

Funkce ledvin, metabolismus a výživa ve stáří

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Úvod

Změny ve funkci ledvin ve stáří jsou odrazem patofyziologických procesů, které významně postihují nejenom samotné ledviny, ale i kardiovaskulární systém, následně vodní a elektrolytové hospodářství, hormonální regulaci i látkovou přeměnu.

Ve stáří klesá srdeční výkon a regulační schopnost srdce, což souvisí se změnami morfoloogickými (přestavba srdečního svalu) i funkčními (např. zvýšený výkon při hypertenzi, poruchy srdečního rytmu). Snížená funkční rezerva se projevuje neschopností zvýšit minutový srdeční výdej v závislosti na zvýšených požadavcích a objevují se známky kardiální insuficience. V důsledku měštnavého srdečního selhání dochází k poruše perfuze ledvin, které dlouhodobě může vést až k morfoloogickým změnám renálního parenchymu.

Velmi významně klesá i aktivita příčně pruhovaného svalstva při sarkopenii, na čemž se může podílet snížená funkce ledvin. Mění se i schopnost gastrointestinálního traktu v resorpci živin, a dochází tak k většímu riziku malnutrice.

Strukturální změny v ledvině ve stáří

Strukturální změny v ledvině souvisí jednak s věkem, jednak jsou sekundárně způsobeny závažnými onemocněními těchto starších osob (hypertenzi, diabetem, hyperlipidemií). Dochází k zániku jednotlivých glomerulů (globální glomeruloskleróza) a k jejich anatomickým změnám vedoucím až k rozvoji nefunkčních zkratů mezi původně arteriální a venózní částí glomerulu (aglomerulární arterioly).

Průměrná hmotnost ledvin progresivně klesá počínaje pátou dekadou věku a redukce postihuje především ledvinou kůru. Předpokládá se, že u zdravých jedinců starších než 40 let se vyskytuje kolem 10 % sklerotických glomerulů. Další průběh rozvoje nefrosklerózy s odhadem počtu ubývajících glomerulů lze predikovat dle vzorce: $(\text{věk pacienta}/2) - 10$ (Silva, 2005). Dysfunkce autoregulace aferentní a eferentní arterioly glomerulu vede ke zvýšenému průtoku plazmy ledvinou (glomerular plasma flow, GPF), zvýšenému intraglomerulárnímu a kapilárnímu tlaku s následným hyperperfučním glomerulárním poškozením a akumulací mesangální matrix (cytokiny indukovanou expanzí). Tento nález může být zvláště významný u nemocných s diabetickou nefropatií, závažnou obezitou a refluxovou nefropatií. Výrazněji se týká juxtamedulárních glomerulů. Poškození cévních stěn s její sníženou elasticitou danou věkem vede ke zvýšenému poškozování cévních struktur a k jejich sklerotickým změnám (Rule et al., 2011).

Účinnou léčbou hypertenze především inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II můžeme tento proces významně zpomalit a současně snížit i mikrovaskulární poškození vedoucí k prohloubení endoteliální dysfunkce a rozvoji mikroalbuminurie či proteinurie.

S ohledem na individuální stupeň progresu poškození je intenzivně studován též genetický podklad těchto změn. V současné době se uvažuje především o genomické instabilitě, ztrátě funkce telomer, oxidačním stresu a genetickém programování poškození buněk (Zhou et al., 2008). Telomery jsou DNA proteinové komplexy lokalizované v konečné části chromosomů zaručující jejich

integritu. Enzym telomeráza syntetizuje telometrickou DNA, která opakuje sekvenci TTAAGGG. S věkem dochází k poškození a zkrácení telomer především v ledvinné kůře, spojené s aktivací P53 a P16 a poškozením buněčného cyklu replikace (Melk et al., 2000).

Kumulativní oxidační stres představuje zřejmě významný faktor v procesu buněčného poškození souvisejícího s věkem. Oxidační stres a lipidová peroxidace korelují se zvýšením výskytu konečných produktů pokročilé glykace (advanced glycation endproduct, AGE) a jejich vazebných receptorů. Prokázaný pokles vazebných receptorů pak vede k depozici AGE v tkáních s poškozením tkáňových struktur a následnou aktivací ubiquitin proteasomového systému. Současně mohou AGE též degradovat hypoxii indukovaný faktor, a tím limitovat schopnost buněk reagovat na hypoxii. Také byla prokázána snížená koncentrace endoteliální NOS v peritubulárních kapilárách, což souvisí s rozvojem tubulointericiální fibrózy (Samuel et al., 2005).

Renin-angiotensinový systém může aktivací receptorů AT_1 indukovat syntézu reaktivních oxidačních produktů a $TGF-\beta_1$ vedoucí k profibrotizačním procesům. Blokátory renin-angiotensinového systému mohou tento nepříznivý účinek snížit, a tím zpomalit proces glomerulární mesangální expanze a sklerózy a tubulární atrofie.

