

v menopauze není tak nápadný, nicméně i zde 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 koncentrace estrogenů zřejmě vede k aktivaci proinflamačních cytokinů, především IL-6 a TNF α . IL-6 vede k downregulaci IGF I potvrzující vzájemnou biologickou vazbu. Estrogeny ovlivňují i hsp 70 ve svalu, a to tak, že indukce hsp ve svalu po cvičení byla významně vyšší u mužů než u fertilních žen.

Vliv testosteronu a androgenů na svalovou hmotu je dlouho znám. Velké epidemiologické studie potvrzují korelaci mezi koncentracemi androgenů a velikostí svalové hmoty a snížená koncentrace 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 I. Dalším mechanismem účinku androgenů je zvýšení počtu proliferujících satelitních buněk, což bylo potvrzeno i u starších mužů.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Úbytek svalové hmoty až výrazná sarkopenie jsou často přítomny u nemocných 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 dán převážně rozvojem tukové tkáně a minimálně svalové hmoty. Bylo prokázáno, že úprava stavu výživy včetně speciální nutriční substituce vede ke zlepšení svalového metabolismu, ale nestačí ke zvětšení objemu svalové hmoty. Velmi významnou roli hraje adekvátní fyzická aktivita zlepšující aerobní metabolismus svalové buňky a snižující nepříznivý vliv uvedených cytokinů. Dialyzační léčba vede k poklesu svalové mRNK pro IGF I. Aerobní cvičení při adekvátním proteino-energetickém příjmu jeho expresi zvyšuje. U malnutričních nemocných aktivita svalových receptorů pro IGF I významně klesá. Velmi zajímavá studie z poslední doby (Honda et al., 2007) z Karolinské univerzity ve Stockholmu 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.

Autoři se ve svém přehledovém článku zabývají jedním z velkých problémů současného prodloužování věku, který se v rozvinutých zemích světa týká až třetiny populace. Cílem většiny studií je najít hlavní příčiny a snažit se tento fyziologický pochod ovlivnit. Analogická situace je u chronicky nemocných včetně nemocných se selháním funkce ledvin. Nemocní jsou výrazně biologicky starší, jsou u nich vystupňovány nepříznivé vlivy proinflamačních cytokinů a uplatňují se i faktory sníženého příjmu potravy či malabsorpce a ztrát nutrientů. Vliv má i úbytek pohlavních hormonů, poruchy složení vnitřního prostředí s metabolickou acidózou a nedostatek adekvátní pravidelné fyzické aktivity.

Literatura

- 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.
- 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.
- Kopple J, Storer T, Casburi R. Impaired exercise capacity and exercise training in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005;15:44–48.
- Moinuddin I, Lehey 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.

Diagnostická kritéria pro proteinovou a energetickou malnutrici u nemocných s akutním a chronickým onemocněním ledvin

Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Treviño-Becerra A, Wanner C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391–398.

Závěry expertního panelu Mezinárodní společnosti pro výživu a metabolismus u chorob ledvin (ISRNM) konaného během konference ISRNM v Meridě, Mexiko, 16.–19. února 2006.

Syndromy malnutrice, inflamace, kachexie a úbytku tělesné hmotnosti

Při měření klasickými metodami jsou poruchy metabolismu a výživy zjišťovány v širokém rozmezí u 18–75 % nemocných s různým stupněm snížení renální funkce (CKD 3–5) a při dialyzačním léčení. Zjištěný stav podvýživy je označován jako syndrom uremické malnutrice, uremické (renální) kachexie, proteino-energetické malnutrice, syndrom malnutrice–inflamace–ateroskleróza, malnutričně inflamační (či kachektický) komplex. V posledních pěti letech však bylo opakovaně prokázáno, že k významným příčinám proteino-energetické podvýživy patří zánětlivé procesy. Jednoduchá malnutrice je důsledkem neadekvátní diety (deficit v příjmu proteinů, energie či obojího), komplikovaná malnutrice znamená přítomnost dalších metabolicky nepříznivých faktorů. Někdy se tyto formy označují jako *malnutrice I. typu* (související s nutriční deplecí, nízkou koncentrací albuminu, ale i nízkou koncentrací prozánětlivých cytokinů), která je upravitelná dietní intervencí, a *malnutrice II. typu* spojená s vysokou aktivitou CRP, TNF α a IL-6, která se zlepší až po úpravě zánětlivých procesů. S úbytkem renální funkce se navíc rozvíjí metabolická acidóza, inzulinová rezistence s častou poruchou IGF I. Ačkoli obě formy malnutrice mohou být spojeny s vyšším výskytem mortality, neboť řada nutričních indikátorů je porušena u obou forem (nízká hodnota albuminu a prealbuminu v séru, antropometrické parametry, BMI, úbytek svalové hmoty a tuku), je nepochybné, že malnutrice II. typu skrývá další riziko endoteliální dysfunkce spojené s vyšším výskytem úmrtí na kardio- a cerebrovaskulární komplikace.

