proLékaře.cz | 12.11.2026

Vliv statinů na podocyty u nefrotického syndromu

The effect of statins on podocytes in nephrotic syndrome

Peter Habara[1,3], Marie Claire Šmůlová[1], Pavla Fialová[1], Jan Krtil[2,3], Karolína Krátká[3], Ivan Rychlík[3]

[1]Centrální laboratoře, úsek klinické biochemie FNKV, Praha
[2]Ústav biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze
[3]I. interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

✉ **MUDr. Peter Habara** | peter.habara@gmail.com | www.fnkv.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 23. 9. 2019
Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii 9. 10. 2019

Abstrakt
Nefrotický syndrom je velmi často přítomen u glomerulonefritid, u diabetické nefropatie a u obezitou indukované glomerulopatie. Všechny tyto stavy spojuje patologie na úrovni podocytu. Podocyt je ústřední buňkou renálního parenchymu a zajišťuje filtraci krve jak strukturálně, tak aktivně regulací vlastností filtrační membrány. V posledních letech je zkoumán stále intenzivněji. Kromě jeho patofyziologie se zkoumají i možnosti jeho diagnostického využití. Přítomnost podocytů v moči koreluje s aktivitou renálních nemocí ústících v nefrotický syndrom. Přitom nefrotický syndrom rezistentní na léčbu hrozí nejen postupnou progresí choroby do konečného selhání ledvin, ale sám o sobě může organizmus vážně poškodit metabolickým rozvratem. Nejvíce prostudované metabolické poruchy u nefrotického syndromu jsou změny v lipidovém spektru, v koagulačních faktorech a změny v renin-angiotenzin-aldosteronovém systému. Ve všech případech se jedná o kompenzační mechanizmy snažící se zajistit homeostázu, která je při protrahovaném průběhu nefrotického syndromu často fatální postižení na podkladě akcelerace rozvoje aterosklerotických změn a následných komplikací. Slibný terapeutický zásah do tohoto stavu představují statiny, především jejich pleiotropní účinky, které by bylo vhodné prozkoumat hlouběji a více využít terapeuticky.

Klíčová slova: ateroskleróza – dyslipidemie – nefrotický syndrom – podocyty – podokalyxin – statiny

Abstract
Nephrotic syndrome frequently accompanies glomerulnephritides, including diabetic nephropathy and obestity-induced glomerulopathy, which are marked by pathology at the level of the podocyte. Podocytes are the main cellular component of renal parenchyme facilitating the filtration of blood not only through the inherent structural component they provide the glomerular filtration membrane itself, but also through their active role in regulating it. In the last few years, the pathophysiology of podocytes has been studied extensively as well as their role as a potential diagnostic tool. In light of this, it has been determined that the presence of podocytes in urine correlates to a state of active renal disease leading to nephrotic sydnrome, the consequences of which can be severe. That is to say, in the setting of nephrotic sydrom resistant to treatment, the threat of progressive disease culminating in in end-stage renal failure is high as well the damaging systemic effects of the resulting metabolic disruption. Dyslipidemia, coagulopathy and changes to the renin-angiotensin-aldosterone system are the most studied metabolic disturbances associated with nephrotic syndrome. In all of thesesituations, compensatory mechanisms to restore homeostasis are engaged, which can become dangerously damaged in wake of the acceleratteddevelopment of atherosclerotic changes and their ensuing complications, due to a prolonged state of disease. Statins--especially their pleiotropic effects-offer promising therapeautic potential, which needs to be further explored and utilized more extensively in the clinical setting.

Key words: atherosclerosis – nephrotic syndrome – podocyte – podocalyxin – statins

proLékaře.cz | 12.11.2026

Úvod

Chronické glomerulonefritidy (GN) nejsou příliš častým onemocněním v populaci, jejich incidence činí zhruba 50 případů na milion obyvatel, ale svým chronickým a často nezvratným průběhem řada z nich postupně vede až k selhání funkce ledvin (End-Stage Renal Disease – ESRD). V České republice jsou GN příčinou až 20 % ESRD. Vzhledem k velké finanční náročnosti léčby pacientů s ESRD se klade velký důraz na zefektivnění léčení a sledování aktivity nemoci u pacientů s glomerulonefritidou. Nově se sleduje i význam efektu statinů na podocyty a zejména jejich vliv na proteinurii. Podocyty se považují za ústřední hráče rozvoje většiny GN, zejména pak neproliferativních GN, které jsou typicky charakterizované přítomností nefrotického syndromu (NS). Nově se i monitorace podocytů používá jako nový marker aktivity GN.

Podocyty a patogeneze proteinurie

Podocyt je buňka unikátní svou lokalizací, strukturou a významem, která přesto nebyla až do poloviny 90. let 20. století intenzivněji studována. V porovnání s jejím významem se o ní ví stále velmi málo. Podocyty jsou klíčovými buňkami odpovědnými za specifitu permeability glomerulární filtrační membrány, kterou trvale očišťují [1–3]. Množí se důkazy, že porucha podocytů má rozhodující význam v iniciaci progresivních renálních nemocí, stejně tak v jejich progresi do ESRD [1–2].

