

## DISLIPIDEMIJA I MOŽDANI UDAR U KRONIČNIH BUBREŽNIH BOLESNIKA

PETAR KES, VANJA BAŠIĆ-KES<sup>1</sup>, VESNA FURIĆ-ČUNKO, INES MESAR i NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju i <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za neurologiju, Zagreb, Hrvatska*

Kronični bubrežni bolesnici obično imaju povišene vrijednosti lipida te poremećen metabolizam lipoproteina. Dislipidemiju također vidamo i u onih bolesnika koji su započeli liječenje jednom od metoda nadomještanja bubrežne funkcije ali i u bolesnika s presađenim bubregom. Ovako narušeni profil lipida ubrzava proces ateroskleroze, a na taj način ubrzava i napredovanje bubrežne bolesti. Patofiziološki mehanizam nastanka dislipidemije u takvih je bolesnika kompleksan, nalazimo značajne promjene strukture i funkcije lipoproteina i lipidnih molekula koji uzrokuju ubrzani proces ateroskleroze, razvoja srčano-krvožilnih bolesti i moždanog udara. Srčano-krvožilne bolesti i moždani udar su glavni uzroci pobola i smrti bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. U ovom preglednom članku razmotreni su patogeneza i liječenje dislipidemije u kroničnoj bolesti bubrega. Analizirani su rezultati istraživanja nenormalnosti lipida u kroničnoj bolesti bubrega, bolesnika koji su liječeni hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom, kao i u osoba s transplantiranim bubregom. Iznneseni su rezultati istraživanja u kojima je ispitan utjecaj hipolipemičnih lijekova u kroničnih bubrežnih bolesnika na pobol i smrtnost od moždanog udara.

**Ključne riječi:** dislipidemija, kronična bolest bubrega, moždani udar, hemodijaliza, peritonejska dijaliza, transplantacija bubrega

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.  
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju  
Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Zagreb  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Kišpatićeva 12  
E-pošta: kespetar@net.hr

### UVOD

Moždani udar je posljedica krvarenja ili prekida arterijske opskrbe tkiva središnjeg živčanog sustava, a rezultira infarktom tkiva. To je moguće najrazornija posljedica krvožilne bolesti (osim smrti), koja uzrokuje ozbiljnu i dugotrajnu nesposobnost, a liječenje i rehabilitacija su dugotrajni i skupi. U proteklih 40 godina smanjena je učestalost i smrtnost od moždanog udara u SAD, Kanadi, Australiji i EU, što je vjerojatno posljedica boljeg liječenja arterijske hipertenzije (AH). U drugim zemljama nije uočeno smanjenje učestalosti moždanog udara, a u zemljama istočne Europe učestalost se povećala. U sljedećih 50 godina zbog starenja populacije broj moždanih udara u svijetu će porasti (1). Za uspješnu prevenciju potrebno je dobro pozna-

vati čimbenike rizika i patofiziologiju moždanog udara.

Aterosklerotski plak je temelj patofiziologije tromboembolijskog moždanog udara, a ishodište mu može biti u bolesnom srcu, aterosklerotičnoj aorti, karotidama ili u krvnim žilama mozga. Hiperkolesterolemija i dislipidemija su čimbenici rizika u nastanku aterosklerotskog plaka, iako njihova veza s moždanim udarom nije posve jasna. Čvrstu vezu je teško utvrditi djelomično i zbog raznolike prirode moždanog udara. Niske razine kolesterola u serumu povećavaju rizik hemoragijskog moždanog udara, dok hiperkolesterolemija i dislipidemija povećavaju rizik ishemijskog moždanog udara. Unatoč jasnim slabostima uzročno-posljedične veze, dokazi pokazuju da inhibitori reduktaze 3-hi-

droksi-3metilglutaril (HMG) koenzim A (CoA) (statini) učinkovito smanjuju ukupan rizik ishemijskog moždanog udara bez istodobnog povećanja rizika od hemoragijskog moždanog udara (2).

Pojam *moždani udar* podrazumijeva niz krvožilnih bolesti mozga. Zbog raznolike prirode moždanog udara, neke poveznice čimbenika rizika i moždano-krvožilnih događaja nisu tako jasne kao u bolestima srca. Približno 80 % moždanih udara je posljedica začepljenja arterije i posljedičnog infarkta mozga (ishemijski moždani udar). Oko 20 % moždanih udara otpada na prsnuća krvnih žila u mozgu (hemoragijski moždani udar) (3). Čimbenici rizika za ishemijski i hemoragijski moždani udar se razlikuju. Na primjer, poremećaji u razvoju krvnih žila, aneurizme i hemoragijska dija-teza uzrok su krvarenja u mozgu, dok ishemijski moždani udar može biti posljedica ateroskleroze, arterioskleroze, embolije i bolesti koje dovode do pojačanog zgrušavanja krvi. Moždani udar nije pojedinačna bolest već simptom okluzivnog procesa u krvnim žilama koji može nastati zbog različitih uzroka.

