

Statinlerin Böbrek İşlevleri Üzerine Etkisi

The Effects of Statins on Renal Functions

Caner Çavdar¹, Özkan Güngör², Taner Çamsarı¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İzmir

ÖZET

Lipid metabolizması ile ilgili bozukluklar süregelen böbrek hastalıklarının oluşumunda ve ilerlemesinde önemli bir yere sahiptir. Statinler kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzimi inhibe ederek kolesterol düzeyini düşürmekte ve aterosklerotik hastalığın her türlü klinik riskini azaltmaktadır. Statinlerin renal hemodinami, endotel fonksiyonu üzerine olan yararlı etkileri, monosit göçünü engellemeleri, mezenşiyal hücre çoğalmasını, matris yoğunlaşmasını önlemeleri ve plak stabilitesini sağlamaları sonucunda süregelen böbrek hastalıklarının ilerlemesini yavaşlattıkları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu derlemede statin tedavisinin olumlu etkilerinin patogenezi incelenmiş ve statin tedavisinin böbrek işlevleri üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmalar özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: statin, dislipidemi, böbrek işlevleri

ABSTRACT

Lipid metabolism disorder results in progression of chronic renal disease. Statins inhibit HMG-CoA reductase, that catalyzes the rate-limiting step in cholesterol biosynthesis and statins also decrease clinical risks related with atherosclerosis. In addition to lipid-lowering effects, a multitude of potentially renal protective effects are being ascribed to statins in recent reports, including improved endothelial function, increased plaque stability, decreased monocyte migration, decreased mesangial matrix proliferation, and improved circulation.

In this review, the pathogenesis of beneficial effect of statins are well examined and we present the reports which were investigated the effects of statins on renal functions.

Keywords: statins, dislipidemia, renal functions

2005;14 (3) 103-107

Statinler; kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3 metil-glutaril-koenzim A'yı inhibe ederek etki gösterirler (1). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyini azaltan en etkili ve pratik ilaçlardır. Kolesterol sentezinin azalması karaciğerin kolesterol içeriğini azaltmakta ve serum LDL kolesterol düzeylerini düşüren LDL reseptörlerinin üretimine neden olmaktadır (2). Statinlerin koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü (MI), inme ve periferik arter hastalığı riskinde azalma sağladıkları bilinmektedir (3,4). Statin tedavisi aterosklerotik hastalığın her türlü klinik riskini azaltmaktadır. Uygulaması kolay, hasta toleransı çok iyidir; ilaç etkileşimi az olup güvenilirdir (5).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında lipid metabolizması ile ilgili bozukluklar sık görülür.

LDL, trigliserid, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) yüksekliği, yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein (HDL) düşüklüğü ve lipoprotein(a) yüksekliğine sık rastlanır. Dislipidemi proteinürik hastalarda daha sık görülür. Lipid anormallikleri kronik böbrek hastalarında normal popülasyona göre kardiyovasküler hastalık oranlarında daha fazla artışa neden olmaktadır ve dislipidemiler kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesine yol açar (6). Bilindiği gibi, ATP III kriterlerine göre risk faktörü olan hastalarda LDL düzeyinin 100 mg/dl'nin altındaki, yüksek riskli hastalarda ise 70 mg/dl'nin altındaki değerler hedeflenmiştir. Apo B yüksekliği diyabetik ve diyabetik olmayan popülasyonda böbrek işlevlerini kötüleştirir. Deneysel çalışmalar statinlerin böbrek hastalıklarının ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir (7).

Statinlerin Olumlu Etkilerinin Nedenleri

Statinlerin olumlu etkileri 4 başlık altında toplanabilir.

Yazışma adresi: Prof. Dr. Taner Çamsarı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir

Tel: 0 (232) 412 37 60

Faks: 0 (232) 412 37 60

E-posta: taner.camsari@deu.edu.tr

1. Statınler ve hücre proliferasyonu: Mezenjiyal hücre proliferasyonu platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor 1 (IGF1) ve insülin gibi çeşitli faktörlerden etkilenir; in vitro çalışmalarda statınlerin mezenjiyal hücre artışını ve hücreler arası sinyal iletimini azalttıkları ve tbloin-terstisyel inflamasyonu gerilettikleri, böylece böbrekteki hasarlanmayı azalttıkları belirtilmektedir (8).

