

zřejmě, že proteinurie představuje klíčovou poruchu. Proteinurie musí být alespoň 3 g/24 h/m<sup>2</sup> (tzv. velká proteinurie).

Většinou se však pohybuje nad 5 g/den. Nefrotický syndrom je spojen s řadou často na sebe navazujících metabolických poruch, které lze obtížně ovlivnit, aniž bychom odstranili poruchu základní spojenou s velkou proteinurií (10).

Po stránce patofyziologické se v souvislosti s hypoproteinemií a hypalbuminemií mění (lehce zvyšuje) průtok krve ledvinami a glomerulární filtrace a mění se permeabilitní vlastnosti glomerulární membrány.

Při zvýšeném příjmu proteinů (či albuminu) se aktivuje celá kaskáda hormonů a vazoaktivních substancí, především dopamin, IGF-1 (insulin-like growth factor), angiotenzin II a NO. (Oxid dusnatý vzniká při metabolismu aminokyseliny ureového cyklu argininu. Je produkován cévními endoteliemi a hraje velmi významnou roli v regulaci cévního tonu, a tím průtoku krve ledvinou.)

Při významnější proteinurii jsou v závislosti na velikosti molekuly, ale i jejím elektrickém náboji (fyziologicky záporný elektrický náboj bazální glomerulární membrány při závažnějším poškození mizí) ztraceny především tyto bílkoviny (m.hm. 40–150 kD): albumin, transferin, vazebný protein pro vitamin D, ceruloplazmin, fibrinogen, protrombin, antitrombin III. Při závažné neselektivní proteinurii jsou ztraceny i velké molekuly, např. imunoglobuliny G, A, M ap.

## 1. Metabolismus albuminu

Albumin je klíčovým proteinem plazmy. Vzhledem ke své relativně malé molekulové hmotnosti a vysoké koncentraci v plazmě významně ovlivňuje onkotický tlak. Koncentrace albuminu nižší než 25 g/l bývá spojena s tvorbou otoků. Hypalbuminemie se sníženým onkotickým tlakem vede ke zvýšené transudaci tekutiny do intersticia spojené s volumovou kontrakcí plazmy a sekundární aktivací systému renin-angiotensin-aldosteron a s retencí sodíku. Při pokračující proteinurii a hypalbuminurii však nemůže být stabilizován objem cirkulující plazmy. Pozitivní feedback vede k další aktivaci RAA a další retenci sodíku. Retinovaný sodík a voda vstupují do intersticiálního prostoru. Tvorba otoků je tak přímo závislá na stupni hypalbuminemie. Retence sodíku a vody je pak důsledkem opakovaných kontrakcí plazmatického volumu. Snížená schopnost nefrotické ledviny vylučovat sodík je vedle zmenšení plazmatického volumu vyvolána i v porušené odpovědi na atrální natriuretický faktor (ANF).

## 2. Vliv proteinů a aminokyselin na renální hemodynamiku u nefrotického syndromu

Za 2–4 hodiny po podání proteinové suplementace (nad 1 g/kg) dochází ke zvýšení průtoku krve ledvinami a splanchnickou oblastí a zvyšuje se velikost glomerulární filtrace se současným zvýšením glomerulární permeability pro protein. Tento poznatek je znám z klinické praxe, kdy po podání zvýšeného příjmu bílkovin stoupá i proteinurie. Příjem proteinů tedy vyvolá tři nezávislé procesy, které významně ovlivňují hladinu albuminu u nemocných s nefrotickým syndromem:

a) zvýšení syntézy proteinů při dodání potřebného množství nezbytných aminokyselin,

b) zvýšení katabolismu albuminu vedoucí k jeho snížení a tvorbě dusíkatých katabolitů,

c) zvýšení močových ztrát, akcentace proteinurie.

Lze tedy souhrnně říci, že samotné zvýšení příjmu proteinů v dietě nezaručuje zvýšení hladiny albuminu, či dokonce u některých pacientů může vést k jejímu dalšímu snížení. (Navíc si musíme být vědomi dlouhodobě nepříznivého účinku zvýšeného příjmu proteinů na renální hemodynamiku spojeného s intraglomerulární vazodilatací a hypertenzí a aktivací růstových faktorů podporujících spolu s angiotenzinem II fibrotizační procesy.)

Podobné efekty lze zaznamenat po podání infuze aminokyselin, i když zde významně závisí na složení jednotlivých aminoroztoků. Např. infuze obsahující aminokyseliny s rozvětveným řetězcem nevedou ke zvýšení glomerulární filtrace a průtoku krve ledvinou, zatímco infuze obsahující arginin způsobují výrazné změny v renální hemodynamice. Proto také výsledný hemodynamický efekt podané bílkoviny více závisí na jejím složení, než na příjmu solutu či dusíku.

Zvýšený příjem proteinů a jejich výsledný efekt je také spojen se změnami hormonálních aktivit. Zvyšuje se sekrece glukagonu, růstového hormonu, kortikosteroidů, dopaminu a ovlivňuje i renin-angiotenzin-aldosteronový systém, který zpětně stimuluje sekreci prostaglandinů. Zvýšená sekrece glukagonu se zdá nezbytnou pro zvýšení GFR a průtok krve ledvinou, které následuje zvýšení příjmu proteinů.

Angiotenzin II podaný exogenně stejně jako jeho endogenní účinek vede ke zvýšení glomerulární permeability pro makromolekuly. Nálezy studií prokazující snížení proteinurie po podání inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE), resp. AT1 receptorů podporují závěry, že angiotenzin II je významný hormonální mediátor ovlivňující glomerulární permeabilitu ve vztahu ke zvýšenému příjmu proteinů.

ACE inhibitory jsou ovšem relativně nespecifické, protože neblokují pouze tvorbu angiotenzinu II, ale také blokují enzymy nezbytné pro degradaci kininů. Jejich farmakologický účinek může být zřejmě vyvolán jak snížením tvorby angiotenzinu II, tak zvýšením kininů.

## 3. Nefrotický syndrom a tkáňové proteiny

V experimentálních studiích bylo ukázáno, že přísně nízkobílkovinná dieta (8,5 % kaseinu v denním příjmu) vedla u kryš s nefrotickým syndromem s úbytkem svalové hmoty a zpomalení růstu ve srovnání s příjmem vysokým (40 % kaseinu v denním příjmu). U nemocných s nefrotickým syndromem není často jednoduché odhalit úbytek svalové hmoty vzhledem k přítomným otokům. Navíc, jak již bylo zmíněno, zvýšený příjem proteinů je spojen s akcentací proteinurie, zvýšením tvorby proteinových katabolitů a dlouhodobě akcelerací progresu renální insuficience. Za situace výrazných ztrát viscerálních proteinů však stoupá jejich tvorba v játrech s cílem především udržet koloidně osmotický tlak plazmy. Vedle zvýšené syntézy albuminu však stoupá i tvorba dalších jaterních proteinů, především apolipoproteinů a prokoagulačních faktorů, což ve svých důsledcích vede k rozvoji hyperlipoproteinemie a zvýšené tvorbě trombóz.