

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník V Číslo 1

Březen 2007

Řídí redakční rada:

Předseda:

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

Členové:

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

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

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

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

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

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 © 2007

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

- *Perspektivy: Mohou nové informace o struktuře a funkci glomerulární kapilární stěny změnit náš pohled na patogenezi a léčbu chronické glomerulonefritidy?* 2
- *Roztok citrátu sodného jako alternativa heparinu v uzávěrové části centrální žilní kanyly* 4
- *Patogeneze a prevence ztráty kostní hmoty u nemocných s postižením ledvin léčených imunosupresí* 5
- *Vyšší koncentrace sérových lipidů prodlužují přežívání dialyzovaných nemocných* 7
- *Ovlivňují některé genové polymorfismy začátek a průběh idiopatické membranózní nefropatie?* 8
- *Nížeší profibrogenní potenciál mykofenolát mofetilu v porovnání s azathioprinem* 10
- *Možná asociace polycystické degenerace ledvin s potransplantačním diabetem* 11
- *Metabolický syndrom: fata morgána (v nefrologii)?* 12
- *Inzulinová rezistence souvisí s degradací svalových proteinů u nediabetiků při chronické hemodialyzační léčbě* 13
- *Zvyšuje hyperurikémie mortalitu u pacientů s chronickým selháním ledvin?* 13



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost
Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.




Česká
Transplantační
společnost
www.transplant.cz

Perspektivy: Mohou nové informace o struktuře a funkci glomerulární kapilární stěny změnit náš pohled na patogenezi a léčbu chronické glomerulonefritidy?

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Tradiční představa o patogenezi primárních glomerulopatií s nefrotickým syndromem

Primární chronické glomerulonefritidy (nefrotický syndrom s minimálními změnami glomerulů, primární fokální segmentální glomeruloskleróza, idiopatická membranózní nefropatie) s nefrotickou proteinurií jsou histologicky charakterizovány především změnami podocytů (v případě membranózní nefropatie i glomerulární bazální membrány), a řadíme je tedy mezi tzv. podocytopatie. Riziko progresu těchto onemocnění je do značné míry dáno mírou poškození podocytů, zejména jejich úbytkem (Kriz, 1998). Z hlediska etiopatogeneze jsou tyto podocytopatie stále pokládány za onemocnění s imunitní patogenezi.

U idiopatické membranózní nefropatie je úloha imunitní reakce, sublytické aktivace terminálních složek komplementu, velmi dobře dokumentována. U experimentální membranózní nefropatie u potkanů (Heymannovy nefritidy) je vyvolávajícím faktorem poškození podocytů přítomnost protilátek proti podocytnímu proteinu megalinu (Farquhar et al., 1995). Lidské podocyty megalin neexprimují a potenciální antigen, proti kterému by mohly být patogenní antipodocytní protilátky zaměřeny, dosud nebyl identifikován. Dokladem, že i u lidské idiopatické membranózní nefropatie mohou být příčinou poškození podocytů antipodocytní protilátky, je nedávno publikovaný případ vrozené membranózní nefropatie s protilátkami proti podocytnímu antigenu neutrální endopeptidáze u dítěte matky s mutací genu pro tento protein (Debiec et al., 2002). Je pravděpodobné, že hledané protilátky proti podocytům budou alespoň u některých pacientů dříve nebo později objeveny. Pochopení patogeneze nefrotické proteinurie u membranózní nefropatie ale vyžaduje porozumět detailněji reakci podocytů na jejich poškození komplementem.

Podstatně méně dokladů existuje pro event. imunopatogenezi nefrotického syndromu s minimálními změnami a primární fokálně segmentální glomerulosklerózy. V experimentu lze u potkanů navodit reverzibilní nefrotický syndrom s histologickým nálezem odpovídajícím minimálním změnám glomerulů u lidí jednorázovým podáním adriamycinu a perzistující nefrotický syndrom s histologickým nálezem fokálně segmentální glomerulosklerózy jeho opakovaným podáním. Jde tedy o přímé toxické poškození podocytů, které nemá imunitní patogenezi. I u lidí byly popsány toxické formy minimálních změn glomerulů nebo fokálně segmentální glomerulosklerózy navozené virovým (HIV, parvovirus B19) nebo toxickým (heroin, pamidronát) agens. V posledních letech bylo popsáno stále rostoucí množství familiálních forem nefrotického syndromu podmíněné mutacemi genů pro různé podocytní proteiny.

Před více než třiceti lety formuloval Shalhoub teorii, že glomerulární změny vyvolávající proteinurii jsou u nefrotického syndromu s minimálními změnami vyvolávány permeabilitním faktorem produkovaným T lymfocyty (Shalhoub, 1974). Možnost navodit remisi nefrotického syndromu kortikosteroidy nebo cyklosporinem je hlavní podporou této imunitní teorie nefrotického syndromu s minimálními změnami. Hledání permeabilitního faktoru je však dosud přes použití metod funkční genomiky a proteomiky neúspěšné. Testování aktivity permeabilitního faktoru pomocí bioeseje přineslo rovněž řadu rozporných nálezů. Permeabilitní faktor

byl např. prokázán i u dětí s familiálním nefrotickým syndromem podmíněným mutací podocinu (Carraro et al., 2002). U pacientů s minimálními změnami glomerulů, kteří byli léčeni cyklosporinem, došlo k vývoji remise nefrotického syndromu, ale aktivita permeabilitního faktoru se nezměnila (Cattran et al., 2003). Etiologický faktor primárních podocytopatií tak zůstává stále neznámý.

Nové poznatky o patobiochemii podocytů

V posledních osmi letech došlo k obrovskému pokroku v poznání struktury a funkce podocytů. Objev nefrinu jako příčiny kongenitálního nefrotického syndromu finského typu byl postupně následován objevem dalších složek komplexu proteinů membrány mezi výběžky podocytů (slit diaphragm), která je zřejmě terminální bariérou bránící vstupu bílkovin do primitivní moči, a také informacemi o kontaktech mezi podocyty a glomerulární bazální membránou (Pavenstadt et al., 2003).

Membrána mezi výběžky podocytů (slit diaphragm) je modifikovaná zonula adherens (Reiser et al., 2000), jejímž úkolem je nejen spojit sousední výběžky podocytů a bránit průniku bílkovinných makromolekul do moči, ale také monitorovat přítomnost makromolekul v prostoru mezi bazální membránou a podocyty. Zdá se, že interakce molekul nefrinu a jemu příbuzných proteinů (Neph 1, 2 a 3) s albuminem, který pronikl bazální membránou, má za následek signalizaci do nitra podocyty (pomocí fosforylace intracelulární části nefrinu proteinkinázou fyn a reakce fosforylovaného nefrinu s adaptorovou molekulou Nck1 – Verma et al., 2006) s následnou změnou uspořádání aktinového cytoskeletu podocytů (fúze pedicel podocytů), jejímž smyslem je pravděpodobně bránit průniku albuminu do primitivní moči (Benzing, 2004). Velkým problémem stále zůstává, jak vysvětlit, proč se při zvýšeném průchodu albuminu (a dalších proteinů) glomerulární bazální membránou glomerulární filtr neucpává. Jednou z možností, jak je albumin z prostoru mezi glomerulární bazální membránou a podocyty odstraňován, může být endocytóza albuminu (a event. i dalších proteinů) podocyty s jejich intracelulární degradací. Tyto mechanismy začaly být intenzivněji studovány teprve nedávno.

Vazba podocyty ke glomerulární bazální membráně je zajišťována zejména kontaktem mezi podocytními adhezními molekulami a proteiny glomerulární bazální membrány. Integrin $\alpha\beta1$ v membráně podocyty reaguje s lamininem v bazální membráně a α -dystroglykan v membráně podocyty reaguje s glykoproteiny glomerulární bazální membrány agrinem a perlecanem. Narušení kontaktu mezi podocytem a glomerulární bazální membránou (např. depozicí komplementu u membranózní nefropatie) nevede jen ke změnám struktury glomerulární kapilární stěny, ale také k signalizaci dovnitř podocyty (cestou ILK – integrin-linked kinase – Teixeira et al., 2005) s reorganizací aktinového cytoskeletu, podobně jako při signalizaci cestou nefrinového komplexu membrány mezi výběžky podocytů.

Od 60. let se předpokládalo, že hlavní bariéru průniku proteinů do moči představuje glomerulární bazální membrána. V posledních letech byla hlavní pozornost obrácena směrem k podocytům a převládá názor, že glomerulární kapilární stěna představuje třívrstevný

filtr se stále se zmenšující velikostí pórů a že hlavní bariéru průniku makromolekul do moči představuje membrána mezi výběžky podocytů. Tyto názory byly v poslední době zpochybněny zjištěním, že mutace genu pro jeden z hlavních proteinů glomerulární bazální membrány laminin vede k nefrotické proteinurii, která zpočátku není provázána zjevnými morfologickými změnami podocytů (fúzí pedicel podocytů) ani změnou exprese podocytárních proteinů.