## ATEROSKLEROZA I MOŽDANI UDAR

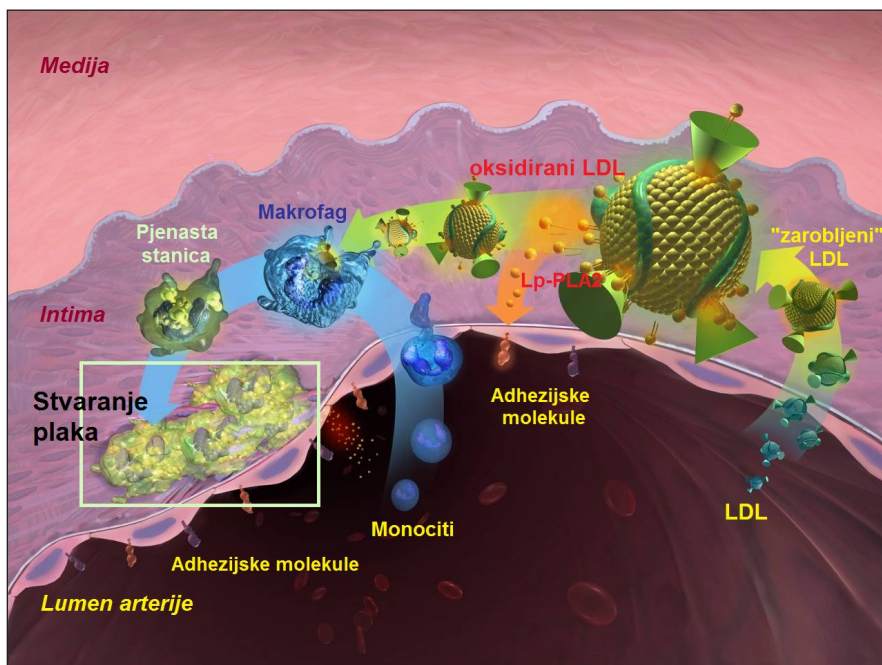
Ateroskleroza zahvaća moždane i izvanmoždane arterije koje opskrbljuju mozak s krvi. Procesom su najčešće zahvaćene srednje bazilarne arterije, polazište i distalni dio vertebralne arterije, proksimalni segment srednje cerebralne arterije, intrakranijski dio unutarnje karotidne arterije i bifurkacije arterija. To posljednje je najčešće mjesto za nastanak aterosklerotskog plaka. Polazište unutarnje karotidne arterije je najčešće zahvaćeno aterosklerozom u Europljana, dok su intrakranijske arterije češće zahvaćene u Azijaca ili Afrikanaca. (4) Ateroskleroza je česta i u lakunarnim arterijama mozga. Česti uzrok moždanog udara u starijih osoba je ateroskleroza aorte i njenih velikih brahiocefaličnih ogranaka. Uznepredovala ateroskleroza aorte također je bitni čimbenik rizika ishemijskog moždanog udara koji može nastati kao komplikacija nakon velikih kardiokirurških zahvata. Aterosklerotska bolest koronarnih arterija (AKA) neizravno može izazvati moždani udar. Moždana embolija može biti posljedica komplikacija akutnog infarkta miokarda (AIM) (posebno kada je infarkt zahvaćena prednja stijenka). Ishemijska bolest srca (IBS) može uzrokovati fibrilaciju atrijske (FA), koja je dobro poznati čimbenik rizika ishemijskog moždanog udara. U bolesnika s dugogodišnjom IBS uvijek postoji rizik od nastanka tromba u srčanoj šupljini i embolizacije moždanih arterija (5). Postoje dvije glavne teorije o nastanku i razvoju aterosklerotskih promjena: 1. Lipidna hipoteza i 2. Hipoteza ozljede i zaliječenja. Lipidna hipoteza pretpostavlja da povišena razina kolesterola u krvi može započeti pro-

ces ateroskleroze nakupljanjem u stanicama endotela. Hipoteza ozljede i zaliječenja pretpostavlja kao početni događaj ozljedu endotela krvnih žila mehaničkim stresom, toksinima, homocisteinom, virusima i imunološkim posrednicima. Ipak, najvjerojatnije se ne radi o dva odvojena procesa, već o njihovom zajedničkom djelovanju.

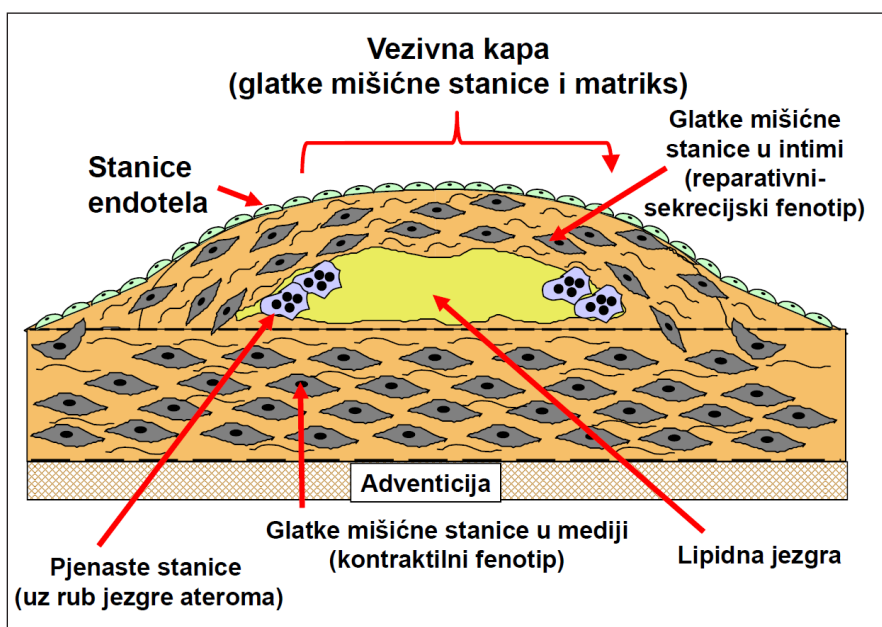
## ATEROSKLEROTSKI PLAK

Prvi korak u nastanku aterosklerotskog plaka je stvaranje masnog tračka za koji je karakteristična adhezija monocita za endotel i njihova migracija u subendotelni dio stijenke arterija. Monociti postaju tkivni makrofagi, nakupljaju lipide i pretvaraju se u pjenaste stanice (sl. 1). Masni tračak se javlja u aorti i u drugim velikim arterijama u starije djece ili adolescenata. Neki masni tračci, a osobito oni koji su smješteni na račvištu krvnih žila ili mjestima turbulencije krvi, razvijaju se u plakove koji se obično nalaze u ljudi srednje životne dobi. Fibrinska kapa plaka sastoji se od pjenastih stanica, transformiranih glatkih mišićnih stanica, limfocita i veziva. Srž plaka sadrži stanični detritus, slobodne izvanstanične lipide i kristale kolesterola. Netaknuti endotelni pokrov prekriva površinu plaka u krvnoj žili.

