

Metabolický syndrom v nefrologii

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Klinika nefrologie TC IKEM a Subkatedra nefrologie IPVZ Praha

Metabolický syndrom představuje závažný rizikový faktor pro poškození ledvin. Vedle zvýšeného rizika kardiovaskulárních onemocnění a komplikací diabetu může vést k rozvoji glomerulopatií k jejich další progresi. Zvyšuje i riziko výskytu ledvinových konkrementů a nádorů ledvin. Hypertenze při metabolickém syndromu a obezitě je spojena s retencí sodíků a zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému. Vzhledem k celosvětové změně dietního stylu a úbytku pohybové aktivity má nárůst výskytu metabolického syndromu s obezitou a diabetem charakter pandemie a bez dlouhodobých systémových dietologicko-režimových opatření nelze jeho výskyt snížit.

Klíčová slova: inzulinorezistence, hypertenze, obezita, nefropatie.

Metabolic syndrome in nephrology

Metabolic syndrome represents a serious risk factor for renal injury. In addition to an increased risk of cardiovascular disease and diabetic complications, it can lead to the development of glomerulopathies and their further progression. It also increases the risk of occurrence of renal calculi and kidney tumours. Hypertension in metabolic syndrome and obesity is associated with sodium retention and increased activity of the sympathetic nervous system. Given the changes in dietary habits and a lack of physical activity worldwide, the increase in the incidence of metabolic syndrome with obesity and diabetes has the nature of a pandemic and, without long-term systemic dietary and regimen measures, its incidence cannot be reduced.

Key words: insulin resistance, hypertension, obesity, nephropathy.

Med. Pro Praxi 2010; 7(5): 209–215

Termín **metabolický syndrom** byl poprvé užít v devadesátých letech dvacátého století jako syndrom zahrnující:

- inzulinorezistenci a diabetes
- arteriální hypertenzi
- hypertriacylglycerolemii
- mikrovaskulární anginu pectoris, ischemickou chorobu srdeční
- poruchy koagulace a fibrinolýzy
- abdominální obezitu

V roce 1999 byla uvedena definice **WHO**, v níž je základní nález jedné z 3 komponent: diabetes 2. typu nebo snížená tolerance glukózy nebo prokazatelná rezistence na inzulin (měřeno „clampovou“ technikou nebo podle inzulinemie na lačno). Dále nález alespoň 2 ze 4 následujících stavů:

- abdominální obezita (poměr pas/boky [WHR]: nad 0,85 u žen a nad 0,90 u mužů nebo BMI nad 30 kg/m²)
- arteriální hypertenze nad 160/90 mm Hg
- mikroalbuminurie nad 20 ng/min (30 mg/g kreatininu)
- dyslipidemie: triacylglyceroly nad 1,7 mmol/l a HDL-cholesterol pod 0,9 mmol/l u mužů a pod 1,0 mmol/l u žen

Podle často užívané přísnější definice **ATP III** (Americký národní cholesterolový program) má pacient splňovat alespoň 3 z následujících 5 kritérií (1):

- obvod pasu u žen nad 88 cm, u mužů nad 102 cm
- krevní tlak nad 130/85 mm Hg
- glykemie na lačno nad 6,0 mmol/l
- triacylglyceroly nad 1,7 mmol/l
- HDL-cholesterol pod 1,25 mmol/l u žen a pod 1,0 mmol/l u mužů

Uvedená kritéria byla v roce 2005 dle doporučení mezinárodní diabetologické federace **IDF** dále upravena (2):

- obvod pasu (limitní hodnoty upraveny dle etnika)
- glykemie na lačno (zprůsněna): nad 5,6 mmol/l

Kritéria nejčastěji užitá k definici metabolického syndromu (MS) v poslední době jsou: zvýšený obvod pasu, zvýšená hladina triacylglycerolů, snížení HDL-cholesterolu, zvýšený krevní tlak a zvýšená glykemie. Vzhledem k této poměrně volné definici je MS diagnostikován u osob, které mají alespoň tři z uvedených základních pěti kritérií. Nová historie MS začíná v roce 1993, kdy se v závěrečné deklaraci konference Adult Treatment Panel (ATP – II) of the National Cholesterol Education Program (NCEP) akcentovala prevalence abdominální obezity ve vztahu k prevenci kardiovaskulárních (KV) onemocnění. Následně se ukázalo, že přes uvedená režimová a léčebná opatření se problém obezity stává problémem širší dimenze celosvětově, což nepochybně souvisí i s industrializací a „fast-food“

stravovacími zvyklostmi i v rozvojových zemích světa. Mezitím se původní definice s ohledem na nově rozpoznané a definované rizikové faktory (a jejich mediátory) u kardiovaskulárních onemocnění dále modifikovala. Tento vývoj byl v posledních desetiletích zvláště patrný v **nefrologii**, a to s enormním nárůstem výskytu diabetické nefropatie při diabetu mellitu 2. typu. Příčinou inzulinové rezistence u nefrologických nemocných s MS jsou kombinované etiologie a nepochybně se na ní podílí i periferní inzulinorezistence vznikající s rozvojem závažných stadií chronické renální insuficience a selhání (CKD 4–5).

Typickým rysem MS u nefrologických nemocných je však přítomnost mikroalbuminurie či proteinurie.

Metabolický syndrom ovlivňuje řadu metabolických drah, signálních transdukci i patofyziologických systémů a jeho klinické projevy jsou mnohotvárné. U konkrétního jedince se mohou jednotlivé složky vyskytovat v různé intenzitě, některé mohou zcela chybět: s postupujícím věkem jich obvykle přibývá (3).

