

Lípidos e Síndrome Nefrótico na Criança

PAULO OOM DE SOUSA, LUÍS SARGENTO, NUNO VAU, TERESA FERREIRA,
GABRIELA ARAÚJO E SÁ

Unidade de Nefrologia — Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria — Universidade de Lisboa

Resumo

Fazendo parte da sua definição, só recentemente se tem vindo a demonstrar a verdadeira extensão e fisiopatologia das alterações do metabolismo lipídico observadas nos doentes com síndrome nefrótica. A importância destas alterações deve-se à relação conhecida entre o nível sérico de lípidos e doença cardiovascular aterosclerótica e, mais recentemente, sua implicação no desencadear ou agravar de lesões renais. São revistas as indicações terapêuticas bem como os meios ao nosso dispôr para o tratamento da hiperlipidémia nas crianças com síndrome nefrótica.

Palavras-chave: Síndrome nefrótica, hiperlipidémia.

Summary

Although a part of the definition of nephrotic syndrome only recently as been demonstrated the extension and pathophysiology of the alterations of lipid metabolism in these patients. The importance of these disturbances comes from the relationship between the serum level of lipids and vascular atherosclerotic disease, and more recently, as a factor contributing to the progression of the initial glomerular injury in nephrotic syndrome. We summarize the indications and possible choices in the treatment of the hyperlipidemia of the nephrotic syndrome in children.

Key-words: Nephrotic syndrome, hyperlipidemia.

Introdução

A hiperlipidémia é parte integrante da definição de síndrome nefrótica mas só recentemente a verdadeira extensão das alterações do metabolismo lipídico verificadas nestes doentes tem vindo a ser demonstrada. As suas causas permanecem controversas e diversos mecanismos interdependentes parecem contribuir para a provocar.

Estando já bem estabelecida a relação entre hiperlipidémia (principalmente hipercolesterolémia) e doença cardio-vascular aterosclerótica, surgiram recentemente trabalhos realçando a importância do nível sérico de lípidos no desencadear ou agravamento de lesões renais. No entanto, o tratamento das alterações lipídicas observadas em crianças com síndrome nefrótica permanece controverso.

Todos estes aspectos são por nós revistos no presente trabalho.

Metabolismo lipídico

O transporte dos lípidos no organismo é conseguido através da sua união não covalente a proteínas constituindo as lipoproteínas plasmáticas. Estas são classificadas de acordo com a sua densidade ⁽¹⁾ e utilizando a nomenclatura anglosaxónica: High Density Lipoproteins (HDL), Low Density Lipoproteins (LDL ou LDL₂), Intermediate Density Lipoproteins (IDL ou LDL₁), Very Low Density Lipoproteins (VLDL) e Quilomicra (QM) (Figura 1). Quanto maior a densidade menor é o diâmetro

Figura 1 - Constituição das Lipoproteínas

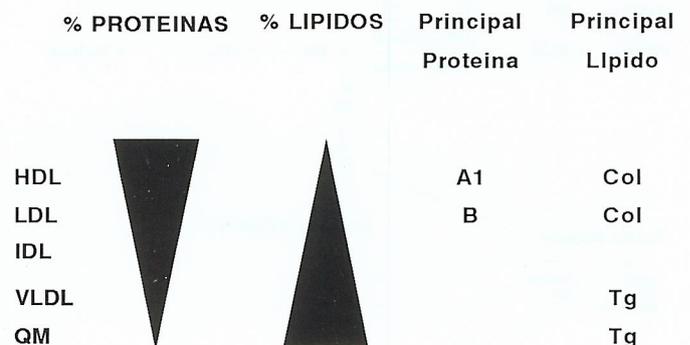


FIG. 1 - Constituição das Lipoproteínas.

da macromolécula e o seu peso molecular. Do mesmo modo, quanto maior a densidade da lipoproteína maior a percentagem relativa de proteínas e menor a percentagem relativa de lípidos na sua constituição.

Colesterol e triglicéridos são os principais constituintes lipídicos e estão ambos presentes na constituição das diversas lipoproteínas mas em concentrações distintas consoante a densidade da macromolécula. O colesterol é o principal lípido das HDL e LDL e os triglicéridos são o principal constituinte das VLDL e QM. A quantidade de triglicéridos diminui à medida que aumenta a densidade da lipoproteína.