Funkční změny související s věkem

Glomerulární funkce

Předpokládá se, že od 40 let věku začíná pokles glomerulární filtrace (GF) průměrnou rychlostí 1 ml/rok, takže ve věku 90 let dosahuje GF měřená pomocí clearance inulinu cca 65 ml/min. Tento předpoklad však není univerzální. V longitudinální studii zdravých pacientů vyššího věku bylo zjištěno, že u jedné třetiny nemocných nebyl předpokládán pokles GF měřený pomocí clearance kreatininu zachycen a u ostatních činil pokles kolem 0,75 ml/min/rok. Zjištěný nález napovídá, že pokles renální funkce ve stáří je značně individuální a je výslednicí více faktorů, které jsou u jednotlivých pacientů zastoupeny. Nejvýznamnější roli zde hrají hypertenze, diabetes mellitus, metabolický syndrom a hyperlipoproteinémie (Sesso et al., 2008). Měření renální funkce pomocí clearance kreatininu (C_{kr}) je ovlivněno množstvím svalové hmoty, příjmem proteinů a také hydratací organismu, která často u seniorů souvisí s kardiální insuficiencí. K přesnému měření lze použít clearance inulinu (C_{in}) a z hlediska výpočtového odhadnutou GF podle rovnice MDRD (Levey et al., 2003). Je však třeba si uvědomit, že výpočtové rovnice MDRD nebyly validovány pro běžnou populaci nad 70 let věku. Výpočet podle tohoto vzorce je však bližší skutečné hodnotě GF než dříve používaný výpočtový vzorec dle Cockcrofta a Gaulta.

Za normálních podmínek vede renální vazodilatace k významnému zvýšení průtoku krve ledvinou a glomerulární filtrace vyjadřující renální hemodynamickou a funkční rezervu. Zvýšení GPF a GF v závislosti na renální vazodilataci navozené infuzí aminokyselin a dopaminu je u zdravých seniorů významně redukováno. Nález odpovídá jak strukturálním, tak funkčním změnám s nerovnováhou mezi vazodilatačními a vazokonstrikčními účinky u starších nemocných (Esposito et al., 2007). Současně bylo ukázáno, že snížení GPF indukované intravenózním podáním inhibitorů NO

syntázy (L-NAME) se významně zvětšuje s věkem především u mužů, což ukazuje, že cévní změny u mužů bývají časnější a více závislé na vlivu NO při stárnutí. Podobně zvýšená plazmatická koncentrace endogenního inhibitoru NOS asymetrického dimethylargininu (ADMA) a současný defekt NO se mohou podílet na věkem podmíněných změnách GPF (Kielstein et al., 2003). Infuze ADMA u zdravých lidí navíc významně snižuje účinný GPF a zvyšuje renovaskulární rezistenci a střední arteriální tlak. Redukce v renální hemodynamice a renální funkční rezervě pak snižuje schopnost adaptace k akutní ischemii, a tím činí starší nemocné náchylnějšími k akutnímu poškození ledvin (Glassock et al., 2009).

Tubulární funkce

Věkem podmíněné změny v tubulárních funkcích se manifestují několika způsoby. Vylučování sodíku do moči v závislosti na sníženém příjmu kuchyňské soli je ve stáří relativně zvýšeno ve srovnání s mladšími jedinci (Fliser et al., 1997). Tento fenomén vede ke zvýšené citlivosti seniorů na vodní a sodíkovou depleci. Na druhé straně, při vyrovnaném stavu příjmu kuchyňské soli jsou starší lidé schopni dlouhodobě udržet vyrovnanou sodíkovou bilanci a iontové poruchy jsou důsledkem neadekvátní léčby diuretiky. Také metabolismus draslíku je negativně ovlivněn věkem, což vysvětluje predispozici seniorů k rozvoji hyperkalémie i hypokalémie. Rozhodující vliv má distální transport draslíku ovlivněný aldosteronem modulovanou Na/K-ATPázou. To často souvisí s tubulární atrofií a intersticiálními změnami z předcházejícího poškození např. pyelonefritidou, glomerulosklerózou či renální tubulární acidózou. Také koncentrační a zředovací schopnost ledvin se s věkem snižuje, což vysvětluje častější výskyt nykturie, predispozici k dehydrataci, hypernatrémii či hyponatrémii při velkém příjmu tekutin (Sands, 2003). Velmi významná je také zvýšená pohotovost k poškození ledvin podávanými léky. Je dána jak změnou farmakokinetikou léku, tak eliminačními schopnostmi daný lék vylučovat (El Desoky, 2007). Je proto nutné dávky léčiv upravit, což se týká především látek ovlivňujících CNS (benzodiazepinů, opioidů, psychotropních látek).

Snížená citlivost kardiiovaskulárního systému na β -adrenergní stimuly je predispozicí k ortostatickým hypotenzím při léčbě antihypertenzivy.

