異常在慢性腎臟病患中，應該是造成心血管疾病的重要因素¹⁷。

擁有高度促進血管粥狀硬化能力的包括：VLDL，IDL，小緊緻型低密度脂蛋白及乳糜小滴代謝殘餘物 (chylomicron remnants)；它們會因

為高度的氧化環境、胺甲醯基化 (carbamoylation) 與糖化作用 (glycation) 的激發、進階糖化作用終產物 (advanced glycation end-products, AGEs) 的轉化作用產生改變，進而持續性地引發發炎反應，傷害血管內皮細胞，形成血管粥狀硬化。

因此，近年來已有許多學者提出在慢性腎臟病患身上，與心血管疾病相關的血脂肪異常，應該是富含三酸甘油脂的apoB脂蛋白，而非常用的總膽固醇、LDL及HDL。“非高密度脂蛋白-膽固醇” (non-HDL cholesterol) 的觀念因此衍生而出。“非高密度脂蛋白-膽固醇”等同於總膽固醇減去HDL的值。這些脂蛋白的異常組成也是慢性腎臟病患的主要特徵。在K/DOQI 2003年對於慢性腎臟病患血脂肪異常的治療標的，也首次將“非高密度脂蛋白-膽固醇”的觀念加入，希望“非高密度脂蛋白-膽固醇”小於130 mg/dL¹⁸。

腎臟

在動物實驗中，脂肪及脂蛋白對腎臟的傷害，已經有明顯的病生理上的證據；但是在人體身上卻還沒有共識。以下分別說明血脂肪異常在慢性腎臟病患身上對腎功能的影響。

脂蛋白與腎臟病理

動物實驗模型

血脂肪異常在動物實驗中，已經被證明會明顯影響腎臟功能。可能的病生理機制分述如下：

一、發炎反應及內皮細胞功能失調

高度氧化的脂蛋白，被巨噬細胞及單核細胞吞噬後形成泡沫細胞；泡沫細胞會引發氧自由基的產生、加速附著分子 (ICAM-1) 的表現。氧自由基的形成會抑制內皮細胞生成一氧化氮，進而降低一氧化氮所調節的血管擴張功能¹⁹。泡沫細胞與腎絲球細胞及間質細胞結合後，會不斷引發發炎細胞浸潤與發炎介質分泌，腎絲球及間質細胞中的fibronectin、TGF-β、PDGF，均有大量增加的情況。腎絲球硬化，間質細胞增生、纖維化及內皮細胞功能失調的病生理變化逐漸產生。

二、腎絲球血管粥狀硬化

血脂肪異常造成的血管粥狀硬化一樣會發生在腎絲球的血管網路上，進而造成腎絲球部分或全面性的閉塞。

三、脂肪酸-白蛋白複合體 (fatty acid-albu-

min complex)

脂肪酸與尿蛋白會結合形成複合體，在腎絲球濾過後，會被腎小管的細胞吸收，而引發與 protein kinase C 相關的細胞分化和纖維化，分泌 chemoattractant，進而引發巨噬細胞浸潤，終致腎小管纖維化^{20,21}。

臨床實驗-人體模型

血脂肪異常與腎臟功能的惡化有密切關係，但是否為腎臟功能惡化的獨立預測因子，仍沒有共識。在一項研究中發現，高三酸甘油酯與高密度脂蛋白會加速腎臟功能惡化²²。MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) 研究中則指出只有低的 HDL 與腎臟功能惡化相關²³。Samuelsson et al 發現富含三酸甘油酯的 apoB 脂蛋白才是造成腎臟功能惡化的指標⁵。但是 Neilson S et al 與 Locatelli F et al 的研究則顯示血脂肪異常與腎臟功能惡化沒有相關^{24,25}。

另外，若是一般正常腎臟功能的群眾，研究也發現如果血中的總膽固醇值高於 240 mg/dL，非高密度脂蛋白-膽固醇值高於 196.1 mg/dL，HDL 值小於 40 mg/dL 或總膽固醇值除以 HDL 值的比值大於 6.8，他們出現腎臟功能異常的相對危險性 (relative risk) 將大於兩倍²⁶。如果使用 meta-analysis 的方法分析，則只能證實使用降血脂藥物治療的血脂肪異常病患，腎臟功能惡化的速度有減緩的趨勢²⁷。

