

Zaburzenia metabolizmu i funkcji lipoprotein o wysokiej gęstości w przewlekłej chorobie nerek

Monika CACKOWSKA¹
Agnieszka ĆWIKLIŃSKA²
Ewa KRÓL¹

¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. *Alicja Dębska-Ślizień*

²Zakład Chemii Klinicznej, Katedra Analityki Klinicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu:
Dr hab. n. med. *Maciej Jankowski*

Słowa kluczowe:

- lipoproteiny o wysokiej gęstości
- przewlekła choroba nerek
- miażdżycy

Key words:

- high density lipoprotein
- chronic kidney disease
- atherosclerosis

Główną przyczyną śmiertelności pacjentów z przewlekłą chorobą nerek są choroby sercowo-naczyniowe, co wiąże się z przyspieszonym rozwojem miażdżycy w tej populacji. U podłoża akceleracji tworzenia blaszek miażdżycowych kluczową rolę odgrywają zaburzenia lipidowe, które występują w każdym stadium przewlekłej choroby nerek i nasilają się wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej. Do dobrze poznanych i udowodnionych nieprawidłowości w gospodarce lipidowej w tej grupie chorych należą: hipertriglicerydemia wynikająca z upośledzonej degradacji i wzmożonej biosyntezy, hipercholesterolemia, wzrost oksydacji lipoprotein o niskiej gęstości, zwiększenie stężenia lipoproteiny (a). Najnowsze badania pokazują, iż do powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek może dochodzić z powodu zaburzeń ilościowych i jakościowych lipoprotein o wysokiej gęstości. Udowodniono, że cząsteczki te u chorych z upośledzoną funkcją nerek w porównaniu do osób zdrowych tracą nie tylko swe właściwości przeciwmiażdżycowe, polegające na udziale w transporcie zwrotnym cholesterolu, ale również przestają pełnić funkcje antyoksydacyjne, przeciwwzpalne, przeciwzakrzepowe, fibrynolityczne i wazodylatacyjne. Poznanie mechanizmu zaburzeń metabolizmu i funkcji lipoprotein o wysokiej gęstości w przewlekłej chorobie nerek może pozwolić na wyjaśnienie przyczyny przedwczesnego rozwoju miażdżycy, zidentyfikowanie nowego punktu uchwytu leków, a co za tym idzie zmniejszenie zapadalności na choroby sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2016, 20, 11-15)

Disturbances of high density lipoproteins metabolism and function in chronic kidney disease

The main reason of mortality in patients with chronic kidney disease is cardiovascular disease, which leads to an increased atherosclerosis rate in this population. At the basis of the accelerated formation of atherosclerotic plaques lie lipid disturbances. They are present in every stadium of chronic kidney disease and escalate with decreased glomerular filtration rate. The well-studied and proved dyslipidemias in this group of patients include: hypertriglyceridemia due to decreased degradation and increased biosynthesis, hypercholesterolemia, increased oxidation of low-density lipoproteins, an increased concentration of lipoprotein (a). The most recent studies conclude that cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease may be due to quantitative and qualitative disturbances in high-density lipoproteins. It has been proved that these particles in patients with a decreased renal function, as compared to healthy subjects, not only lose their anti-atherosclerotic properties in the transport of cholesterol, but also cease to perform anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-coagulative, fibrinolytic, or vasodilative functions. Acquiring knowledge regarding the disorders of metabolism and function of high-density lipoproteins in chronic kidney disease may contribute to explaining the cause of premature atherosclerosis, identification of a new drug target, and subsequently reduction of the incidence rate of cardiovascular disease in this group of patients.

(NEPROL. DIAL. POL. 2016, 20, 11-15)

Wstęp

Przewlekła choroba nerek (PChN) jest uważana za jedną z chorób cywilizacyjnych XXI wieku. Częstość jej występowania szacowana jest na około 10-16% populacji światowej, w Polsce ponad 4 miliony osób, a liczba chorych na PChN wykazuje tendencję wzrostową [1,2]. PChN jest związana z przedwczesną śmiertelnością i obniżeniem jakości życia, a prognozowany czas przeżycia chorych jest krótszy o wiele lat w stosunku do osób

z prawidłową funkcją nerek. Ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych dla pacjenta w wieku 25-34 lat ze schyłkową niewydolnością nerek leczonego nerkozastępczo dializami jest porównywalne z ryzykiem zgonu z powodów sercowo-naczyniowych dla osoby z populacji ogólnej po ukończeniu 75 roku życia [3]. Główną przyczyną zgonu w przebiegu PChN nie jest jednak progresja niewydolności nerek, a choroba sercowo-naczyniowa (ChSN) będąca powikłaniem przyspieszonego rozwoju

Adres do korespondencji:

lek. Monika Cackowska
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
tel.: 58 349 25 05
fax: 58 346 11 86
email: cackowska@gumed.edu.pl

miażdżycy obserwowanego w PChN [4-6].

