

Ztráty svalové hmoty při selhání ledvin způsobené proteolýzou, nikoli malnutricí

Mitch WE. Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure. *J Ren Nutr* 2006; 16: 208-211

Hypalbuminurie a svalové atrofie jsou častým nálezem u nemocných s chronickým onemocněním ledvin a při dlouhodobém dialyzačním léčení. Tyto abnormality se často přičítají malnutrici, čímž se především rozumí neadekvátní dieta. Při hlubším rozboru je však zřejmé, že malnutrice je ve skutečnosti poměrně vzácnou příčinou vedoucí ke ztrátě svalové hmoty. Také nízká koncentrace albuminu často souvisí s přítomností chronického zánětu a aktivací specifických proteáz. U uremických jedinců představuje úvodní krok vedoucí k úbytku svalové tkáně zvýšenou aktivitou kaspázy 3. Tím se mění struktura svalu a zvýšená enzymatická aktivita je spojena s přítomností 14-kDa aktinových fragmentů v insolubilní frakci svalu. Dalším krokem v následné svalové degradaci je aktivace ubiquitin-proteasomového systému, který rychle degraduje proteiny změněné aktivitou kaspázy. Aktivace kaspázy 3 i ubiquitin-proteasomového systému se uskuteční při supresi buněčné signální dráhy aktivované inzulinem či faktorem 1 podobným inzulinu (dráha fosfatidylinositol 3-kináza/aktin).

Významnou roli v procesu svalové degradace hraje metabolická acidóza, která vedle proteinové degradace aktivuje i ireverzibilní oxidaci esenciálních aminokyselin. Také inzulinová rezistence přítomná u nemocných s chronickou nedostatečností ledvin vede ke stimulaci ubiquitin-proteasomového systému ve svalu s následnou akcelerací svalové atrofie. U dialyzovaných nemocných přistupuje i katabolický vliv bioinkompatibilní dialyzační membrány a zvýšení hladiny cirkulujících protizánětlivých cytokinů. Je velmi významné, že i relativně malé změny, které však trvají dlouhou dobu, mají významně katabolizující účinek.

V metabolických procesech byla v poslední době ukázána role tzv. E3 enzymů. Dva z nich (atrogin-1/MAFbx a MuRF1) hrají významnou roli v procesu degradace svalových proteinů. Oba enzymy jsou ve vysoké koncentraci ve svalu (až 20krát vyšší oproti normě) u krys s navozeným katabolismem.

V buněčné kultuře vede rychlé zvýšení hodnoty atrogin-1/MAFbx k rychlé degradaci proteinů.

U myši s vyřazeným genem kódujícím atrogin-1/MAFbx je degradace proteinů za stejné stimulační situace až o 50 % nižší. Při „knock-out“ genu pro MuRF1 pak klesá o 30 %.

Také inzulin a IGF-1 významně regulují svalový metabolismus. Stitt et al. (2004) popsali, že aktivace fosfatidylinositol-3-kinázy/aktin potlačuje aktivaci E3 enzymů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Problematika úbytku svalové hmoty, ať již akutně při katabolickém „autokanibalismu“ či chronicky při procesech sarkopenie, se dostává do popředí zájmu i v klinické nefrologii. Hledají se cesty, jak správně a včas provést diagnózu, a jak dále postupovat v léčení.

V současné době je věnována značná pozornost zmíněnému proteasom-ubiquitinovému komplexu, který slouží jako marker proteolytické aktivity. Při stabilizovaném metabolickém stavu svalové koncentrace ubiquitinová mRNA nebyla zvýšena ani u dlouhodobě dialyzovaných nemocných. Dochází zřejmě k adaptivní odpovědi, down-regulaci koncentrace svalového ubiquitinu a aktivity dehydrogenáz rozvětvených aminokyselin, což metabolismus svalové tkáně snižuje.