Obezita u nefrologických nemocných, adipocytokiny

Obezita je patologický stav nadměrného zmnožení tukové tkáně. Bývá často definována jako nárůst tělesné hmoty nad fyziologické limity v důsledku nahromadění tukových zásob. Na tělesné hmotnosti se však z velké části projevuje hmota kostí a kosterního svalstva

a tělesnou hmotnost je nutno porovnávat s velikostí povrchu těla. Toto kritérium obsahuje tzv. body mass index – **BMI** = tělesná hmotnost (kg)/tělesná výška (m)². Za rizikovou hodnotu se považuje zvýšení BMI nad fyziologickou hodnotu o 20 %, tj. BMI > 27,8 kg/m². Podle kritérií WHO z roku 1985 byla obezita definována jako zvýšení BMI nad 30,0 (u mužů) a nad 28,6 (u žen); definice byla dále zpřesněna tak, že hodnota nad 25 je označována jako nadváha, hodnota nad 30 jako obezita. Dalším kritériem je poměr obvodu těla v pase a kolem boků: normální hodnoty u mužů < 0,95 a u žen < 0,85 (lepší prognostický indikátor než BMI při BMI < 35). V současné době se za validnější indikátor metabolického rizika považuje pouze **obvod pasu** (u mužů > 94 cm, u žen > 80 cm = mírné riziko, respektive > 102 cm a > 94 cm = výrazné riziko; limity jsou však různé u různých etnických skupin).

Obezita se objevuje jako důsledek kombinace genetických, metabolických, enviromentálních a psychologických faktorů. Je charakterizována nepoměrem mezi energetickým příjmem a výdejem. Tato nerovnováha narušuje energetickou bilanci regulovanou řadou faktorů (4).

Tuková tkáň je složena z tukových buněk (zralých adipocytů) a z buněk stromatu zahrnujících makrofágy, lymfocyty, endotelové buňky a preadipocyty. Všechny tyto buňky mají velmi aktivní endokrinní (parakrinní i autokrinní) aktivitu a podílejí se na regulaci energetické homeostázy a na remodelaci tkání. Tvoří a secernují adipokiny: jako jsou hormony (leptin, rezistin, angiotenzinogen), cytokiny (TNFα, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, MPC-1), enzymy (cytochrom P450 aromatáza, triacylglycerolová lipáza, 17 (β-hydroxybutyrátdehydrogenaza typ I a 2, PAI-1, ACE, CETP, adipsin), prostacykliny (PGE), růstové faktory (VEGF, HGF), faktory komplementu (komplementový faktor 3b, adiponektin, properdin), které spolupůsobí při regulaci chuti k jídlu, výdeji tělesné energie (termogeneze) a citlivosti na inzulin, ovlivňují zánět a imunitu, působí na cévní endotel a na metabolizaci steroidních hormonů, ovlivňují růst a proliferaci buněk nebo podporují jejich přežívání. (5).

Z adipocytokinů tukové tkáně jsou nejčastěji uváděny tyto:

Leptin, produkt „obézního genu“ (ob) produkován především bílou tukovou tkání. Jeho účinek je realizován prostřednictvím membránového receptoru. Je regulátor energetické homeostázy, informuje hypothalamové centrum o stavu energetických tukových zásob. Pravděpodobně spouští komplexní adaptační reakce organismu při dlouhodobém nedostatku

potravy. Je senzorem energetické nerovnováhy. **Receptor pro leptin** (ObR) je kódovaný diabetickým genem (db; alternativní sestřihy db-genu vytvářejí 6 izoformy (ObRa až ObRf). Dlouhá varianta ObRb má hlavní vliv na regulaci obezity; velké množství se nalézá v hypothalamu, v hlavním místě účinku leptinu (6).

V experimentální studii u uremických potkanů Mak, et al. zjistili (7), že signální dráha leptinu může centrálně ovlivnit vznik anorexie. Bloádou této signální dráhy prostřednictvím suprese hypothalamického receptoru pro melanokortin 4 je dosaženo vzestupu tělesné hmotnosti zvířat.

Adiponektin (ADN) je protein specifický pro tukovou tkáň; má strukturální homologii s kólagem VI a X a s komplementovým faktorem Clq. Je kvantitativně nejobsažnějším peptidem produkovaným adipocyty. Na rozdíl od leptinu s rostoucím množstvím tukové tkáně jeho koncentrace v plazmě klesá. Jeho sekrece/exprese se zvyšuje působením IGF-1 nebo aktivátory PPAR, a snižuje se glukokortikoidy a β-adrenergními agonisty. Má silný protizánětlivý a antiaterosklerotický účinek včetně inhibice exprese TNFα.

Adiponektin (ADN) klesá u nemocných s obezitou, hypertenzí a diabetem. Ačkoliv je ve srovnání s běžnou populací relativně vyšší (podobně jako leptin) u nefrologicky nemocných, jeho snížená hodnota, i zde představuje zvýšené riziko. Po transplantaci ledviny zvýšená hladina ADN klesá, což nepochybně souvisí s funkcí ledvinové tkáně v procesu jeho biodegradace a/či eliminace (8).

Hypoadiponektinemie koreluje s inzulinovou rezistencí a hyperinzulinémií.