Do najistotniejszych przyczyn rozwoju miażdżycy w PChN zalicza się zaburzenia lipidowe, zwiększony stres oksydacyjny oraz nasilony stan zapalny [7]. Zaburzenia te pojawiają się już w początkowych stadiach PChN i nasilają się wraz z rozwojem niewydolności nerek [8-10]. Najbardziej charakterystycznym zaburzeniem lipidowym w PChN jest hipertriglicerydemia (HTG) [11]. Podwyższony poziom trójglicerydów w surowicy chorych na PChN wynika z ich zmienionej budowy, w porównaniu bowiem do TG pochodzących od osób zdrowych cząstki te są bogatsze w apolipoproteinę C-III, która jest inhibitorem lipazy lipoproteinowej (LPL). LPL jest enzymem pozakomórkowym obecnym w śródbłonku naczyń krwionośnych, który katalizuje hydrolizę TG zawartych w krążących we krwi lipoproteinach o bardzo małej gęstości (VLDL) i chylomikronach, co prowadzi do uwalniania TG do tkanki tłuszczowej, wątroby i mięśni. Cząstki VLDL i chylomikrony, tracąc z rdzenia TG, zmniejszają swoją objętość, zaś fosfolipidy (FL), apolipoproteiny A i C obecne na ich powierzchni opuszczają cząsteczki, aby następnie być wbudowane w tworzące się lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDL) [7]. Innymi ważnymi nieprawidłowościami w gospodarce lipidowej obserwowanymi w PChN jest wzrost oksydacji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) oraz lipoproteiny (a), co jest wiązane z upośledzoną eliminacją tej cząsteczki drogą nerkową. W ostatnich latach dużą uwagę zwraca się również na występujące u pacjentów z PChN zaburzenia składu i funkcji lipoprotein wysokiej gęstości (HDL). Uważa się, że zaburzenia w obrębie tej klasy lipoprotein mogą w istotny sposób wpływać na przyspieszony rozwój miażdżycy i zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych z PChN [12].

Metabolizm i funkcje HDL

HDL to lipoproteiny o gęstości powyżej 1,063 g/ml. Model cząstki HDL został przedstawiony jako kulista micela, która składa się z niepolarnego rdzenia lipidowego, zawierającego głównie estry cholesterolu (CHE) i niewielką ilość TG, otoczonego warstwą powierzchniową zawierającą wolny cholesterol (CHW), FL oraz białka (apolipoproteiny). Białka stanowią około 50% składu HDL, z

czego 90% stanowi apolipoproteina A-I (apo A-I) i apo A-II [13]. Apo A-I jest aktywatorem acetylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej (LCAT), enzymu syntetyzowanego w wątrobie, krążącego we krwi i biorącego udział w estryfikacji cholesterolu, co jest niezbędne do jego transportu. Apo A-II stabilizuje cząsteczkę HDL poprzez wiązanie FL, uważa się, że jest to inhibitor LCAT.

HDL przypisuje się działanie przeciwmiażdżycowe. W wielu dużych badaniach klinicznych (np. Framingham, PROCAM, VA-HIT) stwierdzono występowanie odwrotnej zależności między stężeniem HDL (ocenianym najczęściej poprzez stężenie cholesterolu (CH) tej frakcji) i występowaniem ChSN [14-16].

Mechanizm antyaterogennego działania HDL wynika przede wszystkim z ich udziału w tzw. zwrotnym transporcie cholesterolu (RCT) – procesie, który umożliwia zmniejszenie ilości CH w komórkach tkanek pozawątrobowych. Szczególnie ważne znaczenie ma odbieranie przez HDL CH z makrofagów obecnych w ścianie naczyń krwionośnych, które to na skutek jego nadmiernego wychwytu z lipoprotein niskiej gęstości (LDL) przekształcają się w komórki piankowe [17]. Komórki te produkują czynniki wzrostowe, cytokiny i proteazy, co przyspiesza powstawanie i progresję blaszek miażdżycowych. Komórki piankowe ostatecznie obumierają, a zmagazynowany CH zostaje uwolniony i uczestniczy w tworzeniu rdzenia zaawansowanej blaszki miażdżycowej [18].

HDL, oprócz udziału w RCT, przypisuje się również działania plejotropowe, do których zalicza się działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwzakrzepowe, fibrynolityczne i wazodylatacyjne. Wykazano również, że HDL wykazują bezpośrednie działanie ochronne na śródbłonek naczyniowy poprzez hamowanie apoptozy i korzystny wpływ na procesy regeneracyjne komórek śródbłonka [19].