Pro přesnou analýzu se formou svalové biopsie či během plánovaného operačního výkonu odebere nemocným vzorek příčně pruhované svalové

viny (nejčastěji lýtkový sval či přímý břišní sval), ve kterém se po homogenizaci a chemické stabilizaci stanoví pomocí protilátky α -aktin. Pomocí další protilátky se následně stanoví 14kDa fragment aktinu. Vyšetření dokončí analýza Western blot. Odběr 30 mg svalové tkáně umožňuje i stanovení kontrolních vyšetření. Současně je výhodné vyšetření svalu i pomocí DEXA či CT. Degradace proteinů je pak v přímé korelaci s hodnotou aktinového 14kDa fragmentu. K léčebným opatřením patří úprava vnitřního prostředí (acidobazická rovnováha, ionogramu), glykémie a urikémie. Je nutné zajistit dostatečnou oxygenaci tkáně, proto je velmi významná i úprava KO. Byly popsány i příznivé účinky rHuEPO přímo ve svalové tkáni. Je nutný i dostatečný přísun výživného substrátu, tj. aminokyselin či proteinů doprovázených energií (1 g proteinů či aminokyselin na minimálně 30 kcal).

Vedle příjmu per os a výživy enterální se projednává otázka intradialyzační nutrice, ať již formou parenterálně či orálně-enterální. Intradialyzační parenterální nutrice je neúspěšnější z hlediska úpravy laboratorních parametrů malnutrice a proteosyntézy. Nevýhodou je relativně vysoká cena při dlouhodobém podávání. Intradialyzační dietní intervence, event. se suplementací výživovými nápoji (Nutridrink apod.) tak představuje neekonomičtější cestu úpravy metabolického stavu. Při její aplikaci, např. před operačním výkonem, je však nutné počítat s alespoň 10denní periodou účinné přípravy.

Literatura

- Ikizler TA, Pupim LB, Brouillette JR, et al. Hemodialysis stimulates muscle and whole body protein loss and alters substrate oxidation. *Am J Physiol* 2002;282:E107–E116.
- Kaysen Gam Dubin JA, Muller H-G, et al. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;65:1408–1415.
- Lee SW, Dai G, Hu Z, et al. Regulation of muscle protein degradation: Coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1537–1545.
- Lim VS, Kopple JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure: Role of uremia and dialysis. *Kidney Int* 2000;58:1–10.
- Mitch WE. Malnutrition: A frequent misdiagnosis for hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002;110:437–439.
- Mitch WE, Bailey JL, Wang X, et al. Evaluation of signals activating ubiquitin-proteasome proteolysis in a model of muscle wasting. *Am J Physiol* 1999;276:1132–1138.
- Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR, et al. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest* 2002;110:483–492.

Anémie po transplantaci ledviny: je čas ji léčit

Augustine JJ, Hricik, DE. Anemia after kidney transplantation: time of action. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2962–2963.

Zlepšené výsledky z hlediska časného rozvoje funkce transplantované ledviny by mohly paradoxně vést až k poklesu zájmu o dlouhodobé komplikace, související především s akcelerací rozvoje kardiovaskulárních komplikací – nejčastější příčiny úmrtí v dlouhodobém horizontu po úspěšné transplantaci. Jednou z těchto komplikací je i potransplantační renální anémie (PTA) (Mix et al., 2003; Vanrenterghem et al., 2003; Hricik et al., 2003). V běžné populaci vede chronická anémie k hypertrofii levé komory srdeční, což je dobře známý rizikový faktor kardiovaskulární mortality (Elhendy A et al., 2003; Al-Ahmad et al., 2001). I když se nabízí stejná analogie u nemocných po transplantaci, dosud chybějí větší studie, které by tento fakt též potvrdily. Současné studie u nemocných po transplantaci ledviny ukazují, že tzv. pozdní PTA (tj. anémie vyskytující se 12 a více měsíců po transplantaci) je přítomna s prevalencí 20–57 %. Hlavní příčinu zde představuje zřejmě snížená funkce transplantované ledviny. Již samotné snížení renální funkce je spojeno s kardiovaskulárními komplikacemi, proto je obtížné prokazovat izolovaný efekt anémie nezávisle na snížení renální funkce. Transplantovaní nemocní se však významně liší od nemocných netransplantovaných se souměřitelně sníženou renální funkcí, a to v dlouhodobém uží-