慢性腎臟病患血脂肪異常的治療

對於腎臟病患的血脂肪異常的治療，目前以積極地使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑為治療共識。使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑，會降低透析病患總體死亡率和心血管疾病死亡率¹⁷。所以 K/DOQI 在 2003 年建議以積極的態度，選擇 HMG-CoA 還原酶抑制劑，來治療慢性腎臟病患的血脂肪異常。

藥物治療

HMG-CoA 還原酶抑制劑

作用機轉

HMG-CoA 還原酶抑制劑 (即 Statin 類的降血脂藥物)，目前被認為是治療血脂肪異常最有效的藥物。它的作用除了降低血脂肪外，還有其

他的效用包括：抗氧化作用、調節內皮細胞一氧化氮生成與抑制細胞增生。

副作用

一、一般民眾約有 0.5% 到 2.0% 會出現肝功能指數上升的情況。若慢性 B 型及 C 型肝炎病患使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑，目前的證據顯示並不會惡化病患的病程²⁸。

二、肌肉病變是使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑最常出現的副作用，尤其容易出現在慢性腎臟、老年、瘦小體形及合併使用貝特類降脂藥、菸鹼酸、環孢靈素等藥物的病患。建議在使用藥品之前，先抽血液中基礎肌酸激酶值 (CPK)；如果病患出現肌肉疼痛的情形，應立即停藥並再次抽取 CPK 值。如果 CPK 值升高於正常上限值十倍以上，則需懷疑肌肉炎 (myositis)，並暫時性停止用藥。若病患僅有輕微肌肉酸痛、伴隨正常或輕微上升的 CPK，可以考慮減輕劑量，並每周追蹤 CPK²⁸。

在第四及第五期慢性腎臟病患 (GFR \leq 30ml/min/1.73m²)，部份的 HMG-CoA 還原酶抑制劑必須減量。Lovastatin，simvastatin，fluvastatin 被建議減少二分之一的劑量，atorvastatin 與 pravastatin 則不需調整劑量。另外，有許多藥物會增加血中 HMG-CoA 還原酶抑制劑的濃度，例如環孢靈素、大環內酯類抗生素 (macrolide)、抗黴菌藥物 (azole)、鈣離子阻斷劑、血清素回收抑制劑 (SSRI) 及葡萄柚汁。同時使用可能會使產生副作用的機會增加，尤其是使用環孢靈素及 Tacrolimus 的腎臟移植病患，HMG-CoA 還原酶抑制劑必須至少減量二分之一²⁹。較新的免疫抑制劑，如 everolimus 只會輕微影響血中濃度，並不需要調整劑量；而 Sirolimus 的影響仍不清楚³⁰。

膽酸吸附劑 (Bile acid sequestrant)

在使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑治療效果不明顯時，膽酸吸附劑是可被加入的第二種降血脂藥物首選。但血中三酸甘油酯過高的病患 (\geq 400 mg/dL) 不可以使用。一般而言，單獨使用膽酸吸附劑或合併 HMG-CoA 還原酶抑制劑使用，均相當安全且有不錯效果³¹。

菸鹼酸 (Nicotinic acid)

菸鹼酸也是HMG-CoA 還原酶抑制劑治療失敗時，加入第二種降血脂藥物的選擇。但常有面潮紅，高血糖，肝毒性…等副作用，有肝臟疾病、嚴重痛風及進行性消化道潰瘍者不可使用。可以作為因高三酸甘油酯而不能使用膽酸吸附劑的患者，很好的替代性治療³¹。

貝特類降脂藥 (Fibrate)

為治療高三酸甘油酯的首選藥物，當然對降低富含三酸甘油酯的apoB 脂蛋白(如非高密度脂蛋白-膽固醇)，也有不錯的效果。但因為藥物本身會增加血中HMG-CoA 還原酶抑制劑的濃度，增加肌肉病變的機會，一般很少與HMG-CoA 還原酶抑制劑合併使用。Gemfibrozil 為慢性腎臟病患使用貝特類降脂藥的首選。

