

Porucha lipidového spektra u onemocnění ledvin: patogeneze a léčba

Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos K. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. Am J Nephrol 2008;28:958–973.

Incidence a prevalence chronického onemocnění ledvin (CKD) roste celosvětově a výsledky léčby nejsou uspokojivé. Dle údajů NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) činila prevalence CKD v americké populaci v letech 1999–2004 15,3%. S tím úzce souvisí i vzestup výskytu kardiovaskulárních

onemocnění u těchto nemocných. Kombinace obou těchto závažných rizikových onemocnění představuje závažný fenomén nejenom pro patientskou populaci, ale i pro zdravotnický systém financující léčbu. Uvážíme-li, že kolem 50 % nemocných v dialyzačním léčení umírá na kardiovaskulární komplikace, kardiovaskulární mortalita je 30krát vyšší ve srovnání s věkovou populací do 40 let.

V běžné populaci se až v 75 % spojuje kardiovaskulární riziko se zvýšeným výskytem rizikových faktorů uvedených ve Framinghamské studii. Není však jasné, zda se tyto faktory shodně uplatňují i u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Z tohoto aspektu nebyla dosud řešena ani otázka dyslipidémie, která se nepochybně považuje za závažný rizikový faktor v běžné populaci.

Změny lipidového spektra (dyslipidémie lépe vystihuje metabolickou poruchu než hyperlipidémie) se objevují již v časných fázích CKD a často mohou být spojeny s dalšími metabolickými poruchami jako při diabetu či metabolickém syndromu. Mohou se objevovat též ve spojení s hereditárními nefropatiemi či jsou ovlivněny léčbou ledvinových chorob kortikoidy a imunosupresí. Nejčastější časnou poruchou bývá izolovaná hypertriglyceridémie spojená se zvýšenou koncentrací VLDL. Tato porucha souvisí i se zvýšeným příjmem tuků a sacharidů ve stravě (postprandiální lipidémie). Experimentální studie ukázaly, že akumulace partikulí bohatých na triglyceridy, jako jsou VLDL, chylomikrony a jejich remnanty, souvisí s poruchou jejich katabolismu. Může se uplatňovat down-regulace exprese některých genů (např. genu pro lipoproteinovou lipázu či lecitin-cholesterol acyltransferázy [LCAT]), změny složení lipoproteinových partikulí či v pokročilejších stádiích CKD přímý účinek látek retinovaných při selhání ledvin na enzymy zahrnuté v lipidovém metabolismu. Významnou roli z tohoto aspektu může sehrávat sekundární hyperparatyreóza se zvýšenou koncentrací PTH (porucha katabolismu lipoproteinů bohatých na triglyceridy), takže úspěšná paratyreoidektomie, či dokonce podávání kalciového blokátoru verapamilu mohou vést k poklesu hypertriglyceridémie. Významnou roli hraje i inzulinová rezistence s latentní hyperglykemií. Vedle porušeného katabolismu je zřejmé, že určitou roli, zvláště u nemocných s poruchou glykoregulace, hraje i zvýšená tvorba lipoproteinů bohatých na triglyceridy v játrech.

Epidemiologické studie prokazují, že existuje negativní korelace mezi koncentrací HDL cholesterolu a následným kardiovaskulárním rizikem. HDL partikule prokazují vícečetné antiaterogenní aktivity zahrnující reverzní transport cholesterolu z oblasti cévní stěny do jater k metabolické exkreci, účinek antioxidantní, protizánětlivý a antitrombotický, který je spojen jak s apoproteiny AI, tak dalšími enzymy včetně LCAT. Studie u predialyzovaných vysvětlující příčiny snížené koncentrace HDL cholesterolu zjistily snížené koncentrace apoproteinů AI a AII, snížení aktivity LCAT (zodpovídající za esterifikaci volného cholesterolu v HDL partikulích) spolu se zvýšenou aktivitou CETP (cholesterol-ester-transfer protein), který usnadňuje transfer esterů cholesterolu z HDL do lipoproteinů bohatých na triglyceridy (a tím snižující koncentraci HDL cholesterolu). Navíc bylo ukázáno, že HDL partikule těchto pacientů mají porušenou antioxidantní a antiinflamační funkci.

Z dalších biochemických poruch u nemocných s chronickým selháním ledvin byl prokázán zvýšený obsah cholesterolu ve VLDL, zatímco obsah triglyceridů je nižší. Naopak, obsah cholesterolu je snížen v LDL a HDL, zatímco triglyceridy jsou zde zvýšeny. Navíc, tyto nemocní přes většinou normální koncentraci LDL cholesterolu mají zvýšenou distribuci malých denzních LDL partikulí, představujících závažné riziko rozvoje aterosklerotických změn cévní stěny.

Je tedy zřejmé, že dyslipidémie představuje závažné riziko i u nemocných s chronickým selháním ledvin, a to již od časných stadií až k dialyzačně transplantačnímu programu. U těchto nemocných navíc přistupuje vliv dialyzační techniky (biokompatibilita, heparinizace, roztoky pro peritoneální dialýzu, chronické zánětlivé procesy, poruchy Ca-P metabolismu, anémie a metabolická acidóza apod.). Po transplantaci dále přistupují účinky imunosupresivní léčby (především kortikoidy a cyklosporin, zatímco tacrolimus a mykofenolát mofetil vykazují pouze malé změny lipidového spektra). Záměna cyklosporinu za tacrolimus vedla k poklesu koncentrace LDL cholesterolu a triglyceridů, zatímco konverze cyklosporinu na mykofenolát byla spojena s další redukcí koncentrace HDL cholesterolu.

