

Je možná prevencia vzniku či progresie diabetickej nefropatie pomocou PPAR-alfa agonistov?

J. Murín

Súhrn

Prognóza diabetikov okrem iného významne závisí od prítomnosti diabetickej nefropatie. Práca sa tu sústreďuje na liečbu diabetickej dyslipidémie pomocou PPAR alfa agonistov a poukazuje na to, ako táto liečba priaznivo ovplyvňuje (pozdržuje) vývoj diabetickej nefropatie. Asi u tretiny diabetikov sa podľa klinickej štúdie UKPDS vyvíja v priebehu ochorenia diabetická nefropatia. K hlavným rizikovým faktorom popri mnohých (napr. hypertenzia, hyperglykémia atď.) iných patrí i hyperlipidémia/dyslipidémia. Aktivovaný PPAR-alfa (peroxizómový proliferátorový receptor alfa) reguluje metabolizmus lipidov a významne moduluje zápal (aj v obličke). Upregulácia aktivity PPAR-alfa chráni obličku v experimentoch pred renálnym zlyhaním. A preto PPAR-alfa agonisty (a jedným z nich je aj fenofibrát) sú sľubnými liečebnými prostriedkami aj v prevencii a liečbe diabetickej nefropatie. Autor prináša informácie o priaznivých účinkoch fenofibrátu v tejto prevencii a liečbe diabetickej nefropatie: (a) úpravou dyslipidémie, a tým aj (b) inhibíciou zápalu v obličke, (c) redukciovú výskytu apoptózy renálnych buniek a (d) potlačením oxidatívneho stresu. Dve veľké klinické štúdie (FIELD a DAIS) preukázali priaznivé ovplyvnenie vývoja diabetickej nefropatie u diabetikov. Nuž nezabudnime u diabetikov využiť i túto liečbu dyslipidémie v prevencii a liečbe diabetickej nefropatie.

Kľúčové slová

diabetes mellitus – diabetická nefropatia – PPAR-alfa agonisty – fenofibrát

Summary

Is it possible to prevent development or progression of diabetic nephropathy using PPAR-alpha agonists? Prognosis of diabetic patients significantly depends also on the presence of diabetic nephropathy. The work focuses on the treatment of diabetic dyslipidemia using PPAR-alpha agonists, and shows how this treatment favourably influences (slows down) development of diabetic nephropathy. According to the UKPDS clinical study, diabetic nephropathy develops in approximately one third of diabetic patients during their disease. Among others (eg hypertension, hyperglycaemia, etc), the main risk factors also include hyperlipidemia/dyslipidemia. Activated PPAR-alpha (peroxisome proliferator alpha-receptor) regulates lipid metabolism, and significantly modulates inflammation (also in the kidney). Up-regulation of PPAR-alpha activity protects the kidney against renal failure in the experiments. Therefore, PPAR-alpha agonists (fenofibrate is one of them) are promising therapeutic preparations both in prevention and treatment of the diabetic nephropathy. The author provides information on favourable effects of fenofibrate in this prevention and treatment of diabetic nephropathy via: (a) adjustment of dyslipidemia, and hence (b) inhibition of kidney inflammation, (c) reduction of renal cell apoptosis incidence, and (d) suppression of oxidative stress. Two large clinical studies (FIELD and DAIS) have shown favourable impact on the diabetic nephropathy development in diabetic patients. Therefore, we should not forget to use this treatment of dyslipidemia both in prevention and treatment of diabetic nephropathy in diabetic patients.

Keywords

diabetes mellitus – diabetic nephropathy – PPAR-alpha agonists – fenofibrate

Diabetes mellitus (DM) je veľmi časté metabolické ochorenie so stúpajúcim trendom. Prognóza diabetikov významne závisí od (ne)prítomnosti diabetickej nefropatie. Ak je u diabetika neprítomná, treba jej vzniku zabrániť alebo jej vznik pozdržať, a ak je prítomná, je potrebné jej vývoj spomaliť. Zlepšime tým prognózu chorých. Rozbor vzniku a patogenéza diabetickej nefropatie sú podrobne rozobraté v inom článku [1],

kde som sa dotýkal aj princípov liečby. Tu sa chcem sústreďiť na liečbu dyslipidémie pomocou PPAR-alfa agonistov a priniesť informácie o vplyve tejto liečby na diabetickú nefropatiu.

V klinickej štúdií UKPDS sa v priebehu jej trvania (medián 15 rokov od diagnózy diabetu 2. typu, DM 2) preukázalo, že 38 % osôb (> 4 000 diabetikov) vyvinulo albuminúriu a 29 % vyvinulo renálne poškodenie (insuficienciu) [2].

