

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.

Multifaktoriální intervence metabolického syndromu v prevenci chronického onemocnění ledvin – včas a správně

Korantzopoulos P, Elisaf M, Milionis J. Multifactorial intervention in metabolic syndrome targeting at presentation of chronic kidney disease – ready for prime time? Nephrol Dial Transpl 2007; 22:2768–2774.

Metabolický syndrom (MS) představuje sdružený rizikový faktor spojený se zvýšeným výskytem aterosklerotických komplikací. Závažné je, že sdružuje současně více samostatných rizikových faktorů, jejichž nepříznivé účinky se sčítají či dokonce násobí. V poslední době je věnována velká pozornost výskytu a rozvoji metabolického syndromu ve vztahu k chronickému onemocnění kardiovaskulárního aparátu a ledvin. Jeho vysoký výskyt – prevalence v západní populaci činí více než 20 % – je dán rozvojem obezity, inzulinové rezistence, fyzické inaktivity a stárnutím populace.

Význam MS u nefrologických nemocných tkví v tom, že v řadě studií (např. v Cross-sectional studii NHANES III) měli tito nemocní významně vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, vyšší proteinurii i hypertenzi. Z toho aspektu je velmi významná obezita centrálního typu spojená s diabetem. Je zde přítomna inzulinová rezistence, hyperinzulinémie a dyslipidémie. Inzulinová rezistence je spojena se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému. V ledvinách ovlivňuje zpětnou resorpci Na v proximálním tubulu a aktivuje RAS. Hypertenze u nemocných s MS má výrazné rysy sympatikotonie spojené s retencí Na. Centrální obezita, často spojená výrazným příjmem proteinů v dietě a laboratorně s hyperglykemií vyvolává dilataci v glomerulech a hyperfiltraci. Předpokládá se i kauzální souvislost s rozvojem glomerulomegalie či následně fokálně-segmentální glomerulosklerózy (tzv. obezitou indukované glomerulopatie).

Studie posledních let (např. TROPHY) sledovaly význam hypertenze u nemocných s metabolickým syndromem. Byl ukázán podstatný vliv aktivace aldosteronu. Jedno z možných vysvětlení podporující výraznou aktivitu aldosteronu při MS je účinek oxidované formy kyseliny linolenové zvýšené u obézních nemocných. V experimentu bylo ukázáno, že tato forma esenciální mastné kyseliny stimuluje uvolňování aldosteronu z adrenálních buněk u krys a pozitivně koreluje s plazmatickým aldosteronem a s krevním tlakem u lidí. Také angiotensin II může vést k rozvoji inzulinové rezistence, oxidačního stresu a rozvoji sůl-dependentní hypertenze.

Nemocní s MS mají hypertriglyceridémii a nízkou koncentraci HDL cholesterolu. Tyto poruchy se mohou rozvíjet již v časném

stadiu onemocnění při poklesu glomerulární filtrace pod 60 ml/min (1 ml/s)/1,73m². Vztah mezi kardiovaskulárními komplikacemi a metabolickým syndromem je proto již významný ve 2. stadiu chronického selhání ledvin, a proto je tak významná multifaktoriální intervence. Léčebné postupy by současně měly ovlivňovat nadváhu, hypertenzi, dyslipidémii, hyperglykémii, proteinurii a celý proteinový metabolismus. Tento cíl měla multiintervenční studie Steno-2 u nemocných s diabetem 2. typu. V dlouhodobém sledování byl doložen příznivý vliv farmakoterapie, diety a životního stylu (redukce kumulativního rizikového faktoru až o 20 %).

V časných stádiích (stadium 1 a 2 CKD dle K/DOQI guidelines) má velký význam i fyzická aktivita spojená s definovanou fyzickou zátěží při cvičení. Modelovou medikací je kombinace thiazolidindionů, inhibitorů ACE, sartanů, blokátorů I₁ imidazolinových receptorů, verospironu a statinů, resp. i fibrátů. Takovýto sdružený farmakoterapeutický postup upravuje hypertenzi, proteinurii, hyperglykémii, inzulinovou rezistenci, sympatikotomii a dyslipidémii. Spolu s dietou a pohybovou aktivitou i obsah tělesného tuku.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Přehledová práce, kterou napsali společně kardiologové a nefrologové, klade velký důraz na multifaktoriální rizikovost metabolického syndromu a současné léčení všech hlavních rizikových faktorů.

Termín metabolický syndrom byl poprvé užít Reavenem (1988), který ho později (1993) definoval jako syndrom zahrnující:

- inzulinorezistenci,
- arteriální hypertenzi, hypertriglyceridémii a diabetes,
- mikrovaskulární anginu pectoris, poruchy koagulace a fibrinolýzy,
- ischemickou chorobu srdeční a androidní obezitu.