Současné však bylo prokázáno, že pokles adiponektinu u chronického onemocnění ledvin (CKD) znamená zvýšené kardiovaskulární riziko. Z hlediska analytického je důležité, že adiponektin se vyskytuje v několika izoformách, které nejsou stejně biologicky účinné. Jejich rozlišení standardním stanovením ELISA však není možné. Existují nejméně dva specifické adiponektinové receptory, Adipo R1 a R2, jejichž současná blokáda je spojena se zvýšeným obsahem triacylglycerolů ve tkáni, zvýšeným oxidačním stresem a inzulinovou rezistencí. K této up-regulaci může dojít v krevních mononukleárech u nemocných v dlouhodobém dialyzačním léčení. Protože exprese Adipo R1 a R2 je vícenásobně vyšší ve svalu než v tukové tkáni, zachovávala svalová hmota u nemocných s CKD velmi významně ovlivňuje – a to bez ohledu na tukovou tkáň i metabolickou kompenzaci nemocných.

Rezistin má pravděpodobně prodiabetogenní vlastnosti. Jeho hladina sice koreluje

se stupněm adipozity nikoliv s inzulinovou rezistencí.

Inhibitor 1-plazminogenového aktivátoru (**PAI-1**) se podílí na tvorbě trombů a tím ovlivňuje klinický průběh akutních i chronických kardiovaskulárních onemocnění. Plazmatická hladina je značně ovlivněna množstvím viscerální tukové tkáně. Zatímco adiponektin má antiaterogenní efekt, PAI-1 podporuje rozvoj aterosklerózy. Zvýšená hladina je důležitým rysem inzulinové rezistence; prozánětlivé cytokiny hrají důležitou úlohu při jeho nadměrné expresi. PAI-1 má pravděpodobně přímou kauzální úlohu při rozvoji obezity a inzulinové rezistence (9).

Obezita mění buněčné složení i funkci tuku v tukové tkáni. Obézní jedinci mají vyšší podíl makrofágů (pocházejících pravděpodobně z kostní dřeně), které jsou hlavním zdrojem prozánětlivých cytokinů. Též zralé adipocyty produkují cytokiny (jako TNFα, IL-6), preadipocyty tvoří však více TGF-β, monocyty chemoatraktivujícího proteinu I (MCP-1) a inhibitoru plazminogenového aktivátoru I (PAI-1).

V žádné dostupné experimentální studii však nebyla prokázána změněná role tukové tkáně u nemocných se selháním ledvin včetně změn na buněčné úrovni. Jsou zde však přítomné odchylky typické pro postižení ledvin: zvýšená hladina volných mastných kyselin, až pětinašobně vyšší leptinu a částečně i adiponektinu ve srovnání se zdravými jedinci. Adipokiny se zvyšují paralelně s poklesem glomerulární filtrace, a to v souvislosti s poruchou jejich metabolické renální degradace. Z tohoto aspektu je přítomnost tukové tkáně při selhání ledvin více riziková.

Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence je z počátku mechanismus, kterým se buňky brání přebytečnému množství glukózy. Tato obrana je navozena zablokováním inzulinové signalizace vedené aktivací dráhy přes IRS, PI3K a Akt, která realizuje přesun glukózového transportéru (GLUT 4) z intracelulárních vakuol k povrchu buněčné membrány a tím umožňuje facilitovaný transport glukózy z krevní cirkulace do buněk (9).

Rizikové faktory související s viscerální obezitou a inzulinovou rezistencí jsou uvedeny v tabulce 1.

Hypertenze

Hypertenze patří i u nefrologických nemocných do hlavních rysů metabolického syndromu. U obézních jedinců se vyskytuje až v 70%. Vliv tukové tkáně (respektive abnormální hromadění viscerálního tuku) na zvýšení arteriálního krevního

Tabulka 1. Rizikové faktory související s viscerální obezitou a inzulinovou rezistencí

Rizikový faktor	Hranice abnormality
Nadváha/obezita	BMI > 25 kg/m ²
Zvýšení triacylglycerolů	> 1,70 mmol/l
Snížení HDL-cholesterolu – muži, ženy	< 1,04 mmol/l, < 1,30 mmol/l
Zvýšený krevní tlak	> 130/85 mm Hg
Zátěž glukózou za 2 hod	> 7,8 mmol/l
Glykemie na lačno	6,1 až 6,9 mmol/l
Další rizikové faktory	V rodině: diabetes typ 2, hypertenze nebo ischemická choroba srdeční, syndrom polycystických ovarií Sedavý způsob života, pokročilý věk etnická skupina s vysokým rizikem diabetu typu 2 nebo kardiovaskulární choroby

ho tlaku má základ ve společných mechanismech vedoucích k rozvoji metabolického syndromu. S hypertenzí úzce souvisí **zvýšená aktivita sympatického nervového systému**, která bývá provázena hyperinzulinemií, zvýšeným intrarenálním tlakem, zvýšením volných mastných kyselin (FFA) v játrech, zvýšenou tvorbu angiotenzinu II (aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron), sekrecí leptinu (leptin stimuluje sympatikus i systém renin-angiotenzin-aldosteron), vyšší senzitivitou centrálních chemoreceptorů a porušením baroreceptorového reflexu. V renálních tubulech dochází k zvýšení resorpce Na⁺ a vody, je zhoršena schopnost vazodilatace (snížená produkce NO pro inhibici endotelové NO-syntázy), je zvýšena pohotovost k vazokonstrikci. Při zvýšeném přívodu Na⁺ dochází ke zmnožení intracelulárního Na⁺ a Ca²⁺ pro poruchu transmembránového transportu. Bylo prokázáno, že cévní endotel u diabetiků produkuje více superoxidu než NO (snížený poměr NO/ROS). Tento nepříznivý efekt se vysvětluje paradoxním rozdvojením účinku endotelové NO-syntázy, při němž je zvýšena produkce nitroargininu, který je kompetitivním inhibitorem (soutěží s normálním substrátem-L-argininem) eNOS. Hyperglykemie má podobný nepříznivý účinek na eNOS (10).