Funkce ledvin a homeostáza vnitřního prostředí

Změny renálních funkcí mohou ovlivňovat vylučování vody a elektrolytů. Charakteristickým příkladem je snížená schopnost koncentrovat vodu následkem poklesu maximální koncentrační schopnosti ledvin (Nádvořnicková, 1983). Stejně významné je i snížení schopnosti vyloučit nadbytek vody s následným nebezpečím její retence a vzniku intoxikace vodou vzhledem ke snížení zředovací schopnosti ledvin.

V průběhu stárnutí dochází k postupnému poklesu GF, což se zjišťuje při měření této funkce na podkladě clearance inulinu (C_{in}), stejně jako GPF (měřené pomocí clearance kyseliny aminohippurové, C_{PAH}). Pokles C_{in} a C_{PAH} je v průběhu stárnutí proporcionální, poměr mezi těmito clearancovými hodnotami, označovaný jako filtrační frakce (FF), se v průběhu stárnutí nemění (Schück, 1984).

Změny distálního úseku nefronu se projevují změnami clearance bezsolutové vody (C_{H_2O}) a maximální koncentrační schopnosti ledvin. C_{H_2O} v závislosti na věku klesá, i když je přepočítána na hodnotu GF (C_{H_2O} je měřítkem intenzity resorpce osmoticky aktivních látek v distálním, resp. dilučním segmentu nefronu). Sníženou resorpci osmoticky aktivních látek lze vysvětlit tak, že starší jedinci nejsou schopni za podmínek zředovací zkoušky vytvořit moč o tak nízké

osmolaritě jako jedinci mladší. Vedle neschopnosti vytvářet dostatečně hypotonickou moč je nutno přihlídnout k další důležité skutečnosti, že totiž senioři nejsou schopni dostatečně rychle vyloučit podanou vodní nálož.

Metabolické poruchy ve stáří spojené s postižením ledvin

Zvýšený výskyt anémie u starších jedinců má většinou komplexní etiologii. Při snížené renální funkci může být důsledkem snížené produkce erythropoetinu (EPO) v ledvinách. Na druhé straně, u jinak zdravých jedinců vyššího věku může být hladina EPO v důsledku subklinických krevních ztrát a zvýšeného odbourávání erytrocytů či zvýšené EPO-rezistence dokonce zvýšena (Ershler et al., 2005). U starších žen s osteoporózou a GF < 60 ml/min/1,73 m² (1 ml/s/1,73 m²) je často nižší absorpce kalcia, nižší sérová koncentrace 1,25-dihydroxyvitaminu D při normální hodnotě 25-hydroxyvitaminu D, a to v důsledku snížené hydroxylace vitaminu D v poloze 1 v ledvinách související s věkem (Chalanger et al., 2007).

Ledviny jsou hlavním místem pro clearance inzulínu z periferní cirkulace (okolo 50 %). Clearance inzulínu se uskutečňuje glomerulární filtrací, proximální tubulární resorpcí a degradací. Pokles renální funkce daný věkem vede k redukci inzulínové clearance a spolu s defektní sekrecí inzulínu a periferní inzulínovou rezistencí významně ovlivňuje metabolismus glukózy.

Ledviny také hrají centrální roli v regulaci sympatického nervového systému. Jeho aktivita je zvýšena u osob s chronickým onemocněním ledvin, a může tak zřejmě ovlivnit též strukturální změny v cévách starších nemocných (Grassi et al., 2002).

Na základě klasických studií GF měřených pomocí clearance inulinu je zřejmé, že GF klesá v průměru o 8 ml/min/1,73 m² za životní dekádu. Pokles začíná většinou po 40. roku věku. V populačních studiích však bylo ukázáno, že pokles může začít dříve, dokonce po 20. roce věku. Současně bylo zjištěno, že řada starších lidí nemá věku odpovídající pokles GF, a že tedy rychlost poklesu má širokou variabilitu. Epidemiologické studie potvrdily, že urychlení poklesu GF souvisí nejčastěji s arteriální hypertenzí, aterosklerotickými změnami, dyslipidemií, kouřením, přítomností chronického zánětu, některými otravami (olovo), zvýšenými hodnotami AGE a do 50. roku zřejmě i s pohlavním dimorfismem. V současné době přičítáme i akutní poškození ledvin s rizikem následného významného poškození renálního parenchymu. Při hodnocení renální funkce nelze opomenout fakt, že ve věku nad 75 let často klesá podíl svalové hmoty, a tedy sérová koncentrace kreatininu nemusí být v korelaci s hodnotou GF měřenou pomocí clearance kreatininu. Analogické závěry jako u GF se zjišťují při měření průtoku krve ledvinou, takže hodnota GPF zůstává kolem 600 ml/min přibližně do čtvrté dekády a potom klesá v průměru o 10 % za dekádu. Pokles GPF je výraznější v renálním kortexu. Redistribuce průtoku z kortexu do dřeně může vysvětlit lehké zvýšení filtrační frakce (FF) zjišťované někdy u starších osob. Na základě mikropunkčních studií v experimentu u potkanů lze analogicky predikovat pokles glomerulárního kapilárního ultrafiltračního koeficientu (K_f). Význam ztráty odpovědi aferentní arterioly u starších zvířat na hypertenzi byl prokázán v modelu spontánně hypertenzních krys. Tyto změny byly následně provázeny rozvojem proteinurie a glomerulosklerózy.