Zdá se ale, že naše dosavadní představy o funkci glomerulární kapilární stěny byly příliš mechanické. Jednotlivé vrstvy glomerulární kapilární stěny spolu totiž těsně interagují. Podocyty jsou hlavním zdrojem vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) v glomerulech. Zvýšená exprese VEGF vede v experimentu u zvířat k vývoji kolabující formy fokálně segmentální glomerulosklerózy. Snížená produkce VEGF vede naopak k poruše vývoje a obnovy glomerulárních endotelových buněk. Snížená dostupnost VEGF je v současné době pokládána za hlavní příčinu glomerulárních změn postihujících zejména endotelie u preeklampsie (glomerulární endotelióza) a podobné změny lze navodit v experimentu podáváním protilátek proti VEGF (Lindheimer et al., 2005). Proteinurie vzniká i u pacientů léčených např. pro karcinom ledviny protilátkou proti VEGF bevacizumabem. V tomto modelu také proteinurie předchází morfologickým změnám podocytů (fúzí jejich pedicel), což je uváděno jako příklad toho, že nejen primární poškození glomerulární bazální membrány, ale i primární poškození glomerulárních endotelií může vést k nefrotické proteinurii s intaktními podocyty (Kalluri, 2006). Situace však zdaleka není jasná. Absence morfologických změn podocytů nevylučuje změny jejich funkce. Nedávno byla popsána u pacientek s preeklipsií snížená exprese podocytárních genů nefrinu a synaptopodinu (Garovic et al., 2007). Podobně jsou změny glomerulární bazální membrány (např. absence izoformy lamininu normálně přítomné ve zralých glomerulech) provázány změnami exprese podocytárních proteinů cestou ILK (integrin-linked kinase) (Teixeira et al., 2005) a poškození podocytů vede k poruchám syntézy glomerulární bazální membrány.

Vliv terapeutických intervencí na podocyty

Antiproteinurický účinek inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II (sartanů) je tradičně přičítán snížení intra-glomerulárního tlaku v důsledku dilatace eferentní arterioly. Napětí glomerulární stěny má ale přímý vliv na podocyty a angiotensin II ovlivňuje funkci podocytů prostřednictvím svých receptorů na podocytech. Není tedy vyloučeno, že značná část antiproteinurického účinku inhibitorů ACE a sartanů nesouvisí přímo s jejich hemodynamickým účinkem, ale je zprostředkována přímou inhibicí působení angiotensinu II na podocyty (Benigni et al., 2001; Liang et al., 2006). Přímý vliv na podocyty mají i statiny (Tonolo et al., 2006), které mj. ovlivňují i endocytózu albuminu podocyty u proteinurických stavů.

Není pochyb o tom, že kortikosteroidy či cyklosporinem lze navodit remisi nefrotického syndromu při minimálních změnách glomerulů. Je však tento účinek skutečně zprostředkován vlivem na T lymfocyty a snížením tvorby předpokládaného permeabilitního faktoru? Kortikosteroidy mohou proteinurii ovlivnit svým přímým působením na podocyty – ovlivněním exprese nefrinu a podocinu a snížením tzv. endoplazmatického stresu v podocytech (Ransom et al., 2005). Na podocyty a expresi jejich genů přímo působí např. i cyklosporin, kalcitriol (Kuhlmann et al., 2004), all-trans-retinová kyselina (Moreno-Manzano et al., 2004; Suzuki et al., 2003) a agonisté PPAR- γ , např. pioglitazon (Benigni et al., 2006). Renoprotektivní účinek agonistů PPAR- γ (troglitazonu a pioglitazonu) byl testován se zatím nejednoznačným výsledkem

i v klinických studiích u diabetiků 2. typu (Nakamura et al., 2001; Agarwal et al., 2005).

Je tedy zřejmé, že narůstající informace o patobiochemii podocytů mohou vést ke změně našeho pohledu na etiopatogenezi nefrotického syndromu minimálně u nefrotického syndromu s minimálními změnami a fokálně segmentální glomerulosklerózy.

Studium mechanismů aktivace podocytů cestou jak nefrinového receptorového komplexu, tak integrinového komplexu může navíc vést k identifikaci nových molekul, které by mohly příznivě ovlivnit nejen proteinurii, ale i progresi chronické renální insuficience u primárních glomerulopatií. Doufám, že nejbližší desetiletí přinese objasnění etiopatogeneze nejvýznamnějších primárních glomerulopatií a objev zcela nových způsobů, jak nefrotický syndrom vyvolaný poškozením podocytů léčit.

Literatura

- Agarwal R, Saha C, Battiwai M, et al. A pilot randomized controlled trial of renal protection with pioglitazone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:285–292.
- Benigni A, Tomasoni S, Gagliardini E, et al. Blocking angiotensin II synthesis/activity preserves glomerular nephrin in rats with severe nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:941–948.
- Benigni A, Zoja C, Tomasoni S, et al. Transcriptional regulation of nephrin gene by peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist: molecular mechanism of the antiproteinuric effect of pioglitazone. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1624–1632.
- Benzing T. Signaling at the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1382–1391.
- Carraro M, Caridi G, Bruschi M, et al. Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1946–1952.
- Cattran D, Neogi T, Sharma R, et al. Serial estimates of serum permeability and clinical correlates in patients with native kidney focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:448–453.
- Debiec H, Guignonis V, Mougnot B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053–2060.
- Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, et al. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:35–47.
- Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM, et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 25. ledna, on-line.
- Kalluri R. Proteinuria with and without renal glomerular podocyte effacement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2383–2389.
- Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998;54:687–697.
- Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F526–F533.
- Liang X-B, Ma L-J, Naito T, et al. Angiotensin type 1 receptor blocker restores podocyte potential to promote glomerular endothelial cell growth. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1886–1895.
- Lindheimer MD. Unraveling the mysteries of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:3–4.
- Moreno-Manzano V, Mampaso F, Sepulveda-Munoz JC, et al. Retinoids as a potential treatment for experimental puromycin-induced nephrosis. *Br J Pharmacol* 2003;139:823–831.
- Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentration in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria. *Diabet Med* 2001;18:308–313.
- Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003;83:253–307.
- Ransom RF, Vega-Warner V, Smoyer WE, et al. Differential proteomic analysis of proteins induced by glucocorticoids in cultured murine podocytes. *Kidney Int* 2005;67:1275–1285.
- Ransom RF, Lam NG, Hallett MA, et al. Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. *Kidney Int* 2005;68:2473–2483.
- Reiser J, Kriz W, Kretzler M, et al. The glomerular slit diaphragm is a modified adherens junction. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1–8.
- Shaloub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2:556.
- Suzuki A, Ito T, Imai E, et al. Retinoids regulate the repairing process of the podocytes in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic rats. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:981–991.
- Teixeira V de P, Blattner SM, Li M, et al. Functional consequences of integrin-linked kinase activation in podocyte damage. *Kidney Int* 2005;67:514–523.
- Tonolo G, Velussi M, Brocco E, et al. Simvastatin maintains steady patterns of GFR and improves AER and expression of slit diaphragm proteins in type II diabetes. *Kidney Int* 2006;70:177–186.
- Verma R, Kovari I, Soofi A, et al. Nephrin ectodomain engagement results in Src kinase activation, nephrin phosphorylation, Nck recruitment, and actin polymerization. *J Clin Invest* 2006;116:1346–1359.

Roztok citrátu sodného jako alternativa heparinu v uzávěrové části centrální žilní kanyly

Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, Pierratos A. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters – an effective, more cost-efficient alternative to heparin. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:471-6.

Cévním přístupem volby u nemocných v pravidelném hemodialyzačním (HD) léčení bývá nativní arterio-venózní fistule či graft. Díky prudce rostoucímu počtu nemocných s chronickými selháním ledvin zařazovaných do chronického hemodialyzačního programu stoupá rovněž počet nemocných napojovaných centrální žilní kanylou (CŽK) (Rayner, 2004). Trombotizace centrální žilní kanyly významně snižuje funkční životnost katétru a ohrožuje adekvátnost dialyzační léčby. Nevýhodami heparinu coby tradičně používaného antikoagulantu v uzávěrové části („zátky“) kanyly jsou především zvýšená možnost krvácení, dále možnost interference se stanovením INR (protrombinového času) a relativně vysoká cena. Jako protisrážlivé činidlo pro uzávěr CŽK byl již v minulosti používán citrát sodný, avšak dosud nebyla zveřejněna rozsáhlejší studie zabývající se jeho uplatněním jakožto výhradního antikoagulantu užitého v této indikaci u rozsáhlejšího souboru nemocných – dosavadní studie byly prováděny na malých souborech nemocných a po relativně omezenou dobu trvání (např. Hendrickx, 2001). Citrát sodný působí antikoagulačně prostřednictvím chelace ionizovaného kalcia citrátovým iontem v krvi a tkáních, čímž je preventivně zamezena aktivace prokoagulačních faktorů dependentních na kalcium. Již několik let se citrát sodný úspěšně používá jako antikoagulační faktor u kontinuálních metod náhrady funkce ledvin.

Metody – V HD středisku Toronto General Hospital (Kanada) byl v roce 2003 u všech centrálních žilních kanyl zaveden systém uzávěru zátkou obsahující citrát sodný (4%) namísto heparinu (v dávce 10 000 j./ml). Retrospektivně byly hodnoceny a porovnány výsledky (ve formě různých klinických a laboratorních parametrů) před konverzí a po konverzi na citrát sodný. Do studie byli zahrnuti všichni pacienti, u nichž byl CŽK ošetřován alespoň po určitou dobu jednou (či oběma) uvedenými metodami. Byly použity CŽK čtyř typů, ve všech případech šlo o permanentní katetry, tunelizované s dvojítm lumenem. Délky katetrů se pohybovaly od 15 do 22 cm a plnicí objemy od 1,9 do 2,8 ml. Po ukončení hemodialyzační léčby byla lumina CŽK propláchnuta 10 ml fyziologického roztoku. Do lumina CŽK byl následně instilován roztok obsahující heparin (10 000 j./ml) či citrát sodný (4%) – v závislosti na tom, zda šlo o heparinovou či citrátovou periodu – v objemech odpovídajících lumenální kapacitě CŽK. K hodnoceným parametrům ovlivněným volbou antikoagulantu v zátky patřily: frekvence výměn CŽK, prevalence případů interference antikoagulantu se stanovením INR, počet případů použití tkáňového aktivátoru plasminogenu (rt-PA, alteplázy) a vyčíslení nákladů na ten který druh zátky v přepočtu na jednoho pacienta ročně.

