

Hyperlipidémie u pacientů po transplantaci ledviny léčených imunosupresí s cyklosporinem nebo takrolimem

Matl I.¹, Viklický O.¹, Teplan V.¹, Voska L.², Lánská V.²

¹Klinika nefrologie Transplantcentra

²Patologicko-anatomické pracoviště,

³Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

SOUHRN

Cíl práce: Sledování vývoje cholesterolu a triacylglycerolů u nemocných po transplantaci ledviny a zjištění jejich vztahu k morfoloogickým nálezům ve štěpu, k typu imunosupresivní léčby a k některým klinickým a laboratorním ukazatelům.

Typ studie: Klinická studie.

Materiál a metoda: U 91 nemocných se stabilizovanou funkcí transplantované ledviny na úrovni sérového kreatininu do 280 $\mu\text{mol/l}$ v prvním roce po transplantaci byl sledován cholesterol, triacylglyceroly, BMI a S-kr ve 3 intervalech, tj. v době transplantace, 1 a 2 roky po transplantaci. V prvním roce po transplantaci byla provedena protokolární biopsie štěpu. Nemocní byli léčeni trojkombinací cyklosporin A + prednison + mykofenolát mofetil nebo azathioprin nebo takrolimus + prednison + mykofenolát mofetil nebo azathioprin.

Výsledky: V průběhu sledování klesalo významně procento všech nemocných s patologickou hodnotou cholesterolu a/nebo triacylglycerolů (89 %, 80 %, 69 %) v podskupině s cyklosporinem A toto procento stagnovalo, v podskupině s takrolimem byl zaznamenán významný pokles. Významný byl i pokles průměrných hodnot triacylglycerolů v celé skupině i v triacylglycerolové podskupině. Většina nemocných byla léčena antihyperlipidemiky, ale průměrné hodnoty cholesterolu i triacylglycerolů byly u léčených a neléčených bez významného rozdílu. Hodnoty BMI od transplantace v celé skupině významně stouply. V protokolární biopsii byla zjištěna chronická rejekční nefropatie u 69 % pacientů, ale korelace s cholesterolem a triacylglyceroly nebyla potvrzena.

Závěr: Na rozdíl od cyklosporinu A působí imunosuprese takrolimem příznivě na rozvoj hypertriacylglyceridémie po transplantaci. Nebyl nalezen vztah mezi hodnotami cholesterolu a triacylglycerolů a morfoloogickým nálezem ve štěpu.

Klíčová slova: cholesterol, triacylglyceroly, protokolární biopsie štěpu, chronická transplantační nefropatie, cyklosporin A, takrolimus.

SUMMARY

Matl I., Viklický O., Teplan V., Voska L., Lánská V.: Hyperlipidemia in Kidney Transplant Patients Treated with Immunosuppression with Cyclosporine or Tacrolimus

Objective: Monitoring of cholesterol and triglyceride levels in patients after kidney transplantation, and their correlation with morphological findings within the graft, immunosuppressive regimen, and some other clinical and laboratory data.

Design: Clinical Study.

Material and Method: In 91 patients with stabilized graft function and serum creatinine below 280 $\mu\text{mol/l}$ at one year after transplantation, cholesterol, triglycerides, BMI, and serum creatinine were investigated at the time of transplantation, and one year and two years after the transplantation. One year after the transplantation, a protocol biopsy was carried out. The patients were treated with triple-drug immunosuppression cyclosporine-A + prednisone + mycophenolate mofetil or azathioprine, or with tacrolimus + prednisone + mycophenolate mofetil or azathioprine.

Results: Prevalence of patients with pathological value of cholesterol and/or triglycerides decreased significantly in the course of follow-up (89%, 80%, 69%). Prevalence stagnated in cyclosporine-A subgroup, but in tacrolimus subgroup, a significant decrease was observed. Significantly decreased mean values of triglycerides were in the whole group, and in subgroup tacrolimus. A majority of patients was treated with hypolipidemics, but the mean values of cholesterol and triglyceride in treated and untreated patients did not show any significant difference. BMI values had significantly increasing trend from the time of transplantation. In protocol biopsy, a chronic allograft nephropathy was found in 69% of patients, but there was no correlation with cholesterol and triglycerides.

