

Stężenie lipoprotein o niskiej gęstości zmodyfikowanych oksydacyjnie oraz profil lipidowy u chorych w trakcie steroidoterapii zespołu nerczycowego

Dyslipidemia jest jednym z głównych objawów zespołu nerczycowego (ZN). Nagromadzenie aterogennych frakcji lipoprotein, w tym lipoprotein o niskiej gęstości zmodyfikowanych oksydacyjnie (oxLDL), może sprzyjać rozwojowi miażdżycy w tej grupie chorych. Celem badania była ocena profilu lipidowego, ze szczególnym uwzględnieniem oxLDL, w trakcie glikokortykoterapii u pacjentów z ZN.

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 41 pacjentów (śr. wiek $44,15 \pm 14,37$ lat) z zespołem nerczycowym i 24 zdrowych ochotników (śr. wiek $42,58 \pm 8,35$ lat). U chorych stosowano przez 3 dni jednogramowe pulsy metyloprednisolonu, a następnie prednizon w zredukowanej dawce. Chorych obserwowano średnio przez $22,82 \pm 13,08$ miesięcy. U 26 pacjentów uzyskano remisję ZN. Stężenie oxLDL oceniano przy pomocy komercyjnego zestawu (Oxidized LDL Competitive ELISA Kit; Mercodia, Sweden), stężenia pozostałych lipidów i lipoprotein oznaczano za pomocą metod rutynowych.

W chwili rozpoczęcia obserwacji pacjenci w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami mieli istotnie wyższe stężenia: cholesterolu całkowitego (T-Ch), cholesterolu HDL (Ch-HDL), cholesterolu LDL (Ch-LDL), trójglicerydów (TG), apolipoproteiny B (apoB) i oxLDL. Bezpośrednio po rozpoczęciu terapii glikokortykosteroidami (GKS) dyslipidemia nasiliła się, by po 6 tygodniach leczenia osiągnąć wartości porównywalne z obserwowanymi w grupie kontrolnej. Jedynie stężenie trójglicerydów pozostało podwyższone do końca trwania badania. W trakcie terapii GKS obserwowano znamienne wzrost stężenia Ch-HDL i apoA1. Ryzyko rozwoju miażdżycy oceniane przy pomocy stężenia oxLDL, indeksu miażdżycorodności, stężenia cholesterolu nonHDL było podwyższone jedynie przez pierwsze 6 tygodni terapii.

Wydaje się więc, że u pacjentów dorosłych aterogenna dyslipidemia występuje tylko w czasie aktywnej fazy choroby. Stosowane GKS w dużych dawkach przejściowo nasilają zaburzenia lipidowe ale już po 6 tygodniach znacznie je redukują.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 145-149)

Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) concentration and serum lipids profile in patients with nephrotic syndrome treated with steroids

Dyslipidemia is one of the major abnormality in laboratory tests result found in patients with nephrotic syndrome (NS). Cumulation of the atherogenic lipoproteins fractions, including oxidized low-density lipoproteins, can promote atherosclerosis development in this group of patients. The aim of this study was to evaluate serum lipids profile, with particular emphasis on oxLDL, in the group of patients with nephrotic syndrome treated with steroids.

There were 41 nephrotic syndrome patients (mean age 44.15 ± 14.37 y) and 24 healthy volunteers (mean age 42.58 ± 8.35 y) qualified to this study. Patients were treated with steroids infusions (1000 mg of methylprednisolone infusion for 3 days) with subsequently orally given steroids with dosage reduction. Patients were observed for 22.82 ± 13.08 months. Twenty six patients achieved remission. The oxLDL concentration was measured with commercial kit (Oxidized LDL Competitive ELISA Kit; Mercodia, Sweden). Other lipoproteins concentration was measured in routine way.

At the beginning of the study patients with NS, comparing them with healthy volunteers group, had statistically significantly higher concentration of: total cholesterol (TCh), high-density lipoproteins cholesterol (Ch-HDL), low-density lipoproteins cholesterol (Ch-LDL), triglycerides (TG), apolipoprotein B (apoB) and oxidatively modified low density lipoproteins (oxLDL). Just after steroids therapy dyslipidemia was even more intense but after 6 weeks observation results were very similar to those observed in a healthy group. Only triglycerides concentration remained little bit higher till the end of the observation. The concentration

Marcin ZIĘTKIEWICZ¹
Agnieszka KUCHTA²
Bolesław RUTKOWSKI³
Zbigniew ZDROJEWSKI¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. Zbigniew Zdrojewski

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

³Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. Bolesław Rutkowski

Słowa kluczowe:

- zespół nerczycowy
- dyslipidemia
- oksydacyjnie zmodyfikowane lipoproteiny o niskiej gęstości (oxLDL)
- miażdżycza
- glukokortykosteroidy

Key words:

- nephrotic syndrome
- dyslipidemia
- oxidized low density lipoprotein (oxLDL)
- atherosclerosis
- glucocorticosteroids

Adres do korespondencji:

Marcin Ziętkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Chorób Tkanki Łącznej i Geriatrii,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel. +48 58 349 28 31
fax. +48 58 349 28 32
e-mail: zietmar@gumed.edu.pl

of Ch-HDL and apo AI markedly increased during steroids treatment. The risk of atherosclerosis development, measured with oxLDL concentration, atherogenic index, non-HDL cholesterol concentration, was markedly increased just during first 6 weeks of observation and treatment.