Podocyty jsou vysoce diferencované buňky. Mají objemné buněčné tělo, které prominuje do močového prostoru. Jsou bohaté na organely: dobře vyvinutý Golgiho systém, endoplazmatické retikulum, mitochondrie. Buňky vysílají dlouhé primární výběžky, které se upínají na kapiláry svými sekundárními výběžky označovanými jako **pedikly**. Jednotlivé výběžky jsou vzájemně propleteny a vytvářejí prostorovou 3D síť s filtračními přepážkami [1,2]. Pedikly jsou polarizované – mají **luminální** (apikální), **laterální** membránu, která se nachází mezi jednotlivými pedikly, je to specializovaný typ buněčného spojení typu *tight junctions* a specielně je označována jako tzv. slit-diaphragm (SD) a dále **bazální** membránu [1,2,3], která slouží k připojení pediklů ke glomerulární bazální membráně (GBM) [1–3]. Apikální membrána je pokryta silnou vrstvou glykokalyxu bohatého na sialoglykoproteiny zahrnující podokalyxin (PCX), podoendin a další sialoglykoproteiny, které jsou zodpovědné za vysoce negativní povrchový náboj podocytů [1–3]. Z apikálního povrchu často vybíhá několik málo výčnělků do Bowmanova prostoru, tzv. mikroklky (microvilli), v průběhu zánětu počet těchto výběžků dramaticky vzrůstá, prodlužují se [4] a následně můžou být secernovány do moči a být detekovány jako jeden ze zdrojů podokalyxin pozitivních částic [5]. Membrány pediklů mají rozdílnou fosfolipidovou strukturu umožňující jejich odlišnou funkci a jsou bohaté na cholesterol. Podocyty pravděpodobně produkují většinu, i když ne všechny komponenty GBM [1–3]. Pedikly jsou ve srovnání s tělem podocytů chudé na organely [2–3].

Dobře vyvinutý cytoskelet vysvětluje unikátní tvar podocytů. V buněčném těle a v primárních výběžcích dominují intermediární filamenta jako vimentin a desmin, kdežto mikrofilamenta (aktin, aktinin) jsou akumulována v povrchové vrstvě pod buněčnou membránou v pediklu, v němž tvoří součást kontraktilního aparátu [2,3,6]. Filtrační štěrbiny mají šířku 30–40 nm a jsou přemostěny SD, která není jenom pasivní, ale je neustále v dynamickém kontaktu s látkami na ní deponovanými. Na deponované látky (obzvlášť na albumin) reaguje SD různými intracelulárními změnami v podocytu (fosforylační kaskády). **Polarita cytoplazmatické membrány** pediklů je zajišťována systémem proteinů jak strukturních, tak funkčních, nejdůležitější se zdají být proteiny Par3, Par6, crumbs system proteinů a atypická fosfokináza aPKC (PKCζ a PKCλ/τ) [7–11]. Par3 a Par6 mají hlavně strukturální funkci a regulují aPKC, což je serin/treoninová kináza) [7]. Par3, Pa6 mají dále interakce s malou GTPázou z Rho rodiny – Cdc42, reguluje aktinovou polymerizaci. Součástí pediklu kromě membrány je samozřejmě i cytoskeleton [12].

Celkem rozlišujeme 3 membránové oblasti pediklu:

- **Apikální membrána** – má silný negativní náboj. Hlavním záporně nabitým proteinem je podokalyxin, který je napojený na aktinový skelet přes Na^+/H^+ výměník – sodium-hydrogen exchanger regulatory factor (NHERF2) a ezrin [13]. Na negativním náboji se dále podílí podoplanin a další sialoglykoproteiny bohaté na sulfáty, které dohromady tvoří glykokalyx [1–3]. Velmi důležitou molekulou na apikální membráně je i transmembránová proteinová tyrozinová fosfatáza, která reguluje glomerulární filtrační tlak tím, že ovlivňuje architektoniku cytoskeletu podocytu [1].
- **Slit-diaphragm (SD)** – jedná se o specializované spojení mezi dvěma pedikly 2 různých podocytů typu tight junctions [1–3]. Je tvořena nebo úzce souvisí s následovnými proteiny:

  Protein nefrin a jeho interakce – kódovaný genem *NPHS1*. Nefrin je transmembránový protein, zakotvený v lipidovém shluku cytoplazmatické membrány [1]. Snížená exprese nefrinu vede k proteinurii (PRU) [1]. Nefrin je signální molekula patřící do superrodiny imunoglobulinů. Má intracelulární část a extracelulární část. Extracelulární pozůstává z 8 imunoglobulinových domén a jedné fibronektin III domény [14,15]. Intracelulárně obsahuje 8 tyrozinových reziduí zabezpečujících signalizaci přes přenosy fosfátových skupin. Signalizace slouží hlavně k přenosu informací mezi sousedícími podocyty [15]. Extracelulární část nefrinů má homofilické interakce s nefriny ze sousedícího podocytu a vytváří tzv. zipovou strukturu, která má centrální denzitu a po stranách jsou filtrační póry s propustností pro molekuly o velikosti 185–200 kDa. Funkce a aktivita nefrinu je založena hlavně na fosforylačních kaskádách, samotnou fosforylaci nefrinu zajišťuje Fyn kináza z rodiny Src kináz [15]. Proces může být inhibován proteinem Par4 (reguluje protoonkogen Bcl-2 přes WT-1) [10] Integrita pediklů je determinována interakcí nefrinu s proteiny SD, která má statickou filtrační funkci (její struktura s centrální denzi-

