

PROGRESE CHRONICKÝCH NEFROPATIÍ

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Chronická onemocnění ledvin progredují do terminálního selhání ledvin i po stabilizaci základního onemocnění. Mechanismus progresu stále není zcela jasný. Vedle glomerulární hypertenze může hrát roli i poškození tubulů a renálního intersticia v důsledku proteinurie a nebo přímé poškození podocytů. Progresi chronické renální insuficience lze zpomalit optimální kontrolou krevního tlaku a podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu či antagonistů angiotenzinu. Experimentální studie ukazují, že v některých případech lze např. podáváním BMP-7 nebo HGF dosáhnout i regrese glomerulosklerózy a zlepšení renální funkce.

Klíčová slova: renální insuficience, progres, regrese, glomerulární hyperfiltrace, glomeruloskleróza, intersticiální fibróza, proteinurie, podocyty.

PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Chronic kidney disease frequently progresses to end-stage renal failure even after the stabilization of the underlying renal disease. Mechanism of the progression still remains not completely elucidated. Except from glomerular hypertension both tubular and interstitial damage due to proteinuria and direct damage to the podocytes were suggested as potential culprits. Progression of chronic renal failure can be slowed down by the optimal control of the blood pressure and by the administration of angiotensin enzyme inhibitors and angiotensin antagonists. Experimental studies suggest that even regression of glomerulosclerosis and improvement of the renal function may be achieved, e. g. by the administration of BMP-7 or HGF.

Key words: renal failure, progression, regression, glomerular hyperfiltration, glomerulosclerosis, interstitial fibrosis, proteinuria, podocytes.

Interní Med. 2007; 9(12): 555–557

Chronická onemocnění ledvin mají od určité úrovně poklesu glomerulární filtrace (prakticky vždy při glomerulární filtraci < 0,5 ml/s) tendenci k různě rychlé progresi do terminálního selhání ledvin, a to i pokud je základní renální onemocnění stabilizováno (remise glomerulonefritidy, optimální metabolická kompenzace diabetu u diabetické nefropatie, dobrá kontrola systémového krevního tlaku u hypertenzní nefrosklerózy). Prospektivní randomizované klinické studie ukázaly, že lze progresi chronických nefropatií terapeuticky ovlivnit (zpomalit) normalizací krevního tlaku a podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a/nebo antagonistů angiotenzinu. Stále však zůstávají otevřené některé základní otázky:

Jaké jsou mechanismy progresu chronických nefropatií? Lze progresi jen zpomalit, nebo lze navodit i regres? Jaké jsou nové možnosti ovlivnění progresu?

Mechanismus progresu chronických nefropatií

Začátkem 80. let byla na základě experimentů s potkany s 5/6 nefrektomií formulována teorie o intraglomerulárním tlaku jako rozhodujícím faktoru progresu chronických nefropatií (4). Dle této (**hemodynamické**) teorie dochází v souvislosti s redukcí počtu fungujících nefronů v reziduálních nefronech ke kompenzatorním změnám charakterizovaným mj. dilatací aferentní arterioly a zvýšenou perfúzí glomerulů, jejímž důsledkem je hyperfiltrace, která zvyšuje glomerulární filtraci připadající na jednotlivý nefron. **Glomerulární hyperfiltrace** v reziduálních nefronech pomáhá udržovat celkovou glomerulární filtraci

na vyšší úrovni, než odpovídá počtu reziduálních nefronů, a v tomto směru jde o změnu adaptativní, důsledkem zvýšeného glomerulárního tlaku je ale zvýšená glomerulární permeabilita (klinicky se projevující **proteinurií**), **glomeruloskleróza** a další redukce počtu reziduálních nefronů. Vzniká tak bludný kruh vedoucí k postupnému zvyšování sklerotických glomerulů a progresi chronické renální insuficience do terminálního selhání ledvin.

Proteinurii a v experimentu i glomerulosklerózu bylo možno snížit snížením systémového krevního tlaku (16). V souladu s Brennerovou teorií bylo ale prokázáno, že snížit proteinurii a omezit glomerulosklerózu lze i bez změny systémového krevního tlaku zvýšením tonu aferentní arterioly (např. nízkoproteinovou dietou) nebo snížením tonu eferentní arterioly (podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu – 3). Na tyto časné experimenty navázaly klinické studie, které ukázaly, že podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu lze dosáhnout u diabetiků (12) i nediatetiků (14) výraznější redukce proteinurie a zpomalení progresu chronické renální insuficience než srovnatelným snížením krevního tlaku jinými léky.