It seems that in adults patients with nephrotic syndrome atherogenic dyslipidemia remains just in active phase of the disease. Using steroids in high dosages intensifies lipids abnormalities temporarily and just after 6 weeks treatment period reduces them significantly.

(NEPROL. DIAL. POL. 2015, 19, 145-149)

Wstęp

Jedną z głównych manifestacji zespołu nerczycowego (ZN) jest dyslipidemia, najczęściej pod postacią hipercholesterolemii mieszanej. W przebiegu ZN wzrasta zarówno stężenie cholesterolu całkowitego jak i lipoprotein, których głównym białkiem strukturalnym jest apolipoproteina B (ApoB). Należą do nich lipoproteiny o bardzo niskiej (VLDL), pośredniej (IDL) i niskiej (LDL) gęstości. Stężenie lipoprotein o dużej gęstości (HDL) jest najczęściej niezmiennione lub lekko obniżone [1]. Hipercholesterolemii często towarzyszy hipertriglicydemia zwłaszcza u pacjentów z nasilonym białkomocem [2]. Zaburzenia lipidowe mają więc typowo aterogenny charakter. Dodatkowo w wyniku m.in. zaburzeń równowagi oksydacyjnej dochodzi do modyfikacji lipoprotein. Powstające w tym procesie lipoproteiny o niskiej gęstości zmodyfikowane oksydacyjnie (oxLDL) są uważane za kluczowe cząsteczki w patogenezie miażdżycy. Ich nagromadzenie w makrofażach doprowadza do przekształcenia tych komórek w tzw. komórki piankowe. Poza tym oxLDL mogą również niekorzystnie modyfikować funkcję m.in. śródbłonna i płytek krwi [3,4].

W kontekście powyżej przytoczonych faktów istotnym pytaniem klinicznym jest to czy pacjenci z zespołem nerczycowym mają zwiększone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i jak na ewentualne ryzyko wpływa stosowane leczenie. Odpowiedź nie jest jednoznaczna. W jednym z badań, w którym analizowano, przez średnio 5,6 lat, losy 142 osób z ZN oceniono, iż ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego było około 5,5 razy wyższe niż u osób zdrowych w tym samym wieku i tej samej płci. Ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej oceniono na około 2,8-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [5]. W dłuższej perspektywie czasowej, po uzyskaniu remisji zespołu nerczycowego, ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych wydaje się być jednak małe. W jednej z prac oceniono je w grupie 40 osób, które zakończyły leczenie steroidowrażliwego idiopatycznego zespołu nerczycowego przed 23-46 laty. U żadnej z tych osób nie doszło do rozwoju niewydolności nerek. Zawał serca rozpoznano jedynie u 3 z 40 chorych. Wszystkie te osoby należały do populacji o wysokim ryzyku choroby wieńcowej ze względu na wywiad rodzinny, palenie tytoniu, cukrzycę oraz nadużywanie narkotyków [6]. W kilku pracach oceniano grubość kompleksu intima-media (ang. intima-media thickness, IMT) jako wyraz przedklinicznych stadiów miażdżycy. W populacji dziecięcej (średnia wieku 10,8 lat.) w trakcie aktywnej fazy zespołu nerczycowego obserwowano pogrubienie IMT u blisko 80% badanych [7]. Wśród młodzieży (średnia wieku 17,3 lat)

w remisji ZN (4 do 15 lat od zakończenia terapii) nie obserwowano różnicy w grubości kompleksu intima-media w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami [8]. Pomimo braku klinicznych cech miażdżycy (m. in. pogrubienie IMT) w czasie remisji ZN nadal utrzymywały się potencjalnie aterogenne zaburzenia lipidowe. Badania te zostały przeprowadzone głównie w populacji dzieci i młodzieży ze steroidowrażliwym zespołem nerczycowym [8-10].

Celem pracy była kompleksowa ocena zaburzeń lipidowych (w tym stężenia oxLDL) w trakcie steroidoterapii zespołu nerczycowego u chorych dorosłych z pierwotnymi glomerulopatiami.

