

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ
CLEN SKUPINY  **Süddeutscher Verlag**

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 49 Extrarenální účinky aldosteronu**
Aurelie Nguyen Dinh Cat a Frederic Jaissier
- 58 Funkce glomerulární filtrační bariéry – nové koncepty**
Ralf Hausmann, Martin Grepl, Volker Knecht a Marcus J. Möller
- 64 Globální úloha transplantace ledvin (*editorial*)**
Guillermo G. Garcia, Paul Harden a Jeremy Chapman
- 69 Abstrakta**

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**
ČLEN SKUPINY SV Süddeutscher Verlag

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2012 Lippincott Williams & Wilkins

<http://journals.lww.com/co-nephrolhypertens>

Impact factor: 4,331

Editor: Barry M. Brenner, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

České vydání. Licence poskytnuta vydavatelstvím Lippincott Williams & Wilkins.

Výběr článků a odborná redakce: prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2

IČ: 26158299; tel.: 224 910 766; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: třikrát ročně

Datum vydání: září 2012

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Radka Pojkarová

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti Abbott Laboratories, s.r.o.

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., má výhradní právo na překlady a publikaci článků z časopisu Current Opinion in Nephrology and Hypertension.

Požívatelství kopíí jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a MEDICAL TRIBUNE CZ ani Abbott Laboratories neodpovídají za jejich obsah.

MEDICAL TRIBUNE CZ neodpovídá za obsah reklamy.

© 2012 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

ISSN 1802-3827. Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Účel přehledu

Distální tubulus ledvin byl dlouho považován za hlavní místo buněčného působení aldosteronu, který zde podporuje reabsorpci sodíku a vylučování draslíku. V současnosti jsou známy i jiné buněčné typy v neepitelových tkáních, jako jsou srdce, cévy, tuková tkáň a makrofágy, jež jsou rovněž cílovými strukturami působení aldosteronu. Funkce, které aldosteron v těchto neobvyklých cílových tkáních zastává, jsou stále předmětem diskuse. Tento přehledový článek se zabývá současnými poznatky o extrarenálních účincích aldosteronu.

Nové poznatky

V četných studiích byla prokázána existence profibrotických a prozánětlivých účinků aldosteronu, avšak tyto účinky se mohou uplatnit pouze za současného působení jednoho nebo několika kofaktorů, jako jsou sůl, angiotensin II a oxidační stres. Kromě toho k rozvoji srdeční fibrózy navozené aldosteronem je současně nutná přítomnost zánětu a infiltrace makrofágů. Tato skutečnost poukazuje na klíčovou úlohu aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru v makrofázích. Zánětlivé účinky aldosteronu v buňkách hladké svaloviny cév zahrnují transport na lipidové rafty/kaveoly prostřednictvím receptorových tyrosinkináz. Přibývá rovněž důkazů poukazujících na významnou úlohu aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru u metabolického syndromu, u inzulinové rezistence a v biologii adipocytů.

Souhrn

Sokratův výrok „čím více toho poznáme, tím méně toho víme“ lze aplikovat i na aldosteron, zvážíme-li jeho různorodé charakteristiky a pleiotropní účinky. Existují přímé důkazy, které prokazují rychlé negenomické účinky aldosteronu, na mineralokortikoidním receptoru závislou i nezávislou signalizaci v srdci, cévách a jiných neepitelových tkáních, jež vedou k zánětu, fibróze a progresi kardiovaskulárních onemocnění, včetně hypertenze a metabolického syndromu.

Klíčová slova

aldosteron, fibrogenní a prozánětlivé účinky, metabolický syndrom, mineralokortikoidní receptor, receptorové tyrosinkinázy

ÚVOD

Aldosteron, který byl léta chápán jako „renální hormon“, je v současnosti považován za klíčový faktor rozvoje závažných kardiovaskulárních onemocnění, včetně hypertenze a metabolických onemocnění. Průkaz prozánětlivých a fibrogenních účinků a objev extrarenálních míst syntézy tohoto hormonu nasvědčují širšímu uplatnění aldosteronu, než se původně předpokládalo.

Aldosteron je syntetizován především v nadledvinách v rámci odpovědi na angiotensin II, adrenotropní hormon a hyperkalémii. Aldosteron se obvykle váže na cytoplazmatický mineralokortikoidní receptor, který působí jako transkripční faktor v regulaci genové transkripce [1]. Kromě této klasické genomické dráhy bylo popsáno několik rychle aktivovaných signálních kaskád, které nejsou citlivé k působení translačních nebo transkripčních inhibitorů, a tudíž je lze označit za negenomické; tyto dráhy tedy nejsou výsledkem přímého genomického působení. Uvedené rychle působící dráhy jsou spojovány s mineralokortikoidním receptorem, popřípadě se specifickým membránovým aldo-

steronovým receptorem. Je pozoruhodné, že mezi negenomickým a genomickým působením steroidních hormonů, včetně aldosteronu, existuje mnoho vzájemně propojených mechanismů/drah [2–5].

Exprese mineralokortikoidního receptoru [6] se neomezuje na ledviny, nýbrž je široce rozšířena v mnoha extrarenálních tkáních, jako jsou kardiomyocyty [7,8], endotelové buňky [9], buňky hladké svaloviny cév (vascular smooth muscle cells, VSMC) [9,10•], adipocyty [11,12•] a makrofágy

^a Kidney Research Centre, Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Kanada; ^b INSERM UMR 872 Team 1, Centre de Recherche des Cordeliers, Université Pierre et Marie Curie, Paříž, Francie

Adresa pro korespondenci: Aurelie Nguyen Dinh Cat, PhD, Kidney Research Centre, University of Ottawa/Ottawa Hospital Research Institute, 451 Smyth Road, Ottawa, ON K1H 8M5, Canada
E-mail: cattuong.ndc@gmail.com

Extrarenal effects of aldosterone

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:147–156

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

[13,14^{••}]. Fyziologická úloha mineralokortikoidního receptoru v těchto tkáních zůstává vzhledem k jejich vzájemné patofyziologické závislosti dosud neobjasněná. Tato skutečnost vede k tomu, že při použití úplné farmakologické inhibice mineralokortikoidního receptoru se problém stává komplexnějším a údaje jsou čím dál tím obtížněji interpretovatelné. Aktivace aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru rovněž vyvolává škodlivé účinky v kůži [15], v očích [16,17], v centrálním nervovém systému [18] i v méně obvyklých renálních cílových strukturách, jako jsou podocyty, mesangiové buňky, popřípadě renální cévní řečiště [19]. V tomto článku poskytujeme přehled aktuálních publikovaných prací zaměřených na extrarenální účinky aldosteronu, vyzdvihujeme buněčné mechanismy uplatňující se v profibrotických a prozánětlivých účincích navozených aldosteronem, dále poukazujeme na novinky v genomickém a negenomickém působení aldosteronu závislém i nezávislém na mineralokortikoidním receptoru, na interakce se solí, s angiotensinem II a s oxidačním stresem a vyzdvihujeme také důležité postavení makrofágů a perivaskulární tukové tkáně.

PŮSOBNÍ ALDOSTERONU V SRDCI

Od objevu exprese mineralokortikoidního receptoru v srdci [6] a místní tvorby aldosteronu [20], přinášejícího novou koncepci „aldosteronového tkáňového systému“ v kardiovaskulárním systému, byl dosažen významný pokrok v objasnění úlohy aktivace aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru v patogenezi kardiovaskulárních onemocnění, včetně hypertenze a srdečního selhání. Kromě toho byly v klinických a experimentálních studiích prokázány významné prospěšné účinky farmakologické inhibice aldosteronové syntézy či mineralokortikoidního receptoru, tedy struktur, které podmiňují nežádoucí účinky aktivovaného aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru u kardiovaskulárních onemocnění (viz přehledové články [21[•],22[•]]).

Aldosteron vyvolává fibrilaci síní, komorové arytmie a elektrickou remodelaci

Nežádoucí účinky aldosteronu a příznivý vliv antagonistů mineralokortikoidního receptoru jsou zřejmě v patogenezi fibrilace síní. Milliez a spol. [23] popsali zvýšenou incidenci fibrilace síní u pacientů s hyperaldosteronismem. Pacienti s chronickou fibrilací síní mají zvýšenou koncentraci aldosteronu v krvi, která ale rychle klesá po provedení elektrické kardioverze [24]. Rovněž exprese mineralokortikoidního receptoru v srdečních síních je u pacientů s fibrilací síní zvýšená [25]. V experimentálním modelu fibrilace síní zabraňuje spironolacton jak remodelaci síní (fibróze a dilataci), tak i apoptóze. Spironolacton rovněž zabraňuje zvýšené četnosti vzniku a trvání fibrilace síní navozené tachykardickou stimulací („tachypacing“) [26]. Reil a spol. [27[•]] prokázali, že aldosteron má patrně zcela rozhodující přímou úlohu v patogenezi fibrilace síní, a to tvorbou substrátu pro síníové arytmie v podobě fibrózy síní, hypertrofie myocytů a poruch vedení.

Aktivace aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru navozuje remodelaci kardiomyocytů prostřednictvím modulace exprese kalciových kanálů typu T [28], kaliových kanálů a kalciových kanálů typu L [29,30], jakož i působení

KLÍČOVÉ BODY

- Aktivace aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru vykazuje nepříznivé účinky nejen v distálním tubulu ledvin, ale i v mnoha extrarenálních tkáních, včetně srdce, cév, makrofágů a tukové tkáně.
- Účinky aldosteronu jsou zprostředkovány genomickými a negenomickými drahami, které jsou i nejsou závislé na mineralokortikoidním receptoru.
- Místní tvorba aldosteronu v extrarenálních tkáních může být významná.
- Nežádoucí interakce mezi aldosteronem a angiotensinem II, oxidačním stresem a solí jsou klíčové.

ním ryanodinového receptoru [31]. Tato skutečnost má závažné důsledky pro řízení kalciové signalizace, pro modulaci přechodných změn vápníku v sarkoplasmě a diastolických šterbin v sarkoplazmatickém retikulu a pro vyvolání poruch rytmu. Aktivace mineralokortikoidního receptoru v kardiomyocytech nebo chronické podávání aldosteronu jsou spojeny s předčasnými komorovými stahy vedoucími k rozvoji komorových arytmií [29,32]. Tyto elektrofyziologické abnormality se po podání antagonistů mineralokortikoidního receptoru upravují [32–34]. V uvedeném mechanismu patrně spočívají významné příznivé účinky antagonismu mineralokortikoidního receptoru pozorované ve studiích RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [35] a EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [36], ve kterých 50 % zaznamenaných prospěšných účinků souviselo s poklesem výskytu náhlé smrti.

Aldosteron způsobuje zánět tkání vedoucí k srdeční remodelaci a fibróze

Způsob, jakým aldosteron vyvolává zánět, nedávno popsali Gilbert a Brown [37] a nebude již v tomto článku blíže rozebírán. Samotný aldosteron, popřípadě ve spojení s náloží chloridu sodného, stimuluje expresi několika prozánětlivých molekul, jako jsou transformující růstový faktor β , adhezní molekuly (ICAM-1, VCAM-1) a inhibitor aktivátoru plazminogenu (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) [38], a to prostřednictvím mechanismů závislých nebo nezávislých na mineralokortikoidním receptoru, po aktivaci nukleárního faktoru $\kappa\beta$ prostřednictvím mitogenem aktivovaných proteinkináz (MAPK) [39]. Nedávno byly popsány nové aldosteronem indukované proteiny v cévách, jež způsobují zánět a proliferaci [42^{••}]: osteopontin [40], placentární růstový faktor, metalothioneiny a růstový faktor pojivové tkáně (connective tissue growth factor, CTGF) [41]. Aldosteron vyvolává zánět stimulací tvorby reaktivních forem kyslíku převážně prostřednictvím aktivace oxidáz NADPH (NOX) [43,44], ale také snížením exprese glukóza-6-fosfát-dehydrogenázy (G6PD) [45]. Aktivace mineralokortikoidního receptoru přispívá k aktivaci NOX v srdci a v aortě zprostředkované angiotensinem II [44,46,47], což vypovídá o existenci propojení mezi angiotensinem II a aldosteronem, které může umocnit jejich individuální působení [48,49]. Škodlivé účinky aldosteronu v modelu aldosteron–sůl („aldo–salt“) lze pozorovat pouze v případě, kdy je koncentrace aldosteronu v porovnání se solnou náloží abnormálně vysoká. V případě normálního přívodu soli nevede podání aldosteronu k srdeční

ní remodelaci, oxidačnímu stresu ani zánětu; tato skutečnost naznačuje zcela zásadní úlohu soli ve škodlivých účincích spouštěných mineralokortikoidními receptory v srdci. Tyto různé aspekty byly zahrnuty v koincidentním modelu, který nedávno představili Gekle a Grossmann [50].

Od doby průkopnické práce Brilly a Webera [51,52] již několik studií prokázalo, že aldosteron vyvolává srdeční remodelaci (akumulaci kolagenu I. a III. typu) a fibrózu (perivaskulární i intersticiální), jež přispívají k tuhosti myokardu a následně ohrožují srdeční funkci [53–56]. Skutečnost, že těmto účinkům lze zabránit bloádou mineralokortikoidního receptoru [57–59], napovídá o jejich závislosti na tomto receptoru, přičemž jsou současně nezávislé na hemodynamických změnách. Podobně ani nadměrná exprese mineralokortikoidního receptoru specifického pro kardiomyocyty, popřípadě syntéza aldosteronu v srdci, nevyvolává fibrózu [29,60]. Můžeme tedy předpokládat, že k uplatnění profibrotických účinků aldosteronu je nezbytný jeden nebo více kofaktorů. Studie na myších modelech s inaktivací genu pro buněčně specifický mineralokortikoidní receptor přinesly v této oblasti nové poznatky [61]. Delece mineralokortikoidního receptoru specifického pro kardiomyocyty zabraňuje nežádoucí srdeční remodelaci u srdečního selhání vzniklého po infarktu myokardu [62[•]]. Je pozoruhodné, že delece mineralokortikoidního receptoru specifického pro kardiomyocyty zpočátku navozuje mírnou srdeční hypertrofii, což naznačuje fyziologickou úlohu aktivace mineralokortikoidního receptoru v srdci [63[•]]. Lother a spol. [63[•]] ukázali, že delece mineralokortikoidního receptoru ve fibroblastech – na rozdíl od delece mineralokortikoidního receptoru v kardiomyocytech – nechrání myši před rozvojem srdeční fibrózy navozené aortální konstrikcí. Při deleci mineralokortikoidního receptoru v makrofázích bylo zaznamenáno snížení srdečního oxidačního stresu, zánětu i srdeční fibrózy navozené NG-nitro-L-arginin-methylesterem či angiotensinem II [14^{••}] nebo léčbou deoxykortikosteron-acetátem (DOCA) / solí [13]. Je zajímavé, že kardiomyocytární aldosteronový/mineralokortikoidní receptor se účastní propojení mezi kardiomyocyty a věnčitými tepnami, jako například zvýšené syntézy aldosteronu v kardiomyocytech, vedoucí ke koronární dysfunkci [64]. Jde pravděpodobně o důsledek difuze aldosteronu v intersticiu. Každopádně nedávno zveřejněná studie naznačuje, že na zvýšené expresi kardiomyocytárního mineralokortikoidního receptoru, jež vyvolává podobnou srdeční dysfunkci, jako je dysfunkce zprostředkovaná oxidačním stresem, se uplatňují parakrinní faktory [65[•]]. Tento poznatek může být zvláště významný z hlediska vnímavosti k infarktu myokardu.

Souhrnně vzato, uvedené údaje vyzdvihují důležitost interakce mezi aktivací mineralokortikoidního receptoru a jinými složkami účastnicími se patofyziologie srdce, jako jsou sůl, oxidační stres a angiotensin II, a podporují tak koncepci o příznivých synergických účincích kombinovaných antagonistů AT₁R a mineralokortikoidního receptoru při léčbě kardiiovaskulárních onemocnění [66]; aktivace mineralokortikoidního receptoru v makrofázích hraje pravděpodobně vedoucí úlohu v zánětu navozeném aldosteronem [67] (obr. 1).

PŮSOBNÍ ALDOSTERONU V CÉVNÍM ŘEČIŠTI

Tvorba aldosteronu a exprese mineralokortikoidního receptoru byly zaznamenány v endotelových buňkách i ve VSMC

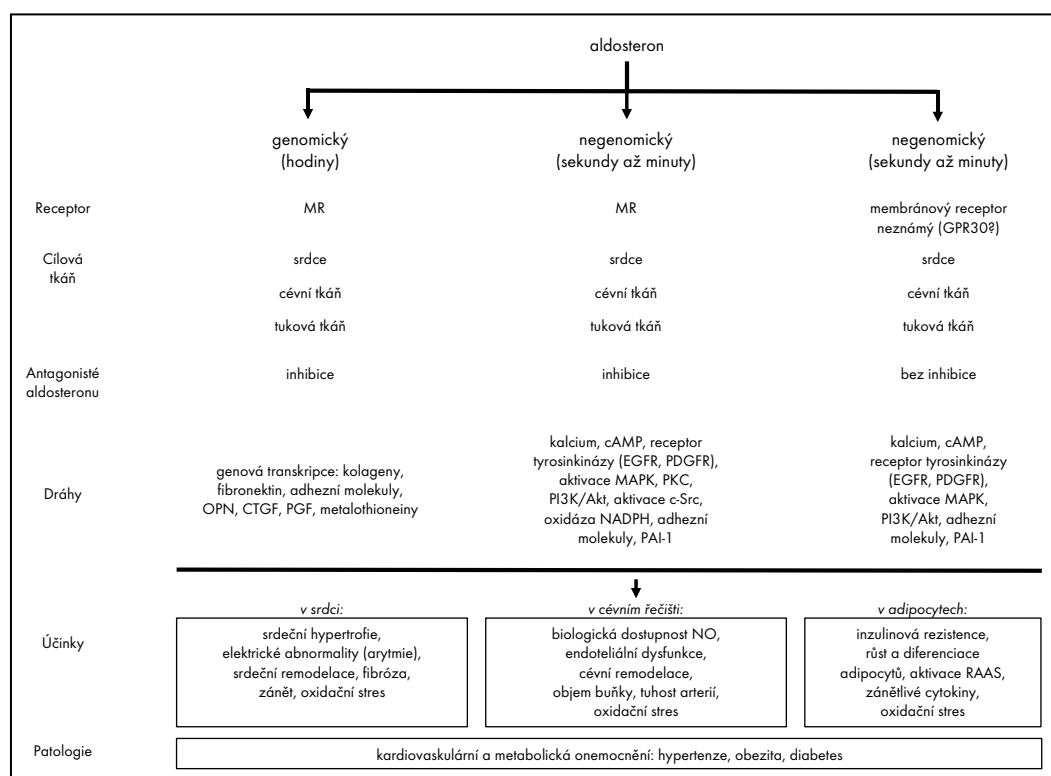
[9,68]. V určitých patologických situacích, jakou je i hypertenze, může být exprese mineralokortikoidního receptoru zvýšená [69]. V uplynulých letech byly rozpoznány různorodé účinky aldosteronu na cévní řečiště (remodelace, zánět, endoteliální dysfunkce a vazokonstrikce), které se pravděpodobně podílejí na jeho hypertenzním působení a obecněji i na patofyziologických důsledcích nadměrného působení mineralokortikoidů (viz vynikající přehledový článek [70[•]]) (obr. 1 a 2).

Aldosteron a endotel

Aldosteron vyvolává změny v objemu endotelových buněk: vyvolává otok a ztuhnutí endotelových buněk, jemuž lze zabránit bloádou mineralokortikoidního receptoru nebo pomocí blokátoru epitelového sodíkového kanálu (ENaC) amiloridu, což vypovídá o účasti aktivace mineralokortikoidního receptoru a ENaC na tomto fenoménu [71,72]. Přednedávem bylo prokázáno, že aldosteron stimuluje umístění ENaC do membrány endotelové buňky, vedoucí k časnému otoku a následnému ztuhnutí těchto buněk. Tuhost endotelových buněk brání tvorbě oxidu dusnatého, a tím omezuje schopnost endotelových buněk zahájit vazodilataci [73,74]. Tuhost endotelových buněk je tedy patrně nedílnou součástí patogenetického procesu, jenž při nadměrném působení mineralokortikoidů a soli způsobuje rozvoj hypertenze. Byla zaznamenána rovněž spojitost se zánětem: C-reaktivní protein (CRP) podporuje umístění ENaC do membrány endotelové buňky, přičemž tomuto účinku lze zabránit bloádou mineralokortikoidního receptoru nebo bloádou ENaC [75[•]]. Zvýšené sérové koncentrace CRP jsou spojeny s cévními lézemi [76] a fungují jako prediktory výsledných kardiiovaskulárních ukazatelů [77]. Mechanismy spojující CRP a cévní poškození zahrnují inhibici tvorby oxidu dusnatého endotelem prostřednictvím inhibice signální dráhy fosfoinositid-3-kináza (PI3K) / Akt [75[•],78]. Tato skutečnost by se mohla podílet na endoteliální dysfunkci a hypertenzi pozorované při nadměrném užívání sodíku.