2. LDL oksidasyonu üzerine olan etkileri: KAPS alışmasında (Kuopio Atherosclerosis Protect Study) 3 yıllık 40 mg pravastatin tedavisi ile LDL lipoproteinlerinin oksidatif direncinin arttığı gösterilmiştir. Genel olarak veriler statınlerin dokudaki antioksidan kapasiteyi değiştirmediği, ancak plazmadaki antioksidan kapasiteyi artırdığı yönündedir (9).

3. Antiinflamatuvar etkileri: Statınlerin plazma ve arter duvarında LDL kolesterolü azaltan güçlü etkileri yanında inflamatuvar uyarıları azaltan lipid düşürücü etkileri de vardır. Arter duvarında inflamasyon, aterosklerozun ilerlemesinde ve klinik koroner sendromların gelişmesinde çok önemli rol oynamaktadır. Arter duvarına girdiği zaman LDL kolesterol kolaylıkla oksitlenir ve inflamasyonun güçlü bir uyarıcısı haline gelir. Oksitlenmiş LDL damar duvarında nitrik oksiti tktirir ve bu da nükleer faktör betanın aktivasyonu ve proinflamatuvar genlerin üretimine neden olur. Proinflamatuvar sitokin, kemokin, adezyon molekülleri ve büyüme faktörlerinin üretimini artırır; plak içinde çeşitli hücreler üzerinde CD40/CD40 ligand oluşumunu tetikler. Bu oluşum inflamasyonu tetikleyerek hücre aracılığıyla oluşan immün yanıtları artırır ve aterosklerozu kolaylaştırır (10,19).

4. Statınlerin oksidan stres üzerine etkileri: Oksidatif stres aterogenezin oluşumunda önemli bir yere sahiptir. Endotel işlev bozukluğu kardiyovasküler hastalıkların oluşum, ilerleme ve prognozunda önemli bir yer tutar. Hipertansiyon, diabetes mellitus (DM) gibi hastalıklar, yaş, cinsiyet, sigara içimi ve hiperkolesterolemi endotel işlev bozukluğunda oldukça önemlidir. Oksidan stres de endotel işlevlerini etkiler. LDL kolesterol oksidasyonu endotel işlev bozukluğunda kritik bir noktaya sahiptir (20).

Endotel işlev bozukluğu sonrasında nitrik oksit salınımı azalır, köpük hücre oluşumu artar ve plak stabilizasyonu bozulur (11). Okside LDL düzeylerinin yüksek olması sonunda monosit infiltrasyonu, düz kas hücre proliferasyonu, inflamasyon ve trombusa eğilim artar. Sonuç olarak da son dönem böbrek yetmezliği, DM, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı görülme riski artar.

Statınlerin Böbrek İşlevleri zerine Olan Etkileri ile İlgili alışmalar

Statınlerin böbrek işlevleri üzerine olan etkilerini araştıran çalışmaları  bölümde incelemek daha doğru olacaktır.

1. Kreatinin klirensi normal olan hastalarda: Yapılan çalışmalarda statınlerin olumlu etkileri gözlenmiştir. Finland Helsinki Heart Study'de 2702 hiperkolesterolemik, normal kreatinin klirensli birey 5 yıl boyunca periyodik kontrollerle takip edilmiş ve 5 yıl sonunda 30 hastada böbrek işlevlerinin kötüleştiği ve bu hastaların diğerlerine göre daha yüksek kolesterol oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (12). Physicians Health Trial'da 4483 kişi 14 yıl boyunca izlenmiş ve 134 kişide (%3) serum kreatinin düzeyinin yükseldiği ve bunun kolesterol düzeyi 240 mg/dl'den yüksek olanlarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (13). Bir diğer çalışmada diyabetik olmayan 56 kronik glomerülonefrit hastası ele alınmış, hastaların 27'si hipertansif olup 1 gram/günün üzerinde proteinrileri tespit edilmiştir. Hastalara 1 yıl boyunca 40 mg/gün atorvastatin tedavisi verilmiş ve 1 yıl sonunda hastaların kan başınları ve proteinrilerinde belirgin azalma olduğu görülmüştür (6). Çok merkezli ve geniş kapsamlı bir diğer çalışmada da 45-64 yaş arasındaki 12 728 olgu 2 yıl boyunca izlenmiş, 2 yıl sonunda 191 kişide kreatinin değerlerinde 0.4 mg/dl'den daha fazla artma olduğu ve bu kişilerin daha yüksek trigliserit ve daha düşük HDL düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (14).