Výsledky – Sledované období zahrnovalo dvě 12měsíční periody: 1) „heparinovou periodu“ (1. 4. 2002 – 31. 3. 2003) a „citrátovou periodu“ (1. 4. 2003 – 31. 3. 2004). Při heparinové, resp. citrátové periodě bylo napojováno 51 %, resp. 50 % nemocných během hemodialyzační léčby centrální žilní kanylou. Z hlediska chronicky podávané medikace stojí za pozornost chronická warfarinizace u 53 %, resp. 50 % nemocných během heparinové, resp. citrátové periody, přičemž tato léčba byla u více než 80 % případů podávána

za účelem udržení průchodnosti CŽK. Během obou period bylo vyhodnoceno 30 925 katéto-dní v první periodě a 37 139 katéto-dní v druhé periodě. Počet výměn CŽK mezi oběma sledovanými periodami se významně nelišil (1,81 vs. 1,88 na 1 000 katéto-dní, $p = 0,89$). Falešně zvýšené hodnoty INR (v důsledku přítomnosti heparinu v zátky CŽK) byly přítomností citrátu v zátky eliminovány. Počet případů léčby rt-PA byl obdobný v obou sledovaných periodách (4,1 vs. 3,23 na 1 000 katéto-dní, $p = 0,07$) a také výskyt bakteriémie v obou periodách se nelišil (0,77 vs. 0,94 na 1 000 katéto-dní, $p = 0,36$). Během citrátové periody došlo k poklesu finančních nákladů spojených s vytvořením zátky u CŽK o 85 %.

Závěry – Při statisticky srovnatelných parametrech vztahujících se k účinnosti obou druhů antikoagulačních látek (heparin vs. citrát) použitých formou uzávěrové zátky k zajištění volné průchodné a netrombotizované CŽK se prokázala v některých ohledech přednost použití 4% citrátu sodného nad heparinem. Tyto výhody se nepochybně týkají farmakoekonomické oblasti, ale nejsou zanedbatelné ani výhody v klinické sféře: při použití citrátu sodného lze vyloučit krvácivé komplikace, zvyšuje se spolehlivost stanovení INR a je nabídnuta účinná alternativa pacientům, u nichž je průkaz či podezření na heparinem indukovanou trombocytopenii.

■ KOMENTÁŘ Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Cílem autorů komentované studie bylo upozornit na alternativní možnost řešení takového praktického problému, jakým je složení antikoagulačního roztoku používaného coby zátky do (permanentních, podkožně tunelizovaných) CŽK v HD středisku. Zvýšený zájem o tuto problematiku nesporně plyne především z faktu, že počet nemocných napojovaných cestou (permanentních, podkožně tunelizovaných) CŽK tvoří v současnosti významnou podskupinu všech chronicky hemodialyzovaných nemocných. Příčiny volby tohoto cévního přístupu jsou různorodé a nepochybně odrážejí kromě jiného přístup a taktiku konkrétního HD střediska, nicméně obvykle převažují následující: obtížnost či nemožnost tvorby periferního arteriovenózního zkratu či graftu, obava z nadměrného kardiálního zatížení v případě tvorby periferního cévního zkratu, a konečně nepříznivá prognóza nemocného. Podíl pacientů s permanentním CŽK v HD středisku v Humber River Regional Hospital byl vysoký (kolem 50 %) a převyšoval průměrné počty uváděné v rámci studie DOPPS II (prevalence CŽK = 33 %) (Mendelssohn, 2006). Situace v Kanadě je v tomto smyslu skutečně specifická, podmíněná patrně relativně nižší dostupností cévních chirurgů, schopných a ochotných dostatečně brzy založit cévní zkrat. V Evropě se podíl CŽK pohybuje patrně pod 20% prevalence (ze všech cévních přístupů k napojování na chronickou HD). Konverze antikoagulačního roztoku v zátkách CŽK u zmíněného souboru byla provedena výhradně u CŽK tzv. permanentních, podkožně tunelizovaných. Další faktor, který jistě významně ovlivnil výsledky dosažené v rámci studie, je chronická antikoagulační léčba warfarinem, podáváná převážně většině nemocných s (permanentním) CŽK – a to především ve snaze zajistit průchodnost CŽK. Účinnost chronické warfarinizace v prevenci trombotizace CŽK byla recentně potvrzena v rámci několika klinických studií (Zellweger, 2005; Coli, 2006). Se všemi těmito výhradami a specifiky, odrážejícími konkrétní situaci v hemodialyzační léčbě v Kanadě, je možno přece jen vyvodit některé závěry z uskutečněné studie, které mohou mít platnost i u pacientů léčených HD léčbou s permanentními CŽK v jiných regionálních oblastech (a konkrétně i v ČR). Především se zdá být dosaženo srovnatelné účinnosti v zajištění lokální antikoagulace, pokud je heparin zaměněn

za 4% citrát sodný. To je jistě klíčový poznatek, který byl ve studii potvrzen jednorocním sledováním na souboru čítajícím přes 300 nemocných, z čehož přibližně u poloviny CŽK byly použity heparinové zátky a u další poloviny zátky citrátové (počet výměn CŽK v obou periodách srovnatelný, nutnost použít rt-PA rovněž obdobná). Další poznatky vyplývající ze studie svědčí spíše ve prospěch citrátu sodného (vs. heparinu). Po stránce klinické je tak jistě důležité, že byly vyloučeny případy heparinem indukované trombocytopenie. Byly rovněž eliminovány případy interference heparinu do stanovení INR (falešně pozitivní hodnoty). Některá klinická pozorování uskutečněná během citrátové periody naznačují, že se výrazně snížil počet případů lokálního krvácení, ke kterému docházelo častěji v heparinové periodě (statisticky nehodnoceno). Po stránce ekonomické má konverze z heparinu na citrát nepochybně přednosti, které jsou dány poměrem 6,46 kanadských dolarů/heparinová zátká vs. 0,94 kanadských dolarů/citrátová zátká. Závěrem lze uvést, že ačkoli charakter studie (retrospektivní, monocentrická, nekontrolovaná) má své slabiny a testovaná hypotéza (přednost citrátu sodného vs. heparinu coby lokálního antikoagulačního činidla v CŽK) si zasluhuje další výzkum, lze přiznat, že náhrada heparinu látkou spojenou s menším výskytem nežádoucích účinků se zdá být svůdná. Pozoruhodnou shodou okolností se k obdobným závěrům přiklání i další studie s obdobným tématem publikovaná ve stejném čísle NDT (Lok, 2007). V české veřejnosti může být aktuálnost dané problematiky zčásti umocněna tragickými událostmi spojenými s (cíleně kriminálním) použitím/zneužitím heparinu v havlíčkovobrodské nemocnici, ke kterému došlo v nedávné minulosti.

Literatura

- Coli L, Donati G, Cianciolo G, et al. Anticoagulation therapy for the prevention of hemodialysis tunneled cuffed catheters (TCC) thrombosis. *J Vasc Access* 2006;7: 118–122.
- Hendrickx L, Kuypers D, Evenepoel P, et al. A comparative prospective study on the use of low concentrate citrate lock versus heparin lock in permanent dialysis catheters. *Int J Artif Organs* 2001;24:208–211.
- Lok CE, Appleton D, Bhola C, et al. Trisodium citrate 4% – an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:477–483.
- Mendelssohn DC, Ethier J, Elder SJ, et al. Haemodialysis vascular access problems in Canada: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS II). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:721–728.
- Rayner HC, Besarab A, Brown WW, et al. Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. *Am J Kidney Dis* 2004;44(5 Suppl 2):22–26.
- Zellweger M, Bouchard J, Raymond-Carrier S, et al. Systemic anticoagulation and prevention of hemodialysis catheter malfunction. *ASAIO J* 2005;51:360–365.

Patogeneze a prevence ztráty kostní hmoty u nemocných s postižením ledvin léčených imunosupresí

Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:223–234.

Tématem „Nemoc měsíce“ se v letošním lednovém čísle JASN stala problematika patogeneze a prevence ztráty kostní hmoty u nemocných s postižením ledvin dlouhodobě léčených imunosupresí (IS). Zatímco v minulosti se veškerá pozornost kliniků orientovala na samotné (klinicky nezřídka dramatické) projevy nemocí ledvin (jako např. systémového lupusu – SLE) a problematika kostních patologických změn byla zcela pomíjena, došlo v poslední době k probuzení zájmu o tuto specifickou oblast. V zásadě jsou imunosupresivy léčeny tři skupiny nemocných: 1) nemocní se zánětlivými, nezřídka multisystémovými nemocemi s/bez postižení ledvin, 2) nemocní s orgánovými transplantacemi, 3) ne-

mocní s maligními chorobami, včetně hematologických malignit. Nefrologická problematika se týká prvních dvou skupin nemocných, předmětem podrobnější analýzy článku je především skupina první, již byla dosud věnována poměrně malá pozornost.

