

Vliv atorvastatinu na NGAL a cystatin C při chronickém onemocnění ledvin: *post hoc* analýza studie LORD

Fassett RG, Robertson IK, Ball B, et al. Effect of atorvastatin on NGAL and cystatin C in chronic kidney disease: a post hoc analysis of the LORD trial. *Nephrol Dial Transpl* 2012;27:182–189.

Dle experimentálních studií mohou statiny zpomalit progresi chronického onemocnění ledvin (CKD). Dosavadní studie jsou však převážně malé a krátkodobé. Recentní metaanalýzy klinických dat, které nezahrnovaly kardiovaskulární riziko, jednoznačný účinek statinů v protekci renální funkce neprokázaly.

Reanalýza studie LORD sledovala účinek atorvastatinu na funkci ledvin u pacientů s již přítomným CKD. Prokázala v této léčené skupině zpomalení progresu kalkulované dle MDRD o 29 % ve srovnání se skupinou pacientů s placebem. V analýze byly hodnoceny markery poškození funkce ledvin: neutrofilní gelatinázou asociovaný lipokalin (NGAL) a cystatin C u nemocných se současným postižením kardiovaskulárním (CVD a CKD). NGAL je proteáza-rezistentní polypeptid, který je produkován epiteliálními buňkami zejména distálních tubulů nefronu a sekretován do moči nebo se dostává zpět do plazmy. Je volně filtrovatelný. K jeho zpětné resorpci dochází v proximálních tubulech (prostřednictvím tzv. endocytotických megalinových receptorů), nebo je nakonec vyloučen močí.

NGAL s molekulovou váhou 25 kDa se uvolňuje při poškození tubulárních buněk. Je třeba si uvědomit, že ačkoli je NGAL fyziologicky exprimován ve velmi nízkých koncentracích řadou lidských tkání (vedle ledvin jsou to např. plíce, tkáň gastrointestinálního traktu aj.), vysokých koncentrací dosahuje tento marker v moči právě poté, co je ledvinový epitel poškozen ischemicko-reperfúzními, nefrotoxickými nebo i jinými změnami. Jak sérový, tak močový NGAL se používají jako časné biomarkery akutního poškození ledvin (AKI). Bylo však prokázáno zvýšení i u nemocných s CKD. Sérová koncentrace NGAL se zvyšuje u nemocných ve stadiu CKD 2–4 a může sloužit jako prediktor průběhu chronického onemocnění i úspěchů léčby. Byla prokázána významná korelace mezi tímto parametrem a eGF, stejně jako mezi močovou koncentrací NGAL a stupněm proteinurie.

Cystatin C je senzitivní biomarker renální funkce především u lehkého a středně těžkého poškození ledvin. Jeho zvýšení je spojeno se zvýšenou celkovou mortalitou při kardiovaskulárních komplikacích včetně srdečního selhání. Cystatin C má malou molekulovou hmotnost (13 kDa), je filtrován v glomerulech a kompletně metabolizován po tubulární resorpci především v proximálním tubulu.

Do studie LORD bylo na základě screeningu zahrnuto 380 pacientů s CKD ze severní Tasmánie ve věku 18–80 let. Dle vylučovacích kritérií bylo použito výsledků 132 pacientů, z nichž 64 užívalo dlouhodobě 10 mg atorvastatinu a 68 pacientů z kontrolní skupiny užívalo placebo. Průměrná doba sledování činila 2,9 roku. Byli zahrnuti nemocní s širším spektrem základních diagnóz, z nichž diabetickou nefropatií mělo 10 % a různé typy glomerulonefritid 31 %. Obě skupiny se mezi sebou nelišily z hlediska léčby erythropoetinem, inhibitory ACE a sartany ani dalších antihypertenzních léků. Adherence k léčbě byla výborná, přesahující 94 %.

Primárním cílovým parametrem studie byl vztah mezi podáváním atorvastatinu a koncentracemi NGAL a cystatinu C s ohledem

na stádium CKD. Byla zjištěna negativní korelace mezi počáteční hodnotou NGAL a eGF. Dále byla zjištěna pozitivní korelace mezi vstupními hodnotami cystatinu C a eGF. Tento vztah přetrvával i během dlouhodobého sledování. Nebyla však prokázána korelace mezi změnou eGF a hodnotou NGAL a cystatinu C. Z hlediska sekundárních ukazatelů bylo zjištěno, že hodnota NGAL během studie signifikantně korelovala se stupněm změny proteinurie/24 h. Tento nálezn však nebyl potvrzen pro cystatin C, stejně jako v kontrolní skupině užívajících placebo.

