

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Katedra fyziologie živočichů



Lenka Sedláková

Mechanismy patofyziologie progresu chronického onemocnění ledvin
Pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease progression

Bakalářská práce

Školitel: MVDr. Libor Kopkan Ph.D.

Praha, 2014

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 9.5.2014

Lenka Sedláková

Poděkování

Především bych ráda poděkovala svému školiteli MVDr. Liborovi Kopkanovi, Ph.D. za pomoc a trpělivost při psaní této práce, pak bych ráda poděkovala Prof. MUDr. Luděkovi Červenkovi, CSc. MBA za umožnění psát svou práci právě v IKEM, a celé laboratoři patofyziologie kardiovaskulárních systémů IKEM za jejich milý přístup.

Obsah

SEZNAM ZKRATEK.....	1
ÚVOD.....	2
FUNKČNÍ ANATOMIE A FYZIOLOGIE LEDVIN.....	3
STAVBA LEDVINY	3
ZÁKLADNÍ FUNKCE LEDVIN A JEJICH AUTOREGULACE.....	3
<i>Tubuloglomerulární zpětná vazba.....</i>	<i>4</i>
<i>Mechanismus tlakové diurézy a natriurézy</i>	<i>5</i>
VÝZNAMNÉ VAZOAKTIVNÍ SYSTÉMY REGULUJÍCÍ FUNKCE LEDVIN A TK	6
RENIN – ANGIOTENSINOVÝ SYSTÉM	6
<i>Fyziologie RAS.....</i>	<i>6</i>
Angiotensinogen.....	8
Renin a prorenin	8
Angiotensin konvertující enzym.....	8
Angiotensin konvertující enzym 2.....	8
Receptory angiotensinu II.....	9
Intrarenální angiotensin II	9
Angiotensin 1-7	9
<i>Patofyziologie RAS.....</i>	<i>9</i>
ENDOTELINOVÝ SYSTÉM	10
<i>Fyziologie endotelinového systému</i>	<i>10</i>
<i>Patofyziologie endotelinového systému.....</i>	<i>12</i>
Hypertenze	12
Chronické onemocnění ledvin	12
FUNKČNÍ NEDOSTATEČNOST A ONEMOCNĚNÍ LEDVIN	13
ZDRAVÉ LEDVINY	13
STÁDIA SELHÁNÍ LEDVIN	14
<i>Akutní selhání ledvin</i>	<i>14</i>
Patofyziologie	15
Neurohormonální mechanismus.....	15
Prerenální příčiny ASL.....	15
Renální příčiny ASL.....	15
Postrenální příčiny ASL.....	15
<i>Chronické onemocnění ledvin</i>	<i>16</i>
Rizikové faktory a faktory ovlivňující vznik CKD	16
Glomeruloskleróza	17
Tubulointestinální fibróza	18
Diabetická nefropatie	18
Polycystická choroba ledvin	19
Autozomálně recesivní PKD.....	20
Familiární PKD.....	20
Medulární PKD.....	20
Obstrukční nefropatie.....	20
Glomerulonefritida	21
Akutní glomerulonefritida.....	22
Rychle progradující glomerulonefritida	22
Nefrotický syndrom.....	22

Chronické glomerulonefritidy.....	22
Vliv ANG II a endotelinu.....	23
LÉČBA CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN.....	23
KONZERVATIVNÍ LÉČBA	23
<i>Nízkoproteinová dieta</i>	23
<i>Hypolipidemická terapie</i>	23
<i>Farmakologická léčba CKD</i>	24
Inhibitory renin-angiotensinový systému.....	24
Krevní tlak.....	24
Antagonisté endotelinu.....	24
HEMODIALÝZA	25
TRANSPLANTACE LEDVINY.....	25
<i>Imunosuprese příjemce</i>	25
ZÁVĚR.....	27
ZDROJE	28
ZDROJE OBRÁZKŮ	33

Abstrakt

Ledviny jsou životně důležitým orgánem zajišťujícím vnitřní rovnováhu tělesných tekutin a iontů, čištění organismu od metabolitů a v neposlední řadě plní důležitou endokrinní roli. Funkce ledvin jsou řízeny celou řadou vzájemně se ovlivňujících mechanismů, které jsou schopny fungovat zcela autonomně bez centrálního řízení. Tyto mechanismy jsou řízeny humorálními systémy jak systémovými, tak tvořenými přímo v ledvinách a jejich vzájemná rovnováha udržuje optimální funkce ledvin. Porušením této rovnováhy dochází k poruše jak funkční, tak k progresu poškození ledvinové tkáně a ledviny tak ztrácejí schopnost plnit svou úlohu. Funkční nedostatečnost a rozvoj onemocnění ledvin je stále významným problémem i přes pokroky v medicíně. To je zapříčiněno i celou řadou rizikových faktorů, kde vedle věku, genetické predispozice, nízké porodní váze, hraje roli i vzestup civilizačních chorob jako je diabetes, vysoký krevní tlak, různá autoimunitní onemocnění, ale i špatné návyky jako nezdravý životní styl, kouření atd. Tyto faktory mohou vést k akutním nebo chronickým onemocněním ledvin z různých, často nejasných příčin. Otázkou pak zůstává včasná diagnostika a optimální léčba, která by měla zejména chránit ledvinu před dalšími progresy poškození, tak aby nedošlo k terminálnímu poškození ledvin. Tato práce proto poukazuje na důležitost funkce ledvin pro organismus, problematiku a následky jejich ztráty zejména při procesech chronického onemocnění ledvin.

Klíčová slova: Fyziologie ledvin; renin-angiotenzinový systém; endotelinový systém; regulace krevního tlaku; hypertenze; progresse renálního selhání; léčba chronického onemocnění ledvin

Abstract

The kidneys are an essential organ that maintains the homeostasis of body fluid and ions, it filters metabolites and plays important endocrine role. Renal function is controlled by many mechanisms with a close interaction that can work independently without central control. These mechanisms are regulated by both systemic and intrarenal humoral systems and their physiological balance sustains the optimal kidney function. Any disturbance of this balance leads to the impairments of renal function and progression of renal injury and thus the kidney works inappropriately. The renal insufficiency and diseases remain significant problem despite modern medicine. This is results of several risk factors such as age, genetic predisposition and low birth weight, increase of civilization diseases – diabetes, hypertension, autoimmune disorders, but also bad habits such as unhealthy lifestyle, smoking etc. These factors can lead to the acute or chronic kidney diseases often without known cause. Than the question is an early diagnosis and optimal treatment to preserve kidney function and stop the progression of terminal renal damage. This thesis should show the importance of kidney function and outline problems and consequences of renal insufficiency particularly during chronic kidney disease.

Keywords: Renal physiology; renin-angiotensin system; endothelin system; regulation of blood pressure; hypertension; progression of renal failure; treatment of chronic kidney disease

Seznam zkratk

ACE	angiotensin-konvertující peptid
ADH	antidiuretický hormon
AGT	angiotensinogen
ANG	angiotensin
ANP	atriální natriuretický hormon
ASL	akutní selhání ledvin
CGN	chronická glomerulonefritida
CKD	chronické onemocnění ledvin
DAG	diacylglycerol
ECE	endotelin konvertující enzym
EGF	epidermální růstový faktor
ET	endotelin
GFR	glomerulární filtrace
JGA	juxtaglomerulární aparát
NF	jaderný faktor
OECT	objem extracelulární tekutiny
PKD	polycystické onemocnění ledvin
RAAS	renin-angiotensin-aldosteronový systém
RAS	renin-angiotensinový systém
RBF	průtok krve ledvinami
ROS	reaktivní forma kyslíku
TK	krevní tlak

ÚVOD

Ledviny jsou párový orgán uložený po stranách bederní páteře v dutině břišní a v těle zajišťují mnoho nezbytných funkcí. Uplatňují se v regulaci množství a složení tělesných tekutin a udržení iontové rovnováhy, což je pro tělo naprosto nezbytné, protože všechny buňky v těle potřebují být ve stabilním rovnovážném stavu. Tato regulace je také důležitá pro správnou funkci kardiovaskulárního systému. Proto můžeme říci, že ledviny jsou esenciální při kontrole hladiny různých iontů (Na^+ , K^+ , Cl^- , HPO_3^- , H^+ , Ca^{2+} , P_i , ...) v organismu. Dále se ledviny podílí na stálé acidobazické rovnováze, protože buňky v těle jsou velmi citlivé na změny pH. Tuto rovnováhu ledviny udržují ve spolupráci s plicemi a játry.

Pro mnohé ionty jsou ledviny jedinou možností, jak se dostat z těla ven, což je další z velmi důležitých funkcí ledvin. Ledviny slouží jako „čistiřna“ těla a odvádí všechny látky tělu již nepotřebné (drogy, jedy, zbytky léků, chemikálie a zplodiny metabolismů – urea, kyselina močová, kreatinin a odpadní látky při metabolismu hemoglobinu) ve formě moči.

Ledviny plní funkci endokrinního orgánu produkují renin, kalcitriol a erythropoetin. Renin aktivuje renin-angiotenzinový systém, který je velmi zásadní v regulaci krevního tlaku a v rovnováze sodíku a draslíku. Ačkoliv je kalcitriol odpadní látka při metabolismu vitamínu D_3 , tak hraje velmi zásadní roli při ukládání vápníku do kostí a v gastrointestinálním traktu. Erythropoetin je důležitý při tvorbě červených krvinek v kostní dřeni. U zdravých lidí se ledviny podílí na tvorbě téměř veškerého erythropoetinu v oběhu. Dále se ledviny uplatňují při glukoneogenezi.

Ledviny ale bohužel někdy podléhají akutnímu či chronickému selhání, což má na organismus velmi závažný až fatální dopad. Dochází ke zvyšování krevního tlaku, závažným anémiím, zadržování vody, škodlivin a iontů v těle, špatnému ukládání vápníku, narušení homeostázy a dalším problémům.

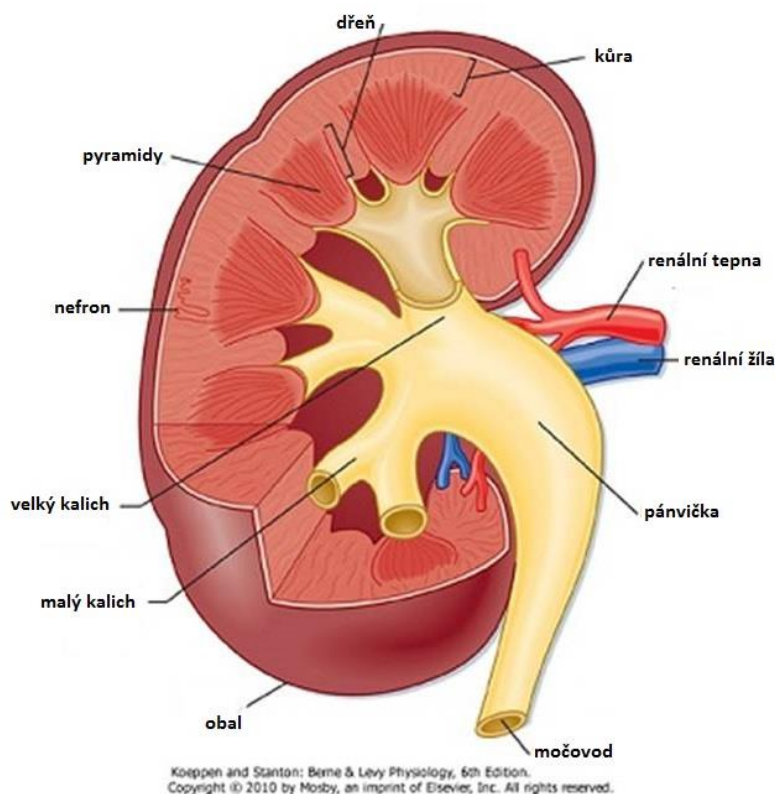
Proto bych chtěla poukázat na důležitost ledvin pro organismus a ve své práci se zaměřuji na problematiku funkce ledvin a následky jejich ztráty zejména při procesech chronického onemocnění ledvin, na teorie, které velmi ovlivnily pohled na toto téma, na mechanismy vzniku selhání ledvin a možné způsoby léčby.

Funkční anatomie a fyziologie ledvin

Každý zdravý člověk má dvě funkční ledviny. Abychom pochopili mechanismy, které ledviny poškozují, tak si blíže přiblížíme stručně jejich anatomii a fyziologii.

Stavba ledviny

Ledvina je uložena v ledvinovém pouzdře, které je tenké, ale pevné. Pod pouzdrém najdeme kůru (cortex) a dřeň (medullu). Cortex i medulla jsou složeny z nefronů. V ledvinové dřeni najdeme ledvinová neboli Malpighiho tělíska. Medulla se skládá z ledvinových pyramid, které mají kónický tvar. Pyramidy začínají v cortikomedulární části a nasedají na malý kalich. Malé kalichy se sdružují ve velký kalich a ústí do ledvinové pánvičky, která navazuje na močovod. Viz obr. 1

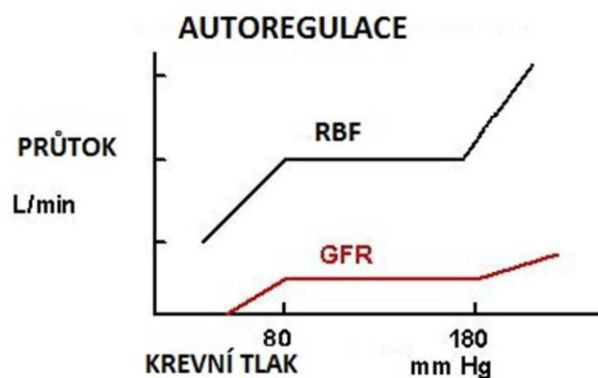


Obrázek 1: Stavba ledviny, převzato a přeloženo z Berne & Levy Physiology 6th Edition

Základní funkce ledvin a jejich autoregulace

Jednou ze základních funkcí ledvin je glomerulární filtrace (GFR), která je závislá na průtoku krve ledvinami (RBF). Pro GFR je hnací silou hydrostatický tlak v glomerulu, který je ovlivňován dvěma mechanismy: perfuzním tlakem glomerulu odpovídajícím tlaku

arteriální krve (TK) a vaskulárním tonusem glomerulárních arteriol. Převod větší části systémového TK do glomerulu způsobuje preglomerulární vazodilataci, a tím zvýšení intraglomerulárního tlaku a následně i glomerulární filtrace. Za normálních okolností je ledvina chráněna před zvýšením tlaku vazokonstrikcí preglomerulární arterioly, tím dochází k zabránění přenosu kolísajících či



Obrázek 2: Autoregulace krevního tlaku, převzato z www.life.umd.edu

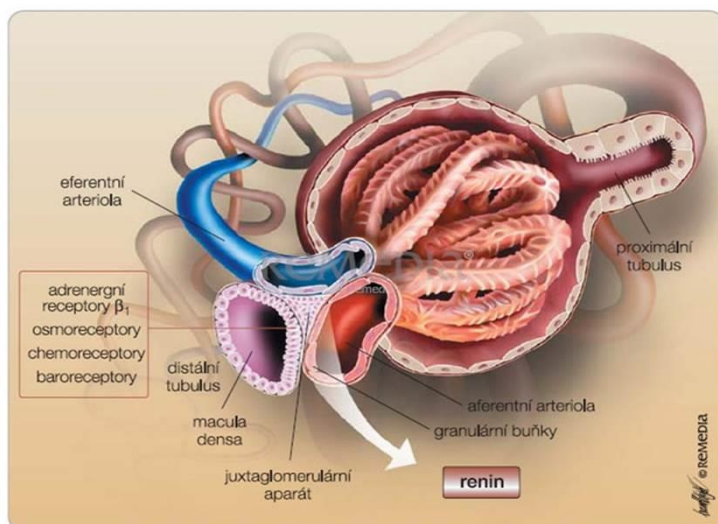
vysokých tlaků na citlivou síť glomerulárních kapilár (Rothe et al., 1971). Regulační reakce se kombinovaně účastní jak aferentní, tak eferentní arteriola, dominantní funkci však má arteriola aferentní (Just a Arendshorst, 2003).