V rámci platformy Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) byl recentně předložen návrh na stanovení příslušné terminologie a klasifikace kostních poruch, které se vyskytují u chronických onemocnění ledvin (Moe, 2006). Tyto snahy navazují na iniciativu National Institute of Health (NIH), který definoval osteoporózu se zvláštním ohledem na její sekundární formy (NIH Consensus Statement, 2000): osteoporóza je onemocnění skeletu, které charakterizuje narušená síla, predisponující ke zvýšenému riziku fraktury. Kostní síla odráží a integruje dva hlavní rysy – kostní denzitu (měřitelnou pomocí rtg absorpční fotometrie – DXA) a kostní kvalitu (obtížněji hodnotitelnou). U sekundárních forem osteoporózy představují změny v kostní minerálové denzitě (BMD) podstatně méně významný rizikový faktor pro vznik fraktury, než je tomu u prosté postmenopauzální osteoporózy, naopak zřetelným defektem je snížená kostní síla. Terminologie KDIGO rozeznává v rámci osteodystrofie různé stupně postižení kostního obratu (vysoký, normální, nízký), mineralizace (normální, narušená) a volumu (vysoký, normální, nízký).

Mechanismy ztráty kosti zahrnují v různých kombinacích: 1) obecné účinky základního onemocnění (např. imobilita, nutriční deficit, zánětlivý stav), 2) specifičtější účinky poruchy funkce (např. akutní selhání ledvin, chronické onemocnění ledvin), 3) účinek léčby.

Ad 1) Z hlediska *imobility* je znám výrazný negativní dopad dlouhodobého pobytu na lůžku na stav skeletu. Chronická onemocnění ledvin a jater jsou provázána významným *deficitem vitamínu D*. Je pravděpodobné, že *zánětlivým procesem* dochází k narušení rovnováhy mezi aktivátorem receptoru pro NF-κB ligandu (RANKL) a jeho solubilním decoy receptorem – osteoprotegerinem, a tím ke ztrátě kontroly nad osteoklastogenezi.

Ad 2) Některá ojedinělá pozorování naznačují, že u pacientů s primárními a sekundárními *glomerulopatiemi*, léčených glukokortikoidy, dochází ve značné míře k vývoji osteopenie (de Deus, 2003). U *SLE* predikuje míru kostních ztrát závažnost onemocnění. V jedné recentně publikované práci, zahrnující přes 300 žen se SLE, byl vysoký kumulativní index poškození nemocí spjat s významnou redukcí BMD v oblasti femuru a bederní paterě, a to nezávisle na léčbě kortikosteroidy. Stav skeletu byl rovněž hodnocen v ojedinělých studiích u ANCA-pozitivních vaskulitid; v jedné z nich byla prokázána osteopenie u více než 57 % nemocných po 15 měsících od stanovení diagnózy. K systémovým ztrátám kostní hmoty dochází poměrně časně v rámci přirozeného průběhu nemoci u *revmatoidní artritidy*, a to ve vazbě na aktivitu nemoci; určité náznaky svědčí o možném příznivém vlivu látek ovlivňujících chorobu (DMARD) nejen na aktivitu nemoci, ale také na skelet. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin stupně 2 a více lze předpokládat vývoj negativních změn na skeletu, které jsou obvykle součástí sekundární hyperparatyreózy. Kostní změny mají různou podobu, stejně tak velmi různorodý je rozsah BMD. Stoupá významně riziko fraktur.

Ad 3) Problematickými imunosupresivními látkami z hlediska působení na skelet jsou především glukokortikoidy a v menší míře kalcineurinové inhibitory. Glukokortikoidy jsou schopny narušit i intaktní skelet, a to při malých dávkách, např. 5 mg prednisolonu denně. Glukokortikoidy mohou působit lokálně i systémově, přičemž jejich vlivem dochází k inhibici osteoblastické aktivity (časná fáze) a zvýraznění osteoklastické aktivity (pozdější fáze), vyvíjí se určitý stupeň sekundární hyperparatyreózy; důležitý je rovněž rozvoj hypogonadotropního hypogonadismu spojeného

s útlumem anabolických dějů. Mechanismus působení kalcineurinových inhibitorů (především cyklosporinu) patrně zahrnuje narušení rovnováhy mezi RANKL a osteoprotegerinem; jejich působení na skelet lze však jen obtížně odfiltrovat od obvykle souběžného podávání kortikosteroidů.

V *prevenci* ztrát kostní hmoty u nemocných léčených glukokortikoidy se uplatnily především různé látky ze skupiny bisfosfonátů (původně pamidronát, později etidronát, alendronát, risedronát). Kromě inhibice resorpční schopnosti bylo v některých studiích dosaženo i snížení výskytu fraktur. Výsledky léčby vitaminem D (a kalcie) byly podstatně méně průkazné. Podobně případný přínos hormonální náhradní léčby (testosteron, estrogen) a také přínos anabolik je třeba důkladněji dokumentovat.

Screening a léčba – Vzhledem k tomu, že ke ztrátám kostní hmoty dochází poměrně rychle a možnosti určení nejvíce ohrožených pacientů jsou relativně omezené, je vhodné se zaměřit jak z hlediska sledování, tak z hlediska léčebných (a preventivních) opatření především na následující rizikové skupiny: onemocnění závažné povahy vyžadující imunosupresivní léčbu, nemocné léčené glukokortikoidy a pacienty po transplantaci ledviny léčené kortikosteroidy a kalcineurinovými inhibitory.

Perspektivy – Značné naděje jsou vkládány v léčebné prostředky zaměřené na ovlivnění nerovnováhy systému RANKL/osteoprotegerin (podání protilátek proti RANKL, či naopak rekombinantního osteoprotegerinu); jinou perspektivní oblast představuje vývoj vhodné anabolické terapie.

KOMENTÁŘ

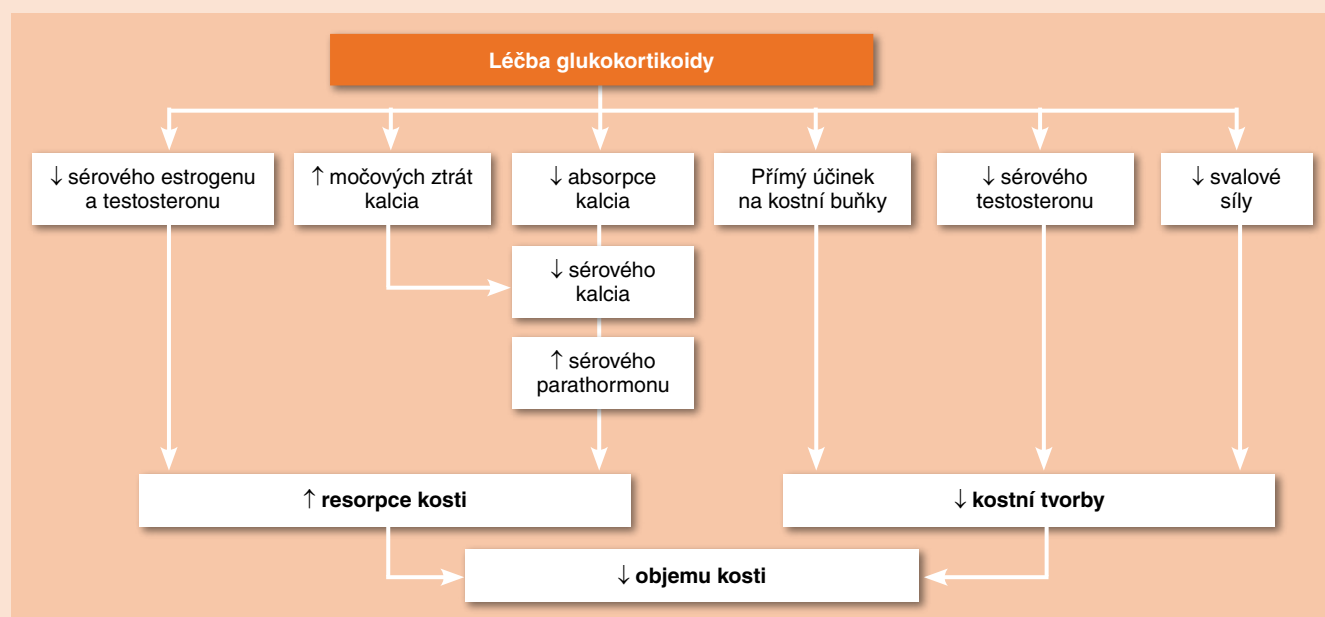
Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaný článek je zajímavý především tím, že upozorňuje na tematiku (tedy vývoj kostních změn u nemocných s renálním postižením léčených imunosupresí), které přes svůj nesporný klinický význam nebyla věnována taková systematická pozornost, jakou by si zasloužila. Tento „dluh“ má svůj korelát i v terminologii, která jen částečně vystihuje podstatu a rozsah kostních (patologických) změn, k nimž dochází. Současná definice (WHO) se opírá především o měření BMD metodou DXA, a to u postmenopauzální bělošské populace. Ačkoli je nepochybné, že soubor pacientů léčených IS se v mnohém od této vzorové skupiny odlišuje (pohlavím, rasou, nezřídka sekundárním charakterem osteoporózy, vzniklé v důsledku léčby), je vhodné vzít definici WHO v úva-

hu, přinejmenším pro její značnou popularitu. Dle WHO lze klasifikovat čtyři stupně osteoporózy (normální, osteopenie, osteoporóza, závažná osteoporóza), lišící se jak relativní odchylkou BMD proti normální populaci, tak i vzestupem relativního rizika fraktury. Definice sekundárních forem osteoporózy dle NIH představuje pokrok ve snaze přesněji specifikovat kostní změny u skupiny nemocných s renálním postižením léčených IS.