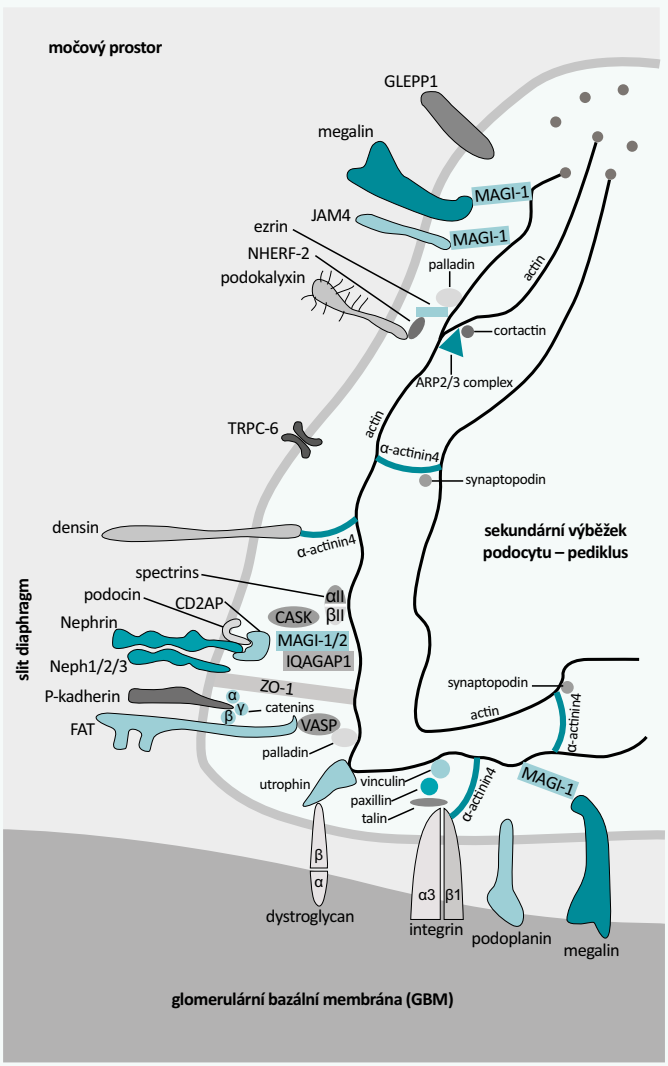
proLékaře.cz | 12.11.2026

tou a laterálními póry vytvořené zipovou strukturou nefrinu) a senzoricko-dynamickou funkci, interreagující s aktinovým cytoskeletonem pediklů s využitím GTPas z Rho rodiny (fungují jako messengery u fokálních adhezí v různých buňkách) – transdukcí extracelulárních podnětů do intracelulárního prostoru [2]. Regulace přes fosforylaci a defosforylaci určuje distribuci transmembránových proteinů a jejich dokování v lipidových shlucích [7,14]. Samotný nefrin ovlivňuje aktinovou strukturu pediklu, a tím může vyvolat retrakci pediklů na inzult (patologická bílkovina, imunokomplexy, AGE, extrémní krevní tlak, atd), tím se poruší SD a následně rozvine PRU. Strukturu pediklu s popisem dalších molekul kazuje obr.

- **Bazální membrána.** Podocyty jsou připojeny ke glomerulární bazální membráně (GBM) 2 molekulárními strukturami se skeletální a senzorickou funkcí. Molekuly jsou vzájemně propojeny s aktinovým cytoskeletem a ovlivňují ho pomocí různých kináz [1–14].

Cytoskelet podocytů je tvořen hlavně polymerovaným F-aktinem, alfa-aktinem-4 a synaptopodinem, jedná se o mikrofilamentární struktury [1–2]. V prostoru vytvářejí 3D síť, která vzájemně propojuje všechny domény cytoplazmatické membrány podocytárního pediklu. Cytoskelet je důležitý i pro správnou funkci filtrační bariéry – regulace jeho dynamiky je prvořadá pro její správnou funkci [6]. Poškození kteréko-

Obr | Souhrn proteinů pediklu. Upraveno podle [6]



Arp2/3 – actin related protein 2/3 complex **CASK** – kalcium/kalmodulin-dependentní serinová proteinkináza **CD2AP** – CD2 asociovaný protein
FAT – homolog drosofilového fat tumor supresorového proteinu patřící do rodiny kadherinů **GLEPP1** – glomerulární epiteliální protein 1
JAM 4 – molekula junkční adheze 4 2 **IQGAP1** – IQ motiv obsahující GTPázový aktivační protein 1 **MAGI 1, 2** – membránová gvanylát-kináza
NHERF-2 – Na+/H+ výměnný regulační faktor **TRPC6** – kationtový kanál **VASP** – vazodilatátory stimulovaný fosfoprotein **ZO-1** – zonula occludens 1

proLékaře.cz | 12.11.2026

liv ze 3 membránových domén pediklu vede přes jejich vzájemné propojení pomocí cytoskeletonu i ke změnám ostatních domén, s rizikem jejich následného poškození. Poškození cytoskeletu vede většinou k splynutí pediklů [6]. Dále funkci cytoskeletu a jeho regulaci zajišťují různé kinázy a GTPázy (jako např. Nck protein) přímo napojené na nefrin, dále PI3K, AKT a ILK atd. Všechny se vzájemně regulují a ovlivňují aktivitu cytoskeletu a „pohyby" pediklu v reakci na látky deponované na filtrační membráně. Jako intracelulární posli se využívají molekuly cAMP a regulace intracelulárních hladin Ca^{2+}.