Wright, et al. (11) v roce 2008 publikoval analýzy podskupiny probandů studie ALLHAT k objasnění otázky, zda v této studii léčba nemocných s hypertenzí a MS thiazidy a beta-blokátory představuje riziko a měla by být užita spíše výjimečně.

Závěry re-analýzy dat ze studie ALLHAT naznačily, že léčebný postup hypertenze u nemocných s MS a nefrologickou diagnózou by měl být změněn, a to vzhledem k výrazně nižšímu účinku thiazidů na renální tubuly ve srovnání s klíčovými diuretiky.

Z toho hlediska bývají doporučovány následující léky:

- antagonisté receptorů pro angiotenzin II, typ AT 1,

- blokátory beta-adrenergních receptorů,
- blokátory kalciových kanálů non-dihydropyridinového typu,
- inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu.

Nové velmi účinné léky z hlediska ovlivnění aktivity sympatiky jsou i látky selektivně se vážící na I1 imidazolinové receptory.

Asymetrický dimethylarginin

Mezi významné metabolity, jejichž hladina se podílí na ovlivnění endoteliální dysfunkce, patří i asymetrický dimethylarginin (ADMA), endogenní inhibitor NO syntázy. Zvýšená hladina ADMA je prokazatelným markerem endoteliální dysfunkce i u nefrologických nemocných. Dosud však není známo, zda zvýšená hladina ADMA závisí pouze na renální funkci či představuje zpětnovazebnou odpověď na další přítomné metabolické poruchy.

Plazmatická koncentrace ADMA je významně zvýšena u nemocných v chronické renální insuficienci a selhání, ale také po transplantaci ledviny v závislosti na funkci ledviny. Střední zvýšení ADMA bylo opakovaně popsáno u řady dalších chorob a metabolických odchylek, jako jsou hyperlipidemie, diabetes mellitus, arteriální hypertenze, hyperhomocysteinemie či srdeční selhání. Zvýšená koncentrace ADMA pozitivně koreluje s markery aterosklerózy, jako je např. tloušťka intimy-medie-karotické arterie a má i prediktivní hodnotu pro akutní kardiovaskulární komplikace v prospektivních studiích (12).

Dyslipidemie

Změny lipidového spektra se objevují již v časných fázích CKD a často mohou být spojeny s dalšími metabolickými poruchami jako při diabetu či metabolickém syndromu. Mohou se objevovat též ve spojení s hereditárními nefropatiemi či jsou ovlivněny léčbou ledvinných chorob kortikoidy a imunosupresí.

Nejčastější časnou poruchou bývá izolovaná hypertriglyceridemie spojená se zvýšenou hladinou VLDL. Tato porucha souvisí i se zvýšeným příjmem tuků a sacharidů ve stravě (postprandiální lipemie). Experimentální studie ukázaly, že akumulace partikulí bohatých na triglyceridy jako jsou VLDL, chylomikrony a jejich remnanty souvisí s poruchou jejich katabolizmu. Může se uplatňovat down-regulace exprese některých genů (např. genu pro lipoproteinovou lipázu či LCAT), změny složení lipoproteinových partikulí či v pokročilejších stádiích CKD přímý efekt látek retinovaných při selhání ledvin na enzymy zahrnuté v lipidovém metabolismu. Významnou roli z tohoto aspektu může sehrávat sekundární hyperparathyreodizmus se zvýšenou hladinou PTH (porucha katabolizmu lipoproteinů bohatých na triglyceridy), takže úspěšná parathyreoidektomie či dokonce podávání kalciového blokátoru Verapamilu může vést k poklesu hypertriglyceridemie. Významnou roli hraje i inzulinová rezistence s latentní hyperglykemií. Vedle porušeného katabolizmu je zřejmé, že určitou roli, zvláště u nemocných s poruchou glykoregulace, hraje i zvýšená tvorba lipoproteinů bohatých na triglyceridy v játrech (13).

Epidemiologické studie prokazují, že existuje negativní korelace mezi hladinou HDL cholesterolu a následným kardiovaskulárním rizikem. HDL partikule prokazují vícečetné antiaterogenní aktivity zahrnující reverzní transport cholesterolu z oblasti cévní stěny do jater k metabolické exkreci, účinek antioxidační, protizánětlivý a antitrombotický, který je spojen jak s apo AI, tak i s dalšími enzymy včetně LCAT. Studie u predialyzovaných vysvětlující příčiny snížené hladiny HDL-cholesterolu zjistily snížené hladiny apoproteinů AI a AII, snížení aktivity LCAT (zodpovídajícího za esterifikaci volného cholesterolu v HDL partikulích) spolu zvýšenou aktivitou CETP (cholesterol-ester-transfer protein), který usnadňuje transfer esterů cholesterolu z HDL do lipoproteinů bohatých na triglyceridy (a tím snižující hladinu HDL-cholesterolu). Navíc, bylo ukázáno, že HDL partikule těchto pacientů mají porušenou anti-oxidační a anti-inflační funkci.

Z dalších biochemických poruch u nemocných s CKD byl prokázán zvýšený obsah cholesterolu ve VLDL, zatímco obsah triglyceridů je nižší. Naopak, obsah cholesterolu je snížen v LDL a HDL, zatímco triglyceridy jsou zde zvýšené. Navíc, tyto nemocní přes většinou normální hladinu LDL-cholesterolu mají zvýšenou distribuci malých denzních LDL partikulí, představujících závažné riziko rozvoje aterosklerotických změn cévní stěny.