Základní mechanismus regulace průsvitu aferentní arterioly je myogenní, tzv. Baylissův efekt (Juncos et al., 1995). Při zvýšeném TK dochází ke konstrikci aferentní arterioly (Carmines et al., 1990). Tato konstrikce brání nadměrnému roztažení těchto cév a zvýšením vaskulární rezistence zároveň brání výraznému vzestupu RBF při vzestupu GFR. Naopak při poklesu TK dochází k dilataci aferentní arterioly tak k zachování GFR. V eferentní arteriole chybí myogenní reakce, tudíž je řízena především vazoaktivními látkami (Carmines a Navar, 1989). Tento specifický systém autoregulace průsvitu preglomerulárních a postglomerulárních cév udržuje stabilní jak GFR, tak i celkový RBF v relativně širokém tlakovém rozmezí mezi 80-180 mm Hg a umožňuje tak správné fungování ledvin.

Tubuloglomerulární zpětná vazba

Tubuloglomerulární zpětná vazba je rovněž mechanismus autoregulace RBF, který je založený na funkci v juxtaglomerulárním aparátu (JGA) (Moore a Casellas, 1990). JGA se nachází v místě, kde se začátek distálního tubulu obrací zpět a dotýká se aferentní arterioly a glomerulu téhož nefronu. JGA je tvořen tmavými kuboidními buňkami distálního tubulu (macula densa), granulárními buňkami aferentní arterioly, kterým se také říká juxtaglomerulární buňky, a extraglomerulárními mezangiálními buňkami (Navar et al., 1982).

Princip tubuloglomerulární zpětné vazby: zvýšený TK vede ke zvýšení glomerulárního tlaku, ke zvýšení GFR a dodávky Na^+ iontů do oblasti macula densa. Ta reaguje na zvýšení Na^+ iontů



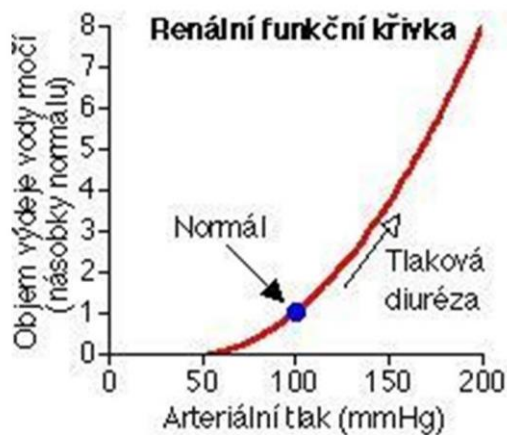
Obrázek 3: Tubuloglomerulární zpětná vazba, převzato z www.remedia.cz

uvolněním vazokonstrikční látky, která způsobí zúžení aferentní arterioly a následně pokles glomerulárního tlaku a návrat GFR na původní hodnotu. Funkční tubuloglomerulární zpětná vazba udržuje konstantní koncentraci sodíkových iontů v distálním tubulu a tím i konstantní množství moče. Přerušení této vazby zeslabuje účinnost GFR a RBF (Briggs a Schnerrmann 1986).

Mechanismus tlakové diurézy a natriurézy

Mechanismy krevního tlaku přizpůsobují náplň cirkulace její kapacitě tak, že tyto mechanismy regulují objem tělesných tekutin. Objem extracelulární tekutiny (OECT) je v těle udržován na konstantní úrovni právě díky správné funkci ledvin (Guyton, 1991). Díky tomu je zajišťováno optimální prostředí pro funkci buněk. Hlavní osmotické síly v extracelulární tekutině jsou ionty, jako je sodík, chlorid a bikarbonát. Plazmatická osmolalita a plazmatická koncentrace sodíku jsou v úzkém rozmezí velmi přesně regulovány vazopresinem a mechanismem žízně. Změny v celkové sodíkové rovnováze (rozdíl mezi příjmem a výdejem sodíku) musí být nutně doprovázeny změnou tekutin s cílem zachovat stabilní osmolalitu tělesných tekutin (Cowley, 1986). V případě poruchy schopnosti ledvin vylučovat potřebné množství sodíku dochází k rozvoji hypertenze (Osborn, 1991).

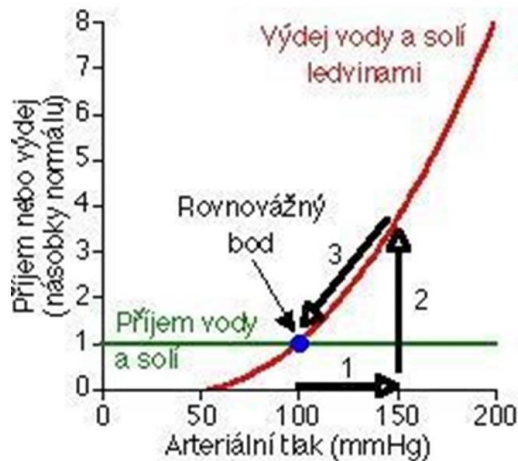
Způsob, jakým intaktní ledviny dlouhodobě kontrolují OECT byl popsán Guytonovou skupinou v 60. letech na základě pokusů na zvířatech a za přispění matematického a počítačového modelování (Guyton, 1990a). Výsledkem modelu byla takzvaná funkční renální křivka, která popisuje účinek TK



Obrázek 4: Tlaková diuréza, převzato z www.fyziologie.lf2.cuni.cz

na diurézu. Při poklesu TK pod 50 - 60 mm Hg diuréza ustane. S růstem TK roste i diuréza. Při TK 100 mm Hg je považována diuréza za normální, při TK 200 mm Hg je zvýšena 6-8x. S narůstáním objemu moče také souvisí nárůst vylučování sodíku, čemuž se říká tlaková natriuréza (Guyton 1990b). Za normálních okolností je hodnota TK v rovnováze s příjmem a výdejem vody a soli. Zvýšený příjem vody a soli zvyšuje OECT a objem krve. S TK pak roste i renální perfuzní tlak, což vede k vyloučení přebytku vody a soli z těla. Tento proces probíhá tak dlouho, dokud nedojde k vyloučení nadbytečného množství sodíku a není dosaženo ekvilibračního bodu. Tento návrat je označován jako nekonečná zpětná vazba (Hall et al., 1986). Ekvilibrační bod lze změnit dvě způsoby: posunem sklonu křivky nebo změnou příjmu soli a vody, čímž se i dlouhodobě zvýší tlak (Guyton, 1990b).

Existuje celá řada neurohormonálních látek působících parakrinně (přímo z ledvin), i endokrinně (vznik mimo ledviny), jež ovlivňují sklon tlakové natriuretické křivky. Stav spojené s poklesem GFR a zvýšenou tubulární resorpcí jako je snížení OECT, zvýšení aktivity renin-angiotensinového systému (RAS), zvýšení sympatické nervové aktivity či inhibice vazodilatačních prostaglandinů, posunují tlakově natriuretickou křivku doprava a snižují tak její sklon (Persson et al., 1989). Naopak expanze OECT, inhibice RAS, snížení sekrece ADH, snížení exkrece aldosteronu, atriální natriuretický peptid (ANP) a zvýšená aktivita kalikrein-kininového systému posunují tlakově natriuretickou křivku doleva (Paul et al., 1987; Červenka et al., 1999). Tyto uvedené faktory modulují



Obrázek 5: Natriuretická křivka, převzato z www.fyziologie.lf2.cuni.cz

tlakově natriuretickou křivku a podobně jako u tubuloglomerulární zpětné vazby zvyšují či snižují citlivost daného mechanismu, aniž by rušily jeho celistvost. Ve výsledku tedy posun křivky doprava znamená dlouhodobé zvýšení, pokus doleva dlouhodobé snížení TK. Prokázalo se, že dosud všechny známé druhy hypertenze vykazují posun tlakové natriuretické křivky doprava, čímž se potvrzuje zcela zásadní role ledvin

v dlouhodobé regulaci TK (Granger a Snackenberg, 2000).

Není však ještě zcela objasněno, jaká látka, které se tvoří v ledvinách, by mohla být přímo odpovědná za změny tubulární resorpce v závislosti na změnách perfuzního tlaku v ledvinách. Takto fungující látka by byla přímým mediátorem tohoto mechanismu. Výsledky celé řady studií z posledních let poukazují na důležitou roli NO v regulaci renálních funkcí. Tato látka má široký rozsah biologických funkcí v těle. Navíc je produkována i lokálně v ledvinách a výrazně ovlivňuje jak renální hemodynamiku, tak tubulární funkce ledvin a tím splňuje předpoklad pro mediátor tlakově natriuretického mechanismu (Majid a Navar, 1997).

Významné vazoaktivní systémy regulující funkce ledvin a TK

Renin – angiotensinový systém

Renin-angiotensinový systém (RAS) hraje klíčovou roli v regulaci krevního tlaku a homeostázy (Toke a Meyer, 2001). ANG II, působící na různé receptory, je považován za nejsilnější účinnou látku RAS. Zvýšená aktivita RAS je také významná v řadě patofyziologických stavů, ANG II zvyšuje hladinu aldosteronu a krevní tlak, čímž přispívá k poškození koncových orgánů přímým účinkem na srdeční, vaskulární a renální epitel (Paul et al., 2006).

Velké množství dat podporuje teorii o působení intrarenálního ANG II na poškození ledvin a v rozvoji hypertenze (Brand, et al., 2006).

Fyziologie RAS

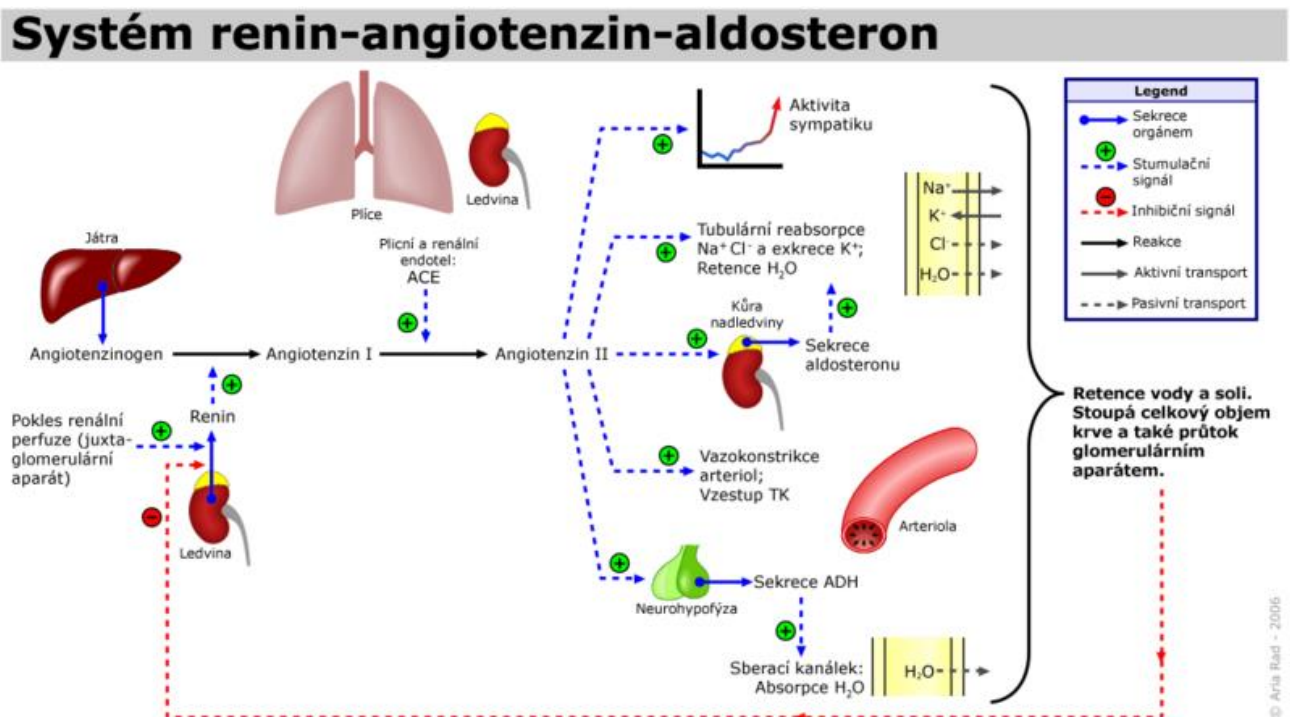
Mezi kritické funkce patří řízení stability krevního tlaku a homeostáza tekutin. ANG II je jeden z nejsilnějších známých vazokonstriktorů, působí na srdce, nervový systém, cévní systém, lymfatický epitel, ledviny, trávicí orgány, tukovou tkáň, smyslové orgány, reprodukční systém a kůži (Paul et al., 2006). ANG II je produktem peptidyldipeptidázy ACE. Dekapeptid ANG I je pomocí ACE konvertován na ANG II. Jiná karboxypeptidáza, ACE2, je klíčový enzym katalyzující štěpení jak

ANG I, tak ANG II. ACE2 štěpí C-terminální aminoskupinu ANG I na nonapeptid ANG 1-9, dále také převádí ANG II na ANG 1-7, který je aktivován vlastním Mas receptorem. Přeměna ANG II je mnohonásobně vyšší než přeměna ANG I. ANG 1-7 působí jako endogenní antagonistka ANG II indukované akce zprostředkované přes AT1 receptor (Gurley et al., 2006).