V roce 1999 byla uvedena definice WHO:

1. Základní podmínkou je nález jedné ze tří základních komponent: diabetes mellitus typu 2 nebo snížená tolerance glukózy nebo prokazatelná rezistence na inzulin (měřeno „clampovou“ technikou nebo podle inzulinémie na lačno).
2. Nález alespoň dvou ze čtyř následujících stavů:
 - abdominální obezita (poměr pas/boky [WHR]: > 0,85 u žen a > 0,90 u mužů nebo BMI > 30 kg/m²;
 - arteriální hypertenze > 160/90 mm Hg;
 - mikroalbuminurie > 20 µg/min (30 mg/g albumin/kreatinin);
 - dyslipidémie: triglyceridy > 1,7 mmol/l a HDL cholesterol < 0,9 mmol/l u mužů a < 1,0 mmol/l u žen.

Podle dnes užívanější přísnější definice ATP III Amerického národního cholesterolového programu má pacient splňovat alespoň tři z následujících pěti kritérií:

- obvod pasu u žen > 88 cm, u mužů > 102 cm;
- krevní tlak > 130/85 mm Hg;
- glykémie na lačno > 6,0 mmol/l;
- triglyceridy > 1,7 mmol/l;
- HDL cholesterol < 1,25 mmol/l u žen a < 1,0 mmol/l u mužů.

Uvedená kritéria byla v září 2005 dále upravena:

- obvod pasu (limitní hodnoty upraveny dle etnika);
- glykémie na lačno (zpřísněna): > 5,6 mmol/l;

Metabolický syndrom ovlivňuje řadu metabolických dráh, signálních transdukci i patofyziologických systémů a jeho klinické projevy jsou mnohotvárné. U konkrétního jedince se mohou jednotlivé složky vysky-

tovat v různé intenzitě, některé mohou zcela chybět: s postupujícím věkem jich obvykle přibývá.

Metabolický syndrom a obezita u nefrologických nemocných

Obezita představuje jeden ze závažných rizikových faktorů u nefrologických nemocných spojených s možností vzniku renálního poškození i progresu již přítomné renální insuficience. Přesné mechanismy vzniku a rozvoje progresu renální insuficience (CHRI) u obezích nejsou dosud objasněny. Dosud nečetné publikace dokládají význam glomerulární hyperfiltrace. Přesněji řečeno, zvýšení filtrační frakce při dilataci aferenci arterioly a zvýšeném transkapilárním tlakovém gradientu. Často může být spojena se závažnou systémovou hypertenzí, sympatikotonií a retencí Na při zvýšené tubulární resorpci. Významnou roli však hrají i metabolické poruchy, spojené s rozvojem dalších forem v rámci metabolického syndromu. Inzulínová rezistence se podílí na zvýšení rezistence aferentní arterioly. Hyperinzulinémie dále významně stimuluje systém renin-angiotensin-aldosteron, aktivuje prorůstové faktory, především IGF-1 a IGF-2. Hyperleptinémie vede k up-regulaci cytokinu $TGF\beta_1$, což se může významně podílet na akcentaci proteinurie. Hyperlipidémie ovlivňuje prostřednictvím LDL receptorů kaskádu profibrogenních cytokinů. Zvýšená koncentrace resistinu a snížená koncentrace adiponektinu přispívají k rozvoji inzulínorezistence.

Konzervativní léčba chronické renální insuficience spojená s podáváním inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II ovlivňuje významně především hemodynamické faktory (snížení intra-glomerulární hypertenze a filtračního tlaku dilatací vaskulární efferens), zatímco nízkobílkovinná dieta vedle snížení dilatace vaskulární afferens ovlivňuje i faktory metabolické (metabolická acidóza, poruchy Ca-P metabolismu, sacharidový a lipidový metabolismus apod.). Podmínkou její účinnosti je však současný zvýšený příjem energie (kolem 145 kJ/kg/den, tj. 35 kcal/kg/den). Tento příjem energie není pro obezní nemocné vhodný. Na druhé straně, při podávání nízkobílkovinné diety i obezní nemocným s CHRI hrozí nebezpečí rozvoje katabolismu. Ketoanalogia esenciálních aminokyselin svým zásahem do metabolismu proteinů, sacharidů i lipidů, ale i do acidobazické rovnováhy významně zvyšují reutilizaci přijatých živin a umožňují udržení vyrovnané metabolické bilance i při sníženém příjmu energie.

Iniciální glomerulární hyperfiltrace může být spojena i s aktivací celulární proliferace (lokální růstové faktory a cytokiny), zmožením intra- a extracelulární matrix až s rozvojem glomerulosklerózy a zánikem nefronu. V tukové tkáni při závažných formách obezity dochází nejen k hypertrofii, ale též k hyperplazii adipocytů, což je spojeno s lokálním účinkem adipogenních faktorů zahrnujících inzulín, glukokortikoidy, T3, cAMP, zatímco cytokiny (IL-1b, TNF α a β) jsou potenciálními inhibitory diferenciace.