Aldosteron a endoteliální dysfunkce

V mnoha studiích se popisuje spoluúčast aldosteronu na endoteliální dysfunkci, která se uplatňuje prostřednictvím hemodynamických i nehemodynamických mechanismů [79]. Avšak vliv aldosteronu na endoteliální funkci není v jednotlivých částech cévního řečiště homogenní, jelikož u normálních potkanů nevede samotné chronické podávání aldosteronu ke změně cévní relaxace v malých mezenterických tepnách vyvolané acetylcholinem [80], ale ve velké hrudní aortě k těmto změnám dochází [81]. Tuto zjevnou nesrovnalost lze vysvětlit odlišnostmi ve vlastnostech velkých a malých arterií. Z toho vyplývá, že vliv aldosteronu na endoteliální odpověď se může lišit v závislosti na mediátorech uplatňujících se v jednotlivých cévách. Jedním z klíčových mechanismů je pokles dostupnosti oxidu dusnatého v důsledku snížení jeho tvorby následkem aldosteronem navozené down-regulace endoteliální syntázy oxidu dusnatého (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) [82] a/nebo následkem jeho vyšší inaktivace prostřednictvím aldosteronem navozených reaktivních forem kyslíku [83–86]. Aldosteron je rovněž schopen vyvolat zvýšení místní tvorby vazokonstrikčních působků způsobujících endoteliální dysfunkci, jako jsou prostacyklin, endotelin a angiotensin II [87–89].



OBRÁZEK 1. Mechanismy kardiovaskulárních a metabolických onemocnění zprostředkovaných aldosteronem. Genomické dráhy, jimiž aldosteron působí prostřednictvím mineralokortikoidního receptoru (MR), obecně souvisejí s retencí sodíku a s objemovou expanzí, nicméně přibývá důkazů o jejich uplatnění v kardiovaskulární a metabolické patofyziologii. Kromě toho jsou negenomické mechanismy zprostředkovány buď MR, nebo dosud neidentifikovaným membránovým receptorem. Negenomické účinky zahrnují regulaci kalciové homeostázy, objemu buněk, oxidačního stresu, metabolické signalizace a cévních funkcí. Genomické a negenomické účinky aldosteronu přispívají k patogenezi kardiovaskulárních a metabolických poruch, včetně hypertenze, obezity a diabetu.

Akt – serin/threonin-proteinkináza, označovaná také PKB; cAMP – cyklický adenosinmonofosfát; c-Src – tyrosinkináza c-Src; CTGF (connective tissue growth factor) – růstový faktor pojivové tkáně; EGFR (epidermal growth factor receptor) – receptor epidermálního růstového faktoru; GPR30 – receptor 30 spářený s G-proteinem; MAPK – mitogenem aktivované proteinkinázy; MR – mineralokortikoidní receptor; NO – oxid dusnatý; OPN – osteopontin; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) – inhibitor aktivátoru plazminogenu 1; PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) – receptor pro trombocytární růstový faktor; PGF (placental growth factor) – placentární růstový faktor; PI3K – fosfoinositid-3-kináza; PKC – proteinkináza C; RAAS (renin-angiotensin-aldosterone system) – systém renin-angiotensin-aldosteronu

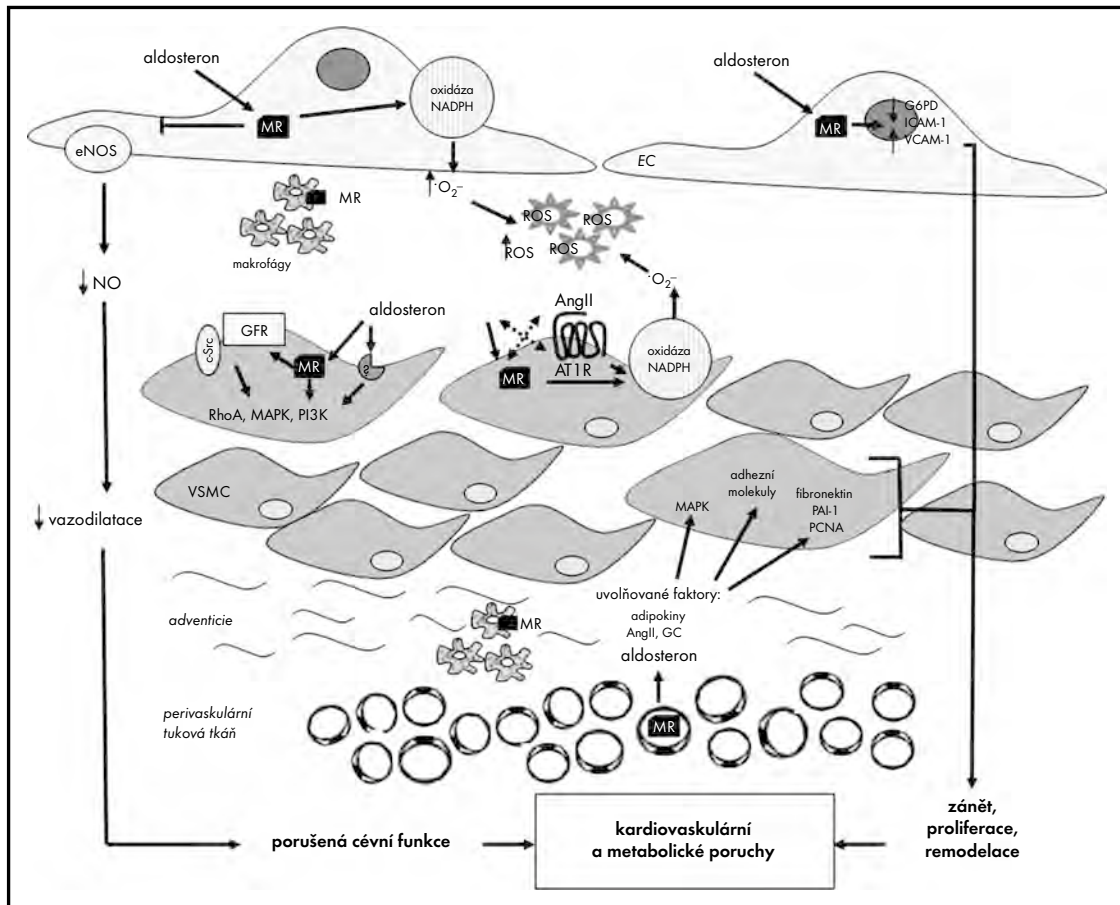
Byl rovněž popsán paradoxní vazodilatační účinek zprostředkovaný vzestupem tvorby oxidu dusnatého cestou aktivace PI3K/Akt a fosforylace eNOS [90,91]. Do tohoto vazodilatačního účinku jsou patrně zapojeny genomické i negenomické účinky aldosteronu [90,92]. Patofyziologický význam zmíněného účinku není dosud jasný a „Janusova tvář“ aldosteronu zůstává nadále předmětem diskuse [93,94].

Aldosteron a hladká svalovina

Ve VSMC byly zaznamenány dvě odlišné negenomické dráhy spouštěné aldosteronem. Jedna je zprostředkována mineralokortikoidním receptorem a ve druhé se pravděpodobně uplatňuje dosud neidentifikovaný membránový receptor, jenž není ovlivněn bloádou mineralokortikoidního receptoru (spironolactonem a eplerenonem) [94,95,96••]. Četné důkazy podporují názor, že genomické i rychlé negenomické účinky aldosteronu jsou zprostředkovány klasickým cytosolovým mineralokortikoidním receptorem [94]. Na druhou stranu funkční práce zaměřené na rychlé aldosteronové účinky, které jsou nezávislé na mineralokortikoidním receptorem, vycházejí ze studií s lidskými embryonálními ledvinovými buňkami postrádajícími mineralokortikoidní receptory [95].

Na této koncepci je založena i nedávno zveřejněná studie Grose a spol. [96••], která (vůbec poprvé) poskytuje přímější a přesvědčivější údaje o existenci aldosteronového receptoru umístěného na plazmatické membráně, jenž nesouvisí s vlastním mineralokortikoidním receptorem. V pikomolárních koncentracích vyvolává aldosteron ve VSMC aktivaci kinázy regulované extracelulárním signálem (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2, jež je inhibována jak bloádou mineralokortikoidního receptoru, tak i antagonistou tzv. osiřelého (orphan) receptoru 30 spářeného s G-proteinem (G-protein related receptor, GPR30). Funkční údaje naznačují, že na rozdíl od glukokortikoidů je tento jev specifický pro aldosteron. V rychlých signálních drahách aldosteronu, jakými jsou aktivace ERK1/2 a PI3K/Akt, se uplatňují mechanismy zprostředkované jak mineralokortikoidním receptorem, tak i GPR30 [96••]. Přestože zmíněná studie není zaměřena na fyziologickou a patofyziologickou významnost vzájemné vazby aldosteron–GPR30, prokazuje možnou funkci membránového proteinu GPR30, jenž se uplatňuje v rychlé signalizaci aldosteronu nezávislé na mineralokortikoidním receptorem.

Negenomické signální dráhy zahrnují kromě jiného i modulaci intracelulárních koncentrací vápníku a cAMP [97,98],



OBRÁZEK 2. Schematické zobrazení mechanismů aldosteronu v cévním řečišti a v tukové tkáni. V endotelových buňkách se aldosteron váže na mineralokortikoidní receptor (MR), jenž spouští expresi adhezních molekul (ICAM-1 a VCAM-1) a způsobuje down-regulaci endoteliální syntázy oxidu dusnatého, vedoucí k poklesu tvorby oxidu dusnatého. Aktivace MR rovněž navozuje oxidázu NADPH a snižuje činnost G6PD, čímž způsobuje vzestup tvorby reaktivních forem kyslíku v endotelových buňkách (EC) a ve VSMC. Ve VSMC se aldosteron váže na MR nebo na dosud neznámý membránový receptor a navozuje aktivaci MAPK, PI3K a Rho-kinázy (RhoA). Tuk kolem cév – tedy perivaskulární tuková tkáň – uvolňuje několik faktorů, včetně aldosteronu, jenž stimuluje aktivaci MAPK a expresi prozánětlivých, proliferčních a profibrotických mediátorů ve VSMC. Kromě toho aldosteron stimuluje shromažďování a infiltraci makrofágů. Následně aktivace aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru ovlivňuje cévní funkci, zánět a fibrózu, vedoucí ke kardiovaskulárním a metabolickým onemocněním.

AngII – angiotensin II; c-Src – tyrosinkináza c-Src; eNOS (endothelial nitric oxide synthase) – endoteliální syntáza oxidu dusnatého; G6PD – glukóza-6-fosfát-dehydrogenáza; ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) – mezibuněčná adhezní molekula 1; MAPK – mitogenem aktivované proteinkinázy; NO – oxid dusnatý; $\cdot\text{O}_2^-$ – superoxidový aniontový radikál; PCNA (proliferating cell nuclear antigen) – proliferční buněčný jaderný antigen; PI3K – fosfoinositid-3-kináza; ROS (reactive oxygen species) – reaktivní formy kyslíku; VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) – adhezní molekula cévní buňky 1; VSMC (vascular smooth muscle cells) – buňky hladké svaloviny cév

spuštění aktivity výměníku Na^+/H^+ [99] a fosforylaci různých kináz, včetně proteinkinázy C, receptoru epidermálního růstového faktoru 1 (EGFR), MAPK, receptoru růstového faktoru 1 podobného inzulinu (IGF-1R) a tyrosinkinázy c-Src [91,100–106]. Callera a spol. [107] prokázali, že u spontánně hypertenzních potkanů (spontaneously hypertensive rat, SHR) jsou aldosteronem zprostředkovaná aktivace c-Src a aktivace MAPK ve VSMC zvýšené; tato skutečnost naznačuje, že aldosteron zprostředkovává cévní změny pozorované u potkanů SHR prostřednictvím up-regulace signalizace c-Src [106]. Aktivace aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru rychle spouští signalizaci ERK1/2 prostřednictvím c-Src, jež, jak je známo, aktivuje EGFR, s následnou proliferací VSMC [107]. Griol-Charhbil a spol. [108] hledali způsob, jak přímo prokázat úlohu EGFR ve zprostředkování cévního poškození spouštěného mineralokorti-

koidy/solí *in vivo*, a to použitím myší *waved-2* se spontánní mutací v genu *Egfr*, jenž snižuje kinázovou aktivitu tohoto receptoru na 10 % normálních hodnot. U myší *waved-2* je přítomna endoteliální dysfunkce související se sníženými koncentracemi eNOS v cévní stěně. Chybějící signalizace EGFR nezpůsobila změnu cévní remodelace navozené léčbou aldosteronem-solí, avšak zabránila interakci aldosteron-angiotensin II a zabránila výraznější vazokonstrikční odpovědi na angiotensin II při léčbě aldosteronem-solí. Mechanismy podmiňující odlišné uplatnění EGFR v cévní funkci a remodelaci zbývá ještě objasnit, nicméně vhodným kandidátem by mohla být PI3K [109–111]. Callera a spol. [112] rovněž prokázali, že aldosteronem zprostředkovaná aktivace c-Src a prozánětlivá signalizace zahrnují účast lipidových raftů/kaveol prostřednictvím tyrosinkinázového receptoru pro trombocytární růstový faktor (platelet-derived

growth factor receptor, PDGFR). Tyto dráhy se zásadní měrou uplatňují v patofyziologických procesech souvisejících s cévním zánětem a poškozením (viz obr. 1).

ÚLOHA ALDOSTERONU V KARDIOMETABOLICKÉM SYNDROMU

Kardiometabolický syndrom je definován jako kombinace inzulinové rezistence, dyslipidémie, centrální obezity a hypertenze. Jak bylo popsáno výše, aldosteron spouští kardiovaskulární poškození zvýšením krevního tlaku a dalšími různými mechanismy, jež jsou nezávislé na jeho hemodynamických účincích. Nedávno zveřejněné důkazy odhalují funkci aldosteronu v patogenezi metabolického syndromu [113,114,115••]. Zvýšené koncentrace aldosteronu vyvolávají společně s obezitou a inzulinovou rezistencí zánět a oxidační stres, jež následně přispívají k poruše inzulinové metabolické signalizace, což vede k poklesu transportu glukózy, k endoteliální dysfunkci a k souvisejícím kardiovaskulárním strukturálním abnormalitám [116–118]. Navíc byla vyslovena domněnka, že lidské adipocyty tvoří dosud neidentifikovaný faktor uvolňující mineralokortikoidy, který vyvolává adrenální tvorbu aldosteronu [119,120].

Aldosteron navozuje inzulinovou rezistenci

Prostřednictvím zánětu, který aldosteron vyvolává v buňkách ostrůvků, a prostřednictvím oxidačního stresu působí aldosteron nepříznivě na strukturální a funkční integritu pankreatických β -buněk [121]. Aldosteron inhibuje inzulinem navozené vychytávání glukózy cestou degradace proteinů substrátu inzulinového receptoru (IRS) [122] a způsobuje snížení citlivosti na inzulin v lidských adipocytech [123]; tato skutečnost vypovídá o schopnosti aldosteronu navodit inzulinovou rezistenci. Existuje přímý vztah mezi koncentracemi aldosteronu a inzulinovou rezistencí, popřípadě hyperinzulinismem [124]. Vliv aldosteronu na glukózovou homeostázu a sekreci inzulinu *in vivo* a *in vitro* byl zkoumán v experimentálních modelech [125•], které ukázaly, že při nedostatku nebo přebytku aldosteronu dochází ke změně sekrece inzulinu zprostředkované reaktivními formami kyslíku prostřednictvím mechanismu nezávislého na mineralokortikoidním receptorem.

Systém renin–angiotensin–aldosteron v tukové tkáni

Perivaskulární tuková tkáň, jakožto zdroj prozánětlivých a vazoaktivních faktorů, se pravděpodobně podílí na regulaci cévního tonu a remodelaci a také na patogenezi kardiovaskulárních onemocnění. Existenci a funkčnímu významu lokálního systému renin–angiotensin–aldosteron (RAAS) v tukové tkáni byla v posledních deseti letech věnována velká pozornost [126–129].

Adipocyty exprimují všechny složky RAAS, včetně mineralokortikoidního receptoru [11]. Caprio a spol. [12•] popsali, že aktivace mineralokortikoidního receptoru v adipocytech spouští diferenciaci adipocytů. Specifický antagonist mineralokortikoidů drospirenon (osmkrát účinnější než spironolacton) zabráňuje aldosteronem navozené diferenciaci dvou odlišných myších preadipocytárních buněčných linií i lidských primárních preadipocytů získaných z podkožního a viscerálního tuku. Nedávno bylo prokázáno, že myši

a lidské viscerální adipocyty tvoří aldosteron cestou závislou na angiotensinu II [10•], čímž ovlivňují cévní zánětlivou odpověď [10•]. Adipocytární RAAS se pravděpodobně podílí na zvýšení místní tvorby angiotensinu II [130], jež může následně autokrinně/parakrinně působit na adipocyty a na přilehlé tkáně, včetně krevních cév [131,132]. Tyto údaje společně vyzdvihují možné uplatnění adipocytární RAAS v dysfunkci cév i v inzulinové citlivosti související s obezitou, metabolickým syndromem a hyperaldosteronismem [127,130,133–136]. Přestože mechanismy zatím nejsou objasněné, zmíněné práce naznačují patofyziologickou úlohu RAAS tukové tkáně na metabolickém syndromu souvisejícím s obezitou. Inhibice odvádění preadipocytů omezuje skladovací kapacitu tukové tkáně pro triglyceridy a nevyhnutelně vede k redistribuci triglyceridů do jiných orgánů, jako jsou játra a kosterní svalovina. Kromě toho místní tvorba angiotensinu II v perivaskulární tukové tkáni může vyvolat vazokonstrikci [137,138]. Příznivé účinky blokády RAAS na inzulinovou citlivost a rozvoj diabetu 2. typu byly prokázány v několika rozsáhlých klinických studiích [CAPPP (captopril), HOPE (ramipril) a LIFE (losartan)] [133]. Kromě toho Withers a spol. [139] poskytli důkazy o mimořádné a podstatné úloze makrofágů v zánětu cév vyvolaném aldosteronem, popřípadě hypoxií; tato skutečnost naznačuje možnost, že makrofágy by mohly být chybějícím článkem mezi aldosteronem navozenou endoteliální dysfunkcí u obezity a perivaskulární tukovou tkání. Patofyziologické působení RAAS pocházejícího z perivaskulární tukové tkáně tedy přesahuje místní tukovou tkáň, což nám umožňuje lépe pochopit mechanismy podmiňující rozvoj hypertenze při obezitě.

ZÁVĚR

Aldosteron vyvolává oxidační stres, endoteliální dysfunkci, zánět a fibrózu v srdci i v cévním řečišti. Aldosteron rovněž hraje úlohu ve funkci adipocytů a v inzulinové rezistenci. Přestože většina těchto účinků je pravděpodobně zprostředkována mineralokortikoidním receptorem, lepší pochopení aldosteronových účinků nezávislých na mineralokortikoidním receptorem, úlohy makrofágů a perivaskulární tukové tkáně a molekulárních mechanismů uplatňujících se v progresi zánětu do fibrózy a remodelace by umožnilo vyvinout nové strategie k omezení komplikací kardiovaskulárních onemocnění (viz obr. 2).

Prohlášení

A. Nguyen Dinh Cat je podporována Canadian Institute of Health Research (CIHR). Tato práce byla podpořena granty z INSERM, nadace Le Ducq a Transatlantic Network on Hypertension.

Sřet zájmů

Autoři neuvedli žádný sřet zájmů.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Viengchareun S, Le Mennet D, Martinier L, et al. The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology. *Nucl Recept Signal* 2007; 5:e012.