Zwrotny transport cholesterolu

W RCT wyróżnia się 3 główne etapy: odbieranie przez HDL cholesterolu wolnego (CHW) z komórek, estryfikację CHW przy udziale acylotransferazy lecytyna:cholesterol (LCAT) oraz oddawanie estrów cholesterolu (CHE) do wątroby, skąd CH

ulega wydaleniu z organizmu wraz z żółcią lub jest transportowany do tkanek steroidogenicznych w celu syntezy hormonów sterydowych. Przebieg RCT jest możliwy dzięki dojrzewaniu i ciągłym przemianom obecnym w krążeniu HDL, które nie są homogenną grupą cząstek, a stanowią zbiór lipoprotein różniących się składem, gęstością, wielkością, kształtem i ruchliwością elektroforetyczną (Tab. I), a co się z tym wiąże, także pełnionymi funkcjami.

Prekursorami dojrziałych HDL są dyskooidalne cząstki zbudowane z apolipoprotein - głównie apo A-I oraz fosfolipidów (FL), określane mianem pre-β-HDL ze względu na ich ruchliwość elektroforetyczną w żelu agarozowym. Powstają one w wątrobie oraz śluzowce jelita na skutek uwalniania materiału powierzchniowego chylomikronów i VLDL podczas ich hydrolizy pod wpływem lipazy lipoproteinowej (LPL) oraz w czasie przemian dojrziałych HDL, zachodzących pod wpływem lipazy wątrobowej (HL) i białka transportującego fosfolipidy (PLTP). Lipaza wątrobową jest wydzielana przez hepatocyty, występuje na powierzchni śródbłonka zatok wątroby, katalizuje hydrolizę TG zawartych w lipoproteinach o pośredniej gęstości (IDL), co prowadzi do powstania LDL. HL uczestniczy również w dalszej lipolizie TG w LDL i HDL, co aktywuje wychwytywanie LDL przez komórki wątrobowe i RCT przez HDL. Apo A-I zostaje uwolniona z HDL-2, oddziałuje z CHW i FL, tworząc pre-β-HDL w wątrobie.

Prekursorowe HDL, łącząc się z białkami błonowymi mającymi kasety wiążące ATP typu A1 (ABCA1), inicjują wpływ CHW i FL z komórek. Wzbogacanie w lipidy oraz estryfikacja CHW przez LCAT prowadzi do przebudowy prekursorowych HDL i powstawania sferycznych, dojrziałych, małych cząstek HDL₃, a następnie, wraz z dalszym wzbogacaniem HDL w FL i apolipoproteiny oraz CH i jego estryfikację, dużych HDL₂ (Ryc. 1).

Dojrzałe HDL, podobnie jak prekursorowe HDL, uczestniczą w odbieraniu CH z komórek. Odbywa się to na drodze oddziaływania HDL z białkami błonowymi mającymi kasety wiążące ATP typu G1 (ABCG1), receptorami SR-B1 lub na drodze dyfuzji.

CHE są transportowane przez HDL₂ do wątroby, gdzie ich wychwytywanie następuje poprzez oddziaływanie z receptorami SR-B1. CHE z HDL mogą być również przenoszone do lipoprotein zawierających apolipoproteinę B (apo B): VLDL, IDL, LDL. Odbywa się to przy udziale białka transportującego estry cholesterolu (CETP), które pośredniczy w ich wymianie z HDL na TG z lipoprotein zawierających apo B. CHE są następnie wychwytywane przez komórki wątroby na drodze zależnej od wiązania się tych lipoprotein z receptorami LDL (Ryc. 2).

W wyniku uwolnienia CHE z HDL₂ zmniejsza się rdzeń lipoprotein, co skutkuje uwolnieniem materiału powierzchniowego zbudowanego z apolipoprotein i FL. Materiał ten może być wbudowywany do krążących HDL lub stanowić źródło prekursorowych cząstek, które ponownie uczestniczą w odbieraniu CH komórkowego [20] (Ryc. 1).

Działania plejotropowe HDL

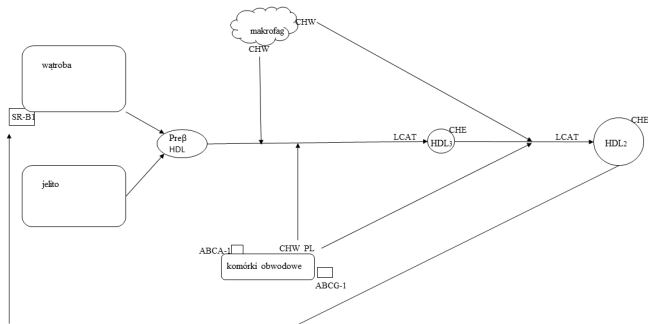
HDL, oddziałując z komórkami śród-

Tabela I

Subpopulacje lipoprotein HDL w osoczu.

Plasma HDL lipoproteins.