Djelovanjem citokina, čimbenika rasta oslobođenih iz endotelnih stanica, trombocita, makrofaga i glatkih mišićnih stanica plak se tijekom desetljeća postepeno povećava. Glatke mišićne stanice migriraju iz adventicije i nakupljaju se na granici između tunike intime i tunike medije (sl. 2). U plaku se mogu pojaviti i kalcifikati. Rast plaka uzrokuje suženje lumena krvne žile, otežani i turbulentni prok krvi koji potiče aktiviranje čimbenika odgovornih za zgrušavanje krvi, nastanak tromba, rast plaka i daljnje suženje arterije. Takav aterosklerotski plak je potencijalno nestabilan, a zbog diskontinuiteta površine endotela (ulceracije) može napuknuti fibrozni pokrov ili doći do krvarenja u plak. Ulceracija i pukotina u plaku dovode do izlaganja vrlo trombogene subendotelne površine i uzrokuju akutno stvaranje krvnog ugruška. Djelici aterosklerotskog plaka mogu se odvojiti i nošeni strujom krvi uzrokovati kolesterolsku emboliju distalnih krvnih žila. Krvarjenje u stijenku krvne žile može uzrokovati iznenadno začepljenje arterije, dok lom plaka poremeti površinu endotela i uzrokuje trombozu. Ruptura aterosklerotskog plaka danas je prepoznata kao vodeći uzrok akutne tromboze koronarnih arterija i AIM (6). Bolesnici sa simptomima ishemije imaju značajno veću učestalost rupture plaka, stanjenja fibrozne kape, infiltracije kape pjenastim stanicama i odlaganju fibrina u kapi u odnosu na bolesnike koji nemaju simptome. Pucanje aterosklerotskog plaka bitno je za nastanak tromboze karotidnih i koronarnih arterija.



Sl. 1. Nastanak aterosklerotskog plaka. Ateroskleroza je posljedica nakupljanja stanica bogatih kolesterolom u stijenci arterija, što dovodi do njihovog zadebljanja, gubitka elastičnosti i suženja lumena.



Sl. 2. Stabilni aterosklerotski plak

## DISLIPIDEMIJA U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

Dislipidemija doprinosi ubrzanom procesu ateroskleroze u kombinaciji s ostalim čimbenicima rizika kao što su šećerna bolest, arterijska hipertenzija, pušenje i pretilost, ali isto tako doprinosi napredovanju bubrežne bolesti. U lipidnom profilu predijaliznih bolesnika s KBB kvantitativnom analizom najčešće nalazimo hipertrigliceridemiju, povećanu koncentraciju lipoproteina male gustoće bogatih trigliceridima, povišene vrijednosti lipoproteina (a) (Lp(a)), te sniženu koncentraciju lipoproteina velike gustoće (HDL) (7). Vrijed-

nosti ukupnog i LDL kolesterola su obično unutar referentnog raspona ili neznatno snižene u predijaliznih bolesnika s KBB. Unutrašnji čimbenici koji mogu doprinijeti dislipidemiji u bolesnika s KBB su nefrotski sindrom, šećerna bolest ili nasljedni poremećaj metabolizma lipida, a od vanjskih čimbenika treba spomenuti eritropoetin, steroide i inhibitore kalcijneurina. Hipertrigliceridemija se javlja vrlo rano kod kroničnog bubrežnog zatajenja. Patofiziološki mehanizam koji je odgovoran za razvoj hipertrigliceridemije u KBB je snižen katabolizam, supresija određenih gena, poremećaj sastava čestica lipoproteina kao i direktno inhibitorno djelovanje uremijskih toksina na enzime odgovorne za

metabolizam lipida. Sekundarni hiperparatireoidizam i razvoj inzulinske rezistencije u KBB također doprinose poremećenom katabolizmu triglicerida. Predijalizni bolesnici s KBB imaju snižene koncentracije HDL kolesterola u odnosu na kontrolnu skupinu s urednom bubrežnom funkcijom. Smanjena razina HDL kolesterola povezana je s poremećenim transportom kolesterola. U bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom VLDL čestice imaju povišenu koncentraciju kolesterola, a smanjenu koncentraciju triglicerida. Sadržaj kolesterola u HDL i LDL česticama je obično snižen, dok je sadržaj triglicerida u tim česticama obično povišen. Koncentracija kolesterola u LDL česticama u bolesnika s uremijom je obično normalna ili neznatno snižena, ali su te čestice obično male i guste (8). Upravo su takve čestice aterogenije u odnosu na velike čestice i na taj način doprinose patogenezi ateroskleroze u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega.

Važne kvalitativne promjene u dislipidemiji kod završnog stadija zatajenja bubrega su: (a) Ukupan serumski kolesterol i koncentracija LDL kolesterola je normalna ili blago smanjena u bolesnika na hemodijalizi. Metabolizam kolesterola je u tih bolesnika poremećen. Oksidativni stres i upala tijekom kronične bubrežne bolesti dovode do povećane apsorpcije kolesterola u makrofazima što ubrzava proces ateroskleroze i povisuje srčano-krvožilni rizik čak i kada je vrijednost serumskog kolesterola normalna ili snižena u odnosu na referentne vrijednosti. (b) Antioksidativno, protuupalno djelovanje i obrnuti transport kolesterola u HDL česticama je narušen u skladu s napredovanjem bubrežne bolesti. Poremećaj HDL-a povezan s kroničnom bubrežnom bolesti važan je patogenetski čimbenik ateroskleroze i srčano-krvožilnih bolesti, a ne odgovara na terapiju statinima. (c) Poremećeni metabolizam VLDL-a i hilomikrona su važni uzročnici ateroskleroze i srčano-krvožilnih bolesti u osoba s uznapredovalom bolesti bubrega. Metabolički poremećaj VLDL-a i hilomikrona povezan s KBB dovodi do povećanog stvaranja oksidiranih lipoproteina srednje gustoće (IDL) i razgradnih produkata hilomikrona kao i vrlo aterogenih lipoproteina male gustoće (9).

Dijaliza sama po sebi ne utječe na profil serumskih lipida. Ipak, određeni parametri koji su usko vezani uz dijalizu mogu imati znatan utjecaj na metabolizam lipoproteina i dovesti do promjena u lipidogramu bolesnika na hemodijalizi. Neki od njih su dijalizna membrana, dijalizna tekućina, antikoagulantna terapija i liječenje vezačima fosfata kao što su sevelamer hidroklorid i sevelamer hidrokarbonat. Upotreba visokoprotčnih polisulfonskih ili celuloznih membrana umjesto niskoprotčnih membrana povezana je sa značajnim smanjenjem razine triglicerida i povećanjem razine apolipoproteina A i HDL kolesterola. Uporaba bikarbonatnog dijalizata može povisiti razi-

nu HDL kolesterola u odnosu na acetatni dijalizat. Dugotrajna upotreba nefrakcioniranog heparina utječe na otpuštanje lipoprotein lipaze s površine endotela i smanjenja katabolizma trigliceridima bogatih lipoproteina. Sevelamer hidroklorid odnosno hidrokarbonat značajno smanjuju razinu ukupnog kolesterola i apolipoproteina b u bolesnika na hemodijalizi (10).