Podávání exogenního ANG II snižuje průtok ledvinami, GFR a konstrikci aferentních a eferentních arterioli. Lze předpokládat, že snížení krevního tlaku pomocí ANG II blokády stimuluje aktivitu sympatiku, která zabraňuje vazodilataci aferentních arterioli dovolující pád glomerulárního tlaku. RAS je výrazně aktivován při snížení příjmu solí a tekutin s následným poklesem objemu extracelulární tekutiny, při krvácení a při poklesu krevního tlaku. (Toke a Meyer, 2001).

ANG II se účastní regulace sodíku v ledvinách a exkrece vody nejen pomocí účinku renální hemodynamiky, GFR, regulace sekrece aldosteronu, ale také přímým účinkem na renální tubulární transport. Dochází ke stimulaci sekrece H^+ a reabsorpce HCO_3^- jak v proximálním, tak v distálním tubulu a k regulaci $H^+ATPázové$ činnosti ve sběrném tubulu. Aktivace apikální výměny Na^+/H^+ , bazolaterálního kotransportu Na^+/HCO_3^- a bazolaterální $Na^+/K^+ATPázy$ a apikální $H^+ATPázy$ se podílí na ANG II indukující transcelulární resorpci sodíku a bikarbonátu v proximálním tubulu, kde HCO_3^- výměna a $H^+ATPáza$ přispívají k reabsorpci sodíku a bikarbonátu v distálním tubulu (Valles et al., 2000).

Z AGT vzniká ANG I, který je štěpen na ANG II, který je aminopeptidázou přeměněn na ANG III. ANG III se mění na hexapeptid ANG IV pomocí aminopeptidázy. ANG 1-7 vzniká jak z ANG I, tak z ANG II pomocí ACE2 (Reudelhuber 2005).



Obrázek 6: Renin-angiotensin-aldosteronový systém, převzato z www.wikiskripta.cz

Angiotensinogen

Lidský angiotensinogen (AGT) je exprimován v mnoha tkáních, v játrech, tukové tkáni, srdci, cévní stěně, mozku a v ledvinách. Glykoprotein AGT obsahuje signální peptid, který je odstraněn a tím se získá jediný substrát pro renin. AGT je nejen sekretován, ale podle nedávných studií je také lokalizován v jádrech buněk. Intrarenální AGT mRNA a protein jsou lokalizovány do buněk proximálního tubulu, což naznačuje, že intrarenální ANG II je místně tvořen a sekretován AGT. Proximální AGT je sekretován do tubulární tekutiny a putuje do distálního nefronu, což umožňuje vznik ANG II. Zbytek AGT je vyloučen močí. Při zvýšeném množství exprese AGT dochází k systémové hypertenzi bez změny cirkulujícího ANG II (Sachetelli et al. 2006).

Renin a prorenin

Renin je aspartyl-proteáza, která existuje ve dvou formách: jako proenzym prorenin a maturovaný renin. Syntéza a zpracování proreninu v renin probíhá v myoepitelioidních buňkách juxtaglomerulárního aparátu. Renin se následně vylučuje do krve. Uvolněním reninu i proreninu se předpokládá, že dochází ke snížení GFR, snížení glomerulárního arteriálního tlaku, stimulace sympatických nervů nebo snížení rychlosti dodání sodíku do distálních tubulů. V ledvinách byl popsán reninový receptor vázající renin a prorenin, což vede k vzrůstu katalytické účinnosti tvorby ANG I z AGT (Nguyen, 2007). Přímý inhibitor reninu inhibuje RAS, vazbu reninu na AGT a tím i vznik ANG II. Samotný renin a prorenin mohou mít vliv na orgánovou patofyziologii i bez přeměny na ANG II, oba mají přímý vliv na účinek buněk. Prorenin jako takový má ale jinak nízkou biologickou aktivitu. Sekrece reninu z ledvin do cirkulace je kontrolována nervově, intrarenálními baroreceptory a množstvím sodíku v macula densa (Campbell, 2003).

Angiotensin konvertující enzym

Angiotensin konvertující enzym (ACE) se vyskytuje v buňkách cévního epitelu a v membránách buněk včetně proximálních tubulů. V lidských ledvinách se ACE dominantně tvoří právě v proximálním tubulu. ACE funguje jako peptidyldipeptidáza odstraňující dipeptid z C-konce peptidových substrátů. Jeho primárním substrátem je decapeptid ANG I, který zkracuje za vzniku ANG II. Dále také štěpí bradykinin na neaktivní metabolity, čímž zvyšuje produkci ANG II. ACE hraje klíčovou roli v regulaci kardiovaskulárních funkcí a homeostázy vody a iontů (Metzger et al., 1999).

Angiotensin konvertující enzym 2

Angiotensin-konvertující enzym 2 (ACE2), nalezený v membránách kardiomyocytů, renálních endoteliálních a tubulárních buňkách, působí jako karboxypeptidáza, která odstraňuje jeden aminokyselinový zbytek z N-konce peptidu. ACE2 hydrolyzuje ANG I na ANG 1-9 a ANG II na ANG 1-7. ACE2 není schopen přeměnit ANG I na ANG II a inaktivovat bradykinin, ale inhibuje ANG II tím, že stimuluje degradaci ANG I (Turner et al. 2004).

Receptory angiotensinu II

Receptory ANG II hrají klíčovou roli v komplexním a rozsáhlém účinku ANG II na funkci ledvin. Jsou dva typy – AT1, který má v případě myši a či potkanů subtypy A1 a B1, a AT2. Oba tyto receptory jsou hlavními receptory ANG II. AT1 receptor přispívá především k většině akcí ANG II a je široce distribuován prostřednictvím celé ledviny. Během hypertenze způsobené ANG II jsou vaskulární a glomerulární AT1 receptory down-regulovány a receptory proximálních tubulů jsou buď up-regulovány, nebo beze změny. Přes AT1 receptory je zprostředkována většina hypertenzogenních účinků ANG II, jako je retence sodíku nebo vazokonstrikce (Wolf a Neilson, 1993).

AT2 receptory se nachází v proximálních tubulech, sběrných kanálcích, glomerulárních epiteliálních buňkách a některých cévách. AT2 receptor je velmi zvýšený během fetálního života a po porodu prudce klesá. Nepřítomnost AT2 receptoru vede k přecitlivělosti cév a ledvin na ANG II a také k rozvoji hypertenze a antinatriuréze, což je zadržování sodíku v těle. AT2 receptor tedy hraje v těle koregulační ochrannou roli zprostředkovanou přes bradykinin a oxid dusný proti antinatriuréze a aktivitě ANG II (Wei CC et al., 2002).

Intrarenální angiotensin II

Intrarenální ANG II je distribuován v intersticiální tekutině, tubulární tekutině a intracelulárních oddílech. Koncentrace ANG II je zde mnohem vyšší než v plazmě (Pendergrass et al, 2006). Klinické studie dokazují, že intrarenální RAS významně přispívá k progresi systémové hypertenze. Je velmi rychle metabolizován enzymy, kterým se říká angiotenzinázy. ANG II, způsobující vazokonstrikci, stimuluje uvolňování aldosteronu, katecholaminů z dřene nadledvin a ze zakončení sympatických nervů, kontraktilitu myokardu a dále stimuluje pocit žízně a chuť na slané (Navar et al. 1999).

Angiotensin 1-7

ANG 1-7, který je produkován srdcem, mozkiem, ledvinami, případně vaječníky a uroplacentární tkání je biologicky aktivní produkt RAS. ANG 1-7 je štěpen pomocí ACE na neaktivní ANG 1-5 a ANG 3-5 a pomocí aminopetidáz na ANG 2-7 a ANG 3-7 (Kucharewicz et al. 2002).

Účinky ANG 1-7 jsou závislé na rovnováze Na⁺ a vody, na aktivaci RAS a renální nervové aktivitě. Již nízké koncentrace ANG 1-7 mohou ovlivnit renální funkce. V ledvinách vedou účinky ANG 1-7 ke vzniku natriurézy a diurézy. V srdci ANG 1-7 zvyšuje průtok krve v myokardu a působí proti hypertrofickým, pro-fibrotickým a pro-trombickým účinkům ANG II (Kucharewicz et al., 2002). ANG 1-7 působí obecně proti účinkům ANG II tím, že stimuluje NO a vazodilatační prostaglandiny, zeslabuje ANG II indukovanou vazokonstrikci. Deficit v syntéze či aktivitě ANG 1-7 může přispívat k rozvoji hypertenze s porušenou aktivitou vnitřních kontrolních mechanismů (Santos et al., 2003).

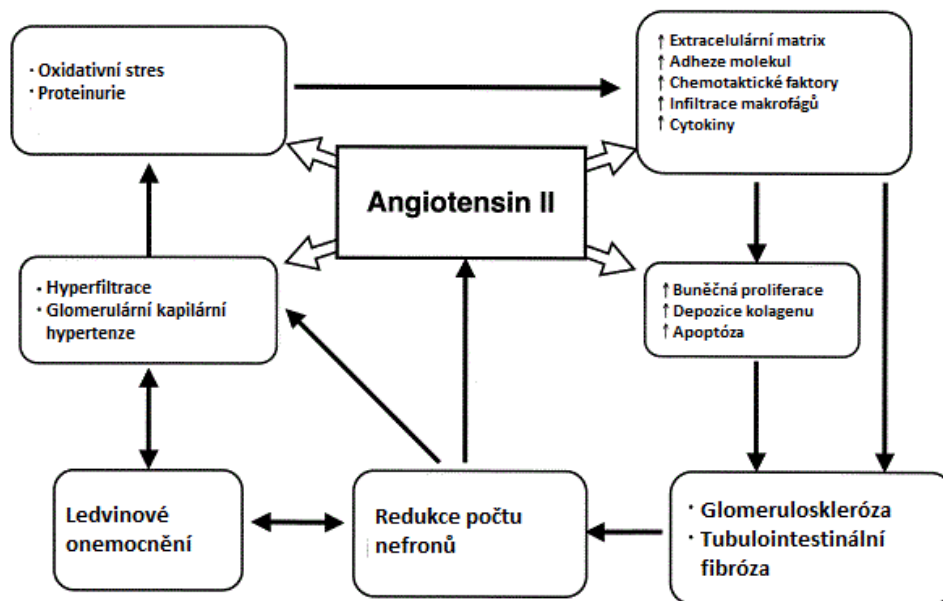
Patofyziologie RAS

Renin-angiotensinový systém modifikuje intravenózní objemový stav a buněčnou proliferaci v nefronu. Aktivace AT1 receptorů v ledvinách přispívá k vysokému krevnímu tlaku skrz retenci

sodíku. Nadměrná produkce ANG II a aldosteronu může být spojená s patologickými změnami v ledvinách. ANG II reguluje renální hemodynamiku modulací a ovlivněním citlivosti tubuloglomerulární zpětné vazby. Přímá intrarenální akce ANG II přispívá k zvýšení tubulární resorpce včetně konstrikce glomerulární arterioly, která mění peritubulární kapilární dynamiku a průtok krve ledvinami. Vysoká hladina ANG II přispívá k zadržování soli, vody a snižuje vylučování sodíku (Navar et al., 1996).

Renin-angiotensin-aldosteronový systém se také jeví jako zánětlivý a profibrotický mediátor. ANG II aktivuje NF- κ B jaderný faktor a upreguluje adhezi molekul a právě tím stimuluje proliferaci lymfocytů. Výsledkem této aktivace je místní infekce v oblasti, kde je ANG II ve vysoké koncentraci, a to právě v ledvinách. ANG II může také podporovat fibrózu pomocí interakce s transformujícím růstovým faktorem β a indukujícími proteiny extracelulární matrix jako je prokolagen typu I, fibronektin a kolagen typu IV. Právě použitím ACE inhibitorů a blokátorů ANG II receptorů lze těmto jevům v ledvinách zamezit a tím i zpomalit progresi CKD (Rüster et al., 2006).

Aktivace RAS zhoršuje proteinurii, glomerulární kapilární hypertenze vede ke zvýšení glomerulární permeability a nadbytečnému propouštění proteinů (Remuzzi a Bertani , 1998). RAS



Obrázek 7: Patofyziologie renin-angiotensinového systému, převzato z *Kidney disease and renin-angiotensin-aldosterone system*, UC Brewster a MA Perazella, 2004

také může způsobit proteinurii prostřednictvím exprese renálního proteinu nefrinu, který se nachází v membráně na glomerulárním podocyty. Pokud je narušena jeho exprese, pak dochází k vývoji proteinurie

(Benigni et al., 2001).