Studie ledvin u živých dárců

Ve studii u zdravých dárců ledvin různého věku prokazoval Hoang uvedené změny u dárců starších než 50 let, kteří měli snížené hodnoty GF, GPF a také K_f (Hoang et al., 2003). Experimentální

studie prokazují další funkční změny spojené s věkem, např. zvýšení permeability glomerulární bazální membrány (GBM) vedoucí ke zvýšeným ztrátám albuminu močí. Adaptivní změny v morfologii podocytů se též uplatňují na proteinurii u starších zvířat. Humánní studie prokazují sníženou sulfuraci glykosaminoglykanů GBM, což může ovlivňovat permeabilitu makromolekul. To by mohlo vysvětlovat vyšší výskyt mikroalbuminurie a proteinurie s nárůstem věku i u jedinců bez diabetu, hypertenze a CKD.

Redukce hmotnosti jedné ledviny (z 400 g v mladém věku až na 300 g ve stáří) koreluje s redukcí tělesného povrchu. Primární redukce hmotnosti je kortikální, relativně méně vyjádřena je pak redukce dřevná. I když pokles počtu glomerulů je obecně přijímán, není zcela shoda v morfologii remnantních glomerulů. S věkem se snižuje zastoupení lobulární formy kapilárních klíček glomerulů a následně v některých z nich může vzniknout aglomerulární cévní anastomóza. Nejvýznamnější mediátory, které se podílejí na věkem podmíněných fyziologických změnách v ledvině, jsou systém renin-angiotensin-aldosteron, NO (včetně eNOS a ADMA), metaloproteázy, estrogeny a testosteron. S věkem také klesá renální funkční rezerva.

Úbytek svalové hmoty podmíněný věkem Rozvoj sarkopenie

Prodlužující se věk přináší též častější výskyt sarkopenie, tj. progresivní úbytek svalové hmoty, ztrátu svalové síly a dynamiky. Zatímco u zdravých osob se objevuje ve věku (biologickém) nad 70 let, u osob s chronickými onemocněními včetně renálního selhání je častý i v mladším věku. Úbytek svalové hmoty nemocné handicapuje po stránce motorické, ale má negativní vliv i na jejich přežívání. Prevalence závažné sarkopenie se pohybuje u nemocných nad 60 let v rozmezí 13–24 % a u osob starších než 80 let přesahuje 50 % (Lee et al., 2007).

Úbytek svalové hmoty má multifaktoriální etiologii, ale přesné mechanismy rozvoje dosud nebyly objasněny. Nepochybně významnou roli hraje úbytek fyzické aktivity, nutriční poruchy, oxidační stres, zánětlivé podněty a změny hormonální. Změny na subcelulární úrovni zahrnují mitochondriální dysfunkce a změnu oxygenace buněk. Vlivy pohlavních hormonů jsou významné a je rozdíl mezi působením estrogenů a testosteronu. Nápadnější pokles svalové hmoty je zjišťován u mužů, u nichž spolupůsobí další faktory, např. kardiovaskulární komplikace a změny IGF-1 (insulin-like growth factor 1). Naproti tomu u žen je sarkopenie spojena s úbytkem tělesného tuku a sníženou pohybovou aktivitou. Ve svalu ubývá příčně pruhovaných vláken, které jsou nahrazovány vazivem. Úbytek svalové hmoty je tak spojen s poklesem svalové síly: při poklesu svalové hmoty o 25–30 % klesá svalová síla o 30–40 % a pokles pokračuje tempem 1–2 % za rok. Mění se i poměr vláken svalu – klesá především počet rychlé účinných kontraktilních vláken typu 2 a relativně přibývá vláken typu 1 s pomalou kontraktilitou.

Svalová regenerace

Velkou změnu představuje i schopnost svalové regenerace. Po poškození svalu infiltrují do svalu neutrofilní leukocyty, které uvolňují plejádu cytokinů, především TNF α a IL-6, které dále atrahují makrofágy fagocytující poškozené zbytky buněk. Z experimentálních studií je zřejmé, že regenerační schopnost mladého svalu je výrazně vyšší, než je tomu u starších jedinců. Významnou roli zde mohou hrát tzv. satelitní buňky (objevené již v roce 1961), uložené blízko bazální membrány a obklopující každou myofibrilu. V současné době jsou satelitní buňky považovány za myogenní kmenové

buňky, které se mohou významně podílet na reparaci poškozených a degenerujících svalových vláken. Rozložení satelitních buněk ve svalu není rovnoměrné, obklopují především vlákna typu 1, motorická nervová spojení a kapiláry. Poškozením svalu a invazí makrofágů jsou satelitní buňky aktivovány k proliferaci a přeměně na myofibrily 1. či 2. typu. Nově vzniklá svalová vlákna mají nejprve buněčná jádra umístěna centrálně, a teprve později migrují do periferie. S věkem klesá počet satelitních buněk a klesá jejich profilační schopnost tak, jak se při replikaci zkracují telomery. K úbytku satelitních buněk mohou přispět i změny vnitřního prostředí svalu: úbytek intracelulární vody a posun k acidóze (Dirks et al., 2006).