O componente proteico é designado por apolipoproteína ou apoproteína (Apo) e são reconhecidos actualmente 7 grupos distintos (designados de A a G) consoante o seu peso molecular, constituição em aminoácidos e características imunológicas. Dentro dos grupos A e C encontramos diversas proteínas que são designadas por números (A1, A2, C1, C2, C3). A principal apolipoproteína das HDL é a Apo A1 e a principal proteína das restantes lipoproteínas é a apo B embora em quantidades decrescentes à medida que a densidade da molécula diminui (e a percentagem de lípidos aumenta). As apolipoproteínas estão também presentes em quantidades mínimas em circulação na forma livre (não ligadas a lípidos) e têm um papel importante na activação de enzimas do metabolismo lipídico (Apo A1, B e C2) e no reconhecimento de receptores de membrana para as lipoproteínas (Apo B) ⁽²⁾.

A principal função das VLDL e LDL é o transporte de triglicéridos e colesterol (respectivamente) do fígado para os tecidos. Altas concentrações séricas estão associadas a um maior risco de aterosclerose, doença cardio-vascular e morte. A função das HDL é o transporte de colesterol dos tecidos periféricos para o fígado. Níveis séricos elevados parecem ser protectores da aterosclerose uma vez que removem o colesterol dos tecidos incluindo das paredes arteriais ⁽²⁾.

Os triglicéridos são sintetizados no fígado e mucosa intestinal a partir dos ácidos gordos ingeridos na dieta (Figura 2). O fígado liberta os triglicéridos na constituição das VLDL que

entram em circulação. Ao nível da superfície das células endoteliais dos capilares dos tecidos periféricos a enzima lipoproteína lipase (LPL) inicia a decomposição das moléculas de VLDL através da remoção de triglicéridos. A lipoproteína restante, com menor percentagem total de lípidos e triglicéridos, perde a Apo C e é designada de IDL. Esta é rapidamente convertida em LDL que é captada ao nível dos tecidos. A LPL é activada pela presença da Apo C2 e inibida pela Apo C3 ⁽²⁾. O fígado possui uma enzima semelhante, a triglicerido lipase (TGL) ⁽³⁾. Os ácidos gordos libertados pela acção da LPL e TGL são também captados pelos tecidos alvo, directamente ou após circularem ligados à albumina. As lipases do tecido adiposo podem também libertar para a circulação ácidos gordos que se comportam como os libertados pela acção da LPL e são captados pelos tecidos. O fígado possui receptores para as LDL, IDL e VLDL caracterizados por uma elevada especificidade e afinidade ⁽¹⁾ e que reconhecem a molécula de Apo B presente nestas três lipoproteínas ⁽²⁾.

O colesterol plasmático deriva de 2 fontes: é sintetizado no fígado e mucosa intestinal e ingerido na dieta. O fígado é o principal local de regulação da síntese de colesterol ⁽⁴⁾. A via metabólica inicia-se com a conversão de hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) em ácido mevalónico através da enzima HMG-CoA redutase (a enzima limitante da via) ^(4,5). Através de vários passos subsequentes o ácido mevalónico é transformado em colesterol. A regulação da via metabólica é feita pela inibição da enzima HMG-CoA redutase pelo colesterol sintetizado «de novo» ou pelo que chega ao fígado através das lipoproteínas séricas provenientes de outros tecidos nomeadamente o que é ingerido e absorvido pela mucosa intestinal (QM) e o proveniente dos tecidos (LDL, IDL e HDL). O colesterol formado pode ser exportado (70 a 80%) ⁽³⁾, armazenado na forma de esteres de colesterol (sob a acção da enzima Acetil-CoA-Colesterol acetil transferase – ACAT) ou excretado na bilis na forma livre ou após conversão em ácidos biliares. O colesterol é exportado para os outros tecidos na constituição de LDL e VLDL. As moléculas de HDL em circulação fazem o trabalho oposto, isto é captam o colesterol circulante e transportam-no para o fígado. No interior das moléculas de HDL a enzima Lecitina-Colesterol Acetil Transferase (LCAT) esterifica o colesterol livre impedindo-o assim de se libertar para a circulação e ser captado por outras lipoproteínas ou pelos tecidos. A Apo A1 funciona como importante co-factor desta enzima ^(1,3).