Profil lipida bolesnika liječenih kontinuiranom ambulantnom peritonejskom dijalizom (CAPD) obično ima veći aterosklerotski potencijal. Bolesnici na CAPD imaju višu vrijednost ukupnog i LDL kolesterola, povišeni apolipoprotein B i izraženiju hipertrigliceridemiju. Također, bolesnici na CAPD u komparaciji s pojedincima ravnopravnima po dobi i spolu imaju značajno više razine LDL-a, Lp(a) i smanjenu razinu HDL kolesterola. Nekoliko je specifičnih čimbenika vezanih za CAPD koji doprinose takvom lipidogramu. Preko peritonejske membrane dolazi do gubitka proteina što može potaknuti stvaranje albumina i lipoproteina bogatih kolesterolom u jetri i dovodi do povišenja razine LDL-a i Lp(a). Apsorpcija glukoze iz dijalizata povisuje razinu inzulina koji može u jetri potaknuti sintezu i otpuštanje VLDL i Lp(a). Novija istraživanja su pokazala da upotreba peritonejskih otopina za dijalizu tijekom noći, kao što je ikodekstrin umjesto glukoze, može značajno sniziti serumsku razinu ukupnog i LDL kolesterola kao i koncentraciju triglicerida. Gubitak apolipoproteina i lipoproteina (osobito HDL) u peritonejsku šupljinu tijekom CAPD nema značajniju ulogu u patofiziologiji metabolizma lipoproteina u bolesnika na CAPD-u (11).

Presaćeni bubreg može dijelom ili u potpunosti nadomjestiti gubitak funkcije nativnih bubrega. Ipak, razina lipoproteina u plazmi ne mora se normalizirati. Uzrok su obično imunosupresivni lijekovi. Profil lipida u bolesnika s transplantiranim bubregom karakteriziran je povišenom razinom ukupnog, VLDL i LDL kolesterola kao i povišenim koncentracijama triglicerida i apolipoproteina B. LDL čestice su obično male i guste. Imunosupresivni lijekovi, kao što su kortikosteroidi, ciklosporin, takrolimus i sirolimus imaju neželjeni učinak na profil lipida. Azatioprin je jedini imunosupresiv koji ima pozitivan učinak u smislu sniženja razine Lp(a). Razina HDL kolesterola ima tendenciju rasta u posttransplantacijskom razdoblju, što se povezuje s visokim dozama kortikosteroida. Slabija funkcija presatka ili značajan porast proteinurije dovest će do porasta vrijednosti Lp(a). Od svih imunosupresiva ciklosporin ima daleko najveći učinak na metabolizam lipoproteina. On značajno povisuje koncentraciju LDL kolesterola i triglicerida, a smanjuje koncentraciju HDL kolesterola. Takrolimus, azatioprin i mikofenolat mofetil gotovo da i nemaju utjecaja na promjene u razini serumskih lipida. Hiperlipidemija je najučestalija nuspojava upotrebe mTOR inhibitora, u smislu pove-



ćanja serumske razine ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i apoC-III (12,13). Dislipidemija u bolesnika s presađenim bubregom nije samo čimbenik u patogenezi srčano-krvožilnih bolesti već doprinosi i kroničnoj disfunkciji presatka.

Najčešće se poremećaj lipida u bolesnika s nefrotskim sindromom (NS) manifestira povišenom koncentracijom ukupnog i LDL kolesterola te predominantno malim gustim, kolesterolom siromašnim LDL česticama. Dislipidemija kod NS primarno je posljedica neadekvatnog katabolizma lipoproteina, odnosno oštećene intravaskularne lipolize lipoproteina bogatih trigliceridima i smanjenog katabolizma LDL-a (8).

### VEZA IZMEĐU DISLIPIDEMIJE I MOŽDANOG UDARA

Razina kolesterola u plazmi nije neosporni predskazatelj rizika moždanog udara. Veliko prospektivno opservacijsko istraživanje koje je obuhvatilo muškarce u srednjoj dobi nije utvrdilo vezu između razine UK u plazmi i incidencije smrtonosnog ili ne-smrtonosnog moždanog udara u promatranom razdoblju od 16,8 godina. U jednom velikom prospektivnom istraživanju koje je trajalo 10 godina i obuhvatilo 14175 ispitanika srednje životne dobi i bez klinički značajne srčano-krvožilne bolesti, utvrđena je samo slaba veza između UK i moždanog udara. S druge strane, velike meta-analize u kojima su analizirani rezultati istraživanja koja su obuhvatila brojne ispitanike, nisu pokazale bitnu vezu između razine UK u plazmi i moždanog udara. Za razliku od navedenih ispitivanja *the Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) istraživanje koje je obuhvatilo 350.977 muškaraca u dobi od 35 do 57 godina, pronašlo je jasnu poveznicu s razinom UK u plazmi kada je moždani udar razvrstan u ishemijski (trombotski i embolijski) i hemoragijski tip (14). Rizik ishemijskog moždanog udara povećavao se usporedo s porastom razine UK u plazmi. U istom istraživanju utvrđena je i veza između razine UK u plazmi i smrti od KBS. S druge strane, bolesnici s nižom razinom UK u plazmi, imali su veći rizik od hemoragijskog moždanog udara. Za sada ne postoji zadovoljavajuće objašnjenje. U istraživanju *the Honolulu Heart Program* je također utvrđeno kontinuirano i progresivno povećanje tromboembolijskog moždanog udara u osoba s povišenom razinom kolesterola. Omjer najviših i najnižih kvartila kolesterola u plazmi bio je 1,4 za tromboembolijski moždani udar što se nije bitno razlikovalo od KBS (1,7; CI 1,4-2,0). U istraživanju *the Women's Pooling Project* obuhvaćeno je 24,343 žena u prosječnoj dobi od 52 godine (raspon 30 do 97 godina). Istraživanje je trajalo 13,9 godina. Utvrđena je bitna veza između najveće kvintile UK u plazmi i ne-hemoragij-

skog moždanog udara u žena mlađih od 55 godina. Niz čimbenika doprinosi očitom proturječju u rezultata ovih istraživanja. Ima mnogo istraživanja u kojima nisu posebno analizirani ishemijski i hemoragijski moždani udar (bez obzira na to što imaju različitu etiologiju). Neka istraživanja obuhvatila su relativno mali broj ispitanika i nejednake dobne skupine. Moždani udar je uglavnom bolest starijih ljudi. Relativni rizik moždanog udara podvostručuje se u svakom desetljeću života nakon 55. godine. U nekim od najvećih istraživanja manjkaju podatci o utjecaju razine kolesterola na pojavu moždanog udara u starijih osoba (kod kojih je ta bolest najčešća) (15).