Materiał i metody

Do udziału w badaniu zakwalifikowano 41 pacjentów (12 K i 29 M) z pierwotnym zespołem nerczycowym. Przyjęto następujące kryteria włączenia: zespół nerczycowy zdiagnozowany *de novo* lub nawrót ZN po co najmniej 6 miesięcznym okresie remisji, eGFR(MDRD) > 30 ml/min, pisemnie potwierdzona, świadoma zgoda na udział w badaniu. Kryteria wyłączenia były następujące: cukrzyca, choroba układu sercowo-naczyniowego, eGFR ≤ 30 ml/min, ciąża oraz ostre choroby infekcyjne.

U 38 pacjentów z ZN wykonano biopsję nerki. U 9 chorych stwierdzono rozplemowe mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN), u 7 submikroskopowe KZN, u 7 nefropatię błoniastą, u 6 ogniskowe, segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych, u 4 błonistorozplemowe KZN, u 2 nefropatię IgA. W dwóch przypadkach opisano zmiany zaawansowane, a u 1 chorego biopsja była niediagnostyczna. W momencie włączenia do badania 16 (39,0%) pacjentów miało przewlekłą chorobę nerek w stadium I, 13 (31,7%) w stadium II i 12 (29,3%) w stadium III.

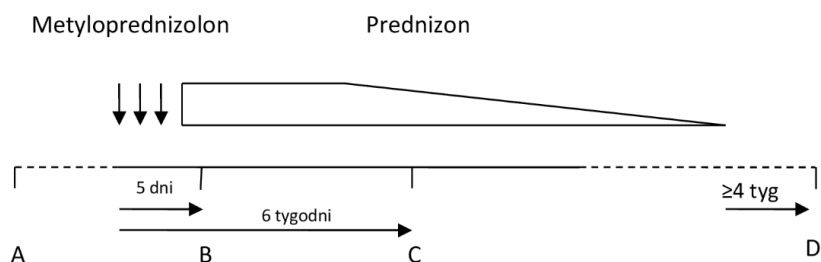
W trakcie obserwacji pacjentów oceniano czterokrotnie. Po raz pierwszy w chwili kwalifikacji do badania (punkt A – Ryc. 1). Następnie w 5 dobie (punkt B) od rozpoczęcia terapii glikokortykosteroidami (GKS). Początkowo przez 3 kolejne dni stosowano

jednogramowe bolusy metyloprednisolonu, a następnie prednizon w dawce 0,5 mg/kg mc. Średni czas pomiędzy punktem A a B wyniósł 14,42 ± 10,32 dni. Długość tego okresu była najczęściej podyktowana koniecznością oczekiwania na wynik badania histopatologicznego biopsji nerki. Kolejny punkt badania (C) ustalono na 6 tygodni od rozpoczęcia terapii GKS. W tym czasie pacjenci byli leczeni prednizonem w stopniowo redukowanej dawce. Termin ostatniej oceny pacjentów (punkt D) był ustalany indywidualnie, ale minimum 4 tygodnie po zakończeniu terapii glikokortykosteroidami. Średni czas, jaki upłynął pomiędzy włączeniem pacjenta do badania a zakończeniem obserwacji wyniósł 22,82 ± 13,08 miesiące. Remisję zdefiniowaną jako DUB < 1,0 g/dobę i stężenie albumin > 35 g/l, uzyskano u 26 badanych.

W trakcie obserwacji poza sterydami chorzy otrzymywali inne leki w tym statyny. Leki z tej grupy stosowano w kolejnych punktach czasowych u 34,15%, 54,17%, 57,89% i 51,85% chorych.

Grupę kontrolną stanowiło 24 zdrowych ochotników (12 K i 12 M). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami z ZN w momencie włączenia do badania a zdrowymi ochotnikami w zakresie: wieku (44,15 ± 14,37 vs 42,58 ± 8,35 lat) odsetka osób palących papierosy (39,02 vs 16,67%), a także ilości wypalonych paczki lat (16,64 ± 16,33 vs 11,69 ± 12,35).

W grupie kontrolnej badania laboratoryjne wykonano raz. Natomiast w grupie pacjentów z ZN czterokrotnie za wyjątkiem oznaczania dobowej utraty białka (DUB). Badanie to wykonano 3 razy, w punktach czasowych A, C i D. Stężenie białka całkowitego, albumin, kreatyniny, azotu mocznika (BUN), cholesterolu całkowitego (T-Ch), cholesterolu HDL (Ch-HDL), trójglicerydów, apolipoproteiny AI (ApoAI) i B (ApoB), a także wielkość dobowej utraty białka z moczem (DUB) były oceniane w dniu pobrania materiału przy użyciu rutynowych metod laboratoryjnych. Stężenie cholesterolu LDL (Ch-LDL) było wyliczane przy pomocy wzoru Friedewalda, natomiast