Conclusion: In contrast to cyclosporine-A, immunosuppression with tacrolimus was associated with decrease of triglyceridaemia after kidney transplantation. No correlation between the morphological finding and cholesterol and triglycerides values was found.

Key words: cholesterol, triglycerides, protocol biopsy, chronic allograft nephropathy, cyclosporine-A, tacrolimus.

Úvod

Hyperlipidémie postihuje 60–70 % pacientů po transplantaci ledviny. Patogeneze tohoto jevu není zcela jasná, uplatňuje se celá řada faktorů, z nichž nejvýznamnější jsou imunosupresiva. Hyperlipidémie má i své nepříznivé důsledky v ovlivnění rozvoje ischemické cho-

roby srdeční a funkce transplantované ledviny (1). Cílem této studie bylo sledovat vývoj cholesterolu (CH) a triacylglycerolů (TG) u vybraného souboru nemocných v prvních 2 letech po transplantaci ledviny a zjistit jejich vztah k morfoloogickým nálezům v biopsii, k typu imunosupresivní léčby a k některým klinickým a laboratorním ukazatelům.

Soubor nemocných a metodika

Sledován byl soubor 91 nemocných (64 mužů, 27 žen; průměrný věk $50,0 \pm 13,0$ let), kteří 1 rok po transplantaci ledviny ze zemřelého nebo žijícího dárce měli stabilizovanou funkci transplantované ledviny na úrovni sérového kreatininu do $280 \mu\text{mol/l}$.

Nejčastějším základním onemocněním vedoucím k renálnímu selhání byla chronická glomerulonefritida u 33 nemocných (36 %), tubulointersticiální nefritida u 23 nemocných (25 %) a polycystické ledviny u 16 nemocných (18 %). Nemocní byli léčeni trojkombinací imunosupresiv, kde základními léky byly cyklosporin-A (CSA, $n = 61$) nebo takrolimus (TAK, $n = 30$). Dalšími součástmi imunosupresivního režimu byly prednison a azathioprin nebo mykofenolát mofetil.

Protokolární biopsie byly prováděny z konvexity štěpu jehlou o síle 16 Gauge po sonografickém zaměření. Bioptické vzorky byly hodnoceny podle kritérií Banffské klasifikace z roku 1997 (2). Chronická transplantáční nefropatie (CTN) byla hodnocena ve třech stupních (I–III) závažnosti postižení.

Základní klinické a laboratorní údaje (věk, pohlaví, základní onemocnění, body mass index (BMI), plazmatický cholesterol a triacylglyceroly a počet používaných hypolipidemik) byly zaznamenány v době transplantace ledviny, 1 rok po transplantaci v době protokolární biopsie a 2 roky po transplantaci. Sérový kreatinin (S-kr) nebyl zaznamenán v době transplantace ledviny, protože v tomto období se jeho hodnoty vyvíjejí postupně a individuálně rozdílně, ale v obou následujících intervalech byl zaznamenán.

Statistické hodnocení: Spojité veličiny byly popsány pomocí průměru a směrodatné odchylky. K testování hypotéz byly použity t-test, párový t-test a ANOVA, Pearsonův χ^2 test a metoda korelační analýzy.

Výsledky

V době transplantace mělo 81 pacientů (89 %) patologické hodnoty CH nebo TG nebo obou těchto parametrů (graf 1). V prvním roce se počet těchto pacientů snížil na 73 (80 %) a ve dvou letech na 60 (69 %) a trend

poklesu byl statisticky vysoce významný ($p < 0,001$). Zastoupení pacientů s patologickými hodnotami CH a/nebo TG v podskupině léčené CSA se však v 0., 1. a 2. roce významně neměnilo (87 %, 90 %, 81 %), v podskupině TAK byl vysoce významný trend poklesu (93 %, 63 %, 45 %).