Je tedy zřejmé, že dyslipidemie představuje závažné riziko i u nemocných s CKD, a to již od časných stadií až k dialyzačně-transplantačnímu programu. U těchto nemocných navíc přistupuje vliv dialyzační techniky (biokompatibilita, heparinizace, roztoky pro peritoneální dialýzu, chronické zánětlivé procesy, poruchy CA-P metabolismu, anémie a metabolická acidóza apod.). Po transplantaci dále přistupují účinky imunosupresivní léčby (především kortikoidy a cyklosporin, zatímco takrolimus a mykofenolát mofetil vykazují pouze malé změny lipidového spektra). Záměna cyklosporinu za takrolimus vedla k poklesu LDL cholesterolu a triglyceridů, zatímco konverze cyklosporinu na mykofenolát byla spojena s další redukcí HDL cholesterolu (14).

Léčebné postupy vycházejí z doporučení publikovaných v Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in CKD v Am J Kidney Dis 2003 (15). Jsou známy výsledky řady studií (např. HPS, ASCOT-LLA, 4 D či Alert), které prokázaly signifikantní úpravu dyslipidemie, ale efekt na kardiovaskulární úmrť však tak jednoznačný nebyl.

Typické změny v lipoproteinovém spektru u metabolického syndromu se projevují zvýšením VLDL (transportují více endogenních triacylglycerolů) a snížením HDL (snížení zpětného transportu cholesterolu z endothelu periferních tkání do jater) a vznikem malých denzních LDL (snadněji pronikají intimou arterií, podléhají snadno glykaci a oxidaci, a nejsou proto rozpoznávány a vychytávány cestou normálních regulovaných LDL-receptorů ale „scavengerovými“ receptory makrofágů). Tyto změny představují vysoké riziko pro rozvoj předčasné aterosklerózy. Změny koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin (FFA) v plazmě uvolňované lipolýzou tukové tkáně (obvykle v rozmezí 0,1 až 1,0 mmol/l) se bezpochyby významně podílejí na rozvoji metabolického syndromu (16).

Význam metabolický syndromu u nefrologických nemocných a po transplantaci ledviny

Metabolický syndrom s obezitou představuje jeden ze závažných rizikových faktorů u **nefrologických nemocných** spojených s možností vzniku renálního postižení i progresu již přítomného renálního onemocnění.

Přesné mechanismy vzniku a rozvoje progresu renální insuficience (CHRI) u obézních, nejsou dosud objasněny. Dosud nečetné publikace dokládají význam glomerulární hyperfiltrace, a to především v souvislosti s hypertenzí. Objevuje se zvýšení filtrační frakce při dilataci aferencí arterioly a zvýšeném transkapilárním tlakovém gradi-

Tabulka 2. Metabolický syndrom u CKD a po transplantaci ledviny

Inzulínová rezistence, Hyperinzulinémie	Dyslipidémie, ↑ TG, ↑ malé denzní LDL, ↓ HDL-cholesterol snížen
Centrální obezita	Hyperurikémie
Porucha glukózové tolerance, DM II. typu	Hypertenze
Prozánětlivý stav, ↑ CRP, TNFα, IL-6, ↑ ICAM, VCAM	Endoteliální dysfunkce, Mikroalbuminurie/Proteinurie
Porucha hemokoagulace, ↑ PAI-1, fibrinogen	Vliv imunosuprese (především kortikoidy)
Hyperhomocysteinemie	Adipocytokiny ↑
ADMA ↑	Snížená renální funkce

entu. Často může být spojena se závažnou systémovou hypertenzí, sympatikotonií a retencí Na při zvýšené tubulární resorpci (17). Naproti tomu, Kincaid-Smith (18) rozvinula předpoklad, že metabolický syndrom a obezita *per se* mohou přímo vést k nefroskleróze a že jsou jednou z hlavních příčin tzv. hypertenzní nefrosklerózy u těchto nemocných. Velké epidemiologické studie však tento závěr jednoznačně nepotvrdily (19, 20).

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. Hyperinzulinemie dále významně stimuluje systém renin-angiotenzin-aldosteron, aktivuje prorůstové faktory především IGF-1 a IGF-2. Hyperleptinemie vede k upregulaci cytokinu TGFβ1, což se může významně podílet na akcentaci proteinurie. Hyperlipidemie ovlivňuje prostřednictvím LDL-receptorů kaskádu profibrogenních cytokinů. Zvýšená hladina rezistinu a snížená adiponektinu přispívají k rozvoji inzulinorezistence.

Studie posledních let (např. TROPHY) sledovaly význam hypertenze u nemocných s NS. Byl ukázán podstatný vliv aktivace aldosteronu. Jedno z možných vysvětlení podporující výraznou aktivitu aldosteronu při NS 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 krevním tlakem u lidí. Také angiotenzin II může vést k rozvoji inzulinové rezistence, oxidačního stresu a rozvoji sůl dependentní hypertenze (2).

Nemocní s MS mají hypertriacylglycerotemii a nízkou hladinu HDL-cholesterolu. Tyto poruchy se mohou rozvíjet již v časném stadiu onemocnění při poklesu glomerulární filtrace pod 60 ml/min (1 ml/s)/1,73 m². Vztah mezi kardiovaskulárními komplikacemi a metabolickým syndromem je proto již významný ve stadiu 2 CKD, a proto je tak významná multifaktoriální intervence. Léčebné postupy by současně měly ovlivňovat nadváhu, hypertenzi, dyslipemii, hyperglykemii, proteinurii

a celý proteinový metabolismus. Tento cíl měla multiintervenční studie Steno-2 u nemocných s diabetem 2. typu. V dlouhodobém sledování byl dokládán příznivý vliv farmakoterapie, diety a životního stylu (redukce kumulativního rizikového faktoru až o 20%, 21).