2. Boldyreff B, Wehling M. Nongenomic actions of aldosterone: mechanisms and consequences in kidney cells. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1693–1695.
3. Le Moellie C, Ouvrard-Pascaud A, Capurro C, et al. Early nongenomic events in aldosterone action in renal collecting duct cells: PKC α activation, mineralocorticoid receptor phosphorylation, and crosstalk with the genomic response. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1145–1160.
4. Mihailidou AS. Nongenomic actions of aldosterone: physiological or pathophysiological role? *Steroids* 2006; 71:277–280.
5. Dooley R, Harvey BJ, Thomas W. Nongenomic actions of aldosterone: from receptors and signals to membrane targets. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350:223–234.
6. Gomez-Sanchez CE, Warden M, Gomez-Sanchez MT, et al. Diverse immunostaining patterns of mineralocorticoid receptor monoclonal antibodies. *Steroids* 2011; 76:1541–1545.
7. Lombès M, Oblin ME, Gasc JM, et al. Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. *Circ Res* 1992; 71:503–510.
8. Hernández-Díaz I, Giraldez T, ArnauMR, et al. The mineralocorticoid receptor is a constitutive nuclear factor in cardiomyocytes due to hyperactive nuclear localization signals. *Endocrinology* 2010; 151:3888–3899.
9. Nguyen Dinh Cat A, Griol-Charhbil V, Loufrani L, et al. The endothelial mineralocorticoid receptor regulates vasoconstrictor tone and blood pressure. *FASEB J* 2010; 24:2454–2463.
10. Nguyen Dinh Cat A, Briones AM, Callera GE, et al. Adipocyte-derived factors regulate vascular smooth muscle cells through mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Hypertension* 2011; 58:479–488.
 - Studie ukazuje, že faktory odvozené z adipocytů ovlivňují expresi prozánětlivých mediátorů ve VSMC. Tento proces je zčásti zprostředkovan dráhami závislými na aldosteronovém/mineralokortikoidním receptoru, ale i dráhami na tomto receptoru nezávislými.
11. Caprio M, Fève B, Clès A, et al. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB J* 2007; 21: 2185–2194.
12. Caprio M, Antelmi A, Chetrite G, et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. *Endocrinology* 2011; 152:113–125.
 - Studie ukazuje, že specifický antagonist mineralokortikoidního receptoru drospirenon inhibuje adipogenezi na úrovni diferenciace a proliferace adipocytů, což naznačuje přímé uplatnění aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru v těchto procesech.
13. Rickard AJ, Morgan J, Tesch G, et al. Deletion of mineralocorticoid receptors from macrophages protects against DOC/salt-induced cardiac fibrosis and increased blood pressure. *Hypertension* 2009; 54:537–543.
14. Usher MG, Duan SZ, Ivaschenko CY, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice. *J Clin Invest* 2010; 120:3350–3364; doi: 10.1172/JCI41080.
- Práce ukazuje spoluúčast myeloidních buněk na kardiovaskulárním poškození a hypertenzi a popisuje úlohu mineralokortikoidního receptoru v modulaci fenotypu makrofágů.
15. Farman N, Maubec E, Poeggeler B, et al. The mineralocorticoid receptor as a novel player in skin biology: beyond the renal horizon? *Exp Dermatol* 2010; 19:100–107.
16. Touyz RM, Callera GE. A new look at the eye: aldosterone and mineralocorticoid receptors as novel targets in retinal vasculopathy. *Circ Res* 2009; 104:9–11.
17. Zhao M, Valamanesh F, Celerier I, et al. The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells. *FASEB J* 2010; 24:3405–3415.
18. Gomez-Sanchez EP. Mineralocorticoid receptors in the brain and cardiovascular regulation: minority rule? *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22:179–187.
19. Bertocchio JP, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79:1051–1060.
20. Silvestre JS, Robert V, Heymes C, et al. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat: physiological regulation. *J Biol Chem* 1998; 273:4883–4891.
21. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, Jaisser F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350:266–272.
 - Přehledová práce podává souhrn nepříznivých účinků aldosteronu v srdci. Autoři rozebírají zajímavé otázky týkající se zásadní úlohy antagonistů mineralokortikoidního receptoru u srdečních onemocnění, významu vzájemného působení mezi aldosteronem a solí, angiotensinu II a oxidačního stresu v indukcii fibrózy a objasňují otázku ligandu uplatňujícího se v účincích aktivovaného mineralokortikoidního receptoru.
22. Young MJ, Rickard AJ. Mechanisms of mineralocorticoid salt-induced hypertension and cardiac fibrosis. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350:248–255.
 - Přehledová práce otvírá otázku významu aktivace mineralokortikoidního receptoru v makrofázích. Mineralokortikoidní receptor je pravděpodobně důležitý pro aktivaci tkáňových makrofágů a nástup fibrózy, zatímco cévní mineralokortikoidní receptor (v endotelových buňkách a ve VSMC) a makrofágový mineralokortikoidní receptor se podílejí na zvýšené odpovědi systolického krevního tlaku.
23. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1243–1248.
24. Goette A, Hoffmanns P, Enayati W, et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001; 88:906–909.
25. Tsai CT, Chiang FT, Tseng CD, et al. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:758–770.
26. Zhao J, Li J, Li W, et al. Effects of spironolactone on atrial structural remodeling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing. *Br J Pharmacol* 2010; 159:1584–1594.
27. Reil JC, Hohl M, Selejan S, et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33:2098–2108.
 - Studie ukazuje, že chronická léčba aldosteronem vede k poruše vedení vzruchu v síních bez postižení komorové hemodynamické funkce a elektrické remodelace, což naznačuje přímé uplatnění aldosteronu v patogenezi síňové fibrilace.
28. Lalevee N, Rebsamen MC, Barrere-Lemaire S, et al. Aldosterone increases L-type calcium channel expression and in vitro beating frequency in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 2005; 67:216–224.
29. Ouvrard-Pascaud A, Sainte-Marie Y, Benitah JP, et al. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2005; 111:3025–3033.
30. Perrier R, Richard S, Sainte-Marie Y, et al. A direct relationship between plasma aldosterone and cardiac L-type Ca²⁺ current in mice. *J Physiol* 2005; 569:153–162.
31. Gomez AM, Rueda A, Sainte-Marie Y, et al. Mineralocorticoid modulation of cardiac ryanodine receptor activity is associated with downregulation of FK506-binding proteins. *Circulation* 2009; 119:2179–2187.
32. Dartsch T, Fischer R, Gapelyuk A, et al. Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension. *Int J Cardiol* 2011. doi:10.1016/j.ijcard.2011.06.100 [publikace elektronické verze před tiskem].
33. De Mello WC. Beneficial effect of eplerenone on cardiac remodeling and electrical properties of the failing heart. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7:40–46.
34. Qu J, Volpicelli FM, Garcia LI, et al. Gap junction remodeling and spironolactone-dependent reverse remodeling in the hypertrophied heart. *Circ Res* 2009; 104:365–371.
35. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709–717.
36. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309–1321.
37. Gilbert KC, Brown NJ. Aldosterone and inflammation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17:199–204.
38. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113:267–278.
39. Li RC, Ping P, Zhang J, et al. PKCepsilon modulates NF-kappaB and AP-1 via mitogen-activated protein kinases in adult rabbit cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:H1679–H1689.
40. Kiyosue A, Nagata D, Myojo M, et al. Aldosterone-induced osteopontin gene transcription in vascular smooth muscle cells involves glucocorticoid response element. *Hypertens Res* 2011; 34:1283–1287.
41. Newell BG, Iyer LK, Mohammad NN, et al. Aldosterone regulates vascular gene transcription via oxidative stress-dependent and -independent pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31:1871–1880.
42. Jaffe IZ, Newell BG, Aronovitz M, et al. Placental growth factor mediates aldosterone-dependent vascular injury in mice. *J Clin Invest* 2010; 120:3891–3900.
 - Studie prokazuje uplatnění aktivace cévního mineralokortikoidního receptoru v cévní remodelaci po cévním poškození přímo prostřednictvím syntézy placentárního růstového faktoru.
43. Sun Y, Zhang J, Lu L, et al. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart: role of oxidative stress. *Am J Pathol* 2002; 161:1773–1781.

44. Johar S, Cave AC, Narayanapanicker A, *et al.* Aldosterone mediates angiotensin II-induced interstitial cardiac fibrosis via a Nox2-containing NADPH oxidase. *FASEB J* 2006; 20:1546–1548.
45. Leopold JA, Dam A, Maron BA, *et al.* Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med* 2007; 13:189–197; Erratum in: *Nat Med* 2009; 15:1093.
46. Virdis A, Neves MF, Amiri F, *et al.* Spironolactone improves angiotensin induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40:504–510.
47. Stas S, Whaley-Connell A, Habibi J, *et al.* Mineralocorticoid receptor blockade attenuates chronic overexpression of the renin-angiotensin-aldosterone system stimulation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase and cardiac remodeling. *Endocrinology* 2007; 148:3773–3780.
48. Lemarié CA, Paradis P, Schiffrin EL. New insights on signaling cascades induced by crosstalk between angiotensin II and aldosterone. *J Mol Med* 2008; 86:673–678.
49. Di Zhang A, Nguyen Dinh Cat A, Soukaseum C, *et al.* Crosstalk between mineralocorticoid and angiotensin II signaling for cardiac remodeling. *Hypertension* 2008; 52:1060–1067.
50. Gekle M, Grossmann C. Actions of aldosterone in the cardiovascular system: the good, the bad, and the ugly? *Pflügers Arch* 2009; 458:231–246.
51. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1637–1652.
52. Brilla CG, Pick R, Tan LB, *et al.* Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. *Circ Res* 1990; 67:1355–1364.
53. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993; 27:341–348.
54. Robert V, Van Thiem N, Cheav SL, *et al.* Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1994; 24:30–36.
55. Robert V, Silvestre JS, Charlemagne D, *et al.* Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. *Hypertension* 1995; 26:971–978.
56. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 1999; 79:215–262.
57. Young M, Funder JW. Eplerenone, but not steroid withdrawal, reverses cardiac fibrosis in deoxycorticosterone/salt-treated rats. *Endocrinology* 2004; 145:3153–3157.
58. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Antialdosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25:563–575.
59. Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, *et al.* Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002; 143:4828–4836.
60. Garnier A, Bendall JK, Fuchs S, *et al.* Cardiac specific increase in aldosterone production induces coronary dysfunction in aldosterone synthase-transgenic mice. *Circulation* 2004; 110:1819–1825.
61. Jaisser F, Swynghedauw B, Delcayre C. The mineralocorticoid receptor in heart: different effects in different cells. *Hypertension* 2011; 57:679–680.
62. Fraccarollo D, Berger S, Galuppo P, *et al.* Deletion of cardiomyocyte mineralocorticoid receptor ameliorates adverse remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2011; 123:400–408.
- Autoři zkoumali účinky nedostatku mineralokortikoidního receptoru specifického pro kardiomyocyty u transgenních myší. Delece mineralokortikoidního receptoru v srdci vede k hojení infarktu myokardu a brání nežádoucí progresivní srdeční remodelaci, kontraktilní dysfunkci a molekulárním změnám u ischemického srdečního selhání.
63. Lother A, Berger S, Gilsbach R, *et al.* Ablation of mineralocorticoid receptors in myocytes but not in fibroblasts preserves cardiac function after chronic pressure overload. *Hypertension* 2011; 57:746–754.
- Autoři porovnali odpověď na závažnou chronickou tlakovou zátěž na dvou myších modelech s buněčně specifickou delecí mineralokortikoidního receptoru v kardiomyocytech nebo ve fibroblastech. Delece mineralokortikoidního receptoru v srdci zabraňuje po chronické tlakové zátěži komorové dilataci a selhání, k čemuž však ve fibroblastech nedochází.
64. Ambroisine ML, Favre J, Oliviero P, *et al.* Aldosterone-induced coronary dysfunction in transgenic mice involves the calcium-activated potassium (BKCa) channels of vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2007; 116:2435–2443.
65. Favre J, Gao J, Zhang AD, *et al.* Coronary endothelial dysfunction after cardiomyocyte-specific mineralocorticoid receptor overexpression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300:H2035–H2043.
- Studie ukazuje, že pouhá aktivace mineralokortikoidního receptoru v kardiomyocytech je dostačující pro spuštění NOX-dependentní endotelální dysfunkce věnčitých tepen zprostředkované reaktivními formami kyslíku.
66. Samuel JL, Delcayre C. Heart failure: aldosterone antagonists are underused by clinicians. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7:125–127.
67. Dorrance AM. Are macrophages the foot soldiers in the war waged by aldosterone against the heart? *Hypertension* 2009; 54:451–453.
68. Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, *et al.* Production of aldosterone in isolated blood vessels. *Hypertension* 1995; 25:170–173.
69. Delano FA, Schmid-Schonbein GW. Enhancement of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor density in the microcirculation of the spontaneously hypertensive rat. *Microcirculation* 2004; 11:69–78.
70. McCurley A, Jaffe IZ. Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350:256–265.
- Přehledová práce objasňuje negenomické a genomické účinky aldosteronu v endotelových buňkách a ve VSMC a vyzdvihuje nedávná zjištění týkající se úlohy aldosteronu a mineralokortikoidního receptoru *in vitro* a *in vivo*.
71. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmüller C, *et al.* Human endothelium: target for aldosterone. *Hypertension* 2004; 43:952–956.
72. Kusche-Vihrog K, Callies C, Fels J, Oberleithner H. The epithelial sodium channel (ENaC): mediator of the aldosterone response in the vascular endothelium? *Steroids* 2010; 75:544–549.
73. Fels J, Callies C, Kusche-Vihrog K, Oberleithner H. Nitric oxide release follows endothelial nanomechanics and not vice versa. *Pflügers Arch* 2010; 460:915–923.
74. Fels J, Oberleithner H, Kusche-Vihrog K. Menage a trois: aldosterone, sodium and nitric oxide in vascular endothelium. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802:1193–1212.
75. Kusche-Vihrog K, Urbanova K, Blanqué A, *et al.* C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight. *Hypertension* 2011; 57:231–237.
- Studie řeší význam tuhosti endotelových buněk u závažných a cévních onemocnění a předkládá nový mechanismus, který do patofyziologie endotelální dysfunkce zahrnuje působení aldosteronového/mineralokortikoidního receptoru, C-reaktivního proteinu, oxidu dusnatého a signalizace PI3K/Akt.
76. Virdis A, Ghiadoni L, Plantinga Y, *et al.* C-reactive protein and hypertension: is there a causal relationship? *Curr Pharm Des* 2007; 13:1693–1698.
77. Fernandes D, Assreuy J. Nitric oxide and vascular reactivity in sepsis. *Shock* 2008; 30:10–13.
78. Perez FR, Venegas F, Gonzalez M, *et al.* Endothelial epithelial sodium channel inhibition activates endothelial nitric oxide synthase via phosphoinositide 3-kinase/Akt in small-diameter mesenteric arteries. *Hypertension* 2009; 53:1000–1007.
79. Schiffrin EL. Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension* 2006; 47:312–318.
80. Pu Q, Neves MF, Virdis A, *et al.* Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodeling. *Hypertension* 2003; 42:49–55.
81. Tasatargil A, Tekcan M, Celik-Ozenci C, *et al.* Aldosterone-induced endothelial dysfunction of rat aorta: role of poly(ADP-ribose) activation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2009; 10:127–137.
82. Nagata D, Takahashi M, Sawai K, *et al.* Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. *Hypertension* 2006; 47:671–679.
83. Sanz-Rosa D, Oubina MP, Cedié E, *et al.* Eplerenone reduces oxidative stress and enhances eNOS in SHR: vascular functional and structural consequences. *Antioxid Redox Signal* 2005; 7:1294–1301.
84. Kobayashi N, Yoshida K, Nakano S, *et al.* Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Hypertension* 2006; 47:671–679.
85. Thai HM, Do BQ, Tran TD, *et al.* Aldosterone antagonism improves endothelial-dependent vasorelaxation in heart failure via upregulation of endothelial nitric oxide synthase production. *J Card Fail* 2006; 3:240–245.
86. Leopold JA. Rapid aldosterone signaling and vascular reactivity: relax or don't do it. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54:465–467.
87. Larivière R, Thibault G, Schiffrin EL. Increased endothelin-1 content in blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive but not in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1993; 21:294–300.
88. Park JB, Schiffrin EL. ETA receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats. *Hypertension* 2001; 37:1444–1449.
89. Sugiyama T, Yoshimoto T, Tsuchiya K, *et al.* Aldosterone induces angiotensin converting enzyme gene expression via a JAK2-dependent pathway in rat endothelial cells. *Endocrinology* 2005; 146:3900–3906.
90. Uehnholt TR, Schjerning J, Hansen PB, *et al.* Rapid inhibition of vasoconstriction in renal afferent arterioles by aldosterone. *Circ Res* 2003; 93:1258–1266.
91. Liu SL, Schmuck S, Chorzyczewski JZ, *et al.* Aldosterone regulates vascular reactivity: short-term effects mediated by phosphatidylinositol 3-kinase-dependent nitric oxide synthase activation. *Circulation* 2003; 108:2400–2406.
92. Balfagon G, Marquez-Rodas I, Alvarez Y, *et al.* Aldosterone modulates neural vasomotor response in hypertension: role of calcitonin gene-related peptide. *Regul Pept* 2004; 120:253–260.