Rycina 1
Schemat badania.
Study scheme.

eGFR przy pomocy wzoru MDRD. W celu oceny lipidowego ryzyka rozwoju miażdżycy posłużono się następującymi wskaźnikami: stosunek stężeń ApoB i ApoAI, stężenie cholesterolu non HDL (różnica stężeń cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL) oraz wskaźnik miażdżycorodności (atherogenic index - logarytm dziesiętny ilorazu stężeń triglicerydów i cholesterolu HDL wyrażonych w milimolach na liter [11]). Krew do oznaczenia oxLDL, po skrzepnięciu, była wirowana, a uzyskana surowica była przechowywana do chwili oznaczenia w temperaturze - 80°C. Do pomiaru stężenia oxLDL wykorzystano komercyjny zestaw (Oxidized LDL Competitive ELISA Kit; Mercodia, Sweden).

Protokół badania został zatwierdzony przez lokalną Komisję Bioetyczną. Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemnie zgodę na udział w badaniu.

Statystyka

Hipotezę o zgodności między zbiorem wartości badanej próby a rozkładem normalnym weryfikowano przy pomocy testu Shapiro-Wilka. Dla danych, których rozkład nie był normalny stosowano test U Manna-Whitneya (dla dwóch prób niezależnych). Do porównania wyników wyrażonych w procentach zastosowano test różnicy między dwoma wskaźnikami struktury. Wszystkie analizy były istotne statystycznie dla $p < 0,05$. Obliczenia wykonano przy pomocy programu Statistica 10.0 (StatSoft, Inc. (2011). www.statsoft.com.).

Wyniki

W grupie chorych, obserwowano charakterystyczne dla zespołu nerczykowego

zaburzenia gospodarki białkowej. W trakcie terapii glikokortykosteroidami wraz z redukcją dobowej utraty białka, widoczny był wzrost stężenia białka całkowitego i albumin w surowicy (Tab. I). Przez cały okres obserwacji funkcja nerek pacjentów z ZN była stabilna. W analizowanej grupie chorych stwierdzono również zaburzenia lipidowe charakterystyczne dla zespołu nerczykowego. W momencie włączenia do badania pacjenci w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami mieli w surowicy wyższe stężenia cholesterolu całkowitego ($322,61 \pm 128,07$ vs $195,54 \pm 33,41$), trójglicerydów ($234,59 \pm 164,18$ vs $102,33 \pm 36,50$), cholesterolu LDL ($216,30 \pm 113,50$ vs $124,08 \pm 31,96$), apolipoproteiny B ($1,63 \pm 0,77$ vs $1,01 \pm 0,26$) oraz oksydacyjnie zmodyfikowanych lipoprotein o niskiej gęstości ($143,18 \pm 49,42$ vs $86,73 \pm 41,23$). Po pięciu dniach intensywnego leczenia glikokortykosteroidami zaburzenia te nasiliły się. Natomiast w trakcie dalszej obserwacji stężenia wyżej wymienionych lipidów, ApoB i oxLDL stopniowo obniżały się. Stężenie apolipoproteiny B chorych w punkcie czasowym C było nawet istotnie niższe w porównaniu z osobami zdrowymi ($0,8 \pm 0,27$ vs $1,01 \pm 0,26$). Końcowe stężenia wyżej wymienionych parametrów lipidowych były porównywalne z obserwowanymi w grupie kontrolnej. Jedynie stężenie triglicerydów pozostało z namiennie wyższe ($164,5 \pm 110,45$ vs $102,33 \pm 36,50$).

Początkowe stężenia cholesterolu HDL i apolipoproteiny AI u pacjentów z ZN było podobne do obserwowanych w grupie zdrowych ochotników. Po zastosowaniu glikokortykosteroidów widoczny był

stopniowy wzrost ich stężenia. Wyższe w porównaniu z osobami zdrowymi stężenia Ch-HDL ($57,58 \pm 20,73$ vs $51,58 \pm 9,77$) i ApoAI ($2,01 \pm 0,40$ vs $1,73 \pm 0,29$) obserwowano również po zakończeniu terapii. Jednak tylko w przypadku apolipoproteiny AI różnice były istotne statystycznie.

Ryzyko aterogenezy u pacjentów z ZN, oceniane przy pomocy indeksu miażdżycorodności, stężenia cholesterolu nonHDL było najwyższe w momencie rozpoczęcia obserwacji (Tab. II). Później malało i od 6 tego tygodnia terapii GKS do końca trwania badania było ono porównywalne z ryzykiem obserwowanym u zdrowych ochotników. Wartość wskaźnika ApoB/ApoAI była najbardziej niekorzystna w chwili włączenia chorych do badania. Następnie ryzyko oceniane przy pomocy tego wskaźnika malało, a w punktach czasowych C i D u chorych z ZN było ono nawet niższe niż obserwowane w grupie kontrolnej.