Metabolický syndrom (MS) je tvořen souborem metabolických poruch vedoucích k vzestupu rizika kardiovaskulárních onemocnění. Z tohoto hlediska představují zvláštní rizikovou skupinu **nemocní po transplantaci ledviny** (Tx). Primární renální onemocnění je spojeno často s proteinurií, následná dlouhodobá dialyzační léčba s chronickými inflamačními procesy. Úspěšná transplantace obnoví renální funkce a představuje tak nepochybně významný pozitivní faktor. Na straně druhé, podávání imunosupresivních léků (především prednisonu) a obecně vyšší přísun energie v potravě vede k častému výskytu obezity (25–35 % v prvním roce po transplantaci) a v řadě případů i k rozvoji MS.

Poruchy spojené s MS u renálních nemocných jsou shrnuty v tabulce 2.

Kardiovaskulární komplikace jsou nejčastější příčinou úmrtí u nemocných po úspěšné transplantaci ledviny.

Předpokládá se, že významným rizikovým faktorem je i metabolický syndrom spojený s obezitou. Prevalence obezity po transplantaci je vysoká, pohybující se mezi 25–35 % nemocných v prvním roce po transplantaci. Je charakterizována abdominálním (viscerálním) typem obezity, a to u mužů i u žen. Typicky je spojena s dalšími metabolickými poruchami, jako je inzulinová rezistence, hyperglykemie až diabetes, dyslipidemie, hyperhomocysteinemie a hyperleptinemie. U transplantovaných nemocných je ve více než 80 % sdružena též se závažnou hypertenzí, na jejímž mechanismu se obezita může účastnit jak významnou změnou aktivace sympatického nervového systému (zvýšená hladina leptinu a interakce neuropeptidů – především neuropeptidu Y v hypothalamu), tak aktivací systému RAS. Je zvýšena zpětná reabsorpce Na (především v Henleově kličce) a periferní vaskulární rezistence.

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

Některé studie sledovaly vliv obezity na vznik a progresi renálního postižení u solitárních ledvin dárců orgánů k transplantaci. Praga, et al. (22, 23) prokazovali v souboru 10 let sledovaných živých dárců ledví rozvoj proteinurie a následně i fokálně-segmentální glomerulosklerózy v korelaci s obezitou. Naproti tomu, neprokázali vliv hypertenze, a to i hůře kompenzované. Rea, et al. (24) zjistil v biotickém obraze histologické změny u obezních dárců (se zcela normální funkcí) ve srovnání s dárči neobezními. Byly přítomny zvětšené glomeruly a dilatace tubulů bez dalších histologických změn. Tento nálezn může sloužit jako modelová situace časných stadií postižení vlastních ledvin při obezitě (25).

Na rozvoji obezity se z patogenetického hlediska podílejí jak faktory genetické, tak i faktory vnější. Ačkoliv 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 sekretogog růstového hormonu. Vysoká exprese jeho mRNA v GIT 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, rezistin, TNF α , FFA, PAI-1, IL-6, angiotenzinogen a lipoproteinovou lipázou. V této situaci je významná i hyperhomocysteinemie definovaná jako další nezávislý rizikový faktor endotelální dysfunkce. Základ hyperhomocysteinemie v CHRI spočívá zřejmě více v poruše metabolismu, včetně snížené renální metabolické clearance. Byl také prokázán úzký vztah mezi plazmatickou hladinou hs-CRP a kardiovaskulárním rizikem. Pozornost řady autorů se soustředila na analýzu adipocytokinu adiponektinu (ADN). ADN má m. hm. 30 kD a jeho nízká plazmatická hladina je dávána do souvislosti se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Ačkoliv u nemocných se sníženou renální funkcí a po transplantaci ledviny jsou hodnoty v důsledku částečného metabolického

bloku vyšší, než by odpovídalo běžné populaci, jeho nízké hodnoty odpovídají zvýšenému riziku. Protihráčem ADN je zřejmě i rezistin (12,5 kD), jehož hladiny jsou v korelaci s hladinami markerů aterosklerotického zánětu zvýšeny.

V poslední době je věnována pozornost u obezních pacientů po trasplantaci ledviny stanovení asymetrického dimethylargininu (ADMA) jakožto významnému markeru rozvoje aterosklerózy (26). Plazmatická koncentrace ADMA je po trasplantaci ledviny zvýšena v závislosti na funkci ledviny a rozvoji dalších metabolických poruch (27).

Zvyšující se prevalence rizikových nefrologických nemocných s metabolickým syndromem

V analýze výsledků 247 článků uvedených v PubMedu v letech 1980–2006, 25 kohortních studií, 3 studie cross-sectional a 19 kazuistických kontrolovaných studií bylo definováno riziko spojené s obezitou ve vztahu k ledvinným onemocněním. Při hodnocení byly soubory nemocných rozděleny dle BMI indexu do 3 základních kategorií: 1. interval BMI 18,5–25 – normální tělesná hmotnost, 2. BMI 25–30 nadváha, a 3. BMI nad 30 – závažná obezita. Pro každou skupinu byly spočítány parametry relativního rizika (RR) a konfidenčního intervalu (CI). Ve srovnání se skupinou I, u jedinců skupiny II parametr RR činil 1,4 a CI 1,3–1,4. Pro skupinu III však již byly tyto parametry rizika významně vyšší: RR 1,83 u mužů a 1,92 u žen (p menší 0,001). V kohortních studiích představovalo riziko 24,2% u mužů a 33% u žen při hodnocení americké populace a 13,8% u mužů a 24,9% u žen v jiných industrializovaných zemích světa (28).

