

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IV Číslo 1

Únor 2006

Řídí redakční rada:

Předseda:

MUDr. Štefan Vítko, CSc.,
Transplantcentrum IKEM, Praha

Členové:

**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová
Sulková, DrSc.,**
Koordináční středisko transplantací
a 1. a 3. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.,
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN,
Praha

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.,
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

Redakce:

Mgr. D. Lipovská

Vydání umožňuje vzdělávací grant
společnosti Roche, s. r. o.

Zástupce:

MUDr. E. Houbová

Názory publikované v tomto periodiku
se nemusí nutně shodovat s názory
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2006
MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí
být kopírována ani rozmnožována
za účelem dalšího rozšiřování v jakékoli
formě či jakýmkoli způsobem bez
písemného souhlasu vlastníka
autorských práv.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238
ISSN: 1214-178X

OBSAH

■ <i>Světový den ledvin – World Kidney Day</i>	2
■ <i>Perspektivy: Progrese chronických nefropatií, co je nového?</i>	2
■ <i>Pravastatin snižuje kardiovaskulární riziko u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin a normální až středně sníženou funkcí ledvin</i>	5
■ <i>Můžeme zastavit progresi chronického onemocnění ledvin inhibicí exprese genu pro TGF-β1?</i>	6
■ <i>Albuminurie může u normotenzních osob předcházet vývoji hypertenze</i>	7
■ <i>Obezita a transplantace ledviny</i>	8
■ <i>Nové možnosti transplantace ledviny od žijících dárců?</i>	9
■ <i>Těžká hyponatrémie u hospitalizovaných nemocných</i>	10
■ <i>Hantavirové infekce</i>	13
■ <i>Anotovaný seznam literatury k úvodnímu článku</i>	15



www.nefrol.cz

Vydávají:
Česká nefrologická společnost a Česká transplantáční společnost



Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.



The World Kidney Day – an idea whose time has come. Am J Kidney Dis 2006;47:375–377.

International Society of Nephrology a International Federation of Kidney Foundations vyhlásila 9. březen letošního roku poprvé Světovým dne ledvin. Cílem je přitáhnout pozornost lékařů jiných odborností, praktických lékařů, státních orgánů, pojišťoven i laické veřejnosti k problematice onemocnění ledvin.

Chronickými nemocemi ledvin trpí téměř 10 % populace (asi 5 % osob má významně sníženou glomerulární filtraci), onemocnění ledvin ale zůstává i ve vyspělých zemích u velké části nemocných nediagnostikováno, přestože významně zvyšuje kardiovaskulární mortalitu a morbiditu a malá část nemocných, kteří se dožijí terminálního selhání ledvin má výrazně omezené dožití, sníženou kvalitu života. Léčba terminálního selhání ledvin stojí společnost obrovské náklady.

Chronické onemocnění ledvin se dnes ve vyspělých zemích vyskytuje nejčastěji v souvislosti s hypertenzí, diabetem a kardiovaskulárními nemocemi. Časný záchyt onemocnění ledvin v rizikových skupinách je

snadný (vyšetření sérového kreatininu a albuminurie) a levný. Včasné zavedení intenzivní kontroly krevního tlaku a glykémie u diabetiků, podávání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a antagonistů angiotensinu a event. i statinů přispívá nejen ke zpomalení progresu chronické renální insuficience, ale významně snižuje vysoké kardiovaskulární riziko těchto pacientů.

Státní orgány a pojišťovny vnímají chronické onemocnění ledvin jako vzácné onemocnění s velmi nákladnou léčbou. Je třeba přesvědčit je, že chronické onemocnění ledvin je časté a mělo by být v rizikových skupinách aktivně vyhledáváno, aby mohla být zavedena účinná léčba.

V České republice tento úkol stojí před Českou nefrologickou společností a Českou nadací pro nemoci ledvin. Kromě zvýšení informovanosti mohou obě společnosti pomoci např. zorganizovat epidemiologické studie a ve spolupráci např. s Českou společností pro hypertenzi, Českou diabetologickou a Českou kardiologickou společností screeningová vyšetření zaměřená na rizikové skupiny. Nastal čas jednat.

Perspektivy: Progrese chronických nefropatií, co je nového?

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Chronická onemocnění ledvin mají tendenci k různě rychlé progresi do terminálního selhání ledvin. Je zřejmé, že progresi chronických nefropatií lze terapeuticky ovlivnit (zpomalit) normalizací krevního tlaku a podáváním inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu nebo blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II. V dnešní úvaze bych se rád zaměřil na tři hlavní okruhy?

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

Mechanismus progresu chronických nefropatií

Barry Brenner formuloval začátkem 80. let na základě experimentů s potkany s 5/6 nefrektomií teorii o intra-glomerulárním tlaku jako rozhodujícím faktoru progresu chronických nefropatií (Brenner et al., 1982). Dle této (**hemodynamické**) teorie dochází v souvislosti s redukcí počtu fungujících nefronů v reziduálních nefronech ke kompenzačním změnám charakterizovaným mj. dilatací aferentní arterioly a zvýšenou perfuzí 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 adaptivní, 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.

Progresi proteinurie a v experimentu i glomerulosklerózy bylo možno ovlivnit snížením systémového krevního tlaku (Mogensen, 1976). 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 ACE) (Anderson et al., 1989). Na tyto časně experimenty navázaly klinické studie, které ukázaly, že podáváním inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu lze dosáhnout u diabetiků (Lewis et al., 1993) i nediabetiků (Maschio et al., 1996) výraznější redukce proteinurie a zpomalení progresu chronické renální insuficience než srovnatelným snížením krevního tlaku jinými léčivými.

Řada pozorování v 80. a 90. letech ale ukazovala, že z hlediska histologických změn v renálním parenchy-

mu koreluje s progresí chronických nefropatií více než rozsah glomerulosklerózy rozsah **intersticiální fibrózy** a **atrofie tubulů**. Brennerova hemodynamická teorie byla tedy doplněna o představu, že u chronických nefropatií nedochází pouze k vazodilataci aferentních arterioli glomerulů, ale i k vazodilataci cév renálního intersticia s následným přenesením (vysokého) systémového krevního tlaku do intersticiálních kapilár s jejich progresivní obliterací a **ischemickou atrofií tubulů** (Fine et al., 1993). 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 nemusejí 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 (Abbate et al., 1999; Zandi-Nejad et al., 2004). Složky proteinurie, které by mohly být mediátory tubulárního poškození však dosud nebyly uspokojivě definovány (složky komplementu, lysolecitin, aj.).

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 nefropatií, má obvykle za následek úbytek podocytů (podocytopenii), vznikají úseky obnažené (podocyty nepokryté) glomerulární bazální membrány, které zvýšeně propouštějí bílkoviny. V těchto místech navíc vznikají **adheze** glomerulární bazální membrány k Bowmanovu pouzdru následované zprvu segmentární a posléze globální sklerotizací glomerulů. V místě adheze glomerulárních kapilár k Bowmanovu pouzdru dochází k průniku glomerulárního filtrátu do renálního intersticia, který stimuluje **fibrózu** v okolí sklerotizujícího glomerulu a atrofií přilehlého úseku tubulu (Kriz et al., 1999; Kriz et al., 2003). Poškozené tubuly pak uvolňováním cytokinů, chemokinů a růstových faktorů stimulují další progresi intersticiální fibrózy.

Diskuse o mechanismech progresi 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 diskuse mají pochopitelně i praktický význam. Je např. renoprotektivní účinek blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II výsledkem snížení glomerulárního tlaku v důsledku dilatace eferentní arterioly nebo až redukce proteinurie (znamenal 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 angiotensinu II 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 dvaceti letech zřejmé, že je Brennerova teorie příliš zjednodušenou představou o mechanismech progresi 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 důkazy pro alespoň potenciální reverzibilitu i těchto pokročilých histologických změn (Rugenenti et al., 2001).

U potkanů bylo v modelu 5/6 nefrektomie nebo nefropatie vyvolané podáním puromycinu aminonukleosidu prokázáno, že vysoké dávky inhibitorů angiotensinu konvertujícího enzymu nebo spironolacton (event. i nízkoproteinová dieta) mohou vyvolat na glomerulárním tlaku nezávislou (ověřeno mikropunkčními studiemi) regresi již přítomné glomerulosklerózy (Fogo, 2006), cévních změn i intersticiální fibrózy (Adamczak et al., 2003).

Předpokládá se, že regrese sklerózy souvisí s poklesem inhibitoru aktivátoru plasminogenu (PAI-1) a tkáňového inhibitoru metaloproteáz (TIMP), a tedy pravděpodobně s usnadněním degradace akumulované extracelulární matrix. Poklesu PAI-1 lze dosáhnout podáváním inhibitorů angiotensinu konvertujícího enzymu nebo blokátorů AT₁ receptorů pro angiotensin II. 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. Blokátory AT₁ receptorů pro angiotensin II 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 (Fioretto et al., 1998).

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 angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II připadá v úvahu jejich kombinace, event. podávání spironolactonu. Jako potenciálně nadějná se jeví i biologická terapie (např. podávání rekombinantního VEGF). Není vyloučeno, ale ani dostatečně potvrzeno, že lze progresi chronické renální insuficience zpomalit léčbou statiny.

Přesvědčivý důkaz o vyšší účinnosti léčby kombinací inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II ve srovnání s monoterapií přinesla studie COOPERATE (Nakao et al., 2003). U pacientů s IgA nefropatií snížila kombinovaná léčba losartanem a trandolapilem – ve srovnání s monoterapií každým z těchto léků zvlášť – přes srovnatelnou kontrolu krevního tlaku riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu nebo vývoje terminálního selhání ledvin o 62 %.

Zkušenosti s podáváním vysokých dávek inhibitorů ACE nebo blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II jsou zatím minimální (např. Jacobsen et al., 2003) 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 spironolactonu (Schjoedt et al., 2005). Problémem podávání vysokých dávek inhibitorů ACE či blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II, jejich kombinace, event. kombinace s nízkými dávkami spironolactonu může být u pacientů s chronickou renální insuficiencí hyperkalémie.

Jedním z mechanismů renoprotektivního účinku inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu i antagonistů angiotensinu může být inhibice tvorby fibrogenního cytokinu TGFβ (Song et al., 2006). Expresi genu pro TGFβ lze v experimentu inhibovat také např. podáváním pyrrolimidazolových polyamidů (Matsuda et al., 2006 – viz speciální komentář v tomto čísle). Do budoucna tak zůstává otevřena i možnost genové terapie progresivních nefropatií. Sekundární analýza studie CARE naznačila, že by příznivý vliv na zpomalení progresu chronické renální insuficience mohly mít i statiny (Tonelli et al., 2003). Ověření této představy by měla přinést právě probíhající rozsáhlá prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie SHARP.