Dyskusja

W analizowanej grupie chorych stwierdzono typowe dla zespołu nerczykowego zaburzenia lipidowe. W trakcie terapii steroidami obserwowano początkowo nasilenie dyslipidemii a następnie znaczną poprawę składu lipidowego i białkowego surowicy już 6 tygodni od rozpoczęcia stosowania GKS. Należy przy tym podkreślić, że tylko u części pacjentów doszło do osiągnięcia remisji w chwili zakończenia obserwacji, a mimo to niekorzystne dla pacjentów, różnice w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami stwierdzono jedynie w przypadku stężenia trójglicerydów w surowicy. Inni badacze również obserwowali podwyższone stężenie

Tabela I

Wyniki badań rutynowych i stężenie oxLDL w grupie kontrolnej oraz w grupie pacjentów z zespołem nerczykowym w czterech punktach czasowych badania.

Results of routine investigations and oxLDL concentration in control group and in nephrotic group at four time points.

	Kontrola	A	B	C	D	K vs A	K vs B	K vs C	K vs D
Białko całk. [g/l]	70,75 ± 2,92	50,72 ± 7,25	46,33 ± 7,66	64 ± 5,85	67,58 ± 7,65	p<0,001	p<0,001	p<0,001	NS
Albuminy [g/l]	45,46 ± 2,47	29,14 ± 6,84	28,46 ± 5,31	44,13 ± 5,3	44,58 ± 5,04	p<0,001	p<0,001	NS	NS
DUB [g/24h]	0,01 ± 0,02	7,54 ± 4,28	ND	1,09 ± 1,21	2,00 ± 3,00	p<0,001	ND	p<0,001	p<0,001
Kreatynina [mg/dl]	0,88 ± 0,12	1,16 ± 0,45	1,12 ± 0,35	1,05 ± 0,25	1,25 ± 1,10	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,05
eGFR [ml/min]	88,97 ± 11,58	78,17 ± 29,22	79,18 ± 27,19	82,46 ± 21,5	77,79 ± 29,58	NS	NS	NS	NS
BUN [mg/dl]	13,54 ± 3,39	19,63 ± 10,04	31,62 ± 14,32	22,6 ± 12,19	20,37 ± 16,02	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p<0,05
Cholesterol całk. [mg/dl]	195,54 ± 33,41	322,61 ± 128,07	347 ± 117,13	227,8 ± 65,69	200,65 ± 43,06	p<0,001	p<0,001	NS	NS
Triglicerydy [mg/dl]	102,33 ± 36,50	234,59 ± 164,18	255,67 ± 107,74	144,53 ± 53,65	164,5 ± 110,45	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,05
Ch-LDL [mg/dl]	124,08 ± 31,96	216,30 ± 113,50	231,52 ± 112,03	127,67 ± 49,94	110,52 ± 35,52	p<0,001	p<0,001	NS	NS
Ch-HDL [mg/dl]	51,58 ± 9,77	58,41 ± 22,55	64,6 ± 23,93	71,6 ± 16,92	57,58 ± 20,73	NS	p<0,05	p<0,001	NS
ApoAI [g/l]	1,73 ± 0,29	1,80 ± 0,45	1,95 ± 0,35	1,94 ± 0,33	2,01 ± 0,40	NS	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Apo B [g/l]	1,01 ± 0,26	1,63 ± 0,77	1,61 ± 0,61	0,8 ± 0,27	0,92 ± 0,26	p<0,001	p<0,001	p<0,05	NS
oxLDL [U/l]	86,73 ± 41,23	143,18 ± 49,42	147,63 ± 52,55	87,33 ± 30,36	81,41 ± 32,43	p<0,001	p<0,001	NS	NS

Tabela II

Lipidowe wskaźniki ryzyka rozwoju miażdżycy w grupie kontrolnej oraz w grupie pacjentów w czterech punktach czasowych badania.

Lipid predictors of atherosclerosis in control group and in nephrotic group at four time points.

	Kontrola	A	B	C	D	K vs A	K vs B	K vs C	K vs D
ApoB/ApoAI	0,61 ± 0,23	0,94 ± 0,44	0,84 ± 0,33	0,42 ± 0,13	0,48 ± 0,17	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,05
Wskaźnik miażdżycorodności	-0,083 ± 0,2	0,189 ± 0,35	0,21 ± 0,34	-0,07 ± 0,18	0,05 ± 0,35	p<0,001	p<0,001	NS	NS
Ch-nonHDL [mg/dl]	143,96 ± 36,68	264,2 ± 123,59	282,4 ± 118,17	156,2 ± 58,63	143,08 ± 39,99	p<0,001	p<0,001	NS	NS

tych lipidów u dzieci i młodzieży w remisji idiopatycznego zespołu nerczycowego. Trójglicydemii towarzyszyło jednak podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego, Ch-LDL, ApoB i ApoAI [8,9] czego nie obserwowano w naszej populacji chorych dorosłych z ZN.