Kryterium podziału	HDL	
	pre-β	α
ruchliwość elektroforetyczna		
kształt	dyskooidalne	sferyczne
gęstość	1,21 – 1,25 g/ml	HDL ₂ (d 1,063 – 1,125 g/ml) HDL ₃ (d 1,125 – 1,21 g/ml)
średnica [nm]	pre-β ₁ (5,4 – 5,8) pre-β ₂ (12,2 – 13,7)	HDL _{2a} (9,7 – 12,9) HDL _{2b} (8,8 – 9,7) HDL _{3a} (8,2 – 8,8) HDL _{3b} (7,8 – 8,2) HDL _{3c} (7,2 – 7,8)
skład chemiczny białko/lipidy (% składu)	pre-β ₁ 48/52 pre-β ₂ 21/79	HDL _{2a} 40/60 HDL _{2b} 35/65 HDL _{3a} 45/55 HDL _{3b} 55/45 HDL _{3c} 65/35



Rycina 1

Powstawanie i metabolizm HDL. Opisy skrótów w tekście.

HDL formation and metabolism. Abbreviations' descriptions in the text.

błonka i innymi komórkami obecnymi w ścianie naczyń, pełnią bardzo ważne funkcje plejotropowe (niezwiązane z metabolizmem lipidów), które w znamienny sposób przyczyniają się do przeciwmiażdżycowego oddziaływania HDL [21].

Jedną z głównych ról w rozwoju miażdżycy przypisuje się stresowi oksydacyjnemu, związanemu przede wszystkim z modyfikacją tlenową i gromadzeniem się utlenionych lipoprotein niskiej gęstości (LDL) w ścianie naczyń krwionośnych [22,23]. Utlenione LDL (oxLDL) są silnym czynnikiem aterogennym, oddziałującym zarówno na wczesnych, jak i zaawansowanych etapach rozwoju blaszki miażdżycowej. Nadmierny i nieregulowany wychwyt oxLDL przez makrofagi prowadzi do powstawania komórek piankowatych. Obecność oxLDL prowadzi również m.in. do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych, zwiększonej ekspresji cząstek adhezyjnych, nasila procesy krzepnięcia i działa cytotoksycznie na komórki ściany naczyń krwionośnych [22]. HDL wykazują działanie antyoksydacyjne poprzez hamowanie procesu utleniania LDL. Znaczącą rolę przeciwutleniającą odgrywiają enzymy wchodzące w skład HDL: paraokso-naza-1 (PON-1), acetylohydrolaza czynnika aktywującego płytki (PAF-AH) i LCAT, które wpływają na spowolnienie procesu oksydacji LDL [13,24,25]. Efekt przeciwutleniający HDL jest również związany z obecnością apo A-I, która przerywa proces peroksydacji lipidów oraz usuwa produkty utleniania lipidów z cząstek LDL [26]. Wykazano, że również HDL *per se*, dzięki sztywności swej lipidowej powierzchni, wiąże, przenoszą i unieszkodliwiają oksydowane fosfolipidy z oxLDL [26].

Równie istotną rolę jak stres oksydacyjny w rozwoju miażdżycy odgrywa zwiększony stan zapalny, charakteryzujący się zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych, molekuł adhezyjnych, czynników wzrostu oraz rekrutacją i gromadzeniem monocytów i makrofagów w obrębie ścian naczyń krwionośnych [13, 17]. HDL wykazują działanie przeciwzapalne poprzez obniżenie produkcji białka chemotaktycznego dla monocytów (MCP-1) oraz obniżenie produkcji cząsteczek adhezyjnych jak cząstka adhezji komórek naczyń-1 (VCAM-1), cząstka adhezji międzykomórkowej-1 (ICAM-1) i selektyna E [27]. W ten sposób wpływają na interakcję monocytów z komórkami śródbłonka, hamując ich adhezję i migrację do przestrzeni podśródbłonkowej [28].

Ważnym czynnikiem w patogenezie miażdżycy, zwiększającym ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych, jest stan prozakrzepowy [29]. HDL wykazują działanie przeciwarzakrzepowe, hamując aktywację i agregację płytek krwi oraz wpływając hamująco na kaskadę krzepnięcia [30]. HDL wykazują ponadto działanie profibrynolityczne. Stwierdzono, że wysoki poziom HDL i apo A-I korzystnie zmienia właściwości skrzepu fibrynowego, powodując jego zwiększoną przepuszczalność oraz podatność na lizę [31].

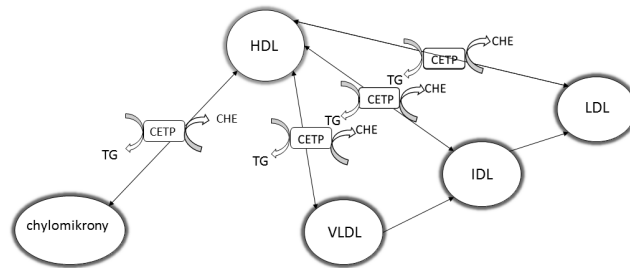
HDL posiadają również działanie rozszerzające naczynia - poprzez wzrost produkcji prostacyklin powodują relaksację mięśni gładkich naczyń krwionośnych (VSM). Efekt ten jest związany z pobudzeniem ekspresji cyklooksygenazy 2 (COX-2), kluczowego enzymu syntezy prostacyklin w komórkach śródbłonka [32]. Wazodylatacyjne działanie HDL wynika także z pobudzenia aktywności syntazy tlenku azotu (eNOS) w śródbłonku naczyń, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu stężenia tlenku azotu (NO) i rozkurczu VSM [33].