Do budoucna je pravděpodobné a v experimentu již bylo ověřeno (Zoja et al., 2002), že maximálního efektu na progresi bude možno dosáhnout postupy, které budou jednotlivé, výše popsané intervence kombinovat (např. kombinace inhibitorů ACE, antagonistů angiotensinu a statinů). Účinnost takových intervencí ale bude rovněž nutno ověřit prospektivními randomizovanými studiemi.

I když přesný mechanismus progresu chronických nefropatií dosud neznáme, jde o ovlivnitelný, potenciálně i reverzibilní proces. Nové terapeutické intervence a jejich kombinace by mohly přispět ke snížení incidence terminálního chronického selhání ledvin.

Literatura

- Abbate M, Remuzzi G. Proteinuria as a mediator of tubulointerstitial injury. *Kidney Blood Press Res* 1999;22:37–46.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fine LG, Ong AC, Norman JT. Mechanisms of tubulo-interstitial injury in progressive renal diseases. *Eur J Clin Invest* 1993;23:259–265.
- 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.
- Fogo AB. Progression versus regression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:281–284.
- 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.
- Kriz W, Elger M, Hosser H, et al. How does podocyte damage result in tubular damage? *Kidney Blood Press Res* 1999;22:26–36.
- 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.
- 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.
- 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.
- Matsuda H, Fukuda N, Ueno, T, et al. Development of gene silencing pyrrole-imidazole polyamide targeting the TGF-beta1 promoter for treatment of progressive renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:422–432.
- 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.
- 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.
- Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001;357:1601–1608.
- Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:2829–2836.
- Song JH, Cha SH, Lee HJ, et al. Effect of low-dose dual blockade of renin-angiotensin system on urinary TGF-beta in type 2 diabetic patients with advanced kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:683–689.
- 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.
- Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glasscock RJ, Brenner BM. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int* 2004;92 (Suppl):S76–S89.

Pravastatin snižuje kardiovaskulární riziko u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin a normální až středně sníženou funkcí ledvin

Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748–3754.

Statiny mají prokazatelný vliv na snížení kardiovaskulárního rizika jak u pacientů s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním (v sekundární prevenci), tak i u osob bez předchozí historie kardiovaskulárního onemocnění (v primární prevenci), a to i u osob, nediabetiků i diabetiků s průměrnými hodnotami cholesterolu v séru. Vliv léčby statiny na kardiovaskulární prognózu pacientů s chronickým selháním ledvin ale zůstává stále nejasný.

V komentované studii využili autoři dostupná data týkající se pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin definovaným jako a) glomerulární filtrace kalkulovaná dle studie MDRD v rozmezí 1,0–1,49 ml/s/1,73 m² s proteinurií, nebo b) glomerulární filtrace nižší než 1,0 ml/s/1,73 m², kteří byli léčeni cca pět let 40 mg pravastatinu nebo placebem v rámci jedné ze tří velkých pravastatinových studií: WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study – Shepherd et al., 1995), CARE (Cholesterol and Recurrent Events – Sacks et al., 1996) a LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease – 1998). Studie WOSCOPS byla primárně preventivní studie, do které byli zařazeni pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem bez předchozí anamnézy infarktu myokardu, CARE a LIPID byly sekundárně preventivní studie u pacientů s prokázaným koronárním onemocněním a průměrnými koncentracemi cholesterolu. Maximálně tolerované hodnoty kreatininu v séru pro zařazení do studií WOSCOPS, CARE a LIPID byly cca 150 μmol/l, resp. 210 μmol/l, resp. 400 μmol/l. Ve studii WOSCOPS nebyla vyšetřována proteinurie, chronické onemocnění ledvin zde proto mohlo být definováno jen poklesem kalkulované glomerulární filtrace pod 1 ml/s. Dle přítomnosti diabetu a chronického onemocnění ledvin bylo 19 737 pacientů rozděleno do čtyř skupin: 1) pacienti s chronickým onemocněním ledvin bez diabetu (4 099 pacientů – 20,8 %); 2) pacienti s diabetem bez známek chronického onemocnění ledvin (873 pacientů – 4,4 %); 3) pacienti s diabetem a chronickým onemocněním ledvin (571 pacientů – 2,9 %); 4) pacienti bez diabetu a známek chronického onemocnění ledvin (14 194 pacientů – 71,9 %). Střední hodnota glomerulární filtrace u pacientů s chronickým onemocněním ledvin byla 0,93 ml/s, zhruba polovina pacientů tedy

měla stadium 2 (kalkulovaná glomerulární filtrace 60–89 ml/min/1,73 m²) a zhruba polovina pacientů měla stadium 3 (kalkulovaná glomerulární filtrace 30–59 ml/min/1,73 m²) chronického onemocnění ledvin dle klasifikace National Kidney Foundation.

Riziko vzniku primárního složeného parametru (infarktu myokardu, koronární smrti nebo perkutánní či chirurgické revaskularizace) bylo nejnižší u pacientů bez diabetu a chronického onemocnění ledvin (15 %), středně vysoké u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin (18,6 %) nebo diabetiků bez chronického onemocnění ledvin (21,3 %) a nejvyšší u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin (27 %). Pravastatin snížil relativní riziko primárního složeného parametru ve všech skupinách srovnatelným způsobem (cca o 25 %). Vzhledem k vyššímu absolutnímu riziku u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin byla absolutní redukce rizika nejvyšší u diabetiků s chronickým onemocněním ledvin (o 6,4 %) a nejnižší u nediabetiků bez chronického onemocnění ledvin (o 3,5 %).

Dle autorů by na základě této retrospektivní analýzy tří velkých statinových studií měly být všichni pacienti s diabetem a/nebo chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 2 nebo 3 léčeni statiny. U pacientů s pokročilejší renální insuficiencí (chronické onemocnění ledvin stadium 4 a 5) jsou dle autorů nutné další studie.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Komentovaná studie představuje retrospektivní analýzu kardiovaskulárního rizika a jeho ovlivnění statiny u velké podskupiny pacientů s chronickým onemocněním ledvin a/nebo diabetem vzniklé spojením dat ze tří velkých statinových studií s pravastatinem (WOSCOPS, CARE a LIPID) s velmi podobně definovanými sledovanými parametry a se stejnou podávanou dávkou pravastatinu (40 mg).

Takováto analýza má pochopitelně řadu problémů. Definice chronického onemocnění ledvin nebyla v různých studiích stejná (nemožnost zařadit pacienty s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 2 ze studie WOSCOPS, kde nebyla sledována proteinurie). Byla spojena data ze studií primárně i sekundárně preventivních. Obvyklou nevýhodou analýzy podskupin pacientů s chronickým onemocněním ledvin z velkých kardiologických studií je nedostatek pacientů s těžkou chronickou renální insuficiencí (CKD 4) a chronickým selháním ledvin (CKD 5), protože tito pacienti nebyli do těchto studií zařazováni (viz vyřazovací kritéria diskutovaných studií výše). Informace o intra-individuální variabilitě sérové koncentrace kreatininu (odlišení akutního zhoršení renální funkce od chronické renální insuficience) není k dispozici, informace o vývoji renální funkce (s potenciální změnou úrovně kardiovaskulárního rizika) v průběhu sledování jsou zpravidla omezené nebo žádné.

Analýza potvrdila vyšší kardiovaskulární riziko jak u diabetiků, tak u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s mírně nebo středně těžce sníženou (kalkulovanou) glomerulární filtrací a srovnatelný vliv pravastatinu na redukci kardiovaskulárního rizika u těchto pacientů. Absolutní přínos pravastatinu je tedy u pacientů s diabetem a/nebo chronickým onemocněním ledvin zřejmě větší než u nediabetiků s normální renální funkcí. U pacientů s diabetem a chronickým onemocněním ledvin by měl být přínos terapie statiny největší.

Nedávno publikované výsledky studie 4D (Wanner et al., 2005) ale u dialyzovaných diabetiků příznivý vliv léčby atorvastatinem na kardiovaskulární prognózu neprokázaly. I když příčiny nejsou jasné, bylo navrženo několik možných vysvětlení: určení kardiovaskulární příčiny smrti je u dialyzovaných pacientů obtížnější než v běžné populaci, kardiovaskulární mortalita je ovlivněna faktory souvisejícími s intermitentním charakterem hemodialyzační léčby (iontové dysbalance, volumové změny, vysoké zastoupení chronického srdečního selhání v důsledku převodnění), patogeneze chronických kardiovaskulárních změn u dialyzovaných pacientů je pravděpodobně odlišná od běžné populace (např. vliv anémie, oxidačního stresu, poruch kalciumfosfátového metabolismu), zahajovat terapii statiny až u dialyzovaných pacientů může být pozdě (změny jsou již ireverzibilní a na terapii neodpovídají), statiny mohou mít různý vliv na riziko akutních příhod v různých cévních řečištích (nevysvětlený vzestup počtu cévních mozkových příhod u pacientů léčených atorvastatinem ve studii 4D). S napětím jsou očekávány výsledky další velké statinové studie AURORA u dialyzovaných pacientů (diabetiků i nediabetiků).

Není vyloučeno, že statiny sice mají u pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 2 až 3 na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu stejný relativní a větší absolutní vliv než u zdravých osob, ale že u dialyzovaných pacientů (diabetiků i nediabetiků) již kardiovaskulární riziko nesnižují. Otázkou tedy je, kde je hranice možného příznivého účinku statinů, tedy jak pozdě může být zahájena léčba statiny, aby byla ještě efektivní. S odpovědí na tuto otázku je nutno vyčkat výsledků velké probíhající studie SHARP (Baigent et al., 2003), která zařazuje i pacienty s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD 4).

I když nás tedy nekontrolované studie a sekundární retrospektivní analýzy velkých kardiologických studií přesvědčují, že statiny jsou účinné i u pacientů s chronickou renální insuficiencí a vyšším kardiovaskulárním rizikem, sám bych doporučoval s paušální primárně preventivní preskripcí statinů všem pacientům s chronickým onemocněním ledvin vyčkat do zveřejnění dat z dalších probíhajících velkých studií (AURORA, SHARP).

Literatura

Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003;84:S207–S210.

NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1–S 246.

Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–1307.

Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004;110:1557–1563.

Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.

Můžeme zastavit progresi chronického onemocnění ledvin inhibicí exprese genu pro TGF-β1?

Matsuda H, Fukuda N, Ueno T, et al. Development of gene silencing pyrrole-imidazole polyamide targeting the TGF-β1 promoter for treatment of progressive renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:422–432.