新興藥物

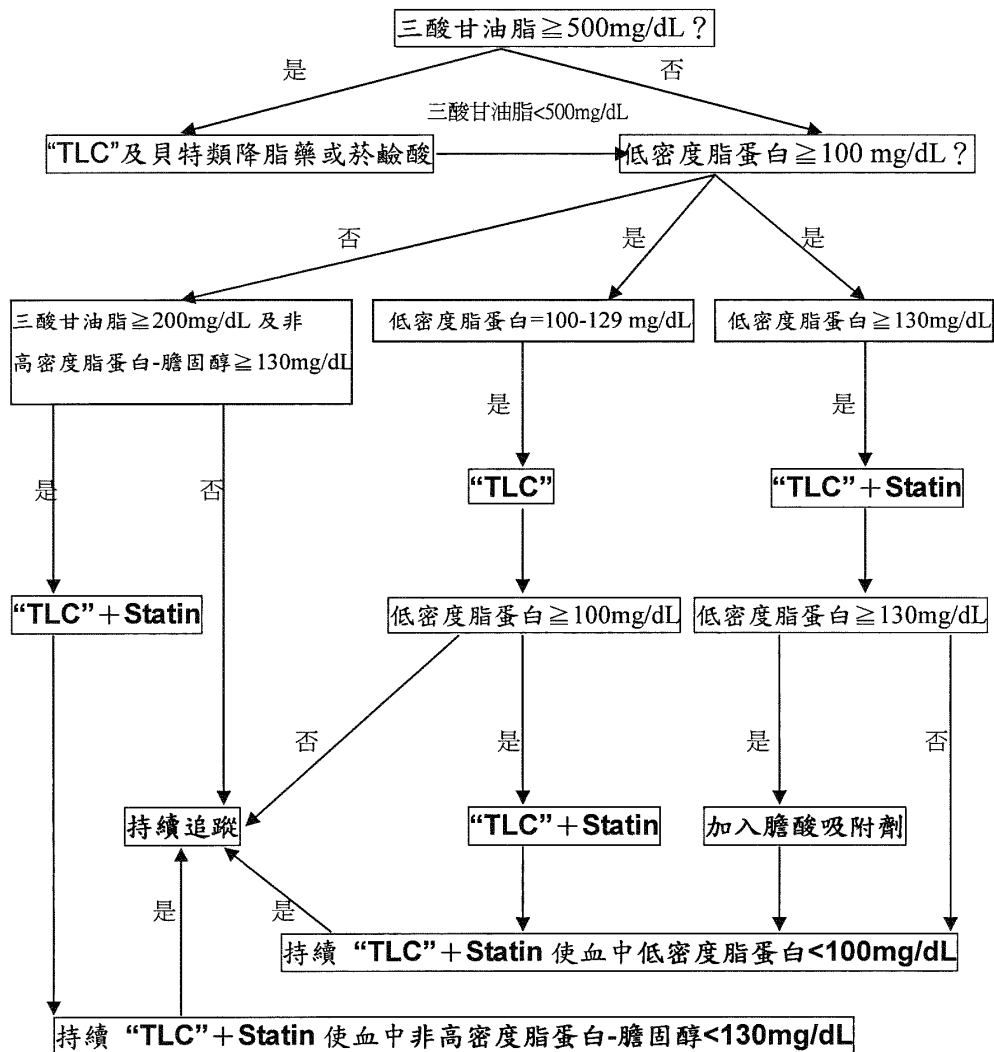
新興的磷離子結合劑Sevelamer hydrochloride，被發現在慢性腎臟病患身上，可以減少總膽固醇及低密度脂蛋白。其作用機轉仍不清楚，但被認為可能與膽酸吸附劑的機轉相似³²。

非藥物治療

即所謂的“治療性生活型態改變”(Therapeutic lifestyle changes, TLC)。它包括了飲食的調整，運動，戒菸及改變飲酒習慣…等。
治療目標