HDL chronią także komórki śródbłonka przed apoptozą indukowaną m.in. przez czynnik martwicy nowotworów α (TNF α) oraz stymulują proliferację i migrację komórek śródbłonka do miejsca uszkodzenia [33]. Wpływa to korzystnie na zachowanie integralności śródbłonka, która jest niezbędna do utrzymania jego ochronnych właściwości. Uszkodzenie śródbłonka prowadzi bowiem do szeregu niekorzystnych zmian, sprzyjających tworzeniu się blaszki miażdżycowej, m.in. do zwiększonej migracji leukocytów do przestrzeni podśródbłonkowej, zwiększenia przepuszczalności śródbłonka dla lipoprotein, silonej odpowiedzi zapalnej, agregacji płytek krwi oraz stymulacji proliferacji i skurczu VSM [22,23].

Zaburzenia metabolizmu i funkcji HDL w PChN

Zaburzenia lipidowe są stałym elementem zaburzeń metabolicznych obserwowanych w PChN. U większości chorych HTG z reguły towarzyszy obniżony poziom HDL [7, 34]. Zmniejszenie ilości HDL obserwuje się już przy umiarkowanym obniżeniu filtracji kłębuszkowej i pogłębia się ono wraz z progresją niewydolności nerek [35].

Oprócz spadku ilości HDL obserwuje się również zaburzenia w składzie lipidowym i białkowym tych lipoprotein: HDL charakteryzują się m.in. obniżonym stężeniem



Rycina 2

Transport estrów cholesterolu (CHE) i triglicerydów pomiędzy lipoproteinami. Opisy skrótów w tekście.

Transport cholesterol esters and triglycerides between lipoproteins. Abbreviations' descriptions in the text.

apo A-I, apo A-II i FL oraz podwyższonym stężeniem TG oraz apo C-III, inhibitora LPL i HL [36,37]. Obserwowane w PChN zmiany w składzie HDL prowadzą do zmiany funkcji tych lipoprotein. Stwierdzono, że zmodyfikowane HDL stają się dysfunkcyjne i nie wykazują już ochronnych właściwości przeciwmiażdżycowych [36-38]. O kluczowym wpływie zaburzeń funkcji HDL w PChN mogą świadczyć wyniki badań Zewingera i wsp., którzy stwierdzili, że odwrotnie niż w populacji osób z prawidłową funkcją nerek, u chorych z uszkodzeniem nerek nie występuje związek między zwiększonym poziomem cholesterolu frakcji HDL i zmniejszonym ryzykiem śmiertelności w przebiegu ChSN [39].

Zaburzenia w transporcie zwrotnym cholesterolu w PChN

Zaburzenia HDL obserwowane w PChN prowadzą do zmniejszenia wydajności RCT. Wykazano, że HDL izolowane od pacjentów hemodializowanych są mniej efektywne w wychwytych CH z makrofagów od HDL izolowanych z surowicy zdrowych ochotników [36] [40]. W badaniach na modelu zwierzęcym stwierdzono, że uszkodzenie nerek prowadzi do zmniejszenia wpływu CH z komórek na drodze zależnej od oddziaływania HDL z receptorem SR-B1 [41] i białkiem ABCA1 [42]. Uważa się, że zmniejszenie wydajności RCT w PChN jest związane z nagromadzeniem się toksyn mocznicowych, które prowadzi do uszkodzenia hepatocytów i zahamowania wątrobowej syntezy m.in. kluczowych dla metabolizmu HDL apo A-I oraz LCAT [43]. Obniżony poziom LCAT u chorych z PChN skutkuje zahamowaniem estryfikacji CHW w HDL, a w konsekwencji zaburzeniami procesu dojrzewania i przemian HDL [37]. Zmniejszenie aktywności LCAT i zahamowanie konwersji HDL₃ do HDL₂ sprzyja zmniejszaniu się stężenia HDL w osoczu, ponieważ HDL₃ preferencyjnie wiążą się w hepatocytach z receptorem endocytowym i tą drogą zostają usuwane z krwiobiegu. W przypadku HDL₂ wiązanie z komórkami wątroby odbywa się na drodze zależnej od receptora SR-B1, co umożliwia selektywny wychwyt CHE, a HDL są ponownie uwalniane do krwi [43]. Dodatkowym czynnikiem prowadzącym do zmniejszenia wydajności transportu CH przez HDL w PChN może być również hipoalbuminemia, często obecna w zaawansowanym stadium PChN. Albumina bowiem w warunkach fizjologicznych transportuje część CH i jest jego donorem dla HDL₃[43].