93. Skøtt O, Uhrenholt TR, Schjerniø J, *et al.* Rapid actions of aldosterone in vascular health and disease: friend or foe? *Pharmacol Ther* 2006; 2:495–507.
94. Feldman RD, Gros R. Rapid vascular effects of steroids: a question of balance? *Can J Cardiol* 2010; 26 (Suppl. A):22A–26A.
95. Grossmann C, Benesic A, Krug AW, *et al.* Human mineralocorticoid receptor expression renders cells responsive for nongenotropic aldosterone actions. *Mol Endocrinol* 2005; 19:1697–1710.
96. Gros R, Ding Q, Sklar LA, *et al.* GPR30 expression is required for the mineralocorticoid receptor-independent rapid vascular effects of aldosterone. *Hypertension* 2011; 57:442–451.
- Studie přináší novou koncepci jedinečného aldosteronového receptoru na plazmatické membráně, jenž se liší od klasického proteinu cytosolového mineralokortikoidního receptoru a zprostředkuje výhradně rychlou aldosteronovou signalizaci. Nicméně tato koncepce je stále předmětem diskuse.
97. Wehling M, Ulsenheimer A, Schneider M, *et al.* Rapid effects of aldosterone on free intracellular calcium in vascular smooth muscle and endothelial cells: subcellular localization of calcium elevations by single cell imaging. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 204:475–481.
98. Christ M, Gunther A, Heck M, *et al.* Aldosterone, not estradiol, is the physiological agonist for rapid increases in cAMP in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 1999; 99:1485–1491.
99. Gekle M, Golenhofen N, Oberleithner H, *et al.* Rapid activation of Na⁺/H⁺ exchange by aldosterone in renal epithelial cells requires Ca²⁺ and stimulation of a plasma membrane proton conductance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:10500–10504.
100. Christ M, Meyer C, Sippel K, *et al.* Rapid aldosterone signaling in vascular smooth muscle cells: involvement of phospholipase C, diacylglycerol and protein kinase C alpha. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 213:123–129.
101. Manegold JC, Falkenstein E, Wehling M, *et al.* Rapid aldosterone effects on tyrosine phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Cell Mol Biol* 1999; 45:805–813.
102. Krug AW, Grossmann C, Schuster C, *et al.* Aldosterone stimulates epidermal growth factor receptor expression. *J Biol Chem* 2003; 278:43060–43066.
103. Michea L, Delpiano AM, Hirschfeld C, *et al.* Eplerenone blocks nongenomic effects of aldosterone on the Na⁺/H⁺ exchanger, intracellular Ca²⁺ levels, and vasoconstriction in mesenteric resistance vessels. *Endocrinology* 2005; 146:973–980.
104. Callera GE, Touyz RM, Tostes RC, *et al.* Aldosterone activates vascular p38MAP kinase and NADPH oxidase via c-Src. *Hypertension* 2005; 45:773–779.
105. Holzman J, Liu L, Duke BJ, *et al.* Transactivation of the IGF-1R by aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F1219–F1228.
106. Grossmann C, Gekle M. Nonclassical actions of the mineralocorticoid receptor: misuses of EGF receptors? *Mol Cell Endocrinol* 2007; 277:6–12.
107. Callera GE, Montezano AC, Yogi A, *et al.* c-Src-dependent nongenomic signaling responses to aldosterone are increased in vascular myocytes from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2005; 46:1032–1038.
108. Griol-Charhbil V, Fassot C, Messaoudi S, *et al.* Epidermal growth factor receptor mediates the vascular dysfunction but not the remodeling induced by aldosterone/salt. *Hypertension* 2011; 57:238–244.
- Studie jako první prokazuje, že aktivita EGFR má klíčové uplatnění ve funkčních důsledcích aldosteronu v cévách, ale neuplatňuje se ve strukturální remodelaci cévní stěny navozené aldosteronem.
109. Morello F, Perino A, Hirsch E. Phosphoinositide 3-kinase signalling in the vascular system. *Cardiovasc Res* 2009; 82:261–271.
110. Mehta VB, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor inhibits cytokine-induced NF-kappa b activation and nitric oxide production via activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Immunol* 2005; 175:1911–1918.
111. Chansel D, Ciroidi M, Vandermeersch S, *et al.* Heparin binding EGF is necessary for vasospastic response to endothelin. *FASEB J* 2006; 20:1936–1938.
112. Callera GE, Yogi A, Briones AM, *et al.* Vascular proinflammatory responses by aldosterone are mediated via c-Src trafficking to cholesterol-rich microdomains: role of PDGFR. *Cardiovasc Res* 2011; 91:720–731.
- Studie ukazuje, že prozánětlivé účinky aldosteronu ve VSMC zahrnují aktivaci c-Src a přesun k doménám bohatým na cholesterol prostřednictvím PDGFR. Tyto nové poznatky označují lipidové rafty/kaveoly za dynamické konstrukční systémy pro aldosteronový/mineralokortikoidní receptor ve VSMC a naznačují důležité propojení mezi PDGFR a c-Src, tedy procesy, jež jsou pravděpodobně významné pro negenomické pochody v prozánětlivé cévní signalizaci aldosteronu.
113. Zennaro MC, Caprio M, Fève B. Mineralocorticoid receptors in the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20:444–451.
114. Briet M, Schiffrin EL. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2011; 3:163–172.
115. Marzolla V, Armani A, Zennaro MC, *et al.* The role of the mineralocorticoid receptor in adipocyte biology and fat metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350:281–288.
- Přehledový článek podává souhrn nejnovějších koncepcí týkajících se úlohy mineralokortikoidního receptoru v bílých a hnědých adipocytech a zdůrazňuje možné výhody tkáňově selektivní blokady mineralokortikoidního receptoru v léčbě obezity a metabolického syndromu.
116. Lastra G, Dhuper S, Johnson MS, *et al.* Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7:577–584.
117. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52:401–409.
118. Luther JM, Brown NJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32:734–739.
119. Ehrhart-Bornstein M, Arakelyan K, Krug AW, *et al.* Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells. *Endocr Res* 2004; 30:865–870.
120. Kraus D, Jäger J, Meier B, *et al.* Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. *Horm Metab Res* 2005; 37:455–459.
121. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009; 150:776–783.
122. Wada T, Ohshima S, Fujisawa E, *et al.* Aldosterone inhibits insulin-induced glucose uptake by degradation of insulin receptor substrate (IRS) 1 and IRS2 via a reactive oxygen species-mediated pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 2009; 150:1662–1669.
123. Sowers JR. Metabolic risk factors and renal disease. *Kidney Int* 2007; 71:719–720.
124. Stiefel P, Vallejo-Vaz AJ, García Morillo S, *et al.* Role of the renin-angiotensin system and aldosterone on cardiometabolic syndrome. *Int J Hypertens* 2011; 2011:685238.
125. Luther JM, Luo P, Kreger MT, *et al.* Aldosterone decreases glucose-stimulated insulin secretion in vivo in mice and in murine islets. *Diabetologia* 2011; 54:2152–2163.
- Studie jako první prokazuje, že endogenní aldosteron reguluje sekreci inzulinu a že odchylka aldosteronu přímo mění sekreci inzulinu v β -buňkách. Nedostatek aldosteronu podporuje glukózou stimulovanou sekreci inzulinu *in vivo* a tento účinek je na myším modelu s nedostatkem aldosteronové syntázy nezávislý na elektrolytových poruchách, na inzulinové citlivosti nebo na reninové aktivitě.
126. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, *et al.* Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens* 2002; 20:965–973.
127. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, *et al.* The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35:807–825.
128. Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86:747–803.
129. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:129–139.
130. Lu H, Boustany-Kari CM, Daugherty A, *et al.* Angiotensin II increases adipose-tissue renin-angiotensinogen expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292:E1280–E1287.
131. Sarzani R, Marcucci P, Salvi F, *et al.* Angiotensin II stimulates and atrial natriuretic peptide inhibits human visceral adipocyte growth. *Int J Obes (Lond)* 2007; 32:259–267.
132. Brucher R, Cifuentes M, Acuna MJ, *et al.* Larger antiadipogenic effect of angiotensin II on omental preadipose cells of obese humans. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15:1643–1646.
133. Hsueh WA, Wyne K. Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension. *J Clin Hypertens* 2011; 13:224–237.
134. Galvez B, de Castro J, Herold D, *et al.* Perivascular adipose tissue and mesenteric vascular function in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1297–1302.
135. Eringa EC, Bakker W, Smulders YM, *et al.* Regulation of vascular function and insulin sensitivity by adipose tissue: focus on perivascular adipose tissue. *Microcirculation* 2007; 14:389–402.
136. Brandes RP. The fatter the better? Perivascular adipose tissue attenuates vascular contraction through different mechanisms. *Br J Pharmacol* 2007; 151:303–304.
137. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302:128–139.
138. Soltis EE, Cassis LA. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clin Exp Hypertens A* 1991; 13:277–296.
139. Withers SB, Agabiti-Rosei C, Livingstone DM, *et al.* Macrophage activation is responsible for loss of anticontractile function in inflamed perivascular fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31:908–913.

Účel přehledu

Lidské ledviny přefiltrují každý den asi 140 litrů primární moči z plazmy. Ačkoli je tento ultrafiltrát prakticky zbaven plazmatických proteinů, glomerulární filtr se nikdy za fyziologických podmínek nezanese. Dosud nebylo jednoznačně vyřešeno, jakým způsobem ledvina tento mimořádný úkol zajišťuje. Většina navrhovaných modelů glomerulární filtrace nebrala v úvahu elektrické účinky.

Nové poznatky

V mikropunkčních studiích jsme přímo měřili elektrické pole napříč glomerulární filtrační bariérou. Tento potenciální rozdíl je nejpravděpodobněji tvořen vynuceným průchodem iontového roztoku plazmy přes nabitý glomerulární filtr („elektrokinetický potenciál“). Vzhledem k tomu, že všechny plazmatické proteiny jsou negativně nabitě, předpokládá se, že elektrické pole napříč glomerulární filtrační bariérou žene plazmatické proteiny z filtru směrem ke kapilárnímu lumen prostřednictvím elektroforézy.

Souhrn

V tomto přehledovém článku zkoumáme náš nový model glomerulární filtrace do větších podrobností. Zdůrazňujeme fyziologické mechanismy, jejichž prostřednictvím jsou generovány elektrokinetické účinky (proudové potenciály). Sledujeme potenciální význam elektrického pole pro průchod albuminu přes glomerulární filtrační bariéru. Hodnotíme matematický heteroporózní model zahrnující elektrické charakteristiky a analyzujeme výběr experimentálních studií, abychom zjistili, zda a jak významně elektrické parametry ovlivňují glomerulární permeabilitu.

Klíčová slova

biologické rozhraní, glomerulární filtrace, permeabilita albuminu, podocyt, proudový potenciál

ÚVOD

Glomerulární filtr ledvin zastává mimořádnou funkci. U lidí je každý den ultrafiltrován z plazmy objem primární moči rovný objemu koupací vany (tj. kolem 144 litrů ultrafiltrátu). Vezmeme-li v úvahu, že plocha filtru je přibližně 1 m², je každý den odstraněno renálním filtrem asi 10 kg/m² proteinů. Zařízení, které nejvíce napodobuje glomerulární filtraci, je kontinuální venovenózní hemofiltrace, jež typicky filtruje kolem 2,5 litrů plazmy za hodinu. S ohledem na plochu filtru 1,5 m² je denně odstraňováno 2,3 kg/m² plazmatických proteinů. Nicméně filtr kontinuální venovenózní hemofiltrace se – stejně jako všechny klasické filtry – může zanášet (tzn. ztrácet účinnost), a to obvykle přibližně po třech dnech. Renální filtr ovšem za fyziologických podmínek nikdy neztratí svoji funkci.

Fyziologické mechanismy filtrace v ledvinách a její kontroverze byly v centru zájmu výzkumu po mnoho desítek let (přehled v [1–4]). Tento přehledový článek je zpracován se zaměřením na elektrické účinky, které nedávno popsal jako první náš tým [5]. Jeho smyslem je podat popis nové teorie proudových potenciálů, která má vysvětlit, jak může glomerulární filtr pracovat.

MODEL GLOMERULÁRNÍHO FILTRU

Většina výzkumníků se shoduje, že koeficient permeability albuminu (sítový koeficient, koeficient porozity, tj. poměr

koncentrace albuminu ve filtrátu ke koncentraci albuminu v plazmě) je velmi nízký (< 0,001). Stále se hledá pracovní hypotéza, která by vysvětlovala všechny vlastnosti glomerulárního filtru. Nejčastěji přijímaný model předpokládá existenci specifických pórů definovaného průměru napříč glomerulární filtrační bariérou („heteroporózní model“). Ačkoli specifické póry nebyly v glomerulárním filtru nikdy pozorovány, ukázaly se – alespoň pro matematické úvahy – jako užitečné. V tomto modelu je celkový tok albuminu přes glomerulární filtr (J_{total}) poháněn dvěma silami – konvekcí a difuzí (obr. 1A). Konvektivní tok (J_c) je poháněn tahem toku vody přes filtrační bariéru. Je úměrný rozdílu hydraulické-

^a Katedra molekulární farmakologie, Fakultní nemocnice Univerzity v Cáchách (RWTH), Cáchy; ^b Ústav numerické matematiky Univerzity v Cáchách (RWTH), Cáchy; ^c Institut Maxe Plancka pro výzkum koloidů a fázových rozhraní (MPIKG), Golm u Postupimi; ^d Klinika nefrologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Univerzity v Cáchách (RWTH), Cáchy, Německo

Adresa pro korespondenci: Dr. med. Marcus J. Möller, Abteilung Nephrologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Aachen – Medizinische Fakultät der RWTH, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Deutschland
E-mail: mmoeller@ukaachen.de

The glomerular filtration barrier function: new concepts

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:441–449

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

ho tlaku. Konvekce ovšem nemůže být jedinou silou, protože je-li filtrační tlak náhle přerušen, vyrovnávají se koncentrace albuminu v kapilárách a v Bowmanově prostoru během sekund [6]. Tento experiment odhalil difuzní tok (J_D), který je poháněn rozdíly v koncentraci albuminu v kapilárním a primárním filtrátu.

Konvekce a difuze stále nejsou schopny vysvětlit všechny vlastnosti filtru. V nedávné době jsme navrhli koncept, že glomerulární permeabilitu ovlivňují dynamické elektrické účinky [5]. Při přímém měření využívajícím mikropunkci jsme u obojživelníka *Necturus maculosus* (žábronoš skvrnitý) prokázali, že elektrické pole napříč filtrem je generováno filtrací (obr. 1B). Elektrické pole bylo negativní v Bowmanově prostoru vzhledem ke kapilárnímu lumen a bylo přímo úměrné filtračním tlakům. Proto se předpokládá, že malé anionty (Cl^- , HCO_3^-) procházejí filtrem mírně rychleji než kationty (Na^+ , K^+), přičemž vytvářejí elektrické pole (či potenciálový rozdíl), které je negativní v Bowmanově prostoru. Průměr ze všech měření byl potenciálový rozdíl $-0,045 \text{ mV}/10 \text{ cm H}_2\text{O}$ efektivního filtračního tlaku. U savců činí efektivní filtrační tlak kolem 5 mm Hg , což predikuje potenciálový rozdíl v rozmezí $0,1\text{--}0,5 \text{ mV}$. Vezmeme-li v úvahu, že glomerulární filtr má tloušťku asi 300 nm , transformuje se do síly pole o velikosti $1\,600 \text{ V/m}$ napříč filtrem.

FYZIKÁLNÍ MODEL TVORBY PROUDOVÝCH POTENCIÁLŮ

Nejpravděpodobnějším mechanismem, jímž je tvořen potenciál závislý na filtraci, je proudový potenciál. Elektrokinetické jevy jsou všechny tyto účinky, zahrnující tangenciální pohyb kapaliny obsahující malé ionty podél nabitého povrchu filtru [7]. Významné je, že na tvorbě proudových potenciálů se nepodílejí nabitě makromolekuly (plazmatické proteiny); o působení proudových potenciálů na průchod plazmatických proteinů budeme diskutovat dále. Elektro-

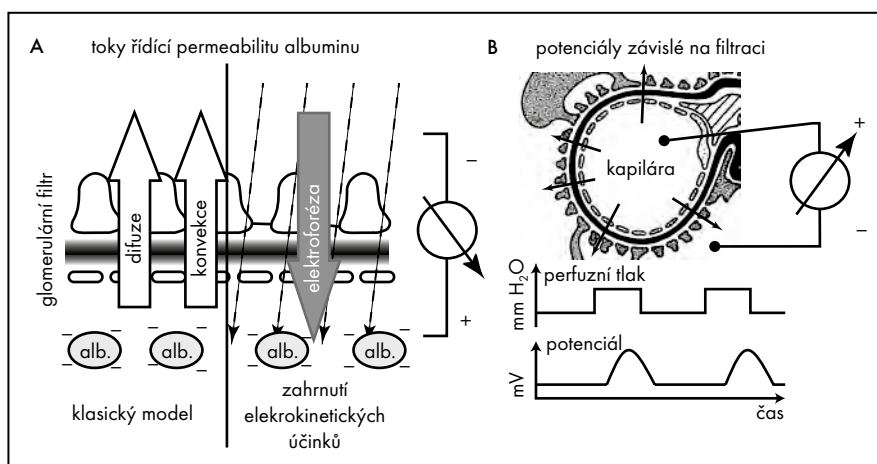
KLÍČOVÉ BODY

- Fungování glomerulárního filtru není dosud dořešeno.
- V tomto přehledovém článku se diskutuje o novém modelu glomerulární filtrace, který také zvažuje elektrické účinky (proudové potenciály).
- Je zkoumána fyzika proudových potenciálů a rovněž jejich předpokládaný vliv na průchod albuminu přes glomerulární filtrační bariéru.
- Proudové potenciály předpokládají, že glomerulární permeabilita závisí na účincích nábojů. Uvádíme zde přehled vybraných experimentálních studií popisujících tento vztah.

kinetické jevy se vyskytují téměř všude v přírodě. Poprvé byly popsány asi před 200 lety [8].

V glomerulárním filtru je iontová tekutina (plazma) protlačována přes negativně nabitý filtr. Filtr se podobá nejvíc gelu, tedy síťovině vláken (tj. endoteliální glykokalyx a glomerulární bazální membrána).

Je dobře prokázáno, že glomerulární filtr obsahuje převážně pevně vázané negativní náboje [1,2]. Nicméně přesné elektrické vlastnosti jakéhokoli nabitého filtru jsou určovány prostorovou distribucí iontů kolem něho [7]. Když iontová kapalina prochází kolem úzkých kanálů přes filtr (obr. 2 – obrázek je na vnitřní straně zadní obálky), nejprve se k povrchu filtru váže elektrostatickými interakcemi první vrstva pozitivně (opačně) nabitých iontů (vnitřní Helmholtzova vrstva) (viz obr. 2B). Následně se tvoří vrstva iontů stejného negativního náboje (zevní Helmholtzova vrstva) (viz obr. 2B). Elektrostatické (Coulombovy) síly se zmenšují se zvyšující se vzdáleností od povrchu filtru, takže ionty jsou již hydratovány (viz obr. 2B – modré halo). Na vnějším povrchu zevní Helmholtzovy vrstvy začíná difuzní vrstva.



OBRÁZEK 1. A: V klasickém modelu řídí přechod albuminu filtrem dva toky – konvekce a difuze. Oba toky směřují zevně a pohánějí albumin přes filtr do moči. Jediným mechanismem, který brání průchodu albuminu, je síťování filtru (nebo jeho póry). V rozšířeném modelu navrhuje, že přes filtr je vytvářeno elektrické pole filtrací iontových roztoků z plazmy (proudové potenciály – přerušované šipky). Předpokládá se, že tento potenciálový rozdíl se uplatňuje při elektroforetickém toku aniontového albuminu, který je veden opačným směrem (tj. směrem ke krvi). Předpokládá se, že elektroforetický tok zabraňuje albuminu v přechodu přes filtr. **B:** Schéma filtrující kapiláry: Filtrát přechází z kapiláry do Bowmanova prostoru (šipky). Náboje jsou v procesu oddělení (proudové potenciály). Výsledný potenciálový rozdíl přes filtrační bariéru by mohl být měřen mikropunkcí kapilárního lumen a Bowmanova prostoru [5]. Kdyby došlo k nárůstu filtračních tlaků, mohl by být změřen reverzibilní potenciálový rozdíl, což indikuje proudový potenciál, který odděluje náboje pouze během filtračního procesu. Je úměrný filtračním tlakům bez časového zpoždění. V kapilárním lumen byl pozitivní a v Bowmanově prostoru negativní.

Tangenciální tok kapaliny je indukován použitým hydrostatickým tlakem (velká černá šipka). Z důvodu zvyšující se viskozity adhuje velmi tenká vrstva tekutiny k povrchu filtru. Toto je hydrodynamicky stagnující vrstva. Hydrodynamická smyková plocha se nachází v určité vzdálenosti od povrchu filtru, což umožňuje tangenciální pohyb kapaliny. Obecně je smyková plocha umístěna velmi blízko zevní Helmholtzově vrstvě.

Elektrostatický potenciál na povrchu filtru je negativní s ohledem na množství tekutiny. Vrstva opačně nabitých iontů vnitřní Helmholtzovy vrstvy potenciál do určité míry neutralizuje. V oblasti zevní Helmholtzovy vrstvy se snižuje negativní potenciál, byť s menší intenzitou. Potenciál ve smykové ploše (označovaný jako potenciál zeta) určuje zjevné elektrokinetické chování filtru. V uváděném případě je mírně negativní, takže pozitivně nabití ionty jsou v této oblasti přítomny ve větším počtu (vyznačeno žlutě). Směrem od filtru je elektrostatický potenciál nulový, takže kationty a anionty se vyskytují ve stejných koncentracích. Nicméně uvážíme-li celou oblast nad smykovou plochou včetně difuzní vrstvy, zdržuje se v tomto případě nadbytek kationtů v mobilní tekutině, a proto je nesen ve směru, kterým se pohybuje kapalina.

OBRÁCENÍ NÁBOJE NEBO „PŘEBÍTÍ“ V GLOMERULÁRNÍM FILTRU?

Výše popsaný model předpokládá, že negativně nabitý filtr vytvářejí proudový potenciál, který je pozitivní na jejich distálních koncích (tj. kationty prostupují rychleji). Nicméně filtry mohou také vykazovat elektrokinetické chování, které je opakem jejich zjevného elektrostatického náboje. Jak tohle můžeme vysvětlit pomocí současného modelu elektrických dvojvrstev?

Náboj filtru může vzniknout z disociace chemických skupin na povrchu, ale také z chemické vazby či z fyzikální adsorpce iontů z elektrolytového roztoku. Obvykle je rozdíl mezi indiferentními a specificky vstřebanými ionty. Indiferentní ionty se adsorbují výhradně Coulombovými silami (viz výše) a přednostně se neadsorbují na nenabitým povrchu. Specificky se adsorbující ionty (často bivalentní ionty, jako kalcium) mají další chemickou či specifickou afinitu k povrchu, zahrnující všechny interakce jiné než čistě coulombovské [7]. Jak je ukázáno v příkladu na obrázku 2C, další pozitivně nabití ionty jsou adsorbovány k negativnímu povrchu filtru v oblasti vnitřní Helmholtzovy vrstvy. Ve zjednodušeném schématu je to vyjádřeno pomocí dalších, oranžově vyznačených iontů. „Přebití“ neboli obrácení (změna) náboje je fenomén spočívající v tom, že elektrická dvojvrstva (vnitřní Helmholtzova vrstva) obsahuje více opačných nábojů, než je třeba ke kompenzaci povrchového náboje. V důsledku toho se místní potenciály stanou pozitivními a nemohou být v oblasti zevní Helmholtzovy vrstvy či smykové plochy kompletně obráceny, což vede ke změně polarity potenciálu zeta a tím ke změně elektrického chování tohoto filtru. Proto ačkoli filtr nese vázané negativní náboje, chová se elektrokineticky jako pozitivně nabitý filtr. Anionty procházejí filtrem rychleji a filtr vytváří potenciál, který je na jeho distálním konci negativní.

Obrácení náboje bylo v biologických systémech již pozorováno, například v glykokalyxu erytrocytů při fyziologickém pH v roztocích obsahujících párové kalciové ionty

[9,10]. Co se týče glomerulárního filtru žabronoše skvrnitého, elektrokinetický potenciál byl také obrácen, což naznačuje, že také zde hraje svou úlohu „přebití“ [5].

OVLIVŇUJÍ PROUDOVÉ POTENCIÁLY VÝZNAMNĚ PRŮCHOD MAKROMOLEKUL PŘES FILTR?

Ačkoli se předpokládá, že elektrokinetické účinky se vyskytují prakticky v jakémkoli filtračním procesu, neexistují žádné přímé důkazy o tom, zda je elektrické pole dostatečně silné, aby zrušilo konvektivní a difuzní tok albuminu přes filtr. Nicméně – jak je nastíněno níže – existují nepřímé důkazy z matematických úvah a z dřívějších experimentálních studií.