Řada pozorování v 80. a 90. letech ale ukazovala, že z hlediska histologických změn v renálním parenchymu koreluje s progresí chronických nefropatií více než rozsah glomerulosklerózy rozsah **intersticiální fibrózy a atrofie tubulů**. Brennerova hemodynamická teorie byla tedy doplněna o představy, že u chronických nefropatií nedochází pouze k vazodilataci aferentních arteriol glomerulů, ale i vazodilataci cév renálního intersticia s následným přenesením (vysokého) systémového krevního tlaku

do intersticiálních kapilár s jejich progresivní obliterací a **ischemickou atrofií tubulů** (5). Bylo prokázáno, že poškozené tubulární buňky mohou uvolňovat řadu cytokinů, chemokinů a růstových faktorů, které přispívají k infiltraci intersticia leukocyty a stimulují proliferaci fibroblastů a vývoj fibrózy intersticia.

V průběhu 90. let se postupně formovala představa, že tubulární buňky nemusí být poškozovány jen hemodynamicky, ale že k jejich poškození mohou přispívat i molekuly profiltrované zvýšeně propustnými glomeruly. **Proteinurie** by tak nebyla jen markerem zvýšeného tlaku v glomerulech, ale přímo **mediátorem poškození tubulů** a následné fibrózy renálního intersticia (1, 23). Složky proteinurie, které by mohly být mediátory tubulárního poškození, však dosud nebyly uspokojivě definovány (složky komplementu, lysolecitin, aj.). Důležitou roli v patogenezi renální intersticiální fibrózy hraje také transdiferenciace poškozených tubulárních epitelových buněk do fibroblastů (EMT – epithelial mesenchymal transition – 8).

V posledních deseti letech byl hlavní zájem zaměřen na roli **podocytů** v progresi chronických nefropatií. Podocyty jsou terminálně diferencované buňky, které mohou hypertrofovat, ale (až na výjimky) se nedělí. Poškození podocytů, které provází většinu chronických progresivních neuropatií, má obvykle za následek úbytek podocytů (podocytopenie), vznikají úseky obnažené (podocyty nepokryté) glomerulární bazální membrány, které zvýšeně propouští bílkoviny. V těchto místech navíc vznikají **adheze** glomerulární bazální membrány k Bowmanovu pouzdru následované zprvu segmentální a posléze globální sklerotizací glomerulů. V místě adheze glo-

merulárních kapilár k Bowmanovu pouzdru dochází k průniku glomerulárního filtrátu do renálního intersticia, který stimuluje **fibrózu** v okolí sklerotizujícího glomerulu a atrofii přilehlého úseku tubulu (10, 11). Poškozené tubuly pak uvolňováním cytokinů, chemokinů a růstových faktorů stimulují další progresi intersticiální fibrózy.

Diskuze o mechanismech progresu chronických nefropatií nejsou dosud uzavřeny a pochopitelně není vyloučeno, že se na progresi mohou podílet všechny zmíněné mechanismy (glomerulární hypertenze, toxické poškození tubulů profiltrovanými makromolekulami při proteinurii a poškození podocytů s adhezemi, sklerotizací glomerulů). Tyto diskuze mají pochopitelně i praktický význam. Je např. renoprotektivní účinek antagonistů angiotenzinu důsledkem snížení glomerulárního tlaku v důsledku dilatace eferentní arterioly, nebo až redukce proteinurie (znamenalo by to, že bez redukce proteinurie nemůžeme renoprotektivní účinek vůbec očekávat, což alespoň v některých experimentálních modelech neplatí), nebo je závislý na přímém působení antagonistů angiotenzinu na AT1 receptor na podocytech? Máme se soustředit na studium tubulotoxických složek proteinurie a inhibici aktivace komplementu, nebo máme studovat především molekuly ovlivňující podocyty?

I když je po více než 20 letech zřejmé, že je Brennerova teorie příliš zjednodušenou představou o mechanismech progresu chronických nefropatií, sehrála v nefrologii velmi významnou pozitivní roli. Obrátila pozornost k progresi jako ovlivnitelnému fenoménu, identifikovala postupy, kterými lze progresi ovlivnit, a jejich účinnost byla posléze prokázána ve velkých klinických studiích.

Lze progresi chronických nefropatií jen zpomalit, nebo lze dosáhnout i stabilizace, event. i zlepšení renální funkce?

Progrese chronických nefropatií charakterizovaná glomerulosklerózou a intersticiální fibrózou se jeví jako ireverzibilní proces, který lze jen zpomalit, event. v optimálním případě zastavit. V posledních letech se ale hromadí doklady pro alespoň potenciální reverzibilitu i těchto pokročilých histologických změn (18).