Proteiny tepelného šoku (heat shock protein/HSP)

Název souvisí s jejich objevem při hypotermii. Jde o skupinu vazebných proteinů s molekulovou hmotností kolem 70 kD (tzv. HSP70 family). V nestresované buňce jsou HSP70 přítomny v nízkých koncentracích jako molekulární chaperony. Při buněčném stresu (hypotermie, oxidační stres, cvičení, změny pH, inkorporace nových aminokyselin do proteinů, virová infekce apod.) koncentrace HSP ve svalu u mladých a dospělých jedinců rychle narůstá. Zvýšení HSP navozuje významné změny v genové expresi vedoucí k remodelaci skeletálního svalu. Tato odpověď je výrazně oslabena u starších jedinců a deficit dosahuje v experimentálních studiích kolem 44 %. Pravidelné svalové cvičení pokles HSP snižuje (Honda et al., 2007).

Alterovaná cytokinová odpověď ve svalu u starších jedinců

V poslední době se objevily údaje ukazující, že významnou roli jak u lidí ve vyšším věku, tak především u chronicky nemocných, mohou hrát v rozvoji sarkopenie prozánětlivé cytokiny (IL-6, TNF α spolu s růstovým faktorem IGF-1). Koncentrace IL-6 se s věkem zvyšuje a byla prokázána korelace mezi vysokou hodnotou IL-6 a sníženou fyzickou aktivitou, poklesem svalové síly a mortalitou. Zvýšená koncentrace IL-6 je zjišťována u obézních osob, u kuřáků a u pacientů s diabetem 2. typu a je vztahována ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě. TNF α ovlivňuje rychlý úbytek svalové hmoty a jeho zvýšená koncentrace signalizuje rozvoj svalové atrofie. TNF α stimuluje rozvoj apoptózy a přeměnu svalových fibril na vazivo. Při vazbě TNF α na membránový receptor se aktivuje kaspáza-8 s následnou aktivací kaspázy-3 s nastartováním kaskády myofibrilární apoptózy. Zajímavé bylo zjištění, že energetická restrikce byla schopna zbrzdit tento typ apoptózy (Kopple et al., 2005).

Vliv pohlavních hormonů na svalovou hmotu

Není pochyb o tom, že hladina estrogenů ovlivňuje metabolismus svalové a tukové tkáně u žen. U žen v menopauze není pokles svalové hmoty tak nápadný, nicméně i u nich klesá objem svalové hmoty a svalová síla. Dodání estrogenů u mladších žen v předčasné menopauze bylo spojeno se zvýšením fyzické aktivity a svalové síly. Výsledky u starších žen s fyziologickou menopauzou však již nejsou jednoznačné. Snížení hladiny estrogenů zřejmě vede k aktivaci prozánětlivých cytokinů, především IL-6 a TNF α . IL-6 vede k down-regulaci IGF-1 potvrzující vzájemnou biologickou vazbu. Estrogeny ovlivňují i HSP70 ve svalu, a to tak, že indukce HSP70 ve svalu po cvičení byla významně vyšší u mužů než u fertálních žen.

Vliv testosteronu a androgenů na svalovou hmotu je dlouho znám. Velké epidemiologické studie potvrzují korelaci mezi hladinami androgenů a velikostí svalové hmoty a snížená hladina testosteronu byla spojena s úbytkem svalové hmoty, svalové síly i dynamiky. Substituce androgenů vede ke snížení koncentrace TNF α , IL-6

a ke zvýšení IGF-1. Dalším mechanismem účinku androgenů je zvýšení počtu proliferujících satelitních buněk, což bylo potvrzeno i u starších mužů.

Malnutrice ve stáří při renálním selhání

Úbytek svalové hmoty až výrazná sarkopenie jsou často přítomny u osob s chronickým onemocněním ledvin, především léčených hemodialýzou. Částečně se vyskytuje i u nemocných léčených peritoneální dialýzou. Úspěšná transplantace obnoví funkci ledvin včetně metabolické, velmi často je však přírůstek tělesné hmotnosti převážně dán rozvojem tukové tkáně a minimálně svalové hmoty. Bylo ukázáno, že úprava stavu výživy včetně speciální nutriční substituce zlepšuje svalový metabolismus, ale samotná nestačí ke zvětšení objemu svalové hmoty. Velmi významnou roli hraje adekvátní fyzická aktivita zlepšující aerobní metabolismus svalové buňky a snižující nepříznivý vliv uvedených cytokinů (Moinuddin et al., 2008). Dialyzační léčba vede k poklesu svalové mRNA pro IGF-1. Aerobní cvičení při adekvátním proteino-energetickém příjmu jeho expresi zvyšuje. U malnutričních nemocných aktivita svalových receptorů pro IGF-1 významně klesá. Velmi zajímavá studie ukazuje nález sarkopenie u obézních dialyzovaných nemocných. Velmi záleží na typu obezity a významně rizikovější je obezita viscerálního typu, zvláště u mužů. Obezita spojená převážně s depozicí tuku v podkoží je relativně rizikovější u žen. Řada těchto nemocných však má také větší objem svalové hmoty ve srovnání s nemocnými malnutričními. I proto jsou výsledky přežívání této skupiny nemocných na dialýze lepší (snížené riziko při vyšší BMI při dialýze).