Transformující růstový faktor β1 (TGF-β1) rozhodujícím způsobem přispívá k vývoji glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy v různých experimentálních modelech chronického onemocnění ledvin a zvýšená exprese TGF-β1 byla prokázána i v glomerulech pacientů s různými glomerulopatiemi, např. u diabetické nefropatie (Yamamoto et al., 1993).

Japonští autoři se v komentované práci zaměřili na vliv inhibice exprese genu pro TGF-β1 na vývoj progresivního onemocnění ledvin u hypertenzních potkanů. Ke specifické inhibici exprese TGF-β1 použili polyamidy obsahující sekvence pyrolových a imidazolových bazí specificky inhibující vazbu transkripčního faktoru AP-1 (activator protein-1) na promotorový úsek genu pro TGF-β1. Účinek specifického pyrol-imidazolového polyamidu testovali na buněčné kultuře buněk HEK-293, na které tento polyamid specificky inhiboval vazbu AP-1 na promotor TGF-β1. Pyrol-imidazolový polyamid také specificky inhiboval expresi TGF-β1 v mesangiálních buňkách. Po intravenózním podání fluoresceinem značeného polyamidu bylo možno prokázat silnou fluorescenci v ledvinách v jádrech glomerulárních a tubulárních buněk a svalových buňkách stěny aorty, moči, krvi, ale nikoli v játrech a ledvinách.

Experimenty *in vivo* byly provedeny u Dahlových potkanů citlivých na podání soli (potkani, u nichž dieta s vysokým obsahem soli vyvolává hypertenzi s následným hypertenzním poškozením ledvin). Podání specifického polyamidu neovlivnilo u Dahlových potkanů citlivých na podání soli, jimž byla podávána dieta s vysokým obsahem soli, hypertenzi, ale snížilo jejich proteinurii (resp. albuminurii) na úroveň normotenzních Dahlových potkanů citlivých na podání soli, jimž byla podávána dieta s nízkým obsahem soli. U hypertenzních Dahlových potkanů, kterým byla po-

dávána dieta s vysokým obsahem soli, podávání polyamidu rovněž snížilo expresi mRNA pro TGF- β 1, CTGF (connective tissue growth factor) α 1 řetězec kolagenu typu 1 a fibronektin na úroveň Dahlových potkanů citlivých na sůl, jimž byla podávána dieta s nízkým obsahem soli. Polyamid také u hypertenzních Dahlových potkanů citlivých na sůl na dietě s vysokým obsahem soli výrazně snížil močovou exkreci TGF- β 1 a imunofluorescenci TGF- β 1 v kůře ledviny.

Autoři tedy vyvinuli specifický inhibitor exprese TGF- β 1, který snížil v použitém experimentálním modelu albuminurii (proteinurii). Použití podobného postupu u lidí by mohlo vést k zastavení progresu, event. i k regresi chronických progresivních nefropatií.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Expresi genů lze specificky inhibovat např. tzv. antisense oligonukleotidy či pomocí malé interferující RNA (siRNA). Hlavní nevýhoda těchto postupů ale spočívá v možnosti degradace těchto oligonukleotidů nukleázami (Dervan, 2001).

Expresi genů lze ale stejně specificky inhibovat polyamidy tvořenými sekvencemi pyrolů a imidazolů, které dle pořadí těchto dvou heterocyklů specificky inhibují guanin-cytosinové nebo adenin-thyminové páry bazí. Pro každý gen lze tedy konstruovat selektivní pyrol-imidazolové polyamidy, které specificky inhibují vazebná místa různých transkripčních faktorů na jejich promotory. Hlavní výhodou těchto polyamidů je ve srovnání s antisense oligonukleotidy nebo malými interferujícími RNA jejich rezistence na nukleázy. Na rozdíl od úseků DNA a RNA také nevyžadují žádné specifické systémy (např. virové vektory) zajišťující jejich dodávku do tkání.

Pomocí specifických polyamidů lze tedy v experimentu studovat vliv inhibice různých genů na vývoj různých experimentálních modelů nemocí (včetně experimentálních nefropatií) a do budoucna by specifické polyamidy mohly být využity i v genové terapii. Přímá inhibice kódujících sekvencí specifickými polyamidy je obtížná vzhledem k tomu, že polyamidy jsou během transkripce z dvojvláknové DNA odstraněny. Kódující sekvence lze ale u infekčních (virových) i nádorových onemocnění inhibovat jejich alkylací pomocí alkylačních polyamidů. U chronických nenádorových onemocnění (včetně progresivních nefropatií) se jako nadějnější jeví inhibice exprese DNA nealkylujícími polyamidy, které se váží na regulační sekvence (promotory) příslušných genů.

Komentovaná práce poprvé prokázala možnost použít specifických polyamidů i k ovlivnění vývoje chronických nefropatií. Autoři použili model Dahlových potkanů citlivých na sůl, u nichž dochází při podávání diety s vysokým obsahem soli k vývoji těžké hypertenze, glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy současně se zvýšenou expresí TGF- β 1 v kůře ledviny (Tamaki et al., 1996). V modelu Dahlových potkanů citlivých na sůl, jimž byla podávána dieta

s vysokým obsahem soli, bylo již dříve prokázáno, že podáním protilátky proti TGF- β 1 lze navodit pokles krevního tlaku, proteinurie i glomerulosklerózu a intersticiální fibrózu (Dahly et al., 2002). Dle komentované práce lze podobného účinku dosáhnout i podáním specifického polyamidu.

Použití specifických polyamidů selektivně inhibujících vybrané geny by se do budoucna mohlo stát klinicky schůdnější cestou k ovlivnění vývoje dosud obtížně léčitelných chorob, včetně progresivních nefropatií, než podávání monoklonálních protilátek s potenciálně omezeným tkáňovým průnikem.

Literatura

Dahly AJ, Hoagland KM, Flasch AK, et al. Antihypertensive effects of chronic anti-TGF-beta antibody therapy in Dahl S rats. *Am J Physiol* 2002;283:R757–R767.

Dervan PB. Molecular recognition of DNA by small molecules. *Bioorg Med Chem* 2001;9:2215–2235.

Tamaki K, Okuda S, Nakayama M, et al. Transforming growth factor-beta1 in hypertensive renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2578–2589.

Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, et al. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:964–968.

Albuminurie může u normotenzních osob předcházet vývoji hypertenze

Brantsma AH, Bakker SJL, de Zeeuw D, et al. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:331–335.

Studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease) je velká prospektivní stále ještě probíhající studie, ve které byla od roku 1997 sledována kohorta 8 592 osob vybraných ze vzorku 40 856 osob z běžné populace. V komentované studii byly sledovány údaje 4 635 vstupně normotenzních osob se vstupně normální renální funkcí. U těchto osob byl opakovaně měřen krevní tlak a albuminurie za 24 hodin. Během střední doby sledování 4,2 roku se vyvinula hypertenze u 7,8 % vstupně normoalbuminurických osob (s albuminurií < 15 mg/24 h), u 12,4 % vstupně mikroalbuminurických osob (s albuminurií 15–30 mg/24 h) a u 15,6 % vstupně makroalbuminurických osob (s albuminurií > 30 mg/24 h). Relativní riziko hypertenze bylo 2,29 pro každý desetinásobný vzestup albuminurie. Albuminurie zůstala nezávislým prediktorem hypertenze i po korekci na věk, pohlaví, vstupní hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku a vstupní glomerulární filtraci. Důležitá byla interakce albuminurie s glomerulární filtrací kalkulovalé dle studie MDRD (K/DOQI clinical practice guidelines, 2002). Vliv stoupající albuminurie bylo možno prokázat pouze u třetiny pacientů s nejnižší kalkulovanou glomerulární filtrací (< 77 ml/min). Pokud by byla albuminurie důsledkem vstupně přítomné

prehypertenze, měla by být albuminurie přítomna u pacientů se vstupně nejvyšším systolickým a diastolickým tlakem. Vstupní albuminurie ale byla nezávislým prediktorem hypertenze i po korekci na vstupní systolický a diastolický krevní tlak i hypertrofií levé komory diagnostikovanou dle změn na elektrokardiografii. Vyšší riziko hypertenze u vstupně albuminurických pacientů přetrvávalo i po vyřazení pacientů se vstupním krevním tlakem vyšším než 135/85 mm Hg.

Nález nejvyššího rizika hypertenze u albuminurických pacientů s nižší (ale ještě normální) glomerulární filtrací podporuje dle autorů hypotézu, že poškození ledvin mírného stupně může předcházet vývoji „esenciální“ hypertenze.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Albuminurie je u pacientů s esenciální hypertenzí dobře známým ukazatelem poškození ledvin (a endotelové dysfunkce). Experimentální studie ukázaly, že postižení intersticia ledvin může být nikoli jen následkem, ale i příčinou hypertenze závislé na příjmu soli (Franco et al., 2001).

Analýza dat z komentované studie PREVEND ukázala, že i u lidí může albuminurie předcházet vznik hypertenze a že postižení ledvin mírného stupně projevující se albuminurií a mírně sníženou glomerulární filtrací (v rámci normálních hodnot) může být příčinou esenciální hypertenze.

Albuminurie vyšetřovaná v ranním vzorku moči byla spojena se zvýšeným rizikem hypertenze i ve studii potomků osob sledovaných v původní framinghamské studii (Framingham Offspring Study, Wang et al., 2005). V této studii ale nebylo možno posoudit vliv renální funkce, protože její autoři na rozdíl od studie PREVEND nepoužili kalkulovanou glomerulární filtraci, ale sérovou koncentraci kreatininu, která je výrazně ovlivněna mj. věkem, pohlavím a svalovou hmotou a navíc špatně diferencuje pacienty s normální nebo jen mírně sníženou glomerulární filtrací.

Vztah mezi albuminurií a vývojem hypertenze naproti tomu nebyl prokázán ve studii HARVEST (Palatini et al., 2005). Pacienti ve studii HARVEST byli výrazně mladší (průměrný věk 33 let) než pacienti ve studii PREVEND (průměrný věk 45 let) i než v citované framinghamské studii (průměrný věk 55 let). Mechanismus vzniku „esenciální“ hypertenze jistě může být u mladých osob a osob středního a vyššího věku s vyšším kardiovaskulárním rizikem odlišný.