Ačkoli autor článku zdůraznil různorodost patogenetických procesů uplatňujících se při vývoji kostního postižení u renálních pacientů s IS (především procesy podmíněné základním onemocněním vs. mechanismy podmíněné IS léčbou), nelze často tento metodický přístup uplatnit a jednotlivé procesy přesně odlišit. U vybraných onemocnění (např. revmatoidní artritidy) jsou patologické kostní změny relativně časté a patří do klinického obrazu nemoci, bez ohledu na rozsah ledvinového postižení, u většiny dalších situací (u většiny základních onemocnění ledvin) však bývá postižení skeletu vázáno až na rozvoj vyšších stupňů chronického onemocnění ledvin, reflektujících významnější pokles glomerulární filtrace. Samozřejmě především u první z obou zmiňovaných skupin lze předpokládat možnost přímého ovlivnění kostních patologických změn ovlivněním aktivity nemoci. To lze např. dokumentovat výsledky slibného experimentu – u TNF transgenních myši, vyznačujících se vývojem erozivní artritidy a systémovými ztrátami kostní hmoty se podařilo dosáhnout blokády procesu kostních změn aplikací osteoprotegerinu a anti-TNF protilátky (infliximabu).

Při rozboru účinku IS léků na skelet lze označit za nejméně rizikové především ta imunosupresiva, která se chovají jinak nejtoxičtější (jako např. cyklofosfamid). Tento paradox spočívá patrně ve skutečnosti, že podstatou toxického účinku těchto látek je působení na buněčný obrot – a ten je v kostních strukturách poměrně nízký. Zřetelné nejzhoršující účinek na zdraví skeletu mají glukokortikoidy. Mechanismus působení glukokortikoidů na skelet je komplexní a nepříznivě zasahuje oba základní procesy metabolismu kosti – tvorbu i resorpci (viz schéma). Důsledky tohoto působení mohou být dramatické, a to jak z pohledu probíhajících biochemických a strukturálních změn, tak také z hlediska fraktur. Např. frekvence fraktur je u žen se SLE zhruba pětinásobná proti srovnatelné zdravé populaci. Tzv. bezpečná dávka glukokortikoidů patrně neexistuje, takže je třeba jednak minimalizovat užití kortikoidů a dále v co největší míře užít preventivní a léčebné prostředky, příznivě ovlivňující zdraví skeletu. Jak postupovat u nemocných léčených glukokortikoidy v dávce ≥ 5 mg denně po dobu delší než tři měsíce



Schématické znázornění vývoje kostních změn při léčbě glukokortikoidy (upraveno z Libanati, 1992).

se lze inspirovat z doporučení American College of Rheumatology (ACR) (ACR, 2001): suplementace kalcie a vitamínem D (1 500 mg/den, resp. 800 IU/denně), podání bisfosfonátů (alendronát 35 mg/týdně pro prevenci, 70 mg/týdně pro léčbu; risedronát 35 mg/týdně pro prevenci i léčbu), nábrada androgenních steroidů u mužů v případě jejich deficitu, podání kalcitoninu v případě intolerance či kontraindikace bisfosfonátů. V případě vzniku bolestivých fraktur může být přínosným podání kalcitoninu nasální formou (v dávce 200 IU/den). Pacient by měl být sledován dlouhodobě s kontrolami, zda ztráty kosti pokračují. Vhodným doplňkem je pohybový a cvičební režim. V případě hyperkalciurie (vylučování kalcia močí > 400 mg/denně) lze použít thiazidová diuretika spolu s restrikcí soli. Kromě těchto již existujících opatření lze do budoucna spatřovat naději i ve vývoji nových látek či postupů (např. ovlivnění sekrece parathormonu manipulací s extracelulárním kalcium-senzitivním receptorem).

Závěrem lze shrnout, že při vhodném přístupu k obroženým nemocným s postižením ledvin, kteří jsou léčeni imunosupresivy, se lze vyvarovat rozvoji destruktivních kostních změn či dosáhnout jejich (alespoň částečné) úpravy.

Literatura

- de Deus RB, Ferreira AC, Kirsztajn GM, Heilberg IP. Osteopenia in patients with glomerular diseases requiring long-term corticosteroid therapy. *Nephron Clin Pract* 2003;94:c69–74.
- Libanati CS, Baylink DS. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. A pathogenetic perspective. *Chest* 1992;102:1426–1435.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, NIH Consensus Statement. 2000;17:1–45.
- Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496–1503.

Vyšší koncentrace sérových lipidů prodlužují přežívání dialyzovaných nemocných

Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derosé SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:293–303.

Mortalita chronicky dialyzovaných pacientů je celosvětově extrémně vysoká. V USA, kde je v současné době na dialýze asi 350 000 pacientů (a do roku 2010 se očekává jejich nárůst na půl milionu), jich každoročně umírá více než 20 %, dvě třetiny z nich pak umírají do pěti let od zařazení do dialyzačního léčení. Příčiny úmrtí jsou různorodé, nicméně kolem 50 % představují kardiovaskulární onemocnění (KV). Přes tato zjištění ale paradoxně z řady populačních studií vyplývá, že chronicky dialyzovaní nemocní, kteří mají vyšší hodnoty sérového cholesterolu, přežívají déle než ostatní. V práci Liu et al. (2004) se tento vztah vysvětloval tím, že nemocní s nižším celkovým cholesterolem trpí syndromem MICS (malnutrition – inflammation – cachexia syndrome), který je spojen s horším přežíváním. Současně německá studie 4D (Wanner et al, 2005) neprokázala lepší přežívání u skupiny dialyzovaných nemocných s diabetem léčených atorvastatinem.

Autoři tohoto článku si tedy položili otázku, zda kromě zvýšeného cholesterolu jsou s lepším přežíváním spojeny i vyšší sérové koncentrace LDL a HDL cholesterolu a triglyceridů (TG). Zaměřili se i na posouzení etnického vlivu na celkové přežívání v závislosti na hodnotách sledových parametrů.

Do tříletého sledování v letech 2001–2004 bylo celkem zařazeno 15 859 nemocných léčených chronickou hemodialyzační terapií

v řetězci společnosti DaVita (druhý největší poskytovatel dialyzační péče v USA). Parametry tukového metabolismu byly sledovány čtvrtletně. Nemocní byli rozděleni i podle etnického původu (běloši, černoši, Asiati, indiáni a ostatní). Z databáze společnosti DaVita byla získána data o nemocných týkající se kouření, kardiovaskulárních a ostatních onemocnění v předchorobí. V mnoho-rozměrové analýze bylo také zohledněno, zda nemocný je dialyzovaný na centrální žilní katétr či AVF, čtvrtletně byla kalkulována suchá váha po HD a BMI. Většina laboratorních parametrů byla odebrána před dialýzou a vyšetřována centrálně v jedné laboratoři. Jako parametry vypovídající o nutričním a zánětlivém stavu organismu byly vybrány: sérový albumin, nPNA (parametr denního příjmu proteinů), TIBC, ferritin, sérový kreatinin (jako parametr svalové masy), počet periferních leukocytů, procento lymfocytů v periferním KO (považováno za nutriční parametr, který je nezávislým parametrem mortality), hemoglobin a sérový bikarbonát.

Statistická analýza byla prováděna pomocí tří modelů mnoho-rozměrové analýzy: 1) neadjustovaný model zahrnující jen koncentrace lipidů a mortalitu s ohledem na kvartální sledování; 2) case-mix-adjustovaný model zohledňující věk, pohlaví a etnikum, diabetes, rodinný stav, typ pojištění, kouření, reziduální renální funkci a Kt/V; 3) case-mix-adjustovaná varianta zohledňující výše zmíněné parametry zánětu a nutriční a zahrnující také BMI.

Průměrný věk ve skupině nemocných, která měla dostatečný počet měření koncentrací cholesterolu, aby mohla být zařazena do hodnocení, byl 61 let. Nemocných starších 65 let bylo 44 %. Žen bylo v této skupině 47 % a diabetiků 49 %. Běloši tvořili 37 % a černoši 31 % z celkového počtu nemocných. BMI byl 26,9 kg/m² a průměrný cholesterol 3,9 mmol/l. Hlavní komorbiditou v této skupině bylo chronické srdeční selhání u 26 % nemocných, ICHS u 18 %, ischemická choroba periferních tepen (především DK) u 10 %, překvapivě jen 5 % nemocných udávalo v anamnéze kouření. Velmi podobná data byla získána u podskupiny, u které byly vyhodnocovány také koncentrace LDL, HDL a TG. Při posuzování korelace mezi koncentracemi lipidů a všeobecnými demografickými parametry byla nalezena korelace pouze mezi BMI a TG ($r = 0,21$). Celková i kardiovaskulární mortalita vykazovala tendenci být vyšší u skupiny nemocných s nižšími hodnotami celkového cholesterolu i LDL. Nejvyšší mortalita byla zaznamenána u skupiny pacientů s celkovým cholesterolem < 2,38 mmol/l (38 % celková a 14 % KV mortalita během sledovaného období). Naopak nejmenší mortalita byla zaznamenána ve skupině nemocných s celkovým cholesterolem v rozmezí 5,8–6,2 mmol/l (19 % celkem a 7 % na KV příhody). Jelikož u nemocných s nejnižším cholesterolem byla naměřena i nejnižší sérová koncentrace albuminu (zhruba o 3 g/l nižší), předpokládá se, že u této skupiny nemocných je zvýšená aktivita MICS, který je nezávislým rizikovým faktorem celkové i KV mortality. Podobné výsledky byly zaznamenány i u LDL cholesterolu. Zde byla detekována jako nejvýhodnější koncentrace LDL cholesterolu > 3,6 mmol/l (14 % celková a 4 % KV mortalita; v porovnání s 26 % celkovou a 8 % KV mortalitou u skupiny s LDL < 1 mmol/l). Pokud jde o koncentrace HDL cholesterolu a TG, nevykazovaly významné korelace mezi absolutními hodnotami a celkovou i KV mortalitou (i když u TG určitý trend k lepšímu KV přežívání byl u nemocných s TG v rozmezí 2,3–2,9 mmol/l). Tyto paradoxní výsledky (v porovnání s populací nedialyzovaných nemocných) se ještě zvýrazní za situace, kdy sledovaní jedinci mají nižší sérové koncentrace albuminu (< 38 g/l) či nízký příjem proteinů (< 1 g/kg/den). Jedinou výjimku z této závislosti představují pacienti černošského původu, kde je koncentrace LDL > 2,6 mmol/l spojena s výrazně vyšší celkovou mortalitou (HR 1,94; $p = 0,02$).