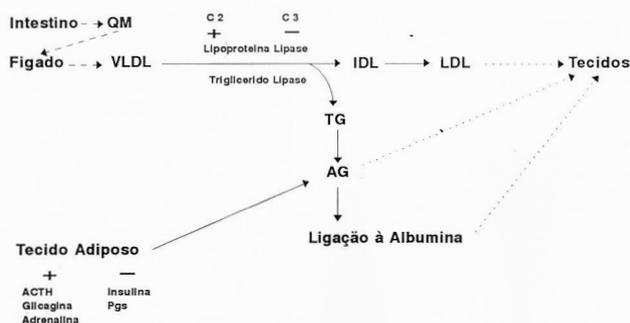


FIG. 2 – Metabolismo dos triglicéridos.

Alterações lipídicas no síndrome nefrótico

A hiperlipidémia é parte integrante do síndrome nefrótico. As alterações mais frequentemente encontradas são um aumento dos níveis séricos de colesterol e LDL ^(2,3) observados em 95% das crianças com doença de lesões mínimas (DLM) e em 68% das crianças com glomerulonefrite membrano-proliferativa ^(3,6).

Nos casos que decorrem com proteinúria intensa e/ou hipalbuminémia severa podem ser encontrados níveis aumentados de triglicéridos e VLDL ^(2,3,7).

Os níveis séricos de HDL são muito variáveis ⁽²⁾. Podem estar diminuídos ⁽⁷⁾ (casos de síndrome nefrótico não tratados), normais ⁽⁸⁾ (crianças tratadas sem esteróides) ou aumentados ⁽⁹⁾ (crianças tratadas com esteróides ⁽¹⁰⁾) podendo no entanto ser

mais elevados nas crianças com DLM do que com outros tipos histológicos de síndrome nefrótica⁽¹¹⁾, facto não confirmado por todos os autores⁽¹²⁾.

Os níveis séricos de apolipoproteínas podem estar também alterados. A Apo B encontra-se geralmente elevada⁽⁶⁾, o mesmo acontecendo com os níveis de Apo C2⁽⁸⁾, apesar de estar documentada a sua perda urinária. O doseamento de Apo C3 mostra igualmente níveis elevados nos doentes com síndrome nefrótica⁽³⁾ e a actividade da LPL está diminuída por um aumento da relação Apo C3/Apo C2⁽¹³⁾. A perda urinária de apolipoproteínas (A1, A2, C2)⁽¹⁴⁾ e HDL⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ está também documentada.

Parece existir uma relação entre a intensidade da proteinúria e a magnitude das alterações lipídicas observadas^(3,6). Por outro lado, a intensidade da hiperlipidémia pode condicionar uma maior proteinúria⁽³⁾ ou um agravamento da função renal^(2,17).

A hiperlipidémia pode persistir mesmo em remissão⁽⁶⁾ e o nível de colesterol pode estar relacionado com a frequência e duração das recaídas⁽¹¹⁾.

Outros factores condicionantes do nível elevado de lípidos em circulação podem estar presentes como os hábitos nutricionais, obesidade ou o uso de agentes terapêuticos como os corticóides ou diuréticos^(2,3).

Fisiopatologia

Diversas causas tem sido invocadas para explicar as alterações lipídicas encontradas nas crianças com síndrome nefrótica:

1 — Aumento da síntese hepática de lipoproteínas

Uma diminuição do nível de albumina ou da pressão oncótica sérica podem condicionar um aumento da síntese hepática de lípidos (colesterol e triglicéridos) e apolipoproteínas^(2,7,18). Este aumento pode resultar numa maior exportação hepática de VLDL que em circulação é rapidamente transformada em IDL e LDL por acção das enzimas LPL e TGL hepática⁽¹⁹⁾. Pode-se assim explicar o aumento dos níveis de LDL nas fases precoces do síndrome nefrótico. Apoios para esta hipótese vêm dos trabalhos que demonstram a existência de uma relação inversa entre os níveis de lípidos séricos e o doseamento de albumina⁽¹⁸⁾ e a pressão oncótica⁽²⁰⁾ em condições experimentais. Por outro lado, a infusão de albumina ou substâncias oncóticas pode levar a uma diminuição da lipidémia em animais com síndrome nefrótica⁽²¹⁾. Para alguns autores este mecanismo apenas permite explicar o aumento dos níveis séricos de apolipoproteínas e não o dos níveis de colesterol⁽³⁾. A diminuição do clearance de mevalonato pelo rim nos doentes com síndrome nefrótica pode originar uma maior oferta deste composto ao fígado resultando num excesso de substrato para a síntese de colesterol e explicar o aumento da sua síntese^(3,23).

A diminuição da viscosidade sérica é outro dos mecanismos possíveis para explicar uma maior síntese de lipoproteínas⁽²²⁾ mas parece ser pouco provável em humanos com síndrome nefrótica que apresentam geralmente uma viscosidade sérica normal ou mesmo aumentada⁽²⁴⁾. Além disso, não existe uma relação inversa entre a viscosidade sanguínea e os níveis de colesterol como existe entre a albumina ou a pressão oncótica e o colesterol⁽²⁴⁾. É no entanto possível que ao nível das células

hepáticas haja uma viscosidade diminuída uma vez que macromoléculas circulantes que contribuem para o valor da viscosidade plasmática são incapazes de penetrar nos sinusóides hepáticos⁽²⁾.

A perda urinária de uma substância liporeguladora (não identificada) poderia condicionar um aumento da lipogénese hepática e explicar também as alterações verificadas no perfil lipídico⁽²⁰⁾.

2 — Diminuição do catabolismo das lipoproteínas séricas

A diminuição do clearance das lipoproteínas séricas permite explicar as alterações lipídicas verificadas com a progressão do síndrome nefrótico (aumento dos níveis de VLDL, IDL e LDL) e para alguns autores representa mesmo o principal mecanismo alterado⁽²⁵⁾. Parece ocorrer uma diminuição da actividade da LPL^(2,26) que pode ser motivada por diversos factores como um aumento dos níveis de Apo C3⁽³⁾ ou ácidos gordos livres (inibidores da LPL) ou pela perda urinária de Apo C2⁽³⁾ ou heparan sulfato (activadores da LPL). Nalguns casos estão no entanto descritos níveis séricos aumentados de Apo C2⁽⁸⁾ e assim parece ser mais importante a relação Apo C3/Apo C2 do que o nível sérico isolado de qualquer das apolipoproteínas⁽¹³⁾. Certos autores sugerem uma alteração qualitativa da constituição das VDL condicionando uma maior resistência lipólise, independente da actividade da enzima LPL⁽²⁷⁾. A actividade da TGL pode estar também diminuída⁽³⁾.

Está documentada uma menor actividade do receptor hepático de IDL e LDL⁽²³⁾ condicionando uma não incorporação hepática destas moléculas e um aumento dos seus níveis séricos.

3 — Outras alterações enzimáticas

A diminuição da actividade da enzima LCAT nas HDL pode condicionar um menor transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado^(2,28). Esta menor actividade pode ser explicada pela perda urinária do seu principal cofactor, a Apo A1⁽¹⁵⁾. Pode ocorrer também uma perda urinária da própria enzima^(2,29). A menor actividade da LCAT permite explicar os níveis elevados de colesterol e os baixos níveis de HDL observados em alguns doentes.

4 — Perda urinária de proteínas

A perda urinária de proteínas parece assim condicionar um vasto leque de alterações fisiopatológicas que permitem explicar algumas das alterações verificadas no metabolismo lipídico nos doentes com síndrome nefrótica. Estão descritas a perda de apolipoproteínas (A1, A2, C2),^(13,14) heparan sulfato,^(3,13) reguladores enzimáticos,^(2,3) enzimas (LCAT)^(2,13,29) e de substâncias reguladoras da lipogénese hepática⁽²⁰⁾.

