

Dlouhodobý stres a chronické onemocnění ledvin

Příčin chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) může být mnoho a mohou se vzájemně kombinovat. Nejčastěji jde o důsledek či komplikaci jiných onemocnění, zejména arteriální hypertenze, diabetes mellitus nebo glomerulonefritidy. Mezi další příčiny chronického onemocnění ledvin patří například tubulointersticiální nefritida, polycystická nemoc ledvin, Alportův syndrom a další, především geneticky podmíněné poruchy ledvin. Významným faktorem, který může přispět k rozvoji CKD, patří dlouhodobý stres.

Patofyziologie chronického onemocnění ledvin

V úvodní fázi chronického onemocnění ledvin dochází k poškození ledvinné tkáně základním onemocněním (např. arteriální hypertenzí, diabetem mellitem apod.). V průběhu nemoci dochází k postupnému zániku funkčních nefronů. Reziduální nefrony zprvu procházejí adaptačními změnami (ke kterým patří například hypertrofie a dilatace aferentní arterioly, zvýšený průtok hyperfiltrace plazmy). Po poškození většiny nefronů (okolo 75 % až 85 %) dochází k tomu, že reziduální nefrony jsou vystaveny nadměrné metabolické zátěži, a nastávají u nich strukturální a metabolické změny, které vedou k rozvoji glomerulosklerózy a fibrotizaci v tubulointersticiu.

Výzkum souvislostí mezi stresem a funkcí ledvin

Jedním z faktorů, které mohou zvýšit riziko vzniku a progresu chronického onemocnění ledvin, je dlouhodobý stres. Stres je definován jako stav, při kterém působení environmentálních faktorů překračují adaptivní kapacitu jednotlivců natolik, že zvyšují riziko onemocnění. Přestože v oblasti nefrologie je problematika působení stresu dosud relativně málo prozkoumána, objevují se práce, které se zabývají touto problematikou především z hlediska vlivu stresu na rizikové faktory.^{1,2}

Několik studií přineslo důkazy, že stres je přímo spojen s rizikovými faktory CKD, jako je hypertenze.^{3,4} Že stres spojený se sociálními a ekonomickými negativními faktory má dopad na vývoj CKD a jeho progresi.⁵ Výzkum těchto souvislostí je obtížný, vzhledem k problému kvantifikace stresu. Stres je vícerozměrný koncept, pro jehož kvantifikaci byly vyvinuty různé metody, například škála vnímaného stresu (Perceived Stress Scale), která zachycuje míru, do jaké jsou vnímány jako stresující různé situace. Budoucí studie musí zahrnovat vícerozměrné stresové měření, aby bylo možno specifikovat vztah mezi stresem a vývojem a progresí CKD s větší přesností. Doposud nebyl vyvinut optimální komplexní biopsychosociální model souvislostí mezi stresovými faktory a vznikem a progresí CKD. Expozice sociálním, environmentálním a psychologickým stresovým faktorům je komplikovaný jev, který je prakticky nemožno modelovat v laboratorním prostředí.⁶ Existují však studie, které zkoumají vztah mezi stresem a patofyziologií některých rizikových faktorů a onemocnění, které přispívají k rozvoji CKD a jejich progresi.

Vliv hypertenze na vznik CKD

Jedním z patologických stavů, které přispívají ke vzniku chronického onemocnění ledvin, je hypertenze. Mnoho studií zkoumalo účinky stresu na krevní tlak, srdeč-

