

V prezentované studii autoři neprokázali analogický pozitivní vliv na ischemické poškození při operacích aneurysmatu aorty v mimotělním oběhu. Je otázka, zda klinická studie celkem se 42 selektivně randomizovanými nemocnými (18 NAC a 24 placebo) může – vzhledem k individuální variabilitě jednotlivých případů i experimentálně neověřené velikosti dávky NAC – signifikantní rozdíl prokázat. Navíc bylo ASL hodnoceno jako vzestup $S_{cr} \geq 25\%$ (což vzhledem k mimotělnímu oběhu a velké náhradě tekutin může být zavádějící) a GF byla hodnocena výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta (výpočet na clearance kreatininu), proto zjištěné závěry nemusejí být definitivní. Nicméně je zřejmé, že samotné podání NAC nemá větší význam v prevenci ASL při kardiokirurgických výkonech.

Literatura

- Birck R, Krzossok S, Markowitz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:598–603.
- Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radioccontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:471–479.
- Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62:2002–2007.
- Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:553–558.
- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180–184.

Metabolismus svalových proteinů při dialýze

Bohé J, Rennie M. Muscle protein metabolism during hemodialysis. *J Ren Nutr* 2006;1:3–16.

Přes pokrok v dialyzačním léčení je mortalita nemocných v hemodialyzační léčbě vysoká, pohybující se v rozmezí 10–20 % za rok. Jednou z významných příčin zůstává i proteino-energetická malnutrice.

Metabolický obrat proteinů (tj. tvorba a degradace tělesných bílkovin) se u dospělého člověka pohybuje v rozmezí 3,5–4,5 g/kg t.h./den. I při malé, ale déletrvajícím supresi proteosyntézy, jak je tomu často při dialyzačním léčení, dochází relativně rychle k úbytku tělesných bílkovin (prevalence až 40 %). Faktory ovlivňující rozvoj proteino-energetické malnutrice zahrnují: 1) ztrátu metabolických funkcí ledviny při selhání funkce, retence katabolitů, nechutenství, snížení příjmu nutrientů v dietě, hormonální a metabolické poruchy (inzulinová rezistence, zvýšená aktivita glukagonu, zvýšené hodnoty PTH apod.); 2) příjem velkého množství léků zatěžujících proces trávení; 3) řada komorbidit, např. diabetes mellitus. Velmi závažným problémem je obecně úbytek svalové hmoty, který ovlivňuje též motilitu nemocných.

Jednou z metod je stanovení dusíkové bilance, která ovšem vyžaduje dynamické měření (mezi svalovou tkání obsahující 75 % proteinového depa a extracelulární tekutinou probíhá trvale dynamický transport aminokyselin). K měření lze užít např. ^{15}N glycinu měřeného po předchozí

i.v. aplikaci následně v moči. Jinou metodou je podání některé z proteosyntetických rozvětvených aminokyselin, např. ^{13}C leucinu či fenylalaninu.

Nověji se užívá spíše stanovení poměru RNA/proteinů či RNA/DNA, analýza aminokyselin svalové tkáně (včetně mikroperfuze s elucí dialyzátu), nebo také stanovení pomocí metody Western blot (fosfoproteiny či mRNA) či stanovení PCR.

Je však známo, že samotná chronická renální insuficience katabolické procesy nenastartuje.

Významnou roli v udržení svalového metabolismu má úprava metabolické acidózy. Za podmínek stabilizovaného pH vnitřního prostředí lze dlouhodobě udržet vyrovnanou dusíkovou bilanci při příjmu 0,55–0,6 g proteinu/kg/den, zatímco při poklesu HCO_3^- pod 20 mmol/l významně stoupá oxidace esenciálních aminokyselin a klesá efektivní proteosyntéza vedoucí k vyšší potřebě bílkovin v dietě nemocných.

V současné době je pozornost zaměřena na stanovení tzv. proteosom-ubiquitinového komplexu, který slouží jako marker proteolytické aktivity. Při stabilizovaném metabolickém stavu svalové koncentrace ubiquitin mRNA nebyla zvýšena ani u dlouhodobě dialyzovaných nemocných. Dochází zřejmě k adaptivní odpovědi dané down-regulací koncentrace svalového ubiquitinu a aktivity dehydrogenázy rozvětvených ketoaminokyselin, což metabolismus svalové tkáně snižuje.