Endotelinový systém

Fyziologie endotelinového systému

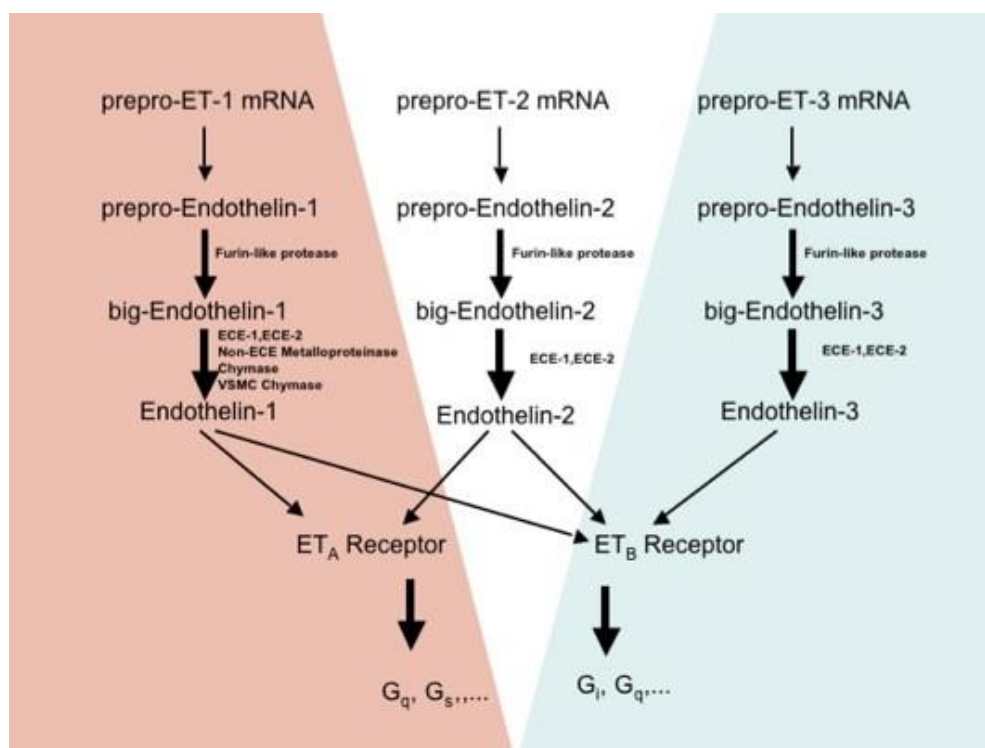
Endoteliny jsou rodina peptidů, z nichž endotelin 1 (ET1) je biologicky nejsilnější vazokonstriktor a převládající izoforna v kardiovaskulárním a renálním systému. Endotelinový systém hraje důležitou roli při onemocnění ledvin včetně akutního selhání. ET1 přispívá k patogenezi a udržování hypertenze, k arteriální ztuhlosti a dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorům, jako je

oxidativní stres a zánět. Antagonisté entotelinů mohou zlepšit renální hemodynamiku a snížit proteinurii.

Endotelinový systém má tři izoformy: ET1, ET2, ET3. ET1 je hlavní izoforma v lidských ledvinách. Uvnitř ledvin je produkována glomerulárními, mesangiálními buňkami a buňkami sběrných kanálků. Kromě toho, medulla také obsahuje jednu z nejvyšších koncentrací imunoreaktivního ET1 (Morita, et al., 1991).

ET1 vzniká z prepro-ET1, velká část je biologicky inaktivní, k aktivaci dochází pomocí ET-konvertujícího enzymu (ECE). ET1, který má poločas rozpadu v plazmě okolo 5 minut, působí na dva odlišné receptory, ETA a ETB. ETA receptory se nachází v cévách a buňkách hladké svaloviny, kde mohou zprostředkovat vazokonstrikci, ETA receptory se nachází také v cévním endotelu, kde způsobují aktivaci vazodilatace pomocí prostacyklinu a NO. ETB receptor má funkce vazodilatační, funguje jako clearance receptor pro cirkulaci ET1, jehož poločas rozpadu je u zdravé cirkulace 1 minuta. K odstranění dochází receptor-zprostředkovanou nebo jinou cestou (Gasic et al., 1992).

ET receptory jsou v ledvině rozsáhle distribuovány, podtyp ETA je lokalizován na hladké svalovině cév, zejména v glomerulech, ve vasa recta, zatímco ETB jsou rozšířenější a četnější ve sběrném systému (Karet a Devenport, 1996). ET1 se podílí na parakrinním nebo apokrinním



Obrázek 8: Endotelinový systém, převzato z www.endothelins.com – Can J Physiol Pharmacol 2008

regulování renálního a intrarenálního průtoku krve, glomerulární hemodynamice, homeostázy vody a sodíku a acidobazické rovnováhy. Exogenní ET1 snižuje celkový průtok krve ledvinami. Dále ET1 inhibuje AVP stimulovanou retenci vody

uvnitř buněk ve sběrných kanálkách a může regulovat extracelulární koncentraci sodíku v medulárním sběrném kanálku (Tomita et al., 1993). Zdá se, alespoň u zvířat, že ET1 hraje roli také v regulaci natriurézy prostřednictvím ETB a NO tím, že inhibuje transport chloridu v zestupném Henleově

raménku a tím podporuje natirurézu (Herrera a Garvin, 2004). U pacientů s hypertenzí vzrůstá množství ET1 ve vaskulárních buňkách hladkého svalstva. Při poklesu funkce ledvin se zvyšují plazmatické hodnoty ET1. ET1 působí na renální cévy vazokonstrikčně, tím aktivuje RAS a způsobí zadržení vody a solí v těle, což má potenciál zvýšit krevní tlak. Oproti tomu ETB receptory hrají důležitou roli v ochraně proti hypertenzi, zkoumanou u zvířat. Dále se ETB receptory podílejí na hospodaření se solí a vodou, což reguluje krevní tlak (Hoffman et al., 2000).

Endotelin-konvertující enzym (ECE) štěpí velké endoteliny, bradykinin a beta-amyloidní peptid a existují tři typy – ECE1, ECE2, ECE3 (Lusher a Barton, 2000).

Patofyziologie endotelinového systému

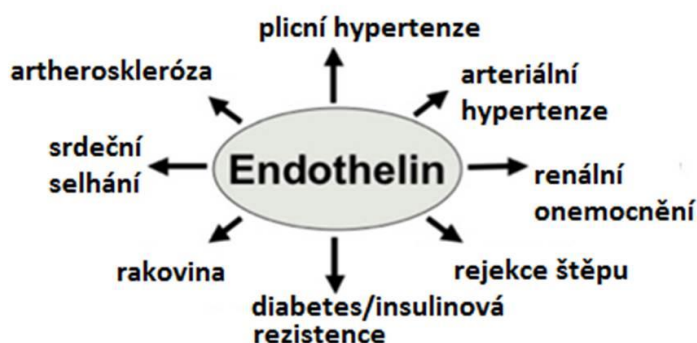
Hypertenze

Souvislost mezi ET1 a hypertenzí je dána vzrůstem hladiny ET1 ve stěně cév tepen. ET1 má vzrůst podporující aktivitu v cévních stěnách a oba ET1 a ET2 receptory jsou exprimovány v makrofágách, v buňkách hladké svaloviny cév a ve fibroblastech. V experimentální hypertenzi blokáda ETA receptorů předchází vaskulární hypertrofií a zmírnění ventrikulární hypertrofie (Amann et al., 2000).

Změna cévní citlivosti pro endogenní ET1 u pacientů s hypertenzí je často přehnanou vazodilatační odpovědí na blokádu ET receptoru, která je možná způsobená v části určitého polymorfismu genů kódujících endotelin a oba ET receptory. Je dokázáno, že antihypertenzní efekty a ochrana koncových orgánů antagonisty ET receptoru jsou více efektivní u pacientů s vysokým příjmem solí, nebo u pacientů s vyšší hladinou ANG II (Fink et al., 2007).

Chronické onemocnění ledvin

ETA a ETB receptory se vyskytují v ledvinách, kde dochází k uvolňování ET1, který má nesourodý efekt na průtok aferentní a eferentní arterií. Aktivace ETA receptoru zprostředkovává vazokonstrikci v aferentní arteriole a přispívá k vazokonstrikci v eferentní arteriole. Naopak aktivace ETB receptoru nemá efekt na aferentní arteriolu, ale zprostředkovává bazální NO uvolňování a vazodilataci eferentní arterioly. Větší vazokonstrikční efekt ET1 na aferentní arteriolu podporuje pozorování poklesu GFR k uvolňování ET1 a naznačuje potenciální přispění ET1 k patogenezi ledvinového onemocnění (Schildroth et al., 2011).



Stále více důkazů podporuje tvrzení, že endotelinový systém hraje důležitou roli v hypertenzi, proteinurii a nefropatii. ETA blokáda snižuje tlak, zadržování vody a solí, zánět a fibrózu, zatímco ETB blokáda vyvolává vedlejší účinky, zadržuje

sůl a vodu v těle (Maguire et al., 2012).

Studie, které ukázaly souvislost mezi RAS a ES naznačují, že renální a hypertenzní účinky ANG II mohou být výrazně zeslabeny, či dokonce zrušeny působením antagonisty ET1 receptoru (Ballew a Fink, 2001).

Funkční nedostatečnost a onemocnění ledvin

Funkční nedostatečnost a rozvoj onemocnění ledvin je stále zvětšující se celosvětový problém, i když je medicína stále vyspělejší a modernější. Protože onemocnění ledvin nebolí, není často včas snížení funkce diagnostikováno. Jako každé onemocnění mají i poruchy ledvin své rizikové faktory, které ještě budou zmíněny.

Zdravé ledviny

Člověk se zdravými ledvinami by měl po lékařském vyšetření krve a moče dosahovat hodnot, které jsem za pomoci biochemické laboratoře IKEM a jejich referenčních hodnot zapsala do následující tabulky.

Tabulka 1: Hodnoty zdravé ledviny

krevní tlak	70/120 mmHg
glomerulární filtrace	125 ml/min
průtok plazmy ledvinou	620 ml/min
filtrované množství Na ⁺	100 mmol/den
definitivní moč	1-2 l
kreatinin – muži	64 - 104 μmol/l
kreatinin – ženy	49 - 90 μmol/l
urea – muži	3,2 - 7,4 mmol/l
urea – ženy	3,5 - 7,2 mmol/l
kyselina močová – muži	210 - 420 μmol/l
kyselina močová – ženy	150 - 350 μmol/l
bílkoviny celkově	64 - 79 g/l
močový sediment	erytrocyty - < 5/μl; leukocyty - <10/μl

močový sediment	hyalinní válce <2/μl; patologické válce - <1/μl
Osmolarita	300 - 1000 mmol/kg
draslík – odpad	120 - 240 mmol/den
sodík – odpad	35 - 125 mmol/den
pH	7,36 - 7,44

Stádia selhání ledvin

Existuje pět stádií poškození ledvin, viz tab. 2, které se stanovují na základě glomerulární filtrace (GFR), což je takzvaná prvotní tvorba moči v glomerulech ledviny (2007 National Kidney Foundation, Anémie a chronické onemocnění ledvin).

Tabulka 2: Stádia selhání ledvin

STADIUM	POPIS	GFR
1.	Poškození ledvin (např. bílkovina v moči) s normální GFR	90 nebo více
2.	Poškození ledvin s mírným snížením GFR	60 – 89
3.	Středně závažné snížení GFR	30 – 59
4.	Závažné snížení GFR	15 -29
5.	Selhání ledvin	Méně než 15

Akutní selhání ledvin

Akutní selhání ledvin (ASL), v některé literatuře uváděno také jako akutní poškození ledvin, je náhlé snížení funkce ledvin, které může být reverzibilní a dochází k němu v průběhu hodin až dnů. Během selhání dochází k poruše iontové a acidobazické rovnováhy se změnami objemu extracelulární tekutiny a zadržováním dusíkatých katabolitů – urey a kreatininu. Během ASL dochází ke snížení průtoku krve ledvinami. ASL je asymptomatické onemocnění a často se na něj přijde při vyšetření jiného akutního onemocnění. Selhání se dělí dle rozsahu a závažnosti na mírné až těžké, kdy těžké již potřebuje dialýzu (ledviny.cz).

Patofyziologie

K porozumění patofyziologie ASL nám z velké části pomáhá výzkum na zvířatech, při kterých se vyvolává akutní ischemie pomocí uzávěru renální tepny. Tím se lokálně aktivuje koagulační systém, leukocyty infiltrují ledviny, endotel se poškozuje, exprimují se adhezní molekuly, uvolňují se cytokiny, Toll-like receptory se indukují, aktivují se vazokonstrikční dráhy a indukuje se apoptóza (Saikumar a Venkatachalam, 2003). Poškození ledvin dokáže také vyvolat poškození jiných orgánů zatím nejasnou cestou.

Nejčastější spouštěč ASL je sepse u hospitalizovaných pacientů, kteří absolvují velkou operaci, jako například operace srdce. Dalším spouštěčem ASL je srdeční selhání (Doi et al., 2009).

Neurohormonální mechanismus

Aktivace sympatických nervů a neurohormonální odpovědi jsou typické pro ledviny a aktivují se během ASL. Mezi tyto odpovědi patří aktivace: renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS), sympatického systému ledvin a tubuloglomerulárního systému zpětné vazby (Schrier a Wang, 2004).

Prerenální příčiny ASL

Celistvost ledvin je zachována, k akutnímu selhání dochází v důsledku jiného vlivu či onemocnění, např. při krvácení, ztrátách tekutin a minerálů gastrointestinálním traktem, ledvinami, popáleninami, v důsledku exsudativní dermatitidy, sekvestrace tekutin ve třetím prostoru při nefrotickém syndromu, selhání jater, malnutrici, pankreatitidě, paralytickém ileu (Opatrný K., et al 2002). Další příčinou je snížení srdečního výdeje, např. v důsledku ICHS, kardiomyopatií, chlopenních vad, poruch rytmu, srdeční tamponády či plicní hypertenze.

Ledviny reagují na změny v renální perfuzi autoregulací krevního tlaku a pomocí GFR v poměrně úzkých mezích. Při pádu tlaku dochází k postupné dilataci arteriol zprostředkované angiotensin-vazodilatačními produkty, prostaglandiny (Baylis a Brenner, 1978). Hydrostatický tlak je udržován především ANG II. Akutní prerenální selhání mohou vyvolat léky, které regulují průtok krve a GFR, hemodynamické akutní selhání mohou způsobit ACE inhibitory ANG II u pacientů se stenózou renální tepny (MacDowall et al., 1998).

Renální příčiny ASL

Nejčastější příčinou je akutní tubulární nekróza po operaci, 20-25%. Tubulární nekrózu na jednotkách intenzivní péče lze přičíst sepsi. Pro pacienty je rizikový vysoký tlak, srdeční onemocnění, již existující onemocnění ledvin, diabetes mellitus, žloutenka, věk a periferní vaskulární onemocnění. Dále také k selhání může přispět transplantace jater nebo srdce, či jiné chirurgické zákroky (Nash at al., 2002).

Postrenální příčiny ASL

To jsou obstrukce vývodných cest močových na úrovni renální pánvičky, ureteru, močového měchýře nebo uretry (Bhandari et al., 1995), intraluminální obstrukce (konkrementy, koagula, hnis, nekrotické hmoty, tumory, edém sliznice, striktury) nebo zevní obstrukce (tumory, retroperitoneální

fibróza, ligatura močovýchodů, benigní hypertrofie či karcinom prostaty, prolaps dělohy) (Opatrný, et al. 2002).