根據K/DOQI 2003 對慢性腎臟病患建議的血脂肪異常治療準則，治療的目標可分為四大項：
(見圖二)

一、成人及青春期病患，空腹血中三酸甘油



圖二：K/DOQI 建議慢性腎臟病患血脂肪異常治療準則

脂 ≥ 500 mg/dL，必須接受降三酸甘油酯治療，使血中三酸甘油酯降於500 mg/dL以下。

二、成人血中低密度脂蛋白 ≥ 100 mg/dL，必須開始接受非藥物治療，使血中低密度脂蛋白降於100 mg/dL以下。如低密度脂蛋白 ≥ 130 mg/dL，必須合併接受HMG-CoA 還原酶抑制劑治療。

三、成人血中低密度脂蛋白 ≤ 100 mg/dL，但空腹血中三酸甘油酯 ≥ 200 mg/dL，且“非高密度脂蛋白-膽固醇” ≥ 130 mg/dL，必須接受治療，使血中“非高密度脂蛋白-膽固醇”降於130 mg/dL以下。

四、對青春期慢性腎臟病患，治療原則相同，但異常值與治療目標均提高30 mg/dL（即低密度脂蛋白 ≥ 130 mg/dL才開始治療，目標 ≤ 130 mg/dL，以此類推）。

K/DOQI 2003 治療準則建議所有的血脂肪檢查，都必須在空腹、進行血液透析前或未接受血液透析之日進行採血。也建議對於腎衰竭病患，在得知有腎臟病的同時，改變治療或臨床情況有新變化的2到3個月內進行血脂肪的檢查；之後至少一年檢查一次。

治療的原則以非藥物治療（即“治療性生活方式改變”）為先，其次加入低劑量降血脂藥物，漸漸增加至最大劑量。如果效果仍不明顯，可加入第二種降血脂藥物，如膽酸吸附劑或菸鹼酸。對高三酸甘油酯的病患，貝特類降脂藥為最佳選擇，但膽酸吸附劑不可使用。對治療“非高密度脂蛋白-膽固醇”，以HMG-CoA 還原酶抑制劑為最佳選擇。但如果病患不能使用HMG-CoA 還原酶抑制劑，單獨使用貝特類降脂藥也是可行的替代性治療。

另外對於接受免疫抑制劑的腎臟移植病患，K/DOQI 2003 治療準則建議在不增加排斥的前提下，可以下列方式，減少因為免疫抑制劑造成的血脂肪異常^{14,33}：

一、以增加azathioprine 或MMF (mycophenolate mofetil) 的劑量，減少類固醇的劑量。

二、以Tacrolimus 取代環孢靈素

三、以增加azathioprine 或MMF 的劑量，減少環孢靈素的劑量。

四、以其他的免疫抑制劑，取代Sirolimus。

臺大醫院的治療經驗

作者收集臺大醫院於民國九十三年二月至十月期間，於本院接受規則血液及腹膜透析的尿毒病患，共254人，觀察血脂肪異常的狀況，及接受治療後的變化，作一回溯性研究。在254個病患中，87人接受血液透析治療，167人接受腹膜透析治療。病患的基本資料如表一所示。接受腹膜透析治療的病患，除了三酸甘油酯未達統計學上意義外，明顯地較血液透析病患有較高的各種血脂肪值（ $P<0.05$ ）。在接受血液透析治療的病患中，血脂肪異常的表現，以高密度脂蛋白偏低最多（95.38%），其次為三酸甘油酯偏高（63.07%），低密度脂蛋白偏高只佔了9.23%。在接受腹膜透析治療的病患中，仍以高密度脂蛋白偏低的情形最多，有63.46%。50.3%有三酸甘油酯偏高，只有15.6%的腹膜透析病患以低密度脂蛋白升高來表現。