Najnoviji podatci ukazuju u prilog vezi između hiperlipidemije i ishemijskog moždanog udara. Razine UK, LDL-K i TG u plazmi su bile značajno više, a razina HDL-K u plazmi bila je značajno niža u bolesnika s aterotrombotskim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA). Levey i sur. su pronašli vezu između niske razine HDL-K u plazmi i teške ateroskleroze karotidnih arterija u bolesnika mlađih od 50 godina. Bolesnici s moždanim udarom koji je bio posljedica ateroskleroze velikih arterija imali su više razine UK od onih s lakunarnim moždanim udarom (16).

Istraživanje *the Northern Manhattan Stroke Study* pokazalo je da bolesnici s razinom HDL-K od 0,875 do 1,25 mmol/L imaju manji rizik moždanog udara u usporedbi s ispitanicima u kojih je razina HDL-K bila <0,875 mmol/L. Oni s razinom HDL-K >1,25 mmol/L imali su najmanji rizik od moždanog udara.

Veliko kliničko istraživanje koje je procjenjivalo dobit liječenja povišenog krvnog tlaka (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), otkrilo je da je niska razina HDL-K povezana s povećanim rizikom od TIA i ishemijskog moždanog udara. U jednom istraživanju koje je napravljeno u Australiji utvrđeno je 36 %-tno smanjenje rizika moždanog udara za svaki mmol/L povećanja razine HDL-K. Učinak koncentracija UK, HDL-K i TG procijenjen je u 19.698 muškaraca i žena uključenih u *Copenhagen City Heart Study*. Ispitivači su pronašli vezu između povišenog rizika od ne-hemoragijskog moždanog udara i kolesterola samo u bolesnika s razinom UK >8 mmol/L (17).

Razina TG nije bila značajni nezavisni čimbenik rizika u navedenim istraživanjima. U istraživanju *Bezafibrate Infarction Prevention Trial* povišena razina TG u plazmi bila je predskazatelj moždanog udara. Za svako povećanje razine TG u plazmi od 1 mmol/L relativni rizik moždanog udara povećao se za 1,12.

Žene imaju manji rizik za KBS i aterosklerozu karotidnih arterija od muškaraca. U svim dobnim skupi-

nama učestalost moždanog udara je veća u muškaraca nego u žena. Bolesnici sa simptomatskom aterosklerozom ekstrakranijalnog dijela unutarnje karotidne arterije imaju bolju prognozu od muškaraca.

Neki su autori pronašli da je povišeni Lp(a) jak i nezavisan predskazatelj moždano-krvožilne bolesti u žena, dok Markus i sur. nisu našli povezanost Lp(a) koncentracije i TIA, moždanog udara ili ateroskleroze karotidnih arterija (18). Nguyen i sur. su uočili da je Lp(a) slab čimbenik rizika moždano-krvožilne bolesti u muškaraca i nije prognostički značajan za moždani udar u žena. Slično, nizozemske i američke studije nisu našle povezanost između razine Lp(a) u plazmi i moždanog udara (19). S druge strane, istraživanje u Japanu pokazalo je da je povišenu razinu Lp(a) u plazmi pratio rizik tromboembolijskog moždanog udara (osobito u bolesnika koji su mlađi od 50 godina). Christopher i sur. su uočili da je povišena razina Lp(a) važan čimbenik rizika za razvoj ishemijskog moždanog udara u mlađih osoba (20). Za procjenu uloge Lp(a) u nastanku ishemijskog moždanog udara potrebna su daljnja istraživanja.

Dob je najvažniji nepromjenjivi čimbenik rizika za sve vrste moždanog udara, uključujući i ishemijski moždani udar. Za svako sljedeće desetljeće nakon 55. godine stopa moždanog udara u muškaraca i žena se podvostručuje. Istraživanja su pokazala da se 75 % do 89 % moždanih udara javlja u osoba koje su starije od 65 godina. Od toga se 50 % moždanih udara događa u osoba koje su starije od 70 godina, a oko 25 % javlja se u osoba čija je dob 85 i više godina. Promjene u krvnim žilama koje su posljedica starenja mogu smanjiti moždano-krvožilnu rezervu i povećati mogućnost ishemijske ozljede. Takve promjene mogu biti osnova za porast pobola i smrtnosti starijih osoba nakon ishemijskog moždanog udara i kognitivna oštećenja u toj dobnoj skupini. Bolesnici u dobi iznad i ispod 80 godina nemaju iste čimbenike rizika za moždani udar. Učestalost ishemijskog moždanog udara veća je u muškaraca mlađih od 80 godina i žena koje su starije od 80 godina, što se može objasniti dužim prosječnim životnim vijekom žena i kasnijom pojavom klasičnih čimbenika rizika (npr. ateroskleroza) za moždani udar u toj populaciji. Bolesti srca poput FA i IBS češće su u starijih osoba i jasno su povezane sa srčano-embolijskim moždanim udarom koji je najčešći podtip moždanog udara u vrlo starih osoba. Učestalost moždanog udara koji je posljedica FA raste sa životnom dobi. Prema rezultatima Framinghamskog istraživanja FA je uzrok moždanog udara u 1,5 % osoba u dobi od 50 do 59 godina i oko 23,5 % osoba u dobi od 80 do 89 godina. Nadalje, to je istraživanje pokazalo da osobe sa zatajenjem srca četiri puta češće obolijevaju od moždanog udara, a u osoba s FA moždani udar je pet puta češći o odnosu na opću populaciju iste dobi (tablica 1).