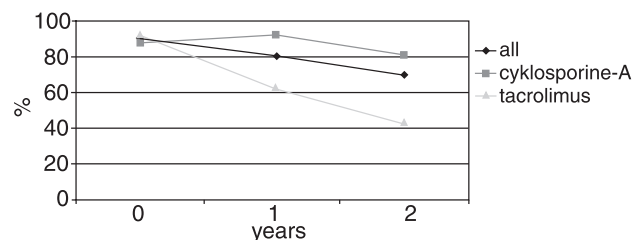


Fig. 1. Evolution of percentage of patients with pathological cholesterol and/or triglycerides

Průměrné hodnoty CH se od transplantace v průběhu dvou let významně nezměnily (tab. 1).

Průměrné hodnoty TG byly nejvyšší v době transplantace a v dalším průběhu se snižovaly, avšak trend tohoto průběhu nebyl statisticky významný.

V podskupině CSA byl nevýznamný trend vývoje průměrných hodnot CH i TG.

V podskupině TAK byl nevýznamný trend vývoje průměrných hodnot CH, ale trend poklesu TG byl vysoce významný.

Průměrné hodnoty S-kr byly v celé skupině ve dvou letech jen nevýznamně vyšší než v jednom roce po transplantaci. Vysoce významný byl trend vzestupu BMI od transplantace až do dvou let po transplantaci.

Table 2. Histomorphological findings in the biopsy

	N/%
The whole group	91/100
Normal finding	22/24
CTN	63/69
CTN I	52
CTN II	9
CTN III	2
Acute rejection/borderline changes	6/7

CTN byla zjištěna u 63 nemocných (69 %) a vysoce převažoval nejnižší, tj. stupeň I postižení. U zbýva-

Table 1. Development of cholesterol and triglycerides in the whole group and in subgroups and serum creatinine and BMI in the whole group

	0	1	2	Significance of trend
Cholesterol [mmol/l]	5.6 ± 1.3	5.9 ± 1.2	5.6 ± 1.2	NS
Triglyceride [mmol/l]	2.6 ± 1.4	2.4 ± 1.2	1.9 ± 1.0	***
Cholesterol [mmol/l]/cyclosporine-A	5.6 ± 1.3	6.3 ± 1.2	5.8 ± 1.3	NS
Cholesterol [mmol/l]/tacrolimus	5.6 ± 1.3	5.3 ± 1.0	5.2 ± 1.0	NS
Tacrolimus [mmol/l]/cyclosporine-A	2.4 ± 1.1	2.5 ± 1.2	2.0 ± 1.1	NS
Triglyceride [mmol/l]/tacrolimus	2.9 ± 1.7	2.1 ± 1.1	1.7 ± 0.6	***
Serum creatinine [$\mu\text{mol/l}$]	–	142.3 ± 40.1	146.5 ± 65.8	NS
BMI kg/m^2	25.2 ± 3.8	27.4 ± 4.5	27.6 ± 4.8	***

0 at the time of transplantation

1 one year after transplantation

2 two years after transplantation

NS non-significant

jících nemocných byl nález buď normální, nebo byla v 6 případech přítomna subklinická akutní rejekce nebo hraniční změny.

V podskupině CSA byla CTN zjištěna u 41 pacientů (67 %), v podskupině TAK u 21 pacientů (70 %).

Mezi jednotlivými podskupinami nebyl sledován statisticky významný rozdíl.

Korelace mezi stupněm CTN a hodnotami CH, TG a BMI nebyla v době biopsie nalezena. Závažnost CTN korelovala pouze s vyšší S-kr. CH a TG korelovaly významně s BMI a TG též se S-kr.

Table 3. Correlation of histomorphological finding with biochemical indicator and BMI

	Serum creatinine	BMI	Cholesterol	Triglycerides
CTN	**	NS	NS	NS
Cholesterol	NS	*	–	NS
Triglycerides	*	*	NS	–

NS – non-significant

V době protokolární biopsie (1 rok po transplantaci) bylo celkem 46 nemocných léčeno antihyperlipidemií, většinou (83 %) statiny. Tyto léky nedostávalo 59 nemocných. Průměrné hodnoty CH byly u léčených $6,14 \pm 1,13$ mmol/l, u neléčených $5,85 \pm 1,19$ mmol/l. Průměrné hodnoty TG byly u léčených $2,72 \pm 1,51$, u neléčených $2,35 \pm 1,05$ mmol/l. Rozdíl nebyl statisticky významný.