Samotná hemodialýza mění v krátkém časovém horizontu řadu parametrů vnitřního prostředí. Úprava pH, mineralogramu, koncentrací kreatininu, urey, kyseliny močové je na druhé straně spojeno se ztrátami dialyzovatelných peptidů a aminokyselin, hormonů a aktivací cytokinů.

Během jedné hemodialýzy se ztratí 6–9 g aminokyselin, odpovídající 8–15 % standardního příjmu proteinů v dietě. Při pravidelné dialyzační léčbě třikrát týdně 4 hodiny po dobu jednoho roku odpovídá ztráta aminokyselin úbytku svalové hmoty o 2 kg. Ztracené aminokyseliny z extracelulární tekutiny jsou kontinuálně doplňovány z intracelulárního poolu aminokyselin. Není však přímá korelace mezi extra- a intracelulárním deficitem. Z tohoto pohledu je významné, jak upravit ztráty aminokyselin a jak svalové tkáně. Je nepochybné, že příjem proteinů musí být doprovázen adekvátním příjmem energie (35–40 kcal/kg t.h./den), který rozhoduje významně o využití resorbovaných aminokyselin. U nestabilních nemocných může významně pomoci i podání nutričních roztoků během dialýzy. Spolu s nutricí je však pro udržení objemu svalové hmoty velmi důležité pravidelné svalové cvičení.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

V současné době nacházíme v léčbě nemocných se selháním funkce ledvin určitý paradox. Na jedné straně se nepochybně zlepšuje dialyzační technika a doplňkové léčebné postupy (např. úprava renální osteopatie a anémie), na straně druhé je dialyzo-

váno stále více starších a starých nemocných s dalšími přidruženými metabolickými chorobami. Není proto divu, že problematice metabolismu proteinů ve svalové tkáni je věnována velká pozornost. Je známo několik cest katabolismu svalových proteinů. Jsou to hlavně tyto metabolické dráhy: 1) lysosomální; 2) aktivací cytoplasmatického kalcia; 3) independentní na ATP; 4) ATP dependentní ubiquitin-proteosomové. V modelu traumatu, sepse a také dekompenzovaného chronického selhání ledvin je ubiquitin-proteosomová cesta degradace nejvýznamnější. Během katabolického stavu dochází k signifikativnímu zvýšení exprese genů ve svalu pro ubiquitin a dehydrogenázu E2 ketoaminokyseliny. Jak již autoři článků zmínili, k nejvýznamnějším faktorům aktivace proteolytických genů patří metabolická acidóza, ale také bioinkompatibilní dialyzační membrána a časté zánětlivé procesy.

Špatná dialyzační technika, taktika a nevěnování pozornosti i relativně nevýznamnému chronickému zánětlivému procesu (zuby, klouby apod.) může ve svých důsledcích vést k významnému úbytku svalové hmoty. U nemocných s diabetem navíc přispívá kolísavý příjem energie (poruchy resorpce, enteropatie apod.) a diabetická neuropatie a mikroangiopatie.

Je zřejmé, že tato problematika bude v budoucnu ještě více vystupovat do popředí zájmu v péči o dlouhodobě dialyzované nemocné.

Literatura

Fouque D, Guebre-Egziabher F, Laville M. Advances in anabolic interventions for malnourished dialysis patients. *J Ren Nutr* 2003;13:161–165.

Kalantar-Zadeh K, Supasyndh O, Lehn RS, et al. Normalized protein nitrogen appearance is correlated with hospitalization and mortality in hemodialysis patients with Kt/V greater than 1.20. *J Ren Nutr* 2003;13:15–25.

Mitch WE, Price SR. Mechanisms activating proteolysis to cause muscle atrophy in catabolic conditions. *J Ren Nutr* 2003;13:149–152.

Wagenmakers AJ. Tracers to investigate protein and amino acid metabolism in human subjects. *Proc Nutr Soc* 1999;58:987–1000.

Jaké jsou příčiny rozdílů v incidenci terminálního selhání ledvin v různých populacích?

The ESRD incidence Study Group: Geographic, ethnic, age-related and temporal variation in the incidence of end-stage renal disease in Europe, Canada and the Asia-Pacific region, 1998–2002. Nephrol Dial Transplant 2006, 21: 2178–2183.