Na rozvoji obezity se z patogenetického hlediska podílejí jak faktory genetické, tak i faktory vnější. Ačkoli genetické faktory obezity nejsou dosud jednoznačně objasněny, v poslední době je věnována pozornost leptinu, jeho receptoru a také ghrelinu, který byl objeven jako přirozený ligand receptoru syntetických sekretagogů růstového hormonu. Vysoká exprese jeho mRNA v gastrointestinálním traktu a CNS dala vzniknout teorii, že ghrelin by mohl být spojovacím článkem mezi GIT a centry regulace příjmu potravy. Ghrelin tvoří antagonický pár s leptinem, blokuje totiž leptinem navozené omezení příjmu potravy. Tuková tkáň je i sekrečním orgánem, neboť adipocyty produkují leptin, adiponektin, resistin, TNF α , FFA, PAI-1, IL-6, angiotensinogen a lipoproteinovou lipázu. V této situaci je významná i hyperhomocysteinémie definovaná jako další nezávislý rizikový faktor endotelální dysfunkce. Základ hyperhomocysteinémie spočívá u chronického selhání ledvin zřejmě více v poruše metabolismu, včetně snížené renální metabolické clearance. Byl také prokázán úzký vztah mezi plazmatic-

kou koncentrací hs-CRP a kardiovaskulárním rizikem. Pozornost řady autorů se soustředila na analýzu adipocytokinu adiponektinu (ADN), který má molekulovou hmotnost 30 kD a jeho nízká plazmatická koncentrace je dáвана do souvislosti se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Ačkoli u nemocných se sníženou renální funkcí jsou hodnoty v důsledku částečného metabolického bloku vyšší, než by odpovídalo běžné populaci, jeho nízké hodnoty odpovídají zvýšenému riziku. Proti-brádcem ADN je zřejmě i resistin (12,5 kD), jehož koncentrace jsou v korelaci s hladinami markerů aterosklerotického zánětu zvýšeny.

V poslední době je věnována velká pozornost stanovení asymetrického dimethylargininu (ADMA) jakožto významného markeru rozvoje aterosklerózy.

Literatura

- Kahn R, Buse J, Ferrannini, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289–2304.
- Chen J, Munter P, Hamm L, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167–174.
- Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S81–S85.
- Vanholder R, Massy Z, Argiles A, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1048–1056.

Transplantace ledvin od starších dárců starším příjemcům v regionu Eurotransplantu

Frei U, Noeldke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients – a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant*. 2007, Oct 31, in press.

V regionu Eurotransplantu je zařazeno na čekací listinu k transplantaci ledviny více než 12 000 nemocných, avšak ročně je k dispozici jen 4 000 ledvin. Ačkoli je dobře známo, že vyšší věk dárce je spojen se zkráceným přežíváním štěpů, není možné starší dárce ignorovat, protože použití těchto ledvin významně zkracuje čekací listinu na transplantaci ledviny. Významně také přibývá nemocných starších 65 let čekajících na transplantaci ledviny, zatímco pacientů mladších 65 let v posledních letech ubývá. Protože starší nemocní mají kratší předpokládanou dobu života a mnoho starších nemocných umírá s funkčním štěpem, bylo potřeba upravovat alokační kritéria k transplantaci ledvin s ohledem na předpokládané přežití nemocných. Již v roce 1999 Eurotransplant vytvořil speciální program „Eurotransplant Senior Program (ESP)“ s cílem směřovat ledviny odebrané od dárců starších 65 let příjemcům starších 65 let. Cílem tohoto programu bylo zvýšit využití ledvin odebraných od starších dárců, zkrátit dobu čekání na transplantaci pro starší pacienty a neovlivnit tímto algoritmem přežití nemocných ani štěpů.

Tento program se v letech 1999–2001 praktikoval pouze v některých centrech, od roku 2001 se pak jednalo o oficiální program v rámci celého Eurotransplantu. Program ESP zakládá alokaci ledvin na základě krevní skupiny, doby čekání a je určen pro nemocné s antileukocytárními protilátkami < 5 % s výjimkou retransplantací, a nehledí na HLA shodu.

Průměrný věk dárců byl ve skupině alokované podle programu ESP 70,2 let (n = 1 406) a 45 let v kontrolní skupině, kde nemocní starší 65 let obdrželi ledvinu od dárců bez ohledu na jejich věk (any to old – A/O; n = 1 667). Průměrný věk příjemců byl ve skupině ESP 67,7 let a v kontrolní skupině, která obdržela ledvinu od dárců starších 65 let pro jakéhokoli nemocného, pak 57 let (old to any – O/A; n = 446). HLA neshoda byla pochopitelně vyšší ve skupině ESP než v obou kontrolních skupinách. Indukční imu-