Teda nefropatia patrí k častým a vážnym komplikáciám (nekontrolovaného) diabetu. A táto komplikácia je akcelératorom hlavne kardiovaskulárnej morbidity a mortality diabetikov [3].

K hlavným „rizikovým faktorom“ vzniku a progresie diabetickej nefropatie patrí hypertenzia. Ale viaceré klinické sledovania a štúdie preukázali, že aj chronická hyperlipidémia je rizikovým faktorom [4–8]. Vieme tu, teda v oblasti

dyslipidémie (obvykle aterogénnej dyslipidémie), liečebne zasiahnuť?

Aktivovaný peroxizómový proliferátorový receptor alfa (PPAR-alfa) reguluje metabolizmus lipidov a moduluje aj zápal [9,10], a tak nastanú tieto zmeny sérových lipidov – výrazná redukcia sérových triacylglycerolov (TG), mierna redukcia celkového LDL-cholesterolu a elevácia HDL-C [10,11]. Dôjde tiež k protizápalovému a antioxidantnému pôsobeniu [12]. Upregulácia aktivity PPAR-alfa hrá významnú úlohu v ochrane pred akútnym renálnym zlyhaním v experimentoch [13,14]. Keďže zápal, oxidatívny stres a dyslipidémia sú časťami dôsledkami renálnej dysfunkcie [15–17], tak PPAR-alfa agonisty by potom mohli byť sľubnými liečebnými prostriedkami aj v prevencii či liečbe diabetickej nefropatie.

K agonistom PPAR-alfa patrí i fenofibrát. U diabetickej (db/db) myši fenofibrát významne redukoval exkréciu albumínu močom a tento efekt bol doprevádzaný aj dramatickou redukciou glomerulárnej hypertrofie a mezangiálnej matrixovej expanzie. Okrem toho fenofibrát zlepšil aj inzulínovú rezistenciu a redukoval glomerulárne lézie spomínaných myši [18]. Aj klinické štúdie (napr. DAIS, FIELD) podporujú užívanie fenofibrátu v manažmente diabetickej nefropatie [19,20].

Dyslipidémia postihuje asi 50 % diabetickej DM 2 [21] a vzniká pravdepodobne vplyvom inzulínovej rezistencie (IR) [22,23]. IR akceleruje intracelulárnu hydrolýzu triacylglycerolov s výrazným uvoľňovaním neesterifikovaných mastných kyselín. Tieto sú dobrým substrátom (palivom) pečene a ich metabolizáciou v hepatocytoch sa vytvorí „diabetická dyslipidémia“ (nárast sérových TG a VLDL častíc, pokles HDL-C, nárast koncentrácie malých denzných LDL-C častíc) [24].

Hyperlipidémia je nezávislým rizikovým faktorom vzniku a progresie diabetickej nefropatie [7].

1. Renálne proteoglykány významne viažu LDL-C častice, a tým sa narušuje ich funkcia [25]. Heparan-sulfá-

tové proteoglykány sú súčasťou glomerulárnej bazálnej membrány a hrajú úlohu pri tzv. selektívnej permeabilite glomerulov [26], ktorá sa takto naruší, t.j. zvýši.

2. Akumulácia lipidov v obličkovom tkanive býva asociovaná s down-reguláciou expresie renálnych PPAR-alfa [27]. Vtedy sa akumulované lipidy v obličke stanú ľahšie toxickými (tzv. lipotoxicita) a prispievajú k renálnej inflamácii a k vzostupu krvného tlaku prostredníctvom aktivácie renálneho RAAS so zvýšením aj oxidatívneho stresu [27]. Teda nadmerná depozícia lipidov v obličke zhorší diabetickej nefropatie a podporí vývoj tubulointerstiálnej fibrózy [3]. A práve tu by mala byť aktivácia PPAR-alfa užitočná.

Aký je tu teda potenciál PPAR-alfa agonistov v liečbe diabetickej nefropatie? PPAR-alfa sú prítomné hlavne v pečeni, čreve a v obličke. Vyžadujú pre svoju činnosť aj iné nukleárne proteíny, včítane retinoidného X receptora (RXR). PPAR-alfa tvoria hetero-dimery s RXR, a potom sa viažu na príslušné génové miesta v DNK, a tak ovplyvnia priaznivo lipidický metabolizmus i inflamáciu [28–30]. Lipidický metabolizmus sa primárne ovplyvní v hepatocyte (nárastom metabolickej degradácie mastných kyselín), ale pokles zápalu v obličke súvisí hlavne s nižšou akumuláciou lipidov v obličke, čím sa potlačí obličkový zápal a zníži sa i efekt oxidatívneho stresu [31–34]. A „zápal“ v obličke býva hnacím motorom vzniku i progresie diabetickej nefropatie.