Komentovaná studie i přes své určité nedostatky (chybí stanovení CRP; pouze tříleté sledování) rozšířila náš obzor o poznatek, že nejenom vyšší koncentrace celkového cholesterolu, ale i vyšší koncentrace LDL cholesterolu a TG jsou u dialyzovaných nemocných spojeny s lepším dlouhodobým přežíváním. Naopak žádná závislost nebyla prokázána mezi HDL cholesterolem a přežíváním, i když právě u této veličiny bychom podobný vztah předpokládat mohli (stejně jako u zdravé populace). Z tohoto pohledu se zdá být do značné míry nepřiznivě, že v komentované studii byla (v porovnání se zdravou populací) průměrná hodnota celkového cholesterolu dosti nízká – 3,9 mmol/l a skoro polovina nemocných zařazených do studie měla hodnotu cholesterolu < 1,8 mmol/l. Určitým „paradoxem v paradoxu“ bylo ale zjištění, že lepší přežívání spojené s vyšší hodnotou LDL cholesterolu neplatí pro černošskou populaci. Zde vyšší koncentrace LDL představovaly zvýšené riziko celkové mortality. V ostrém kontrastu s tímto nálezem je ale fakt, že celková mortalita černošů v PDL je v USA podstatně nižší než u bělošské populace (18 % vs. 28 %). Které faktory tedy odlišují tato etnika a hrají roli v celkové mortalitě bude zřejmě nutné teprve postupně odhalovat. Nicméně se určitě nabízí, že právě skupina černošských nemocných by výrazně profitovala z terapie statiny.

Tato práce, stejně jako studie 4D, dává poněkud překvapující výsledky, které jsou v rozporu se závěry jiných pozorování. Ve studii CARDS (studie u diabetiků 2. typu s renální insuficiencí, ale ne selháním) bylo podávání atorvastatinu spojeno se snížením rizika výskytu akutní koronární příhody o 36 %, koronární revaskularizace o 31 %, iktu o 48 % a celkového úmrtí o 27 % (Colboun et al., 2004). Proč tedy ve studii 4D byla redukce LDL cholesterolu o 41 % spojena s poklesem celkové mortality „jen“ o 8 %? Autoři to kromě vysokého výskytu MICS u dialyzovaných nemocných vysvětlují i možností, že nemocní již léčení dialýzou mají podstatně vyšší výskyt a pokročilejší stadia KV onemocnění, a terapie statiny u nich byla zahájena příliš pozdě, aby se mohl plně uplatnit její vliv.

Určitou zajímavostí může být fakt, že vyšší koncentrace cholesterolu jsou spojeny nejen s lepším přežíváním nemocných v PDL, ale překvapivě i s lepším přežíváním pacientů trpících srdečním selháním. Celá řada studií ukazuje, že hyperlipidémie je u těchto nemocných spojena s lepší prognózou. Jedním z možných vysvětlení je „endotoxin-lipoproteinová“ hypotéza (Rauchhaus et al., 2000). Ta předpokládá, že lipoproteiny váží ve zvýšené míře bakteriální toxiny, které mají možný patogenetický vliv na rozvoj aterosklerózy a srdečního selhání. Tento protizánětlivý účinek byl v nedávné době podpořen výsledky *in vitro* studií, kdy vyšší koncentrace cholesterolu snižovaly produkci prozánětlivých cytokinů v krvi.

Stejná skupina autorů sledovala vliv hyperlipidémie na celkovou a KV mortalitu také u skupiny 986 mužů se středně těžkou renální insuficiencí (GF kolem 0,6 ml/s) (Kovesdy et al., 2007). Muži byli vybráni z důvodu známé vyšší KV mortality, průměrný věk byl 67,4 let a černošů bylo 27 %. I v této skupině byla prokázána celkově vyšší mortalita u pacientů s hodnotami cholesterolu < 5,56 mmol/l ($p < 0,001$). Riziko úmrtí u pacientů s koncentrací cholesterolu < 3,94 mmol/l bylo prakticky dvakrát vyšší než u skupiny s cholesterolem > 5,56 mmol/l. Tato významná závislost ztrácela na síle za předpokladu, že se v mnohorozměrové analýze zohlednily další parametry, jako etnikum, komorbidita a faktory případného MICS.

Závěrem lze tedy s určitou nadsázkou konstatovat, že u bělošské populace dialyzovaných nemocných platí: „čím větší tloušťka a cholesterol, tím lépe“. Jestli je tomu opravdu tak, na to by asi měly přinést odpověď rozsáhlejší randomizované a hlavně dlouhodobé (5–10 let) studie.

Literatura

- Liu Y, Coresh J, Eustace S, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *J Am Med Assoc* 2004; 291:451–459.
- Colboun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 685–696.
- Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:304–311.
- Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930–933.
- 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.

Ovlivňují některé genové polymorfismy začátek a průběh idiopatické membranózní nefropatie?

Thibaudin D, Thibaudin L, Berthouix P, Mariat C, deFilippis JP, Laureat B, Alamartine E, Berthouix F. TNFA2 and d2 alleles of tumor necrosis factor alpha gene polymorphism are associated with onset/occurrence of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2007;71:1–7.

Membranózní glomerulonefritida (MN) je relativně častá primární glomerulonefritida, ale v kontextu běžných onemocnění jde o poměrně vzácnou chorobu. Lze ji zařadit mezi imunokomplexové, neproliferativní glomerulonefritidy. Onemocnění souvisí s aktivací humorální imunity, jejímž důsledkem je depozice IgG a komplementu na zevní straně glomerulární bazální membrány. Experimentálně na zvířecích modelech (Heymannova nefritida) lze prokázat tvorbu autoprotilátky namířené proti glykoproteinu 330 (megalin), který je lokalizován na apikálním povrchu pedicel podocytů. U lidí ale nedochází k exprimování megalinu, a tudíž se předpokládá, že se tvoří protilátky proti jiným podocytním proteinům (např. neutrální endopeptidáze, která byla prokázána u kongenitální MN). Existují tři známé hypotézy patogeneze: 1) depozice cirkulujících imunokomplexů; 2) depozice cirkulující autoprotilátky reagující s přirozeným glomerulárním antigenem; 3) depozice autoprotilátek proti „extraglomerulárnímu“ antigenu. Zásadní roli v rozvoji podocytního poškození pak hraje membranolytický komplex C5b-C9 komplementu. Tento komplex nevede sice k destrukci podocytů (jsou rezistentní k jeho lytickému účinku), ale sublytickým působením aktivuje v podocytech produkci proteáz, fosfolipázy A₂, cytokinů a pravděpodobně vede i k poškození jeho DNA. Výsledkem tohoto působení je pak porucha funkce podocytů doprovázená vznikem proteinurie. Existuje celá řada antigenů, které mohou spustit tuto reakci: mezi ně patří epitopy některých virů (hepatitida B), nádorů a toxinů (se vznikem sekundární MN). Převážná většina MN je ale idiopatická (IMN), bez možnosti detekce příslušného antigenu.

Tumor necrosis factor α (TNF α) je cytokin s prozánětlivým a antitumorózním účinkem. Působí jako aktivátor celé řady imunitních pochodů. Nabízí se tedy otázka, zda nemůže hrát roli (a popřípadě jakou) i v patogenezi IMN. Gen TNFA je lokalizován na krátkém raménku 6. chromosomu mezi komplexem genů kódujících systém HLA (mezi geny pro lokus HLA-B a HLA-DR).

Autoři práce se zaměřili na zjišťování, jaký je vliv jednonukleotidového polymorfismu (G/A) na pozici -308 v promotorové

části genu TNFA na frekvenci výskytu alel A1 a A2, a zda lze najít kauzální vztah mezi genotypem a fenotypem nemocných. Předpokládali, že alela A2, která se zvýšeně vyskytuje spolu s haplotypem A1/B8/DR17/DQ2 (významný marker autoimunity), by mohla být určitým prediktorem horšího průběhu onemocnění. Kromě tohoto polymorfismu vyšetřovali ještě tzv. mikrosatelitní polymorfismus alely d TNF. Tento polymorfismus je charakterizován různými variantami opakování dinukleotidu GA a vytváří celkem sedm variant (alely d1–d7), přičemž bylo prokázáno, že především přítomnost alely d3 je spojena se signifikantně vyššími sérovými koncentracemi TNFα.

