

energie spotřebuje hladovějící organismus za jeden den. Maximální množství energetických zásob je tedy uloženo v tukové tkáni, a to v podkožní a viscerální oblasti. U neobézního jedince tvoří tukové zásoby asi 15 kg, což odpovídá energetické zásobě 567 MJ. Teoreticky jde o zásobu energie pro 90 dní hladovění (za předpokladu adekvátního příjmu proteinů, minerálů, vitaminů a ostatních složek výživy). Během katabolismu se využívají jako zdroj energie i bílkoviny. Protože bílkoviny nejsou uloženy v organismu v zásobní formě, ztrácejí se ze struktur, které mají funkční charakter: jde především o svalovou tkáň, ale rovněž se snižuje hmotnost střeva a ostatních vnitřních orgánů. Ztráta více než 30 % tělesných bílkovin může být spojena s významnou poruchou svalové funkce, ventilace a selháním imunitního systému.

Reakce organismu na nestresové a stresové hladovění

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

Sirolimus v terapii polycystické choroby jater

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

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

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

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

objem cystických jater zvětšil ($+14,13 \pm 0,09\%$, $p = 0,009$). Dále byla pozorována přímá závislost (ale statisticky nevýznamná) mezi dobou podávání sirolimu a zmenšením objemu jater ($r = -0,452$, $p = 0,12$). Mezi oběma větvemi nebyl významný rozdíl v redukci objemu polycystických ledvin (sirolimová větev: $14,76 \pm 0,08\%$ – pravá ledvina, $15,03 \pm 0,08\%$ – levá ledvina versus nesirolimová větev: $10,9 \pm 0,06\%$ – pravá ledvina, $9,0 \pm 0,06\%$ – levá ledvina). Dále byla zjištěna výrazná aktivace mTOR a jeho efektorů v epiteliích z jaterních cyst pacientů s polycystickou chorobou ledvin autosomálně dominantního typu.

Zvětšený objem cystických jater nevede ke zhoršení hepatálních funkcí, přesto významně přispívá k morbiditě a mortalitě pacientů s polycystickou chorobou ledvin autosomálně dominantního typu nebo izolovanou polycystickou chorobou jater. Terapeutické režimy obsahující sirolimus vypadají jako velmi nadějná léčebná volba pro pacienty s těžkou polycystózou jater. Redukce objemu jaterních cyst by mohla alespoň u části pacientů s těžkou polycystózou jater zmírnit subjektivní obtíže pacientů plynoucí z velkého objemu polycystických jater a často i polycystických ledvin bez nutnosti použití invazivních chirurgických řešení.

■ KOMENTÁŘ MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Polycystická choroba jater (PCJ) se nachází u více než 50% pacientů s polycystickou chorobou ledvin autosomálně dominantního typu do 50 let. Polycystická choroba jater se může vyskytovat i bez cystického postižení ledvin. Za izolovanou polycystickou chorobu jater jsou zodpovědné mutace v genech PRKCSH (kóduje hepatocystin, který působí jako regulační podjednotka glukosidázy II) a Sec63 (reguluje translokaci proteinů v endoplazmatickém retikulu). Mutace v těchto genech byly zjištěny jak u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou ohledně polycystózy jater, tak u pacientů bez pozitivní rodinné anamnézy s těžkou jaterní cystózou (více než 20 cyst na ultrazvuku) (Waanders et al., 2006).

Jaterní cysty vznikají fokální proliferací biliárních kanálek a proliferací peribiliárních žlázek. V další proliferaci cyst se uplatňuje neovaskularizace, poškozená interakce mezi buňkou a extracelulární matrix. Sekrece tekutiny do jaterních cyst je podobně jako u renálních cyst zprostředkována cAMP.

Akutně může u polycystické choroby jater dojít ke krvácení do cyst, ruptuře a infekci cyst. Chronické obtíže pacientů s polycystickou chorobou jater jsou způsobeny masivně zvětšenými polycystickými játry a vedou k břišnímu diskomfortu, bolestem břicha, dušnosti, malnutrici a příznakům plynoucím z portální hypertenze. Tlak na dolní dutou žílu může přispívat k hypotenzii během hemodialýzy. Pacienti s izolovanou polycystickou chorobou jater mají většinou více cyst v masivně zvětšených játrech. Přesto pacienti s polycystickou chorobou jater v rámci polycystické choroby ledvin autosomálně dominantního typu mají těžší průběh onemocnění v důsledku jaterního postižení a dalších extrarenálních projevů PCHLAD (Arrazola et al., 2006; Hoevenaren et al., 2007).