Liečba fenofibrátom (PPAR-alfa aktivátor) redukuje eleváciu sérových lipidov pri diabete, a tým inhibuje v obličke i zápalové deje (pokles renálnej expresie NFkappa B, pokles expresie PAI-1 aj ICAM, preukázané u potkanov) [35]. Iná experimentálna štúdia preukázala, že fenofibrát u diabetickej potkanov, živých tučnou stravou, redukoval výskyt apoptózy renálnych buniek a potlačil výskyt oxidatívneho stresu [36]. Teda fenofibrát redukuje glomerulárne i tubulointerstiálne obličkové poško-

denie spôsobené lipotoxicitou, a to urýchlením renálnej lipolýzy [37] prostredníctvom zvýšenej expresie lipolytických enzýmov.

Fenofibrát úpravou sérových lipidov zlepšuje endotelovú dysfunkciu (aj v cievnom obličkovom systéme), teda ponúka i vyššiu dostupnosť NO, čo je protektívnym faktorom pri vzniku diabetickej nefropatie [34,38,39].

Niekoľko klinických štúdií potvrdilo reno-protetívny potenciál fenofibrátu u diabetickej nefropatie.

1. Štúdia FIELD (Fenofibrate Intervention for Event Lowering in Diabetes) preukázala na veľkom počte diabetickej (9 795 osôb) nasledovné skutočnosti [40]:

- a) progresia albuminúrie v priebehu 5 rokov v ramene fenofibrátom poklesla o 15 %,
- b) jej reverzia k normoalbuminúrii bola v tomto ramene liečby o 16 % vyššia ako v placebovom ramene liečby a
- c) napriek miernemu zvýšeniu kreatinémie (reverzibilný efekt) bol tu pokles glomerulárnej filtrácie nižší [20].

2. Štúdia DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, trvanie 38 mesiacov) preukázala tiež redukcii albuminúrie [19].

Záverom môžeme zhrnúť predošlé informácie nasledovne. Dyslipidémia doprevádzajúca DM 2 je nezávislým rizikovým faktorom, popri hyperglykémii a hypertenzii, vzniku a progresie diabetickej nefropatie. Aktivácia PPAR-alfa reguluje metabolizmus lipidov a moduluje v obličke sprievodný zápal. Aktivácia PPAR-alfa upravuje sérové lipidy a obmedzuje akumuláciu lipidov v obličke, tým ju tiež ochraňuje pred lipotoxicitou. Je preto užitočné využiť potenciál fenofibrátov v tomto smere u diabetickej v prevencii a liečbe diabetickej nefropatie.