MATEMATICKÝ MODEL

V naší předchozí studii byl matematický model popsán Dechadilokem a Deenem rozšířen zahrnutím účinků elektrického pole přes glomerulární filtrační bariéru [11]. Předpokládaný elektroforetický tok albuminu lze odhadnout pomocí vzorce $J_E = H_E \mu_E E$ [5]. Zde $\mu_E = q / (6\pi\eta r)$ ($\text{m}^2/\text{s/V}$) je elektroforetická pohyblivost albuminu, kde $q = ze$ je náboj molekuly (z je valence a e je elementární náboj; $1,6 \times 10^{-19}$ C), η je viskozita (Pa s), r je poloměr a E je síla elektrického pole (V/m). Všechny tyto parametry jsou známy. Obecně je třeba přidat ke každé tokové složce „faktor překážky“ (hindrance factor) pro korekci výsledků matematických rovnic na experimentální údaje, které jsou ovlivněny dalšími neznámými faktory v rámci komplexního biologického filtru. Proto může „faktor překážky“ představovat riziko kompenzace dalších dosud neznámých vlivů s následkem přehlédnutí těchto účinků.

Dechadilok a Deen publikovali na základě experimentálních údajů nejpřesnější odhad „faktorů překážky“ H_C a H_D (viz rovnice 16 a 18 a obr. 2 a 3 v [11]). Elektrické účinky nebyly zvažovány. Faktory jsou kalkulovány výhradně s ohledem na velikost molekuly, která je dána jako poměr velikosti částice k velikosti póru (λ). Pro větší molekuly, jako albumin ($\lambda = 0,85$), jsou „faktory překážky“ předpokládaných konvektivních a difuzních toků $H_C = 0,026$ a $H_D = 0,0002$ (tj. $1/5\,000$), což ilustruje, že „faktory překážky“ významně modifikují predikované toky.

Dosud nejsou k dispozici žádné experimentální údaje o „faktoru překážky“ H_E pro elektroforetický tok přes glomerulární filtr. Vzhledem k jeho velkému významu je důležité „faktor překážky“ pro elektroforetický tok (H_E) odhadnout správně. Wolgast a spol. [12] předpokládají, že H_E je podobný „faktoru překážky“ pro difuzi (H_D), ale neuvádějí důkazy pro toto tvrzení. Pokud by byl H_E podobný H_D , dramaticky by se s rostoucí velikostí molekuly snížil vliv difuzního i elektroforetického toku (tab. 1). Pro větší molekuly by převládl konvektivní tok z plazmy do filtru, což by předpokládalo, že by se pak filtr ucpal.

Na základě následujících úvah jsme navrhli, že elektroforetický „faktor překážky“ má podobnou velikost jako konvektivní „faktor překážky“ ($H_E \sim H_C$): makromolekuly jako albumin či větší plazmatické proteiny mají velikost, která je pouze nepatrně menší než odhadovaná velikost póru glomerulárního filtru ($\lambda > 0,85$), což je také pravda, považujeme-li glomerulární filtr za gel. Proto se nemohou makromolekuly vzájemně předcházet v póru (či klikatých otvorech filtrační sítě) a není zde tedy použitelný Fickův zákon difuze. Z tohoto důvodu se v případě větších molekul difuze chová (je blokována) rozdílně od konvekce ($H_E \neq H_D$). Není-li zva-

TABULKA 1. Konvektivní a difuzní „faktory překážky“, zabraňující zvětšení částic ($\lambda \rightarrow 1$)

λ (velikost póru ~ 4,18 nm)	0,65 (VEGF)	0,85 (albumin)	0,9	0,95 (~ imunoglobulin)
H_c – konvektivní tok	0,1598	0,0263	0,0112	0,0027
H_D – difuzní tok	0,0098	0,000219	0,000033	0,00000155

VEGF (vascular endothelial growth factor) – vaskulární endoteliální růstový faktor

žována difuze, pak v našem modelu působí na makromolekuly následující síly: Stokesova tažná síla, úměrná rychlosti rozpouštění; elektroforetická síla, úměrná elektrickému poli; tření na rozhraní, úměrné rychlosti (a tedy toku) rozpouštěné látky. Posledně jmenovaná síla způsobuje „faktor překážky“ konvektivních a elektroforetických toků. V souhrnu usuzujeme, že složky „faktoru překážky“ konvektivního a elektroforetického toku mají obdobnou velikost ($H_E \sim H_C$).

Podle matematického modelu se předpovídá, že elektrické pole vyrovnává konvektivní a difuzní toky albuminu již na absolutní hodnotě 0,067 mV (tj. 0,005 mV/10 mm H_2O při efektivním filtračním tlaku 5 mm Hg). U žabronoše skvrnitého jsme naměřili sílu pole významně vyšší, než je uvedená hodnota.

PROČ SE MOHOU „PASIVNÍ“ FILTRY UCPAT?

Z matematického modelu můžeme vyvodit, proč se standardní porézní filtr může ucpat. U „pasivního“ filtračního systému (např. u jakéhokoli klasického filtru, jako jsou mikropóry či kávový filtr) se zvažují pouze dvě síly – difuzní a konvektivní tok. Bylo navrženo, že difuzní tok slouží jako potenciální čistící mechanismus pohánějící zadržené a koncentrované rozpouštěné látky z filtru [12,13]. Nicméně – jak je ukázáno v tabulce 1 – s rostoucí molekulovou hmotností difuzní tok stabilně klesá a dále již nemůže hrát dostatečnou úlohu v čištění filtru od zadržených látek (viz také obr. 12 na str. 469 v [1]). I kdyby byl pór cylindrický (a nikoli klikatý jako v gelu či síti vláken), bylo by to dokonce horší, protože „faktor překážky“ je ještě menší pro konvektivní transport do filtru.

AKTIVNÍ PROCESY NUTNÉ K UVOLNĚNÍ FILTRU – ELEKTROFORÉZA A ENDOCYTÓZA

Uvažuje se, že aktivní buněčné procesy jsou schopny filtr uvolnit [14]. Nicméně vezmeme-li v úvahu, že průměrná tloušťka buněčné vrstvy (endotelové buňky a podocyty bez glomerulární bazální membrány) je 200 nm a povrch glomerulárního filtru je 1 m², odhadujeme asi 200 mg buněk (endotelových buněk a podocytů na 1 m²). S ohledem na to, že mohou zpracovat (např. transcytózou) nanejvýš svůj vlastní objem proteinů za den, představuje to méně než 0,002 % celkové nálože filtru. A to pravděpodobně nestačí pro uvolnění filtru od množství plazmatických proteinů.

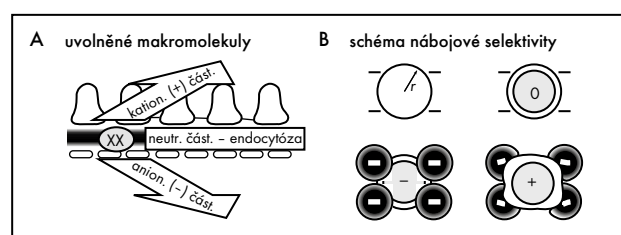
Řešení k zabránění ucpání filtru – sice jednoduché, ale stále potenciálně účinné – představuje vytvoření elektrického pole napříč gelovitým filtrem. Teoreticky mohou filtrem projít dokonce i velké částice, protože v gelovitém filtru existují póry různých velikostí. Jsou zde tedy i velké otvory, byť pouze vzácně. Kromě toho prakticky všechny makromolekuly nesou stále náboje a jsou tedy ovlivněny elektrickým polem napříč filtrem. Proto budou kationtové (pozitivně nabitě) makromolekuly taženy směrem do primární moči, zatímco aniontové makromolekuly budou odpuzovány od filtru či elektroforézou směřovány zpět do krve (obr. 3A). Téměř neutrální makromolekuly jsou za fyziologických podmínek v plazmě vzácné, většina mole-

kul je negativně nabitých. Nicméně neutrální makromolekuly mohou být vytvořeny uměle (např. chemickými modifikacemi). Podocyty jsou endocytoticky aktivní buňky; proteiny ucpávající filtr jsou rychle endocytovány podocyty, endotelovými buňkami a dokonce i mesangialními buňkami [1,3,14,15].

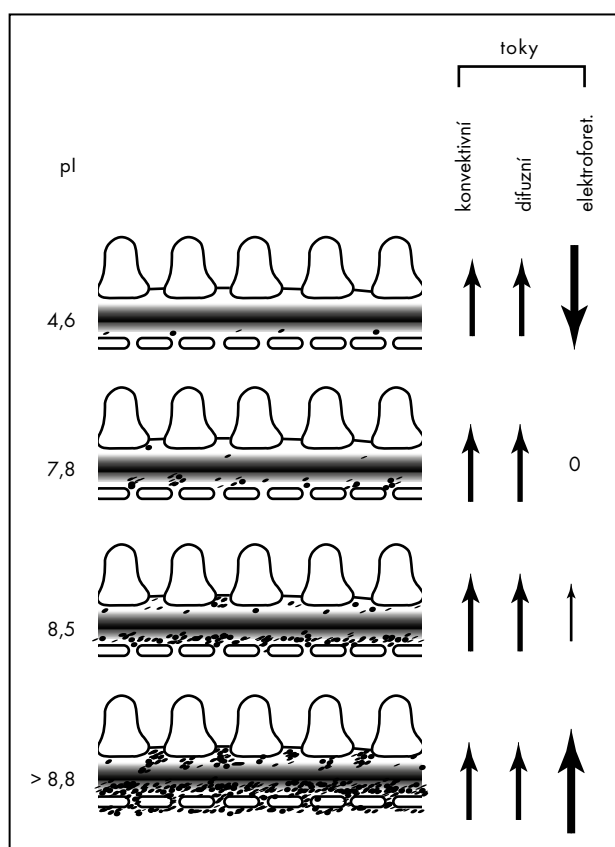
STUDIE SE ZNAČENÝMI MOLEKULAMI ODHALUJÍCÍ ÚČINKY NÁBOJŮ

Studie používající různé makromolekuly (proteiny či polysacharidy) představují mocný prostředek ke zkoumání vlastností glomerulárního filtru. Avšak ve většině těchto studií není bohužel zvažován náboj značených molekul (přehled v [3]). Farquhar a spol. [16] zjistili, že feritin – velká a negativně nabitá značená molekula – je vylučován od vstupu do glomerulárního filtru již v oblasti vrstvy endotelií a glomerulární bazální membrány, což je v souladu s výsledky dalších studií u lidí či hlodavců, v nichž byla použita rychlá fixace *in situ* [17,18]. Ukázalo se v nich, že také albumin je odpuzován od glomerulárního filtru na úrovni vrstvy endotelií. Tato vrstva se svým poměrně netěsnícím glykokalyxem pravděpodobně nepůsobí jako hlavní mechanická překážka. Uvedené nálezy proto naznačují významný vliv elektrického pole (proudových potenciálů) napříč bariérou.

V izolovaných perfundovaných myších ledvinách označovali Rennke a spol. [15] různými způsoby feritin, u kterého byl modifikován náboj (obr. 4). Pokud použili negativně nabitý feritin, potvrdili, že tento feritin je značně odpu-



OBRÁZEK 3. A: Navrhované hlavní mechanismy odstranění makromolekul zachycených filtrem: Naprostá většina makromolekul má náboj. Pokud je makromolekula (XX) nabitá záporně (aniontová), bude elektroforézou přesunuta směrem ke krvi, a pokud je nabitá kladně (kationtová), pak do primární moči. Ve vzácných případech, kdy není makromolekula dostatečně nabitá, bude odstraněna endocytózou. **B:** Princip nábojové selektivity: Na obrázku je znázorněn tentýž pór procházející filtrem s poloměrem r , jak je uvedeno výše. Stěny póru jsou nabitě negativně (pór vpravo nahoře). Zaprvé předpokládáme, že částice (0) s mírně menším poloměrem, než je poloměr póru, prochází filtrem. Když není částice nabitá (vpravo nahoře), je poměr velikosti částice k velikosti póru závislý pouze na poloměru částice a póru. Je-li částice nabitá záporně (vlevo dole), zdá se efektivní poloměr póru menší z důvodu elektrostatického odporu negativních nábojů uvnitř stěn póru. Proto bude částice více bráněna v průchodu. V případě, že je částice kladně nabitá (vpravo dole), zdá se pór širší a částice je zadržována méně.



OBRÁZEK 4. Souhrn výsledků studie se značenými molekulami Rennkeho a spol. [15]. Izolované ledviny byly perfundovány různě připravenými roztoky kationizovaného feritinu (izoelektrický bod pI je vyznačen vlevo). Negativně nabitý feritin ($pI = 4,6$) těžko prostoupil glomerulárním filtrem (symbolicky vyznačený malými černými tečkami), protože elektroforetický tok převážil sumu konvektivních a difuzních toků (vpravo). Pokud se použije téměř neutrální feritin ($pI = 7,8-8,5$), zachytí glomerulární bazální membrána a do určité míry i fenestrovaná membrána podstatně více feritinu. Elektroforetický tok již není dostatečně silný, aby vyvážil konvektivní a difuzní tok feritinu přes filtr. Při použití kationtového feritinu ($pI > 8,8$) je filtrem zachyceno největší množství feritinu, protože elektroforetický tok je nyní obrácený a pohání další feritin směrem k filtru, který se následně ucpe. Navíc kationtový feritin adhuje elektrostaticky k endoteliálnímu glykokalyxu.

zován od filtru, jak již dříve popsali Farquhar a spol. [16] u živých potkanů. Při použití téměř neutrálního feritinu ($pI = 6-8$) vstoupilo výrazně větší množství tohoto feritinu do glomerulárního filtru a bylo zachyceno na úrovni glomerulární bazální membrány (obr. 4). Naopak pozitivně nabitý feritin ($pI > 8,8$) adhoval k negativně nabitému endoteliálnímu glykokalyxu. Navíc se množství takto pozitivně nabitých značených molekul zachycených filtrem dokonce zvýšilo a tyto molekuly byly také zachyceny pod filtrační šterbinou. Ze zmíněných experimentů můžeme vyvodit tři závěry. Zaprvé, nejpravděpodobnější silou, která zabránila feritinu vstoupit do filtru, je elektrické pole. Zadruhé, glomerulární bazální membrána a porézní přepážka působí za nepřítomnosti elektrických účinků (jak bylo pozorováno u neutrálního feritinu) jako „pasivní“ síto, filtrující podle velikosti molekul. Nicméně za fyziologických podmínek se k těmto strukturám dostává pouze malý podíl plazmatických proteinů. Zatřetí, akumulace a zadržení v oblasti filtru byly

nejvíce vyjádřeny u pozitivně nabitého feritinu, což nelze vysvětlit tzv. nábojovou selektivitou (viz níže oddíl o nábojové selektivitě), neboť kationtový feritin by měl rozpoznat širší póry než aniontový feritin. Kationtový feritin by tedy měl procházet filtrem snadněji (což činí) a měl by být méně zachycován filtrem. Místo toho však kationtový feritin filtr ucpal. Tyto nálezy jsou opět v souladu s významným elektrickým polem napříč filtrem. Zvýšená množství kationtového feritinu jsou hnána do filtru, protože elektroforetický tok nyní změnil směr, aby působil synergicky s dalšími dvěma toky (obr. 4). Hustá síť glomerulární bazální membrány a porézní přepážka jsou nyní konfrontovány s rostoucím množstvím makromolekul, které jsou částečně zachycovány a nakonec vedou k ucpání filtru. Výsledky studie Rennkeho a spol. [15] jsou konzistentní s názorem, že gelovitá glomerulární bazální membrána je strukturou s nejmenší velikostí pórů napříč glomerulárním filtrem, a proto je považována za největší omezení toku kapaliny [19].

Elektrický potenciál napříč bariérou se také předpokládá kvůli nálezům Farquhara a Paladeho [20] u nefrotických potkanů, u kterých negativně nabitý značený feritin procházel hlouběji a ve větších množstvích do filtru. Za nefrotických podmínek se předpokládá, že vytváření elektrického potenciálu je porušeno, a proto se aniontový feritin chová podobně jako neutrální feritin. Podrobnější popis mechanismů, které vysvětlují, jak splynutí podocytních výběžků zhoršuje vytváření elektrického pole, je uveden v [5].

NÁBOJOVÁ SELEKTIVITA OPROTI PROUDOVÝM POTENCIÁLŮM

Nábojová selektivita popisuje vliv stálých nábojů filtru a nábojů částice na efektivní poloměr póru (či permeabilitu). Jedná se tedy o statický faktor (obr. 3B). Nejuznávanější studii publikovali Bohrer a spol. [21], kteří u potkanů prokázali, že frakční clearance klesají či rostou exponenciálně pro aniontové či kationtové dextrany poměrně k neutrálním dextranům. U nefrotických potkanů tyto rozdíly v permeabilitě mizejí, jak pozorovali Farquhar a Palade [20]. Autoři v té době uzavřeli, že pevně vázané náboje uvnitř extracelulární matrix renálního filtru u proteinurických stavů mizejí. Nálezy Bohrer a spol. mohou být také vysvětleny pomocí elektrického pole napříč filtrem. Je možné, že kombinace obou účinků (nábojová selektivita a elektrokinetické jevy) přispívá k pozorovaným rozdílům v permeabilitě.

Obecně je složité oddělit účinky nábojové selektivity a elektrokinetických jevů (tj. elektrického potenciálu napříč filtrem). V některých studiích byly například použity izolovaná glomerulární bazální membrána [22], značené molekuly o hmotnosti menší než 40 kDa (např. křenová peroxidáza) či perfuzní roztoky bez divalentních kationtů (např. kalcium) (souhrn v [1]). Za takových experimentálních podmínek by byly elektrokinetické jevy podceněny či zrušeny a opravdu některé z jejich výsledků hovoří proti existenci nábojové selektivity (či elektrických účinků obecně) (přehled v [1,23]). Uvažujeme o tom, že aspoň některé z těchto „neúspěšných“ studií ve skutečnosti ukázaly konsekvence vztahující elektrokinetických účinků.

Zajímavou studii publikovali Sörensson a spol. [24], kteří měřili frakční clearance albuminu na izolovaných perfundovaných chlazených ledvinách potkanů. Autoři měli v úmyslu manipulovat s nábojovou hustotou glomerulár-

ního filtru pomocí změny iontové síly perfuzátu. Po zvýšení iontové síly se očekávalo, že hustota nábojů na povrchu glomerulárního filtru a nábojová selektivita porostou. Nicméně když autoři snížili iontovou sílu ze 152 na 34 mmol/l, frakční clearance albuminu překvapivě poklesla z 0,0018 o 30 % (tj. filtr se stal méně prostupným pro albumin). Pokud naopak zvýšili iontovou sílu na 292 mmol/l, vzrostla frakční clearance albuminu o 30 %. Kromě jedné výjimky nebyly tyto účinky pozorovány při použití neutrálního Ficollu o přibližně stejné velikosti, jakou má albumin či aniontové značené molekuly menší než albumin (předpokládá se, že elektrické účinky se stanou dominantními u velikosti větší, než je velikost albuminu). Výsledky tedy byly naoproti opačné, než jaké bychom očekávali, kdyby byla nábojová selektivita dominantní.

Dominantní elektrokinetický potenciál může tyto zdánlivě paradoxní výsledky uvést v soulad. Model vytváření proudových potenciálů vysvětluje, proč jsou elektrokinetické potenciály vyšší při nízké iontové síle [7]. Při nízké iontové síle klesá potenciál s rostoucí vzdáleností od povrchu filtru méně a potenciál zeta se stále přibližně rovná potenciálu zevní Helmholtzovy vrstvy. Při vyšších iontových silách je pokles prudší, potenciál zeta je pak nižší a předpokládá se, že elektrické pole tvořené filtrací je slabší. Výsledky Sörenssona a spol. [24] jsou v souladu s významným vlivem proudových potenciálů.

Významný vliv proudových potenciálů na glomerulární filtraci podporují i další experimenty na izolovaných perfundovaných savčích ledvinách. Neutralizace negativních elektrostatických nábojů glomerulárního filtru polykationtovým protaminem či změna náboje albuminu kationizací zvýšila glomerulární permeabilitu albuminu [25–27]. Snížení pH perfuzátu na 4,0 zvýšilo permeabilitu albuminu více než 10násobně [25], která pak odpovídala hodnotě pro neutralizovaný albumin. Ve skutečnosti jsou při pH 4 elektronegativní náboje nemodifikovaného albuminu (izoelektrický bod = 4–5) aspoň částečně neutralizovány a albumin by tak byl méně ovlivněn elektrickým polem napříč filtrem. Při použití perfuzátu s pH 8,75 došlo naopak ke snížení koeficientu permeability albuminu, což konzistentně naznačuje, že elektrické účinky při tomto pH jsou vyšší (tj. albumin by byl nabitý ještě negativněji). Konečně enzymatické či genetické odstranění pevných negativních nábojů ruší rozdíly v koeficientech permeability různě nabitých značených částic, což vede k proteinurii [28–30].