Akutní poškození ledvin je úzce spojeno s progresí do chronického onemocnění ledvin. Pacienti, kteří přežijí akutní selhání jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku chronického onemocnění ledvin. Výsledky pokusů naznačují, že pokročilý věk, nízká hladina sérového albuminu, přítomnost diabetu a závažnost akutního selhání jsou silné prediktory pro vznik chronického onemocnění ledvin (Lo et al., 2009).

Chronické onemocnění ledvin

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je onemocnění, kdy funkce ledvin klesne na takovou úroveň, kdy dochází k výrazným změnám objemu extracelulární tekutiny. Správně dělíme CKD na ledvinovou nedostatečnost, kdy jsou ledviny v klidu za bazálních podmínek schopny udržet vnitřní prostředí a chronické selhání, kdy ledviny už nejsou schopny udržet stálé vnitřní prostředí.

Mechanismy rozvoje CKD vycházejí z tzv. Brennerovi hemodynamické teorie, kdy dochází v souvislosti s redukcí počtu fungujících nefronů v reziduálních nefronech ke kompenzatorním změnám charakterizovaným mj. dilatací aferentní arterioly a zvýšenou perfuzí glomerulů, jejímž důsledkem je hyperfiltrace, která zvyšuje glomerulární filtraci připadající na jednotlivý nefron. Glomerulární hyperfiltrace v reziduálních nefronech pomáhá udržovat celkovou glomerulární filtraci na vyšší úrovni, než odpovídá počtu reziduálních nefronů. V tomto směru jde o změnu adaptivní, důsledkem zvýšeného glomerulárního tlaku je ale zvýšená glomerulární permeabilita (klinicky se projevující proteinurií), glomeruloskleróza a další redukce počtu reziduálních nefronů, což vede k progresi chronické renální insuficience do terminálního selhání ledvin (Brenner et al., 1982).

Další studie prokázaly, že více než rozsah glomerulosklerózy hraje významnou roli rozsah intersticiální fibrózy a atrofie tubulů přenesením (vysokého) systémového krevního tlaku do intersticiálních kapilár s jejich progresivní obliterací a ischemickou atrofií tubulů (Fine et al., 1993). Poškozené tubulární buňky mohou uvolňovat řadu cytokinů, chemokinů a růstových faktorů, které přispívají k infiltraci intersticia leukocyty a stimulují proliferaci fibroblastů a vývoj fibrózy intersticia.

Protože existuje velké množství příčin a chorob vedoucích k CKD tak se zdá se, že se při různých formách CKD uplatňují i různé mechanismy nebo jejich kombinace a stále chybí zcela jasný náhled na progresy CKD. V našich zemích patří k nejčastějším chorobám diabetická nefropatie (asi 35%), chronická glomerulonefritida (do 10%), chronická tubulointesticiální nefritida (asi 10%), polycystická choroba ledvin a ostatní hereditární choroby ledvin, obstrukční nefropatie (Rychlík I, 2003).

Rizikové faktory a faktory ovlivňující vznik CKD

Faktory, které ovlivňují vznik CKD dělíme na neovlivnitelné: typ ledvinového onemocnění, pohlaví, věk, rodinná anamnéza, geny a etnické faktory. Ovlivnitelné faktory: kouření, obezita, dietní zvyklosti

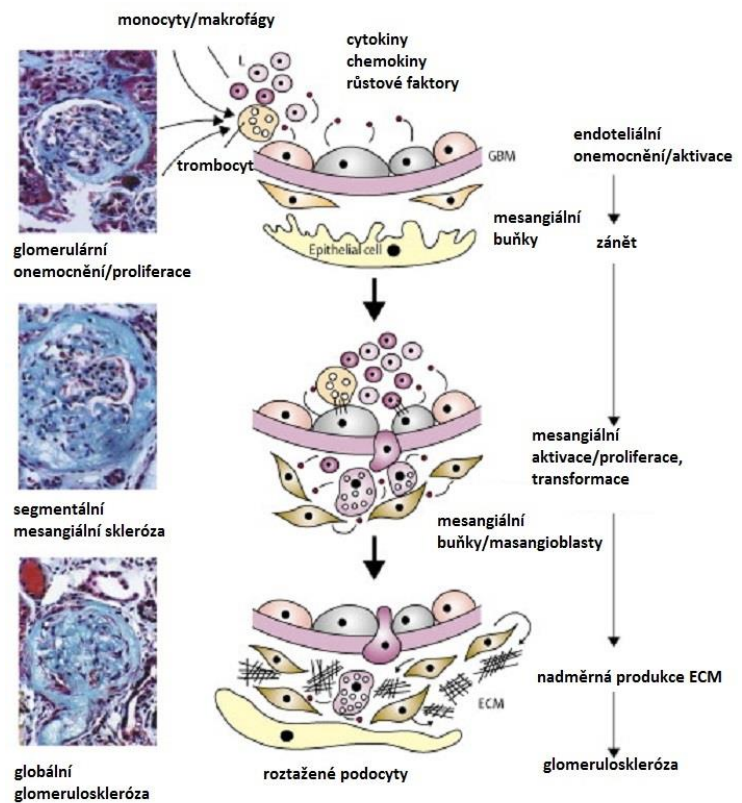
– příjem bílkovin, proteinurie, hypertenze, anémie, krevní lipidy, hyperurikémie, metabolický syndrom, glykemie (převzato z: Chronické onemocnění ledvin, Tesař V. 2009).

Nízká porodní váha a kojenecká malnutrice je jedním z problémů asociovaných s redukcí počtu nefronů, a tím s predispozicí ke vzniku hypertenze a renálního selhání v pozdějším životě (Brenner a Chertow 1994). Nejčastějším ukazatelem sloužícím jako marker CKD je proteinurie, popř. mikroalbuminurie, která je zároveň i poměrně vhodným prediktorem CKD.

Pacienti se stále se zvyšující exkrecí proteinů v moči (> 3-5 g za 24 hodin) mají mnohem rychlejší progresi onemocnění než pacienti, kterým exkrece proteinů tak rychle nestoupá (< 1-3g za 24 hodin). Není přímo dokázané, že obezita jako taková přímo souvisí s rozvojem CKD. Je však dokázané, že obezita souvisí s hypertenzí, albuminurií a dislipidemií, které s CKD souvisí a vedou k jeho progresi. Studie poukázaly na zvýšené riziko vzniku CKD při požívání analgetik, speciálně paracetamolu a nesteroidních protizánětlivých agens (Morlans et al., 1988).

Glomeruloskleróza

Progresivní glomeruloskleróza je velmi podobná ateroskleróze, což je chronické progresivní onemocnění cévních stěn charakterizované místní akumulací lipidů a fibrózních tkání v intimě arterií, což provází změnu v médii cévních stěn (Nahas, 1988). Na obou se podílí hlavně rizikové faktory jako je hypertenze, dyslipidémie a kouření. Obě onemocnění jsou charakterizována jako endoteliální poškození a dysfunkce proliferace hladkého svalstva nebo mesangiálních buněk a poškození pericytů a podocytů. Tak jako u aterosklerózy, hypertenzí indukované napětí vede k onemocnění, aktivaci a dysfunkci glomerulárního endotelu, který vede ke glomerulárnímu



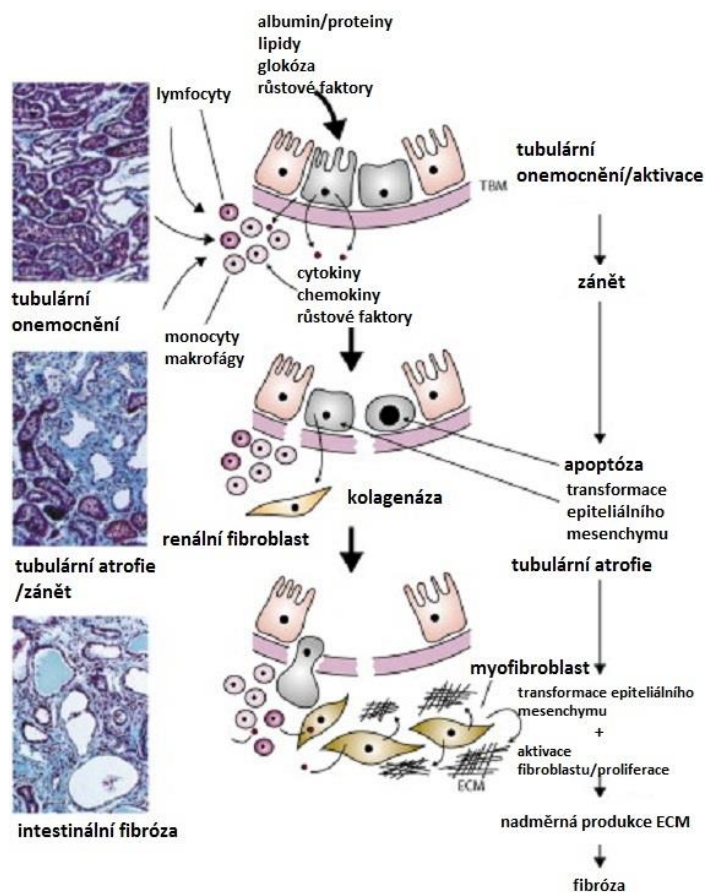
Obrázek 10: Progrese glomerulosklerózy, převzato a přeloženo z Chronic kidney disease: The global challenge, AM El Nahas, AK Bello, 2005

mikrozánětu vedoucímu k interakci mezi zánětlivými buňkami (makrofágy) a mesangiálními buňkami s aktivací, proliferací a pozdější dysfunkcí. Komunikace mezi buňkami závisí na uvolnění celé řady cytokinů a růstových faktorů (Cybulsky, 2000). Pod vlivem růstových faktorů, zejména transformačního růstového faktoru $\beta 1$, díky kterému se mesangiální buňky vrací do embryonálního mezenchymálního fenotypu, který je schopný nadměrné produkce extracelulární matrix. To vede

k mesangiální expanzi, která se brzy změní v glomerulosklerózu. Také poškození podocytů je nyní uznávané jako důležitý faktor v patogenezi glomerulosklerózy (Pavenstand et al., 2003).

Tubulointestinální fibróza

Zjizvení způsobené tubulointestinální fibrózou úzce souvisí s poruchou funkce ledvin. Stejně jako glomeruloskleróza, tak je tubulointestinální fibróza způsobena zánětem, proliferací, apoptózou a následnou fibrózou postižené tkáně (Nahas, 1988). Experimenty naznačují, že důležitou roli v rozvoji tubulointestinální fibrózy hraje proteinurie (Schieppati a Remuzzi, 2003). Dalším ústředním důvodem je aktivace tubulárních buněk. Nadměrná resorpce albuminu do buněk proximálního tubulu in vitro stimuluje uvolňování různých druhů zánětlivých mediátorů včetně chemokinů. Tyto agens by mohly přitahovat zánětlivé buňky do intersticiálních fibroblastů a iniciovat s nimi interakci. Aktivace a proliferace fibroblastů a myofibroblastů a související nadměrná syntéza extracelulární matrix by mohla vést ke vzniku intestinální fibrózy (Zeisberg et al., 2000).



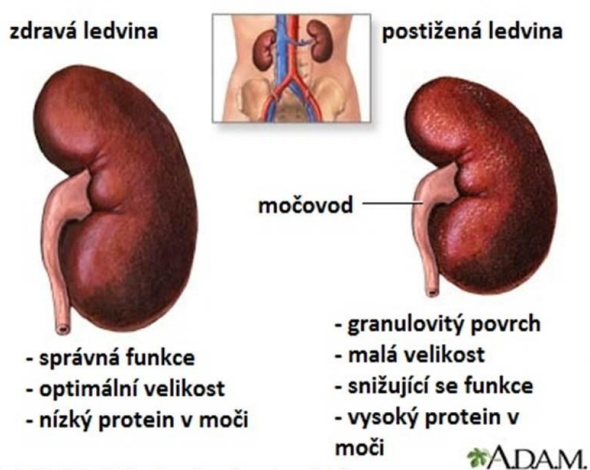
Obrázek 11: Progrese tubulointestinální fibrózy, převzato a přeloženo z Chronic kidney disease: the global challenge, AM El Nahas, AK Bello, 2005

Výsledek celého procesu závisí na tom, jak moc bude docházet k opakování zánětu a jak se budou buňky regenerovat. Pokud bude docházet k neustálým zánětům, aktivaci a proliferaci fibroblastů, povede to k nevratné fibróze (Iwano a Neilson, 2004).

Diabetická nefropatie

Diabetes je jednou z nejčastějších příčin CKD. Až 40% procent pacientů na určitém stupni CKD trpí diabetem 2. typu. Mezi projevy související s diabetickou nefropatií souvisí glomerulární hyperfiltrace, glomerulární léze, kdy dochází k zhušťování glomerulární bazální membrány a expanzi mesangia (Mogensen a Christensen, 1983).

Ke vzniku diabetické nefropatie vede několik mechanismů. K mesangiální hypertrofii, glomerulárnímu zhušťování a dysfunkci endotelu a podocytů vedou různé fyzikální a metabolické faktory. Ke glomerulární hyperfiltraci přispívá RAS, cévní endoteliální růstový faktor, oxid dusnatý a beta transformující faktor (Makino a Sugimoto, 1999). Hyperglykémie je spojena se zvýšením glykosilovaných proteinů, jejichž syntéza způsobuje hyperglykémii. Tyto proteiny se hromadí v extracelulární matrix, mění pružnost a iontový náboj glomerulární bazální membrány. Tyto proteiny iniciují buněčnou kaskádu poškozující cévy, zvýšení exprese růstových faktorů, aktivují protein kinázu C (PKC) a uvolňují cytokiny. PKC je aktivovaná přes diacylglycerol (DAG) hyperglykemií.



Obrázek 12: Diabetická nefropatie, převzato a přeloženo z www.m.medineplus.gov

DAG aktivuje MAP kinázy a vazotropní látky jako jsou ANG II, endotelin a prostaniody, způsobující glomerulární hyperfiltraci. Aktivace PKC zvyšuje reaktivní kyslík (ROS) a fibrózní faktory, což má za následek glomerulární hypertrofii a mesangiální expanzi. ROS zvyšuje množství cytosinů a extracelulárních membránových proteinů typu kolagen IV, což vede ke glomeruloskleróze a

selhání ledvin. Hyperglykémie je dále stimulována podocyty, ve kterých probíhá exprese vaskulárních endoteliálních faktorů (Ohshiro et al., 2005).