ní frekvenci a cévní reaktivitu.⁷⁻¹⁰ Obecně platí, že stres zvyšuje krevní tlak a srdeční frekvenci; cévní reaktivitu stres snižuje. Míra reakce kardiovaskulárního systému na stres je do značné míry ovlivněna řadou faktorů, například sociálně-ekonomickým postavením, pohlavím či etnicitou.¹¹⁻¹³ Zprostředkující mechanismy zahrnují aktivitu autonomního nervového systému, osu hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA), produkci zánětlivých cytokinů a endotelinu-A.^{14,15} Rozvíjejí se změny cévního endotelu, zvyšuje se krevní tlak. Významnější senzitivita a aktivita sympatického nervového systému by mohla vysvětlovat výraznější kardiovaskulární reakci u afroamerické populace.^{16,17} Souvislost mezi stresem, hypertenzí a vznikem CKD je zprostředkována autonomním nervovým systémem, protože renální sympatické nervy inervují všechny segmenty ledviny a nervové mechanismy regulují resorpci sodíku a vody.¹⁸ Dlouhodobé působení stresových faktorů ovlivňuje hypothalamus, s následnou stimulací osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny (HPA), vzniku sympatikotonie a rozvojem arteriální hypertenze. Významná je role katecholaminů, jejichž dlouhodobě zvýšená hladina vede k oxidativnímu stresu a poruše funkce endotelu, která přispívá ke vzniku hypertenze. Na zvýšenou hladinu katecholaminů mají vliv glukokortikoidy. Vychytávání noradrenalinu je inhibováno vlivem glukokortikoidů a tato regulace je součástí mechanismu interakce mezi osou HPA a

sympatikem. Glukokortikoidy hrají za fyziologického stavu v modulaci neuronálního vychytávání katecholaminů jen relativně malou roli, ale jejich vliv na extraneuronální vychytávání v situaci, kdy je neuronální systém vychytávání následkem dlouhodobé stresové reakce saturovaný, nabývá na významu. Zvýšení hladiny glukokortikoidů v plazmě vlivem dlouhodobého stresu přímo podmiňuje hladinu cirkulujících katecholaminů a zvyšuje jejich škodlivé účinky. V souvislosti vztahu kardiovaskulárních faktorů a CKD je třeba uvést, že u pacientů s CKD je snížena hladina hormonu renalázy. Renaláza je hormon produkovaný ledvinami, který moduluje funkci srdce a krevní tlak regulací katecholaminů. Deficit renalázy proto přispívá ke zvýšené sympatikotonii, a tím i ke kardiovaskulárním rizikům u pacientů s CKD.¹

Diabetes mellitus a CKD

Psychické stresory mohou přispívat ke vzniku chronického onemocnění ledvin i prostřednictvím jiných mechanismů. Jedním z nich je porucha glycidového metabolismu – diabetes mellitus. Toto onemocnění je v současné době hlavní příčinou závěrečného stadia CKD, označovaného jako selhání ledvin (end stage renal disease, ESRD).¹ Změny v ledvinách u diabetu postihují jak ledvinový glomerulus,

tak i tubulointerstiální oblast. V iniciálních stádiích diabetu se glomeruly zvětšují a s nárůstem filtrační plochy dochází i k vzestupu glomerulární filtrace. Později dochází ke ztlušťování bazální membrány a expanzi oblasti mezangia. Expanze mezangia způsobuje úbytek filtrační plochy a vede až ke skleróze glomerulů a jejich zániku. V tubulointerstiální oblasti dochází rovněž ke ztlušťování bazální membrány, tubulární atrofii, interstiální fibróze a cévním změnám.

Diabetes mellitus 2. typu je spojen s inzulínovou rezistencí. Je prokázáno, že k rozvoji inzulínové rezistence, diabetu, ale i obezity a metabolického syndromu přispívají environmentální stresory. Předpokládá se, že v etiopatogenezi těchto stavů hrají významnou roli změny v neuroendokrinním systému včetně osy HPA (např. zvýšená sekrece glukokortikoidů a dalších stresových hormonů), aktivace sympatiku a zvýšená produkce zánětlivých cytokinů.¹⁹⁻²⁴