Należy podkreślić, że zahamowanie dojrzewania HDL i zwiększona ilość w osoczu prekursorowych pre β -HDL *per se* pogłębia zaburzenia lipidowe w PChN, ponieważ pre β -HDL hamują aktywność LPL, prowadząc do nasilania się HTG [44].

Upośledzenie funkcji plejotropowych HDL w PChN

Działanie antyoksydacyjne HDL w PChN jest upośledzone. Co więcej, badania pokazują, iż HDL w warunkach stresu oksydacyjnego i zwiększonego stanu zapalnego występującego w PChN mogą być cząsteczkami utleniającymi [43]. HDL wyizolowane z surowicy chorych przewlekle hemodializowanych wykazują zmniejszoną aktywność PON-1 oraz zmniejszone stężenie Apo A1 i LCAT, a ich zdolność do hamowania utleniania LDL jest obniżona [45, 46]. Ponadto udowodniono zmniejszoną zdolność HDL do hamowania wychwytu oxLDL przez makrofagi w PChN [47]. Uważa się, że redukcja właściwości ochronnych HDL przeciwko stresowi oksydacyjnemu stanowi ważny czynnik w przyspieszonym rozwoju miażdżycy w PChN [46]. Potwierdzać to mogą wyniki badań Kalantar-Zadeh i wsp., na podstawie których wykazano, że pacjenci z PChN z niższą aktywnością antyoksydacyjną HDL, mają istotnie wyższe ryzyko zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych, w porównaniu do osób z wyższą aktywnością antyoksydacyjną HDL [48].

HDL w PChN tracą również swoje własności przeciwzapalne. Co więcej, mogą wywierać działanie odwrotne - prozapalne. Wykazano, że HDL izolowane od pacjentów z PChN są mniej skuteczne w obniżaniu ekspresji genów cząstek adhezyjnych, takich jak VCAM-1 i ICAM-1 [38, 47]. Kaseda i wsp. udowodnili również, że u dzieci z przewlekłą i schyłkową chorobą nerek cząstki HDL nie hamują chemotaksji makrofagów zależnej od MCP-1. Co więcej, HDL zwiększały ekspresję genów interleukiny 1 β , TNF α i MCP-1 [38]. Fakt, że badanie to przeprowadzono wśród populacji dziecięcej wskazuje, że wysokie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z PChN nie może być tłumaczone jedynie wpływem chorób współistniejących związanych z przewlekłym stanem zapalnym, takim jak cukrzyca, choroba niedokrwienna serca czy zespół metaboliczny [38, 49]. Welch i wsp. wykazali natomiast, że zmiana działania HDL z przeciw- na prozapalne korelowała ze zwiększoną akumulacją w HDL u chorych z PChN białka ostrej fazy: surowiczego białka amyloidowego A (SAA) [50]. Akumulacja SAA w HDL wiąże się z wypieraniem z HDL apo A1, PON-1 oraz PAF-AH, wpływając tym samym na metabolizm i własności HDL [51].

W PChN stwierdza się również zaburzenia działania wazodylatacyjnego i ochronnego HDL na śródbłonek naczyniowy. Kaseda i wsp. wykazali, że HDL izolowane od dzieci z uszkodzeniem nerek, w przeciwieństwie do HDL kontrolnych, nie wpływały na zwiększenie proliferacji komórek śródbłonka (zahamowanej przez TNF α) [38]. Speer i wsp. stwierdzili natomiast, że HDL izolowane od osób z PChN nie tylko nie działały ochronnie, ale wykazywały działanie „szkodliwe”,

hamując produkcję NO w komórkach śródbłonka oraz indukując powstawanie reaktywnych form tlenu. Badacze udowodnili, że działanie to było związane z akumulacją w HDL symetrycznej dimetyloargininy (SDMA). Ponadto wykazali, że HDL izolowane od osób z PChN hamowały procesy naprawcze w śródbłonku naczyń, a podanie tych HDL myszom skutkowało zwiększeniem ciśnienia skurczowego krwi [52].