Renální poškození předcházející vývoji hypertenze může být u mladých hypertoniků způsobeno nižším počtem nefronů (Keller et al., 2003) nebo změnami renální mikrocirkulace a renálního intersticia (Johnson et al., 2002). Poškození renální mikrocirkulace a renálního intersticia může být důsledkem opakovaných epizod renální vazokonstrikce, která může být důsledkem zvýšené aktivity sympatiku, aktivace systému renin-angiotensin nebo genetiky podmíněné či dietně indukované hyperurikémie. Inter-

sticiální léze spolu s poškozením preglomerulárních arteriol (arteriolosklerózou) pak vedou k vývoji hypertenze závislé na příjmu soli dobře reagující na omezení soli v dietě nebo léčbu diuretiky.

Albuminurie tedy není jen důsledkem hypertenze, ale může (zřejmě jako projev mírné renální léze) vývoji hypertenze předcházet.

Literatura

Franco M, Tapia E, Santamaria J, et al. Renal cortical vasoconstriction contributes to development of salt-sensitive hypertension after angiotensin II exposure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2263–2271.

Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GR, et al. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:913–923.

Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:431–440.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266.

Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101–108.

Palatini P, Mormino P, Mos L, et al. Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension: A longitudinal study in the early stage of hypertension. *J Hypertens* 2005;23:175–182.

Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005;111:1370–1376.

Obezita a transplantace ledviny

Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipschutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:357–363.

Obezita je současným významným medicínským problémem. Prevalence obezity v USA nedosahovala v roce 1991 ani 20 %, v roce 2003 však 65 % této populace má nadváhu. Trendy v populaci transplantovaných kopírují vývoj v běžné populaci. V posledních patnácti letech se zastoupení obézních nemocných po transplantaci ledviny zvýšilo o 116 %. Obezita bývá dávána do souvislosti s opožděným rozvojem funkce štěpu a obtížným hojením operační rány. Dlouhodobé výsledky u těchto nemocných ale nejsou známy. Známa data z databáze USRDS ukazují na omezené přežití štěpů u nemocných s nízkou hmotností a u obézních nemocných. Tato dosavadní analýza ale zahrnuje méně nemocných léčených kalcineurinovými inhibitory a rovněž se netýkala nemocných, kteří podstoupili transplantaci koncem devadesátých let.

Předmětem této studie bylo sledovat osud nemocných, kteří podstoupili transplantaci v letech 1997–1999 a kteří byli sledováni do roku 2004. Tato studie použila databázi UNOS a byli do ní zahrnuti jen nemocní s izolovanou první transplantací ledviny. Body mass index (BMI) byl počítán z antropometrických údajů v době transplantace a nemocní byli rozděleni podle doporučení WHO na nemocné s podváhou (BMI < 18,5), normální váhou (BMI 18,5–24,9), s nadváhou (BMI 25–25,9), obézní (BMI 30–34,9) a na mor-

bidně obézní ($> 35 \text{ kg/m}^2$). Sledované výsledky transplantace zahrnovaly počet podaných transfuzí, výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu (definovaného jako potřeba dialýzy v prvním týdnu), prodlouženou hospitalizaci (> 14 dní), časnou ztrátu štěpu nebo úmrtí nemocného (do 30 dní) a výskyt akutních rejekcí. Celkové přežívání štěpů i nemocných bylo posuzováno odděleně.

Z 30 957 nemocných, kteří podstoupili transplantaci v uvedeném období, byly sledované údaje k dispozici u 27 377. Kromě iktů se i ostatní komorbidita (hypertenze, diabetes mellitus, ICHS, CHOPN a ICHDK) vyskytovaly častěji u nemocných s nadváhou, obézních a morbidně obézních nemocných. Morbidně obézní nemocní měli častější výskyt krvácení po operaci, opožděný rozvoj funkce štěpu, delší hospitalizaci, výskyt časné ztráty štěpu i výskyt akutních rejekcí. Morbidně obézní nemocní také častěji zemřeli v uvedeném období s funkčním štěpem. V mnohorozměrné analýze pak byl potvrzen vztah morbidní obezity k opožděnému rozvoji funkce štěpu, prodloužené hospitalizaci a výskytu akutní rejekce. Obezita nebyla nezávislým rizikovým faktorem pro úmrtí nemocného s funkčním štěpem. Obézní a morbidně obézní nemocní měli omezené přežívání transplantovaných ledvin v porovnání s ostatními skupinami. Vliv BMI dárce ledviny na výsledky transplantace nebyl tak jednoznačný. Z mnohorozměrné analýzy vyplynulo, že BMI dárce neovlivní přežití štěpů, i když měl vliv na výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu. Autoři této studie tak zjistili, že BMI významně ovlivňuje krátkodobé i dlouhodobé výsledky transplantace ledviny. Autoři se proto domnívají, že by morbidně obézní nemocní neměli být zařazováni na čekací listinu k transplantaci.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato retrospektivní studie, vycházející z rozsáhlé databáze, je dalším příspěvkem do diskuse o zařazování nemocných k transplantaci ledviny. Je dlouhou dobu známo, že osud obézních nemocných po transplantaci není dobrý. Proto většina center také v ČR nezařazuje nemocné s BMI > 35 do čekací listiny k transplantaci ledviny. Často se setkáváme s názorem, že tito nemocní jsou tímto rozhodnutím diskriminováni. Je to jistě pravda, avšak na druhou stranu není etické vystavit nemocné tomuto známému riziku. Navíc je jistě správnější umožnit transplantaci ledviny těm nemocným, kteří z ní budou mít dlouhodobý užitek. Protože v současnosti existují metody léčby morbidní obezity včetně chirurgických metod, je správné usilovat o významné snížení BMI před transplantací. V současnosti jsou již k dispozici anorektika, která může předepsat nefrolog a která nemocný plně bradí (sibutramin). Tato léčba by asi měla předcházet chirurgické bandáži žaludku. Nejlepší výsledky jsou ale dosaženy v případě, kdy kromě farmakoterapie nemocný změnil svůj životní styl (Wadden,

2005). V nejasných případech byl měl být tento nemocný sledován v obezitologickém centru. Bohužel, naše zkušenosti zatím svědčí spíše pro rychlé zvýšení BMI po úspěšné transplantaci ledviny (Teplan, 2001), a to i u těch nemocných, kteří před transplantací cíleně zhubli.

Výsledky této komentované studie asi není možno převzít úplně, protože se týkala i Afroameričanů, kteří pak podstatnou měrou mohli ovlivnit uvedené výsledky. Na druhou stranu se tato studie týkala nemocných léčených již většinou kalcineurinovými inhibitory, a tak možný vliv neadekvátní imunosuprese vedoucí k častějšímu používání kortikoidů již ustupuje do pozadí. Svým rozsahem a statistickým zpracováním je ale tato studie unikátní a hodnotitelná. Její výsledky jsou jednoznačné: nemocní s BMI > 35 před transplantací mají častěji opožděný rozvoj funkce štěpu, delší hospitalizaci, častější rejekce a konečně snížení přežití štěpů. Měli bychom na to myslet, když přemýšlíme o důvodech, které vedly transplantační centra k odmítnutí zařazení těchto nemocných do čekací listiny.

Literatura

Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarwer DB, Phelan S, Cato RK, Hesson LA, Osei SY, Kaplan R, Stunkard AJ. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005;353:2111–2120.

Teplan V, Poledne R, Schuck O, Ritz E, Vitko S. Hyperlipidemia and obesity after renal transplantation. *Ann Transplant* 2001;6:21–23.

Nové možnosti transplantace ledviny od žijících dárců?

Stegall MD, Gloor J, Winter JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006;6:346–351.

Transplantace ledviny u nemocných s vysokými koncentracemi dárcovskými specifickými protilátky, kteří mají pozitivní crossmatch proti svému žijícímu dárce, se v poslední době stala úspěšnou metodou léčby. To proto, že již existují imunosupresivní protokoly, které sníží koncentrace těchto dárcovskými specifických protilátek na bezpečnou úroveň v době vlastní transplantace. Tyto tzv. desensitizační protokoly existují v principu dva. První zahrnuje použití vysokých dávek intravenózních imunoglobulinů (IVIG), druhý kombinace plasmaferéz a nízkých dávek IVIG navíc s možným podáním protilátky anti-CD20. Ačkoli se tyto dva protokoly již úspěšně používají, jejich srovnání zatím nebylo provedeno. Cílem této komentované studie tak bylo porovnat úspěšnost jednorázové aplikace vysoké dávky IVIG a kombinace dvou plasmaferéz následovaných podáním nízkých dávek IVIG.

Tato studie probíhala na Mayo Clinic v USA. Autoři analyzovali výsledky 103 nemocných, kteří v letech 2000–2005 měli pozitivní cytotoxický crossmatch proti svému potenciálnímu žijícímu dárce. Nemocní, kteří měli pozitivní FACS crossmatch, ale jejich cytotoxický

crossmatch byl negativní, byli transplantováni bez desensitizačního protokolu a nebyli zahrnuti do pozorování. Desensitizační protokoly se během uvedených pěti let lišily: v období 2000 až VII/2003 byli nemocní léčeni plasmaferézami kombinovanými s malými dávkami IVIG (100 mg/kg) a byla podána jedna dávka monoklonální protilátky anti-CD20 (rituximab 375 mg/m²), v období od VIII/2003 do VII/2004 byli nemocní léčeni vysokou dávkou IVIG (2 g/kg) a od VIII/2004 do V/2005 byli nemocní léčeni původním protokolem s tím, že byla navíc monitorována případná tvorba dárcovsky specifických protilátek. Po transplantaci byli všichni nemocní léčeni antithymocytárním globulinem (5–7 dní) a udržovací imunosuprese se skládala z kombinace tacrolimus, mykofenolát mofetil a steroidy.

Autoři zjistili, že úspěšnost desensitizačního protokolu s vysokou dávkou IVIG byla jen 36 %, kdežto u nemocných s kombinací plasmaferéz, malých dávek IVIG a anti-CD20 došlo v 84 % k významnému snížení titru dárcovsky specifických protilátek a tito nemocní pak měli negativní crossmatch před transplantací. Nemocní léčeni jednou dávkou IVIG, kteří neměli po této léčbě negativní crossmatch, byli dále léčeni druhým popsaným kombinačním režimem. Humorální rejekce se vyvinula u čtyř z pěti (80 %) nemocných, kteří měli úspěšnou desensitizaci jednou dávkou IVIG, v případě kombinačního režimu to bylo jen u jedenácti z 30 (37 %). Všechny humorální rejekce se vyvinuly během prvních šesti týdnů po transplantaci. Aktuální jednorocní přežití nemocných bylo 93 % a přežití štěpů bylo 82 % s dobou sledování 127 až 1 915 dní. Renální funkce u funkčních štěpů byla po šesti měsících podobná.