確定有血脂肪異常而正接受降血脂藥物治療的病患群，在治療三到六個月後，接受腹膜透析的病患，除三酸甘油酯外，各類血脂肪值均比血液透析病患高，但其差異尚未達統計學上的意義（ $P>0.05$ ）。在接受治療的兩組病患，接受藥物治療（HMG-CoA 還原酶抑制劑或貝特類降脂藥）後，雖然會使血脂肪異常有下降的趨勢，但除了接受貝特類降脂藥治療的腹膜透析病患，血中三酸甘油酯濃度下降程度達到統計學上的意義外（ $P=0.046$ ），其他如以HMG-CoA 還原酶抑制劑治

表一：病患基本資料

	血液透析治療	腹膜透析治療
人數	87	167
平均年齡	60.08 (17~82)	51.4 (16~85)
男女比例	1.4:1	1.5:1
年齡>65歲	42.5%	17.3%
糖尿病比例	21.4%	7.7%
總膽固醇(mg/dL)	174.2 ± 40.81	207.1 ± 44.69
三酸甘油酯(mg/dL)	150.6 ± 113.5	166.2 ± 112.14
HDL(mg/dL)	34.8 ± 9.06	39.3 ± 8.75
LDL(mg/dL)	80.3 ± 26.16	97.3 ± 30.17
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	139.3 ± 38.9	168.1 ± 42.6

*數值以mean±SD表示

療，低密度脂蛋白、非高密度脂蛋白-膽固醇和總膽固醇下降的程度均未達統計學上的意義。我們因此發現；一、接受透析之病患的血脂肪異常，以高密度脂蛋白偏低與三酸甘油酯偏高為主；二、接受腹膜透析之病患，血脂肪異常的情況比血液透析病患嚴重，但高密度脂蛋白的濃度，接受腹膜透析之病患反而較高；三、經過半年的藥物治療後，以三酸甘油酯的下降效果比較明顯。

可能的解釋原因為：一、接受腹膜透析之病患的三酸甘油酯較血液透析病患嚴重，故使用藥物治療的效果較明顯；二、病患接受藥物治療的時間較短，僅三~六月，降血脂藥物的藥物效果可能尚未表現；三、接受藥物治療的比例過低，及病患人數不夠多，都是造成未達統計學上的意義的主因。

結語

血脂肪異常在慢性腎臟病患中，是一個相當常見的問題，並嚴重地影響慢性腎臟病患的存活率和長期照護的成果。越來越多的證據證明，只要我們選用適當的治療指標，包括新的“非高密度脂蛋白-膽固醇”觀念，及適當地使用HMG-CoA 還原酶抑制劑，均對降低慢性腎臟病患的心血管疾病死亡率和腎臟功能的惡化，有明顯助益。大家應該更積極的治療腎臟病患的血脂肪異常，並追蹤新的大型研究結果，為腎臟病患提供更好的治療。

誌謝

感謝大同腎臟基金會及紀念李林秀清基金的協助，使本文得以順利完成。

參考文獻

1. National Kidney Foundation. K/DOQI treatment guideline for dyslipidemia in chronic renal disease patient. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: s8-58.
2. Attman PO, Alaupovic P, Tavella M, Knight-Gibson C. Abnormal lipid and apolipoprotein composition of major lipoprotein density classes in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 63-9.
3. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure 1993; 21: 573-92.
4. Richard JJ, John F. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Co; 2003; 901-2.
5. Samuelsson O, Attman PO, Knight-Gibson C, et al. Plasma levels of lipoprotein (a) do not predict progression of human chronic failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2237-43.
6. Sakurai T, Oka T, Hasegawa H, Igaki N, Miki S, Goto T. Comparison of lipids, apoproteins and associated enzyme activities between diabetic and nondiabetic end-stage renal disease. *Nephron* 1992; 61: 409-14.
7. Sakurai T, Akiyama H, Oka T, Sekita K, Yokono K, Goto T. Serum lipids status in patients with diabetic uremia on 10 years of maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: s216-8.
8. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Atherogenic lipoprotein changes in the absence of hyperlipidemia in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Atherosclerosis* 1997; 131: 229-36.
9. Descamps-Latscha B, Goldfarb B, Nguyen AT, et al. Establishing the relationship between complement activation and stimulation of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients: A randomized prospective study. *Nephron* 1991; 59: 279-85.
10. Seres DS, Strain GW, Hashim SA, et al. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1409-15.
11. Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, et al. Dyslipidemia in peritoneal dialysis-relation to dialytic variables. *Perit Dial Int* 2000; 20: 306-14.
12. Kagan A, Bar-Khayim Y, Schafer Z, Fainaru M. Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD. II. Lipoprotein leakage and its impact on plasma lipid levels. *Kidney Int* 1990; 37: 980-90.
13. Gonyea JE, Anderson CF. Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 653-7.
14. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 834-41.
15. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-62.
16. Koda Y, Nishi S, Suzuki M, Hirasawa Y. Lipoprotein(a) is a predictor for cardiovascular mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 71: s251-3.
17. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 297-304.
18. Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program(NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
19. Ha H, Roh DD, Kirschenbauss MA, et al. Atherogenic lipoproteins enhances mesangial cell expression of platelet derived growth factor; role of protein tyrosine kinase and cyclic AMP