Nefrotický syndrom

Nefrotický syndrom (NS) je stav projevující se klinicky otoky a typicky i mnohočetnými komplikacemi. Laboratorní definice NS je dána přítomností hypalbuminemie (< 35 g/l), nefrotickou proteinurií (> 3,5 g 24 hod) a řadou dalších abnormalit. Spouštěcím faktorem NS je ztráta bílkovin. Projevy a komplikace NS jsou vyvolány fyziologickými kompenzačními mechanizmy. Řečeno velice zjednodušeně: ztráta bílkovin vede ke snížení onkotického tlaku krve. Tento pokles je kompenzován zpětnou resorpcí Na^+ iontů přes regulaci aldosteronem a jaterní nadprodukcí VLDL-částic (Very Low Density Lipoprotein – VLDL). Resorpce Na^+ vede k rozvoji otoků jak periferních, tak i ve smyslu plicního edému, přetížení či až selhání srdce (kardiorenální syndrom). Nejčastější komplikace představují septické stavy (vlivem snížení obranyschopnosti pro ztráty IgG protilátek) a trombotické komplikace (vlivem ztráty antikoagulačních faktorů a vzestupu prokoagulačních (prokoagulační faktory jsou větší molekuly, a proto méně pronikají postiženou filtrační membránou), dále vlivem proaterosklerotického potenciálu aldosteronu a celého aktivovaného RAAS, ale taky pro možnost hyperviskozity krve a oblenění cirkulace) – obvykle pod obrazem hluboké žilní trombózy dolních končetin, trombózy v. renalis, cévní mozkové příhody nebo i rozvojem akutní ischemické choroby srdeční. Nefrotický syndrom se typicky vyvíjí u primárních neproliferativních GN (MCD, FSGS, MGN) a u některých sekundárních GN (LN, diabetická glomeruloskleróza, poškození ledvin amyloidem) [16].

Detekce podocytů, ev. jejich fragmentů v moči jako nový marker poškození glomerulu

V letech 2006–2011 jsme se začali věnovat vývoji metodik k detekci podocytů, ev. jejich fragmentů v moči. Cílem bylo vyvinout metodu, která bude lehce dostupná, rychlá, neinvazivní, objektivní a s jednoduchou preanalytickou fází a taktéž finančně nenáročná.

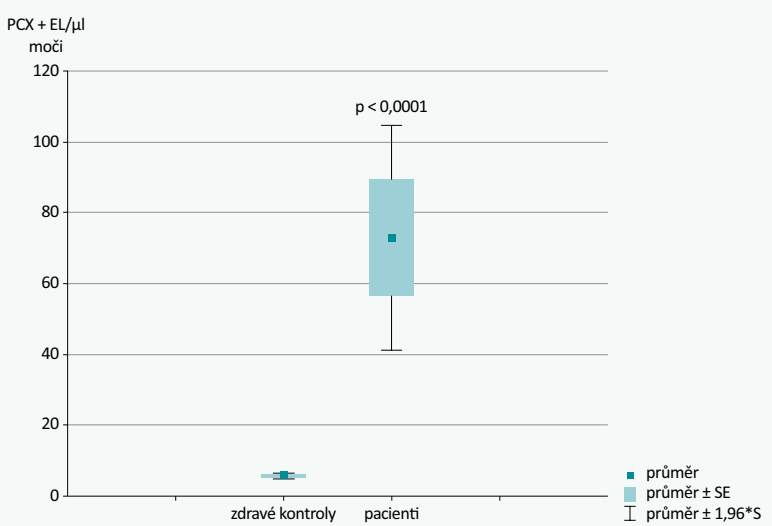
Hlavním zájmem naší studie [18] bylo: i) vyvinout novou metodu založenou na průtokové cytometrii k detekci podocytárních fragmentů a i podocytů v moči; ii) porovnat počty podocytů/fragmentů v moči mezi pacienty s různými typy GN a zdravými kontrolami; iii) zjistit možné vazby mezi podocyturií a dalšími markery podocytárního poškození.

Nakonec jsme po zkušenostech všechny částice vykazující podokalyxinový antigen označili za PCX + EL a statisticky jsme hodnotili jejich význam při monitoraci aktivity glomerulárního poškození.

Celkem jsme vyšetřili kohortu 53 pacientů indikovaných k renální biopsii (RB) a 44 zdravých kontrol od dobrovolníků [18]. Rozdělili jsme je do 3 skupin:

- 20 pacientů s proliferativní GN: z toho bylo AAV 7 (ANCA asociovaná vaskulitida), LN class IV – 8 , HPSN – 2, MPGN – 1, antiGBM 1 (protilátky proti glomerulární bazální membráně), IgAN – 1

Graf 1 | Analýza PCX + EL v moči, srovnání zdravých kontrol s pacienty s proliferativními glomerulonefritidami. Výsledky jsou vyjádřeny jako PCX + EL na 1 µl moči. Rozdíl je markantní. Statistická signifikance je P < 0,0001. Upraveno podle [8]