Tablica 2.

Čimbenici rizika za prvi moždani udar u starijih osoba

<i>Spol</i>
Moždani udar je češći u starijih muškaraca (dob 65 do 79 godina). U žena je češći u dobi iznad 80 godina (razina značajnosti 1A).
<i>Fibrilacija atrija</i>
Rizik od moždanog udara zbog fibrilacije atrija povećava se s dobi, čak i u osoba starijih od 80 godina (razina značajnosti 1B).
<i>Ishemijska bolest srca i zatajenje srca</i>
Srčano-krvožilne bolesti su čimbenik rizika u starijih ili čak vrlo starih osoba (razina značajnosti 2A).
<i>Stenoza karotidne arterije</i>
Stenoza karotidnih arterija je čimbenik rizika za moždani udar u starijih osoba, ali u osoba koje su starije od 80 godina (razina značajnosti 1A).
<i>Hiper- i dislipidemija</i>
Visoka razina kolesterola u plazmi je čimbenik rizika za nastanak moždanog udara u starijih, ali ne i u vrlo starih osoba (>80 godina)(razina značajnosti 2A).
<i>Arterijska hipertenzija</i>
Arterijska hipertenzija je bitni čimbenik rizika za moždani udar u pacijenata koji su mlađi od 80 godina, a manje bitni čimbenik rizika u starijih od te dobi (razina značajnosti 1B).
<i>Metabolički sindrom</i>
Metabolički sindrom je bitni nezavisni čimbenik rizika za akutni ne-embolijski moždani udar u starijih osoba (razina značajnosti 3B).
<i>Adiponektin</i>
Adiponektin nema bitnije značenje u etiologiji moždanog udara starijih osoba (razina značajnosti 3B).

[Razinu značajnosti utvrdio je Centar za medicinu utemeljenu na dokazima, Oksford, VB (<http://www.cevim.net/>)]

Unatoč čvrstim dokazima o visokoj učestalosti stenozе karotidnih arterija u starijih osoba, ta je pojava slabo istražena u bolesnika starijih od 80 godina koji su imali TIA ili moždani udar. U vrlo starih bolesnika može se uspješno napraviti angioplastika karotidnih arterija ili postaviti stent. U toj dobnoj skupini učestalost i ishod od moždanog udara slični su kao u mlađih (<65 godina) i starijih osoba (65 do 79 godina). U istraživanju *the Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems* (CaRESS) utvrđen je veći rizik od smrti, moždanog udara ili IM u osoba mlađih od 80 godina nakon endarterektomije u odnosu na angioplastiku ili postavljanje stenta u karotidnu arteriju. Naprotiv, u osoba starijih od 80 godina nije utvrđena veza između tih postupaka, smrti, moždanog udara i IM (21).

Hemoragijski i ishemijski moždani udar važno je razlikovati i zbog njihove veze s UK koja je u obliku slova U. To znači da je visoka razina UK u vezi s povećanim rizikom od ishemijskog, a niska razina UK je poveza-

na s hemoragijskim moždanim udarom. Krvarenje u mozak je vjerojatno jedini važan uzrok smrti povezan s niskim razinama UK u plazmi, što je utvrđeno i u istraživanju MRFIT. U tom istraživanju ispitana je učestalost krvožilnih događaja u 350.977 muškaraca koji su bili u dobi između 35 i 57 godina. Učestalost hemoragijskog moždanog udara bila je tri puta češća u muškaraca s  $UK < 4,14$  mmol/L u usporedbi s muškarcima koji su imali višu razinu UK u plazmi. U mlađih žena i muškaraca nije utvrđena veza između razine UK i krvarenja u mozak (14). *The Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group* pronašla je da se rizik hemoragijskog moždanog udara povećava za 1,27 sa svakim smanjenjem UK od 0,6 mmol/L.

#### *Liječenje dislipidemije u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega, dijaliziranih i transplantiranih bolesnika – prevencija moždanog udara*

Većina bolesnika s KBB umre zbog srčano-krvožilnih bolesti, a ne zbog bubrežnog zatajenja. Patofiziologija srčano-krvožilnih bolesti u završnom stadiju bubrežnog zatajenja je višeznačna, a uključuje koronarnu bolest, kardiomiopatiju uzrokovanu aterosklerozom (hipertrofija ili dilatacija lijeve klijetke), te povišen rizik za iznenadnu srčanu smrt zbog zloćudnih aritmija. Tradicionalni čimbenici rizika za srčano-krvožilne bolesti ne objašnjavaju značajno povišeni rizik srčanih bolesti i smrtnosti u bolesnika s KBB. Ostali čimbenici rizika za srčano-krvožilne bolesti u toj populaciji su: oksidativni stres, upala, inzulinska rezistencija, dislipidemija, anemija i poremećaj metabolizma minerala (kalij, kalcij i fosfor) (8). Statini mogu ublažiti neke poremećaje (dislipidemiju, oksidativni stres i upalu). Terapija statinima također dovodi do poboljšanja glomerularne filtracije. Statini (inhibitori HMG-CoA reduktaze) su najpropisivaniji lijekovi u liječenju hiperkolesterolemije. Oni primarno inhibiraju jetrenu biosintezu kolesterola putem inhibicije HMG-CoA reduktaze. Ciljni učinak terapije statinima je sniženje serumske razine ukupnog i LDL kolesterola, umjereno smanjenje razine triglicerida i umjereno povišenje razine HDL-a. Pleiotropni učinci statina su smanjenje proteinurije, protuupalno djelovanje i smanjenje fibroze u stanicama tubula. Terapija inhibitorima HMG-CoA reduktaze povezana je s usporavanjem procesa ateroskleroze i smanjenjem srčano i moždano-krvožilnih incidenata. Povoljan učinak statina na razini endotela očituje se u stabilizaciji aterosklerotskog plaka, a u nekim slučajevima i njegovom regresijom. Postoje još neki čimbenici za razvoj srčano-žilnih bolesti u bolesnika s KBB kao što su: (a) povišena razina paratiroidnog hormona, (b) povišen umnožak kalcija i fosfora i (c) povišene vrijednosti upalnih parametara kao što su CRP i homocistein. Bolesnici s nefrotskim sindromom imaju povišene razine ukupnog i LDL kolesterola u usporedbi s bole-

snicima kod kojih je proteinurija ispod nefrotskog ranga. Istraživanja su pokazala da rano agresivno liječenje dislipidemije u bolesnika s KBB može imati učinka, ali se smanjuje napredovanjem bolesti odnosno u uremiji (22).