Başka bir ikincil koruma çalışması olan GRACE çalışmasında 40 mg atorvastatin serum LDL seviyesi yüksek olan hastalarda kullanılmış, çalışmanın yan kolu olarak hastaların kreatinin klirensi takip edilmiş ve ortalama 77 ml/dk olarak saptanmıştır. Otuz altı aylık izlemede atorvastatin kullanılan grupta kreatinin klirensinde %12 artış görülürken, plasebo alan grupta %5.2'lik azalma gözlenmiştir. Kreatinin klirensi üzerine ortaya çıkan etkinin 6. haftada ortaya ık-maya başladığı, söz konusu etkinin doz bağımlı olduğu ve daha düşük klirensli olan grupta daha fazla ortaya çıktığı tespit edilmiştir (15).

4483 olgunun ele alındığı çok merkezli bir çalışmada 1982-1986 yılları arasında inceleme yapılmıştır. Daha önceden kardiyovasküler hastalığı olan, kanser, karaciğer ve böbrek rahatsızlığı bilinen olgular dışlanmış ve serum kreatinin düzeyi 1,5 mg/dl'nin altında ve klirensi 55 ml/dk'nın üzerinde

olanlar çalışmaya dahil edilmiştir. On dört yıl sonunda 134 hastada (%3) kreatinin düzeyinde yükselme ve 244 (%5,4) hastada kreatinin klirensinde azalma saptanmıştır. Yapılan çalışmada total kolesterol, LDL yüksekliği, total kolesterol/HDL oranının artması ve HDL düşüklüğünün böbrek işlevlerinin kötüleşmesinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (13).

2. Düşük kreatinin klirensine sahip hastalar-da: Düşük klirens hastalarında yapılan statin çalışmalarında da olumlu sonuçlar alınmıştır. Bianchi ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan ve proteinürisi bulunan halihazırda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve/veya anjiyotensin reseptör blokleri ile tedavi edilen 56 hastayı araştırmaya almışlardır. Hastaların bir grubuna 40 mg atorvastatin verilirken, diğer gruba lipid düşürücü tedavi verilmemiş ve 1 yıl takip neticesinde statin verilen grupta mikroalbuminüride anlamlı azalma gözlenirken, kreatinin klirensi her iki grupta da 1 yıl içinde farklılık göstermemiştir (6).

4519 hiperlipidemik ve MI hikâyesi bulunan hastanın alındığı CARE çalışmasında plasebo ile 40 mg pravastatin karşılaştırılmıştır. Çalışmada kreatinin klirensi 60 ml/dk'nın altında olan 690 hasta alt grup olarak incelenmiştir. Bu grupta pravastatin tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında böbrek işlevleri üzerine ek bir yararının olmadığı fakat daha düşük kreatinin klirensine sahip olan hastalar baz alındığında (kreatinin klirensi 50 ml/dk'nın altında, $p=0.07$; kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında, $p=0.0001$) pravastatinin böbrek fonksiyonlarını korumada plaseboya kıyasla anlamlı yarar sağladığı gözlenmiştir. Pravastatin proteinürisi olan hastalarda proteinürisi olmayanlara kıyasla daha fazla koruyucu etki göstermiştir (16).

3. Hemodiyaliz hastalarında: Yapılan statin çalışmalarında daha çok statinlerin pleotropik etkileri üzerinde durulmuştur. Altmış iki hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada kolesterol düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde, yaş ortalaması 61 olan 62 hasta ele alınmıştır. 20 mg simvastatin tedavisi 8 hafta süreyle uygulanmış ve statin tedavisinin C-reaktif protein (CRP), serum albumin ve kolesterol düzeyine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonunda kolesterol düzeyi 232 ± 25 mg/dl'den 165 ± 35 mg/dl'ye ve CRP düzeyi 0.23 mg/dl'den 0.12 mg/dl'ye gerilemiş, albumin düzeyi ise 3.4 ± 0.3 gr/dl'den 3.6 ± 0.4 gr'a yükselmiştir (17).