proLékaře.cz | 12.11.2026

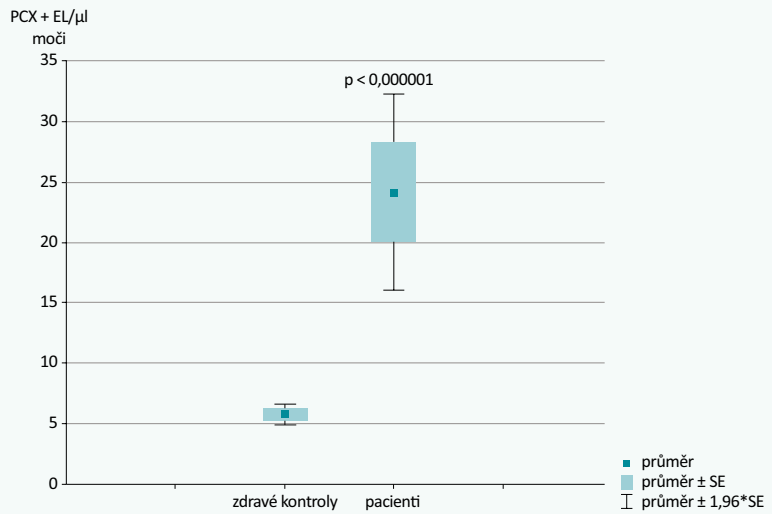
- 19 pacientů s neproliferativní GN: FSGS 13, LN class V – 2, MCD 2
- 15 pacientů v dlouhodobé remisi, definované jako proteinurie < 0,5 g/d, stabilní hodnoty sérového kreatininu a nepřítomnost erytrocyturie; všichni pacienti byli léčeni různými typy udržovací terapie: FSGS 2, LN všechny třídy – 5, AAV – 5, IgAN – 3

Výsledky jsou znázorněny v grafech 1–3.

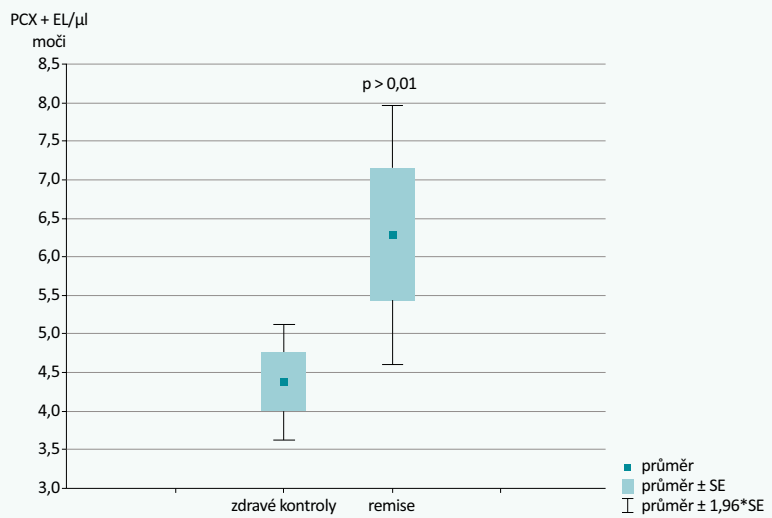
Pacienti byli rozděleni podle stejného schématu, jako to provedl první průkopník v oboru M. Hara, který již v roce 1995 prezentoval podocyty jako marker aktivity poškození glomerulu [17].

V první skupině neproliferativních GN se považuje poškození podocytů jako mírné a u proliferativních GN jako těžší. Tomu odpovídaly i zjištěné hodnoty PCX + EL v moči. Nezjistili jsme žádnou korelaci mezi kreatinemií, podocyturií ani erytrocyturií. PCX + EL mohou být nezávislými markery.

Graf 2 | Analýza PCX + EL v moči, srovnání zdravých kontrol s pacienty s neproliferativními glomerulonefritidami. Výsledky jsou vyjádřeny jako PCX + EL na 1 µl moči. Rozdíl je opět markantní, absolutní hodnoty jsou ale nižší, což bylo očekáváno. Statistická signifikance je P < 0,0001. Upraveno podle [18]



Graf 3 | Analýza PCX + EL v moči, srovnání zdravých pacientů s pacientem v dlouhodobé remisi. Dle grafu mají pacienti v remisi o něco vyšší hodnoty, ale bez statistické signifikance (P < 0,1). Upraveno podle [18]



proLékaře.cz | 12.11.2026

Autoři u jiného týmu dokonce zjistili, že přítomnost PCX + EL může předčit albuminurii u diabetiků [19].

Zkoušeli jsme i vyšetřování kazuisticky zajímavých pacientů. Příkladem může být pacient s LN třídy IV v remisi 4 roky při terapii cyklosporinem A. Poté došlo k náhlé progresi kreatinemie z chronické hodnoty 120 μmol/l na 230 μmol/l, posléze po několika dnech až do hodnoty 440 μmol/l. Zvažoval se relaps LN, a proto se provedla renální biopsie a souběžně i vyšetření podocytů v moči. Zjistili jsme PCX + EL < 10 el/μl moči (negativní nález) a histologický nález v RB potvrdil obraz ESRD. Tento výsledek potvrdil, že metoda má potenciál v diferenciální diagnóze GN.

Naše zkušenosti jsou zatím omezené na malý soubor pacientů, ale plánujeme uspořádání rozsáhlé studie se zahrnutím několika set vyšetřených pacientů, s cílením na diabetickou nefropatii a obezitu spojenou s glomerulopatií. Dosavadní publikace naznačují, že naše metoda má u těchto nozologických jednotek potenciál [19–20].

Dyslipidemie u nefrotického syndromu

NS je charakterizován proteinurií, hypoalbuminemií, hyperlipidemií a edémy. Velikost hyperlipidemie a souvisejících změn v metabolizmu lipidů a lipoproteinů koreluje se závažností proteinurie. U NS dochází k nárůstu sérového cholesterolu, triglyceridů, apoproteinu B (apoB) a lipoproteinu a – Lp(a). NS kromě kvantitativních změn výrazně mění složení a funkci lipoproteinů. Změny ve struktuře lipoproteinů omezují schopnost aktivovat lipolytické enzymy, vazbu na klíčové receptory a výměnu lipidů a proteinů s HDL (High Density Lipoprotein). Tyto abnormality jsou způsobeny změnami v expresi a aktivitě klíčových proteinů zapojených do biosyntézy, transportu, remodelace a katabolizmu lipidů a lipoproteinů.