Godnym podkreślenia jest to, iż w prezentowanej pracy po raz pierwszy dokonano analizy stężenia oxLDL w trakcie sterydoterapii chorych dorosłych z zespołem nerczycowym. Podobnie jak w przypadku zaburzeń innych lipoprotein, stężenie oxLDL znormalizowało się w czasie obserwacji i nie różniło się od stężenia u zdrowych ochotników już po 6 tygodniach od rozpoczęcia terapii GKS. W badaniach przeprowadzonych w populacji pediatrycznej stężenie oxLDL było podwyższone zarówno w czasie nawrotu jaki i remisji ZN [3,12].

Zastanawiające jest jednak nasilenie zaburzeń lipidowych po rozpoczęciu terapii GKS. W tym samym czasie parametry gospodarki białkowej i funkcja nerek nie zmieniły się istotnie, co przemawia za tym, że zmianę profilu lipidowego można wiązać z rozpoczęciem leczenia, a nie progresją ZN. W dostępnej literaturze można znaleźć jedynie pojedyncze doniesienia na temat wpływu glikokortykosteroidów na profil lipidowy chorych z zespołem nerczycowym. W jednej z prac Kuzemkova i wsp., oceniali metabolizm lipoprotein po zastosowaniu metyprednizonu (łącznie 2,5 g przez 10 dni) u 15 pacjentów z zespołem nerczycowym [13]. Autorzy ci uzyskali podobne wyniki do obserwowanych w niniejszej pracy. W badaniu tym, w wyniku zastosowania GKS uzyskano ustąpienie objawów ZN tylko u 3 osób. Zarówno wśród pacjentów, którzy uzyskali jak i nie uzyskali remisji, obserwowano wzrost stężenia cholesterolu HDL. U trójki pacjentów, u których uzyskano dobry efekt terapeutyczny widoczna była tendencja do redukcji stężenia cholesterolu całkowitego. Natomiast wzrosło u nich stężenie triglicerydów. U pacjentów, którzy nie uzyskali remisji ZN stężenie cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów nie różniło się znacząco przed i po podaniu pulsów sterydowych [12].

W innych pracach próbowano określić wpływ GKS na parametry gospodarki lipidowej również u zdrowych ochotników jak i w przebiegu różnych schorzeń. Podobnie jak w analizowanej grupie chorych z zespołem nerczycowym, większość autorów obserwowała wzrost stężenia cholesterolu HDL w surowicy w czasie stosowania GKS [13-15]. Natomiast dane na temat wpływu tych leków na stężenie pozostałych lipoprotein i triglicerydów są sprzeczne. Wynika to być może z faktu, iż badacze stosowali zróżnicowane dawki poszczególnych preparatów GKS. Dodatkowo okres obserwacji był bardzo różny. Wyniki różniły się także w zależności od badanej populacji. Po zastosowaniu prednizonu w małych dawkach (25-30 mg/d) u zdrowych mężczyzn, przez stosunkowo krótki okres czasu (7-14 dni), niektórzy badacze obserwowali wzrost stężenia cholesterolu HDL, przy czym stężenie cząsteczek HDL2 zwiększyło się, a HDL3 zmniejszyło się [14,15]. Taskinen i wsp. nie obserwowali zmian stężenia ani apolipoproteiny AI ani VLDL i LDL [13]. Natomiast Ettinger i Hazard

obserwowali istotny statystycznie wzrost wartości powyższych parametrów, a także Ch-HDL [14]. Również po zastosowaniu przez 5 dni deksametazonu w dawce 3 mg dwa razy dziennie, u zdrowych ochotników stwierdzono znamienne podwyższenie stężenia cholesterolu HDL w surowicy oraz brak wpływu GKS na stężenie cholesterolu LDL, wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów. Deksametazon nie pogarszał także funkcji śródbłonka [16]. Zwiększenie stężenia Ch-HDL wystąpiło już po 2 dobach stosowania prednizonu u osób zdrowych i było największe w 5 dobie obserwacji [13]. Jest to obserwacja zgodna z wynikami przedstawianymi w niniejszej pracy. Trudno jednak porównywać wyniki badań przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, którzy stosowali GKS w stosunkowo niskich dawkach i przez krótki okres czasu z uzyskanymi w prezentowanej pracy.

