

Za hlavní zdroj regenerace tubulů poškozených při akutním selhání ledvin jsou v současné době pokládány méně poškozené přežívající tubulární buňky schopné dediferenciace, proliferace a opětné rediferenciace. Přínos cirkulujících kmenových buněk pro regeneraci tubulů je zpravidla pokládán za minimální (Lin et al., 2005).

Ledviny ve svém embryonálním vývoji procházejí vývojem epitelo-vých struktur z mesenchymu. Zralé ledviny jsou velmi komplexní orgán tvořený minimálně 24 různými buněčnými typy v různých (cévním, glomerulárním, tubulárním, intersticiálním) kompartmentech (Rosenberg a Gupta, 2007). Renální kmenové buňky popsané autory komentované práce mezi parietálními buňkami Bowmanova pouzdra byly jinými autory nalezeny také v jiných místech, např. v renální papile či v proximálním tubulu. Autoři prokázali regenerační potenciál renálních embryonálních buněk in vivo v modelu akutního selhání ledvin u myší.

Praktické využití jejich poznatků je jistě vzdálené, i vzhledem k etickým problémům se získáváním embryonálních buněk a jejich použitím. Podobné práce mohou ale významně přispět k pochopení renální embryogeneze a regenerace ledvin u různých akutních i chronických nefropatií. Spíše než o exogenním podání renálních embryonálních kmenových buněk by bylo do budoucna spíše možné uvažovat o stimulaci jejich regeneračního či diferenciačního potenciálu. Další studie na tomto poli budou v každém případě velmi zajímavé.

Literatura

Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest* 2005;115:1756–1764.

Rosenberg ME, Gupta S. Stem cells and the kidney: where do we go from here? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3018–3020.

Sagrati C, Netti GS, Mazzinghi B, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2443–2456.

Poruchy metabolismu HDL u osob s inzulinovou rezistencí a s chronickým onemocněním ledvin

Kaysen GA. Disorders in high-density metabolism with insulin resistance and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007;1:4–8.

Z klinických dat je známo, že k typickým projevům dyslipidémie u nemocných s onemocněním ledvin (včetně nemocných s nefrotickým syndromem) patří snížená koncentrace HDL cholesterolu. Zatímco zvýšená koncentrace malých hustých LDL částic představuje jednoznačně rizikový faktor u běžné populace i nefrologických nemocných, význam snížené koncentrace HDL cholesterolu v těchto skupinách zřejmě není stejný. Koncentrace HDL negativně koreluje s kardiovaskulárním rizikem. U nefrologických nemocných však úzce souvisí s inzulinovou rezistencí a reverzním transportem cholesterolu. Příčinou snížené koncentrace HDL cholesterolu je zvýšená frakční katabolická rychlost apo A-I. Apo A-I je tvořen především v játrech, částečně i ve střevě a zabraňuje reverznímu transportu cholesterolu. HDL partikule jsou přítomny ve formě HDL3 a HDL2, jejichž poměr se u nefrologických nemocných mění. Apo C-II obsažený v cirkulujících HDL a VLDL je výrazně snížen, zatímco obsah apo C-III je naopak v těchto lipoproteidech vyšší. Poměr apo C-II : apo C-III se snižuje. Úloha ledvin v mechanismu syntézy či katabolismu lipoproteinů není plně objasněna. Ledviny se podílejí na degradaci řady hormonů, které významně ovlivňují metabolismus (inzulin, glukagon, růstový hormon, adrenalin, PTH apod.). Experimentální

studie ale ukazují, že dyslipidémie není v korelaci s úbytkem ledvininné tkáně, ale je především výsledkem sekundárních biochemických změn souvisejících se snížením exkreční schopnosti ledvin. HDL cholesterol brání aterogenezi nejméně dvěma mechanismy. Zprostředkovává odstranění nadbytečného cholesterolu z periferních tkání (cév) a přináší jej zpět do jater procesem reverzního transportu. Po metabolismu v játrech je cholesterol vyloučen žlučí. Vyšší koncentrace HDL dále brání oxidaci LDL částic. Zřejmě inhibuje migraci monocytů endotelovými buňkami, a tak brání další oxidaci LDL. I když je koncentrace HDL cholesterolu nepochybně preformována geneticky, k nejčastějším sekundárním příčinám nízké koncentrace HDL cholesterolu patří (vedle familiálních onemocnění např. tangierská nemoc): terminální jaterní onemocnění, nefrotický syndrom, diabetes mellitus; z léčiv např. beta-blokátory, benzodiazepiny, probucol, prednison či progesteron.

