

tanu) může být způsoben mj. větším dilatačním účinkem kombinace obsahující aliskiren na eferentní arterioli (Fisher et al., 2007), např. v důsledku účinnější a trvalejší blokády systému renin-angiotensin-aldosteron. Inhibitor reninu aliskiren může mít ve srovnání s inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II i další přídatné účinky. Může např. snižovat renální expresi nově objevených (pro)reninových receptorů (Feldman et al., 2007), jejichž aktivace stimuluje renální fibrózu. V modelu diabetické nefropatie u potkanů byl aliskiren více renoprotektivní než inhibitory ACE (Kelly et al., 2007).

Aliskiren tak představuje po dlouhé době velkou naději na zvýšení renoprotektivního účinku, kterého v současné době dosahujeme u pacientů s chronickým onemocněním ledvin léčbou inhibitory ACE či blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II.

Literatura

- Bakris GL, Ruilpe L, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007;72:879–885.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927.
- De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–2320.
- Feldman DL, Jin L, Xuan H, et al. Effect of the direct renin inhibitor (DRI) aliskiren on renal gene expression of pro-fibrotic molecules in experimental hypertensive diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:168A.
- Fisher ND, Hollenberg NK. Unprecedented renal responses to direct blockade of the renin-angiotensin system with aliskiren, a novel renin inhibitor. *Circulation*, 2007;116(Suppl. II):556.
- Kelly DJ, Zhang Y, Moe G, et al. Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007;50: 2398–2404.

Aktivní cvičení zvyšuje akutní anabolický efekt intradialytické perorální nutriční suplementace

Majchrzak KM, Pupim LB, Flakoll PJ, Ikizler TA. Resistance exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic oral nutritional supplementation. *Nephrol Dial Transpl* 2008;23:1362–1369.

S rozvojem dialyzační léčby a zvyšováním počtu komplikovaných dialyzovaných nemocných roste rychle i prevalence výskytu proteinové a energetické malnutrice s přímým úbytkem svalové hmoty, která je v řadě případů spojena i s delšími a častějšími hospitalizacemi a zkrácením přežívání při dialyzační léčbě. Řada studií v poslední době prokazovala pozitivní účinek intradialytické nutriční substituce, ať již formou parenterální, enterální či dokonce perorální. Výsledkem bylo zástavení katabolismu a v některých případech i pozitivní anabolická odpověď.

Již delší dobu je však známo, že zvýšení objemu svalové hmoty u zdravých jedinců je možné dosáhnout především kombinací adekvátní výživy a aerobního cvičení. Samotné cvičení bez kvalitní výživy takový pozitivní efekt na rozvoj svalové hmoty nemá, což ale současně platí i pro izolované podání výživy bez adekvátního cvičení. Zda tato premisa platí i u dialyzovaných nemocných s chronickým selháním ledvin, není v současné době zcela jasné. Podmínkou pozitivního účinku je především stabilní metabolický stav bez acidózy a chronických či akutních projevů zánětu.

Autoři této studie testovali hypotézu, zda u stabilizovaných hemodialyzovaných nemocných lze dosáhnout kombinací standardní perorální suplementace a aerobního cvičení před dialýzou

prokazatelného zlepšení fyzické kondice a zvětšení objemu hmoty příčně pruhovaného svalu. Metodikou k ověření změn svalové hmoty byla izotopová proteinová kinetická studie.

Testovací protokol sledoval osm nemocných v chronickém dialyzačním programu na Vanderbiltově univerzitě v Nashville. V první části randomizované prospektivní zkřížené studie dostávali nemocní po periodě ekvibrace trvající 120 minut, počínaje začátkem dialýzy, speciální nutriční sestavu Nephro. Její energetická hodnota byla 497 kcal a obsahovala 16,7 g proteinů, 52,8 g sacharidů a 22,7 g tuků. Druhá část protokolu zahrnovala u stejných nemocných před podáním nutriční podpory a zahájením dialyzační léčby cvičení trvající 60 minut. Cviky byly zaměřeny především na svalstvo dolních končetin s využitím modifikovaných silových stahů jako při jízdě na rotopedu.