Podsumowanie

Zaburzenia gospodarki lipidowej występują w każdym stadium PChN i nasilają się wraz ze spadkiem filtracji kłębuszkowej. Wiąże się to z przyspieszonym rozwojem miażdżycy oraz wysokim ryzykiem zgonu z powodu powikłań sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Najczęściej obserwowanymi nieprawidłowościami są: hipertriglicydemia wywołana zmniejszonym katabolizmem tych cząstek i obecnością inhibitora LPL, obniżony poziom HDL spowodowany przez zmniejszone stężenie LCAT, który estryfikuje CHW i wpływa na prawidłowe dojrzewanie HDL, zwiększony stopień oksydacji LDL oraz wzrost stężenia lipoproteiny (a) wynikający z jej zmniejszonej eliminacji z organizmu drogą nerkową. Udowodniono, iż w PChN dochodzi nie tylko do spadku poziomu HDL, które wykazują działanie przeciwmiażdżycowe, ale również do zaburzeń składu i funkcji tych lipoprotein, co wiąże się z obniżeniem ich zdolności do usuwania CH z komórek, zmniejszeniem własności przeciwutleniających, przeciwzapalnych, wazodylatacyjnych i ochronnych na śródbłonek naczyń krwionośnych. Dysfunkcja HDL w PChN może znacząco wpływać i wyjaśniać przyspieszony rozwój ChSN i stanowić nowy, obiecujący cel terapeutyczny w tej populacji chorych.

Piśmiennictwo:

1. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E, Lizakowski S. et al: Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am J Nephrol.* 2009; 29: 264-273.
2. Levin A, Stevens P, Bilous R, Coresh J, De Francisco A. et al: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.
3. Foley R, Parfrey P, Sarnak M: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32 (Suppl. 3): S112-119.
4. Luczak M, Formanowicz D, Marczak L, Pawliczak E, Wanic-Kossowska M. i wsp: Deeper insight into chronic kidney disease-related atherosclerosis: comparative proteomic studies of blood plasma using 2DE and mass spectrometry. *J Transl Med.* 2015, 13: 448-478.
5. Gansevoort R, Correa-Rotter R, Hemmelgarn B, Jafar T, Heerspink H. et al: Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382: 339-352.
6. Szolkiewicz M, Rutkowski B, Angielski S, Boguslawski W, Chmielewski M. i wsp: Studies on lipid metabolism disturbances in kidney diseases performed in Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine Medical University of Gdansk. *Nefrol Dial Pol.* 2014; 18: 164-167.
7. Vaziri N: Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 290: F262-272.
8. Attman P, Samuelsson O, Moberly J, Johansson A, Ljungman S. et al: Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int.* 1999; 55: 1536-1542.

9. Król E, Dębska-Ślizień A, Biedunkiewicz B, Zdrojewski Z, Wróblewska M, Rutkowski B: Does erythropoietin treatment influence the lipid status of patients on maintenance hemodialysis?. *Pol Arch Med Wewn.* 1995; 94: 410-417.
10. Król E., Rutkowski B, Manitus J, Manitus A, Salek J. i wsp: Ocena wpływu preparatu D,L-karnityny na gospodarkę lipidową u chorych przewlekle dializowanych. *Pol Tyg Lek.* 1991; 46: 614-616.
11. Król E, Rutkowski B, Wróblewska M, Badzio T: Classification of lipid disorders in chronic hemodialyzed patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1996; 22: 13-15.
12. Kon V, Yang H, Fazio S: Residual cardiovascular risk in chronic kidney disease: role of high-density lipoprotein. *Arch Med Res.* 2015; 46: 379-391.
13. Kuliszkievicz-Janus M, Mohamed A, Abod N: The biology of HDL lipoprotein and its antisclerotic activity. *Postępy Hig Med Dośw.* 2006; 60: 307-315.
14. D'Agostino R, Vasan R, Pencina M, Wolf P, Cobain M. et al: General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117: 743-753.
15. Assmann G, Schulte H: The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J.* 1988; 116: 1713-1724.
16. Robins S, Collins D, Wittes J, Papademetriou V, Deedwania P. et al: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1585-1591.
17. Pant S, Deshmukh A, Gurumurthy G, Pothineni N, Watts T. et al: Inflammation and atherosclerosis - revisited. *J Cardiovasc Pharm T.* 2014; 19: 170-178.
18. Skoczyska A: The role of lipids in atherogenesis. *Postępy Hig Med Dośw.* 2005; 59: 346-357.
19. Riwanto M, Landmesser U: High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2013; 54: 3227-3243.
20. Levinson S, Wagner S: Invited critical review: Implications of reverse cholesterol transport: recent studies. *Clin Chim Acta* 2015; 439: 154-161.
21. Vaziri N, Norris K: Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011; 31: 189-196.
22. Rye K, Barter P: Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res.* 2014; 55: 168-179.
23. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H: Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Preventive Med.* 2014; 5: 927-946.
24. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie F, Virmani R: Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013; 22: 399-344.
25. Hine D, MacKness B, MacKness M: Coincubation of PON1, APO A1, and LCAT increases the time HDL is able to prevent LDL oxidation. *IUBMB Life* 2012; 64: 157-161.
26. Kontush A, Chapman M: Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities. *Curr Opin Lipidol.* 2010; 21: 312-318.
27. Zerrad-Saadi A, Therond P, Chantepie S, Couturier M, Rye K. et al: HDL3-mediated inactivation of LDL-associated phospholipid hydroperoxides is determined by the redox status of apolipoprotein A-I and HDL particle surface lipid rigidity: relevance to inflammation and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vas.* 2009; 29: 2169-2175.
28. Cockerill G, Rye K, Gamble J, Vadas M, Barter P: High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vas.* 1995; 15: 1987-1994.
29. Navab M, Imes S, Hama S, Hough G, Ross L. et al: Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1991; 88: 2039-2046.