vání imunosupresivních léků, které mohou samy o sobě vyvolat či ovlivnit stupeň anémie. Značný rozptyl výskytu hodnot PTA významně závisí na podávání antiproliferačních imunosupresiv (jako jsou azathioprin, mykofenolát mofetil a sirolimus), které mohou v různém stupni inhibovat erytropoézu (Augustine et al., 2004). Dalšími faktory podílejícími se na rozvoji potransplantační renální anémie jsou vyšší věk, ženské pohlaví, věk dárce a příjemce, významně se podílí i podávání inhibitorů ACE či blokátorů AT₁ receptorů pro angiotensin II (Gupta, 2000). K pochopení patofyziologického mechanismu vzniku a rozvoje kardiovaskulárních komplikací po transplantaci ledviny je významné to, že i další imunosupresiva (kalcineurinové inhibitory) mohou přímo ovlivnit renální funkci či druhotně ovlivnit rizikové faktory, jako jsou hypertenze, hyperlipidémie či intolerance glukózy (kortikoidy, event. i kalcineurinové inhibitory).

V recentní studii zachytil Imoagene-Oyedeyi et al. (2006) výskyt potransplantační renální anémie na transplantačním oddělení univerzitního centra ve Filadelfii. Prevalence PTA činila v období 12 a více měsíců po transplantaci ledviny 20,3 %. Z antiproliferačních léků užívali všichni nemocní mykofenolát mofetil. Ve studii nebyl jednoznačně potvrzen vztah PTA k podávání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II a ostatních rizikových faktorů anémie (pohlaví, věk příjemce a dárce) popsany v předchozích studiích. Byl však prokázán jednoznačný vztah mezi PTA a kardiovaskulární mortalitou. Anémie měla vliv i na celkovou mortalitu a byla překvapivě nezávislá na stupni snížené renální funkce.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Uvedená studie upozorňuje na významný faktor, kterému dosud není věnována u nemocných po transplantaci ledviny adekvátní pozornost, a to na tzv. potransplantační anémii. Anémie je běžným nálezem u nemocných bezprostředně po transplantaci a její stupeň je na jedné straně výsledkem úbytku erytrocytů u nemocných s chronickým selháním ledvin v dialyzačním léčení, a na druhé straně korekce rekombinantním erytropoetinem a preparáty železa. Renální anémie se při rozvoji funkce transplantované ledviny a adekvátním příjmu železa u nekomplikovaného nemocného upravuje většinou do tří měsíců. Přetrvávající časná potransplantační anémie může signalizovat infekční proces bakteriální či virové etiologie, netoleranci imunosuprese či deficit v tvorbě erytrocytů (poškození kostní dřeně, nedostatek železa či poruchu jeho transportu a malnutrici). Pochopitelně se může jednat i o anémii poztrátovou, nejčastěji při krvácení do okolí štěpu, GIT či močových cest. Komentovaný článek však zaměřuje pozornost na tzv. pozdní formu renální anémie v období od 12 měsíců po transplantaci. S rozvojem transplantačního programu v ČR a rostoucím počtem transplantovaných nemocných roste i absolutní počet nemocných s potransplantační anémií. V dřívější době brálo velmi významnou roli podávání kombinace imunosupresivní léčby užívající azathioprin (Imuran). Časté případy těžké anémie, ale i leukopenie a trombocytopenie, se vyskytovaly u nemocných, jimž byla plná dávka azathioprinu (100–200 mg) doplněna pro současnou přítomnou hyperurikémii antimetabolitem alopurinolem (Milurit) v dávce 100 mg). K zabránění tohoto nepříznivého účinku byla při významné hyperurikémii (500 μmol/l) a podání alopurinolu nutná redukce dávky azathioprinu na 25 %. Mykofenolát mofetil sice tyto nepříznivé účinky nemá, nicméně studie Imoagene-Oyedey (2006) upozorňuje na zvýšené riziko u nemocných léčených MMF de novo a při vyšších dávkách tohoto léku. Dosud nezdopovězenou otázkou je, zda rozvoj anémie mohou významně ovlivnit také přidružené metabolické poruchy, jako je diabetes mellitus či viscerální obezita. Je nepochybné, že nevyrovnaný diabetes s hyperglykemiemi a metabolickou acidózou takovýto nepřímý vliv má. Centrální obezita je po transplantaci spojena se zvýšenými hodnotami adipokínů, CRP, IL-6 a TGF-β a mohla by touto cestou anémii ovlivňovat. Častější však bude zřejmě vliv poruchy resorpce železa, jeho transportu či protei-