Vliv NS na klíčové kroky metabolizmu lipoproteinů bohatých na triglyceridy (VLDL, chylomikrony) se projevuje hypertriglyceridemií, sníženou clereance VLDL a chylomikronů a sníženým přísunem mastných kyselin do svalové a tukové tkáně. Příčin je několik: deficience a dysfunkce lipoproteinové lipázy (LPL), snížená exprese VLDL-receptoru, deficience jaterní lipázy a snížený obsah HDL-bohatých na cholesterol.

Příčinou nedostatku LPL u nefrotických pacientů je snížená tvorba GPIHP1 (GlycosylPhosphatidylInositol-anchored binding Protein 1), který ukotvuje LPL na endotel a je pro funkci LPL klíčový. Dalším faktorem ovlivňujícím funkčnost LPL je ANGPTL4 (ANGioPoieTin-Like protein 4). Vazbou na LPL vyvolává přeměnu enzymu v neaktivní monomer. Produkce ANGPTL4 se u nefrotických pacientů zvyšuje. ANGPTL4 ovlivňuje i další enzymy zapojené s metabolizmu lipidů. Na jaterní lipázu působí inhibičně, naopak hormon senzitivní lipázu aktivuje. Zvýšená hladina volných mastných kyselin v plazmě jen potencuje jeho produkci. Výsledky nedávných experimentálních studií naznačují i možný antiproteinuretický účinek ANGPTL4. Tvorba rekombinantního ANGPTL4 s modifikovaným místem vazby k LPL by mohla být v budoucnu využita v terapii.

NS má za následek výrazné zvýšení hladiny celkového a LDL (Low Density Lipoprotein) cholesterolu. Příčinou nárůstu LDL-cholesterolu je kombinace zvýšené produkce cholesterolu v játrech a snížené clereance LDL. U pacientů s nefrotickým syndromem se v játrech zvyšuje exprese ACAT-2 (Acyl-CoA:cholesterol acylTransferase 2), který snižuje hladinu volného cholesterolu v játrech a má zásadní roli při tvorbě lipoproteinů. Pokles volného cholesterolu aktivuje klíčový enzym biosyntézy cholesterolu HMG-CoA (3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA) a produkce cholesterolu se tak zvyšuje. Snížená clereace LDL je způsobena nedostatkem LDL-receptoru v důsledku zvýšené exprese hlavních posttranslačních regulátorů LDL-receptoru: PCSK9 (proprotein invertase subtilisin kexin type 9) a IDOL (inducible degrader of the LDL receptor). Zvýšený obsah PCSK9 vykazuje přímou korelaci s hladinou LDL. Zavedení protilátky PCSK9 pro léčbu hypercholesterolemie může být využito i pro přidružené kardiovaskulární komplikace NS.

NS má za následek deficit LCAT (Lecitin Cholesteryl ester AcylTransferase) a zvýšení CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein). Výsledkem je snížení obsahu esteru cholesterolu a zvýšení triglyceridů v HDL. Nedostatečné množství HDL bohatého na cholesterol je omezením pro přísun apoE a apoC vznikajícím VLDL a chylomikronům. Protože clearance lipoproteinů obsahujících apoB závisí právě na apoE a apoC, je důležité k aktivaci LPL. Abnormality HDL se významně podílejí na poškození metabolizmu VLDL u nefrotického syndromu.

Abnormality metabolizmu lipidů mohou mít u pacientů s NS vážné následky. Akumulace aterogenních zbytků LDL, IDL a chylomikronů spolu s narušeným HDL zprostředkovaným reverzním transportem cholesterolu přispívá k rozvoji a progresi aterosklerózy a kardiovaskulárních chorob. Nárůst Lp(a) u nefrotických pacientů zvyšuje riziko tromboembolických a kardiovaskulárních komplikací. Omezený přísun lipidů do kosterní svaloviny a tukové tkáně, v důsledku deficitu a dysfunkce LPL, vede ke snížení tělesné hmotnosti. Příjem abnormálních lipoproteinů glomerulárními buňkami podporuje glomerulosklerózu. K léčbě nefrotické dyslipidemie je možné využít statiny, které působením na HMG-CoA reduktázu tlumí hypercholesterolemii a mají další pleiotropní účinky uvedené níže. Další terapeutické intervence se zaměřují na inhibici PCSK9 a ACAT [21].

Vliv statinů na podocyty u nefrotického syndromu

Podle různých studií jsou výsledky účinků statinů na renální funkce kontroverzní. Zdá se, že jejich hlavní účinek, t.j. snižování LDL-cholesterolu, a tím pádem i oxidované částice oxLDL, není kauzální, spíše se jedná o podpůrný efekt. Důležitější jsou zřejmě tzv. pleiotropní účinky statinů, které jsou různé u různých molekul.

Nejvíce důkazů o pozitivním efektu statinů přinesla studie SHARP z roku 2011 [23], což vedlo k prakticky rutinní preskripci statinů u všech pacientů s CKD. Ve studii CARE [24] autoři zkoumali efekt pravastatinu, který však již několik let není distribuován na trhu v ČR. Pravastatin byl podáván pa-

proLékaře.cz | 12.11.2026

cientům po akutních koronárních syndromech (AKS) a zabránil zhoršení renálních funkcí, hlavně u pacientů s preexistující proteinurií, kterou i částečně redukoval.