30. **Virmani R, Burke A, Farb A:** Sudden cardiac death. *Cardiovasc Pathol.* 2001; 10: 211-218.
31. **van der Stoep M, Korporaal S, Van Eck M:** High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses. *Cardiovasc Res.* 2014; 103: 362-371.
32. **Zabczyk M, Hondo L, Krzek M, Undas A:** High-density cholesterol and apolipoprotein AI as modifiers of plasma fibrin clot properties in apparently healthy individuals. *Blood Coagul Fibrin.* 2013; 24: 50-54.
33. **Xiong S, Liu X, Yi G:** High-density lipoprotein induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin I-2 release in endothelial cells through sphingosine kinase-2. *Mol Cell Biochem.* 2014; 389: 197-207.
34. **Noor R, Shuaib U, Wang C, Todd K, Ghani U. et al:** High-density lipoprotein cholesterol regulates endothelial progenitor cells by increasing eNOS and preventing apoptosis. *Atherosclerosis* 2007; 192: 92-99.
35. **de Boer I, Brunzell J:** HDL in CKD: how good is the "good cholesterol?". *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 871-874.
36. **Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, El-Gamal D, Binder V. et al:** Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 1631-1641.
37. **Calabresi L, Simonelli S, Conca P, Busnach G, Cabibbe M. et al:** Acquired lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency as a major factor in lowering plasma HDL levels in chronic kidney disease. *J Intern Med.* 2015; 277: 552-561.
38. **Kaseda R, Jabs K, Hunley T, Jones D, Bian A. et al:** Dysfunctional high-density lipoproteins in children with chronic kidney disease. *Metabolism* 2015; 64: 263-273.
39. **Zewinger S, Speer T, Kleber M, Scharnagl H, Woitas R. et al:** HDL cholesterol is not associated with lower mortality in patients with kidney dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25: 2014: 1073-1082.
40. **Yamamoto S, Yancey P, Ikizler T, Jerome W, Kaseda R. et al:** Dysfunctional high-density lipoprotein in patients on chronic hemodialysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 2372-2379.
41. **Liang K, Vaziri N:** Down-regulation of hepatic high-density lipoprotein receptor, SR-B1, in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1999; 56: 621-626.
42. **Zuo Y, Yancey P, Castro I, Khan W, Motojima M. et al:** Renal dysfunction potentiates foam cell formation by repressing ABCA1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 1277-1282.
43. **Vaziri N, Navab M, Fogelman A:** HDL metabolism and activity in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6: 287-296.
44. **Cheung A, Parker C, Ren K, Iverius P:** Increased lipase inhibition in uremia: identification of pre-beta-HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma. *Kidney Int.* 1996; 49: 1360-1371.
45. **Moradi H, Pahl M, Elahimehr R, Vaziri N:** Impaired antioxidant activity of high-density lipoprotein in chronic kidney disease. *Transl Res.* 2009, 153: 77-85.
46. **Morena M, Cristol J, Dantoine T, Carbonneau M, Descomps B, Canaud B:** Protective effects of high-density lipoprotein against oxidative stress are impaired in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 389-395.
47. **Jurek A, Turyna B, Kubit P, Klein A:** The ability of HDL to inhibit VCAM-1 expression and oxidized LDL uptake is impaired in renal patients. *Clin Biochem.* 2008; 41: 1015-1018.
48. **Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Kamranpour N, Fogelman A, Navab M:** HDL-inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72: 1149-1156.
49. **Fayed S, El-Salam M, El-Bagoury I, Moussa R:** Assessment of Growth and Oxidized High-Density Lipoprotein Level in Children on Regular Hemodialysis. *Egyptian J Hosp Med.* 2013; 51: 367-375.
50. **Weichhart T, Kopecky C, Kubicek M, Haidinger M, Doller D. et al:** Serum amyloid A in uremic HDL promotes inflammation. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 934-947.
51. **Van Lenten B, Hama S, de Beer F, Stafforini D, McIntyre T. et al:** Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest.* 1995; 96: 2758-2767.
52. **Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P, Shroff R, Kuschnerus K. et al:** Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of Toll-like receptor-2. *Immunity* 2013, 38: 754-768.
53. **Wróblewska M:** The origin and metabolism of a nascent pre-beta high density lipoprotein involved in cellular cholesterol efflux. *Acta Biochim Pol.* 2011; 58: 275-285.
54. **Kontush A, Chapman MJ:** Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev.* 2006; 58: 342-374.