Malnutrice a diety ve stáří

Celosvětově se prodlužuje věk populace. Předpokládá se, že v letech 2010–2050 budou lidé ve věku 65 let a starší tvořit 7,7–16,2 % světové populace a v tzv. rozvinutých zemích to bude dokonce 15,9–26,1 %. Významný vzestup se očekává především v populaci 80letých a starších, a to 1,6–4,4 % celosvětově či dokonce 4,3–9,4 % v rozvinutých zemích. I když bude tato generace heterogenní, řada seniorů bude trpět podobnými onemocněními ovlivňujícími metabolický stav organismu, a tudíž bude vyžadovat speciální nutriční péči. Může jít o doporučení k restriktivní dietě, jako např. u nemocných s renální insuficiencí, diabetem a obezitou. Je přitom známo, že ve vyšším věku obecně klesá využitelnost živin z důvodů digesčních i metabolických. Není tedy obecně pravdou, že staří lidé mají jíst celkově méně. Jsou totiž náchylní k rozvoji „tiché“ malnutrice spojené s akcentací sarkopenie a psychické deteriorace. Zvláště výrazně se tyto malnutričně-dehydratační syndromy projevují při interkurentním onemocnění, které pak vede k závažnému rozvratu minerálního a vodního metabolismu spojeného se syndromem dehydratace s psychickou alterací. Dehydratace vede dále k anorexii a apatii s navazujícími terminálními komplikacemi ve smyslu oběhového selhání. Složení stravy seniorů musí být vyvážené z hlediska složení, neboť seniori hůře metabolizují proteiny i tuky. Sacharidy jsou sice nejlépe metabolizované, ale pro často přítomnou hypofunkci pankreatu a diabetes mají svoje množstevní limity (Darmon et al., 2010).

Pokud mají seniori vyšší BMI, lze vždy předpokládat vyšší zastoupení viscerálního tuku. Obecně ve věku nad 75 let ubývá svalové hmoty a při zachování vyššího příjmu energie dojde ke zvětšení objemu tukové hmoty. Ta sice představuje energetické depo pro případ nouze, ale využitelnost těchto energetických zásob v akutních stavech také klesá. Více ohrožuje svého nositele aktivací adipocytokinů s proaterogenním účinkem, ale hlavně akcentací

inzulinové rezistence. Selektivní úbytek tukové hmoty je proto žádoucí, ale určitě nelze doporučit přísně redukční diety navozující katabolismus. Úbytek musí být pozvolný a spojený s aktivací svalové hmoty pravidelným cvičením.

V poslední době také významně roste počet nemocných v preterminální fázi chronické renální insuficience, u nichž se stále více diskutuje, zda zahájit pravidelnou dialyzační léčbu, či ponechat nemocné na konzervativní léčbě při úrovni reziduální GF kolem 10 ml/min (což je u seniorů vysokých věkových skupin srovnatelné s až dvojnásobnou hodnotou u mladých jedinců). Z hlediska mechanismu účinku nízkobílkovinných diet je však sporné, zda může úbytek proteinů v dietě ještě pozitivně ovlivnit hemodynamiku glomerulu – tedy zvýšený intraglomerulární tlak (při nefrosklerotickém poškození velkého množství glomerulů). Určitě však nelze doporučit nižší příjem proteinů než 0,6 g kvalitního proteinu/kg TH/den, a to ještě za podmínky doplnění ketoanalogy esenciálních aminokyselin. Jinak příjem nesmí klesnout pod 0,8 g/kg TH/den. Uvedená doporučení však vycházejí z tzv. ideální tělesné hmotnosti, která byla stanovena opět pro mladší jedince. Jaká je optimální hmotnost člověka např. ve věku 80 let, není známo (navíc se zcela mění výško-váhové poměry nezbytné pro výpočet). Výpočty GF dle MDRD jsou u seniorů zatíženy značnou chybou danou i nestejných obsahem svalové hmoty u stejně kalendářně starých (ale biologicky ještě odlišných) jedinců. Vzhledem k horší využitelnosti živin v potravě, ale velmi dobré využitelnosti aminokyselin a jejich ketoanalog někteří autoři doporučují jejich pravidelné podávání i při dialyzační léčbě (náhrada oddialyzovaných aminokyselin), protože prokázali neschopnost seniorů zvýšit příjem potravy při nutriční zátěži při dialýze (Aparicio et al., 2012). Pro seniory v renální insuficienci je modifikovaná nízkobílkovinná dieta velmi vhodná, ale musí být upravena „na míru“ dle individuální potřeby nemocných. Při jejím trpělivém podávání lze očekávat významně lepší výsledky než při relativně agresivní léčbě hemodialýzou. Méně výrazný je rozdíl při dialýze peritoneální, která – pokud je nemocnými tolerována – je pro starší nemocné fyziologičtější. Pro dlouhodobou konzervativní léčbu však musejí být nemocní kompenzováni bez rozvoje uremické symptomatologie.