ZÁVĚR

Vzhledem k omezenému prostoru jsme mohli diskutovat pouze o několika aspektech glomerulární filtrace a elektrických účinků.

Je ale potěšující, že v oblasti elektrických jevů v procesu glomerulární filtrace nejsou předchozí experimentální pozorování v rozporu. To znamená, že navrhovaný model nám umožňuje lépe chápat fungování glomerulárního filtru.

Prohlášení

Omlouváme se, že jsme necitovali či nezdůraznili mnoho vynikajících studií publikovaných před více než dvěma lety z důvodu prostorových a sazebních omezení. Tato práce byla podpořena z Boost Fund OPBo4S, Exzellenzinitiative, Federální a státní vlády Německa (Deutsche Forschungsgemeinschaft, pro R. Hausmanna, M. Grepla a M. J. Möllera), TP17 SFB/Transregio 57 (Deutsche Forschungsgemeinschaft) a NephCure Foundation (F001 pro M. J. Möllera).

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY

1. Haraldsson B, Nystrom J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88:451–487.
2. Jarad G, Miner JH. Update on the glomerular filtration barrier. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:226–232.
3. Farquhar MG. Editorial: the primary glomerular filtration barrier – basement membrane or epithelial slits? *Kidney Int* 1975; 8:197–211.
4. Menzel S, Moeller MJ. Role of the podocyte in proteinuria. *Pediatr Nephrol* 2010; 26:1775–1780.
5. Hausmann R, Kuppe C, Egger H, et al. Electrical forces determine glomerular permeability. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2053–2058.
6. Ryan GB, Karnovsky MJ. Distribution of endogenous albumin in the rat glomerulus: role of hemodynamic factors in glomerular barrier function. *Kidney Int* 1976; 9:36–45.
7. Delgado AV, Gonzalez-Caballero F, Hunter RJ, et al. Measurement and interpretation of electrokinetic phenomena. *Pure Appl Chem* 2005; 77:1753–1805.
8. Reiss F. Zаметка о новом деіствии гальванического электричества [A Note on the New Action of Galvanic Electricity]; Soc. Naturalistes Moscou 2 (1808). In: Gos, editor. [Selected Works on Electricity]; 1808. pp.159–168.
9. Seaman GV, Vassar PS, Kendall MJ. Calcium ion binding to blood cell surfaces. *Experientia* 1969; 25:1259–1260.
10. Gribbon PM, O'Hare D, Parker KH, et al. Investigation of the endothelial cell glycocalyx using electrophoresis. *Electro Magnetobiol* 1994; 13:137–146.
11. Dechadilok P, Deen WM. Hindrance factors for diffusion and convection in pores. *Ind Engin Chem Res* 2006; 45:6953–6959.
12. Wolgast M, Kallskog O, Wahlstrom H. Characteristics of the glomerular capillary membrane of the rat kidney as a hydrated gel: II. On the validity of the model. *Acta Physiol Scand* 1996; 158:225–232.
13. Smithies O. Why the kidney glomerulus does not clog: a gel permeation/diffusion hypothesis of renal function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:4108–4113.
14. Akilesh S, Huber TB, Wu H, et al. Podocytes use FcRn to clear IgG from the glomerular basement membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:967–972.
15. Rennke HG, Cotran RS, Venkatachalam MA. Role of molecular charge in glomerular permeability. Tracer studies with cationized ferritins. *J Cell Biol* 1975; 67:638–646.
16. Farquhar MG, Wissig SL, Palade GE. Glomerular permeability: I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *J Exp Med* 1961; 113:47–66.
17. Fujigaki Y, Nagase M, Kobayasi S, et al. Intra-GBM site of the functional filtration barrier for endogenous proteins in rats. *Kidney Int* 1993; 43:567–574.
18. Russo PA, Bendayan M. Distribution of endogenous albumin in the glomerular wall of proteinuric patients. *Am J Pathol* 1990; 137:1481–1490.
19. Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD. Structural determinants of glomerular permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281:F579–F596.
20. Farquhar MG, Palade GE. Glomerular permeability: II. Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephrotic rats. *J Exp Med* 1961; 114:699–716.
21. Bohrer MP, Baylis C, Humes HD, et al. Permeability of the glomerular capillary wall. Facilitated filtration of circulating polycations. *J Clin Invest* 1978; 61:72–78.
22. Bolton GR, Deen WM, Daniels BS. Assessment of the charge selectivity of glomerular basement membrane using Ficoll sulfate. *Am J Physiol* 1998; 274:F889–F896.
23. Russo LM, Bakris GL, Comper WD. Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:899–919.
24. Sörensson J, Ohlson M, Haraldsson B. A quantitative analysis of the glomerular charge barrier in the rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280:F646–F656.
25. Ciarimboli G, Schurek HJ, Zeh M, et al. Role of albumin and glomerular capillary wall charge distribution on glomerular permselectivity: studies on the perfused-fixed rat kidney model. *Pflugers Arch* 1999; 438:883–891.
26. Kelley VE, Cavallo T. Glomerular permeability: transfer of native ferritin in glomeruli with decreased anionic sites. *Lab Invest* 1978; 39:547–553.
27. Vehaskari VM, Chang CT, Stevens JK, et al. The effects of polycations on vascular permeability in the rat. A proposed role for charge sites. *J Clin Invest* 1984; 73:1053–1061.
28. Jeansson M, Haraldsson B. Glomerular size and charge selectivity in the mouse after exposure to glucosaminoglycan-degrading enzymes. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1756–1765.
29. Gelberg H, Healy L, Whiteley H, et al. In vivo enzymatic removal of alpha 2 >6-linked sialic acid from the glomerular filtration barrier results in podocyte charge alteration and glomerular injury. *Lab Invest* 1996; 74:907–920.
30. Galeano B, Klootwijk R, Manoli I, et al. Mutation in the key enzyme of sialic acid biosynthesis causes severe glomerular proteinuria and is rescued by N-acetylmannosamine. *J Clin Invest* 2007; 117:1585–1594.

Guillermo G. Garcia^a, Paul Harden^b a Jeremy Chapman^c

Světový den ledvin (World Kidney Day), který se konal 8. března 2012, poskytl příležitost zamyslet se nad úspěchy transplantace ledvin jako metody léčby nezvratného selhání ledvin, která předčí dialyzační léčbu nejen v dosažené kvalitě a délce života, ale také v ekonomické efektivitě. Přestože jde o metodu, která je levnější a efektivnější, není aktuálně nejrozšířenější léčebnou metodou. Musí tedy mít jiné nevýhody, které brání nahrazení veškeré dialyzační léčby transplantacemi. Bariéry vůči všeobecnému použití transplantace jako léčby nezvratného selhání ledvin zahrnují všeobecná ekonomická omezení, v důsledku kterých mají transplantace v některých zemích celkem pochopitelně nižší obecnou důležitost v porovnání se základními prioritami veřejného zdravotnictví, jako je zajištění dostatečného množství pitné vody, základních sanitárních opatření a dostupnost očkování. Dokonce i v zemích s vysokým národním důchodem omezují technická náročnost chirurgického výkonu a obecné souvislosti imunosupresivní léčby počet vhodných příjemců, i když hlavním faktorem omezujícím počet transplantací ledvin je nedostatek dárcovských orgánů a limitované zdroje lékařské, chirurgické a sesterské pracovní síly s požadovanými zkušenostmi. Tyto problémy lze řešit na úrovni široké škály společenského, profesionálního, vládního a politického prostředí. Světový den ledvin je výzvou s cílem umožnit transplantaci ledvin milionům lidí ročně, kteří mají právo mít z této metody užitek.

Klíčová slova

chronické onemocnění ledvin, Světový den ledvin, transplantace

ÚVOD

Transplantace ledvin je vnímána jako významný pokrok moderní medicíny, který celosvětově poskytuje dlouhodobě vysokou kvalitu života pacientům s nezvratným selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD). To, co bylo před 50 lety experimentální, rizikovou a velmi omezenou léčebnou volbou, je dnes rutinní klinickou praxí ve více než 80 zemích světa. Kdysi byla transplantace ledvin omezena na několik málo pacientů a byla prováděna jen ve vedoucích akademických centrech v zemích s vysokými příjmy. Dnes jde o rutinní léčebnou metodu, pozitivně měnící životy pacientů, která je dostupná ve většině zemí s vysokými a středními příjmy – ale může poskytnout ještě víc. Početně nejvíce transplantací se provádí v USA, Číně, Brazílii a Indii, zatímco největší dostupnost transplantace pro populaci je v Rakousku, USA, Chorvatsku, Norsku, Portugalsku a Španělsku. Ve světě stále existuje mnoho omezení v dostupnosti transplantace. Světový den ledvin, který se konal 8. března 2012, zaměřil pozornost na obrovský potenciál transplantace ledvin změnit kvalitu života a v tomto smyslu představoval výzvu politikům, korporacím, charitativním organizacím a zdravotním profesionálům. Tento editorial se snaží zvýšit povědomí o progresivním úspěchu orgánových transplantací, vznášá námitky vůči omezené dostupnosti transplantací pro populaci a vůči nezákonnému obchodu s lidskými orgány a současně zkoumá skutečný potenciál transformace transplantace ledvin v rutinní metodu volby pro léčbu ESRD ve světě.

VÝSLEDKY TRANSPLANTACÍ LEDVIN

Za první úspěšnou orgánovou transplantaci je všeobecně považována transplantace ledvin mezi identickými dvojčaty, provedená v Bostonu 23. prosince 1954, která zahájila novou éru pro pacienty s ESRD [1].

V rozvojových letech 1965–1980 se míra přežití pacientů díky imunosupresivní léčbě azathioprinem a prednisolonem progresivně zlepšovala až k 90 % a přetrvávání funkce darova-

^a Nephrology Service, Hospital Civil de Guadalajara, University of Guadalajara Health Sciences Center (CUCS) Hospital 278, Guadalajara, Jalisco, Mexiko; ^b Oxford Kidney Unit, Oxford Transplant Centre, Churchill Hospital, Oxford, Velká Británie; ^c Centre for Transplant and Renal Research, Westmead Millennium Institute, Sydney University, Westmead Hospital, Sydney, New South Wales, Austrálie

za řídící výbor Světového dne ledvin 2012

Světový den ledvin (World Kidney Day, WKD) je společná iniciativa organizací International Society of Nephrology a International Federations of Kidney Foundations.

Členové řídícího výboru WKD: G. Abraham, P. Beerens, J. R. Chapman, W. Couser, T. Erk, J. Feehally, G. G. Garcia, P. K. T. Li, M. Riella, L. Segantini, P. Shay

Adresa pro korespondenci: World Kidney Day, International Society of Nephrology, Rue des Fabriques 1, 1000 Brussels, Belgium
E-mail: smartin@theisn.org

The global role of kidney transplantation

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:229–234

© 2012 World Kidney Day | A joint initiative of the International Society of Nephrology and the International Federations of Kidney Foundations

ného orgánu vzrostlo z méně než 50 %/rok po transplantaci na minimálně 60 % po první transplantaci ledviny od zemřelého dárce. Zavedení cyklosporinu v polovině 80. let 20. století bylo hlavní výhodou vedoucí k ročnímu přežití většímu než 90 % a přežívání štěpu 80 % [<http://www.anzdata.org.au/anzdata/AnzdataReport/33rdReport/Ch08.pdf> (přístup 29. listopadu 2011)]. V posledních 20 letech přispělo lepší pochopení přínosu kombinované imunosupresivní léčby společně se zlepšením shody mezi dárce a příjemcem, s lepším uchováváním a také s chemoprophylaxí oportunních infekcí k progresivnímu zlepšení klinických výsledků. Nesenzibilizování příjemci prvních transplantátů ledvin od zemřelých dárců stejně jako příjemci ledvin od žijících dárců mohou nyní očekávat roční míru přežití alespoň 95 % a přežívání štěpu 90 % [1]. Nové metody umožnily několika pracovním skupinám publikovat vynikající výsledky, kterých se dosáhlo dokonce i u pečlivě vybraných příjemců ledvin s inkompatibilitou v systému ABO s nízkými titry ABO-protilátek [2]. Navíc i těm nemocným, u nichž z důvodu vysokých titrů ABO-protilátek nebylo dříve možné transplantaci provést, poskytly nyní lepší desenzibilizační protokoly [3] a programy párových výměn ledvin [4] reálnou možnost úspěšné transplantace.

U etnických menšin a znevýhodněných populací se stále dosahuje horších výsledků; například domorodí Kanaďané vykazují v porovnání bělošskými pacienty nižší 10letou míru přežití (50 % oproti 75 %) i přežívání štěpů (26 % oproti 47 %) [5]. Afroameričtí příjemci transplantované ledviny vykazují kratší přežívání štěpu v porovnání s asijskou, hispánskou a bělošskou populací v USA [6]. Na Novém Zélandu dosahují maorští příjemci kadaverózního štěpu a příjemci z tichomořských ostrovů 50% míry osmiletého přežívání štěpů v porovnání se 14 lety u nedomorodých příjemců, částečně z důvodu rozdílů v mortalitě [7]. Naproti tomu Rizvi a spol. [8] publikovali jednoleté a pětileté přežití 92 %, resp. 85 %, mezi 2 249 příbuzenskými transplantacemi ledvin v Pákistánu i přes chudé prostředí, zatímco z jednoho pracoviště v Mexiku bylo hlášeno 90%, resp. 80% roční přežití mezi 1 356 příjemci ledviny od žijícího, resp. zemřelého dárce [9]. Ačkoli je však možné dosáhnout vynikajících dlouhodobých výsledků, většina pacientů a jejich rodin v chudých zemích si nemůže dovolit vysoké náklady na imunosupresivní a antivirovou léčbu nezbytnou pro snížení rizika ztráty štěpu a mortality [10].

ÚLOHA TRANSPLANTACE LEDVIN V LÉČBĚ NEZVRATNÉHO SELHÁNÍ LEDVIN

Transplantace ledvin zlepšuje v porovnání s dialyzační léčbou dlouhodobé přežití. Mezi 46 164 pacienty na čekací listině na transplantaci v USA v letech 1991–1997 byla mortalita u příjemců transplantátu o 68 % nižší v porovnání s těmi, kteří zůstali na čekací listině po dobu sledování delší než tři roky [11]. Pacienti obou pohlaví ve věku 20–39 let, kteří prodělali transplantaci, měli predikovanou délku života o 17 let delší než ti, kteří zůstali na čekací listině; u dialetiků byl tento vliv patrný ještě více.

Počet osob se známou ESRD celosvětově prudce narůstá v důsledku lepších diagnostických možností a také globální epidemie diabetu 2. typu a dalších příčin chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD). Náklady na dialýzu jsou obecně vysoké, dokonce i ve vyspělých

zemích, a tak není divu, že pro většinu rozvíjejících se států je dialýza ekonomicky nedostupná. Většina pacientů dialyzovaných pro ESRD v zemích s nízkými příjmy země či ukončí léčbu během prvních tří měsíců po zahájení dialýzy kvůli nákladovému omezení [12]. Náklady na chronickou dialýzu značně kolísají podle země a zdravotnického systému. V Pákistánu byla uvedena roční cena chronické hemodialýzy 1 680 USD, což je bez humanitární finanční pomoci cena nad možnosti většiny populace [13]. I přes některé vzorové příklady je zabezpečení jak hemodialýzy, tak i peritoneální dialýzy v zemích se středními a nízkými příjmy velmi omezené. Ačkoli náklady na transplantaci převyšují v prvním roce po transplantaci náklady na chronickou dialýzu (např. v Pákistánu v prvním roce 5 245 USD oproti 1 680 USD), v dalších letech jsou náklady na transplantaci významně nižší, zvláště po zahájení používání levnějších generických imunosupresiv [14]. Zvyšuje se tak dostupnost transplantace a snižují se celkové náklady na úspěšnou léčbu ESRD.

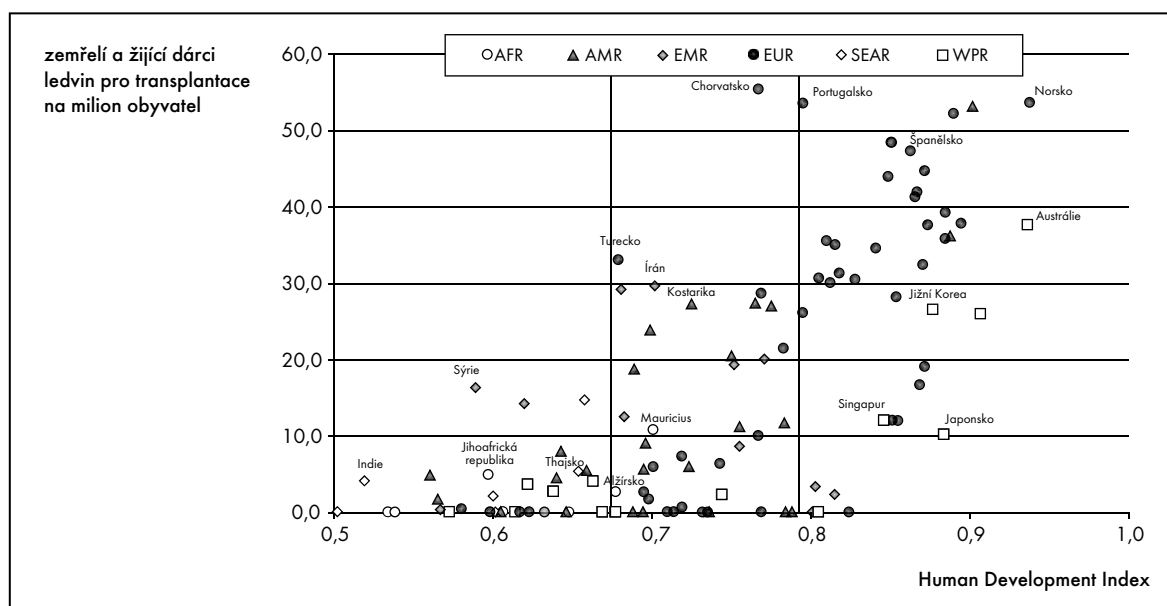
Lákavou volbou pro pacienty i plátce zdravotní péče je preemptivní transplantace, která je spojena s nižšími náklady a lepším přežíváním štěpu [15]. Preemptivní transplantace je spojena s 25% snížením rizika selhání štěpu a s 16% snížením rizika mortality v porovnání s příjemci dostávajícími transplantát po zahájení dialýzy [16].

Transplantace ledvin, pokud je provedena za správných podmínek, představuje tedy žádoucí léčebnou metodu volby pro pacienty s ESRD z důvodu nižších nákladů a lepších konečných výsledků.

GLOBALNÍ ROZDÍLY V DOSTUPNOSTI TRANSPLANTACE LEDVIN

Významné rozdíly v dostupnosti transplantace v různých částech světa jsou ukázány na obrázku 1 [čerpáno z Global Observatory on Donation and Transplantation World Health Organization/Organisation Mondiale de la Sante (WHO/OMS); <http://www.who.int/transplantation/knowledgebase/en/> (přístup 29. listopadu 2011)], který znázorňuje vztah mezi mírou transplantací a indexem rozvoje (Human Development Index, HDI). Nižší míra transplantací je patrná v zemích s nízkým a středním HDI a zvýšená míra transplantace je naopak mezi bohatšími státy. Incidence transplantací větší než 30 transplantací na milion obyvatel (per million population, pmp) v roce 2010 byla omezena na západní Evropu, USA a Austrálii a k mírnému nárůstu došlo v zemích dosahujících 20–30 pmp. Počty transplantací provedených v USA zůstávají nejvyšší v mezinárodním měřítku jak z pohledu celkového absolutního počtu transplantací, tak z pohledu počtu transplantací na milion obyvatel.

Rozdíly v míře transplantací existují také uvnitř zemí mezi menšinami a dalšími znevýhodněnými populacemi. V Kanadě je míra transplantací u všech skupin menšin významně nižší v porovnání s bělošskými obyvateli – míra transplantací u domorodých a afrických Kanaďanů, Indoasiátů a východních Asiátů byla o 46 %, resp. 34 %, resp. 31 % nižší [17]. V USA je míra transplantací u Afroameričanů, žen a chudých významně nižší než u bělošské populace, mužů a obyvatel s vyššími příjmy [18]. Podobná situace je v Austrálii, kde je míra transplantací u domorodých Australanů nižší než u ostatních (12 % oproti 45 %), a na Novém



OBRÁZEK 1. Počet zemřelých a žijících dárců ledvin ve členských státech Světové zdravotnické organizace (WHO) v roce 2010, korelovaný s Human Development Index. Rozděleno do skupin podle oblastí WHO: AFR – Afrika, AMR – Severní, Střední a Jižní Amerika, EMR (Eastern Mediterranean) – východní Středomoří, EUR – Evropa, SEAR (South Eastern Asia) – jihovýchodní Asie, WPR (Western Pacific) – západní Tichomoří

Zélandu, kde maorští/tichomořští ostrované jsou znevýhodnění (14 % oproti 53 %) [19]. V Mexiku představuje míra transplantací mezi nepojištěnými pacienty 7 pmp v porovnání se 72 pmp mezi pacienty se zdravotním pojištěním [20].