Pro plánování potřebného rozsahu dialyzačních (a transplantačních) kapacit a pro posouzení vlivu preventivních opatření na vývoj chronického onemocnění ledvin jsou velmi důležité informace o vývoji incidence (terminálního) chronického selhání ledvin, které zohledňují rasové, geografické, věkové a etiologické rozdíly (Maisonneuve et al., 2000). K získání takových informací jsou ideální registry dialyzovaných pacientů vedené v Evropě, Kanadě i Austrálii a Oceánii (Van Dijk et al., 2005). Počty pacientů, u nichž byla zahájena dialyzační léčba, neodpovídají reálné incidenci terminálního selhání ledvin v zemích s omezeným přístupem k dialyzační léčbě (v rozvojových zemích a některých postkomunistických zemích).

Autoři komentované práce využili data z registru ERA-EDTA, kanadského, australského a novozélandského regis-

tru a dále data z registru severních Mariánských ostrovů a část dat z malajského registru, která se týkají jižní a západní Malajsie, kde je na rozdíl od zbytku země dialyzační léčba dostupná všem potřebným pacientům.

Z těchto registrů byly získány údaje o počtech pacientů, u nichž byla v letech 1998–2002 nově zahájena dialyzační (nebo transplantační) léčba, a o počtech těchto pacientů dle pohlaví, věku (v pětiletých věkových skupinách), země a regionů nebo etnické skupiny (včetně domorodých obyvatel Kanady, Austrálie a Nového Zélandu). Pacienty bylo možno dále klasifikovat podle primárního onemocnění ledvin. Pacienti, u nichž byla diagnóza primárního onemocnění uvedena jako neznámá, byli zařazeni do širší skupiny nediabetické onemocnění ledvin.

Z dostupných dat byla vypočtena průměrná roční incidence terminálního selhání ledvin pro osoby ve věku 0–14, 15–29 a 45–64 let. Trend incidence bylo možno určit (vzhledem k velikosti referovaných skupin nemocných) jen pro nedomorodé Kanadany a Australany a pro evropské země.

Děti a adolescenti ve věku 0–14 let představovaly 1–2 % všech nových pacientů s terminálním selháním ledvin. Vyšší incidence terminálního selhání ledvin byla v této věkové kategorii zaznamenána ve Finsku (výhradně ve věkové skupině 0–4 roky) v důsledku kongenitálního nefrotického syndromu finského typu a u domorodých obyvatel Kanady v důsledku vyššího zastoupení dědičných, vrozených i zánětlivých onemocnění ledvin. Od 15 let věku riziko terminálního selhání ledvin rostlo s věkem, strměji u neevropských než evropských populací, s výjimkou Kanady. Vyšší incidence terminálního selhání ledvin ve věkové kategorii 15–29 a 30–44 let u domorodých obyvatel Kanady, Austrálie a Maorů byla způsobena zejména vyšším zastoupením diabetické nefropatie na podkladě diabetu 2. typu (ve věkové kategorii 30–44 let zřejmě v důsledku nejen vyšší incidence, ale i častější prezentace diabetu 2. typu v těchto populacích) a glomerulonefritidy. U evropských (europoidních) populací byl zaznamenán ve věkové kategorii 30–44 let ve Finsku, Švédsku, Dánsku a Kanadě vyšší výskyt diabetické nefropatie na podkladě diabetu 1. typu.

Ve věkové skupině 0–44 let klesala incidence terminálního selhání ledvin o 1,8 % ročně v Evropě, o 2,8 % ročně u nedomorodých Kanadánů a o 1,7 % ročně u nedomorodých obyvatel Austrálie a Nového Zélandu (celkově v průměru o 2,1 % ročně). Pokles byl v této skupině způsoben klesající incidencí terminálního selhání ledvin na podkladě diabetu a glomerulonefritidy.

Ve věkové skupině 45–64 let byla vyšší incidence terminálního selhání ledvin v evropských populacích způsobena zejména selháním ledvin na podkladě diabetu 2. typu, hypertenze a polycystických ledvin. Výrazné rozdíly v incidenci terminálního selhání ledvin mezi neevropskými (výrazně vyšší incidence) a evropskými populacemi i mezi evropskými populacemi navzájem byly způsobeny rozdíly ve výskytu selhání ledvin na podkladě diabetu, ve věkové skupině 45–64 let zejména právě diabetu 2. typu (z evropských populací nejčastěji v Kanadě a Rakousku a nejméně často