Do studie bylo zařazeno celkem sto nemocných s IMN (67 % muži) a 232 osob tvořilo kontrolní skupinu zdravé populace (74 % muži). U nemocných s IMN byla vyloučena sekundární příčina nefropatie, jako virové infekce, malignity, abúzus rizikových léků.

Vliv polymorfismu TNFα na vývoj IMN. Při vyšetřování frekvence výskytu alely A1 (guanin) a A2 (adenin) u polymorfismu G/A na pozici -308 byl zaznamenán významně odlišný genotyp mezi nemocnými s IMN a kontrolami ($p = 0,0003$). Pokud šlo o výskyt alely A2 mezi nemocnými s IMN v porovnání s kontrolami (28 % vs. 15,3 %; $\chi^2 = 14,57$; $p = 0,0001$), byl významně zvýšen. Pacientů, kteří byli nositeli alespoň jedné alely A2, bylo ve skupině s IMN 51 %, zatímco v kontrolní skupině jen 28 % ($\chi^2 = 16,24$; $p < 0,0001$). Pokud šlo o analýzu výskytu podtypů alel d, byl u většiny alel zaznamenán rozdíl mezi nemocnými s IMN a kontrolami. Překvapivě byla u nemocných s IMN významně snížena frekvence výskytu alely d3 oproti kontrolám ($\chi^2 = 27,3$; $p < 0,0001$), naopak zvýšeně se vyskytovala alela d2 ($\chi^2 = 29,95$; $p < 0,0001$). Při kombinaci těchto dvou polymorfismů byla u nemocných s IMN nejčastější frekvence alely A2 a/nebo d2 (52 % vs. 30 % u kontrol; $\chi^2 = 14,34$; $p = 0,0002$).

Vztah mezi polymorfismy TNFα a přítomností haplotypu B8/DR3/DQ2. Autoři vyhodnocovali závislost mezi přítomností alely A2 a d2 a přítomností rizikového haplotypu. Pozitivní haplotyp B8/DR3/DQ2 mělo 54 % nemocných s IMN. Všichni nositelé alely A2A2 měli současně pozitivní rizikový haplotyp. Vztah mezi přítomností alespoň jedné alely A2 a rizikovým haplotypem byl signifikantní ($p < 0,001$), stejně tak mezi d2 a B8/DR3/DQ2 ($p < 0,003$). Pokud se zohlednil kombinovaný genotyp A2 a/nebo d2, pak byla asociace s rizikovým haplotypem ještě významnější (75,9 % vs. 23,9 %; $p < 0,0001$).

Vliv polymorfismu TNFα na progresi onemocnění. Autoři neprokázali žádnou signifikantní závislost mezi genotypem (přítomností alel A2 a d2 samostatně ani v kombinaci) a mezi rychlostí progresse onemocnění do renálního selhání či dokonce rizika smrti. V mnoho-rozměrové analýze byly jako jediné faktory, které ovlivňovaly progresi renální insuficience či úmrtí, detekovány pohlaví (mužské) a proteinurie.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Idiopatická membranózní glomerulonefritida (IMN) je onemocnění významně ovlivněné imunitní výbavou organismu. Někteří autoři prokázali asociaci mezi haplotypem HLA a výskytem IMN (Berthoux et al., 1984). Určitým rizikem pro vývoj onemocnění je přítomnost haplotypu B8 a DR17 (DR3). U nositelů antigenu DR3 byl výskyt MN asociovaný s podáváním solí zlata až 32krát vyšší než v ostatní populaci. Významně vyšší produkce TNFα, jak in vivo, tak in vitro, byla popsána u nositelů haplotypu B8/DR3. TNFα se

zvýšeně exprimuje viscerálními epiteliálními buňkami u jedinců s IMN (Neale et al., 1995) a zvýšené hodnoty TNFα v moči korelovaly se zvýšenou aktivitou některých leukocytárních antigenů v renálním intersticiu (Honkanen et al., 1998). TNFα může hrát negativní roli i v tom, že vede k disociaci nefrinu od aktininu, a tím může ovlivňovat funkci podocytů. U nemocných s IMN byla také zaznamenána zvýšená produkce TNFα makrofágy či periferními cirkulujícími monocyty.

K podobným závěrům ohledně výskytu jednotlivých polymorfismů v genu TNFA dospěli i jiní autoři (Bantis et al., 2006). V jejich práci byla alela s adeninem označena jako A (odpovídá alele A2 v komentované práci) a alela s guaninem jako G (odpovídá alele A1 v komentované práci). Zjistili, že nositelé alely A se ve skupině s IMN vyskytovali výrazně častěji než ve zdravé populaci ($p < 0,001$) a že měli i vyšší sérové koncentrace TNFα. Tito jedinci se také o poznání častěji vyskytovali ve skupině tzv. rychlých progresorů (nemocní s rychlejší progresí renální insuficience), ale toto zvýšení nedosáhlo statistické významnosti. Naopak přítomnost alely d3 lze do značné míry považovat za protektivní z hlediska vývoje IMN.

Polymorfismus genu TNFA zřejmě může ovlivňovat nejen IMN, ale i jiné primární glomerulonefritidy. Skupina stejných autorů, kteří napsali komentovaný článek, zkoumala tyto polymorfismy i u nemocných s IgA nefropatií (IgAN) (Tuglular et al., 2003). IgAN se zvýšeně vyskytovala u nemocných s genotypem non-d3/non-d3 a současně nositelů alely non-A2. Naopak u nositelů alely A2 a současně d3 byla zaznamenána vyšší frekvence výskytu chronické renální insuficience a současně měli kratší dobu do renálního selhání (36,6 vs. 22,9 %).

Existují data o vlivu výše zkoumaného polymorfismu na průběh i dalších diagnóz, jiných než nefrologických. U nemocných s Crohnovou chorobou byla u nositelů genotypu A1A2 zaznamenána významně vyšší sérová koncentrace TNFα než u nositelů A1A1.

Závěry komentované práce a především fakt, že v některých studiích byla přítomnost alely d3 doprovázena zvýšením plazmatických koncentrací TNFα, nás musí vést k úvaze, že blokáda TNFα by mohla být jedním z možných terapeutických postupů v léčbě IMN. V současné době máme k dispozici několik léků, které interferují s TNFα (infliximab, etanercept, adalimumab). Je třeba si ale uvědomit, že IMN je onemocnění s velkou interindividuální variabilitou; 25–33 % nemocných může vyvinout spontánní remisi, a naopak kolem 20 % může rychle progredovat do terminálního renálního selhání. Z tohoto pohledu je velká škoda, že právě určitá genetická vybava nemocných ve většině studií nekoreluje s rychlostí progresse renální insuficience. Je pouze prediktorem přítomnosti/nepřítomnosti IMN. Není vyloučeno, že kdyby bylo možné uspořádat větší studie o tisících nemocných, závislost těchto faktorů by mohla být významnější.

Literatura

- Bantis C, Heering PJ, Aker S, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene G-308A polymorphism is a risk factor for development of membranous glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2006;26:12–15.
- Berthoux FC, Laurent B, Le Petit JC, et al. Immunogenetics and immunopathology of human primary membranous glomerulonephritis: HLA-A B DR antigens; functional activity of splenic macrophage Fc-receptors and peripheral blood T-lymphocyte subpopulations. *Clin Nephrol* 1984;22:15–20.
- Honkanen E, vonWillebrand E, Teppo AM, et al. Adhesion molecules and urinary tumor necrosis factor-alpha in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;53:909–917.
- Neale TJ, Ruger BM, Macaulay H, et al. Tumor necrosis factor-alpha is expressed by glomerular visceral epithelial cells in human membranous nephropathy. *Am J Pathol* 1995;146:1444–1455.
- Tuglular S, Berthoux P, Berthoux F. Polymorphisms of the tumor necrosis factor alpha gene at position -308 and TNFα microsatellite in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:724–731.

Nižší profibrogenní potenciál mykofenolát mofetilu v porovnání s azathioprinem

Nankivell BJ, Wavamunno MD, Borrows RJ, Vitalone M, Fung CL-S, Allen RDM, Chapman JR, O'Connell PJ. Mycophenolate mofetil is associated with altered expression of chronic renal transplant histology. *Am J Transpl* 2007;7:366–376.

Mykofenolát mofetil (MMF) je pro-drug mykofenolové kyseliny, jež nekompetitivně inhibuje enzym inosin 5-mono-fosfát dehydrogenázu (IMPDH), který je nezbytný pro syntézu guanosin trifosfátů. Takto navozená inhibice syntézy purinů a potažmo omezení produkce nukleotidů omezuje proliferaci lymfocytů T a B, a tak primárně omezuje humorální i celulární imunitní odpověď. Léčba s MMF je spojena s nižším výskytem akutních rejekcí transplantované ledviny, což se projevuje delším přežíváním štěpů. Je známo, že v případě chronické nefropatie štěpu vede omezení (nebo dokonce vysazení) cyklosporinu A u nemocných léčených MMF ke zlepšení funkce štěpu, poklesu krevního tlaku a zlepšení hyperlipidémie. Existují ale i experimentální údaje, které ukazují na to, že samotné přidání MMF zlepšuje funkce štěpu nezávisle na koncentracích cyklosporinu A. Jedním z vysvětlení je fakt, že MMF vykazuje silné antiproliferační účinky na buňky hladkého svalu cév, endotelií i tubulárních buněk. MMF navíc omezuje depozice extracelulární matrix, glomerulosklerózu, infiltraci myofibroblasty i intersticiální fibrózu, a to i v experimentálních modelech studujících cyklosporinovou nefrotoxicitu. Překvapivě ale nejsou dostupné údaje popisující histologické změny u nemocných po transplantaci ledviny léčených MMF v porovnání s jinou přídatnou imunosupresí. Cílem této studie bylo vyšetřit přítomnost histologických změn v protokolárních biopsiích u nemocných léčených cyklosporinem A a MMF v porovnání s historickou skupinou léčenou cyklosporinem A a azathioprinem.