Polycystická choroba ledvin

Většina forem tohoto onemocnění je dědičná, některé vznikají během života. Polycystické onemocnění ledvin (PKD) je nejčastěji autozomálně dominantní případně autozomálně recesivní. Existují dva typy, typ I je způsoben mutací v PKD1 genu a představuje 85-90% případů, a typ II je způsoben mutací v PKD2 genu (Mochizuki et al., 1996). Z těchto dvou genů vznikají produkty, polycystin 1 a polycystin 2, které se vyskytují v renálním tubulárním epitelu. Polycystin1 je membránový receptor schopný vázat a interagovat s mnoha bílkovinami, sacharidy, lipidy a vyvolává odpovědi i prostřednictvím fosforylace. Polycystin 2 má funkce jako vápník-propustný kanál, a tak se předpokládá, že oba typy onemocnění mají podobné patologické a fyziologické funkce s tím, že typ II má pomalejší rychlost progresu a pozdější nástup příznaků. U některých pacientů se může vyskytnout vzácně ještě onemocnění typu III, které je pravděpodobně způsobené buď mutací genu PKD3 (Ariza et al., 1997), což ještě nebylo dokázáno, nebo mutací PKD1 a PKD2 najednou (Pei et al., 2001). V případě mutace obou genů dochází k mnohem závažnějšímu průběhu doprovázenému hypertenzí, hematurií, polyurií a náchylností k infekcím ledvin a močových cest. Kromě toho také vysoký výskyt

cyst, které jsou velké 10 – 20 cm v průměru a nachází se i v játrech, slinivce a střevu. Cysty u dominantně autozomální formy jsou kulovité (Wilson a Falkenstein, 1995)

Autozomálně recesivní PKD

Výskyt PKD je přibližně 1 na 20 000 živě narozených dětí a často způsobuje novorozencům fatální problémy jako je bilaterální zvětšení ledvin, zhoršení plic, jaterní fibróza, které vedou až ke smrti. Při autozomálně recesivní PKD dochází k mutaci v genu *MKHD1*, cysty jsou menší a protáhlé (Wilson, 1996).

Familiární PKD

Mutace je přenášena také autozomálně recesivně a rozděluje se na tři typy, které způsobují mutace ve třech genech. Mladiství – mutace genu *NPH1*, dospívající – mutace genu *NPH2* a infantilní – mutace genu *NPH3* (Hildebrandt a Otto, 2000). Během PKD dochází ke scvrknutí obou ledvin a vzniku cyst v dřeni. Onemocnění je spojeno s růstovou retardací, anémií, polyurií a progresivní renální insuficiencí.

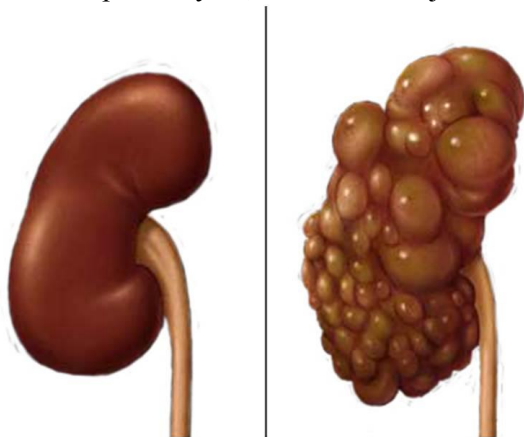
Medulární PKD

Dělí se na dva typy, které jsou způsobené mutací v genech *MCKD1* a *MCKD2*. PKD je charakterizováno bilaterálním scvrknutím ledvin, cystami vznikajícími v dřeni, chřadnutím a polyurií. Na rozdíl od familiární PKD se medulární PKD dědí autozomálně dominantně a je klinicky mírnější a poprvé se objevuje až v dospělosti (Fuchshuber et al., 2001).

Zdravá ledvina má přísně regulovanou rovnováhu mezi buněčnou proliferací a apoptózou, která je důležitá pro normální růst a diferenciaci ledviny. U PKD ale převažuje apoptóza a ničí velké množství parenchymu, což umožňuje množení cystického epitelu. U pacientů s autozomálně

dominantním typem se cystický epitel může množit po celou dobu života (Nadasdy et al., 1995).

Dalším důležitým prvkem pro expanzi cyst je epidermální růstový faktor (EGF). Epidermální buňky jsou na EGF velmi citlivé. EGF je dokonce vylučován do lumen cyst, kde může produkovat buněčnou proliferaci (Du a Wilson, 1995).



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

Obrázek 13: Polycystická ledvina (vpravo) v porovnání se zdravou, převzato z www.riversidonline.com

Obstrukční nefropatie

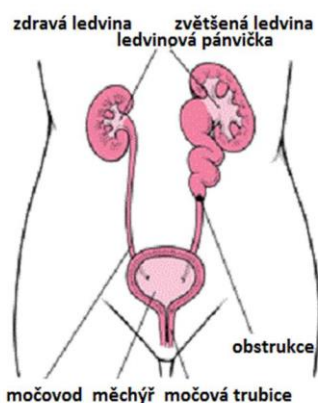
Obstrukční nefropatie je onemocnění ledvin způsobené poruchou toku moče nebo tubulárních tekutin. Dilatace močových cest se označuje jako hydronefróza. Nefropatie dělíme podle toho, zda jsou intramurální (vnitřní) nebo extramurální (vnější). Dále dělíme podle místa postižení – močová trubice, močový měchýř, uretrovezikální spojení, močovod nebo ledvinová pánvička. Pokud se

překážka vyvíjí pomalu a dlouho, pak se označuje jako chronická, naopak když se vyvíjí krátce a rychle, dá se označit jako akutní. U obstrukce rozlišujeme částečnou nebo úplnou neprůchodnost (Bell, 1946).

U akutní nefropatie dochází přechodně ke zvýšení průtoku krve postiženou ledvinou a následně dochází k progresivní vazokonstrikci. Ke zvýšení průtoku může přispívat místní výroba eikosanidů, zvláště prostacyklinu a prostaglandinu. 3-5 hodin po nástupu obstrukce se začne zvyšovat odpor v ledvině, který je způsobený několika vazoaktivními sloučeninami jako je ANG II, tromboxan A2 a antidiuretický hormon. Dále také dochází ke snížení produkce NO. Po nástupu obstrukce také začne klesat GFR a zvyšovat se tlak v proximálním tubulu, což má za následek snížení tlakového gradientu v glomerulárních kapilárách. Tyto změny vedou ke snížení počtu filtrujících nefronů (Yarger et al., 1980).

Dále dochází k funkčním abnormalitám, jako je snížení resorpce rozpuštěných látek a vody,

neschopnost koncentrovat moč, poruchy vylučování draslíku. Kvůli špatnému vylučování draslíku se může u pacientů vyvinout hyperchloremická nebo hyperkalemická acidóza (Battle et al., 1981).



Obrázek 14: Obstrukční nefropatie, převzato a přeloženo z merckmanuals.com

U ledvin s dlouhodobou uretrální obstrukcí se vyskytuje intersticiální fibróza (Klahr, 1998). Důvodů vzniku obstrukční nefropatie je více, mohou to být vrozené vady, vrozené strukturální abnormality, ledvinové

kameny, benigní hyperplazie prostaty, rakovina prostaty či nádory, krevní tromby, zúžení trubice, infekce, poruchy svalů a mnohé další. K hydronefróze obou ledvin může dojít v těhotenství v důsledku hormonálních změn, které mohou zhoršit svalové stahy (Urinarytractobstruction, merckmanuals.com).

Glomerulonefritida

Glomerulonefritida je jednou z nejčastějších příčin CKD. Dělí se na čtyři základní formy podle biotického nálezu: proliferativní, membranózní, fokálně-segmentální a nefrotický syndrom s minimálními změnami. V časném stádiu dochází k napadení glomerulů, později i tubulů a intersticia (Nath, 1998).

Glomerulární kapiláry mají dvojitý typ imunodepozice. Na povrchu kapiláry je vrstva podocytů, které mají charakteristické výběžky zvané pedikly a ty tvoří ultrafiltrační síto, které má velikostní a nábojovou podstatu. Ta nábojová je dána negativním nábojem všech vrstev kapiláry a udržuje uvnitř negativně nabitě molekuly. Velikostní podstata je dána velikostí otvorů v jednotlivých vrstvách stěn kapiláry. Endoteliální buňky mají v periferii kapilárního obloučku děrovanou membránu a té se říká lamina fenestra. Tato lamina fenestra zachytává velké molekuly a malé molekuly pronikají až

k ultrafiltračnímu sítu, které je zachytí. Právě tento typ imunodepozice vede k rozvoji proliferativní a membranózní glomerulonefritidy. Právě molekuly zachycené na lamina fenestra a na ultrafiltračním sítu vedou k progresi glomerulonefritid. Glomerulonefritidy dále rozdělujeme na akutní, rychle se vyvíjející a chronickou formu (Couser, 1999).

Akutní glomerulonefritida

Rozvíjí se 1-2 týdny po streptokokové angíně nebo impetigu, výjimečně po jiné infekci. Dochází k poklesu GFR, proteinurii, erytrocyturii a hypertenzi. Zvyšuje se sérová hladina kreatininu a urey, která následně po několika dnech klesá, ledviny mohou být zvětšené.

Rychle progradující glomerulonefritida

Pokud není včas léčena, vede v průběhu několika týdnů k ledvinovému selhání a nevratnému zjizvení glomerulů a intersticia. V ledvinách se nachází srpky extrakapilární proliferace ve více než 70% glomerulů. Také v tomto případě se zvyšuje hladina kreatininu. Zvětšují se ledviny a vyskytuje se anémie a hypertenze (Falk et al., 2000).

Nefrotický syndrom

Nefrotický syndrom je definovaný jako těžká proteinurie, hypoalbuminemie a edém. Proteinurie se vyvíjí v důsledku narušení glomerulární filtrační bariéry. Hypoalbuminemie vzniká důsledkem renálních ztrát a zvýšenou syntézou albuminu. Naopak sérový albumin je nízký, dochází ke ztrátě plazmatického tlaku, což způsobuje problém s vylučováním sodíku z distálního tubulu a vede ke vzniku edému (Harris a Ismail, 1994).

Nefrotický syndrom s izolovanou proteinurií bez hematurie a se sklonem k hypotenzi je charakteristický pro nefrotický syndrom s minimálními změnami. Glomeruly jsou nepoškozené, ale pedikly podocytů jsou splnuté. Toto onemocnění obvykle postihuje děti ve věku 3 až 6 let a může přejít ve fokálně segmentální formu, ve které dojde k ledvinovému selhání u 40 % pacientů do 10 let. Od fokálně segmentální formy je těžko odlišitelná membranózní glomerulonefritida. U membranózní glomerulonefritidy nacházíme mírnou hypertenzi a mírnou erytrocyturii. Onemocnění postihuje starší lidi.

Chronické glomerulonefritidy

Dělíme na chronické glomerulonefritidy (CGN) s dominující erytrocyturii a s dominující proteinurií. CGN s dominující erytrocyturii je nejčastější močový nález. Jeho nejčastější příčinou je mesangiálně-proliferativní glomerulonefritida, která se také označuje jako IgA nefropatie. U mužů je toto onemocnění třikrát častější než u žen a vyskytuje se spíše v mladém či středním věku. Krevní tlak je zvýšen jen mírně. Hladina imunoglobulinu A je zvýšená (Julian, 2000). S CGN s dominující erytrocyturii také souvisí syndrom tenkých membrán a Alportův syndrom (Kashtan, 1998). CGN s dominující proteinurií je mnohem závažnější.

Vliv ANG II a endotelinu

Četné studie podporují roli ANG II. Během chronických glomerulonefritid je zvýšená produkce ANG II, která zvyšuje intraglomerulární tlak a hypertrofii glomerulárních buněk. ANG II inhibitory nebo inhibitory syntézy ukázaly, že mohou, i když pomalu, snížit či zabránit progresivnímu selhání (Brunner, 1992).

Další z faktorů, který se podílí na procesu glomerulonefritid je endotelin. Prakticky ve všech formách chronického renálního onemocnění je zvýšená produkce endotelinu. Blokáda endotelinových receptorů zmírňuje glomerulonefritidu (Kohan, 1997).

Léčba chronického onemocnění ledvin

Léčba má za úkol zpomalit progresi a přechod do posledního stádia CKD. Možnosti léčby jsou stále vyspělejší, i když také pořád ještě omezené. Kromě léčby je také velmi důležitá prevence proti hlavním rizikovým faktorům, jako je hypertenze, diabetes, obezita. Léčba CKD také zajišťuje přípravu pacienta na zahájení dialýzy či transplantaci po přechodu do posledního stádia nemoci.

Existují tři možnosti léčby: konzervativní léčba, hemodialýza a transplantace ledviny.

Konzervativní léčba

Konzervativní léčbu je nutné zahájit už v době, kdy je GFR pouze mírně sníženo. Během léčby je také nutné zjistit etiologii onemocnění a zabránit dalšímu poškození ledvin. Základem konzervativní léčby jsou farmaka vykazující významné renoprotektivní účinky a zároveň jsou nutná dietní opatření:

Nízkoproteinová dieta

Dietní omezení proteinů bylo jedním z prvních manévrů používaných při léčbě CKD. Tato dieta přispívá ke změnám hladiny fosforu, metabolické acidózy a kyseliny močové v krvi. Zdá se, že omezení proteinů má vliv na zmírnění některých příznaků pokročilého poškození ledvin a mnoho studií na zvířatech tento vliv potvrdilo. Méně jasný je však vliv na zpomalení progresu. Jako správné množství proteinů v dietě je doporučováno 0,8 g na kilogram hmotnosti na den (Curhan a Mitch, 2008). Dále je důležité hlídat hladinu fosfátů pro prevenci onemocnění kostí, a vitamínu D v těle, jehož nedostatek působí negativně na fosfor, vápník a kosti.