A perda urinária de HDL está documentada⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ mas o seu impacto no valor da HDL sérica parece ser negligenciável⁽¹⁴⁾. Em estudos recentes não foi encontrada qualquer relação entre a perda urinária de Apo C2, heparan sulfato ou LCAT e a hiperlipidémia⁽¹³⁾.

Importância das alterações lipídicas

1 — Risco de aterosclerose e doença cardio-vascular

Está bem documentado o risco de aterosclerose e doença cardio-vascular e os níveis séricos de lípidos. Os níveis de colesterol e LDL estão associados a uma aceleração da aterosclerose enquanto que o nível de HDL parece ser protectorio⁽³¹⁾. Os estudos anatomo-patológicos das lesões coronárias em doentes com síndrome nefrótica mostraram lesões de aterosclerose⁽³²⁾ mas não são conclusivos pela existência simultânea de outros factores de risco de doença coronária⁽²⁾.

O risco de doença cardio-vascular é ainda maior nas crianças com síndrome nefrótica pela possibilidade da ocorrência simultânea de hipercoagulabilidade, hipertensão arterial e degradação da função renal^(2,3). O uso de corticóides para a indução da remissão parece também ser um factor adjuvante no risco aterosclerótico⁽²⁾.

2 — Lesão renal

A hiperlipidémia pode agravar a lesão glomerular inicial causadora do síndrome nefrótico e originar lesões glomerular, mesangial e endotelial por acção indirecta (isquémia renal) bem como por acção directa^(2,17,19).

Elevados níveis de colesterol originam um aumento da relação ácidos gordos poliinsaturados/saturados de que resultam três consequências: 1) — alteração do metabolismo das prostaglandinas (aumento dos níveis de tromboxano A₂ e diminuição dos níveis de prostaglandina I₂) com alteração da viscosidade sanguínea (e da hemodinâmica glomerular) e activação da agregação plaquetária. 2) — Diminuição da fluidez da membrana de que resulta lesão endotelial com activação plaquetária e libertação de factores de crescimento (incluindo o factor de crescimento derivado das plaquetas) com proliferação mesangial. 3) — Libertação de radicais livres de oxigénio, citoquinas e factores de crescimento pelas células monocitárias cheias de lípidos com peroxidação de lipoproteínas e agravamento da lesão endotelial. Qualquer um destes três mecanismos pode originar uma lesão glomerular da qual resulta a esclerose segmentar e focal⁽³³⁾.

3 — Relação hiperlipidémia — proteinúria

Como vimos, parece existir uma relação entre a intensidade da proteinúria e a magnitude das alterações lipídicas observadas^(3,6). Por outro lado, a intensidade da hiperlipidémia (principalmente da hipercolesterolemia) pode condicionar uma maior proteinúria⁽³⁾ e um agravamento da função renal^(2,17,19,33).

A hiperlipidémia pode persistir mesmo em remissão⁽⁶⁾ e o nível de colesterol pode estar relacionado com a frequência e duração das recaídas⁽¹¹⁾.

Em animais com síndrome nefrótica, a administração de probucol resultou numa diminuição dos níveis séricos de lípidos e lipoproteínas e numa redução da magnitude da proteinúria⁽³⁴⁾.

Tratamento

O principal objectivo do tratamento da hiperlipidémia em crianças com síndrome nefrótica é a redução do risco de doença cardio-vascular e a prevenção do agravamento da função renal. Estudos recentes em animais mostraram que a regressão da hiperlipidémia pode atrasar o desenvolvimento de glomerulosclerose⁽³⁵⁾.