Vliv stresu na matku: riziko pro plod

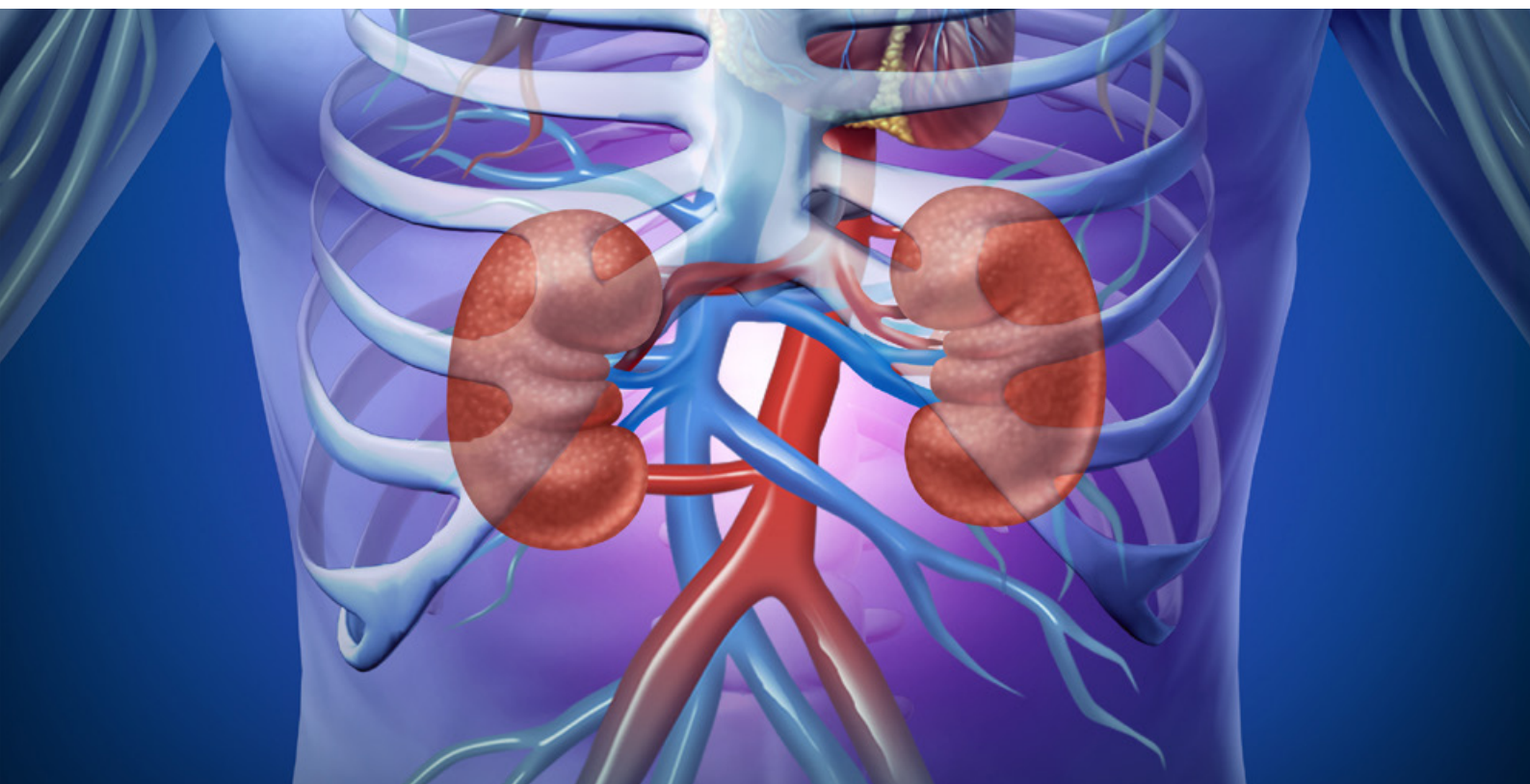
Faktorem, který může přispívat ke vzniku chronického onemocnění ledvin v dospělosti, je působení stresu na organismus matky během těhotenství. Stres významně ovlivňuje fyziologii dělohy. Tzv. Barkerova hypotéza předpokládá narušení fetálního

prostředí podvýživou vyvolanou stresem, která se promítá do vývoje plodu. Vývoj plodu je ovlivněn produkty osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny a dalšími produkty neuroendokrinního systému. Podvýživa vyvolaná stresem může zpomalit buněčné dělení způsobem, který nepříznivě ovlivňuje počet buněk v orgánech a vývoj celého plodu. Předpokládá se, že k tomu přispívají i další změny v okolí plodu, výsledkem může být nízká porodní hmotnost. Bylo prokázáno, že právě nízká porodní hmotnost je faktor, který přispívá k rozvoji metabolického syndromu, diabetu a chronického onemocnění ledvin v dospělosti.²⁵