Prema rezultatima nedavno objavljene studije SHARP, Simvastatin/ezetimib snižava razinu LDL-a, ali nema značajnog utjecaja na sniženje pobola i smrti od srčano-krvožilnih bolesti u pacijenata koji su liječeni hemodijalizom (23). U studiji AURORA praćeni su bolesnici sa završnim stadijem bubrežnog zatajenja koji su tijekom 3 mjeseca liječeni hemodijalizom. Pokazano je da rosuvastatin snižava razinu LDL-a, ali nema značajan učinak na razvoj koronarne bolesti. Uočen je vrlo mali porast incidencije hemoragijskog moždanog udara u skupini bolesnika liječenih rosuvastatinom. Serumska vrijednost kolesterola i LDL-a povezuje se s razvojem ateroskleroze i progresije kronične srčano-krvožilne bolesti u općoj populaciji. S druge strane smanjenje ukupnog i LDL kolesterola u dijaliziranih bolesnika nije pokazala učinak na smanjenje pobola i smrti od srčano-krvožilnih bolesti. Nije dokazana poveznica između serumskog kolesterola, njegovog smanjenja, uporabe statina i smanjenja incidencije srčano-krvožilnih bolesti u bolesnika na dijalizi ili na usporavanje napredovanja kronične bubrežne bolesti (24). Svi statini imaju sličnu podnošljivost i nuspojave. Povišenje jetrenih enzima u 1 % do 2 % bolesnika obično je povezano s dozom statina. Mialgije, miopatije i rabdomioliza su učestalije u bolesnika s KBB ili onih s presađenim bubregom. Navedene nuspojave također su ovisne o dozi, ali mogu biti potaknute i istodobnim uzimanjem drugih lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma p-450. Poseban oprez potreban je prilikom istodobnog uzimanja statina u kombinaciji s fibratima, ciklosporinom, antifungicima na bazi azola ili varfarinom, jer se oni metaboliziraju u jetri preko citokroma p-450 - (CYP)3A4. Jedini statin čiji metabolički put u jetri zaobilazi navedeni CYP 3A4 je fluvastatin koji se metabolizira putem CYP2C9 i na taj način ne interferira s uzimanjem drugih lijekova (25). Stariji bolesnici s KBB imaju povišen rizik razvoja nuspojava i upravo je zbog toga njima potrebno statine propisivati u niskim dozama.

Dislipidemija je značajan čimbenik rizika za razvoj koronarne bolesti u osoba s transplantiranim bubregom. Profil lipida u bolesnika s transplantatom obično sadrži povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, triglicerida, LDL-a, lipoproteina bogatih trigliceridima, apo-B, apoC-III i snižene vrijednosti HDL-a. Dio profila lipida u tih bolesnika nastaje još tijekom KBB. Imunosupresivni lijekovi doprinose dislipidemiji i vodeći su čimbenik rizika nastanka dislipidemije. Takrolimus u usporedbi s ciklosporinom ima manji učinak na porast razine serumskog kolesterola. Nakon prevo-



đenja bolesnika s ciklosporina na takrolimus unutar 6 mjeseci dolazi do sniženja razine ukupnog kolesterola, triglicerida i LDL-a, dok razina HDL ostaje ista. Sirolimus i everolimus (mTOR inhibitori) povećavaju učestalost hiperlipidemije. Porast razine kolesterola ovisan je o dozi mTOR inhibitora. Srčano-krovožilne bolesti ne samo da su vodeći uzrok smrti tih bolesnika već su i uzrok gubitka presatka. Terapija statinima značajno smanjuje razinu kolesterola u bolesnika s transplantatom. Tijekom istodobne terapije fluvastatinom i ciklosporinom nisu primijećene znatnije varijacije u koncentraciji ciklosporina u odnosu na bolesnike koji u terapiji nisu uzimali fluvastatin, što se povezuje s ranije spomenutim različitim putevima metaboliziranja u jetri (26). Dvojbene su rezultati istraživanja uzročno posljedične veze između statina i akutnog odbacivanja presatka. Prema nedavno objavljenim meta-analizama nije se uspjelo dokazati da statini snižavaju rizik za akutno odbacivanje presatka. Prema rezultatima studije ALERT, fluvastatin (40 to 80 mg/dan) kod primaoca presatka snižava postotak naglih srčanih smrti i infarkta miokarda, ali u usporedbi s placebom nema učinak na ukupnu smrtnost (27).

## ZAKLJUČCI

Učinak povišenih razina kolesterola u krvi na učestalost moždanog udara je manji od njegovog učinka na bolest koronarnih arterija. Prikupljeni dokazi ukazuju da je kolesterol važan čimbenik rizika za ishemijski moždani udar osobito zbog ateroskleroze velikih arterija i embolija koje su posljedica bolesti srca. Grubi dokazi ukazuju da upotreba statina smanjuje rizik ishemijskog moždanog udara i smanjuje napredovanje bolesti ekstrakranijskih karotidnih arterija u odraslih koji imaju ili nemaju simptomatsku KBS. Ti pripravci također značajno smanjuju rizik ozbiljnih srčanih događaja. Stoga, liječenje statinima ima mogućnost smanjiti rizik ishemijskih događaja (IM i ponavljajući moždani udar) među bolesnicima s asimptomatskom stenozom karotida, TIA-om ili prethodnim ishemijskim moždanim udarom. Statine bi trebalo propisivati bolesnicima s pridruženom simptomatskom KBS i moždano-krovožilnom aterosklerozom. Korist ovih lijekova u osoba koje su imale moždani udar, a nemaju i KBS nije jasna. Uloga statina u liječenju bolesnika s moždanim udarom koji nije posljedica ateroskleroze nije poznata. Uporaba statina mora biti vezana uz odgovarajuću dijetu i kontrolu drugih čimbenika rizika. Oni su gotovo potpuno potisnuli iz uporabe druge lijekove za snižavanje kolesterola. Njihovu upotrebu treba ograničiti na one bolesnike koji ne mogu uzimati statine ili kao dodatak inhibitorima reduktaze HMG-CoA. Potrebna su dodatna istraživanja uloge lipida u moždano-krovožilnim bolestima. Između ostalog treba od-

govoriti na pitanje o vezi između sniženog kolesterola i povećane incidencije hemoragijskog moždanog udara. Nova otkrića u neurogenetici daju mogućnost otkrivanja osoba s posebnim genetskim polimorfizmima koji mogu međudjelovati s čimbenicima rizika u prehrani kao što je kolesterol u hrani. Otkrivanje osoba s visokim, genetski uvjetovanim rizikom, u velikoj bi mjeri pospješilo prevenciju moždanog udara.