MS představuje v současné době jedno z hlavních epidemiologických rizik pro stárnoucí populaci nefrologických nemocných. Prevalence ESRD v USA se v posledním desetiletí zdvojnásobila a v roce 2010 je předpokládáno 650 000 nemocných nárokujících 28 miliard dolarů na lékařskou péči (29). Analogický nálezn byl zjištěn Isekim (19) pro japonskou populaci. Autoři uzavírají, že vysoký BMI (především vyšší než 35 kg/m²) představuje významný rizikový faktor pro rozvoj renálního postižení, a to především spojený s metabolickým syndromem a s dalšími závažnými rizikovými faktory jako je hypertenze, diabetes a kouření. Ve skandinávské studii Ejerblad, a spol (30) zjistili zvýšené riziko proteinurie a následně ledvinného postižení u věkových skupin dvaceti-, třiceti- a šedesátiletých již při BMI nad 25 kg/m² (až trojnásobně vyšší riziko rozvoje CKD, ale i ICHS).

Speckman, et al. (31) retrospektivně analyzovali soubor více jak 25 000 dialyzovaných nemocných

v USA. Zjistili nadváhu u 17% a obezitu dokonce u 40% probandů. V naprosté většině to byli nemocní, kteří měli zvýšený výskyt nadváhy, diabetu a ledvinného postižení i v rodinné anamnéze.

Vztah obezity a vzniku **glomerulopatií**, nejčastěji fokální segmentální glomerulosklerózy či IgA nefropatie, byl popsán v několika studiích (32). I když byly prokázány receptory pro LDL v glomerulu a potvrzena významná endotelální dysfunkce, přesný mechanismus vzniku nebyl objasněn. Je známo, že obezita může časně vyvolat v glomerulech podobné změny jako jsou při iniciálním stadiu diabetické nefropatie. Bývá diagnostikována mikroalbuminurie, někdy i hyperfiltrace při měření clearance creatininu či inulinu. Je zvýšený i obsah sodíku v důsledku zvýšené zpětné resorpce v proximálním tubulu. Bývá sympatikotonie. Zatím není zodpovězena otázka, zda významná obezita zhorší již probíhající renální onemocnění. Pokud je spojena s dalšími poruchami v rámci metabolického syndromu s hypertenzí, inzulinorezistencí a diabetem, progresi může být urychlena. Naproti tomu, u habituálních obezit i většího stupně bez průvodných metabolických poruch a hypertenze, nepříznivý vliv prokázán ve sledování 3–5 let nebyl. Je třeba říci, že se vždy jednalo o malé soubory nemocných mladších věkových kategorií, navíc sledované v krátkém časovém horizontu. Obezní však obecně přijímají větší množství proteinů v dietě, takže průvodná hyperfiltrace může být i hemodynamickou odezvou na jejich příjem (jedná se o živočišné proteiny s vyšším obsahem aminokyselin alaninu a fenylalaninu).

Praga, a spol (23) a Kambham (32) ve svých studiích histologické změny spojené s rozvojem či chyběním proteinurie. Byla pospána glomerulomegalie se známkami či chyběním rysů fokálně-segmentální glomerulosklerózy (FSGS). Nemocní měli méně vyjádřené poškození podocytů a méně akcentovanou progresi onemocnění ve srovnání s idiopatickou FSGS.

Obezita byla vztažena i k rozvoji a progresi IgA neuropatie (33).

Ve velkých kohortních studiích byl jednoznačně prokázán vliv obezity na vznik **ledvinných konkrementů**. Byla sledována také hlavní diferenciaci s ohledem na vyšší stupeň obezity (BMI nad 30 kg/m²). S výjimkou japonských kohortních studií bylo větší riziko urolitiázy prokázáno u žen. Překvapivě se ukázalo, že rozhoduje celkový stupeň obezity a ne její typ, neboť u žen často převažuje obezita s převahou podkožního tuku. Částečně je tato forma obezity přítomna i u starších asijských mužů. Této otázce byla ve studii věnována velká pozornost, neboť

je známo, že vysoce rizikový metabolický syndrom je charakterizovaný převažující obezitou viscerální. Zde se však jedná o riziko spojené s rozvojem sekundárního diabetu 2. typu, inzulinorezistencí a hypertenzí. Proto je obvod pasu a poměr pás-boky brán za velmi důležitý. Při podrobných dlouhodobých studiích často přesahujících délkou sledování 20 let byl tento parametr průkazný pouze u mužů, zatímco u žen rozhodoval stupeň celkové obezity (hlavně s hodnotou BMI přesahující 35 kg/m²). Riziko bylo průkazné pro kardiovaskulární onemocnění, ale ne přímo pro renální patologii (34, 35).

Další část analýzy byla soustředěna na obezitu a výskyt **renálního karcinomu** (36). Karcinom z buněk renálního parenchymu měl signifikantně vyšší výskyt u obézních, a to mužů i žen, ovšem u žen bylo relativní riziko vyšší než u mužů (1,83 vs. 1,53).

Velmi závažné bylo zjištění, že negativní vliv obezity je často statisticky prokazatelný až po dlouhé době sledování, která např. v kohortní studii více než 320 000 dospělých obyvatel Kalifornie činila 21 roků. Ve Framinghamské Offspring studii byl vztah mezi hodnotou BMI a postižením ledvin prokazován až po 18,5 letech. Koeficient rizikovosti 1,23 ve srovnání s populací bez obezity.

Známý je i nepříznivý důsledek obezity u nemocných po **transplantaci ledviny**. Nejenom jsou horší časně výsledky v důsledku per-a-postoperačních komplikací, ale byly prokázány i horší výsledky přežívání funkčních štěpů v dlouhodobém časovém horizontu (při sledování delším než 7 roků, 37).