Hypolipidemická terapie

Hypolipidemická terapie má za úkol zpomalit progresi CKD, snižuje lipoproteinovou zátěž v tkáních a má protizánětlivé účinky. Skupina léků tohoto druhu směřuje k 3-hydroxy, 3-methylglutaryl-CaA reduktázám (tzv. statinům). Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno snížení makrofágů v glomerulu, omezení exprese zánětlivých faktorů včetně chemokinů, cytokinů a adhezních molekul. Tyto příznivé účinky byly pozorovány v celé řadě modelů onemocnění včetně diabetické nefropatie,

fokální glomerulosklérozy či cyklosporinové nefrotoxicity (Ota et al., 2003), nicméně zatím chybí velká klinická studie.

Farmakologická léčba CKD

Diuretika brání zadržování vody v těle při ledvinné nedostatečnosti. Navíc se předchází riziku hyperkalémie u pacientů, která může způsobit poruchy srdečního rytmu.

U pacientů se reguluje pomocí hydrogenuhličitanu sodného acidobazická rovnováha, protože bylo prokázáno, že nestabilita acidobazické rovnováhy také přispívá ke vzniku CKD.

Dále ke konstantnímu nálezů patří anemie, pacienti s renální insuficiencí jsou na ni však dobře adaptováni. V posledních letech se na léčbu anemie osvědčil rekombinantní lidský erythropoetin současně s preparáty obsahující železo. K léčbě anemie také pomáhá kyselina listová a pyridoxin.

Inhibitory renin-angiotensinový systém

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) se ukázaly jako první účinná léčba ve zpomalení progresu diabetické nefropatie (Lewis et al., 1993). Blokátory ANG II receptorů (sartany) jsou vysoce efektivní a dobře snášená antihypertenziva, která mají rovněž významné renoprotektivní účinky. Blokátory blokují vazbu ANG II na AT1 receptor, ale neinteragují s AT2 receptory. V dnešní době ACEI a sartany jsou standardní léčba při primární hypertenzi a snižují rychlost poklesu GFR. Rovněž mohou zpomalit progresi renálního poškození při diabetu typu I a II (Brenner et al., 2001).

Krevní tlak

Léčba hypertenze se ve velké části překrývá s inhibitory renin-angiotensin-aldosteronového systému. Pomocí těchto antihypertenziv dochází ke snížení arteriálního a glomerulárního kapilárního tlaku. Optimální hodnota krevního tlaku je však stále diskutována. Aktuální pokyny doporučují pro pacienty s CKD hodnoty krevního tlaku nižší než 130/80 mm Hg. Pacienti s hodnotami 140/90 mm Hg a více jsou pod striktnější kontrolou (Upadhyay et al., 2011).

Jako první přichází v léčbě na řadu inhibitory ACE a blokátory ANG II receptorů. Pokud se jejich pomocí nepodaří dosáhnout hodnot 130/80 mm Hg, tak přichází na řadu kombinace s diuretiky, která je přísně hlídána. Tato kombinace ukázala v krátkodobých studiích snížení proteinurie. Pokud ani tato kombinace nepomůže, tak dochází přidání dalších léků, jako jsou β -blokátory, blokátory vápníkových kanálů (Vogt et al., 2008).

Antagonisté endotelinu

ET-1 blokátory jsou studovány jako nadějná léčba CKD. U studií na zvířatech byly prokázány zvýšené hladiny ET-1 po nefrektomii. Následná léčba ET-1 antagonisty ukázala snížení proteinurie. Jedna studie na lidech ukázala, že za pomoci antagonisty endotelinového receptoru typu A došlo ke zlepšení renálního průtoku a snížení renální vaskulární rezistence (Goldard, et al., 2004).

Studie srovnávající efekt ETA blokátoru a kombinovaného ETA/ETB blokátoru v různých modelech CKD ukazují, že ETA blokátor vykazuje lepší účinky. Mezi příklady blokátorů

endotelinových receptorů patří atrasentan, avosentan, bosentan (Sasser et al., 2007). Nyní se ale řeší otázky bezpečnosti blokátorů pro teratogenní účinky nebo hepatotoxicitu.

Hemodialýza

Při velmi nízkém GFR je nutné zahájit hemodialýzu, které čistí krev a odvádí přebytečnou vodu z těla. Krev je čištěna v hemodialyzátoru, kam proudí do kapilár, které jsou omývány hemodialyzačním roztokem, díky kterému odchází z krve odpadní látky, které nejsou selhané ledviny schopny odvádět z těla. Dialýza trvá 4-5 hodin a provádí se 3 krát týdně v hemodialyzačních centrech.

Před zahájením dialyzačního procesu je nutné pacienta naočkovat proti hepatitidě typu B a vytvořit přístup pro pravidelné připojování k hemodialyzátoru. Nejčastěji se provádí malou operací arteriovenózní fistule neboli šant, při které se spojí žíla s tepnou. Pokud není tento zákrok možný, lze voperovat goretexovou hadičku v oblasti stehna nebo na paži, případně zavést permanentní katetr či centrální kanylu do horní části trupu či krku v oblasti žil blízko srdce (nefrologie.eu).

Kromě dialýzy v hemodialyzačním centru má pacient také možnost peritoneální dialýzy, kterou si dělá doma sám. Při peritoneální dialýze se zavede katetr do dutiny břišní, pomocí kterého se dovnitř napouští dialyzační roztok. Pomocí pobřišnice, která je semipermeabilní, se čistí z těla pacienta zplodiny látkové výměny, chemikálie a nadbytečná voda, která potom katetrem vyteče z dutiny břišní ven. Dialyzační roztok uvnitř dutiny břišní čistí krev 24 hodin denně (ikem-nefrologie.cz).

Transplantace ledviny

Pacient, který se dostal do posledního stadia CKD se většinou řadí na tzv. čekací listinu v transplantačním centru, kde čeká na novou ledvinu od žijícího nebo od zemřelého dárce. Nová ledvina je umístěna do břišní dutiny a je napojena na cévy a močový měchýř. Nefunkční ledviny se v těle nechají, s výjimkou polycystických ledvin. Transplantace od žijícího dárce má dlouhodobě výsledky výrazně lepší v porovnání s ledvinou od nežijícího dárce.

Dárce a příjemce musí mít stejnou krevní skupinu a shodu v HLA antigenech a ve výši protilátek proti HLA (Tesař V., 2006).

Nová ledvina je připravená fungovat ihned po transplantaci, moč se však může v některých případech začít tvořit až za několik týdnů. Pokud je ledvina od žijícího dárce, funguje i tvoří moč prakticky ihned (ledviny.cz).

Imunosuprese příjemce

Aby tělo příjemce neodmítlo novou ledvinu jako cizorodou látku, je nutné několik dní před transplantací zahájit imunosupresivní léčbu, aby ihned po transplantaci nedošlo k odmítnutí.

Imunosuprese je nutná udržovat po celou dobu životnosti štěpu, na počátku je terapie mnohem intenzivnější a následně se udržuje tak, aby bylo se minimalizovalo riziko infekce a malignity.

Imunosuprese se rozděluje na léčbu udržovací, ke krátkodobému použití (indukční léčba) a léčba rejekce (transplantace.eu).

Léčba se obvykle skládá ze čtyř tříd léčiv: inhibitory kalcineurinu, antimetabolity, mTOR inhibitory, kostimulační blokátory a nízké dávky glukokortikoidů (2011 Annual Report of the Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients, American Journal of Transplantation).

I přes intenzivně probíhající výzkum přináší dlouhodobá imunosupresivní léčba řadu negativních účinků na pacienta včetně významné zátěže ledvin. Proto jsou tyto pacienti po transplantaci intenzivně sledováni a léčba je upravována tak aby se minimalizovalo riziko vedlejších účinků.

Závěr

Renin-angiotensinový a endotelinový systém patří mezi nejdůležitější systémy, které se podílí na patofyziologii ledvin. Kaskády těchto systémů vedoucí k chronickému onemocnění jsou složité a dodnes nejsou zcela jasné. Přesné pochopení vzniku chronického onemocnění by vedlo k přesnější a bezpečnější léčbě a důkladnější prevenci.

Onemocnění ledvin je stále aktuálnější téma, protože pacientů s onemocněním ledvin na celém světě stále přibývá, a i když je medicína a věda stále vyspělejší, tak řešení tohoto problému není ještě ideální. Stále novější terapie se snaží snížit procento pacientů s posledním stadiem chronického onemocnění ledvin nebo tento přechod oddálit. U pacientů v posledním stádiu se stále lepší terapie snaží usnadnit a zpříjemnit nepříjemnou dialyzační léčbu. Bohužel léky jako jsou například ACE inhibitory, antagonisté endotelinu nebo imunosupresivní léčba potlačující imunitu pacienta po transplantaci ledviny mají kromě svých pozitivních účinků také množství nežádoucích účinků.

S chronickým onemocněním ledvin také souvisí stále větší množství rizikových faktorů včetně nezdravého životního stylu (kouření, obezita, ...), proto je CKD pro vědu velmi aktuální téma a stále probíhá velké množství výzkumu hlavně na zlepšení léčby pacientů a redukce zmíněných nežádoucích účinků a důkladnější pochopení již zmiňované patofyziologické kaskády. A proto bych se chtěla zaměřit v průběhu svého dalšího studia právě na mechanismy progresu chronického onemocnění ledvin na úrovni experimentálních modelů, protože tento základní výzkum by mohl dále podpořit výzkum klinický.

Zdroje

1. Amann K, Munter K, Wessels S, Wagner J, Balajew V, Hergenroder S, Mall G, Ritz E (2000) *Endothelin A receptor blockade prevents capillary/myocytemismatch in the heart of uremic animals.* J Am Soc Nephrol 11:1702–1711
2. Annual Report of the Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients, American Journal of Transplantation, 2011
3. Ariza M, Alvarez V, Marin R, et al. *A family with a milder form of adult dominant polycystic kidney disease not linked to the PKD1 (16p) or PKD2 (4q) genes.* J Med Genet 1997; 34:587-9
4. Ballew JR, Fink GD. *Role of ET(A) receptors in experimental ANG II-induced hypertension in rats.* Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001 Jul;281(1):R150-4. PubMed PMID: 11404288
5. Battle DC, Arruda JA, Kurtzman NA. *Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy.* N Engl J Med , 304: 373- 380
6. Baylis C, Brenner BM. *Modulation by prostaglandin synthesis inhibitors of the action of exogenous angiotensin II on glomerular ultrafiltration in the rat.* Circ Res 1978; 43: 889–98
7. Bell ET. *Renal Disease.* Philadelphia, Lea &Febiger, 1946
8. Benigni A, Tomasoni S, Gagliardini E, Zoja C, Grunkemeyer JA, Kalluri R, Remuzzi G. *Blocking angiotensin II synthesis/ activity preserves glomerular nephrin in rats with severe nephrosis.* J Am Soc Nephrol 2001, 12:941–948
9. Bhandari S, Johnston P, Fowler RC, Joyce A, Turney JH. *Nondilated bilateral ureteric obstruction.* Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 2337–39
10. Brand M, Lamande N, Sigmund CD, Larger E, Corvol P, Gasc JM. *Angiotensinogen modulates renal vasculature growth.* Hypertension 2006;47:1067–1074
11. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy.* N Engl J Med 2001; 345: 861–869
12. Brenner BM, Chertow GM. *Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury.* Am J Kidney Dis 1994; 23: 171–75
13. Brenner, B, Meyer T, Hostetter T. *Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease.* N Engl J Med 1982 307: 652–659
14. Briggs JP, Schnermann J. *Macula densa control of renin secretion and glomerular vascular tone: evidence for common cellular mechanisms.* Ren Physiol.1986;9(4):193-203
15. Brunner HR. *ACE inhibitors in renal disease.* Kidney Int. 1992 Aug;42(2):463-79
16. Campbell DJ. *The renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems.* Int J Biochem Cell Biol. 2003 Jun;35(6):784-91
17. Carmines PK, Inscho EW, Gensure RC. *Arterial pressure effects on preglomerular microvasculature of juxtamedullary nephrons.* Am J Physiol. 1990 Jan;258(1 Pt 2):F94-102
18. Carmines PK, Navar LG. *Disparate effects of Ca channel blockade on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II.* Am J Physiol. 1989 Jun;256(6 Pt 2):F1015-20

19. Cervenka L, Mitchell KD, Navar LG. *Renal function in mice: effects of volume expansion and angiotensin II*. J Am Soc Nephrol. 1999 Dec;10(12):2631-6
20. Couser WG. *Glomerulonephritis*. Lancet. 1999 May 1;353(9163):1509-15
21. Cowley AW Jr, Skelton MM, Merrill DC. *Osmoregulation during high salt intake: relative importance of drinking and vasopressin secretion*. Am J Physiol. 1986 Nov;251(5 Pt 2):R878-86
22. Curhan GC, Mitch WE In: Brenner BM (ed). *The Kidney*, 8th edn. Saunders: Philadelphia, PA, 2008, pp 1817–1847.
23. Cybulsky AV. *Growth factor pathways in proliferative glomerulonephritis*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2000; 9: 217–23.
24. Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. *Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury*. J Clin Invest. 2009 Oct;119(10):2868-78
25. Du J, Wilson PD. *Abnormal polarization of EGF receptors and autocrine stimulation of cyst epithelial growth in human ADPKD*. Am J Physiol 1995;269:C487-C495
26. El Nahas AM. *Glomerulosclerosis: a form of atherosclerosis*. Nephrology 1988; 2: 1206–20
27. Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. *ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective*. Semin Nephrol. 2000 May;20(3):233-43
28. Fine LG, Ong AC, Norman JT. *Mechanisms of tubulo-interstitial injury in progressive renal diseases*. Eur J Clin Invest 1993;23:259–265
29. Fink G, Li M, Lau Y, Osborn J, Watts S. *Chronic activation of endothelin B receptors: new model of experimental hypertension*. Hypertension 2007, 50:512–518
30. Fuchshuber A, Kroiss S, Karle S, et al. *Refinement of the gene locus for autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 1 (MCKD1) and construction of a physical and partial transcriptional map of the region*. Genomics 2001;72:278-84
31. Gabow PA. *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med 1993;329: 332-42
32. Gasic S, Wagner OF, Vierhapper H, Nowotny P, Waldhausl W. *Regional haemodynamic effects and clearance of endothelin-1 in humans: Renal and peripheral tissues may contribute to overall disposal of the peptide*. J Cardiovasc Pharmacol 19: 176–180, 1992
33. Goddard J, Johnston NR, Hand MF et al. *Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade*. Circulation 2004; 109: 1186–1193
34. Granger JP, Schnackenberg CG. *Renal mechanisms of angiotensin II-induced hypertension*. Semin Nephrol. 2000 Sep;20(5):417-25
35. Gurley SB, Allred A, Le TH, Griffiths R, Mao L, Philip N, et al. *Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice*. J Clin Invest 2006;116:2218–2225
36. Guyton AC. *Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids*. Science. 1991 Jun 28;252(5014):1813-6
37. Guyton AC. *Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models*. Am J Physiol. 1990a Nov;259(5 Pt 2):R865-77
38. Guyton AC. *Renal function curves and control of body fluids and arterial pressure*. Acta Physiol Scand Suppl. 1990b;591:107-13