Vybraná skupina nemocných dodržovala opakovaný dlouhodobý režim, a to minimálně tři měsíce při cyklu třikrát týdně čtyři hodiny. Užitá dialyzační techniky byly standardně užívané v Evropě: membrána Fresenius F80, Kt/V urea > 1,2. Ze studie byli vyloučeni nemocní se známkami infekčního onemocnění, s recirkulací či průtokem AV fistulí < 500 ml/min, užívající imunosupresivní léčbu či neschopní cvičit čtyři týdny uvedené cviky. V týdnu předcházejícím studii bylo provedeno DXA vyšetření k přesnějšímu změření objemu svalové (beztukové) a tukové tkáně. Během celého průběhu metabolické studie byla kontinuálně podávána infuze obsahující izotopem značený leucin a fenylalanin. Nutriční intervence byla prováděna při krátkodobé hospitalizaci na klinickém oddělení: v den před vlastním vyšetřením nemocní dostali poslední jídlo bionutričního charakteru večer cca 10 hodin před začátkem vyšetření. Složení výživy odpovídalo v 18 % proteinům a 30 % tukům, zbytek tvořily sacharidy. Příjem energie byl vypočítán dle Harrisovy-Benedictovy rovnice individuálně s ohledem na pohlaví, věku, hmotnost a tělesnou aktivitu. Po zahájení metabolicko-kinetické studie spojené s nasazením kontinuální infuze následovala dvouhodinová ekvibrační perioda a pak 30minutový interval pro odběr vzorků. Následovala další 60minutová perioda, která v druhé části zkřížené studie byla vyplněna aerobním cvičením. Poté navázala 4–5hodinová hemodialýza a navazující další 120minutová postdialyzační perioda. Vzorky krve a moči byly odebrány po zahájení studie, třikrát při bazální 30minutové periodě, šestkrát během hemodialýzy a třikrát v postdialyzační fázi. Před vyšetřením byly zavedeny cévní linky k odběru vzorků a podávání kontinuální infuze s aminokyselinami značenými izotopy. Hemodialyzační roztok měl standardní složení a obsahoval 2 mmol K/l.

Stanovení metabolického obrátu a proteinové bilance bylo provedeno s využitím aminokyselin fenylalaninu a leucinu značených izotopem dle metody popsané původně Gelfandem a Barretem na principu frakční extrakce značeného fenylalaninu při průtoku krve předloktím. Endogenní leucin ke stanovení celotělového obrátu proteinů byl extrapolován z hodnot izotopem značeného uhlíku ve vydechovaném CO_2 . Obě aminokyseliny byly kalkulovány k celotělovému „steady-state“ a korelovány k oxidaci aminokyselin a syntéze proteinů. Je zajímavé, že efekt perorálního příjmu na aminokyselinový metabolismus byl tak bezprostřední, protože vzhledem k trávení existuje s výjimkou příjmu glukózy metabolické opoždění až několika hodin.

Při hodnocení výsledků metabolického sledování transportu vybraných dvou esenciálních aminokyselin zjistili autoři významnější inkorporaci fenylalaninu po aerobním cvičení v délce 60 minut ve srovnání se samotnou nutriční intervencí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Nemocní s chronickým selháním ledvin jsou při pravidelné dialyzační léčbě vystaveni riziku rozvoje proteino-kalorické malnutrice či dokonce výraznější ztrátě svalové hmoty (protein-energy wasting). Příčiny jsou spojeny s poruchami v metabolismu proteinů (poruchou proteosyntézy, ztrátou aminokyselin, zvýšenou degradací proteinů i aminokyselin), sacharidů (inzulinovou rezistencí, hyperglukagonémií, hyperglykemií po zátěži) i tuků (porušenou degradací triglyceridů i LDL cholesterolu, sníženou koncentrací HDL cholesterolu, poruchou metabolismu karnitinu). Tyto poruchy nejenom ztěžují metabolickou utilizaci přijímaných živin, ale při sníženém energetickém příjmu mohou vést k vystupňované glukoneogenezi s odbouráváním glukoplastických aminokyselin.

Dalším velmi významným faktorem je metabolická acidóza. Bylo překvapivě prokázáno, že i významné snížení renálních funkcí nemusí být doprovázeno poruchou proteosyntézy, pokud je pečlivě korigována metabolická acidóza. Při změně pH se totiž aktivují katabolické systémy, např. proteosom-ubiquitinový, které vedou k proteinové degradaci a brání proteosyntéze. Významnou měrou se pochopitelně uplatňují i zánětlivé procesy, především chronické, které aktivují proteokatabolické cytokiny (TNF α , TNF β , IL-6), podobně jako biokompatibilita dialyzační membrány.

V posledních letech však bylo opakovaně prokázáno, že samotná nutriční substituce nestačí k úpravě svalového metabolismu a že je nutné současné aktivní aerobní cvičení.

Cílem výše uvedeného protokolu bylo proto sledovat, zda jsou ve zkřížené studii rozdíly u stejných dialyzovaných nemocných při podání nutriční substituce samotné a doprovázené aktivním cvičením dolních končetin. Práce pochází z renomovaného pracoviště a její hlavní autor Alp Ikizler je garantem hodnocení metodicky poměrně složité a i technicky náročné analýzy sledující přímo metabolismus izotopem značených aminokyselin fenylalaninu a leucinu (fenylalanin byl použit jako marker proteosyntézy svalu, leucin pro celkový metabolický obrát proteinů v organismu). Autoři prokázali při měření metabolismu aminokyselin jejich zvýšené vestavování do svalů i snížení proteinové degradace. Stanovená metoda je velmi citlivá umožňující zachycení transportu aminokyselin. V klinické praxi je však známo, že zvýšený průnik extracelulárních aminokyselin (např. po podání nutričních roztoků aminokyselin) nemusí znamenat jejich fixní zvýšený obsah intracelulárně, a tedy přímé ovlivnění regenerace či zbytnění svalových vláken.