Proteino-energetická malnutrice (podvýživa)

Tento termín odborníci doporučili pro stavy spojené s úbytkem tělesných proteinů jako zdrojů energie (svaly, tuková tkáň). Stav je závažný v tom, že vede ke snížení schopnosti reagovat na metabolický stres. V běžné populaci k němu může vést i striktní omezení v dietě (anorexia nervosa), ale u řady nefrologických nemocných není úbytek tělesné hmotnosti v přímém vztahu k příjmu. Většinou jde o kombinaci více faktorů, někdy i dlouhodobě latentních, které jsou pak aktivovány např. interkurentním horečnatým onemocněním. Prohloubí je metabolická acidóza, která uvolní proteasom-ubiquitinovou dráhu degradace proteinů. Ta dále vede ke zvýšení inzulinové rezistence, hyperglukagonémii a hyperglykémii. Ačkoli se deplece bílkovin a energie může zpočátku vyskytovat i samostatně, v krátké době se aktivující metabolické poruchy pravidelně vedou ke kombinaci obou složek.

Kachexie

Kachexie znamená vystupňovaný proces metabolického rozvratu spojený s významným úbytkem tělesné hmotnosti. Kachexie bývá většinou spojena s terminální fází katabolizujícího onemocnění. Velmi často jsou dosud aktivovány prozánětlivé cytokiny, CRP a TNFα. Vystupňovaný katabolismus je spojen v počátečních údobích s vysokou koncentrací močoviny v séru při současném, ne však tak markantním zvýšení kreatininu (vysoký katabolický index). V terminálních stádiích se koncentrace močoviny může paradoxně snížit v důsledku kompletní svalové devastace. Panel expertů nedoporučuje užívat pojmu „latentní kachexie“. Pojem kachexie má být určen pouze pro nejtěžší stadia malnutrice s významným úbytkem tělesných tkání.

Vždy se doporučuje spojit pojem malnutrice s příčinou, která k jejímu rozvoji jako hlavní vedla či ji významně komplikuje (uremická malnutrice, proteinová a energetická malnutrice, syndrom malnutrice–inflamace–ateroskleróza).

Malnutrice se může vyskytovat současně jak s podvýživou, tak paradoxně i se zvýšeným příjmem nutrice. Pro její klinický význam je proto klíčové to, zda je spojena s úbytkem tělesných tkání – to je významnější než samotná koncentrace albuminu.

Byl navržen pojem *kidney disease wasting (KDW)*, který stanovuje, že při všech závažných akutních či chronických ledvinových procesech je aktivován katabolismus. Např. při izolovaném akutním poškození ledvin ve fázi Injury či Failure je kalkulovaná potřeba energie k pokrytí nutriční potřeby ve srovnání se zdravými jedinci o 25 % vyšší. Není-li pokryta, je nastartován proces katabolické malnutrice.