Tato studie tak ukázala, že transplantace u těch žijících dárců, kteří měli prvotně pozitivní crossmatch a vysoký titr dárcovsky specifických protilátek, je po desensitizačním protokolu možná. Kombinovaný režim se zdá být výhodnější než jednorázové podání vysoké dávky imunoglobulinů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie je spíše souhrnem zkušeností jednoho centra s přípravou nemocných před transplantací ledviny od žijícího dárce, u kterých by jinak tato transplantace nebyla z imunologických důvodů vůbec možná. Přesto vyšla v prestižním transplantologickém časopise. To proto, že popisuje dosud vůbec nejvyšší soubor nemocných a protože jde o vysoce aktuální problematiku. Ve Spojených státech amerických představují transplantace od žijících dárců v současnosti již většinu z prováděných transplantací. Je to tím, že kadaverózních dárců je v porovnání se zvyšujícím se počtem čekatelů k transplantaci stále méně a méně. Protože přežití nemocných po transplantaci ledviny je významně vyšší než u nemocných léčených dialyzačními metodami, uchyluje se

v současnosti řada center k přípravě nemocných před transplantací tzv. desensitizačními protokoly v případech, kdy by jinak transplantace nebyla možná. Uvedená práce naznačila, že nemá cenu takovéto nemocné připravovat jednorázovým podáním vysokých dávek IVIG. Není však jasné, zda by opakované podávání IVIG před transplantací vedlo ke snížení titru dárcovsky specifických protilátek, nebo zda by podávání IVIG po transplantaci snížilo riziko vzniku humorální rejekce. Druhý desensitizační protokol byl úspěšnější, i když i v tomto případě došlo po transplantaci u řady nemocných ke vzniku humorální rejekce. Jednorázové podání rituximabu (anti-CD20) před transplantací humorální rejekci po transplantaci nezabránilo. V těchto případech byli nemocní léčeni zvláště silnou imunosupresí (desensitizační protokol před transplantací, profylaktické podání antithymocytárního globulinu po transplantaci a následná léčba akutní humorální rejekce opakovanými plasmaferézami, IVIG a vysokými dávkami steroidů). Protože jsou k dispozici pouze krátkodobé výsledky, je velmi sporné, jaký bude další osud takto léčených nemocných.

Jaká je situace v České republice? Předně transplantace ledviny od žijících dárců představují u nás zjevnou menšinu (5–7 % všech transplantací) a rovněž doba čekání k transplantaci od zemřelého dárce je u nás významně kratší než ve Spojených státech. Proto se nedomnívám, že by u nás mělo použití těchto desensitizačních protokolů před transplantací od žijícího dárce nějaké místo. V případě nemocných s vysokou frekvencí protilátek proti panelu HLA čekajících na transplantaci ledviny je situace podobná. Neexistují totiž žádné přesvědčivé zkušenosti s desensitizační léčbou v průběhu dialyzační léčby. Je zřejmě možno použít jak plasmaferézy, tak imunoabsorpce, která je však významně dražší. Protože však existují paměťové lymfocyty B, titr protilátek se během doby může zvýšit, a hlavně po transplantaci lze očekávat vznik humorální rejekce se všemi úskalími, která jsou s její léčbou spojena. Je rovněž otázkou, co by další oslabování přirozené obranyschopnosti organismu dialyzovaného nemocného způsobilo. Každopádně jde o velmi zajímavý problém současné transplantční medicíny, s nímž se můžeme aktivně setkat spíše na transplantčním kongresu než v denní praxi.

Těžká hyponatrémie u hospitalizovaných nemocných

Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:70–76.

Původní článek holandských autorů z letošního lednového čísla časopisu *Nephrology, Dialysis and Transplantation* se zaměřil na problematiku hyponatrémie u hospitalizovaných nemocných.

Hyponatrémie je u hospitalizovaných nemocných jednou z nejčastějších poruch elektrolytů. Bývá defi-

nována jako plazmatická koncentrace sodíku (P_{Na}) < 136 mmol/l. Výsledky řady klinických studií naznačují vazbu mezi závažnou hyponatrémií a zvýšenou morbiditou a mortalitou. Tento nepříznivý vývoj může být vázán na základní onemocnění nebo na přímé komplikace hyponatrémie, včetně edému mozku vzniklého při akutní hyponatrémii (Arieff, 1989; Fraser, 1997) a včetně osmotického demyelinizačního syndromu (ODS) po nadměrně rychlé úpravě chronické hyponatrémie (Laureno, 1997). Hyponatrémie nezřídka vzniká či se zhoršuje během pobytu v nemocnici. Cílem komentované studie bylo porovnat soubor nemocných přijatých do nemocnice se závažnou hyponatrémií se souborem nemocných, u nichž se vyvinula závažná hyponatrémie v rámci hospitalizace, a stanovit faktory, které se vztahovaly jak k základnímu onemocnění, tak k léčbě hospitalizovaných nemocných.

Soubor a metody: Ve sledovaném období (měsíce VIII–XI/2003) byly vyhodnoceny všechny hodnoty P_{Na} u dospělých pacientů hospitalizovaných v Erasmus Medical Center, zdravotnickém zařízení s kapacitou 831 lůžek. Hyponatrémie byla definována jako $P_{Na} < 136$ mmol/l a závažná hyponatrémie jako $P_{Na} < 125$ mmol/l. Pacienti byli zahrnuti do studie v případě, že při příjmu byla $P_{Na} < 125$ mmol/l nebo že se u nemocných v průběhu hospitalizace snížila $P_{Na} < 125$ mmol/l (hyponatrémie získaná při hospitalizaci).

Hodnocení: Po zařazení do souboru byly u nemocných analyzovány faktory, které mohly přispět k vývoji hyponatrémie (základní onemocnění, léčba a výkony/procedury během hospitalizace), a jaké symptomy hyponatrémie se u nemocného vyvinuly. V průběhu dalšího sledování (do úmrtí či propuštění pacienta) byl zaznamenán vývoj klinických příznaků, případný vznik osmotického demyelinizačního syndromu v průběhu úpravy hyponatrémie a další vývoj natrémie. V souladu s příslušnými kritérii byla užitá definice symptomatické hyponatrémie, která byla založena na zhodnocení klinických příznaků včetně změn vědomí, křečí a dechového útlumu (Arieff, 1989; Fraser, 1997). Dále byly zaznamenány případy výskytu syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a osmotického demyelinizačního syndromu (na podkladě klinických projevů zmatenosti, agitovanosti či paralýzy, avšak bez nutnosti průkazu MRI). Léčba hyponatrémie byla stanovena jako zavedení některého z terapeutických opatření k úpravě hyponatrémie a/nebo přerušení vyvolávajícího faktoru (diuretik).

Výsledky: Incidence a výskyt hyponatrémie na různých odděleních: Během tříměsíčního pozorování byla P_{Na} stanovena u 2 907 z 5 437 (54 %) hospitalizovaných nemocných. U 880 z 2 907 (30 %) byla zaznamenána alespoň jedna epizoda hyponatrémie ($P_{Na} < 136$ mmol/l). Významně méně často byla P_{Na} vyšetřena na oddělení chirurgie (39 %), gynekologie (13 %) a oddělení otorino-

laryngologie (38 %) ($p < 0,001$, ve srovnání s ostatními odděleními). Incidence hyponatrémie byla významně vyšší na odděleních interních (36 %), chirurgických (32 %) a intenzivní péče (38 %) ($p < 0,05$, ve srovnání s ostatními odděleními). Závažná hyponatrémie ($P_{Na} < 125$ mmol/l) byla přítomna u 76 pacientů (3 %), z čehož dalších 74 bylo podrobeno detailnějšímu sledování.

Průběh a léčba závažné hyponatrémie: Pro závažnou hyponatrémii bylo přijato 38 nemocných (51 %), zatímco u 36 nemocných (49 %) se závažná hyponatrémie vyvinula v průběhu hospitalizace. Klinické projevy, které bylo možné hodnotit jako příznaky symptomatické hyponatrémie (dle definice $P_{Na} < 125$ mmol/l), se vyvinuly u 27 nemocných (36 %). V průběhu hospitalizace zemřelo 14 z 27 nemocných se symptomatickou hyponatrémií (19 %) – častěji ženy. Primární příčinou úmrtí byly zástava dechu (7/14), srdeční zástava (2/14), multiorgánové selhání (2/14) a u tří ze 14 byla příčina úmrtí neznáma. Ze 74 sledovaných nemocných se závažnou hyponatrémií byla u 55 (74 %) zahájena léčba. Doba prodlení od přítomnosti první hodnoty svědčící pro hyponatrémii ($P_{Na} < 136$ mmol/l) do zahájení léčby byla významně delší u skupiny nemocných s hyponatrémií vzniklou v průběhu pobytu, proti nemocným přijatým s hyponatrémií ($9,8 \pm 10,6$ versus $1,0 \pm 2,6$ dne, $p < 0,001$). Při medikamentózní úpravě hyponatrémie nedošlo u žádného nemocného ke vzniku osmotického demyelinizačního syndromu. Léčebná opatření k úpravě závažné hyponatrémie (normotonické a hypertonické roztoky NaCl, restrikce tekutin, NaCl v tabletách, ukončení léčby způsobující hyponatrémii) byla užitá celkem u 55 ze 74 (76 %) nemocných, u zbylých 19 (24 %) nebyla závažná hyponatrémie léčena. Ze skupiny 19 neléčených nemocných zemřelo sedm pacientů (tj. 7/19), zatímco ze skupiny 55 zemřelo rovněž sedm (tj. 7/55), tedy relativně méně ($p < 0,04$). Z hlediska mortality nebyly však rozdíly mezi skupinou nemocných přijatých s hyponatrémií a nemocných s hyponatrémií získanou během pobytu.

Faktory přispívající ke vzniku hyponatrémie získané při hospitalizaci: U této skupiny nemocných byly významně častěji provedeny chirurgické výkony (10/36 vs. 0/38, $p < 0,01$) a podány hypotonické tekutiny v infuzích (8/36 versus 0/38, $p = 0,01$). Častěji byly v této skupině podávány látky stimulující vasopresin (ADH) a thiazidová diuretika. Výskyt jednotlivých typů základního onemocnění (selhání jater, srdce, ledvin, gastrointestinální ztráty, SIADH) se mezi oběma skupinami významně nelišil. U skupiny nemocných s hyponatrémií vzniklou při hospitalizaci byly příčiny velmi často multifaktoriální (např. kombinace diuretika + látky stimulující ADH, srdeční selhání + renální insuficience, chirurgický výkon + hypotonické tekutiny).