K sociálním, kulturním a ekonomickým odlišnostem ve výsledcích transplantací přispívají četné imunologické i neimunologické faktory, zahrnující biologické, imunologické, genetické, metabolické a farmakologické faktory a také asociované komorbidity, dobu strávenou na dialýze, aktuální zdravotní stav dárce a orgánu, socioekonomický status pacienta, adherenci k léčbě, dostupnost péče a populační zdravotní politiku [6]. V rozvojových zemích je míra transplantací zvláště nízká nikoli pouze z důvodu těchto mnoha interferujících faktorů, ale také z důvodu horší infrastruktury a nedostatečně vzdělaného personálu. Snížená míra dárcovství od zemřelých dárců může být ovlivněna i chyběním zákonného rámce definujícího smrt mozku a také náboženskými, kulturními a sociálními omezeními. Pokud jsou všechny uvedené faktory spojeny se znepokojením pacientů ohledně úspěchu transplantace, se zaujatostí lékařů, s komerčními motivy upřednostňujícími dialýzu a se zeměpisnou odlehlostí, je nízká dostupnost transplantace pro většinu světové populace téměř nevyhnutelná.

ZLEPŠOVÁNÍ DOSTUPNOSTI TRANSPLANTACÍ

Transplantace orgánů, a to od žijících i zemřelých dárců, jsou nyní ze strany Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) vnímány jako klíčové proto, aby národy dosáhly v transplantacích orgánů soběstačnosti [21]. Reálně však žádná země na světě negeneruje dostatečný počet orgánů k uspokojení potřeb všech svých pacientů. Rakousko, USA, Chorvatsko, Norsko, Portugalsko a Španělsko vyčnívají nad ostatní jako země s vysokým počtem zemřelých dárců orgánů a většina rozvojových zemí se snaží jejich úspěch napodobit. Návrat k dárcovství po smrti srd-

ce místo současného standardu dárcovství po smrti mozku zvýšil v některých zemích počty orgánů od zemřelých dárců – v USA 2,8 dárců pmp po smrti srdce a v Austrálii 1,1 pmp. Během posledních let byly vyvinuty protokoly rychlého zchlazení, urgentního odběru ledvin po smrti srdce a za určitých okolností také jiných orgánů, aby se snížily trvání a následky teplé ischémie [22]. Jinou strategií ke zvýšení míry transplantací bylo rozšíření výběrových kritérií pro zemřelé dárce orgánů. Dárci vybraní pomocí těchto rozšířených kritérií vyžadují další zvažování a specifický souhlas příjemců. Existuje zde riziko při přijetí ledviny dárce vybraného pomocí těchto rozšířených kritérií, neboť tyto transplantace mají dlouhodobou úspěšnost horší, ale na druhé straně je rizikové i další čekání na dialýzu na dárce se standardními kritérii.

K tomu, aby se snížily rozdíly mezi znevýhodněnými populacemi, bylo zvoleno a zavedeno mnoho strategií. Společnost Transplantation Society založila s cílem omezit celosvětové rozdíly v transplantacích alianci Global Alliance for Transplantation. Tento program zahrnuje sběr globálních informací, rozšířenou edukaci o transplantacích a rozvoj doporučení pro dárcovství orgánů a transplantace. Globální program (Global Outreach Program) společnosti International Society of Nephrology podnítl rozvoj programů transplantací ledvin napříč mnoha zeměmi světa. Program byl zaměřen na poskytování postgraduálních stipendií a tvorbu dlouhodobých vazeb mezi institucemi z vyspělých a rozvojových transplantčních center prostřednictvím speciálního sesterského programu (Sister Center Program) a vedl k založení tradice úspěšných transplantací ledvin v zemích, jako jsou Arménie, Ghana a Nigérie, kde dříve žádné transplantace prováděny nebyly, a k rozšíření již existujících transplantčních programů v Bělorusku, Litvě a Tunisku.

Model spolupráce pro dialýzu a transplantaci mezi vládami a komunitami v chudém světě byl úspěšně vytvořen v Pákistánu, kde byla s pomocí vlády vybudována in-

frastruktura a zařízení v ceně až 50 % rozpočtu, přičemž zbývající prostředky darovaly komunity, včetně bohatých občanů, korporací a veřejnosti [13]. V roce 2001 bylo v Nikaragui ve Střední Americe otevřeno specializované oddělení pediatrické nefrologie a urologie, které bylo zpočátku finančně podpořeno organizací Associazione per il Bambino Nefropatico, nadací založenou v italském Miláně a podporovanou konsorciem soukromých a veřejných organizací, včetně sdružení International Pediatric Nephrology Association a nikaragujského ministerstva zdravotnictví. Poté, co nikaragujská vláda a místní nadace pro ledviny zaznamenaly úspěch tohoto programu, souhlasily s postupným plným financováním nákladů na léčbu, včetně imunosupresivních léčiv na transplantaci ledvin. Nedávno bylo referováno o podobném úspěšném partnerství mezi vládou a soukromým sektorem v Indii [23].

Celosvětově existuje řada dalších možností zaměřených na korekci rozdílů v oblasti onemocnění ledvin a transplantací ledvin, je ale důležité pochopit, že financování léčby ESRD by mělo být spojeno s financováním programů časně detekce a prevence progresivních onemocnění ledvin vedoucích k ESRD. Takové komplexní programy by měly zahrnovat nejen komunitní screening a prevenci CKD, zvláště u populací ve vysokém riziku, ale i dialyzační a transplantáční léčbu ESRD.

Integrovaný přístup k rozšíření transplantací vyžaduje vypracování výukových programů pro nefrology, transplantáční chirurgy, ošetřující personál a koordinátory dárcovství, zřízení státem financovaných organizací zprostředkujících dodávání orgánů, poskytujících transparentní a spravedlivé získávání a alokaci zdrojů, a založení národních registrů ESRD.

ETICKÉ OTÁZKY A PRÁVNÍ PROSTŘEDÍ

Význam všeobecného nedostatku dárců orgánů a dramatické rozdíly v dostupnosti, o nichž svědčí údaje WHO, jsou vnímány různým způsobem a vyžadují různé odpovědi. Společným jmenovatelem je však relativní bohatství státu a jednotlivce. Chudí obyvatelé přijímají nejméně transplantátů a bohatí nejvíce, ať už ve svých domovských zemích či zajištěním orgánů prostřednictvím nelegálního obchodu od chudých či od popravených vězňů. Zatímco v 80. letech 20. století byly nelegální obchod s lidskými orgány a komercializace obecně prospěšného činu, jakým je darování ledviny, neobvyklé a extrémně rizikové, v 90. letech se staly častějšími, přitom stále velmi rizikovými, ovšem poté se po přelomu století proměnily v děsivě vzkvétající trh. WHO odhadla, že v roce 2005 mělo až 10 % všech transplantací orgánů komerční původ [24].

V roce 1991 byly dohodnuty a schváleny první směrnice (Guiding Principles) WHO v této oblasti, které učinily jasno v rozhodnutích národních vlád potlačit komercializaci dárcovství orgánů a transplantací [25]. Tento princip byl jednohlasně potvrzen Světovým zdravotnickým shromážděním (World Health Assembly) v roce 2010, kdy byly schváleny novelizované směrnice o transplantacích a dárcovství lidských orgánů a tkání [26]. Téměř všechny země s transplantáčními programy a dokonce i některé bez aktivních programů se usnesly na zákazu komercializace ve svých vlastních legislativách, čímž učinily nákup či prodej orgánů

nezákonným. Je smutné, že tyto kroky nezabránilly pokračování ilegálního trhu v zemích, jako je Čína a Pákistán, ani nezabránilly novým účastníkům tohoto lukrativního trhu těžit z ochoty chudých a zranitelných spoluobčanů či chudých a zranitelných osob z jiných zemí poskytnout ledviny a dokonce játra zoufalým bohatým nemocným vyžadujícím transplantaci.

Samotný Írán udává, že vyřešil národní soběstačnost v transplantacích ledvin prostřednictvím programu prodeje ledvin od prodávajících, financovaného částečně vládou a částečně pacienty. Důsledkem však bylo zpomalení rozvoje dárcovství orgánů od zemřelých dárců, které tak vedlo k omezení programů transplantace jater, srdce a plic. Podobně i rozdíly v socioekonomickém statutu mezi dárci a příjemci svědčí o rozsáhlosti problémů, které jsou generalizovány komercializací transplantace orgánů. Omezení transplantací pro obyvatelstvo Íránu pouze v tomto programu ovšem do značné míry zaručilo, že tento národní experiment skutečně vznikl proto, aby zamezil komerčnímu nezákonnému obchodu napříč íránským územím.

Společnosti Transplantation Society a International Society of Nephrology zaujaly společné stanovisko proti plnění transplantáční léčby a vykořisťování chudých a zranitelných lidí lékaři a dalšími poskytovateli činnými v těchto nezákonných programech. V roce 2008 se v Istanbulu sešlo více než 150 představitelů z celého světa z různých odvětví zdravotní péče, národních rozvojových politik, zákona a etiky, aby diskutovali a definovali profesionální principy a standardy transplantací orgánů. Výsledná Istanbulská deklarace (Declaration of Istanbul) [27] byla potvrzena více než 110 profesionálními a vládními organizacemi a byla zavedena do praxe mnohými z těchto organizací s cílem celosvětově vymýtit transplantáční turistiku a posílit etiku transplantáční praxe [28].

ZÁVĚR

V poskytování optimální léčby ESRD zůstávají celosvětově, zvláště v nízkopříjmových ekonomikách, v platnosti zásadní výzvy a potřeby – soustředit více pozornosti na celopopulační screening a uskutečňování jednoduchých opatření k minimalizaci progresu CKD. Prvním krokem v tomto směru je nedávné zařazení onemocnění ledvin do skupiny důležitých nepřenositelných onemocnění, ke kterému došlo na setkání Organizace spojených národů na vysoké úrovni (United Nations High Level Meeting) [29]. Programy časně detekce a prevence ovšem nikdy nezabrání rozvoji ESRD u všech pacientů s CKD; transplantace ledvin představuje základní, ekonomicky efektivní a život zachraňující léčebnou metodu, která by měla být rovnocenně dostupná všem potřebným. V principu se může stát jedinou dlouhodobou léčebnou volbou ESRD, neboť je levnější a poskytuje lepší výsledky v porovnání s jinými metodami léčby ESRD. Nicméně dosud není úspěch transplantace celosvětově rovnoměrný; stále existují významné rozdíly v dostupnosti transplantací. Je tedy na místě trvalý znepokojení z možné komercializace transplantace od žijících dárců a z vykořisťování zranitelných populací.

Řešení této situace jsou ovšem dostupná – zahrnují zavedení osvědčených modelů programů transplantace ledvin v rozvojových zemích, širší dostupnost méně ná-

kladných generických imunopresivních léčiv, zlepšení možností klinického výcviku, vládní a profesionální doporučení uzákonující zákaz komercializace, definování profesionálních standardů etické praxe a rámec rozvoje soběstačnosti národů v transplantacích orgánů prostřednictvím zaměření na žijící dárce a zvláště národně koordinované programy dárcovství orgánů od zemřelých dárců. Společnosti International Society of Nephrology a Transplantation Society se zavázaly ke vzájemné spolupráci v koordinaci klíčových globálních rámcových projektů na pomoc při zavádění a rozvoji vhodných programů transplantace ledvin v zemích s nízkými a středními příjmy s využitím významných vlastních odborných znalostí. Světový den ledvin se zaměřuje na pomoc v rozšíření této výzvy vládám, všem zdravotním úřadům a komunitám ve světě.

Prohlášení

Žádné.

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY

- Murray JE. Ronald Lee Herrick Memorial: June 15, 1931–December 27, 2010. *Am J Transplant* 2011; 11:419.
- Shimmura H, Tanabe K, Ishida H, *et al.* Lack of correlation between results of ABO-incompatible living kidney transplantation and anti-ABO blood type antibody titers under our current immunosuppression. *Transplantation* 2005; 80:985–988.
- Peng A, Vo A, Jordan SC. Transplantation of the highly human leukocyte antigen-sensitized patient: long-term outcomes and future directions. *Transplant Rev* 2006; 20:46–156.
- Warren DS, Montgomery RA. Incompatible kidney transplantation: lessons from a decade of desensitization and paired kidney exchange. *Immunol Res* 2010; 47:257–264.
- Weber CLC, Rush DN, Jeffery JR, *et al.* Kidney transplantation outcomes in Canadian aboriginals. *Am J Transplant* 2006; 6:1882–1889.
- Gordon EJ, Ladner DP, Caicedo JC, Franklin J. Disparities in kidney transplant outcomes: a review. *Semin Nephrol* 2010; 30:81–89.
- Collins JF. Kidney disease in Maori and Pacific people in New Zealand. *Clin Nephrol* 2010; 74:S61–S65.
- Rizvi SAH, Naqvi SAA, Zafar MN, *et al.* Living related renal transplants with lifelong follow-up. A model for the developing world. *Clin Nephrol* 2010; 74(Suppl. 1):S142–S149.
- Monteón FJ, Gomez B, Valdespino C, *et al.* The kidney transplant experience at Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara México. *Clin Transpl* 2003; 165–174.
- Jha V. Current status of end-stage disease care in South Asia. *Ethn Dis* 2009; 1(Suppl. 1):S27–S32.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341:1725–1730.
- Sakhuja V, Sud K. End-stage renal disease in India and Pakistan: burden of disease and management issues. *Kidney Int* 2003; 83:S115–S118.
- Rizvi SAH, Naqvi SAA, Zafar MN, *et al.* A renal transplantation model for developing countries. *Am J Transplant* 2011; 11:2302–2307.
- Sud K, Sakhuja V, Pandey R, *et al.* Bioequivalence of two microemulsive preparations of cyclosporine in renal transplant recipients with stable graft function. *Indian J Nephrol* 1999; 9:83–91.
- Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74:1377–1381.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Matas MD, *et al.* Preemptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1358–1366.
- Yeates K. Health disparities in renal disease in Canada. *Semin Nephrol* 2010; 30:12–18.
- Alexander GC, Sehgal AR. Barriers to cadaveric renal transplantation among blacks, women, and the poor. *JAMA* 1998; 280:1148–1152.
- McDonald S. Incidence and treatment of ESRD among indigenous peoples of Australasia. *Clin Nephrol* 2010; 74 (Suppl. 1):S28–S31.
- Garcia-Garcia G, Renoirte-Lopez K, Marquez-Magaña I. Disparities in renal care in Jalisco, Mexico. *Semin Nephrol* 2010; 30:3–7.
- 3rd Global WHO Consultation March 2010. Organ donation and transplantation: striving to achieve self-sufficiency. *Transplantation* 2011; 91(11S):S27–S114.
- Bernat JJ, D'Alessandro AM, Port FK, *et al.* Report of a National conference on donation after cardiac death. *Am J Transplant* 2006; 6:281–291.
- Abraham G, John GT, Sunil S, *et al.* Evolution of renal transplantation in India over the last four decades. *NDT Plus* 2010; 3:203–207.
- Shimazono Y. The state of the international organ trade: a provisional picture based on integration of available information. *Bull World Health Organ* 2007; 85:955–962.
- World Health Assembly 44/1991/REC/1. Annex 6.
- World Health Assembly 63.22/2010 http://www.who.int/transplantation/Guiding_PrinciplesTransplantation_WHA63.22en.pdf [přístup 29. listopadu 2011].
- Participants in the International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking Convened by the Transplantation Society and International Society of Nephrology in Istanbul, Turkey, April 30–May 2, 2008. The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. *Transplantation* 2008; 86:1013–1018.
- Delmonico FL, Domínguez-Gil B, Matesanz R, Noel L. A call for government accountability to achieve national self-sufficiency in organ donation and transplantation. *Lancet* 2011; 378:1414–1418.
- United Nations General Assembly. Political declaration of the High-Level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases A/66/L.1. 16 September 2011.

Klotho ve zdraví a v nemoci

Makoto Kuro-o

Účel přehledu

Gen *klotho* byl původně považován za gen potlačující stárnutí myši, u nichž při nadměrné expresi vedl k prodloužení života, zatímco v případě poškození způsoboval syndrom předčasného stárnutí. Později se však vyjasnilo, že rodina membránových proteinů Klotho působí jako nezbytný koreceptor pro endokrinní fibroblastové růstové faktory (fibroblast growth factor, FGF), které regulují různé metabolické procesy. Tento přehledový článek se zaměřuje na endokrinní systém Klotho-FGF23, který udržuje fosfátovou (Pi) homeostázu, a dále pojednává o mechanismu působení a možné spoluúčasti nedostatku Klotho na rozvoji akutního poškození ledvin, chronického onemocnění ledvin a na vzniku nádorů.

Nové poznatky

Klotho působí jako receptor pro fosfaturický hormon FGF23. Nedostatek Klotho vyvolává rezistenci vůči FGF23 a predispozici pro retenci Pi, která hraje rozhodující úlohu v patofyziologii chronického onemocnění ledvin. Extracelulární doména proteinu Klotho prochází odštěpením ektodomény a následně je uvolněna do krve a moči. Vyloučený Klotho působí jako humorální faktor, který způsobem nezávislým na FGF23 inhibuje akutní poškození ledvin, vaskulární kalcifikace, renální fibrózu a nádorové metastázy.

Souhrn

Byly rozpoznány různé faktory, jež ovlivňují expresi Klotho. Prevence poklesu Klotho a suplementace Klotho by mohly být novými léčebnými strategiemi pro mnohá onemocnění související se stárnutím.

Klíčová slova

akutní poškození ledvin, fibroblastový růstový faktor 23, fosfor, chronické onemocnění ledvin, Klotho

KLÍČOVÉ BODY

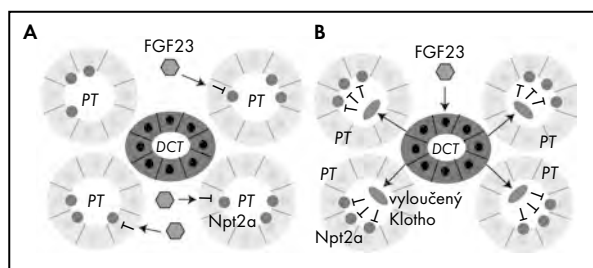
- Rodina membránových proteinů Klotho působí jako nezbytný koreceptor pro endokrinní FGF.
- Protein Klotho tvoří komplexy s receptory pro FGF a zvyšuje jejich selektivní afinitu vůči FGF23, jenž je fosfaturickým hormonem odvozeným z kostí.
- Extracelulární doména Klotho prochází odštěpením ektodomény, je uvolňována do krve a moči a působí jako humorální faktor, jenž reguluje různé iontové kanály (TRPV5, ROMK1), Na-dependentní kotransportéry Pi (Npt2a, Npt3) a receptor II. typu pro transformující růstový faktor.
- Zvýšení koncentrace FGF23 v krvi, jež kompenzuje zvýšenou nálož pro exkreci Pi na jednotlivý nefron, spouští progresivní zhoršení exprese Klotho a urychluje progresi chronického onemocnění ledvin.