Diagnóza proteino-energetické malnutrice (PEW)

Skupina expertů doporučila čtyři hlavní kategorie k rozpoznání rozvoje PEW:

1. Biochemická kritéria
2. Nízkou tělesnou hmotnost, úbytek celkového tělesného tuku či tělesné hmotnosti
3. Pokles svalové hmoty
4. Nízký příjem bílkovin a energie

Vybrané doporučené hodnoty jsou:

1. Sérová koncentrace albuminu < 38 g/l, koncentrace celkového cholesterolu < 3 mmol/l.
2. BMI < 23 kg/m², pokles tělesné hmotnosti o 5 % během tří měsíců či o 10 % během šesti měsíců, celkový tělesný tuk < 10 % tělesné hmotnosti.
3. Úbytek svalové hmoty během tří měsíců > 5 % či > 10 % během šesti měsíců. Úbytek obvodu paže > 10 % ve srovnání s referenčními hodnotami zdravé populace, úbytek vylučování kreatininu při stabilní renální funkci či vyrovnané dialyzační léčbě.
4. Příjem živin dietou < 0,8 g proteinu/kg TH/den minimálně dva měsíce u dialyzovaných nemocných či < 0,6 g/kg TH/den při chronickém onemocnění ledvin stadií 2–5. Příjem energie < 30 kcal/kg TH/den minimálně dva měsíce.

Zhodnocení dalších faktorů k časné diagnostice PEW pro nemocné s CKD stadia 3–5 a akutním poškozením ledvin (AKI):

Chuť k jídlu, příjem potravy, energetický výdej:

- hodnocení pomocí dotazníků
- výdej energie pomocí nepřímé či přímé kalorimetrie

Tělesná hmotnost, tělesné kompartmenty:

- měření tělesné hmotnosti, ideální tělesná hmotnost, hmotnostně-výškový index

- celkový tělesný dusík
- celkový tělesný draslík
- měření složení těla pomocí DEXA, bioimpedance, podvodního vážení, CT, MRI
- 14 kD fragmenty aktomyosinu
- hodnocení svalových vláken

Laboratorní parametry:

- sérové koncentrace transferinu, močoviny, triglyceridů, bikarbonátů
- leptin, ghrelin, růstový hormon
- CRP, IL-6, TNFα, IL-1, sérový anuloid
- lymfocyty v periferní krvi

Nutriční skórovací systém:

- SGA (speciální bodovací nutriční dotazník v modifikacích)

Závěr: Cílem článku je unifikace pojmů užívaných při popisu nutričně-metabolických poruch u nemocných s CKD a AKI. S tím úzce souvisí i stratifikace nutriční podpory a dalších léčebných postupů s ohledem na typ nutričního postižení.

Dosud však nebyly jednoznačně zodpovězeny následující otázky:

1. Vliv nutriční podpory na biochemické a klinické poruchy spojené s PEW.
2. Vliv PEW skórovacího systému na predikci morbidit a mortalit.
3. Vliv pohlaví (věku) na chuť k jídlu, podvýživu, zánětlivé procesy přezívání.
4. Jsou-li léčebné postupy efektivní s ohledem na zlepšení uvedených parametrů, má zlepšení vliv na dlouhodobou prognózu?

Experti uzavírají, že jsou k potvrzení uvedených závěrů nutné další randomizované, kontrolované metabolické studie ve velkých souborech nemocných.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Sledování nutričního stavu a metabolických poruch u nemocných s chorobami ledvin, a to jak u chronických, tak i akutních stavů, patří k základním požadavkům správného léčebného postupu. Nemocní s chorobami ledvin se mohou snadno dostat do nutričně metabolické dekompenzace, neboť vedle neadekvátního příjmu a ztrát živin se uplatňují i procesy metabolických poruch spojených s porušenou funkcí ledvin (poruchy metabolismu sacharidů, lipidů), abnormality v intracelulárních i sérových koncentracích esenciálních (blavně rozvětvených) i neesenciálních aminokyselin, poruchy minerálů (Na, K, Ca, P, Mg), vitaminů (D, A, E, K, B, C), stopových prvků (železo, zinek, selen, měď), hormonální abnormality (PTH, erythropoetin, renin apod.). Všechny tyto vlivy výrazně zhoršují zátěž při interkurentním onemocnění, stejně jako zvýšený stres, neúměrná fyzická námaha, poruchy resorpce živin z GIT a jejich metabolizace. Jestliže dospělý nemocný člověk s hmotností 70 kg tvoří a denně odbourává kolem 270 g bílkovin, je zřejmé, že i malé zvýšení odbourávání proteinů nad úroveň jejich tvorby vede v dlouhém časovém úseku k závažné proteinové (většinou proteino-energetické) malnutrici. Každá úprava nutričně metabolického stavu vyžaduje stabilizovaný stav s adaptací na dietní úpravu. Při vyrovnaném metabolickém stavu, především úpravě metabolické acidózy, je potřeba proteinů a energie u chronických renálních onemocnění podobná jako u zdravých. Při metabolické dekompenzaci anebo při chronických či akutních zánětlivých stavech ani zvýšený příjem bílkovin