Diskuse: Byly analyzovány rozdíly mezi oběma skupinami hospitalizovaných nemocných, u nichž byla

zjištěna hyponatrémie, zdůrazněn multifaktoriální původ hyponatrémie vzniklé během pobytu v nemocnici a vyzdvížena nutnost včasějšího rozpoznání vývoje hyponatrémie. Byl rovněž komentován překvapivě nízký výskyt nemocných se SIADH, což se vysvětluje především tím, že byla proti jiným pracím její definice aplikována poměrně striktně.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Již v minulosti byla u specifických skupin hospitalizovaných nemocných věnována pozornost vzniku hyponatrémie. Tato práce je ale výjimečná v tom, že se poměrně komplexním způsobem zabývá různými aspekty vztahu mezi vývojem hyponatrémie a jejími možnými klinickými dopady, resp. mortalitou. Hlavním cílem práce bylo analyzovat rozdíly mezi pacienty přijatými k hospitalizaci se závažnou hyponatrémií a nemocnými, u nichž se hyponatrémie vyvinula během pobytu v nemocnici. Studie umožnila vytvořit si plastičtější obraz závažné hyponatrémie v nemocničním prostředí, neboť se ukázalo, že zhruba u poloviny nemocných byla hyponatrémie přítomna již při přijetí, kdežto u druhé poloviny se hyponatrémie vyvinula teprve během pobytu. Hlavním výsledkem analýzy bylo zjištění, že závažná hyponatrémie, která vznikla během hospitalizace, byla vázána na faktory spojené s léčbou a neadekvátními či opožděnými léčebnými postupy, čímž byl umožněn další pokles P_{Na} a pacienti vystaveni riziku vzniku závažné hyponatrémie. Potřeba léčby hyponatrémie byla podpořena faktem, že mortalita neléčených nemocných se závažnou hyponatrémií byla zřetelně vyšší než u nemocných, jimž byla léčba poskytnuta. Lze jistě namítnout, že posouzení toho, nakolik se na některých příznacích či na úmrtí nemocných uplatnila (závažná) hyponatrémie a nakolik základní onemocnění (často velmi závažné), je velmi nesnadné. V každém případě je však možné rozumně připustit, že hyponatrémie přinejmenším mohla negativně ovlivnit průběh onemocnění a zhoršit prognózu nemocného. Klíčovým momentem při řešení problematiky hyponatrémie se zdá být především potřeba jejího včasného rozpoznání. V tom nepochybně zůstávají značné „rezervy“, jak naznačují některé recentní práce (v souladu s komentovanou prací) dokumentující, že pouze u 30 % nemocných propouštěných z nemocnice je závažná hyponatrémie patřičným způsobem vyhodnocena (Movig, 2003). Je otázkou, nakolik lze výskyt hyponatrémie u hospitalizovaných nemocných ovlivnit častějšími vyšetřeními P_{Na} nebo vhodnou tvorbou varování, které lze dnes poměrně snadno implementovat do monitorovacích systémů nebo nemocničních softwarových programů. Zatímco častější odběry nemocných a vyšetření natrémie budou nepochybně narážet na určitá omezení daná technickými, biologickými i finančními faktory, lze do rozvoje varovných systémů oprávněně vkládat značné naděje.

Pouze na okraj lze uvést, že charakter práce neumožnil odpovědět na otázku optimální taktiky korekce závažné hyponatrémie. Obvyklá rychlost úpravy hyponatrémie se pohybuje okolo 8 mmol/l/den, přičemž je otázkou polemik, nakolik lze agresivnější léčbou dosáhnout vymizení či úplnější reparační klinických příznaků, zvláště neurologických. K úpravě hyponatrémie lze použít některé klasické či novější doporučené postupy či vzorce (Adroge, 1997). Uvedená studie se dotýká také samotných patofyziologických podkladů či okolností vztahujících se k hyponatrémii. Většina případů hyponatrémie má euolemický charakter, kdy extracelulární volum tekutin zůstává v normálním rozmezí a příčina hyponatrémie tkví v nepřiměřené sekreci ADH (tzv. SIADH). SIADH vzniká nejčastěji působením tumorů, plicních afekcí a poruch nervového systému a vyznačuje se kromě jiného sníženou osmolalitou extracelulárních tekutin a zvýšenou koncentrací Na^+ v moči při normálním příjmu tekutin a soli. Jde přitom o diagnózu per exclusionem (nutno vyloučit mj. užití diuretik, selhání ledvin apod.). Při hyponatrémii vázané na nadměrnou sekreci ADH lze restrikcí tekutin či infuzí hypertonického roztoku zmírnit příznaky a normalizovat P_{Na} , avšak nelze upravit nadměrnou sekreci ADH, která je jejím podkladem. Nový a perspektivní terapeutický přístup představuje aplikace antagonistů receptorů pro vasopresin. Jejich navázáním na V_2 receptory v renálních sběrných kanálcích dochází k bloádě tubulární reabsorpce vody, a tím ke zvýšenému vylučování bezsolutové vody. V současné době jsou tyto látky (conivaptan, lixivaptan, tolvaptan) předmětem klinických zkoušek u některých specifických klinických situacích vyznačujících se hyponatrémií, např. u srdečního selhání (Sica, 2006).

Uvedená práce přispěla k identifikaci faktorů, které vyvolaly závažnou hyponatrémii (thiazidová diuretika, látky stimulující ADH, hypotonické tekutiny atd.), i faktorů, které ovlivnily další vývoj hyponatrémie i klinické projevy s ní spojené (pozdní rozpoznání hyponatrémie, opožděné zahájení léčby, event. pomalá úprava). Může sloužit jako podnět pro zavedení některých preventivních nebo léčebných taktik umožňujících snížit výskyt závažné hyponatrémie v nemocničním prostředí.

Literatura

- Adroge HJ, Madias NE. Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 1997;23(3):309–16.
- Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; 314:1529–1535.
- Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997;102:67–77.
- Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57–62.
- Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Validity of hospital discharge International Classification of Diseases (ICD) codes for identifying patients with hyponatremia. *J Clin Epidemiol* 2003;56: 530–535.
- Sica DA. Hyponatremia and heart failure-treatment considerations. *Congest Heart Fail* 2006;12(1):55–60.

Hantavirové infekce

Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3669–3679. Epub 2005, Nov 2.

V přehledovém článku v rubrice „Choroba měsíce“ publikovaném v prosincovém čísle *Journal of the American Society of Nephrology* jsou shrnuty současné poznatky o hantavirové infekci. Hantavirové infekce projevující se v podobě hemoragické horečky s renálním syndromem (HRFS) nebo hantavirového plicního syndromu (HPS) se v posledních letech těší stále větší pozornosti. Novodobá historie hantavirových infekcí se váže k období války v Koreji (1951–1953), kdy se v blízkosti říčky Hantaan objevilo u více než 3 000 vojáků kontingentu Spojených národů horečnaté onemocnění spojené s rozvojem akutního selhání ledvin (ASL), šokovým stavem a přibližně 70% mortalitou. V roce 1978 byl odhalen vyvolávající mikrobiální agens – Hantavirus (Lee, 1978). Do současnosti bylo identifikováno 21 druhů a 30 genotypů Hantaviru.

Biologie a epidemiologie: Morfologie: Hantavirus se řadí do skupiny *Bunyviridae*, k jejichž replikaci dochází v cytoplasmě hostitelské buňky a které se skládají ze sférického lipidového obalu, čtyř virových proteinů a tří jednošroubovicových, negativně zaměřených segmentů RNA označených S, M a L, které kódují nukleokapsidový protein (NP), resp. povrchové glykoproteiny G1 a G2 a RNA-dependentní RNA polymerázu. Nukleokapsidový protein, hlavní strukturální protein, vytváří s virovými RNA genomovými segmenty (S, M, L) vrtulovité nukleokapsidové komplexy.

Hostitel: Hlavní přirozený rezervoár tvoří myši. Infikovaná zvířata nejeví klinické známky onemocnění. Lidé nepatří mezi přirozené hostitele Hantaviru. K infekci dochází náhodně prostřednictvím aerosolových exkretů (moč, stolice, sliny) hlodavců, které obsahují viry. Nákazou bývají zvýšeně ohroženy osoby, které žijí či pracují v blízkosti infikovaných hlodavců.

Hantavirové infekce Starého a Nového světa: Rámcověmu rozdělení na tyto dvě velké skupiny odpovídá výskyt dvou hlavních onemocnění – hemoragické horečky s renálním syndromem a hantavirového plicního syndromu. Do skupiny hantavirů Starého světa patří především asijské viry Amur virus, Soul virus a HTNV (Hantaan virus) (mortalita až 15 %) a evropské viry Dobrava virus, Tula virus a Puumala virus (PUUV). Puumala virus je nejrozšířenější hantavirový druh v Evropě, který vyvolává onemocnění nephropatia epidemica (NE), mírnější variantu hemoragické horečky s renálním syndromem (mortalita 0,1 %). Hemoragická horečka s renálním syndromem postihuje každoročně asi 200 000 osob, převážně v Asii; v SRN v roce 2004 byl popsán výskyt u 235 osob. První patogenetický Hantavirus ze skupiny Nového světa byl popsán v roce 1990, a následně do současnosti řada

dalších případů. Každoročně bývá postiženo těmito viry přibližně 300 osob pod obrazem hantavirového plicního syndromu, s vysokou mortalitou.

Klinický obraz nephropatia epidemica, hemoragické horečky s renálním syndromem a hantavirového plicního syndromu: Hemoragická horečka s renálním syndromem a lidský plicní syndrom jsou syndromy, které se částečně překrývají. K virémii dochází po iniciační infekci alveolárních makrofágů a život ohrožující příznaky akutní fáze onemocnění jsou primárně navozeny infekcí vaskulárních endoteliálních buněk v plicích a ledvinách a následnou ztrátou bariérové funkce vedoucí ke zvýšené endoteliální permeabilitě. *Nephropatia epidemica* se vyznačuje náhlým vznikem vysokých febrilií, cefaleou, bolestmi břicha a beder. Objevují se přechodné trombocytopenie, krvácení do sítnice, petechie, rash. Hemoragické projevy jsou provázeny příznaky postižení ledvin (oligurické akutní selhání ledvin, proteinurie, hematurie). Po třech dnech rash na trupu vymizí a vyvíjí se polyurie. Vzácně probíhá onemocnění závažněji či s dlouhodobými následky. *Hemoragická horečka s renálním syndromem:* Inkubační období je 7–36 dní, pouze 10–15 % probíhá závažně (mortalita 6–15 %). Pro toto onemocnění je typické systémové postižení drobných cév, které způsobuje různé hemoragické projevy a postižení oběhu. V důsledku hemoragií a infiltrátů v intersticiu ledvin se vyvíjejí hemoragické horečky s renálním syndromem (Beers, 2005). Klinický průběh lze rozdělit na pět fází: febrilní, hypotenzní, oligurické, diuretické a reparační. Dynamika rozvoje onemocnění, jejich šíře i intenzita mohou být pestřejší a závažnější než u nephropatia epidemica. Značná různorodost se týká také renálních projevů onemocnění (tubulointersticiální nefritida, nekrotizující glomerulonefritida, IgA nefropatie). Dlouhodobé následky jsou sice vzácné, avšak mohou zahrnout vznik arteriální hypertenze a chronického selhání ledvin. V řadě případů lze pozorovat extrarenální projevy onemocnění (poruchy zraku, neurologické projevy, křeče, gastrointestinální či plicní projevy).