Pleiotropní efekt statinů na podocyty je založený hlavně na pozitivní regulaci Ras-GTPáz, které fungují jako regulátory cytoskeletonu, jenž ovládá propustnost a vlastnosti filtrační membrány. Hlavní pleiotropní účinky na glomerulus lze shrnout jako protizánětlivé, proapoptické, antiproliferativní a antifibrotické. Zároveň zlepšují renální hemodynamiku, a tím i snižují mechanický nápor na filtrační membránu [24–26]. Nejvíce je prozkoumaný imunomodulační efekt atorvastatinu. Snižuje infiltraci intersticia imunokopetentními buňkami, snižuje počet systémových Th1 a Th17-lymfocytů a zároveň zvyšuje hladinu protizánětlivého cytokinu IL17, který zvyšuje množství T-regulačních lymfocytů, a tím tlumí autoimunitní zánět. Má přímý účinek na PI3K a AKT, které jsou probrané výše [24]. Zkoumal se i simvastatin, který hlavně snižoval endocytózu albuminu, a tím chránil podocyty, ale měl nulový efekt na zmnožení mezangia [26] Naopak, lovastatin vykazoval spíše protektivní účinky na tubulární buňky [24].

Závěr

NS je velmi komplexní patologický stav, ve kterém se nejedná pouze o ztrátu proteinů v rámci proteinurie, ale spouští celou kaskádu dalších metabolických drah, které dále zvyšují dysfunkci renálního parenchymu. Kromě poškození renální tkáně dochází i k rozvoji těžkého zánětlivého a proaterosklerotického stavu v organizmu s velmi častými koronárními příhodami anebo trombotickými komplikacemi. Statiny proto oprávněně mohou být významnou doplňující terapií. Problematika podávání statinů u NS je však stále otevřená, všechny postupy přinášejí pouze částečný efekt a nezaručují spolehlivé trvalé vyléčení pacienta. Mimoto chronické podávání statinů přináší riziko řady vedlejších a toxických účinků, a proto případná stabilizace nemoci může být maximem dosažitelného.

Zkratky

antiGBM – protilátky proti glomerulární bazální membráně **AAV** – ANCA asociovaná vaskulitida **ACAT-2** – acyl-CoA:cholesterol acyltransferáza 2 **AGE** – konečné produkty pokročilé glykace/advanced glycated endproducts (neenzymaticky glykované proteiny) **AKS** – akutní koronární syndrom **ANCA** – antineutrofilní cytoplazmatická protilátka **ANCA MPO** – antineutrofilní cytoplazmatická protilátka proti myeloperoxidáze **ANCA PR3** – antineutrofilní cytoplazmatická protilátka proti proteináze 3 **ANG** – angiotenzinogen **ANGI** – angiotenzin I **ANGII** – angiotenzin II **ANGPTL4** – angiopoietin-like 4 protein **aPKC** – atypická protein C kináza **apoB** – apoprotein B **apoC** – apoprotein B **apoE** – apoprotein B **Bcl-2** – rodina apoptopických faktorů, konkrétně Bcl-2 antiapoptoptický **BMP 7** – bone morphogenetic protein 7 = osteogenic protein-1 OP-1 = osteogenetický protein 1 **cAMP** – cyklický adenozin monofosfát **Cdc25** – fosfatáza, aktivuje CDK1 **CD2AP** – CD2 – asociovaný protein **CETP** – cholesteryl ester transfer protein, plasma lipid transfer protein **cGMP** – cyklický gvanozin monofosfát **ESRD** – end-stage renal disease – terminální selhání ledvin **ER** – endoplazmatické retikulum **ERK1,2** – Akt/PKB vázající komplex ERK1/2, Rsk a PDK1 pro regulaci apoptosy **ET** – endotelin **FCM** – průtoková cytometrie/flow cytometry **FGF2** – fibroblastový růstový faktor 2 **FP** (foot processes) – sekundární výběžky podocytů, pedikly **FAK** – kináza fokálních adhezí **FSGS** – fokálně-segmentální glomeruloskleróza **GBM** – glomerulární bazální membrána **GLEPP-1** – glomerular epithelial protein 1 **GN** – glomerulonefritida **GPIHP-1** – glycosylphosphatidylinositol-ancored binding protein 1 **GPCR** – G protein coupled receptors – shluk G receptorů se 7 transmembránovými doménami **HDL** – high density lipoprotein **HMG-CoA** – 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA **HSPN** – Henochova–Schönleinova purpura **IDOL** – inducible degrader of the LDL receptor **IgAN** – IgA nefropatie **ILK** – integrin linked kinase – s integrinem spojená kináza **LCAT** – lecithin–cholesterol acyltransferase, phosphatidylcholine–sterol O-acyltransferase **LDL** – low density lipoprotein **LN** – lupusová nefritida **Lp(a)** – lipoprotein a **LPL** – lipoproteinová lipáza **MCD** – minimální změny glomerulů/Minimal change disease **MGN** – membranózní glomerulonefritida/nefropatie **MPGN** – membranózně proliferativní glomerulonefritida **MPO** – myeloperoxidáza **NFκB** – nuclear factor kappa B **NHERF2** – sodium-hydrogen exchanger regulatory factor **NPHS1** – gen pro nefrin **NS** – nefrotický syndrom **p38** – p38 mitogen aktivovaná kináza (MAPK) **oxLDL** – oxidovaná LDL (low desnity lipoprotein) částice **PCX** – podokalyxin **PCSK9** – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 **PEC** – parietální epiteliální buňky **PI3K** – fosfoinositol-3-kináza **PKC** – fosfokináza C **PLC** – fosfolipáza C **PR3** – proteináza 3 **PRU** – proteinurie **RAAS** – renin angiotenzin aldosteronový systém **Rac1** – malá GTPáza z rodiny RhoA **RAGE** – receptor pro AGE-produkty **ROS** – reaktivní molekuly obsahující kyslík **RNA** – ribonukleová kyselina **SD (slit diaphragm)** – štěrbina mezi sekundárními výběžky(pedikly) podocytů **SLE** – systémový lupus erythematodus **Trb3/Trib3** – inducibilní gen při stresu endoplazmatického retikula **TRPC6** – tranzientní neselektivní kanál reagující na změny potenciálu kanálu 6 **VEGF** – vaskulární endoteliální růstový faktor **VGFR2** – receptor pro VEGF2 **VLDL** – very low density lipoprotein **WT1** – Wilms tumor protein 1 transkripční faktor