## LITERATURA

1. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGrua TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2006; 113: e873-923.
2. Nasrallah JE, Adams HP. Lipids and stroke. U: *Stroke prevention*, 1<sup>st</sup> edition. Norris JW, Hachinski V, ed. Oxford: Oxford University Press, 2001, 66-91.
3. Demarin V, Lovrenčić-Huzjan A, Trkanjec Z, Vuković V, Šerić V, Vargek-Solter V, Šerić V, Lušić I, Kadojić D, Bielen I, Tuškan-Mohar L, Aleksić-Shisabi A, Dikanović M, Hat J, De Syo D, Lupret V, Kalousek M, Beroš V. Recommendations for Stroke Management 2006 Update. *Acta Clin Croat* 2001; 40: 127-54.
4. Grotta JC, Yatsu FM, Pettigrew LC i sur. Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology* 1989; 39: 1325-31.
5. Hodis HN, Mack WJ, Dunn M, Liu C, Selzer RH, Krauss RM. Intermediate-density lipoproteins and progression of carotid arterial wall intima-media thickness. *Circulation* 1997; 95: 2022-6.
6. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *PNAS* 2003; 100: 1201-6.
7. Rački S, Vujičić B, Bubić I i sur. Kliničko značenje sindroma pothranjenosti, upale i ateroskleroze u bolesnika na redovitoj hemodijalizi. *Medicina Fluminensis* 2010; 46: 519-32.
8. Kes P, Brunetta B. Poremećaji lipida u kroničnom zatajenju bubrega, nefrotskom sindromu i dijalizi. U: Reiner Ž, ur. *Prevenција ateroskleroze. Novi čimbenici rizika*. Zagreb: HAZU, Z i B Mladost d.o.o., 2002, 57-71.
9. Krolewski AS, Warram JHG, Christlies AR. Hypercholesterolemia-A determinant of renal function loss and death in IDDM patients with nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S125-S31.
10. Ratković-Gusić I, Kes P, Bašić-Kes V. Disturbances of phosphate balance: Hypophosphatemia. *Acta clin Croat* 2004; 43: 67-73.
11. Kronenberg F, Lingenhel A, Neyer U i sur. Prevalence of dyslipidemic risk factors in hemodialysis and CAPD patients. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S113-S6.



12. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I. Utječu li promjene u koncentraciji lipoproteina plazme na nastanak kalcifikata u koronarnim arterijama bolesnika sa završnim stadijem kroničnog zatajenja bubrega? *Medicina Fluminensis* 2010; 46: 482-8.
13. Bašić-Jukić N, Kes P. Novi imunosupresivi u transplantaciji bubrega. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 361-4.
14. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor interventional trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-10.
15. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
16. Levy PJ, Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, Hertzler NR. Carotid endarterectomy in adults 50 years of age and younger: A retrospective comparative study. *J Vasc Surg* 1997; 25: 326-31.
17. Davis BR, Vogt T, Frost PH i sur. Risk factors for stroke and type of in persons with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *Stroke* 1998; 29: 1333-40.
18. Markus HS, Kapadia R, Sherwood RA. Relationship between lipoprotein  $\pm$  and both stroke and carotid atheroma. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 360-5.
19. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO i sur. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein (a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997; 96: 1390-7.
20. Christopher R, Kailasanatha KM, Nagaraja D, Tripathi M. Case-control study of serum lipoprotein a. and apolipoproteins A-I and B in stroke in the young. *Acta Neurol Scand* 1996; 94: 127-30.
21. Zarins CK, White RA, Diethrich EB, Shackelton RJ, Siami FS. Carotid revascularization using endarterectomy or stenting systems (CaRESS): 4-year outcomes. *J Endovasc Ther* 2009; 16: 397-409.
22. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
23. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160: 785-94.
24. Wanner C, Karne V, Marz W. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
25. Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Invest Drugs* 2010; 11: 323-32.
26. Holdaas H, Hagen E, Asberg A i sur. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between fluvastatin XL and cyclosporine in renal transplant recipients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 163-71.
27. Holdaas H, Fellstro MB, Jardine AG i sur. Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.

## SUMMARY

### DYSLIPIDEMIA AND STROKE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

P. KES, V. BAŠIĆ-KES<sup>1</sup>, V. FURIĆ-ČUNKO, I. MESAR and N. BAŠIĆ-JUKIĆ

*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb University Hospital Center, Department of Internal Medicine and <sup>1</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Altered lipid and lipoprotein metabolism occurs in patients with chronic kidney disease (CKD). Dyslipidemia persists in patients on chronic hemodialysis or peritoneal dialysis and even in renal transplant recipients, and contributes to accelerated atherosclerosis but may also contribute to the progression of kidney disease as well. The etiologies of altered lipid profile in patients with CKD, dialysis, and renal transplant recipients are complex because there are profound changes in the structure and function of lipoprotein and lipid molecules, which lead to accelerated atherosclerosis, cardiovascular disease and stroke. Cardiovascular disease and stroke are the major cause of morbidity and mortality in patients with impaired renal function. In this review, the pathogenesis and treatment of CKD-induced dyslipidemia are discussed. Studies on lipid abnormalities in predialysis, hemodialysis and peritoneal dialysis patients are analyzed. In addition, results of the studies that tested the effects of hypolipidemic drugs on stroke morbidity and mortality in patients with CKD are reported.

**Key words:** dyslipidemia, chronic kidney disease, stroke, hemodialysis, peritoneal dialysis, renal transplantation