nové malnutrice při protražovaných bakteriálních, mykotických a virových infekcích. Pochopitelně, velmi významné je z tohoto aspektu i monitorace imunosuprese a její časná změna při netoleranci dané dávky či imunosupresivního schématu. Je zřejmé, že rozvoj kardiovaskulárních komplikací je přímo spojen s hypertrofií levé komory srdeční, rozvojem celkové endoteliální dysfunkce, a tedy se stupněm pozdní potransplantační renální anémie.

Literatura

- Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955–962.
- Augustine JJ, Knauss TC, Schulek JA, et al. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:2001–2006.
- Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW, et al. Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:129–135.
- Gupta M, Miller BA, Ahsan N, et al. Expression of angiotensin II type I receptor on erythroid progenitors of patients with posttransplant erythrocytosis. *Transplantation* 2000;70:1188–1194.
- Hricik DE. Anemia after kidney transplantation: Is the incidence increasing? *Am J Transplant* 2003;3:771–772.
- Imoagene-Oyedeyi AE, Rosas SE, Doyle AM, et al. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney transplant recipients treated with mycophenolate mofetil: Risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3240–3247.
- Mix TC, Kazmi W, Khan S, et al. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1426–1433.
- Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey. *Am J. Transplant* 2003;3:835–845.

Snižují inhibitory ACE riziko kardiovaskulárních příhod u dialyzovaných pacientů s hypertrofií levé komory?

Zannad F, Kessler M, Lebert P, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: Results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006;70:1318–1324.

Přestože je kardiovaskulární mortalita hlavní příčinou vysoké mortality dialyzovaných pacientů, jsou prospektivní randomizované kontrolované studie zaměřené na její ovlivnění vzácné. Pacienti s pokročilým selháním ledvin včetně dialyzovaných pacientů byli vyřazeni z velkých primárně i sekundárně preventivních kardiologických studií a jedinou zatím ukončenou velkou studií zaměřenou cíleně na dialyzační populaci je nedávno publikovaná studie 4D (Wanner et al., 2005), která neprokázala příznivý vliv léčby atorvastatinem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu.

Cílem studie FOSIDIAL (Fosinopril in Dialysis Study) bylo zhodnotit bezpečnost a účinnost léčby inhibitorem ACE fosinoprilem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu u dialyzovaných pacientů s hypertrofií levé komory. Do studie byli zařazeni muži a postmenopauzální ženy ve věku 50–80 let, léčení hemodialýzou třikrát týdně alespoň šest měsíců, s hypertrofií levé komory definovanou jako index hmotnosti levé komory > 130 g/m² u mužů a > 100 g/m² u žen. Hlavními vylučovacími kritérii bylo aktuální užívání inhibitorů ACE, hyperkalémie (> 6 mmol/l) nebo alergie na inhibitory ACE.

Po dvou týdnech (run-in period) léčby fosinoprilem v dávce 5 mg denně byli ze studie vyřazeni pacienti se symptomatickou hypotenzí nebo systolickým krevním tlakem nižším než 95 mm Hg. Ostatní pacienti byli poté randomizováni k 24měsíční léčbě fosinoprilem nebo placebem. Během 3–6týdenního titračního období byla dávka fosinoprilu v týdenních intervalech postupně zvyšována o 5 mg, až bylo dosaženo cílové dávky 20 mg denně. Bylo dovoleno užívat i jiná antihypertenziva s výjimkou inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu.

Primárním sledovaným parametrem byl výskyt kardiovaskulárních příhod definovaný jako kompozit kardiovaskulární smrti,