Warto przypomnieć, że grupą chorych stosujących GKS przewlekle, są pacjenci po przeszczepach narządów unaczynionych. Nowacka-Cieciura i wsp. wykazali, iż chorzy po transplantacji nerki, u których stosowano „klasyczny” schemat immunosupresji z GKS, w porównaniu do pacjentów, u których zastosowano schemat bez glikokortykosteroidów, mieli znamienne wyższe stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL i ApoAI w surowicy. Widoczna była również tendencja do wyższych stężeń cholesterolu LDL, ApoB i triglicerydów w grupie, w której stosowano GKS [17]. Podobny efekt obserwowano również w innych badaniach przeprowadzonych w grupach pacjentów po transplantacji nerek i serca [18-21]. Wzrost stężenia lipoprotein zawierających apolipoproteinę B i/lub triglicerydów po zastosowaniu GKS obserwowano także w przebiegu m.in. chorób reumatycznych [22,23].

Wpływ GKS na profil lipidowy oceniano również w dużych badaniach obserwacyjnych. Na podstawie danych zebranych w badaniu NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) ustalono, że stosowanie GKS miało wpływ na profil lipidowy jedynie u osób w wieku powyżej 60 lat. W populacji tej obserwowano wzrost stężenia cholesterolu HDL i apolipoproteiny AI. Nie stwierdzono natomiast wpływu GKS na stężenie cholesterolu LDL i triglicerydów [24]. Z kolei w dwóch innych dużych badaniach obserwacyjnych (obejmujących ponad 50000 osób) stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u osób stosujących GKS w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi leków z tej grupy. Ryzyko to wzrastało wraz ze zwiększeniem dawki przyjmowanych preparatów GKS [25,26].

W dostępnej literaturze można znaleźć sprzeczne informacje na temat czasu utrzymania się zmian składu lipoproteinowego surowicy po zakończeniu terapii GKS. U zdrowych ochotników wartości wskaźników gospodarki lipidowej wróciły do wartości wyjściowych po 14 dniach od zaprzestania podawania prednizonu [14]. W innym badaniu u części osób wyższe stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu HDL utrzymywało się nawet 18 miesięcy [27]. Natomiast w dużym badaniu obserwacyjnym stwierdzono podwyższone ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego u osób sto-

sujących GKS w porównaniu do osób, które nie przyjmowały leków z tej grupy, nawet rok po zakończeniu terapii [24].

W przypadku pacjentów z zespołem nerczycowym należy pamiętać, że zastosowanie GKS wiąże się z uzyskaniem przynajmniej częściowej remisji zespołu nerczycowego, a co za tym idzie również zmianą profilu lipidowego na mniej ateryogenny. Dodatkowo glikokortykosteroidy poza wpływem na gospodarkę lipidową działają niekorzystnie na wiele innych procesów. Zaburzenia te mogą zwiększać ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (np. cukrzyca posterydowa). Tak więc wpływ GKS na pacjentów przyjmujących te leki jest złożony.

Kolejnym czynnikiem wpływającym na profil lipidowy u chorych z zespołem nerczycowym jest stosowanie leków hipolipemizujących. W badanej grupie pacjentów stosowano inhibitory reduktazy HMG-CoA. W momencie włączenia do badania leki te przyjmowało ok. 35% chorych. W późniejszym okresie obserwacji odsetek ten wzrósł do około 50% i utrzymywał się do końca na podobnym poziomie. Pomimo tego, iż od momentu włączenia do badania, wzrosła liczba pacjentów, u których stosowano statyny, to w trakcie glikokortykoterapii obserwowano u nich narastanie zaburzeń lipidowych. Wobec powyższych danych niemożliwa jest jednoznaczna ocena odległego wpływu stosowania leków na gospodarkę lipidową w badanej grupie chorych z ZN. Ponadto leczenie hipolipemizujące mogło mieć wpływ na obserwowany profil lipidowy u chorych z zespołem nerczycowym w trakcie sterydoterapii.

Podsumowując przedstawione analizy przeprowadzonych badań należy przyjąć, że w populacji pacjentów dorosłych z ZN zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy występuje tylko w czasie aktywnej fazy choroby. Potwierdzają to nasze obserwacje zmian wartości lipidowych wskaźników ryzyka ateryogenezy i profilu lipidowego. Glikokortykosteroidy stosowane w terapii ZN z jednej strony pozwalają uzyskać remisję i w ten sposób redukują niekorzystny wpływ dyslipidemii. Z drugiej zaś strony leki z tej grupy mogą zmieniać profil lipidowy. Wydają się, że ich stosowanie w dużych dawkach okresowo nasila dyslipidemię ale już po 6 tygodniach terapii pozwala znacznie zredukować zaburzenia lipidowe i tym samym ryzyko ateryogenezy

Piśmiennictwo

1. Chmielewski M, Zdrojewski Z, Rutkowski B: Lipid disturbances in the nephrotic syndrome. *Przegl Lek.* 2003; 60: 758-761.
2. Kronenberg F: Dyslipidemia and nephrotic syndrome: recent advances. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation.* 2005; 15: 195-203.
3. Rybi-Szuminska A, Wasilewska A, Michaluk-Skutnik J, Osipiuk-Remza B, Filonowicz R, Zajac M: Are oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein markers of atherosclerosis in nephrotic children? *Irish journal of medical science.* 2014 Jul 24. {Epub ahead of print}.
4. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, et al: The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators of inflammation.* 2013; 2013: 714653.