No síndrome nefrótico refractário às medidas terapêuticas convencionais a dieta deve ser instituída precocemente na presença de hiperlipidémia^(2,3) e proporcionar um valor calórico adequado a um bom desenvolvimento estatura-ponderal. Se existir obesidade é necessário insistir na educação alimentar e restrição calórica no sentido de reduzir a relação peso/estatura para o percentil 95 como valor máximo. A maioria dos trabalhos recomenda que os lípidos totais representem 30% e os ácidos gordos saturados 10% do total de calorias ingeridas e limitam a ingestão de colesterol a 300 mg/dia ou 100 mg/1000 cal/dia^(2,19,36,37). O consumo de alimentos ricos em fibra é aconselhado dada a sua acção reguladora da absorção de colesterol a nível intestinal. A figura 3 apresenta os alimentos por grupos de origem e assinala os que são aconselhados e aqueles que devem ser evitados na elaboração da dieta. Esta, no entanto, só deve ser instituída a crianças com mais de dois anos⁽³⁸⁾ por um pediatra especialista em nutrição infantil e sempre com o apoio de uma dietista experiente. Crianças com menos de dois anos ou com mais de dois anos e dietas mais restritivas mostraram atraso de crescimento⁽³⁸⁾. Quando instituída, a dieta deve ser cumprida por todos os elementos da família com mais de dois anos para aumentar a aderência. Simultaneamente deve ser estimulado o exercício físico aeróbico para manter um peso adequado à altura da criança⁽³⁾, medida sempre difícil na idade pediátrica.

Alimentos aconselhados		Alimentos desaconselhados
leite meio gordo iogurte não açucarado queijo magro	Grupo I	leite inteiro leite condensado iogurte açucarado natas
carne magra frango ou peru sem pele coelho clara de ovo peixe (todos)	Grupo II	carne gorda órgãos e vísceras produtos de salchicharia e charcutaria carne/peixe em conserva moluscos e crustáceos gema de ovo
azeite óleo de amendoim óleo e margarina ricos em ac. gordos poli-insaturados	Grupo III	banha margarina manteiga
arroz milho pão (todos) massas alimentícias bolacha integral cereais ricos em fibras leguminosas secas	Grupo IV	bolos, bolachas biscoitos farinhas lácteas cacau chocolate açúcar mel geleias compotas
legumes (todos) frutos secos (todos)	Grupo V	amêndoas nozes pinhões amendoim avelã cajú pistachio

FIG. 3 — Alimentos utilizados no Síndrome Nefrótico.

Quando equacionada a necessidade da terapêutica farmacológica devem ser ponderados diversos aspectos. Se por um lado foram encontradas lesões ateroscleróticas nas coronárias de adultos com síndrome nefrótica⁽³²⁾, o risco aterosclerótico é ainda incerto e necessita de posterior confirmação na ausência de outros factores de risco⁽²⁾. Por outro lado, é certa a regressão rápida da hiperlipidémia com a remissão do síndrome nefrótico na maioria dos casos^(2, 39). Por fim, a terapêutica farmacológica apresenta uma eficácia limitada e uma segurança a necessitar de estudos prospectivos mais aprofundados⁽²⁾.

As resinas sequestradoras (Colestiramina, colestipol) actuam por sequestro dos ácidos biliares ao nível do tubo digestivo impedindo a circulação enterohepática. Esta facto vai estimular a conversão do colesterol em ácidos biliares e aumentar a síntese dos receptores hepáticos para LDL com uma diminuição dos níveis séricos de colesterol, LDL e VLDL. Os estudos efectuados^(40, 41) mostram uma redução dos níveis de LDL-colesterol em doentes com síndrome nefrótico entre 19% (8 g 2x/dia de colestiramina) e 32% (15-25 g/dia de colestipol). Em ambos os estudos os níveis finais de LDL-colesterol permaneceram, no entanto, elevados.

O probucol é um agente antioxidante eficaz na redução dos níveis de LDL-colesterol e na redução da hipercolesterolemia em adultos com síndrome nefrótica⁽⁴²⁾. O seu uso em crianças necessita de um estudo mais aprofundado⁽³⁾.

Os inibidores da enzima HMG-CoA redutase (Lovastatina e Simvastatina) actuam por diminuição da síntese de colesterol a nível hepático pois bloqueiam a enzima limitante da via. Este facto vai originar um aumento do número de receptores hepáticos para as LDL com clearance das LDL e VLDL plasmáticas e diminuição dos níveis séricos. Os estudos efectuados em adultos com síndrome nefrótica mostraram que os níveis séricos apesar de diminuírem não normalizaram⁽³⁶⁾ e as acções acessórias a longo prazo não estão ainda suficientemente documentadas⁽³⁾.