Populační studie již mnoho let ukazují, že koncentraci HDL cholesterolu významně ovlivňuje fyzická aktivita. Je však nutná vytrvalostní zátěž s minimální hranicí frekvence a intenzity fyzické zátěže. Současně byl prokázán pozitivní vztah mezi abstinencí kouření a větším množstvím alkoholu a koncentrací HDL. Mírná konzumace např. 1–2 dcl červeného vína denně může mít na koncentraci HDL cholesterolu i pozitivní vliv.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Role HDL cholesterolu je stále ve většině doporučení pro prevenci aterosklerózy podceňována. Autor článku výstižně ukazuje, že význam HDL v etiopatogenezi aterosklerózy (ale i dalších patogenických stavů) se teprve vynořuje. Jaké jsou příčiny tohoto fenoménu? Na předním místě jde nesporně o metodické a analytické obtíže při reprodukovatelném, přesném a správném stanovení tohoto analytu. Navíc většina studií zaměřených na rizikové faktory rozvoje aterosklerózy se dosud zabývala hlavně rolí nízkodenzních lipoproteinů a v nich obsaženého cholesterolu. Role HDL, podobně jako VLDL a triglyceridů zůstávala dlouhou dobu ve stínu. Dalším faktorem, který komplikuje přesné definování role HDL v etiopatogenezi aterosklerózy, je pleiomorfní účinek HDL působící na více místech etiopatogenetického řetězce vzniku a rozvoje aterosklerózy. V neposlední řadě se uplatňuje i skutečnost, že role HDL v rozvoji aterosklerózy se může velmi podstatně lišit u různých věkových a etnických skupin, dále v závislosti na pohlaví i na stadiu vývoje aterosklerotického procesu a jeho komplikací (např. na stupni rozvoje nestabilního plátu procesu restenózy po PTCA).

Pleiomorfní účinek HDL cholesterolu v etiopatogenezi aterosklerózy

Vliv HDL na aterogenezi je podle současných poznatků komplexní a některé vlivy nejsou dosud exaktně prostudovány.

Reverzní transport cholesterolu soustavou HDL je nezbytnou složkou rovnováhy cholesterolu v organismu a podstatně ovlivňuje vznik a rozvoj aterosklerotických změn ve všech stádiích. Antioxidační účinek HDL a jeho protektivní vliv na vznik oxidovaného LDL snižuje akumulaci cholesterolu v makrofázích cestou scavenger receptorů a tlumí formování pěnových buněk. Potlačení oxidace LDL snižuje i migraci monocytů přes endotel a současně snižuje migraci a proliferaci hladkých svalových buněk ve stěně cévní. HDL se uplatňuje i v procesu modulování zánětlivé reakce a má charakter reaktantu akutní fáze. Z tohoto hlediska se otevírá nové pole posuzování role HDL při formování a vývoji nestabilního plátu (zejména té složky procesu, která má rysy podobné zánětlivé reakci). Není bez zajímavosti, že HDL se významně podílí na vychytávání endotoxinu a má zřejmě i důležitou roli v rozvoji systémové zánětlivé reakce (SIRS). Vedle dalších rolí se

HDL uplatňuje obecně i v přenosu léčiv a xenobiotik, a výrazně tak ovlivňuje farmakokinetiku mnohých léčiv rozpustných v tucích i ve vodě, včetně hypolipidemik.

Literatura

Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002;13:174–178.

Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. AM J Kidney Dis 2005;45:275–280.

Okubo K, Ikewaki K, Sakai S, et al. Abnormal HDL apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients: A stable isotope study. J Am Soc Nephrol 2004;15:1008–1015.

Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. Atherosclerosis 1999;145:227–238.