Post hoc analýza studie tedy prokázala, že plazmatická koncentrace biomarkeru NGAL negativně korelovala s renální funkcí měřenou eGF při bazálnímu vyšetření, ale nepredikovala pokles eGF. U nemocných užívajících atorvastatin byl zaznamenán významný pokles plazmatického NGAL během trvání studie, zatímco u nemocných z kontrolní placebové skupiny bylo zjištěno zvýšení plazmatického NGAL a rozdíl byl signifikantní. Tyto změny nebyly potvrzeny u cystatinu C s výjimkou negativní korelace mezi cystatinem C a MDRD a eGF během kontrolního vyšetření. Byla prokázána pozitivní korelace mezi bazální hodnotou NGAL a proteinurií za 24 h u všech nemocných užívajících atorvastatin, ale ne u nemocných v kontrolním souboru užívajících placebo.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Nález autorů, že léčba atorvastatinem snižuje plazmatickou koncentraci NGAL v dlouhodobém sledování u nemocných s CKD, je unikátní. Ojedinelá studie dosud ukázala možný účinek statinu na plazmatický NGAL u nemocných s IgA nefropatií v krátkodobém sledování. Mechanismus vysvětlující ovlivnění plazmatického NGAL u nemocných s CKD, a tak potenciálně protektivní účinek na funkci ledvin, není dosud jasný. Je známo, že NGAL je exprimován jak v ledvinných tubulech, tak v cévní stěně v odpovědi na zánět. Nadprodukce NGAL může být ovlivněna tkáňovou infekcí adenovirem, který blokuje transkripční nukleární faktor κ B (NF κ B). Lze dovozovat, že redukce NGAL je sekundární k redukci NF κ B, nebo vice versa je důsledkem interakce mezi NF κ B a NGAL. Statiny mají pleiotropní účinek, který zahrnuje protizánětlivé a inaktivační působení na transkripční faktor NF κ B a aktivační protein 1. Navíc se ukázalo, že statiny mohou inhibovat lipopolysacharidy indukovanou aktivaci v lidských mesangiálních buňkách, neboli inhibice této metabolické cesty statiny může zahrnovat i redukci NGAL. Z tohoto hlediska se mesangiální buňky podobají buňkám hladkého svalstva cévní stěny, a statiny tak mohou ovlivnit popsanou roli NGAL při vaskulárních chorobách. Pokles plazmatické koncentrace NGAL po léčbě atorvastatinem může snížit progredující poškození ledvinového parenchymu. V souladu s tzv. „forest fire theory“ dle Moorihho je zvýšená koncentrace NGAL u nemocných s CKD důsledkem zvýšené produkce NGAL dosud vitálními, ale zánětlivě změněnými tubulárními buňkami. Neboli v případě CKD může zvýšená koncentrace NGAL odrážet aktivitu chronického onemocnění. Na druhé straně však může být zvýšená koncentrace NGAL pouze druhotným nespecifickým nálezem, podobně jako řada dalších procesů poškozené ledviny.

Limitem post hoc studie je, že autoři neměřili současně močovou koncentraci NGAL, což by mohlo danou hypotézu potvrdit. Uvedená studie má dle autorů své další limity, např. z celkového počtu původně zařazených nemocných do studie LORD mohlo být použito výsledků pouze 132 z nich (a intervenovaná skupina měla 64 nemocných).

Je významné, že přes délku sledování 2,9 roku zůstávala plazmatická koncentrace NGAL predikční pro hodnocení eGF. Nešlo z ní však jednoznačně odečíst stupeň progresu onemocnění ledvin.

Statiny představují nepochybně významně pozitivní faktor v léčbě nemocných s CKD i CVD a jejich pleiotropní účinek na ledvinné tubulointersticiu by mohl být pomocí NGAL monitorován. Naproti tomu cystatin C se neukázal jako jasně korelační faktor s výjimkou proteinurie za 24 hodin.

Literatura

Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1381–1390.
Bolognino D, Coppolino G, Lacquaniti A, et al. From kidney to cardiovascular diseases: NGAL as a biomarker beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest* 2010;40:273–276.

Fassett RG, Ball MJ, Robertson IK, et al. The Lipid lowering and Onset of Renal Disease (LORD) Trial: a randomized double blind placebo controlled trial assessing the effect of atorvastatin on the progression of kidney disease. *BMC Nephrol* 2008;9:4.

Hojis R, Bevc S, Ekart R, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1855–1862.