O clofibrato e o ácido nicotínico apresentam acções acessórias potencialmente graves pelo que o seu uso não é recomendado para tratar a hiperlipidémia do síndrome nefrótico em crianças^(2, 3).

A maioria dos autores recomenda que se trate a hiperlipidémia associada ao síndrome nefrótico quando esta é grave⁽²⁾, persistente^(2, 3) (por síndrome nefrótico persistente ou hiperlipidémia persistente após a remissão) ou nos casos em que a hiperlipidémia se encontra associada a outros factores de risco comprovados de doença cardio-vascular (HTA)⁽²⁾. É também admissível que a terapêutica farmacológica seja iniciada precocemente quando se prevê que a hiperlipidémia seja prolongada como, por exemplo, na presença de uma lesão de glomerular membrano-proliferativa ou de uma esclerose segmentar e focal⁽²⁾. Nestes casos é aceitável o uso de resinas sequestradoras (colestiramina, colestipol) em doses proporcionais à magnitude das alterações lipídicas e modificadas para o peso e área corporal da criança⁽³⁾.

BIBLIOGRAFIA

- Schultz RM, Physiological Proteins. In: Devlin TM editor. Textbook of biochemistry. New York: Wiley Medical Publication, 1986.
- Appel G. Lipid abnormalities in renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 169-83.
- Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 559-66.
- Glew RH. Lipid metabolism II: Pathways of metabolism of special lipids. In: Devlin TM editor. Textbook of biochemistry. New York: Wiley Medical Publication, 1986.
- Vlahcevic ZR, Heuman DM, Hylemon PB. Regulation of bile acid synthesis. *Hepatology* 1991; 13: 590-600.
- Strauss J, Zilleruelo G. Less commonly recognised features of childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991; 39: 8-15.
- Baxter JH, Goodman HC, Havel RJ. Serum lipids and lipoproteins alterations in nephrosis. *J Clin Invest* 1960; 39: 455-64.
- Ohta T, Matsuda I. Lipid and apolipoprotein levels in patients with nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 1981; 117: 133-43.
- DeMendonza S, Kashyap M, Chen C, Lutmer R. High density lipoproteinuria in nephrotic syndrome. *Metabolism* 1976; 25: 1143-9.
- Sokolovskaya IV, Nikiforova NV. High density lipoprotein cholesterol in patients with untreated and treated nephrotic syndrome. *Nephron* 1984; 37: 49-53.
- Zilleruelo G, Hsia S, Freundlich M, Gorman H, Strauss J. Persistence of serum lipids abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1984; 104: 61-4.
- Appel GB, Valeri A, Appel AS, Blum C. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1989; 87: 45-51.
- Kaysen GA. Hyperlipidemia of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1991; 39: 8-15.
- Shafir E, Levy E, Deckelbaum R. Urinary excretion of apolipoproteins bound to HDL-like particles in rat nephrotic syndrome and their relation to plasma HDL. *Nephron* 1990; 56: 24-9.
- Short CD, Durrington PN, Mallick NP, Hunt LP, Tetlow L, Ishola M. Serum and urinary high density lipoproteins in glomerular disease with proteinuria. *Kidney Int* 1986; 29: 1224-8.
- Nayak SS, Bhaskaranand N, Kamath KS, Baliga M, Venkatesh A, Aroor AR. Serum apolipoproteins A and B, LCAT activities and urinary cholesterol levels in nephrotic syndrome patients before and during steroid treatment. *Nephron* 1990; 54: 234-9.
- Moorhead JF. Lipids and progressive kidney disease. *Kidney Int* 1991; 39: 35-40.
- Marsh J, Drabkind D. Experimental reconstruction of metabolic pattern of lipid nephrosis: key role of hepatic protein synthesis in hyperlipidemia. *Metabolism* 1960; 9: 946-55.
- Grundty SM, Vega GL. Rational management of hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1989; 87: 3-11.
- Kaysen G, Gambertoglio J, Felts J, Hutchison F. Albumin synthesis, albuminuria and hyperlipidemia in nephrotic patients. *Kidney Int* 1987; 31: 1368-76.
- Baxter JH, Goodman HC, Allen JC. Effects of infusions of serum albumin on serum lipids and lipoproteins in nephrosis. *J Clin Invest* 1961; 40: 490-8.
- Yedgar S, Eilam O, Shafir E. Regulation of plasma lipid levels by plasma viscosity in nephrotic rats. *Am J Physiol* 1985; 248: 10-4.
- Golper TA, Schartz SH. Impaired renal mevalonate metabolism in nephrotic syndrome. A stimulus for increased hepatic cholesterologenesis independent of GFR and hypoalbuminemia. *Metabolism* 1982; 31: 471-6.
- Appel GB, Blum CB, Chien S, Kunis CL, Appel AS. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312: 1544-8.
- Warwick GR, Packard CJ, Demant T, Bedford DK, Boulton-Jones M, Shepherd J. Metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in subjects with nephrotic range proteinuria. *Kidney Int* 1991; 40: 129-38.
- Yamada M, Matsuda J. Lipoprotein lipase in clinical and experimental nephrosis. *Clin Chim Acta* 1970; 30: 787-94.
- Furukawa S, Hirano T, Mamo JC, Nagano S, Takahashi T. Catabolic defect of triglyceride is associated with abnormal very low density lipoprotein in experimental nephrosis. *Metabolism* 1990; 39: 101-7.
- Cohen L, Cramp D, Lewis A, Tikner T. The mechanism of hyperlipidemia in the nephrotic syndrome: role of low albumin and the LCAT reaction. *Clin Chim Acta* 1980; 104: 393-400.
- Jungst D, Caselmann WH, Kutschera P, Weissweiler P. Relation of hyperlipidemia in serum and loss of high density lipoproteins in urine in nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 1987; 168: 159-67.
- Berlyne G, Mallick N. Ischemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome. *Lancet* 1969; 2: 399-400.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: New perspective based on the Framingham study. *Ann Intern Med* 1982; 306: 1546-8.