a energie neupraví deficit výživy a rozvíjí se typická proteino-energetická malnutrice, spojená s vyčerpáním energetických zásob, úbytkem svalové hmotnosti a celkového tuku.

Při hodnocení stavu výživy je nutné odpovědět na dvě základní otázky:

- jaký je dlouhodobý nutriční stav pacienta,
- jaká je aktuální nutričně-metabolická situace, je-li pacient v katabolismu, jaký je jeho stupeň.

V článku jsou pouze okrajově zmíněna tzv. prognostická bodová hodnocení nutričního stavu. Většina z nich hodnotí prognózu nemocných i s ohledem na postižení dalších orgánů a užívá se především v intenzivní medicíně (hodnocení např. dle Mullena, bodová metoda dle Schmoze, Blackburnovo schéma, shluková analýza dle Nazariho, hodnocení dle Sharfa či Apache II–III). Pro diagnózu chronické malnutrice často postačuje správně provedený dotazník SGA (Subjective Global Assessment scoring sheet).

Malnutrice je následek nedostatečného či nekompletního příjmu bílkovin, energie, event. dalších složek výživy. Těžká vystupňovaná malnutrice přechází do kachexie s těžkou devastací tkání organismu. V případě deficitu ostatních jednotlivých složek výživy (stopové prvky, vitamíny apod.) se jedná o karenci.

Relativně častou příčinou malnutrice s degradací tkání je nedostatek energie na buněčné úrovni. Využitelná energie je v organismu uložena ve formě glykogenu a zásobního tuku. Zásoby energie uložené ve formě glykogenu jsou poměrně malé a jsou určeny pro okamžitou dodávku energie. Glykogen je deponován v játrech a kosterních svazech a jeho celkový energetický obsah činí v průměru 8 400 kJ. Toto množství energie spotřebuje hladovějící organismus za jeden den. Maximální množství energetických zásob je tedy uloženo v tukové tkáni, a to v podkožní a viscerální oblasti. U neobézního jedince tvoří tukové zásoby asi 15 kg, což odpovídá energetické zásobě 567 MJ. Teoreticky jde o zásobu energie pro 90 dní hladovění (za předpokladu adekvátního příjmu proteinů, minerálů, vitaminů a ostatních složek výživy). Během katabolismu se využívají jako zdroj energie i bílkoviny. Protože bílkoviny nejsou uloženy v organismu v zásobní formě, ztrácejí se ze struktury, které mají funkční charakter: jde především o svalovou tkáň, ale rovněž se snižuje hmotnost střeva a ostatních vnitřních orgánů. Ztráta více než 30 % tělesných bílkovin může být spojena s významnou poruchou svalové funkce, ventilace a selháním imunitního systému.