Z toho aspektu je velmi studována role IGF-I a také rekombinantního růstového hormonu (hGH). Ve studiích s hGH Norditropinem, např. ve studii APCD, byla ukázána bezpečnost podání spojená s nárůstem svalové hmoty u hemodialyzovaných nemocných. Pokud bude tento náález potvrzen i v dalších multicentrických randomizovaných, placebem kontrolovaných studiích – jak lze doufat – zlepšila by se velmi významně prognóza a životní optimismus dlouhodobě dialyzovaných pacientů.

Literatura

- Barrett EJ, Revkin JH, Young LH, et al. An isotopic method for measurement of muscle protein synthesis and degradation in vivo. *Biochem J* 1987;245:223–228.
- Cano N. Nutritional supplementation in adults patients on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007;17:103–105.
- Mitch WE, Goldberg AL. Mechanism of muscle wasting: the role of ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1997;335:1897–1905.

Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, et al. Intradialytic oral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3149–3157.

Rasmussen BF, Lange M, Sulowitz W, et al. Growth hormone treatment during hemodialysis in randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2161–2171.

Léčba růstovým hormonem při hemodialýze v randomizované studii zlepšuje nutriční, kvalitu života a snižuje kardiovaskulární riziko

Rasmussen BF, Lange M, Sulowitz W, et al., and Adult Patient in Chronic Dialysis (APCD) Study Group. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. *JASN* 2007;18:2161–2171.

Přes pokrok v dialyzačních technologiích přetrvává v kohortě hemodialyzovaných nemocných vysoká úmrtnost. Dle US registru činí mortalitní index v USA více než 20 % během jednoho roku a tyto hodnoty se v posledním období nesnižují. Ve srovnání se zdravou populací je také výrazně zhoršena kvalita života daná četnými komplikacemi a zhoršenou mobilitou nemocných při úbytku svalové hmoty. Na vysoké mortalitě se podílejí komplikace kardiovaskulární (50 %), infekční (20 %) a malignity (7 %). Velice často jsou tyto komplikace spojeny s projevy malnutrice.

Mortalita a morbidita úzce korelují s markery malnutrice, jako jsou sérový albumin či tzv. beztuková tkáň (lean body mass – LBM), a také se známkami chronického zánětu. Dle údajů registru trpí malnutricí 20–70 % nemocných v dlouhodobém hemodialyzačním programu. Dosud používané nutriční postupy, tj. dietní intervence, intradialyzační parenterální nutriční substituce, podávání nandrolonu apod., mají pouze limitovaný dosah účinku.

Proto byly hledány cesty, jak významně a dlouhodobě ovlivnit nutričně-metabolický stav dlouhodobě dialyzovaných nemocných s cílem snížit jejich dosud vysokou mortalitu.

Jedním z nejperspektivnějších směrů výzkumu se jeví podávání rekombinantního lidského růstového hormonu (hGH) širší populaci malnutričních dialyzovaných nemocných.

Cílem randomizované multicentrické, multinacionální, dvojité slepé, placebem kontrolované studie s paralelními skupinami bylo šestiměsíční sledování metabolicko-nutričního efektu odstupňovaných dávek hGH v kohortě původně 240 nemocných zařazených k randomizaci (z nich pouze 139 splnilo všechna předepsaná kritéria studie a mohlo být použito k sumárnímu zhodnocení). Zařazení dialyzovaných nemocných byli z 23 center devíti států světa včetně České republiky. Byli však zařazeni pouze nediabetici starší 18 let, kteří byli nejméně tři měsíce v chronickém dialyzačním programu ve stabilním stavu s hodnotou Kt/V > 1,2 a třemi čtyřhodinovými hemodialýzami v týdnu. Nutriční podmínkou zařazení byla hodnota albuminu < 40 g/l.

Rekombinantní lidský růstový hormon (Norditropin Simplex, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dánsko) byl podáván denně subkutánně v dávkách (pro jednotlivé skupiny): 20, 35 a 50 μ g/kg/den; v kontrolní skupině bylo podáváno placebo. Ze studie byli vyloučeni nemocní s diabetem, aktivním maligním onemocněním, deficitem GH či jiným kritickým onemocněním. Primární sledovaný ukazatel byl zaměřen na hodnoty LBM a sérové koncentrace albuminu. Sekundární sledovaný ukazatel zahrnoval změny tělesného tuku