32. Curry RC Jr, Roberts WC. Status of the coronary arteries in the nephrotic syndrome. Analysis of 20 necropsy patients aged 15 to 35 years to determine if coronary atherosclerosis is accelerated. *Am J Med* 1977; 63: 183-92.
33. Schimtz PG, Karisre BI, O'Donnell MP, Keane WF. Lipids and progressive renal injury. *Semin Nephrol* 1989; 9: 354-69.
34. Hirano T, Mamo JC, Ohnami K, Sugisaki T. Treatment of hyperlipidemia with probucol reduces proteinúria in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic rats. *Nephron* 1990; 54: 358-9.
35. Keane WF, Mulchahy WS, Kasiske BL, Kim Y, O'Donnell MP. Hyperlipidemia and progressive renal disease. *Kidney Int* 1991; 39: 40-7.
36. D'Amico G, Gentile MG. Pharmacologic and dietary treatment of lipid abnormalities in nephrotic patients. *Kidney Int* 1991; 39: 65-9.
37. Goldberg AC. Lipid disorders. In: Woodley M, Whelan A, editors. Manual of medical therapeutics. Washington: Little, Brown and Company, 1992.
38. Cortner JA, Coates PM, Tershakovec AM. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In: Behrman RE, editor: Nelson textbook of paediatrics. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
39. Keane WF, St Peter JV, Kasiske BL. Is the aggressive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrome mandatory? *Kidney Int* 1992; 38: 134-41.
40. Valeri A, Gelfand J, Blum C, Appel GB. Treatment of the hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. A controlled trial. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 388-96.
41. Rabelink AJ, Erkelens DW, Hene RJ, Joles JA, Koomans HA. Effects of simvastatin and cholestiramine on lipoprotein profile in hyperlipidemia of nephrotic syndrome. *Lancet* 1988; II: 1355-8.
42. Lida H, Izumind K, Azaka M, Fujita M, Nishino A, Sasayama S. Effect of probucol on hyperlipidemia in patients with nephrotic syndrome. *Nephron* 1987; 47: 280-3.

Correspondência: Dr. Paulo Oom de Sousa
Serviço de Pediatria – Piso 7
Hospital de Santa Maria
Av. Prof. Egas Moniz
1699 Lisboa