Mezi terapeutická opatření patří invazivní metody, jako aspirace obsahu cyst s následnou sklerotizací, fenestrace cyst, jaterní resekce, selektivní embolizace jaterních arterií a v neposlední řadě transplantace jater (Arnold et al., 2005).

Sirolimus představuje imunosupresivum s antiproliferačními a antifibrotickými účinky. Polycystin-1, genový produkt PKD1 genu, je ve spojení s fosfatidylyltyrosinkinázou mTOR a tuberinem, jehož změny jsou zodpovědné za tuberózní sklerózu. m-TOR ovlivňuje nejen proliferaci buněk, ale i kaspázami zprostředkovanou apoptózu buněk, která je zintenzivněna u PCHLAD (Edelstein et al., 2008).

V uvedené malé retrospektivní studii vedl sirolimus ke zmenšení objemu jater, na rozdíl od tacrolimu, který naopak působil zvětšením objemu cystických jater. Ve větvi léčené tacrolimem bylo více žen, u kterých je popisován těžší průběh polycystické choroby jater, což mohlo mít negativní vliv tacrolimu na objem cyst jater. Na druhou stranu v uvedené studii měli muži v tacrolimové větvi větší objem cystických jater.

Již dříve byl popsán vliv sirolimu na zmenšení nativních cystických ledvin u pacientů s PCHLAD po transplantaci štěpu (Shillingford et al., 2006). Magnetická rezonance jako jediná zobrazovací metoda umožnila hodnocení změn objemu cyst a velikosti ledvin během relativně krátkého časového úseku (Chapman et al., 2008). Ve zmíněné studii bylo však popsáno pouze nevýznamné zmenšení objemu cystických ledvin u pacientů léčených sirolimem ve srovnání s pacienty léčenými tacrolimem. Tento malý rozdíl může být dán malým počtem pacientů ve studii. Dále jsou ledviny vystaveny až účinku metabolitů sirolimu na rozdíl od presystémového působení sirolimu na žlučový epitel. Dále selbané nativní polycystické ledviny mají snížený krevní průtok. Proto je možné, že ke zmenšení objemu polycystických ledvin je nutná vyšší dávka a delší doba podávání sirolimu než k redukci objemu polycystických jater.

Samozřejmě budou nutné další prospektivní studie ohledně podávání sirolimu s větším počtem pacientů s polycystózou jater a ledvin. Nyní probíhá recruitment pacientů s PCHLAD do klinické prospektivní studie se sirolimem ve Švýcarsku.

Literatura

- Arnold HL, Harrison SA. New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2569–2582.
- Arrazola L, Moonka D, Gish RG, et al. Model for end-stage liver disease exception for polycystic liver disease. *Liver Transplantation* 2006;12:S110–111.
- Chapman AB. New insights, treatments, and management strategies for ADPKD: Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease—insights from CRISP and HALT PKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3, in print.
- Edelstein CL. New insights, treatments and management strategies for ADPKD: Role of mammalian target of rapamycin and caspase inhibitors in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1000–1011, in print.
- Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, et al. Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver International* 2007; 28(2):264–270.
- Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The m-TOR pathway is regulated by polycystin-1 and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5466–5471.
- Tao Y, Kim J, Schrier RW, et al. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:46–51.
- Waanders E, te Morsche R, de Man RA, et al. Extensive mutational analysis of PRKCSH and SEC63 broadens the spectrum of polycystic liver disease. *Hum Mutat* 2006;27(8):830.
- Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, et al. Inhibitor of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:598–604.

Proteinurie při léčbě sirolimem u nemocných po transplantaci srdce

Aliabadi AZ, Pobanka E, Seebacher G, Dunkler D, Kammerstätter D, Wolner E, Grimm M, Zuckermann AO. Development of proteinuria after switch to sirolimus-based immunosuppression in long-term cardiac transplant patients. *Am J Transplant* 2008;8:854–861.

Léčba inhibitory kalcineurinu vedla ke zjevnému snížení výskytu akutních rejekcí a po transplantaci vitálních orgánů i k přežití pacientů. Bohužel, významně omezila přežití nemocných po transplantaci srdce tím, že dlouhodobé podávání inhibitorů kalcineurinu vedlo u 4–10% nemocných ke komplikacím spojeným s nezvratným selháním funkce ledvin. Nemocní po transplantaci srdce léčení hemodialýzou mají 4,5násobně vyšší riziko úmrtí než ostatní dialyzovaní nemocní.