U potkanů bylo v modelu 5/6 nefrektomie nebo nefropatie vyvolané podáním puromycinu aminonukleosidu prokázáno, že vysoké dávky inhibitorů angiotenzinu konvertujícího enzymu a spironolaktonu (event. i nízkoproteinová dieta) mohou vyvolat na glomerulárním tlaku nezávislou (ověřeno mikropunkčními studiemi) regresi již přítomné glomerulosklerózy (7), cévních změn i intersticiální fibrózy (2).

Předpokládá se, že regrese sklerózy souvisí s poklesem inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1) a tkáňového inhibitoru metaloproteináz (TIMP), a tedy pravděpodobně s usnadněním

degradace akumulované extracelulární matrix. Poklesu PAI-1 lze dosáhnout podáváním inhibitorů angiotenzinu konvertujícího enzymu nebo antagonistů angiotenzinu. Regrese glomerulosklerózy je spojena s poklesem zvýšeného počtu mesangálních a endotelových buněk a obnovou kapilárního řečiště, které lze příznivě ovlivnit také exogenním podáváním vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF-A), který je normálně tvořen podocyty a jehož tvorba je při poškození podocytů u glomerulosklerózy snížena. Antagonisté angiotenzinu také zvyšují tvorbu VEGF podocyty.

Potenciální regrese glomerulosklerózy má ale také své meze a nelze s ní zřejmě počítat v glomerulech s více než 50 % sklerózou. Regrese glomerulosklerózy byla prokázána i u lidí, u pacientů s diabetickou nefropatií po transplantaci pankreatu (6).

V posledních letech je věnována velká pozornost renoprotektivním účinkům BMP-7 (bone morphogenetic protein-7), který působí jako antagonist hlavního profibrogenního cytokinu TGFβ. V experimentálních modelech lze podáváním BMP-7 dosáhnout regrese intersticiální fibrózy indukované TGFβ. BMP-7 také blokuje přeměnu poškozených tubulárních buněk v intersticiální fibroblasty (epithelial mesenchymal transition – viz výše). Aktivita BMP-7 je kontrolována řadou antagonistů (např. gremlinu, nogginu, USAG-1). Příčinou progresu chronických nefropatií tak může být i snížená aktivita BMP-7 v důsledku zvýšené exprese jejich antagonistů (22). Účinky TGFβ antagonizuje (blokuje vstup intracelulárních efektorů TGFβ Smad 2/3 do buňky) i růstový faktor pro hepatocyty (HGF – hepatocyte growth factor – 13).

Cílem léčby progresivních chronických nefropatií by tedy nemělo být jen zpomalení progresu, ale i remise onemocnění (stabilizace renální funkce), event. regrese glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy s potenciálním zlepšením renální funkce. Je zřejmé, že časnější intervence má větší šanci než intervence pozdní.

Jaké jsou nové možnosti ovlivnění progresu chronických nefropatií?

Kromě vysokých dávek inhibitorů angiotenzinu konvertujícího enzymu a antagonistů angiotenzinu připadá v úvahu jejich kombinace, event. podávání spironolaktonu. Jako potenciálně nadějná se jeví i biologická terapie (např. podávání rekombinovaného VEGF). Není vyloučeno, ale ani dostatečně potvrzeno, že lze progresi chronické renální insuficience zpomalit léčbou statiny.

Přesvědčivý doklad o vyšší účinnosti léčby kombinací inhibitorů angiotenzinu konvertujícího enzymu a antagonistů angiotenzinu ve srovnání s monoterapií přinesla studie COOPERATE (17). U pacientů s IgA nefropatií snížila kombináční léčba losartanem

a trandolapilem ve srovnání s monoterapií každým z těchto léků přes srovnatelnou kontrolu krevního tlaku riziko zdvojnásobení sérového kreatininu nebo vývoje terminálního selhání ledvin o 62 %.

Zkušenosti s podáváním vysokých dávek inhibitorů ACEI nebo antagonistů angiotenzinu jsou zatím minimální (9) a většinou se zaměřovaly jen na ovlivnění krevního tlaku a proteinurie. Již nyní lze ale zdůraznit, že tyto vysoké dávky (např. 40 mg enalaprilu nebo 900 mg irbesartanu) jsou překvapivě dobře tolerovány. Nedostatečné zkušenosti jsou i s podáváním spironolaktonu (19). Problémem podávání vysokých dávek inhibitorů angiotenzinu konvertujícího enzymu či antagonistů angiotenzinu, jejich kombinace, event. kombinace s nízkými dávkami spironolaktonu může být u pacientů s chronickou renální insuficiencí hyperkalémie.