Literatura

1. Barrisoni L, Mundel P. Podocyte biology and the emerging understanding podocytes diseases. Am J Nephrol 2003; 23(5): 353–360. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000072917>.

2. Mundel P, Shankland SJ. Podocytes Biology and Response to Injury. J Am Soc Nephrol 2002; 13(12): 3005–3015. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000039661.06947.fd>.

3. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell Biology of the Glomerular podocyte. Physiol Rev 2003; 83(1): 253–307. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00020.2002>.

4. Kriz W, Shirato I, Nagata M et al. The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement. Am J Physiol Renal Physiol 2013; 304(4): F333-F347. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00478.2012>.

proLékaře.cz | 12.11.2026

5. Hara M, Yanagihara T, Hirayama Y et al. Podocyte membrane vesicles in urine originate from tip vesiculation of podocyte microvilli. Hum Pathol 2010; 41(9): 1265–1275. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2010.02.004>.

6. Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E et al. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. Trends Cell Biol 2007; 17(9): 428–437. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2007.06.006>.

7. Schlüter MA, Margolis B. Apicobasal polarity in the Kidney. Exp Cell Res 2012 May 15;318(9): 1033–1039. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.02.028>.

8. Garg P, Holzman LB. Podocytes: gaining a foothold. Exp Cell Res 2012; 318(9): 955–963. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.02.030>.

9. Huber TB, Hartleben B, Winkelmann K et al. Loss of podocyte aPKClambda/iota causes polarity defects and nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2009; 20(4): 798–806. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008080871>.

10. Joberty G, Petersen C, Gao L et al. The cell-polarity protein Par6 links Par3 and atypical protein kinase C to Cdc42. Nat Cell Biol 2000; 2(8): 531–539. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/35019573>.

11. Jones N, New LA, Fortino MA et al. Nck proteins maintain the adult glomerular filtration barrier. J Am Soc Nephrol 2009; 20(7): 1533–1543. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2009010056>.

12. Takeda T. Podocyte cytoskeleton is connected to the integral membrane protein podocalyxin through Na+/H+-exchanger regulatory factor 2 and ezrin. Clin Exp Nephrol 2003; 7(4): 260–269. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10157–003–0257–8>.

13. Aaltonen P, Holthofer H. Nephrin and related protein in th pathogenesis of nephropathy. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms 2007; 4(1): 21–27. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2007.06.003>.

14. Patrakka J, Tryggvason K. Nephrin – a unique structural and signaling protein of the kidney filter. Trends Mol Med 2007; 13(9): 396–403. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2007.06.006>.

15. Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A proposed taxonomy for the podocytopathies: a reasesment of the primary nephrotic diseases. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2(3): 529–542. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04121206>.

16. Tesař V, Honsová E. Glomerulopatie. In: Tesař V, Schůck O. Klinická nefrologie. Grada: Praha 2006: 179–247. ISBN 8024705036.

17. Hara M, Yamamoto T, Yanagihara T et al. Urinary excretion of podocalyxin indicates glomerular epithelial cell injuries in glomerulonephritis. Nephron 1995; 69(4): 397–403. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000188509>.

18. Habara P, Marečková H, Sopková Z et al. A Novel Method for the Estimation of Podocyte Injury: Podocalyxin-Positive Elements in Urine. Folia Biologica (Praha) 2008; 54(5): 162–167.

19. Ye H, Bai X, Gao H et al. Urinary podocalyxin positive element occurs in the early stage of diabetic nephropathy. J Diabetes Complications 2014; 28(1): 96–100. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.08.006>.

20. Suwanpen C, Nouanthong P, Jaruvongvanich V et al. Urinary podocalyxin, the novel biomarker for detecting early renal change in obesity. J Nephrol 2016; 29: 37–44. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620–015–0199–8>.

21. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. Kidney Int 2016; 90(1): 41–52. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.026>.

22. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. [SHARP investigators]. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebocontrolled trial. Lancet 2011: 377(9784): 2181–2192. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(11)60739–3>.

23. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients(CARE) Study. Circulation 2007; 115(25): 3189–3196.

24. Amann K, Benz K. Statins-beyond lipids in CKD. Nephrol Dial Transplant; 2011; 26(2): 407–410. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq662>.

25. Buemi M, Nostro L, Crascì E et al. Statins in nephrotic syndrome: a new weapon against tissue injury. Med Res Rev 2005: 25(6): 587–609. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/med.20040>.

26. Wei P, Grimm PR, Settles DC et al. Simvastatin reverses podocyte injury but not mesangial expansion in early stage type 2 diabetes mellitus. Ren Fail 2009; 31(6): 503–513. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08860220902963848>.