Hantavirový plicní syndrom: V iniciační fázi se objevují chřipkové projevy (febrilie, myalgie, cefalea). Během několika dní se vyvíjejí nekardiální plicní edém a hypotenze. Na plicích oboustranně vznikají infiltráty. Závažně probíhající případy bývají provázeny zvýšenou tvorbou laktátu. Osoby, které přežijí akutní fázi provázenou až 50% mortalitou, se mohou uzdravit během týdne bez jakýchkoli následků. Akutní selhání ledvin je nejčastěji prerenálního původu.

Patologie: Nephropatia epidemica a hemoragická horečka s renálním syndromem: V tkáni ledvin bývají přítomny intersticiální infiltráty s imunitně aktivními buňkami a intersticiálními hemoragiemi. Nejběžnějším histologickým nálezem bývá akutní tubulointersticiální nefritida. Tubulární buňky obsahují hantavirový anti-

gen (Groen, 1996). *Hantavirový plicní syndrom*: Imuno-histochemické analýzy prokázaly přítomnost virových antigenů v endotelu kapilár plic a dalších orgánů. Cytopatické poškození buněk však chybí. Patologické změny jsou primárně vaskulárního původu. Pneumonitida je běžným nálezem, provázena edémem a dalšími změnami.

Patofyziologie: Rozhodujícím mechanismem určujícím závažnost klinického průběhu hemoragické horečky s renálním syndromem a hantavirového plicního syndromu je zvýšená permeabilita endotelových buněk postižených infekcí, avšak nevykazujících cytopatické změny. Příčinou je patrně interakce mezi virovými a buněčnými proteiny účastnicími se regulace permeability.

Laboratorní diagnostika: Stanovení diagnózy se opírá především o klinické a sérologické nálezy. V akutní fázi onemocnění lze detekovat IgM protilátky specifické pro nukleokapsidový protein, které bývají nejvyšší 8. až 25. den infekce.

Léčba: Specifická antivirová léčba není v současné době k dispozici. Léčba hemoragické horečky s renálním syndromem a hantavirového plicního syndromu je založena na podpurných léčebných opatřeních a symptomatické léčbě (léčba krvácivých projevů, podpora oběhu, léčba plicních a renálních komplikací).

Prevence: Prevence spočívá v ochraně před přenosem infekce hlodavci (hygienická opatření, stavební úpravy, eventuálně užití ochranných pomůcek). Imunizace poskytuje pouze relativně krátkodobou a částečnou ochranu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Hantavirové infekce se řadí mezi tzv. nové infekce. Podle definice ze zprávy amerického Institute of Medicine Emerging Infectious Diseases (EID): Microbial Threats to Health in the United States z roku 1992 jsou „nové infekce ty, jejichž incidence u lidí vzrostla během posledních dvou desetiletí nebo jejichž nárůst hrozí v blízké budoucnosti. Objevují se v důsledku šíření nového agens a rozpoznání infekce, která již byla přítomna v populaci, ale nerozeznána, nebo vzhledem k poznání, že známá nemoc má infekční původ.“ Existují také znovu se objevující infekce, tj. takové, které se opět šíří po nějakém období, kdy jejich incidence byla nízká. Je vysoce pravděpodobné, že hantavirové infekce se vyskytovaly a klinicky projevovaly již v minulosti, nebyly však, až do okamžiku identifikace mikrobiálního agens, spolehlivě rozpoznány.

Některé údaje vztahující se k hostitelům Hantaviru nejsou zcela jednoznačné. Je sice nesporné, že hlavním rezervoárem hantavirové infekce jsou hlodavci (myši), avšak je také pravda, že virus byl nalezen i u jiných zvířat (u dobytka, psů, koček atd.). Zda v těchto případech jde o náhodnou infekci či přirozený rezervovár, není dosud jasné. Výskyt jednotlivých druhů Hantaviru úzce koreluje se zeměpisným rozšířením jejich přirozených hostitelů.

Pozornost si zasluhuje skutečnost, že s přibývajícím znalostmi o hemoragické horečce s renálním syndromem (HFRS) a hanta-

virovém plicním syndromu (HPS) se ukazuje stále více, že oba syndromy se částečně překrývají. Nasvědčují tomu rostoucí počty pozorování o plicním postižení v rámci HFRS a o renálním postižení v rámci HPS. Lze proto předpokládat, že v budoucnu bude popis klinického průběhu obou syndromů více splývat.

Z hlediska patofyziologie nemoci je předmětem zájmu mechanismus, kterým Hantavirus vyvolává zvýšenou permeabilitu endoteliálních buněk. Pozoruhodné je, že faktory přispívající k patogennímu působení jsou specifické pro in vivo situaci a nelze je reprodukovat v in vitro modelech (např. tkáňových kulturách). V současné době se spekuluje o možné úloze celulárního receptoru $\alpha_v\beta_3$ integrinu, jakožto cílové struktury poškození Hantavirem. Integrin se účastní regulace adhezních interakcí buňka-buňka, agregace trombocytů a udržení vaskulární bariérové funkce. Existují některé doklady o tom, že navázáním hantavirů na $\alpha_v\beta_3$ integrin dochází k inhibici migrace endoteliálních buněk – zaměřených na β_3 integrin a k narušení regulačních dějů vztahujících se k permeabilitě cév (Raymond, 2005).

V rámci diagnostiky onemocnění je třeba věnovat mimořádnou pozornost okolnostem a činnostem, které se mohou vztahovat k možné nákaze infikovanými hlodavci. S ohledem na skutečnost, jak obrovskému rozvoji cestování a migračních aktivit – včetně zemí exotických – došlo v posledních letech, stává se možnost nákazy podstatně pravděpodobnější než v minulosti. Kasuistická pozorování o hantavirovém postižení (charakteru hemoragické horečky s renálním syndromem či nephropatia epidemica) byla publikována v odborném domácím tisku. Vzhledem k závažnému průběhu hantavirových infekcí je studován možný terapeutický zásah do replikačního cyklu Hantaviru. Antihantavirový účinek byl pozorován u guanosinového analogu (1-beta-D-ribofuranosyl-1-2-4-triazole-carboxamid) ribavirinu, avšak recentně publikované studie nepotvrdily dřívější optimistické předpoklady o jeho inhibičním účinku v klinické praxi (Chapman, 2002).

Závěrem lze shrnout, že nephropatia epidemica, hemoragické horečky s renálním syndromem a hantavirový plicní syndrom představují onemocnění způsobená hantaviry, se kterými se může setkat nefrolog v tradičních endemických oblastech, avšak stále častěji díky rostoucím možnostem cestování a migrace i v oblastech, ve kterých se dříve jejich výskyt nepopisoval. Proto je třeba na hantavirovou infekci pomyslet v případech vývoje typických příznaků, tím spíše, že účinná specifická léčba není k dispozici.

Literatura

- Beers MH, et al. Infectious diseases; Viral diseases. In: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed., Indianapolis, Wiley Publishers, 2005.
- Groen J, et al. Hantavirus antigen detection in kidney biopsies from patients with nephropatia epidemica. Clin Nephrol 1996;46:379–383.
- Chapman LE, et al. Ribavirin Study Group. Discriminators between hantavirus-infected and -uninfected persons enrolled in a trial of intravenous ribavirin for presumptive hantavirus pulmonary syndrome. Clin Infect Dis 2002;34:293–304.
- Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J Infect Dis 1978;137:298–308.
- Raymond T, et al. Pathogenic hantaviruses bind plexin-semaphorin-integrin domains present at the apex of inactive, bent $\alpha_v\beta_3$ integrin conformers. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:1163–1168.

Anotovaný seznam literatury k úvodnímu článku „Progrese chronických nefropatií, co je nového?“ (doplňek za rok 2005, řazeno chronologicky)

Primary hypertension and nephropathy

Rosario RF, Wesson DE.

Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006 Mar;15(2):130-4.

Primární neboli esenciální hypertenze je modifikovatelným rizikovým faktorem jak kardiovaskulárních, tak chronických renálních onemocnění, což podporuje hypotézu existence společných mediátorů. Lepší porozumění mechanismu působení esenciální hypertenze by mohlo pomoci při vývoji farmakologické strategie, která by zpomalila nebo zabránila vzniku chronického onemocnění ledvin při hypertenzi, a navíc by pravděpodobně také vedla k lepší terapii nebo zabránění vývoje či progrese kardiovaskulárních onemocnění.

Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis

Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al.

Lancet. 2005 Dec 10; 366(9502):2026-33.

Renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II navíc k jejich účinku hypotenznímu byl u pacientů s chronickým onemocněním ledvin potvrzen v placebem kontrolované studii; u pacientů s diabetickou nefropatií však větší renoprotekce při užívání těchto látek nebyla s jistotou potvrzena.

Hypertension and the kidney

Wiederkehr M, Toto R, Fenves AZ, Ram CV.

Semin Nephrol. 2005 Jul;25(4):236-45.

Hypertenze je důležitým a široce rozšířeným rizikovým faktorem chronického onemocnění ledvin, které může progredovat do konečného stadia selhání ledvin. Kromě hypertenze je příčinným faktorem vzniku chronického onemocnění ledvin a jeho komplikací diabetes mellitus. Racionální léčba pacientů s renální insuficiencí musí směřovat ke snižování systémového krevního tlaku i tlaku glomerulárního. Nedílnou součástí léčebného postupu je časná detekce a léčba mikroalbuminurie. Tento článek shrnuje patofyziologické a terapeutické důsledky hypertenze a onemocnění ledvin.

Lifestyle modification and progressive renal failure

Ritz E, Schwenger V.

Nephrology (Carlton). 2005 Aug;10(4):387-92.

Stále více se prokazuje, že riziko vývoje chronického onemocnění ledvin a jeho progrese jsou ovlivněny rovněž životním stylem, mj. kouřením, obezitou, množstvím soli v potravě, konzumací většího množství alkoholu apod. Tyto rizikové faktory podporují rovněž rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, na jejichž komplikace pacienti pak umírají dříve, než dospějí do konečného stadia selhání ledvin.