Sekundární analýza studie CARE naznačila, že by příznivý vliv na zpomalení progresu chronické renální insuficience mohly mít i statiny (21). Ověření této představy by měla přinést právě probíhající rozsáhlá prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie SHARP.

Do budoucna je pravděpodobné a v experimentu již bylo ověřeno, že maximálního efektu na progresi bude možno dosáhnout postupy, které budou jednotlivé výše popsané intervence kombinovat (např. kombinace inhibitorů angiotenzinu konvertujícího enzymu, antagonistů angiotenzinu a statinů). Efekt takových intervencí ale bude rovněž nutno ověřit prospektivními randomizovanými studiemi.

Jedním z mechanismů renoprotektivního účinku inhibitorů angiotenzinu konvertujícího enzymu i antagonistů angiotenzinu může být inhibice tvorby fibrogenního cytokinu TGFβ (20). Expresi genu pro TGFβ lze v experimentu inhibovat také např. podáváním pyrolimidazolových polyamidů (15). Do budoucna tak zůstává otevřená i možnost genové terapie progresivních nefropatií. Určité možnosti do budoucna nabízí i rekombinovaný BMP-7 nebo HGF, nebo agonisté receptoru pro BMP-7 či látky blokující antagonisty BMP (8).

I když přesný mechanismus progresu chronických nefropatií dosud neznáme, jde o ovlivnitelný, potenciálně i zvrátitelný proces. Nové terapeutické intervence a jejich kombinace by mohly významně přispět ke snížení incidence terminálního chronického selhání ledvin. Je přitom zřejmé, že kromě výrazného zvýšení kvality života nemocných by efektivní terapie vedoucí k zastavení progresu, či dokonce regresi chronických nefropatií, zřejmě znamenala prakticky vždy (i v případě biologické terapie) výraznou úsporu enormně vysokých nákladů na léčbu pacientů se selháním ledvin.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha
U nemocnice 2, 128 08 Praha 2
e-mail: vladimir.tesar@lf1.cuni.cz

Literatura

1. Abbate M, Remuzzi G. Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res.*, 1999; 22: 37–46.
2. Adamczak M, Gross ML, Krtil J, et al. Reversal of glomerulosclerosis after high-dose enalapril treatment in subtotally nephrectomized rats. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 2833–2842.
3. Anderson S, Rennke HG, Garcia, DL, Brenner BM. Short and long term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat. *Kidney Int.*, 1989; 36: 525–536.
4. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 1982; 307: 652–659.
5. Fine LG, Ong AC, Norman JT. Mechanisms of tubulo-interstitial injury in progressive renal diseases. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1993; 23: 259–265.
6. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 1998; 339: 69–75.
7. Fogo AB. Progression versus regression of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 281–284.
8. Iwano M, Neilson EG. Mechanism of tubulointerstitial fibrosis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004; 13: 279–284.
9. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int.*, 2003; 63: 1874–1880.
10. Kriz W, Elger M, Hosser H, et al. How does podocyte damage result in tubular damage? *Kidney Blood Press Res*, 1999; 22: 26–36.
11. Kriz W. Progression of chronic renal failure in focal segmental glomerulosclerosis: consequence of podocyte damage or of tubulointerstitial fibrosis? *Pediatr. Nephrol.*, 2003; 18: 617–622.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 329: 1456–1462.
13. Liu Y. Hepatocyte growth factor in kidney fibrosis: therapeutic potential and mechanism of action. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2004; 287: F7–F16.
14. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 939–945.
15. Matsuda H, Fukuda N, Ueno T, et al. Development of gene silencing pyrrole-imidazole polyamide targeting the TGF- β 1 promoter for treatment of progressive renal diseases. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 422–432.
16. Mogensen CE. Progression of nephropathy in long-term diabetics with proteinuria and effect of initial anti-hypertensive treatment. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1976; 36: 383–388.
17. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 117–124.
18. Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet*, 2001; 357: 1601–1608.
19. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68: 2829–2836.
20. Song JH, Cha SH, Lee HJ, et al. Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF- β in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2006; 21: 683–689.
21. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003; 14: 1605–1613.
22. Yanagita M. Modulator of bone morphogenetic protein activity in the progression of kidney diseases. *Kidney Int.* 2006; 70: 989–993.
23. Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glassock RJ, Brenner BM. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int.* 2004; 92 (Supl.): S76–S89.