Reakce organismu na nestresové a stresové hladovění

Pokud je organismus během hladovění v relativně vyrovnaném metabolickém stavu (absence interkurentního či chronického zánětlivého onemocnění a nepřiměřené zátěže, tj. malnutrice I. typu dle Stenvinkela), může se rozvinout i u nemocných s chronickým onemocněním ledvin řada adaptačních mechanismů. Jde zejména o pokles energetického výdeje, a to o 10–15 %. Na tom se významně podílí i snížená fyzická aktivita. Po několika dnech pak následuje i pokles energetického výdeje klidového. Pokles klidového energetického výdeje během podvýživy souvisí jak s postupným úbytkem svalové hmoty a atrofií vnitřních orgánů, tak se změnou hormonální situací organismu. Během časné fáze malnutrice dochází k poklesu plazmatické koncentrace inzulínu. Plazmatická koncentrace růstového hormonu stoupá, avšak tvorba somatomedinu v játrech je snížena. To vede k aktivaci glykogenolýzy v játrech, k vzestupu lipolýzy v tukové tkáni a poklesu syntézy bílkovin ve svalu, v podkoží a chrupavce. Během hladovění se glukóza tvoří především v játrech z glukoplastických aminokyselin (především alaninu), laktátu a glycerolu za dodávky energie vznikající oxidací mastných kyselin. Glukóza je rovněž syntetizována v ledvinách, a to zejména z glutaminu a glutamové kyseliny. Při tzv. nestresovém hladovění

dochází k průměrné denní ztrátě 20–30 g bílkovin (100–200 g svalové tkáně) a 160–200 g tuku (200–250 g tukové tkáně).

Při stresové malnutrici (operace, seps, těžké záněty apod.) dochází k systémové aktivaci neurohumorálních mechanismů, které vyústí v poměrně uniformní reakci organismu, jejímž smyslem je zachování cirkulujícího objemu krve, objemu extracelulární tekutiny, obranění poraněných a poškozených tkání a zabránění průniku infekce dále do organismu.

Z metabolického hlediska klesá oxidace mastných kyselin a stoupají nároky na spotřebu glukózy v ischemizovaných periferních tkáních. Glukoneogeneze je výrazně stimulována a obrát glukózy dosahuje 300–400 g/24 h. Kromě laktátu se na zvýšené glukoneogenezi podílí především aminokyseliny uvolňované ze svalové tkáně. V procesu glukoneogeneze je v jaterní tkáni přeměněno na glukózu až 250 g aminokyselin za den (především alaninu svalového původu). Toto množství odpovídá ztrátě 1 kg svalové hmoty. Současně s proteinovým katabolismem ztrácí organismus i značné množství draslíku, fosforu a bořčíku. Výrazné jsou i změny v proteosyntéze. Zvyšuje se obrát viscerálních proteinů, zvyšuje se syntéza bílkovin akutní fáze, klesá proteosyntéza.

Literatura

- Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:383–392.
- Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, et al. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004;17:445–465.
- Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial* 2003;16:224–232.
- Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:2181–2183.

Sirolimus v terapii polycystické choroby jater

Qian Q, Du H, King BF, Kumar S, Dean PG, Cosio FG, Torres VE. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:613–638.

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin s prevalencí až 1 : 400 narozených. Polycystická choroba jater (PCJ) je nejčastější extrarenální manifestací PCHLAD.

Sirolimus (rapamycin) je makrolidové antimitotikum. Inhibuje růst a proliferaci buněk a zvyšuje apoptózu inhibicí fosfatidylyltyrosinkinázy mTOR, která ovlivňuje fosforylaci různých kináz a fosfatáz, a tím reguluje buněčný cyklus. Sirolimus byl úspěšně použit k redukci objemu renálních cyst na zvířecích modelech (Tao et al., 2005; Wahl et al., 2006).

Uvedená studie retrospektivně porovnává redukci objemu jater u pacientů s polycystickou chorobou ledvin autosomálně dominantního typu po transplantaci štěpu léčených sirolimem nebo tacrolimem (v obou větvích v kombinaci s mykofenolátem a kortikoidy). Objem jater byl hodnocen výpočetní tomografií nebo magnetickou rezonancí. Celkem bylo zahrnuto do studie 16 pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou PCHLAD a pozitivními ultrazvukovými kritérii PCHLAD. Sedm pacientů (2 ženy, 5 mužů) bylo léčeno režimem se sirolimem a 9 pacientů (6 žen, 3 muži) imunosupresivním režimem s tacrolimem. Sirolimus byl podáván v průměru 19,4 měsíců (7–40). Před zahájením imunosupresivní terapie se objem jater mezi oběma skupinami významně nelišil. U pacientů léčených sirolimem došlo ke zmenšení objemu jater ($-11,85 \pm 0,03\%$), zatímco u pacientů léčených tacrolimem se