5. **Ordóñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH:** The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993; 44: 638-642.
6. **Lechner BL, Bockenhauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ:** The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 744-748.
7. **Książek J, Niemirska A, Lipka M, Grenda R:** Evaluation of arterial intima-media thickness (IMT) in children with idiopathic nephrotic syndrome—preliminary report. *Przegl Lek.* 2006; 63 (Suppl. 3): 205-207.
8. **Kniażewska MH, Obuchowicz AK, Wielkoszynski T, Zmudzinska-Kitczak J, Urban K. et al:** Atherosclerosis risk factors in young patients formerly treated for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 549-554.
9. **Merouani A, Levy E, Mongeau JG, Robitaille P, Lambert M. et al:** Hyperlipidemic profiles during remission in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Biochem.* 2003; 36: 571-574.
10. **Joven J, Simo JM, Vilella E, Camps J, Espinel E. et al:** Accumulation of atherogenic remnants and lipoprotein(a) in the nephrotic syndrome: relation to remission of proteinuria. *Clin Chem.* 1995; 41: 908-913.
11. **Dobiasova M:** Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. *Clin Chem.* 2004; 50: 1113-1115.
12. **El-Melegy NT, Mohamed NA, Sayed MM:** Oxidative modification of low-density lipoprotein in relation to dyslipidemia and oxidant status in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Res.* 2008; 63: 404-409.
13. **Kuzemkova L, Stribrna J, Kovar J, Poledne R, Matousovici K:** Effect of methylprednisolone therapy on lipoprotein metabolism in human nephrotic syndrome. *Int Urol Nephrol.* 1989; 21: 429-434.
14. **Taskinen MR, Kuusi T, Yki-Jarvinen H, Nikkila EA:** Short-term effects of prednisone on serum lipids and high density lipoprotein subfractions in normolipidemic healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 291-299.
15. **Ettinger WH Jr, Hazzard WR:** Prednisone increases very low density lipoprotein and high density lipoprotein in healthy men. *Metabolism* 1988; 37: 1055-1058.
16. **Brotman DJ, Girod JP, Garcia MJ, Patel JV, Gupta M. et al:** Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3202-3208.
17. **Nowacka-Cieciura E, Soluch L, Cieciura T, Lewandowska D, Durlik M. et al:** Effect of glucocorticoid-free immunosuppressive protocol on serum lipids in renal transplant patients. *Transplant Proc.* 2000; 32: 1339-1343.
18. **Kimak E, Solski J, Baranowicz-Gaszczyk I, Książek A:** A long-term study of dyslipidemia and dyslipoproteinemia in stable post-renal transplant patients. *Ren Fail.* 2006; 28: 483-486.
19. **Quaschnig T, Mainka T, Nauck M, Rump LC, Wanner C. et al:** Immunosuppression enhances atherogenicity of lipid profile after transplantation. *Kidney Int Suppl.* 1999; 71: S235-237.
20. **Kisielnicka E, Zdrojewski Z, Wroblewska M, Kortas B, Rutkowski B:** Lipid disturbances in a two-year follow-up after successful kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2000; 32: 1358-1362.
21. **Bozbas H, Altin C, Yildirim A, Sade E, Gulmez O. et al:** Lipid profiles of patients with a transplanted heart before and after the operation. *Transplant Proc.* 2008; 40: 263-266.
22. **Ettinger WH, Goldberg AP, Applebaum-Bowden D, Hazzard WR:** Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus. Effect of corticosteroids. *Am J Med.* 1987; 83: 503-508.
23. **Ettinger WH Jr, Hazzard WR:** Elevated apolipoprotein-B levels in corticosteroid-treated patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67: 425-428.
24. **Choi HK, Seeger JD:** Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 528-535.
25. **Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts AC. et al:** Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004; 90: 859-865.
26. **Wei L, MacDonald TM, Walker BR:** Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 764-770.
27. **Zimmerman J, Fainaru M, Eisenberg S:** The effects of prednisone therapy on plasma lipoproteins and apolipoproteins: a prospective study. *Metabolism* 1984; 33: 521-526.