39. Hall JE, Guyton AC, Coleman TG, Mizelle HL, Woods LL. *Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis*. Fed Proc. 1986 Dec;45(13):2897-903
40. Harris RC, Ismail N. *Extrarenal complications of the nephrotic syndrome*. Am J Kidney Dis. 1994 Apr;23(4):477-97
41. Herrera M, Garvin JL: *Endothelin stimulates endothelial nitric oxide synthase expression in the thick ascending limb*. Am J Physiol Renal Physiol 287: F231–F235, 2004
42. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. *Experimental ischemia reperfusion: biases and myths-the proximal vs. distal hypoxic tubular injury debate revisited*. Kidney Int. 2010 Jan;77(1):9-16
43. Hildebrandt F, Otto E. Molecular genetics of nephronophthisis and medullary cystic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2000; 11:1753-61
44. Hoffman A, Abassi ZA, Brodsky S, et al, *Mechanisms of big endothelin-1-induced diuresis and natriuresis: role of ET(B) receptors*. Hypertension 2000; 35:732 – 739
45. Iwano M, Neilson EG. *Mechanism of tubulointerstitial fibrosis*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13: 279–84
46. Julian BA. *Treatment of IgA nephropathy*. Semin Nephrol. 2000 May;20(3):277-85
47. Juncos LA, Garvin J, Carretero OA, Ito S. *Flow modulates myogenic responses in isolated microperfused rabbit afferent arterioles via endothelium-derived nitric oxide*. J Clin Invest. 1995 Jun;95(6):2741-8
48. Just A, Arendshorst WJ. *Dynamics and contribution of mechanisms mediating renal blood flow autoregulation*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003 Sep;285(3):R619-31
49. Karet FE, Davenport APOD. *Localization of endothelin peptides in human kidney*. Kidney Int 49: 382–387, 1996
50. Kashtan CE. *Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease*. J Am Soc Nephrol. 1998 Sep;9(9):1736-50
51. Klahr S. *Obstructive nephropathy*, Nephrology Forum. Kidney 1998, Int 54: 286–300
52. Kucharewicz I, Pawlak R, Matys T, Chabielska E, Buczek W. *Angiotensin-(1-7): an active member of the renin-angiotensin system*. J Physiol Pharmacol. 2002 Dec;53(4 Pt 1):533-40
53. Lantelme P, Rohrwasser A, Gociman B, Hillas E, Cheng T, Petty G, et al. *Effects of dietary sodium and genetic background on angiotensinogen and Renin in mouse*. Hypertension 2002;39:1007–1014
54. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy*. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993; 329: 1456–1462
55. Lo LJ, Go AS, Chertow GM et al. *Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease*. Kidney Int 2009; 76: 893–899
56. Luscher TF, Barton M. *Endothelins and endothelin receptor antagonists : therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs*. Circulation. 2000;102:2434- 40
57. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Mamtara H, Brown K. *Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure*. Lancet 1998; 352: 13–16.
58. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. *Defining the affinity and receptor sub-type selectivity of four classes of endothelin antagonists in clinically relevant human cardiovascular tissues*. Life Sci. 2012, doi:10.1016/j.lfs.2012.05.008

59. Majid DS, Navar LG. *Nitric oxide in the mediation of pressure natriuresis*. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1997 Aug;24(8):595-9
60. Makino H, Sugimoto H, Shikata K. *Diabetic nephropathy—recent advances in its mechanism and treatment*. Nippon Rinsho 1999;57:590–600
61. Metzger R, Bohle RM, Pauls K, Eichner G, Alhenc-Gelas F, Danilov SM, et al. *Angiotensin-converting enzyme in non-neoplastic kidney diseases*. Kidney Int 1999;56:1442–1454
62. Mogensen C, Christensen C, Vittinghus E. *The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy*. Diabetes 1983;32:64–78
63. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, et al. *PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein*. Science 1996;272:1339-42
64. Moore LC, Casellas D. *Tubuloglomerular feedback dependence of autoregulation in rat juxtamedullary afferent arterioles*. Kidney Int. 1990 Jun;37(6):1402-8
65. Morita S, Kitamura K, Yamamoto Y, Eto T, Osada Y, Sumiyoshi A, Koono M, Tanaka K. *Immunoreactive endothelin in human kidney*. Ann Clin Biochem 1991, 28: 267–271
66. Morlans M, Laporte JR, Vidal X, et al. *End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study*. Br J Clin Pharmacol 1990; 30: 717–23.
67. Nadasdy T, Laszik Z, Lajoie G, Blick KE, Wheeler DE, Silva FG. *Proliferative activity of cyst epithelium in human renal cystic diseases*. J Am Soc Nephrol 1995;5:1462-8
68. Nash K, Hafeez A, Hou S: *Hospital-acquired renal insufficiency*. Am J Kidney Dis 2002, 39: 930–936
69. Nath KA. *The tubulointerstitium in progressive renal disease*. Kidney Int. 1998 Sep;54(3):992-4
70. National Kidney Foundation, *Anemie a chronické selhání ledvin, 2007*
71. Navar LG, Bell PD, Burke TJ. *Role of a macula densa feedback mechanism as a mediator of renal autoregulation*. Kidney Int Suppl. 1982 Aug;12:S157-64
72. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD, Wang CT, Cervenka L, Mitchell KD. *Intrarenal angiotensin II generation and renal effects of AT1 receptor blockade*. J Am Soc Nephrol. 1999 Apr;10 Suppl 12:S266-72
73. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. *Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension*. Hypertension 2002;39:316–322
74. Navar LG, Inscho EW, Majid SA, Imig JD, Harrison-Bernard LM, Mitchell KD. *Paracrine regulation of the renal microcirculation*. Physiol Rev. 1996 Apr;76(2):425-536
75. Neuhofer W, Pittrow D. *Endothelin in human autoimmune diseases with renal involvement*. Rheumatology (Oxford). 2006 Oct;45 Suppl 3:iii39-41. Review. Erratum in: Rheumatology (Oxford). 2008 Feb;47(2):234-5
76. Nguyen G. *The (pro)renin receptor: pathophysiological roles in cardiovascular and renal pathology*. Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:129–133
77. Ohshiro Y, Lee Y, King G. *Mechanism of diabetic nephropathy: role of protein kinase-C activation*. Adv Stud Med 2005;5:S10–9
78. Opatrný K, Novák I, Wirth J, Polanská K. *Akutní selhání ledvin*. 2002
79. Osborn JL. *Relation between sodium intake, renal function, and the regulation of arterial pressure*. Hypertension. 1991 Jan;17(1 Suppl):I91-6

80. Ota T, Takamura T, Ando H et al. *Preventive effect of cerivastatin on diabetic nephropathy through suppression of glomerular macrophage recruitment in a rat model*. Diabetologia 2003; 46: 843–851
81. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. *Physiology of local renin-angiotensin systems*. Physiol Rev 2006;86:747–803
82. Paul RV, Kirk KA, Navar LG. *Renal autoregulation and pressure natriuresis during ANF-induced diuresis*. Am J Physiol. 1987 Sep;253(3 Pt 2):F424-31
83. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. *Cell biology of the glomerular podocyte*. Physiol Rev 2003; 83: 253–307.
84. Pei Y, Paterson AD, Wang KR, et al. *Bilineal disease and trans-heterozygotes in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Hum Genet 2001;68:355-63
85. Pendergrass KD, Averill DB, Ferrario CM, Diz DI, Chappell MC. *Differential expression of nuclear AT1 receptors and angiotensin II within the kidney of the male congenic mRen2.Lewis rat*. Am J Physiol Renal Physiol 2006;290:F1497–F1506.
86. Persson PB, Ehmke H, Kögler U, Kirchheim H. *Modulation of natriuresis by sympathetic nerves and angiotensin II in conscious dogs*. Am J Physiol. 1989 Mar;256(3 Pt 2):F485-9
87. Remuzzi G, Bertani T. *Pathophysiology of progressive nephropathies*. N Engl J Med 1998; 339: 1448–56
88. Reudelhuber TL. *The renin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II*. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005 Mar;14(2):155-97
89. Rothe CF, Nash FD, Thompson DE. *Patterns in autoregulation of renal blood flow in the dog*. Am J Physiol. 1971 Jun;220(6):1621-6
90. Ruster C, Wolf G. *Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease*. J Am Soc Nephrol. 2006 Nov;17(11):2985-91
91. Rychlík I. *Chronické selhání ledvin*. 2003
92. Sachetelli S, Liu Q, Zhang SL, Liu F, Hsieh TJ, Brezniceanu ML, et al. *RAS blockade decreases blood pressure and proteinuria in transgenic mice overexpressing rat angiotensinogen gene in the kidney*. Kidney Int 2006;69:1016–1023
93. Saikumar P, Venkatachalam MA. *Role of apoptosis in hypoxic/ischemic damage in the kidney*. Semin Nephrol. 2003 Nov;23(6):511-21
94. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr T, et al., *Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for G-protein coupled receptor Mas*. Proc Natl Acad U S A. 2003 Jul 8;100 (14): 8258 – 63
95. Sasser JM, Sullivan JC, Hobbs JL, Yamamoto T, Pollock DM, Carmines PK, Pollock JS. *Endothelin A receptor blockade reduces diabetic renal injury via an anti-inflammatory mechanism*. J Am Soc Nephrol. 2007 Jan;18(1):143-54
96. Schieppati A, Remuzzi G. *Proteinuria and its consequences in renal disease*. Acta Paediatr Suppl 2003; 92: 9–13
97. Schildroth J, Rettig-Zimmermann J, Kalk P, Steege A, Föhling M, Sendeski M, Paliege A, Lai EY, Bachmann S, Persson PB, Hofer B, Patzak A. *Endothelin type A and B receptors in the control of afferent and efferent arterioles in mice*. Nephrol Dial Transplant 2011, 26:779–789

98. Schrier RW, Wang W. *Acute renal failure and sepsis*. N Engl J Med 2004; 351: 159–69.
99. Schück O, Tesař V, Teplan V, *Klinická nefrologie*, 1995
100. Tesař V. *Chronické onemocnění ledvin*. 2009
101. Tesař V., *Klinická nefrologie* 2006
102. Toke A, Meyer T. *Hemodynamic effects of angiotenin II in the kidney*. In: Wolf G *The renin-angiotensin system and progression of renal diseases*. 1st ed. Basel: Karger; 2001. pp. 34-46
103. Tomita K, Nonoguchi H, Terada Y, Marumo F: *Effects of ET-1 on water and chloride transport in cortical collecting ducts of the rat*. Am J Physiol 1993, 264: F690–F696,
104. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM et al. *Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier*. Ann Intern Med 2011; 154: 541–548
105. Urinarytractobstruction, www.merckmanuals.com
106. Valles P, Wysocki J, Batlle D. *Angiotensin II and renal tubular ion transport*. ScientificWorldJournal 2005;5:680–690.
107. Viklický O a spol., *Transplantace ledviny v klinické praxi*. 2008
108. Vogt L, Waanders F, Boomsma F et al. *Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan*. J Am Soc Nephrol 2008; 19: 999–1007
109. Wei CC, Tian B, Perry G, Meng QC, Chen YF, Oparil S, et al. *Differential ANG II generation in plasma and tissue of mice with decreased expression of the ACE gene*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H2254–H225
110. Wilson PD, Falkenstein D, *The pathology of human renal cystic disease*. Curr Topics Pathol 1995; 88:1 – 50
111. Wilson PD. *Pathogenesis of polycystic kidney disease: altered cellular function*. In: Watson ML, Torres VE, eds. Polycystic kidney
112. Wolf SC, Brehm BR, Gaschler F et al. *Protective effects of endothelin antagonists in chronic renal failure*. Nephrol Dial Transplant 1999; 14(Suppl 4): 29–30.
113. www.ikem-nefrologie.cz
114. www.ledviny.cz
115. www.nefrologie.eu
116. www.transplantace.eu
117. Yarger WE, Schocken DD, Harris RH. *Obstructive nephropathy in the rat: possible roles for the renin-angiotensin system, prostaglandins, and thromboxanes in postobstructive renal function*. J Clin Invest. 1980, 65: 400-412
118. Zeisberg M, Strutz F, Muller GA. *Renal fibrosis: an update*. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001 May; 10 (3): 315 – 20

Zdroje obrázků

1. http://fyziologie.lf2.cuni.cz/hampl/teach_mat/bp_regul/
20.4. 2014
2. http://www.wikiskripta.eu/index.php/Renin-angiotenzin-aldosteronov%C3%BD_syst%C3%A9m

- 3.4. 2014
3. <http://www.endothelins.com/Endothelin%20Biology/>
24.3. 2014
 4. <http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Kardiologie/Aliskiren-hydrochlorothiazid-fixni-kombinace/8-18-Xh.magarticle.aspx>
2.4. 2014
 5. http://www.riversideonline.com/health_reference/Bladder-Kidney/DS00245.cfm
13.3. 2014
 6. http://www.life.umd.edu/classroom/bsci440/higgins/lecture_13/lect13.html
1.4. 2014
 7. <http://cmapspublic.ihmc.us/rid=1JDM5CP0T-LXC7FM-19R5/Fisiopatologia%20da%20IRC%202.pdf>
5.4. 2014
 8. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934303006879>
18.4. 2014
 9. <http://m.medlineplus.gov/ency/imagepages/19713.htm>
4.4. 2014
 10. http://www.merckmanuals.com/home/kidney_and_urinary_tract_disorders/obstruction_of_the_urinary_tract/urinary_tract_obstruction.html
10.4. 2014
 11. Berne a Levy Physiology, Updated Edition, 6th Edition