Literatúra

1. Murín J. Diabetická nefropatia – patogenéza a dôsledky. *Súč Klin Pr* 2013; 1: 24–26.

2. Retnakaran R, Cull CA, Thome KI et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes study 74. *Diabetes* 2006; 55(6): 1832–1839.
3. Rutledge JC, Ng KF, Aung HH et al. Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(6): 361–370.
4. Wang Z, Jiang T, Li J et al. Regulation of renal lipid metabolism, lipid accumulation, and glomerulosclerosis in FVB db/db mice with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(8): 2328–2335.
5. Balakumar P, Arora MK, Singh M. Emerging role of PPAR ligands in the management of diabetic nephropathy. *Pharmacol Res* 2009; 60(3): 170–173.
6. Balakumar P, Chakkarwar VA, Singh M. Ameliorative effect of combination of benfotiamine and fenofibrate in diabetes-induced vascular endothelial dysfunction and nephropathy in the rat. *Mol Cell Biochem* 2009; 320(1–2): 149–162.
7. Taneja D, Thompson J, Wilson P et al. Reversibility of renal injury with cholesterol lowering in hyperlipidemic diabetic mice. *J Lipid Res* 2010; 51(6): 1464–1470.
8. Kang AY, Park SK, Park SY et al. Therapeutic target achievement in type 2 diabetic patients after hyperglycemia, hypertension, dyslipidemia management. *Diabetes Metab J* 2011; 35(3): 264–272.
9. Guan YF, Breyer MD. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): novel therapeutic targets in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60(1): 14–30.
10. Plutzky J. Preventing type 2 diabetes and cardiovascular disease in metabolic syndrome: the role of PPARalpha. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4 (Suppl 3): S12–S14.
11. Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P et al. Fibrates and microvascular complications in diabetes – insight from the FIELD study. *Curr Pharm Des* 2009; 15(5): 537–552.
12. Olukman M, Sezer ED, Ulker S et al. Fenofibrate treatment enhances antioxidant status and attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp Diabetes Res* 2010; 2010: 828531.
13. Portilla D, Dai G, Peters JM et al. Etomoxir-induced PPARalpha-modulated enzymes protect during acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278(4): F667–F675.
14. Li S, Nagothu KK, Desai V et al. Transgenic expression of proximal tubule peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in mice confers protection during acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76(10): 1049–1062.
15. Farmer JA. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9(2): 162–168.
16. Hou X, Shen YH, Li C et al. PPARalpha agonist fenofibrate protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress and MAPK activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394(3): 653–659.
17. Wanner C, Krane V. Recent advances in the treatment of atherogenic dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34(4): 209–217.
18. Park CW, Zhang Y, Zhang X et al. PPARalpha agonist fenofibrate improves diabetic nephropathy in db/db mice. *Kidney Int* 2006; 69(9): 1511–1517.
19. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis* 2005; 45(3): 485–493.
20. Davis TM, Ting R, Best JD et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54(2): 280–290.
21. Vijayaraghavan K. Treatment of dyslipidemia in patients with type 2 diabetes. *Lipids Health Dis* 2010; 9: 144.
22. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR et al. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(3): 238–246.
23. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR et al. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(7): 1225–1236.
24. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5 (Suppl 1): S19–S27.
25. Thompson J, Wilson P, Brandewie K et al. Renal accumulation of biglycan and lipid retention accelerates diabetic nephropathy. *Am J Pathol* 2011; 179(3): 1179–1187.
26. Rops AL, van der Vlag J, Lensen JF et al. Heparan sulfate proteoglycans in glomerular inflammation. *Kidney Int* 2004; 65(3): 768–785.
27. Shin SJ, Lim JH, Chung S et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator fenofibrate prevents high-fat diet-induced renal lipotoxicity in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2009; 32(10): 835845.
28. DiRenzo J, Söderstrom M, Kurokawa R et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and retinoic acid receptors differentially control the interactions of retinoid X receptor heterodimers with ligands, coactivators, and corepressors. *Mol Cell Biol* 1997; 17(4): 2166–2176.
29. Latruffe N, Cherkaoui Malki M, Nicolas-Frances V et al. Peroxisome-proliferator-activated receptors as physiological sensors of fatty acid metabolism: molecular regulation in peroxisomes. *Biochem Soc Trans* 2001; 29(2): 305–309.
30. Rakhshandehroo M, Knoch B, Müller M et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. *PPAR Res* 2010; 2010: 612089.
31. Keane WF. Lipids and progressive renal failure. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(14): 420–424.
32. Keane WF. The role of lipids in renal disease: future challenges. *Kidney Int Suppl* 2000; 75: S27–S31.
33. Guijarro C, Keane WF. Effects of lipids on the pathogenesis of progressive renal failure: role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in the prevention of glomerulosclerosis. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22(1–3): 147–152.
34. Balakumar P, Chakkarwar VA, Krishan P et al. Vascular endothelial dysfunction: a tug of war in diabetic nephropathy? *Biomed Pharmacother* 2009; 63(3): 171–179.
35. Chen L, Zhang J, Zhang Y et al. Improvement of inflammatory responses associated with NF-kappa B pathway in kidneys from diabetic rats. *Inflamm Res* 2008; 57(5): 199–204.
36. Chung HW, Lim JH, Kim MY et al. High-fat diet-induced renal cell apoptosis and oxidative stress in spontaneously hypertensive rat are ameliorated by fenofibrate through the PPARalpha-FoxO3a-PGC-1alpha pathway. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 27(6): 2213–2225.
37. Tanaka Y, Kume S, Araki S et al. Fenofibrate, a PPARalpha agonist, has renoprotective effects in mice by enhancing renal lipolysis. *Kidney Int* 2011; 79(8): 871–882.
38. Zhao HJ, Wang S, Cheng H et al. Endothelial nitric oxide synthase deficiency produces accelerated nephropathy in diabetic mice. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(10): 2664–2669.
39. Prabhakar S, Starnes J, Shi S et al. Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(11): 2945–2952.
40. Keech A, Drury P, Davis TM et al. Protection against nephropathy with fenofibrate in type 2 diabetes mellitus: the FIELD study. *Circulation* 2009; 120: S419–S420.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava
jan.murin@gmail.com