Prevention of progression and remission/regression strategies for chronic renal diseases: can we do better now than five years ago?

Perico N, Codreanu I, Schieppati A, Remuzzi G.

Kidney Int Suppl. 2005 Sep;(98):S21-4.

K významnému snížení incidence konečného stadia onemocnění ledvin by mělo v budoucnosti dojít zlepšením stupně renoprotekce komplexní farmakologickou intervencí systému renin-angiotensin. Léčebný přístup k pacientům s chronickými nefropatiemi bude muset zahrnovat rovněž přísnou kontrolu krevního tlaku

a exkrece bílkovin do moči, snížení koncentrace lipidů v krvi, kompenzaci glykémie i změny životního stylu.

Kidney disease and cardiovascular disease: implications of dyslipidemia

Keane WF, Lyle PA.

Cardiol Clin. 2005 Aug;23(3):363-72.

U pacientů s onemocněním ledvin jsou kardiovaskulární komplikace častým jevem. Snížení plazmatických koncentrací lipidů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin snižuje rovněž incidence koronárních cévních příhod a dalších cévních komplikací, ale zda regulace lipidů zpomaluje progresi ledvinového postižení, zatím známo není.

Statins in nephrotic syndrome: a new weapon against tissue injury

Buemi M, Nostro L, Crasci E, et al.

Med Res Rev. 2005 Nov;25(6):587-609.

Nefrotický syndrom je charakterizován metabolickými poruchami vedoucími ke zvýšení koncentrace lipoproteinů v krvi. Hyperlipidémie může ovlivnit funkci ledvin, zvýšit proteinurii a zrychlit glomerulosklerózu, a zvýšit tak riziko progrese onemocnění do stadia dialýzy. Ukazuje se, že statiny kromě příznivého účinku na kardiovaskulární systém mohou zabránit rovněž snížení clearance kreatininu a zpomalit dysfunkci ledvin, zvláště při proteinurii, a tento příznivý účinek závisí jen částečně na snížení hyperlipidémie. Statiny hrají rovněž roli v regulaci zánětlivé a imunitní odpovědi, koagulačních procesů, kostní přeměny, neovaskularizace, cévního tonu a arteriálního tlaku. V této studii autoři nabízejí vědecký důkaz pro pleiotropní účinky statinů.

The future of renoprotection

Perico N, Codreanu I, Schieppati A, Remuzzi G

Kidney Int Suppl. 2005 Aug;(97):S95-101.

Za progresivní ztrátu funkce ledvin je podle nesčetných studií odpovědná proteinurie: hlavním cílem je proto renoprotekce. Současný terapeutický postup při proteinurické chronické nefropatii je založen na blokádě systému renin-angiotensin inhibitory ACE nebo blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II, které omezují proteinurii a redukuje snížení GF. K remisi onemocnění dochází však jen velmi zřídka, zvláště je-li farmakoterapie zahájena pozdě. Součástí terapeutického plánu musí být i změna životního stylu.

Prevention and treatment of diabetic nephropathy: the program for irbesartan mortality and morbidity evaluation

Ravera M, Ratto E, Vettoretti S, Parodi D, Deferrari G

J Am Soc Nephrol. 2005 Mar;16 Suppl 1:S48-52.

Hypertenze je hlavním rizikovým faktorem vývoje mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací při diabetu 2. typu, ale lze jim zabránit agresivní antihypertenzní léčbou s cílem dosáhnout TK < 130/80 mmHg. Bylo zjištěno, že nejúčinnější skupinou léčiv ve snížení nástupu klinické proteinurie u pacientů s diabetem 1. i 2. typu a zjevnou nefropatií jsou inhibitory ACE. Menší studie s diabetiky 2. typu a nefropatií však v průkazu specifické renoprotektivní role u této lékové skupiny selhaly. Proto bylo v Programu hodnocení mortality a morbidity irbesartanu sledováno, zda jsou v prevenci proteinurie a zastavení progrese nefropatie při DM 2. typu účinné blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II. Podle výsledků studie IRMA irbesartan významně zabraňuje vývoji klinických známek proteinurie u pacientů

s mikroalbuminurií a u pacientů s proteinurií zpomaluje progresi nefropatie. Navíc renoprotektivní účinek irbesartanu byl aditivní k jeho účinku hypotenznímu.

Dual blockade of the renin-angiotensin system: the ultimate treatment for renal protection?

Codreanu I, Perico N, Remuzzi G

J Am Soc Nephrol. 2005 Mar;16 Suppl 1:S34-8.

Protože počet pacientů dospívajících do posledního stadia selhání ledvin je stále vysoký, je nutno vyvinout komplexní strategii farmakologického ovlivnění systému renin-angiotensin spolu s kontrolou krevního tlaku a exkrece proteinů do moči, snižováním koncentrace lipidů v krvi, kompenzací glykémie u diabetiků a změnou životního stylu – to vše by se mělo stát multimodálním protokolem léčby pacientů s chronickou nefropatií.

Atherosclerotic renovascular disease in chronic heart failure: should we intervene?

de Silva R, Nikitin NP, Bhandari S, et al.

Eur Heart J. 2005 Aug;26(16):1596-605. Epub 2005 May 26.

Ateroskleróza je příčinou chronického srdečního selhání, ale současně bývá častou příčinou stenózy renálních tepen, projevující se náhlým edémem plic, hypertenzí, zhoršením srdečního selhání a zhoršením funkce ledvin. Probíhající studie by měla poskytnout odpověď na otázku, jak tyto pacienty bezpečně a účinně léčit.

Effects of statin therapy on the progression of chronic kidney disease

Shah S, Paparello J, Danesh FR

Adv Chronic Kidney Dis. 2005 Apr;12(2):187-95.

Jak známo, statiny významně snižují četnost fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod v populaci svým hypolipidemickým působením. Subanalýzy velkých klinických studií později prokázaly další pleiotropní účinky statinů uplatňující se např. v léčbě chronické nefropatie.

Losartan and end-organ protection—lessons from the RENAAL study

Kowey PR, Dickson TZ, Zhang Z, et al, and RENAAL Investigators.

Clin Cardiol. 2005 Mar;28(3):136-42.

Studie RENAAL (Reduction in ENdpoints with the Angiotensin Antagonist Losartan) zkoumala, zda losartan zpomaluje progresi chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií. Pacienti s diabetem nebo chronickým renálním onemocněním jsou vysoce ohroženi vznikem infarktu myokardu a kardiovaskulární nebo celkovou mortalitou, a toto riziko dále stoupá, trpí-li nemocní oběma chorobami současně. Léčba losartanem byla spojena s významnou redukcí proteinurie, zastavením progresu chronického onemocnění ledvin do konečného stadia a nevykazovala zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod.

Enalapril dosage in progressive chronic nephropathy: a randomised, controlled trial

Elung-Jensen T, Heisterberg J, Sonne J, et al.

Eur J Clin Pharmacol. 2005 Apr;61(2):87-96. Epub 2005 Mar

U pacientů se středně závažnou až závažnou renální insuficiencí byla sledována účinnost vysoké (>50 ng/ml) a nízké (<10 ng/ml) plazmatické koncentrace enalaprilátu po dobu 12 měsíců nebo

do doby zahájení dialyzační léčby. Bylo zjištěno, že nízké koncentrace enalaprilátu vykazují stejný stupeň renoprotekce, kontroly krevního tlaku a minimalizace proteinurie jako koncentrace vysoké, ale navíc bez nebezpečí vývoje hyperkalémie. K adekvátní kontrole krevního tlaku u těchto pacientů proto zřejmě není potřeba vyšších dávek enalaprilu, přestože clearance enalaprilu je při chronickém onemocnění ledvin snížena.

What have we learned from clinical trials on prevention?

Pellicano R, Kerr PG, Atkins RC

Kidney Int Suppl. 2005 Apr;(94):S101-6.

Klinické studie ukazují, že intervenční strategie nemohou být zaměřeny pouze na zpomalení renálního onemocnění, ale také na primární prevenci těchto onemocnění, které jsou příčinou selhání funkce ledvin. Tyto strategie by měly zahrnovat úpravy životního stylu k prevenci hypertenze a diabetu; agresivní léčbu již existující hypertenze, nejčastěji kombinací několika antihypertenziv a s použitím inhibitorů ACE nebo blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II, které kromě kontroly krevního tlaku zajistí aditivní renoprotekci. Přehledový článek osvětluje rovněž vliv albuminurie a proteinurie na renální a kardiovaskulární poškození.

Use of losartan in diabetic patients in the primary care setting: review of the results in LIFE and RENAAL

Egan B, Gleim G, Panish J

Curr Med Res Opin. 2004 Dec;20(12):1909-17.

Výsledky studií RENAAL a LIFE potvrdily, že losartan zpomaluje u diabetických pacientů s nefropatií její progresi do konečného stadia selhání ledvin a u diabetických pacientů s hypertenzí a hypertrofií levé komory snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu i celkovou mortalitu. U diabetiků s vysokým rizikem vzniku kardiovaskulárních nebo renálních příhod má tedy blokáda angiotensinových receptorů kromě redukce krevního tlaku pravděpodobně ještě další aditivní přínos.

Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications

Wolf G, Ritz E

Kidney Int. 2005 Mar;67(3):799-812.

Protože ani léčba inhibitory ACE, ani blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II v monoterapii není schopna zastavit progresi renálního onemocnění, byly zkoumány výsledky kombinace těchto léčiv, které se zdají velmi slibné, zvláště u vysoce rizikové skupiny pacientů s proteinurií >1 g/den. Je však třeba ještě dalších studií, které by potvrdily bezpečnost medikace; je totiž možné, že kombinovaná léčba může zvýšit riziko hyperkalémie, zvláště jsou-li současně podávány NSA nebo spironolacton.

Chronic kidney disease: the global challenge

Meguid El Nabas A, Bello AK

Lancet. 2005 Jan 22-28;365(9456):331-40.

Celosvětový nárůst počtu pacientů s chronickým onemocněním ledvin s následným selháním ledvin vyžadujícím léčbu náhradou funkce ledvin hrozí, že během příštího desetiletí dosáhne toto onemocnění epidemických rozměrů, a jen malý počet zemí má natolik vyspělou ekonomiku, aby se s touto hrozbou bez problému vyrovnaly. Proto se celosvětově zdůrazňuje důležitost časně detekce a primární prevence chronického onemocnění ledvin a zkoumání se rizikové faktory a markery progresu tohoto onemocnění.