Tuková tkáň, kost a hypertenze u nefrologických nemocných

Vedle řady nepříznivých vlivů vyvolaných zvýšenou expresí proinflamačních cytokinů v tukové tkáni, je v poslední době věnována pozornost vlivu obezity na metabolismus kosti (38). Některé recentní studie prokazují přímou korelaci mezi rozvojem osteoporózy a přirůstkem tukové tkáně, a to jak u starších, tak i mladších jedinců. Zajímavé je zjištění recipročního vztahu mezi obsahem tuku v kostní dřeni a úbytkem kostní hmoty. Nález podporuje teorii, že osteoblasty a adipocyty mají společnou progenitorovou buňku. Další výzkum by měl prokázat, zda dochází k preferenční diferenciaci stromálních buněk z osteoblastů na adipocyty, či se jedná o pasivní akumulaci tuku v méně vitální části kosti. Zajímavé je sdělení, že adiponektin a leptin mohou ovlivnit kostní obrát, zatímco osteokalcin může stimulovat expresi inzulinu z beta-buněk a adiponektinu z adipocytů.

Další významnou oblastí je vztah mezi tukovou tkání a nervovým systémem. Viscerální obezita je spojována ze zvýšeným rozvojem rizika hypertenze. Tuková tkáň se výrazně podílí na aktivaci systému RAAS, a to na místní i systémové úrovni. Opakovaně byla prokázána zvýšená aktivita sympatického nervového systému a jeho receptorů, centrálně i orgánově (např. v ledvinách I1 imidazolinové receptory). U nemocných s CKD a zvýšenou aktivitou sympatiku při obezitě se významně zvyšuje zpětná resorpce Na v proximálním tubulu a vzrůstá obsah směřitelného Na v těle (39, 40).

Literatura

- Doelle GC. Klinický obraz metabolického syndromu. *Medicína po promoci* 2004; 5: 5–11.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini, Stem 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.
- Masopust J. Metabolický syndrom. *Pohybové ústrojí*, 2005; 12(3–4): 148–182.
- Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Renal Nutr* 2005; 15(1): 131–136.
- Wiecek A, Kokot F, Chudek J, et al. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17(Suppl. 2): 191–195.
- Andrlová K, Haluzík M. Tuková tkáň a inzulinová rezistence. *Diab Met Endokrin. Výživa* 2005; 8(2): 87–96.
- Mak RH, Cheung W, Cone RD, et al. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 794–797.
- Chudek J, Adamczak M, Karozska H, et al. Plasma adiponection concentration before and after successful kidney transplantation. *Transpl Proc* 2003; 35(6): 2186–2189.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Adipose tissue as a source of inflammatory cytokines in health and disease: Focus on end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 84): 65–68.
- Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S81–S85.
- Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome. (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008; 168: 207–217.
- Boger RH. Association of asymmetric dimethylarginine and endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab med* 2003; 41(11): 1467–1472.
- Ritz E, Wanner C. Lipid changes and statins in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S 226–S 230.
- Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos K. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 2008; 28: 958–973.
- K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: I–IV, S1–S91.
- Kwan BC, Kronberg F, Bedhu S, et al. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1246–1261.
- Klassen A, Sebekova K, Heidland A, et al. Obesity – a neglected risk factor of the kidney Nieren – und Hochdruckkrankheiten 2003; 32(5): 189–196.
- Kincaid-Smith P. Hypothesis: Obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labeled hypertensive nephrosclerosis. *J Hypertens* 2004; 22: 1051–1055.

- Iseki K, Ikemura Y, Kinjo K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1870–1876.
- 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.
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 469–477.
- Praga M, Hernandez E, Herrero JC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111–2118.
- Praga M, Hernandez MA, Morales E, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16: 1790–1798.
- Rea DJ, Heimbach JK, Grande JP, et al. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors. *Kidney Int* 2006; 70: 1636–1641.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 2004; 11: 41–54.
- Teplan V, Schück O, Racek J, Lecian D, Haluzík M, Kudla M, Vitko S. Asymmetric dimethylarginine in obesity after renal transplantation. *J Renal Nutrition* 2008; 18: 513–520.
- Kielstein JT, Frölich JC, Haller H, Fliser D. ADMA: an atherosclerotic disease mediating agents in patients with renal disease? *Nephrol Dial Transplant*, 2001; 16: 1742–1745.
- Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008; 73: 19–33.
- Taylor EN, Stampfer MU, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293: 455–462.
- Ejerblad E, Foröd M, Lindblad, et al. Obesity and risk of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1695–1702.
- Speckman RA, McClellan WM, Volkova NV, et al. Obesity is associated with family history of ESRD in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 50–58S.
- Kambham N, Markowitz GS, Valeri MM, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498–1509.
- Bonnet F, Deprele C, Sassocas A, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 720–729.
- Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, et al. Increased body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1453–1459.
- Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 550–562.
- Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and cell cancer – a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85: 984–990.
- Ducloux D, Kazory A, Simula-Favre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 2005; 5: 2922–2928.
- Di Iorgi N, Rosol M, Mittelman SD, et al. Reciprocal relation between bone marrow adiposity and the amount of bone in skeleton of adults. *J Clin Endocrin Metabol* 2008; 93: 2281–2286.
- Axelsson J. The emerging biology of adipose tissue in chronic kidney disease: from fat to facts. *Nephrol Dial Transpl* 2008; 23: 3041–3046.
- Hilgers KF, Mann FE. The choice of antihypertensive therapy in patients with the metabolic syndrome – time to change recommendations? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3389–3391.

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Klinika nefrologie, Transplantcentrum IKEM
a Subkatedra nefrologie IPVZ
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4-Krč
vladimir.teplan@ikem.cz