V posledním desetiletí se významně zvýšil počet nemocných ve vyšších a vysokých věkových kategoriích se závažným onemocněním ledvin. Více než polovina nemocných v dlouhodobém dialyzačním programu přesahuje svým věkem 65 let a rychle přibývá pacientů ve věkové kategorii stáří, tj. nad 75 let. Přes rozvoj dialyzačních technologií a transplantačního programu proto přibývá nemocných, u nichž biologický věk s dalším orgánovým poškozením neumožňuje úspěšnou transplantaci ledviny, ale často ani dlouhodobou dialyzační léčbu. Pro četné orgánové komorbidity je jejich prognóza špatná i při použití současných technologií dialyzační léčby. Vážně i kompartment sociálních služeb a celková kvalita života klesá. V posledních letech se objevily studie o úspěšné dlouhodobé konzervativní léčbě s podáváním modifikovaných nízkobílkovinných diet doplněných ketoanalogy esenciálních aminokyselin u nemocných nad 80 let věku. Jejich více než dvouletá prosperita při nízké hodnotě renální funkce kolem 10 ml/min (0,17 ml/s) ukazuje na možnost konzervativního léčení chronické renální insuficience (CKD 4–5) u indikovaných seniorů jako alternativu dlouhodobé dialyzační léčby. Navíc je třeba vzít v úvahu skutečnost, že ve stáří fyziologicky klesá hodnota GF, která u seniorů ve vysokém věku dosahuje fyziologicky kolem 50 % úrovně GF ve věku 20–30 let. Snížená hodnota GF proto musí být vztažena k věku pacientů. K podpoře léčebné alternativy konzervativní nefrologie přispívají i studie deklarující, že pozdější

zahájení dialyzační léčby u seniorů může prodloužit období kompenzace při konzervativní léčbě v predialýze a celkově prodloužit dobu aktivního života těchto nemocných (Brunori et al., 2007; Brunori et al., 2008).

U seniorů je nutno počítat s měnící se energetickou potřebou a změnami v intermediárním metabolismu: nevyvážená výživa může být příčinou řady druhotných onemocnění, která negativně ovlivňují možnosti rehabilitace. S postupujícím věkem energetická potřeba klesá, paralelně s hodnotami bazálního i pracovního metabolismu. Celková potřeba energie závisí na energetickém výdeji, který je nižší, takže skutečná energetická potřeba je v porovnání s mladým člověkem (25 roků) asi jen dvoutřetinová. Ve vyšším věku dochází k některým metabolickým změnám, ke kterým je nutno při léčbě přihlížet. Obvyklá strava starých osob bývá ve svém složení nevyvážená, mívá příliš vysoký obsah energie a nadbytek tuků, ale nedostatečný podíl kvalitních bílkovin, který může vést k typickým příznakům malnutrice. Jako projev stárnutí se významně uplatňují změny endokrinního systému a je důležité znát reakci jeho složek ve stresových situacích (traumata, operace a náhlá těžká onemocnění). Bývá zvýšena sekrece katecholaminů, především adrenalinu. Jinak probíhá hormonální odpověď podobně jako u mladých osob. Lze předpokládat dostatečnou adaptabilitu na stres. Trávení a resorpce jsou méně účinné a mohou být příčinou různých gastrointestinálních poruch. Malabsorpce a z toho vyplývající malnutrice mohou být zaviněny chronickou gastritidou, stavem po resekcii žaludku nebo chronickou pankreatitidou. Se zhoršeným trávením a resorpcí je třeba počítat i při výživě podávané sondou: dostatečným zdrojem výživy mohou být chemicky nebo nutričně definované diety. U některých onemocnění lze ve stáří použít enterální výživu jako léčebnou metodu (dna, hyperlipoproteinémie), protože výživné směsi většinou neobsahují puriny ani cholesterol.