Diskuse

Hyperlipidémie po transplantaci ledviny představuje závažný problém. Postihuje 60–75 % pacientů (1). Hodnoty lipidů jsou po transplantaci zvýšené (1, 3, 4), i když korelace s předtransplantačními hodnotami nemusí být (1). Na vzniku hyperlipidémie se podílí celá řada faktorů, jako jsou věk, pohlaví, genetická predispozice, hmotnost nemocného a vlivy léků (4, 5, 6, 7). V našem souboru byla vysoká prevalence hyperlipidémie již v době transplantace (89 %), ale v dalším průběhu tento podíl klesal. Při rozboru vývoje prevalence hyperlipidémie se ukázalo, že u pacientů léčených CSA její prevalence stagnuje, zatímco u léčených TAC poklesla prevalence hyperlipidémie z 93 % v době transplantace na 45 % v době 2 roky po transplantaci. Ani průměrné hodnoty CH a TG nejevily v potransplantačním období progresi. Průměrné hodnoty CH spíše stagnovaly, u TG byl vysoce významný trend poklesu hodnot. Byl zřejmě ovlivněn vysoce významným poklesem hodnot TG v podskupině TAK, protože v podskupině léčené CSA průměrné hodnoty TG stagnovaly. Vliv léčby hypolipidemií se ukazuje jako nepravděpodobný, protože průměrné hodnoty CH i TG nebyly v 1. roce po transplantaci významně rozdílné u nemocných léčených i neléčených hypolipidemií. Hlavní vliv na vývoj lipidémie, a to zejména triacylglycerolů, tak měl nejspíše typ imunopresivní léčby.

Imunosupresiva působí na lipidemii diferencovaně. Tyto poznatky přinesly již velké multicentrické studie (8, 9). CSA významně ovlivňuje spektrum lipidů, a to

pravděpodobně vazbou na receptor pro LDL a ovlivněním způsobilosti LDL k oxidaci. TAK tyto účinky nemá a je spojován s lepším spektrem lipidů (10, 11). Lipidogenní účinky CSA potvrzují i studie, ve kterých po převodu z CSA na TAK nastal pokles CH i TG (12, 13, 14). Hyperlipidémie je jedním z neimunitních rizikových faktorů aterosklerózy (3). Chronická transplantační nefropatie (CTN) je jednou z nejčastějších pozdních příčin ztráty štěpu (15), takže by bylo možno očekávat vztah mezi hyperlipidemií a CTN. Jednoznačně však tento vztah prokázán nebyl.

Na jedné straně pacienti s horší funkcí štěpu v 6 měsících po transplantaci měli vyšší hodnoty CH a TG (16), v jiné práci na velkém počtu pacientů byl sice prokázán vztah mezi hodnotami CH a přežíváním pacientů, nikoliv však štěpů (17).

V naší sestavě byl v jednom roce po transplantaci poměrně vysoký výskyt biopsicky ověřené CTN, ale korelace mezi vyšší hodnotou lipidů a stupněm CTN nebyla prokázána.

Korelace mezi lipidy a chronickými změnami ve štěpu byla popsána ve studii s protokolárními biopsiemi prováděnými až 2 roky po transplantaci (18). Odlišný výsledek oproti naší studii tak mohl nejspíše ovlivnit časový faktor, kdy jeden rok po transplantaci je asi příliš krátká doba pro vytvoření závislosti mezi rizikovým faktorem a morfologickými změnami.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR reg. č. ND/6373–3.