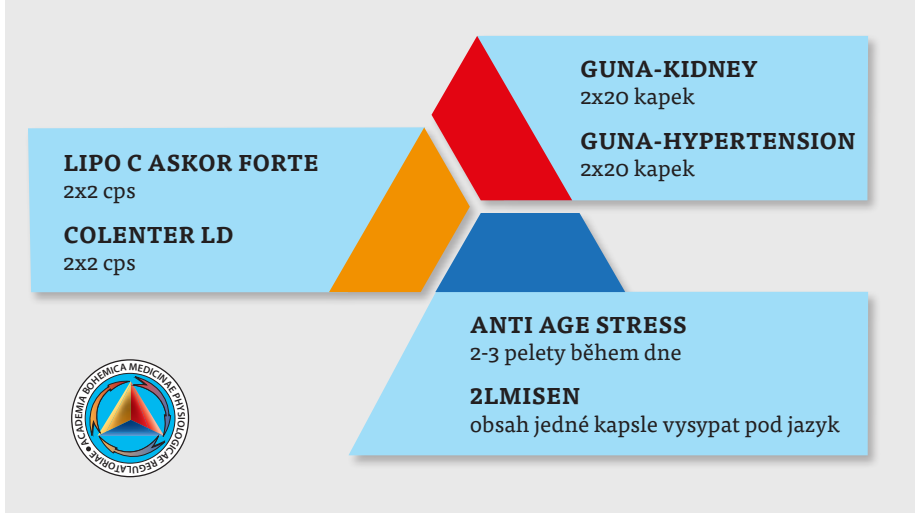
Nedávné studie také zkoumaly, do jaké míry ovlivňují vznik chronického onemocnění ledvin genetické faktory. Tato linie výzkumu například ukázala, že určité geny asociované s onemocněním ledvin se vyskytují častěji u Afroameričanů než u kavkazské rasy, např. gen MYH9 se ukázal v této souvislosti jako významný. Zdá se, že tento gen hraje významnou roli v progresi diabetu a selhávání ledvin.²⁶⁻²⁸ Výzkum v tomto směru pokračuje a tyto souvislosti budou postupně více zpřesňovány.

Závěr

Na vzniku chronického onemocnění ledvin se může významným způsobem podílet dlouhodobý stres. Pokud jde o mechanis-



DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL REDUKCE VLIVU STRESU NA LEDVINY



mus působení stresu na rozvoj CKD, hraje roli několik faktorů. Zásadní podíl má aktivace osy HPA a zvýšený tonus sympatiky. Opakované působení psychických stresorů zvyšuje aktivitu sympatického nervového systému, podporuje produkci glukokortikoidů a přispívá ke zvýšení hladin zánětlivých cytokinů. Tyto faktory přispívají ke změnám v cévním endotelu, vyšší prevalenci hypertenze, diabetu a vaskulárních onemocnění, tedy patologických změn, které patří k hlavním rizikovým faktorům vzniku chronického onemocnění ledvin. Patologické působení stresu na matku může způsobit určité změny u plodu, které predisponují pro vznik chronického onemocnění ledvin v pozdějším věku. Bylo zjištěno, že u pacientů s CKD jsou sníženy hladiny renální, která hraje roli v metabolizaci produktů sympatiky.²⁹⁻³⁰ Dlouhodobé působení psychického stresu má za následek nekontrolované zvýšení aktivity sympatického nervového systému, které přispívá ke vzniku CKD; a v situaci, kdy již došlo k rozvoji chronického onemocnění ledvin, pokles produkce renální dále stav pacienta zhoršuje tím, že zvyšuje sympatikotonii se všemi jejími následky. Tím se aktivuje jakýsi *circulus vitiosus*, který podporuje prohlubování tohoto závažného onemocnění.