Hlavním účelem léčebné výživy je dosáhnout i u seniorů ideální tělesné hmotnosti pro danou věkovou skupinu a zajistit optimální složení diety s doporučeným poměrem živin. Přívod energie by měl odpovídat poměrům hmotnosti pacienta s přihlédnutím k příslušným faktorům, které se ve vysokém věku mohou uplatňovat. Při špatné compliance lze u seniorů užít modifikovaného příjmu proteinů v dietě (Chauveau et al., 2003). Někteří autoři doporučují vložit do sedmidenního cyklu nízkobílkovinné diety dva dny s vyšším obsahem bílkovin (až 1 g/kg TH/den). Dle našich zkušeností, s ohledem na dlouhodobý metabolický stav nemocných a jídelní stereotyp, vkládáme většinou jednou týdně jídelní sestavu obsahující 0,8 g bílkovin/kg TH/den. V ostatních případech dáváme raději přednost nutriční suplementaci, při špatné compliance a adherenci k dietě přechodu na volnější kontrolovanou dietu s obsahem 0,8 g bílkovin/kg TH/den s omezeným obsahem fosfátů. V současné době populární vegetariánská dieta se do určité míry blíží původní, tj. bramboro-vejcečné dietě německé. Na základě vegetariánské diety lze výhodně sestavit jídelní lístek pro všechny formy nízkobílkovinných diet. Pro nižší obsah esenciálních aminokyselin v některých vegetariánských pokrmech však musejí být tyto diety suplementovány, nejlépe ketoanalogy esenciálních aminokyselin. U diety přísně vegetariánské však nestačí samotný přísun rostlinné bílkoviny pokrýt základní potřebu esenciálních

aminokyselin a ty musejí být bezpodmínečně suplementovány (Cianciaruso et al., 2007).

Vedle adherence k dietě, kterou můžeme zhodnotit anamnesticky či lépe formou dotazníku, hodnotíme při nízkobílkovinné dietě tzv. compliance podle odpadu urey a fosfátů do moči za 24 hodin. V našich předchozích studiích bylo prokázáno, že starší nemocní mohou velmi dobře tolerovat nízkobílkovinnou dietu doplněnou ketoanalogy esenciálních aminokyselin, která pomáhá dlouhodobě stabilizovat metabolický stav (Teplan et al., 2000).

Literatura

- Amuel T, Hoy WE, Douglas-Denton R, et al. Determinants of glomerular volume in different cortical zones of the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3102–3109.
- Aparicio M, Bellizzi V, Chauveau P, et al. Protein-restricted diet plus keto/amino acids – a valid therapeutic approach for chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012;22(Suppl 1): S1–S24.
- Brunori G. Efficacy and safety of very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:569–580.
- Brunori G. How manage elderly patients with chronic renal failure: conservative management versus dialysis. *Blood Purif* 2008;26:36–40.
- Cianciaruso M, Lucidi P, Ciarambino T, et al. Metabolic effects of two low-protein diet in chronic kidney disease stage 4–5: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transpl* 2007;23:636–644.
- Darmon P, Kaiser JM, Bauer JM, et al. Restrictive diet in the elderly: never say never again. *Clin Nutr* 2010;29:170–174.
- Dirks AJ, Hober T, Marzetti E, et al. Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. *Ageing Res Rev* 2006;5:179–184.
- El Desoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Therapeut* 2007;14:488–498.
- Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, et al. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005;2005:1360–1365.
- Esposito C, Plati A, Mazzullo T, et al. Renal function and function reserve in healthy elderly individuals. *J Nephrol* 2007;20:617–625.
- Fliser D, Franek E, Joest M, et al. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 1997;51:1196–1204.
- Gallagher JC, Rapuri P, Smith L. Falls are associated with decreased renal function and insufficient calcitriol production by the kidney. *J Ster Biochem Mol Biol* 2007;103:610–613.
- Glasscock J, Winearls C. Aging and the glomerular filtration rate: thruths and consequences. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009;120:419–429.
- Honda H, Quereshi AR, Axelson J, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007;86:633–638.
- Chauveau P, Vendrely B, Haggan WE, et al. Body composition of patients on a very low-protein diet. Two-year survey with DEXA. *J Ren Nutr* 2003;13:282–287.
- Kielstein JT, Bode-Boger SM, Frolich JC, et al. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003;107:1891–1895.
- Kopple J, Stoper T, Casburi R. Impaired exercise capacity and exercise training in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005;15:44–48.
- Lee CE, McArdle A, Griffiths RD. The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clin Nutr* 2007;26:524–534.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.
- Melk A, Ramassar V, Helms LM, et al. Telomere shortening in kidneys with age. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:444–453.
- Moinuddin I, Leehey DJ. A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:83–86.
- Nádvořníková H. Koncentrační schopnost ledvin. Praha: Avicenum, 1983.
- Rule AD, Cornell LD, Poggio ED. Senile nephrosclerosis – does it explain the decline in glomerular filtration rate with aging? *Nephron Physiol* 2011;119(Suppl 1):6–11.
- Sands JM. Urine-concentrating ability in the aging kidney. *Sci Aging Knowledge Environ* 2003;2003:PE15.
- Sesso R, Prado F, Vicioso B, et al. Prospective study of progression of kidney dysfunction in community – dwelling older adults. *Nephrology* 2008;13:99–103.
- Schück O. Examination of kidney function. Leiden: Martinus Nijhof Publ., 1984.
- Silva FG. The aging kidney: a review – part II. *Int Urol Nephrol* 2005;37:419–432.
- Teplan V, et al. *Metabolismus a ledviny*. Praha: Grada Publ., 2000.
- Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:302–307.