Léčebné postupy vycházejí z doporučení publikovaných v Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in CKD v American

Journal Kidney Diseases v roce 2003. Jsou známy výsledky řady studií (např. HPS, ASCOT-LLA, 4D či Alert), které prokázaly signifikantní úpravu dyslipidémie, a tedy snížení kardiovaskulárního rizika (dopad na kardiovaskulární úmrtí však tak jednoznačný nebyl).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Porucha metabolismu lipidů rozvíjející se s progresí renálního onemocnění byla poprvé popsána již počátkem 19. století. Podrobněji byla popsána Ashem před více než 70. lety. Větší pozornost je však problematice věnována v posledních třech desetiletích s rozvojem dlouhodobé dialyzační a transplantační léčby. Četné studie prokazují úzkou korelaci mezi některými formami dyslipidémie, kardiovaskulárními chorobami a progresí ledvinového onemocnění. Je však zřejmé, že rozvoj cévních změn u nemocných s chorobami ledvin má komplexnější etiologii, než je tomu v běžné populaci. Cévní změny jsou popsány např. u dlouhodobě dialyzovaných nemocných i při nevýznamných poruchách lipidového spektra. Nabízí se tedy otázka, zda je – ve srovnání s běžnou populací – nutné i u nefrologických nemocných pravidelně monitorovat a léčit velmi často přítomnou dyslipidémií. Navíc se převážně jedná o tzv. sekundární dyslipidémií, která může být významně ovlivněna i odstraněním interních (např. proteinurie) či externích (nejčastěji léky) faktorů, které se na jejím vzniku podílely. Je např. dobře známo, že hypercholesterolemii se zvýšenými hodnotami LDL cholesterolu nemůžeme úspěšně odstranit, aniž by byla odstraněna základní metabolická porucha, což je hypalbuminémie při dlouhodobé významné proteinurii. Hypalbuminémie vede k up-regulaci tvorby proteinové partikule lipoproteinů LDL (apo B) v játrech, a tedy k nadprodukci jejich tvorby. Ukazuje se však, že tento typ odpovědi není u všech nemocných s nefrotickým syndromem stejný a že i zde může existovat rozdíl expresí genů zodpovědných za tento typ proteosyntézy (Shearer et al., 2001). Otázka je dále spojována s charakterem apolipoproteinů u nemocných s chorobami ledvin. Apoproteiny vedle své strukturální úlohy v lipoproteinu ovlivňují významně plazmatické enzymatické aktivity zapojené v metabolizaci lipoproteinů a ovlivňují i vazbu a vychytávání lipoproteinů buněčnými receptory. Celková koncentrace apo-A (AI + AII) je snížena, apolipoproteinu A-IV je zvýšena a je detekována v LDL, ve kterých se normálně nevyskytuje, a koncentrace apolipoproteinu B je v LDL zvýšena. Byl popsán i polymorfismus pro apolipoprotein A-V. Významné změny byly zjištěny v apolipoproteinu C: apolipoproteinu C-II obsažený v cirkulujících HDL a VLDL je výrazně snížen, zatímco obsah apolipoproteinu C-III je v těchto lipoproteinech zvýšen. Poměr apolipoproteinu C-II : apolipoprotein C-III se snižuje. Bylo popsáno, že apolipoproteiny C-III obsažené ve VLDL jsou abnormálně bohaté na kyselinu sialovou. Apolipoprotein D nebyl zachycen v séru nemocných se závažnější formou chronického selhání ledvin, zatímco apolipoprotein E je v séru i ve VLDL a HDL zvýšen. Lipoproteinová lipáza potřebuje k aktivaci jako kofaktor apolipoprotein C-II, zatímco apolipoprotein C-III tento enzym inhibuje. Lipoproteinová lipázový systém je u nemocných s CKD často alterován. Také koncentrace volných mastných kyselin v plazmě pacientů neklesá, což je při snížené aktivitě lipoproteinové lipázy a následného zpomalení uvolňování z VLDL dokladem jejich zpomalené utilizace. Při hladovění pak vzniká ve svalech v důsledku porušené utilizace mastných kyselin více ketolátek, což může přispět k rozvoji metabolické acidózy.

Z výše uvedeného je zřejmé, že léčebná opatření nemají vždy stejnou účinnost jako u běžné populace. Pokud jde o lékové ovlivnění dysli-

pidémie u nefrologických nemocných, je zřejmé, že vedle úpravy dávky či záměny jednotlivých imunosupresivních léků je nepochybná i role genového polymorfismu v odpovědi na léčebná opatření.

Literatura

K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41:I–IV,S1–S91.

Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, et al. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2007;18:1246–1261.

Ritz E, Wanner C. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency. J Am Soc Nephrol 2006;17:S226–S230.

Shearer GC, Stevenson FT, Atkinson DN, et al. Hypoalbuminemia and proteinuria contribute separately to reduced lipoprotein catabolism in the nephrotic syndrome. Kidney Int 2001;59:179–89.