Z uvedených etiopatogenetických souvislostí vyplývá, že základním prostředkem k prevenci vzniku chronického onemocnění ledvin je odstranění veškerých příčin, které vedou ke vzniku chronického stresu, ale i intermitentně, opakovaných stresových faktorů. U pacientů s rozvinutým chronickým onemocněním ledvin platí toto pravidlo v dvojnásobné míře. Léčba a prevence chronického onemocnění ledvin by měla vždy

zahrnovat zjištění individuálních stresových faktorů subjektivně vnímaných pacientem a následnou snahu o odstranění (či alespoň minimalizaci vlivu) těchto faktorů. Tak jako u jiných onemocnění, na jejichž vzniku se podílí stres, platí pravidlo, že užitečné jsou techniky pro adekvátní zvládnání stresu. ■

Literatura

- Bruce MA, Griffith DM, Thorpe Jr. RJ. Stress and the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;2:46-53.
- Bruce MA, Beech BM, Sims M, et al. Social environmental stressors, psychological factors, and kidney disease. *J Investig Med* 2009;57: 583-589.
- Brody M, Natelson B, Anderson E, et al. Task force 3: behavioral mechanisms in hypertension. *Circulation* 1987;76:195-1100.
- Theorell T, Kareseck RA. Current issues in relating psychosocial job strain and cardiovascular disease research. *J Occup Health Psychol* 1996;1:9-26.
- Seeman T, McEwan B. Impact of social environment characteristics on neuroendocrine regulation. *Psychosom Med* 1996;58:459-471.
- Glynn LM, Christenfeld N, Gerin W. Recreating cardiovascular responses with rumination: the effects of a delay between harassment and its recall. *Int J Psychophysiol* 2007;66:135-140.
- Kovach JA, Nearing BD, Verrier RL. Angerlike behavioral state potentiates myocardial ischemia-induced T-wave alternans in canines. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1719-1725.
- Lind L, Johansson K, Hall J. The effects of mental stress and the cold pressure test on flow-mediated vasodilation. *Blood Press* 2002;11:22-27.
- Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1-10.
- Williams JE, Nieto FJ, Sanford CP, et al. The association between trait anger and incident stroke risk: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2002;30:13-19.
- Clark R, Benkert RA, Flack JM. Large arterial elasticity varies as a function of gender and ra-

- cism-related vigilance in black youth. *J Adolesc Health* 2006;39:562-569.
- Harris CW, Edwards JL, Baruch A, et al. Effects of mental stress on brachial artery flow-mediated vasodilation in healthy normal individuals. *Am Heart J* 2000;139:405-411.
- Kop WJ, Verdino RJ, Gottdiener JS, et al. Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:742-749.
- Bhattacharyya MR, Steptoe A. Emotional triggers of acute coronary syndromes: strength of evidence, biological processes, and clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:353-365.
- Spieker LE, Hurlimann D, Ruschitzka F, et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation* 2002;105:2817-2820.
- Amerena J, Julius S. The role of the autonomic nervous system in hypertension. *Hypertens Res* 1995;18:99-110.
- Calhoun DA, Mutinga ML. Race, family history of hypertension, and sympathetic response to cold pressor testing. *Blood Press* 1997;6:209-213.
- DiBona GF. Neural control of the kidney: past, present, and future. *Hypertension* 2003;41(3 pt 2):621-624.
- Crook ED. Diabetic renal disease in African Americans. *Am J Med Sci* 2002;323:78-84.
- Auchincloss AH, Diez Roux AV, Brown DG, et al. Association of insulin resistance with distance to wealthy areas: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2007;165:389-397.
- Bruce MA, Sims M, Miller S, et al. One size fits all? Race, gender, and body mass index among U.S. adults. *J Natl Med Assoc* 2007;99:1152-1158.
- Diez Roux AV, Jacobs DR, Kiefe CI. Neighborhood characteristics and components of the insulin resistance syndrome in young adults: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Diabetes Care* 2002;25:1976-1982.
- Rosmond R. Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:1-10.
- Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun* 2003;17:350-364.
- Phillips DI, Jones A, Goulden PA. Birth weight, stress, and the metabolic syndrome in adult life. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:28-36.
- Hicks PJ, Staten JL, Palmer ND, et al. Association analysis of the ephrin-B2 gene in African-Americans with end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 2008;28:914-920.
- Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, et al. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 2008;40:1185-1192.
- Keene KL, Mychaleckyj JC, Leak TS, et al. Exploration of the utility of ancestry informative markers for genetic association studies of African Americans with type 2 diabetes and end stage renal disease. *Hum Genet* 2008;124:147-154.
- Luft FC. Renalase, a catecholamine-metabolizing hormone from the kidney. *Cell Metab* 2005;1:358-360.
- Xu J, Li G, Wang P, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest* 2005;115:1275-1280.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.