Literatura

1. **Andany, M. A., Kasiske, B. L.** Dyslipidemia and its management after renal transplantation. *J. Nephrol.*, 2001, 14, (suppl 4), p. S81–S88.
2. **Racusen, L. C., Solez, K., Colvin, R. B. et al.** The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.*, 1999, 55, p. 713–723.
3. **Fellström, B.** Non-immune risk factors for chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation*, 2001, 71, 11, p. SS10–SS16.
4. **Wanner, C., Quaschnig, T.** Abnormal lipid metabolism after renal transplantation. *Annals of Transplantation*, 2001, 6, 1, p. 5–8.
5. **Aguilar-Salinas, C. A., Díaz-Polanco, A., Quintana, E. et al.** Genetic factors play an important role in the pathogenesis of hyperlipidemia post-transplantation. *Amer. J. Kidney Dis.*, 2002, 40, 1, p. 169–177.
6. **Teplan, V., Poledne, R., Schüick, O., Ritz, E., Vítko, Š.** Hyperlipidemia and obesity after renal transplantation. *Annals of Transplantation*, 2001, 6, 2, p. 21–23.
7. **Teplan, V., Schüick, O., Štollová, M., Vítko, Š.** Obesity and hyperhomocysteinaemia after kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2003, 18 (Suppl. 5), p. 71–73.
8. **Pirsch, J. D., Miller, J., Deierhoi, M. H., Vincenti, F., Filo, R. S.** A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, 1997, 63, p. 977–983.
9. **Claesson, K., Mayer, A. D., Squifflet, J. P. et al.** Lipoprotein patterns in renal transplant patients: a comparison between

- FK-506 and cyclosporine-A patients. *Transplant. Proc.*, 1998, 30, p.1292–1294.
10. **Fellström, B.** Impact and management of hyperlipidemia posttransplantation. *Transplantation*, 2000, 70, 11, p. SS51–SS57.
 11. **Johnson, C., Ahsan, N., Gonwa, T.** Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation*, 2000, 69, 5, p. 834–841.
 12. **Colak, T., Karakayali, H., Yagmurdu, M. C., Moray, G.** Effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on lipid profiles in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.*, 2002, 34, p. 2081–2082.
 13. **Thorp, M., DeMattos, A., Bennett, W, Barry, J., Norman, D.** The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation*, 2000, 69, 6, p. 1218–1224.
 14. **Artz, M. A., Boots, M. M., Ligtenberg, G. et al.** Conversion from cyclosporine to tacrolimus improves quality-of-life indices, renal graft function and cardiovascular risk profile. *Amer. J. Transplantation*, 2004, 4, 6, p.937–945.
 15. **Kreis, H. A., Ponticelli, C.** Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. *Transplantation*, 2001, 71, 11. Suppl., p. SS5–SS9.
 16. **Dimény, E., Fellström, B., Larsson, E., Tufveson, G., Lithell, H.** Hyperlipoproteinemia in renal transplant recipients: is there a linkage with chronic vascular rejection? *Transplant. Proc.*, 1993, 25, 2, p. 2065–2066.
 17. **Booth, J. C., Joseph, J. T., Jindal, R. M.** Influence of hypercholesterolemia on patient and graft survival in recipients of kidney transplants. *Clin. Transplant.*, 2003, 17, p.101–107.
 18. **Isoniemi, H., Nurminen, M., Tikkanen, M. J. et al.** Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts. *Transplantation*, 1994, 57, 1, p. 68–72.

Do redakce došlo 19. 11. 2004.

Adresa pro korespondenci:
 Doc. MUDr. Ivo Matl, CSc.
 Klinika nefrologie TC IKEM
 Vídeňská 1958/9
 140 21 Praha 4



Dagmar Císařová, Olga Sovová a kolektiv
**Trestní právo
 a zdravotnictví
 (II. vydání)**

Zcela zásadně přepracovaná učební pomůcka určená především studentům práv a medicíny řeší některé interdisciplinární problémy, na které je nutno nazírat jak z hlediska trestního práva, tak z hlediska medicíny. Stejně dobře ale bude sloužit všem advokátům, soudcům, státním zástupcům, policistům i lékařům, které na tento okruh problémů narážejí ve své praxi. Ostatně okruh problémů, které autorský kolektiv řeší, může mít i daleko více zájemců: darování krve a jiných tkání, transplantace, resuscitační a intenzivní péče, medicínský experiment na člověku, eutanazie, přínosy genetiky a využití jejích výsledků v praxi a další.

edice Studijní texty Orac, 184 stran,
 brožovaná, 200 Kč

 LexisNexis CZ s. r. o.
 nakladatel řady Orac