Aralık 2000-Mayıs 2001 arasında yapılan bir diğer çalışmada, 62 hiperkolesterolemik hemodiyaliz hastası ele alınmıştır. Bu çalışmada statinlerin inflamasyon ve koagülasyon sistemleri üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 62 olup erkek/kadın oranı 18/44'tür. Hastaların yarısı 20 mg simvastatin ile 8 hafta tedavi edilmiş, diğer 31 hasta ise kontrol grubu olarak seçilmiştir. Elli sekiz hasta çalışmayı tamamlamış ve 8 hafta sonunda kontrol grubunda önemli bir değişiklik yokken, tedavi alanlarda total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol düzeyleri azalmış, serum albumini artmış, prealbumin ve D-dimer düzeyleri ise değişmemiştir. Albumin hemodiyaliz hastasında malnütrisyon ya da inflamasyon durumlarında azalır. Bu çalışmada simvastatin tedavisinin inflamasyonu azaltarak albumin düzeyini yükselttiği gösterilmiştir (18).

Sonuç olarak, statin tedavisinin böbrek işlevleri üzerine birçok olumlu etkisi olduğu görülmektedir. Statinlerin kronik böbrek yetmezliğinde kullanımları renal hemodinami, endotel fonksiyonu üzerine olan yararlı etkileri, monosit göçünü engellemeleri, mezengeyal hücre çoğalmasını ve matriks yoğunlaşmasını engellemeleri gerekçesine dayanmaktadır. Statinlerin kronik böbrek hastalığında kullanılmasına dair net kanıtlar olmasa da, bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı biliniyor olması bile statin kullanımı için geçerli bir neden olabilir (17).

Kaynaklar

1. Endo A. The discovery and development of HMG-Co A reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569-82.
2. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL. Mevlonin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;150:1313-9.
3. La Rosa JC, He J, Vuupturi S. Effect of statins on risk of coronary disease; metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340-6.
4. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
5. Türk Kardiyoloji Seminerleri; Cilt 3, Sayı:5, 615.
6. Stefano Bianchi, Roberto Bigazzi, Alberto Caiazza. a C, Prospective Study of the Effect on Proteinuria and progression of kidney Disease. *AJKD*, Vol 41, No:3, 2003:565-570.
7. Yang WQ, Song NG, Ying SS, et al. Serum lipid concentrations correlate with the progression of chronic renal failure. *Clin Lab Sci* 1999;12:104-108.
8. Oda H, Keane WF. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney Int Suppl* 71 :S2-S5,1999.
9. Davignon J. Methods and endpoint issues in clinical development of lipid acting agents with pleiotropic effects. *Am J Cardiol* 81: 8A:17 F-23 F, 1988.
10. Schonbeck U, Libby P. CD40 signalling and plaque instability. *Circ Res* 2001;89:1092-1103.

11. Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiov Research* 1999;41:402-17.
12. Mantarri M, Tiula E, Alikoski T. Effect of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995;26:670-675.
13. Schaeffner E, Kurth T, Curhan G. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2084-2091.
14. Muntner P, Coresh J, Smith JC. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney International* 2000, Vol. 58, 293-301.
15. Carruthers KF, Dabbous OH, Flather MD, Starkey I, Jacob A, Macleod D, Fox KA. Contemporary management of acute coronary syndromes: does the practice match the evidence? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2005 Mar; 91(3):290-8.
16. Ridcker PM, Rifai N. Long term effects of pravastatin on plasma concentration of CRP (CARE study); *Circulation* 1999; 100:230-235.
17. Afzalı B, Haydar A, Vınen K. Beneficial effects of statins for patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrology* 2004;15:2161-2168.
18. Chang J, Yang WS, Min WK. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *AJKD* 2002;Vol 39;No 6:1213-1217.
19. Koh KK. Effects of statins vascular wall: Vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiov Research* 2000;47: 648-57.
20. Yoshino G, Hirano T, Kazumi T. Fluvastatin increases LDL particle size and reduces oxidative stress in patients with hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2003; Vol.10, No 6: 343-347.