Department of Pathology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

Klotho in health and disease

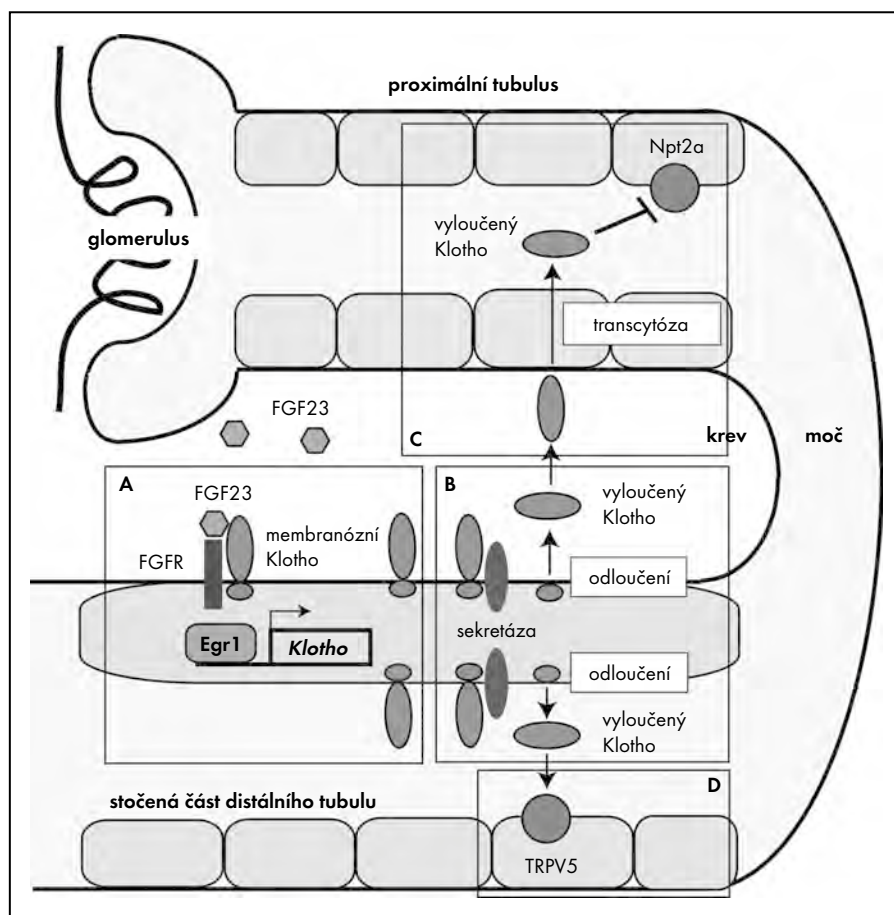
Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:362–368

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRAZEK 1. Dva pravděpodobné mechanismy, jimiž FGF23 suprimuje reabsorpci Pi: **A:** FGF23 suprimuje Npt2a u jednotlivých buněk proximálního tubulu (PT) přímým působením na PT; **B:** FGF23 působí na DCT, aby došlo k uvolnění parakrinního faktoru (vyloučený Klotho), jenž prochází lumen PT, aby zároveň „uzavřel“ všechny Npt2a v PT.

DCT (distal convoluted tubule) – stočená část distálního tubulu; Npt2a – Na-dependentní kotransportér Pi II. typu



OBRÁZEK 2. Intrarenální parakrinní systém, který zprostředkuje Klotho-dependentní fosfaturickou aktivitu FGF23
 FGFR – receptor pro FGF; Npt2a – Na-dependentní kotransportér Pi II. typu; TRPV5 – transient receptor potential cation channel, subfamily Vanilloid, member 5

Renální intersticiální fibróza – mechanismy a hodnocení

Alton B. Farris^a a Robert B. Colvin^b

Účel přehledu

Tubulointersticiální poškození ledvin je komplexním jevem, který se týká mnoha nezávislých a vzájemně se překrývajících buněčných a molekulárních drah, přičemž poslední dráhu představuje renální intersticiální fibróza a tubulární atrofie (IFTA). K hodnocení IFTA máme k dispozici několik způsobů.

Nové poznatky

Buňky uplatňující se v tomto procesu zahrnují tubulární epitelové buňky, fibroblasty, fibrocyty, myofibroblasty, monocyty/makrofágy a žírné buňky s komplexními a dosud ne zcela definovanými interakcemi na úrovni buňka–molekula. Uplatňuje se zde rovněž mnoho molekulárních mediátorů, zahrnujících dráhy transformujícího růstového faktoru β (transforming growth factor β , TGF β), kostního morfogenetického proteinu (bone morphogenetic protein, BMP), trombocytárního růstového faktoru (platelet-derived growth factor, PDGF) a hepatocytárního růstového faktoru (hepatocyte growth factor, HGF). Nedávno provedený výzkum umožnil nahlédnout na některé z těchto buněčných a molekulárních drah. K hodnocení závažnosti chronického onemocnění je stěžejní patologické hodnocení IFTA; k posuzování IFTA se však používají různé metody. Většina hodnotících metod je založena na patologem prováděném hodnocení speciálních barvení, jako jsou trichrom a Sirius red, a na imunohistochemických vlastnostech kolagenu III. typu. U vizuálního hodnocení patologem se může vyskytovat intraindividuální nebo interindividuální variabilita, nicméně některé metody využívají výpočetní morfometrii, avšak dosud není stanoven jasný konsensus ohledně nejlepší metody.

Souhrn

IFTA je výsledkem spolupůsobení různých buněčných typů a molekulárních drah. Názory na nejvhodnější způsob kvalitativního a kvantitativního hodnocení IFTA se různí.

Klíčová slova

epiteliální/mezenchymální přeměna, fibróza ledvin/renální fibróza, morfometrie, myofibroblast

KLÍČOVÉ BODY

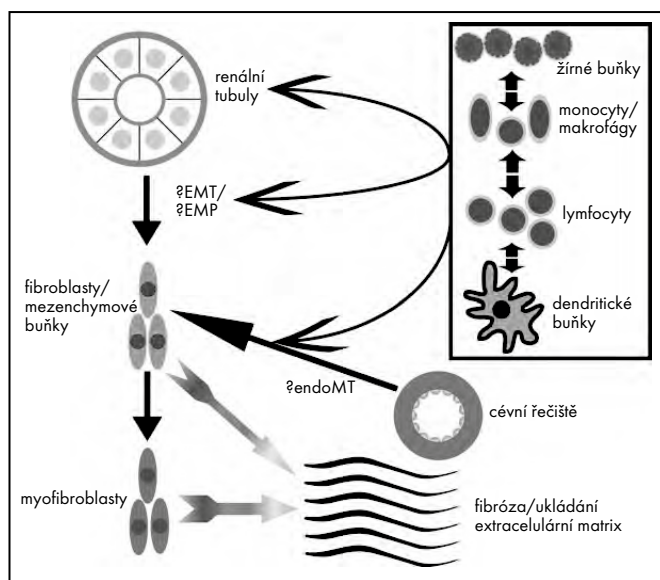
- Vznik intersticiální fibrózy a tubulární atrofie je výsledkem působení komplexního buněčného a molekulárního prostředí, jež se podílí na tvorbě extracelulární matrix.
- V tomto procesu se uplatňují četné molekulární mediátory, k nimž patří dráhy transformujícího růstového faktoru β (TGF β), kostního morfogenetického proteinu (BMP), trombocytárního růstového faktoru (PDGF), hepatocytárního růstového faktoru (HGF) a důležité buňky, jako jsou epitelové buňky, fibroblasty, myofibroblasty, fibrocyty, endotelové buňky, lymfocyty, monocyty/makrofágy, dendritické buňky a žírné buňky.
- U epitelových a endotelových buněk může dojít k přeměně na mezenchymové buňky; nicméně výzkum svědčí spíše o fenotypové změně než o skutečné změně buněčného typu.
- Současné genomické postupy odhalily v procesu tvorby fibrózy vzájemnou souhru molekulárních a buněčných faktorů, zahrnující i uplatnění lymfocytů, jež prokazuje vzájemný vztah mezi „omikami“ a „ózy“ (fibróza).
- Hodnocení fibrózy zahrnuje četné vizuální a morfometrické metody, přičemž mnohé z nich korelují s renálními funkcemi, avšak dosud neexistuje jasný konsensus ohledně nejvhodnější hodnotící metody.

^a Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia, a ^b Pathology Service, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

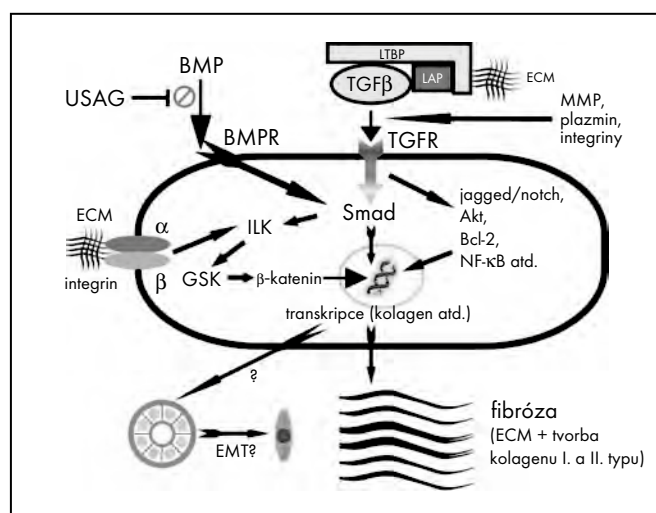
Renal interstitial fibrosis: mechanisms and evaluation

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:289–300

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



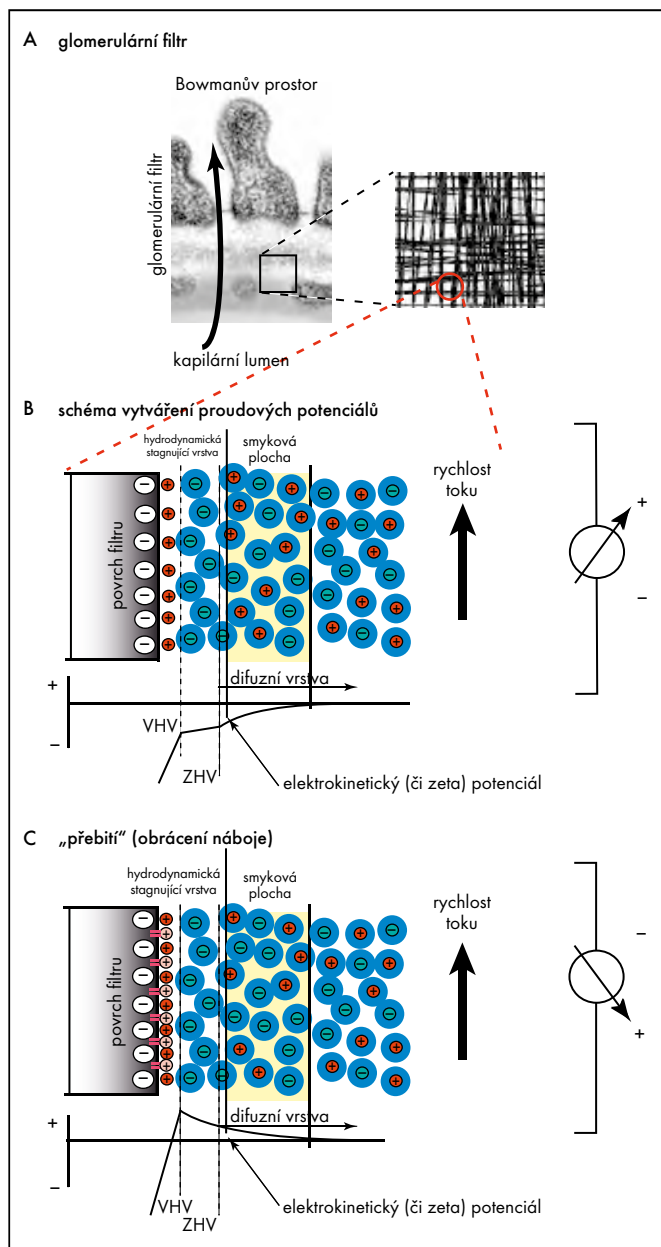
OBRAZEK 1. Buněčné mediátory fibrózy. Buňky účastní se fibrózy zahrnují renální tubuly, renální cévní řečiště a zánětlivé buňky, včetně lymfocytů, monocytů/makrofágů, žírných buněk a dendritických buněk. Renální tubuly přinejmenším podstupují změny, které umožňují přeměnu epiteliálního fenotypu na fenotyp mezenchymální (epithelial-to-mesenchymal phenotype, EMP) a pravděpodobně se účastní i procesu přeměny epitelových buněk na buňky mezenchymové (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT). Endotel se pravděpodobně účastní procesu přeměny endotelových buněk na buňky mezenchymové (endoMT). Důkazy potvrzují spoluúčast zánětlivých buněk v obou procesech – EMT/EMP i endoMT. Fibroblasty/mezenchymové buňky zprostředkují tvorbu fibrózy a ukládání extracelulární matrix a rovněž jsou schopny přeměny na fenotyp myofibroblastů, vedoucí k další tvorbě fibrózy a ukládání extracelulární matrix.



OBRAZEK 2. Důležité molekulární mediátory fibrózy. Transformující růstový faktor β (transforming growth factor β , TGF β) je uvolňován prostřednictvím interakce mezi extracelulární matrix (ECM) a matrixovými metaloproteinázami (MMP), plazminem a integrinem; když je TGF β uvolněn z inhibice latentním proteinem vázajícím TGF β (latent TGF- β binding protein, LTBP) a peptidem LAP (latency-associated peptide), váže se na receptor transformujícího růstového faktoru (transforming growth factor receptor, TGF β R), přičemž aktivuje intracelulární signály, jako jsou dráhy Smad, jagged/notch, Akt, Bcl-2 a NF- κ B atd. Ty vedou k buněčné transkripci, jež v konečném důsledku vyúsťuje do tvorby kolagenu a ECM a pravděpodobně způsobuje přeměnu epitelových buněk na buňky mezenchymové (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT). Smad rovněž působí na kinázu spojenou s integrinem (integrin-linked kinase, ILK), jež prostřednictvím kinázy syntázy glykogenu (glycogen synthase kinase, GSK) vede k tvorbě β -kateninu, který přestupuje do jádra a spouští transkripci. Integriny [typicky s komponentami α a β (např. integrinem $\alpha 5\beta 6$)] také podobným způsobem působí prostřednictvím ILK. Kostní morfogenetický protein (bone morphogenetic protein, BMP) při vazbě na receptor BMP (BMPR) rovněž působí prostřednictvím Smad; tento proces je inhibován proteinem 1 obsahujícím doménu sklerostinu [známého také jako USAG-1 (uterine sensitization-associated gene 1)].

(Obrázek upraven podle: Boor P, Ostendorf T, Floege J. Renal fibrosis: novel insights into mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:643–656; Blattner SM, Kretzler M. Integrin-linked kinase in renal disease: connecting cell-matrix interaction to the cytoskeleton. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:404–410; Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1–12.)

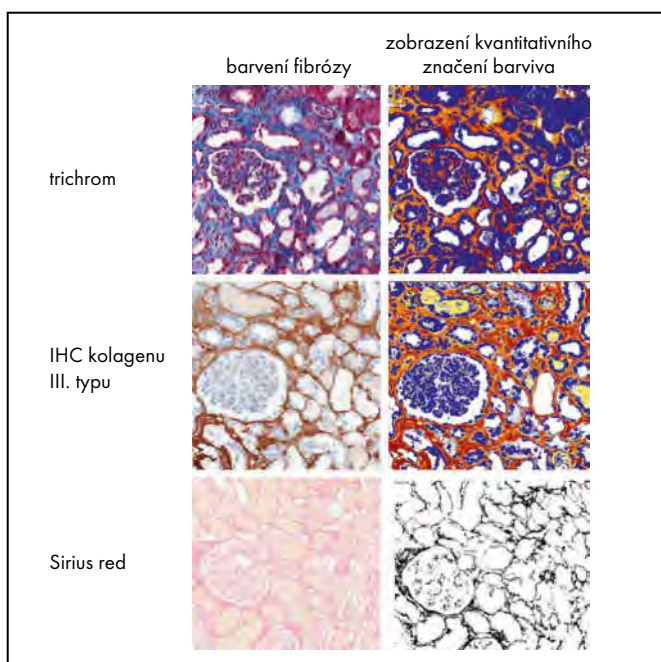
OBRAZEK 3 je na protější straně.



Funkce glomerulární filtrační bariéry – nové koncepty

Ralf Hausmann, Martin Grepl, Volker Knecht a Marcus J. Möller

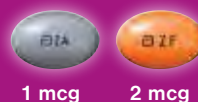
OBRÁZEK 2. A: Elektronová mikrofotografie glomerulární filtrační bariéry: Filtrát prochází extracelulárně kolem fenestrováných endotelových buněk s jejich glykokalyxem, kolem glomerulární bazální membrány (GBM) a výběžků podocyť s fenestrovanou membránou (šipka). Endoteliální glykokalyx a GBM se skládají ze spleti vetkaných makromolekul, které nesou pevně vázané negativní náboje (zvětšeno vpravo). Filtrát prochází kolem povrchu těchto vláken (zvětšeno v B a C). **B:** Zjednodušený model proudových potenciálů: Iontová tekutina prochází tangenciálně podél povrchu filtru odspodu navrch (velká šipka). První opačně nabitá iontová vrstva (vnitřní Helmholtzova vrstva, VHV) se pevně váže k negativně nabitému povrchu filtru, čímž částečně neutralizuje negativní náboje (lokální potenciály jsou načrtnuty dole). Následně je vytvořena druhá vrstva opačně nabitých iontů (zevní Helmholtzova vrstva, ZHV). Jakmile dojde k oslabení elektrostatických sil, může docházet k hydrataci iontů (modré halo). Lokální potenciál slábne jen málo a zůstává negativní. Za ZHV začíná difuzní plocha, v níž čisté iontové vrstvy již nejsou. Místní potenciál je stále negativní, což vede k akumulaci kationtů v oblasti vyznačené žlutě. Je zabráněno tangenciálnímu pohybu tekutiny blízko povrchu filtru (z důvodu zvýšené hydrodynamické viskozity v blízkosti povrchu filtru). Nicméně v určité vzdálenosti od povrchu filtru (smyková plocha) už je pohyb kapaliny možný. Ve žlutě vyznačené oblasti, kde je lokální potenciál stále negativní, takže je zde vyšší množství kationtů a je možný pohyb kapaliny, se tvoří proudový potenciál. **C:** K „přebíh“ neboli obrácení náboje může dojít, když se další opačně nabité ionty (vyznačené oranžově) váží v oblasti VHV (jinými, ne čistě coulombovskými vazbami), což vede k obrácení potenciálu v oblasti elektricky aktivní části difuzní vrstvy (žlutě vyznačená oblast), takže malé anionty procházejí filtrem rychleji.



Renální intersticiální fibróza – mechanismy a hodnocení

Alton B. Farris a Robert B. Colvin

OBRÁZEK 3. Morfometrie fibrózy. Zobrazena jsou barviva používaná k hodnocení fibrózy, včetně trichromu, imunohistochemie kolagenu III. typu (IHC) a barviva Sirius red (vlevo) se zobrazením jejich odpovídajícího kvantitativního značení (vpravo). Barvení Sirius red poskytl dr. Paul Grimm.



ZEMPLAR® TOBOLKY
pro pacienty s CKD* a SHPT**



Pokrok v prevenci a léčbě sekundární hyperparatyreózy



- Selektivní
- Účinný
- Odlišný



Zkrácená informace o léčivém přípravku:

Zemplar 1 µg tobolek, Zemplar 2 µg tobolek, Zemplar 4 µg tobolek

Složení: Paricalcitolum 1, 2 nebo 4 µg v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu při chronické renální insuficienci a chronickém renálním selhání u pacientů na dialýze. **Dávkování: Chronická renální insuficience:** Přípravek se buď užívá jednou denně nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den. **Úvodní dávka:** odvodí se podle výchozích hladin iPTH. Při hladině iPTH ≤ 500 pg/ml: 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. Při iPTH > 500 pg/ml: 2 µg denně nebo 4 µg třikrát týdně. **Titrační dávky:** vždy dle vztahu k výchozím hodnotám iPTH. 1) **stejná a zvýšená hladina nebo snížení o < 30%:** přidat 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. 2) **snížení o ≥ 30% až ≤ 60%:** bez úprav dávky. 3) **snížení iPTH o > 60% či iPTH < 60 pg/ml:** snížit o 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. **Chronické renální selhání:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den. **Úvodní dávka:** vypočte se podle výchozích hladin iPTH (v pg/ml)/ 60 až do maximální úvodní dávky 32 µg. **Titrační dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se vzorec: Titrační dávka (µg) = aktuální hladina iPTH (pg/ml)/60. Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia > 11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin Ca x P > 70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) nebo iPTH ≤ 150 pg/ml je třeba snížit dávku o 2-4 µg oproti dávce vypočtené dle neaktuálnějšího iPTH/60. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na paricalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkoobratovému metabolickému kostnímu onemocnění. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vazáče fosfátů, je vhodné snížení jejich dávek. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S paricalcitolem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitamínu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti (inhibice cytochromu P450). **Těhotenství a kojení:** Potenciální riziko u lidí není známo, proto nesmí být užíván, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je paricalcitol vylučován do lidského mateřského mléka, při podávání kojícím ženám je nutno vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem pro ženu. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji: závratě, průjem, akné a pruritus, hyper- a hypokalcémie, snížení chuti k jídlu, méně často: zácpa, sucho v ústech, přecitlivělost, svalové křeče. **Předávkování:** Léčba spočívá v snížení dávky přípravku až přerušení léčby, je nutná dieta se sníženým přísunem kalcia a vysazení kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blister, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** Abbott Laboratories s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C, Zemplar 4 µg: 56/004/08-C. **Datum poslední revize textu:** 02.06.2010. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. *Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku.* Abbott Laboratories, s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6. Tel.: 267 292 111, fax: 267 292 100, www.abbott.cz

*CKD – chronické onemocnění ledvin
**SHPT – sekundární hyperparatyreóza