

dále působí protizánětlivě, antitrombogenně a antioxidantně. Reverzní transport cholesterolu je proces odpovědný za přenos cholesterolu z periferních tkání (včetně arteriální stěny) do jater, a je považován za jeden z nejvýznamnějších kardioprotektivních mechanismů HDL částic. V organismu je zajišťována cholesterolová homeostáza. Toto se děje tak, že influx cholesterolu je vyvážen jeho efluxem. Oxidativně modifikované LDL (obsahující oxidované lipidy) jsou vychytávány scavengerovými receptory. Cholesterolový eflux probíhá několika dráhami. Během zpětného transportu cholesterolu dochází k přesunu přebytku cholesterolu z periferních pěnových buněk (makrofágy obsahující lipidy) nacházejících se v aterosklerotickém plaku, do plazmy a odtud do jater, ze kterých jsou přeneseny do střeva a vyloučeny stolici jako steroly nebo po metabolické konverzi jako žlučové kyseliny (15). U pacientů v PDL jsou všechny tyto funkce narušené. HDL částice obsahují akumulované oxidované lipidy, které následně vedou k inhibici antioxidantních enzymů lokalizovaných na HDL (zejména paraoxonázy 1), mění strukturu apo AI a tím snižují či vyřazují hlavní funkci HDL (reverzní transport cholesterolu přes ABCA 1 transportér). Tyto přispívají k tvorbě oxidovaně modifikovaných LDL a vaskulárnímu zánětu (16). Snižování aktivit enzymů – paraoxonázy 1 (PON)1, syntázy oxidu dusnatého (NO) a lecitin-cholesterol-acyltransferázy (LCAT) prohlubuje další dysfunkci HDL částic u pacientů s CKD. Tyto dysfunkční HDL jsou ve zvýšené míře odpovědné za oxidaci fosfolipidů, akumulaci sérového amyloidu A (SAA) a CRP s následnou indukci produkce cytokinů monocytů a dendritickými buňkami. Současně dojde v HDL k výměně apoAI za SAA; volný apoAI je katabolizován ledvinami. Částice HDL ochuzené o apoAI mají nižší schopnost vázat cholesterol v periferních tkáních, čímž je ochromena počáteční fáze reverzního transportu cholesterolu (17–19).

U dialyzovaných pacientů neplatí obecně známý předpoklad, že vyšší koncentrace HDL-C jsou asociovány s nižším rizikem rozvoje CVD, protizánětlivým a antikoagulačním působením, rovněž jejich antioxidantní funkce je alterována (15, 20, 21). Kromě výše popsaných změn se u pacientů s CKD uplatňuje „cholesterolový paradox“; u běžné populace koreluje kardiovaskulární mortalita pozitivně s hladinami celkového cholesterolu (TC), zatímco u pacientů s ESRD je tento vztah opačný.

Tento inverzní vztah je dáván do souvislosti s chronickým zánětem ve spojení s malnutricí (syndrom MIA – malnutrition, inflammation, anorexia). Podstatná část dialyzovaných pacientů má syndrom MIA spojený s vaskulárními kalcifikacemi (syndrom MIAC – malnutrition, inflammation, anorexia, calcification) (22). Chronický zánět je důsledkem oxidačního stresu. Na něm se podílí nejen poruchy antioxidantních enzymů, ale i působení uremických toxinů a sekundární dyslipoproteinemie. Modifikované lipoproteinové částice změnou koncentrace či dysfunkcí přispívají k prohloubení chronického zánětu. Dále se na alteraci antioxidantního potenciálu podílí nedostatek stopových prvků (selen, zinek, měď) jako kofaktorů antioxidantních enzymů; významným zdrojem reaktivních forem kyslíku a dusíku je i kontakt krevních elementů s hemodialyzační membránou.

Algoritmus vyšetření

Ambulantní management nemocných s CKD by měl zahrnovat mimo pravidelnou nefrologickou péči také důslednou prevenci rizikových faktorů CVD včetně poruch metabolismu lipidů. To znamená spolupráci nefrologa s lipidologem. Lipidolog se uplatňuje při diagnostice primární, sekundární poruchy metabolismu lipidů i detekci subklinického CVD (Dopplerovské ultrazvukové vyšetření magistrálních tepen, včetně intimomediální vrstvy). Následně doplní pomocná laboratorní vyšetření (stanovení apolipoproteinů, ELFO lipoproteinů, molekulárně-genetické vyšetření ve spolupráci s genetikem). Rovněž má širší možnosti hypolipidemické terapie v návaznosti na úhradu z veřejného zdravotního pojištění (kombinační terapie, biologická terapie), řešení statinové intolerance (doporučení vhodných potravinových doplňků – ω-3-mastných kyselin a dalších doplňků), ve specializovaných centrech pak může případně indikovat a provést LDL aferézu zejména u pacientů s autozomálně dominantní hypercholesterolemií, jež např. netolerují statiny nebo mají kontraindikaci pro jejich podání (závažné hepatopatie).

Režimová opatření

Režimová opatření stran dyslipidemie jsou u pacientů s pokročilým CKD značně omezená. Většina pacientů má v predialyzačním stadiu dietu

Tab. 1. Konvenční a nové rizikové faktory podléjící se na etiopatogenezi aterosklerotických změn u pacientů s CKD

Konvenční rizikové faktory	Nové rizikové faktory
Arteriální hypertenze	Chronický (subklinický) zánět
Hypercholesterolemie (elevace LDL-C)	Uremické toxiny (indoxyl-sulfát)*
Diabetes mellitus	ROS (malondialdehyd) a karbamylované proteiny (albumin, LDL a HDL)*
Kouření	Snížená syntéza NO
Obezita	Hyperhomocysteinemie
Věk (ženy 55 let a více, muži 45 let a více)	Sekundární dyslipidemie podmíněná CKD
Pohlaví (ženy < muži)	Porucha kalciofosfátového metabolismu
Pozitivní rodinná anamnéza (výskyt CVD u všech příbuzných 1. stupně – rodiče, u matky před 65. rokem, u otce před 55. rokem, u sourozenců a dětí)	Anémie
	Hyperhydratace
	Albuminurie

*Indoxyl-sulfát je uremickým toxinem syntetizovaným ve střevě z bílkovin působením střevního mikrobiomu, který je indikátorem oxidačního stresu, současně je nefrotoxinem, up-reguluje cytoadhezní molekuly a inhibuje proliferaci endotelu (3). Malondialdehyd je vedlejším produktem peroxidace polyneenasycených mastných kyselin, je využíván jako marker výskytu reaktivních forem kyslíku (ROS), jeho hladina bývá pravidelně zvýšená u pacientů s CKD (4). LDL modifikovaná malondialdehydem je považována za indikátor koncentrace oxidovaného LDL. Karbamylované proteiny (albumin, LDL, HDL) vznikají posttranslační modifikací proteinů prostřednictvím ury. Modifikace proteinů mění jejich strukturu, fyzikální a chemické vlastnosti, může ovlivnit jejich funkci a působit jako neoantigen, tedy indukovat tvorbu protilátek (5, 6). ROS – reaktivní formy kyslíku, LDL-C – low density lipoprotein cholesterol, HDL – high density lipoprotein, NO – oxid dusnatý