- dependent protein kinase A. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 456-65.
20. Arici M, Brown J, William M, et al. Fatty acid carried albumin modulate proximal tubular fibronectin production: a role for protein kinase C. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1751-7.
21. Thomas ME, Harris KP, Walls J, et al. Fatty acid exacerbate tubulointerstitial injury in protein-overloaded proteinuria. *Am J Physiol* 2002; 283: 640-7.
22. Muntner P, Coresh J, Smith C, et al. Plasma lipid and risk of development of renal dysfunction: The Atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-30.
23. Lawrence G, Hunsicker, Adler S, et al. Predictors of progression of renal disease in the Modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-19.
24. Nielsen S, Schmitz A, Rehling A, et al. The clinical course of renal function in NIDDM patients with normo- and microalbuminuria. *J Intern Med* 1997; 241: 131-41.
25. Locatelli F, Marcelli D, Comelli M, et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 461-7.
26. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2084-91.
27. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: A meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.
28. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002; 33: 2337-41.
29. Olbricht C, Wanner C, Eisenhauer T, et al. Accumulation of lovastatin, but not pravastatin, in the blood of cyclosporine-treated kidney graft patients after multiple doses. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 311-21.
30. Kovarik JM, Hartmann S, Hubert M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments of HMG-CoA reductase inhibitors when coadministered with everolimus. *Clin Pharmacol* 2002; 42: 222-8.
31. Braunlin W, Zhorov E, Guo A et al. Bile acid binding to sevelamer HCl. *Kidney Int* 2002; 62: 611-9.
32. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, et al. Poly[allylamine hydrochloride]: A noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66-71.
33. Vanrenterghem Y, Lebranchu Y, Henē R, Oppenheimer F, Ekberg H. Double-blind comparison of two corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2000; 20: 1352-9.

Recent Advance in the Treatment of Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease Patients

Hung-Yuan Chen, and Tun-Jun Tsai

Renal Division, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital

Dyslipidemia is a common problem in chronic kidney disease (CKD) patients. According to the definitions of dyslipidemia published in ATP III (Adult Treatment Panel III), there are more than two-third CKD patients have this problem. The characteristics of dyslipidemia in CKD patients are low serum HDL and elevated serum triglyceride, VLDL and small dense LDL which are different from those in general population. The dyslipidemia may be induced by increased hepatic synthesis of VLDL lipoprotein, decreased HDL synthesis and the abnormality in lipoprotein metabolism caused by altered enzymatic activity. Dyslipidemia in CKD patients has been known to be a major risk factor of their cardiovascular disease, and may contribute to progressive renal dysfunction. Consequently, the K/DOQI proposed a therapeutic guideline for dyslipidemia in CKD patients and recommended the HMG-CoA reductase inhibitor as the drug of choice for them. We also presented a retrospective cohort of dialysis patients with dyslipidemia during 9 months period (from February 2004 to October 2004) in NTUH and gave some clinical examples for trouble-shooting and sharing experience. (*J Intern Med Taiwan* 2006; 17: 195-203)