Autoři této studie sledovali nemocné diabetiky 1. typu po úspěšné kombinované transplantaci ledviny a pankreatu z let 1993 až 1999, u nichž byly provedeny alespoň tři protokolární biopsie a byli léčeni kromě cyklosporinu A a kortikoidy také MMF (1996–9, n = 25) nebo azathioprinem (1993–6, n = 25). Protokolární biopsie byly prováděny v době transplantace, v prvním a druhém týdnu, a následně pak v 1., 3., 6. a 12. měsíci, a dále pak ročně až do deseti let po transplantaci. Pro potřeby této studie byly ale použity jen biopsie prováděné do pátého roku po transplantaci, aby měly obě skupiny stejnou dobu sledování. Biopsie byly analyzovány podle banffské klasifikace dvěma patology. Nefrotoxicita cyklosporinu byla definována jako přítomnost proužkovité fibrózy v kůře nebo zhoršující se arteriolární hyalinóza často v přítomnosti tubulárních mikrokalcifikací. Bylo doplněno barvení C4d z parafinových řezů a vzorky byly rovněž vyšetřeny pomocí elektronové mikroskopie.

Demografické údaje v obou skupinách byly podobné, ale většina nemocných ve skupině s azathioprinem byla léčena původní formulací cyklosporinu A, který byl po 1,6 roku po transplantaci změněn za mikroemulzi. Nemocní ve skupině s azathioprinem měli častější akutní celulární a vaskulární rejekce. Průměrná dávka azathioprinu byla 101 mg/den a MMF 2,7 g/den. Celkem bylo analyzováno 360 biopsií, 296 bylo protokolárních. Biopsie byly analyzovány bez znalosti klinické situace. Ve srovnání se skupinou s azathioprinem byla u nemocných léčených MMF tubulointersticiální fibróza ve štěpu významně redukována ($p < 0,01$), stejně tak jako tubulární atrofie a glomerulopatie. Výskyt závažnější CAN (II. a III. stupně) (chronic allograft nephropathy) byl také vyšší u nemocných léče-

ných azathioprinem. Zajímavým pozorováním byl nižší výskyt cyklosporinové nefrotoxicity u nemocných léčených MMF, ti měli nižší výskyt hyalinózy, proužkovité fibrózy i mikrokalcifikací. Pomocí analýzy podle Kaplana a Meiera léčba s MMF posunula výskyt cyklosporinové nefrotoxicity, i když v pátém roce se obě křivky téměř spojily. MMF zpomalil vývoj strukturální nefrotoxicity i poté, co se nemocní léčení cyklosporinem rozdělili na ty léčené starou formulací a na ty léčené mikroemulzí. Elektronová mikroskopie prokázala, že nemocní léčení MMF měli menší depozice mesangiální matrix. Rozsah glomerulosklerózy byl rovněž u těchto nemocných menší. Retrospektivně analyzovaná exprese C4d složky komplementu (svědčící pro aktivní humorální rejekci) byla u všech nemocných minimální, a tudíž ani nebyl ani žádný rozdíl mezi skupinami.

V této studii tak bylo *in vivo* u nemocných po transplantaci ledviny prokázáno, že MMF při dlouhodobé léčbě vykazuje antifibrotické účinky, a to i včetně cyklosporinové nefrotoxicity.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Komentovaná práce Nankivella et al. patří do celého souboru prací této skupiny publikované v řadě prestižních časopisů. Tyto práce vycházejí z analýzy dlouhodobě prováděných protokolárních biopsií transplantovaných ledvin u nemocných diabetiků 1. typu po kombinované transplantaci ledviny a pankreatu. Tyto práce prokázaly, že výskyt chronické transplantární nefropatie je vysoký již na konci prvního roku po transplantaci (90 %) (Nankivell, 2003). Podobně byl v tomto souboru vysoký výskyt strukturální chronické cyklosporinové nefrotoxicity, která byla navíc zachycena časně po transplantaci (Nankivell, 2004). Je třeba poznamenat, že práce jiných autorů spíše nedosahovaly této vysoké incidence chronických fibrotických změn. Jedno z možných vysvětlení spočívá v samotném souboru. Diabetici 1. typu jistě představují skupinu nemocných s největším rizikem vzniku akcelerované aterosklerózy. Mechanismy hraje roli v její patogenezi se zcela nepochybně podílejí i na mechanismech vedoucích k transplantární nefropatii, pro niž je právě typická intersticiální fibróza a tubulární atrofie (Rabmani, 2006). Tyto změny jsou zcela nespecifické a na jejich vzniku se podílejí procesy nejenom imunologické, ale i klasické rizikové faktory aterosklerózy. Komentovaná práce Nankivella et al. prokázala, že mykofenolát mofetil (MMF) má v porovnání s azathioprinem zjevně silnější právě tyto antifibrotické účinky. Tato studie neprokázala žádné rozdíly v barvení C4d složky komplementu, která svědčí pro aktivní humorální imunologický proces. Přesto lze soudit, že imunosupresivní kombinace cyklosporin A + MMF v porovnání s kombinací cyklosporin A + azathioprin je účinnější v zabránění akutních rejekčních epizod, které vývoj chronické nefropatie ovlivňují. Podobné rozdíly pozorovali autoři i v cyklosporinové nefrotoxicitě. Toto postižení je rovněž charakterizováno fibrózou, a navíc arteriolopatií a mikrokalcifikacemi v tubulech. Z jejich pozorování lze soudit, že pro dlouhodobou léčbu cyklosporinem je výhodnější kombinace s MMF než s azathioprinem a pravděpodobně, že kombinace s MMF je výhodnější než samotná monoterapie cyklosporinem. Na druhou stranu je známo, že kombinaci cyklosporinu A s MMF je spojena s četnějšími infekčními komplikacemi. Ty mohou nepříznivě ovlivnit i osud transplantované ledviny. Navíc je sledovaný soubor diabetiků prvního typu značně odlišný od běžně studovaných kohort nemocných po transplantaci ledviny. Proto zatím nelze výsledky Nankivella et al. generalizovat. Tato práce je také dokladem toho, že je možno v prestižních časopisech publikovat retrospektivní studii o malém počtu probandů, je-li soubor detailně popsán (a není-li autor neznámým výzkumníkem odněkud z východní Evropy...).

Literatura

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326–2333.

Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, et al. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation* 2004;78:557–565.

Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ, McManus BM. Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. *Circ Res* 2006;99:801–815.

Možná asociace polycystické degenerace ledvin s potransplantačním diabetem

Hamer RA, Chow CL, Ong ACM, McKane WS. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2007;83:36–40.

Kumulativní incidence nově vzniklého potransplantačního diabetu (PTDM) kolísá od 2,2 do 50 %. Tento velký rozptyl je dán různými definicemi tohoto onemocnění. Někteří používají jako definici potřebu inzulínu, jiní používají kritéria WHO. Nově vzniklý PTDM představuje jasné kardiovaskulární riziko a ovlivňuje jak přežití transplantovaných ledvin, tak i příjemců. Patogeneze nově vzniklého PTDM je multifaktoriální. Rizikovými faktory jsou obezita, podobně jako v běžné populaci, navíc ale přistupují rizika typická pro transplantace – léčba imunosupresiv. Kromě těchto dvou faktorů jsou známými riziky věk, pohlaví, rasa, obezita, pozitivní rodinná anamnéza, hepatitida C a pravděpodobně i základní onemocnění příjemce. Autosomálně dominantní polycystická degenerace ledvin představuje u desetiny nemocných léčených dialýzou ve Velké Británii základní onemocnění vedoucí k nezvratnému selhání ledvin. Cílem této komentované studie bylo zjistit, zda může být polycystóza rizikovým faktorem nově vzniklého PTDM.

Tato retrospektivní monocentrická práce hodnotila výskyt nově vzniklého PTDM u nemocných, kteří absolvovali transplantaci ledviny v letech 1990–2004. Nově vzniklý PTDM byl definován jako náhodně zjištěná glykémie $\geq 11,1$ mmol/l ve dvou dnech déle než 6 týdnů po transplantaci. Porucha glukózové tolerance byla definována jako nahodilá glykémie > 7 , ale $< 11,1$ mmol/l ve stejném období. Glykémie > 7 mmol/l do 6 týdnů po aplikaci methylprednisolonu nebyla považována za nově vzniklý PTDM. Pacienti s anamnézou diabetu před transplantací nebyli do analýzy zahrnuti, stejně tak nebyli do studie zahrnuti nemocní mladší než 16 let, ani ti, kteří neužívali inhibitory kalcineurinu. Do studie nebyli zahrnuti ani nemocní po druhé transplantaci ledviny, u nich se sledovalo pouze období po první transplantaci.

V uvedeném období bylo v sheffieldském potransplantačním centru provedeno 496 transplantací ledvin, 429 nemocných splňovalo vstupní kritéria, z nich 67 nemocných mělo polycystickou degeneraci ledvin. Doba sledování nemocných byla průměrně 2 142 dní. Nikdo z nemocných neměl hepatitidu C. Pouze 20 nemocných bylo léčeno tacrolimem, naprostá většina nemocných byli běloši. Nově vzniklý PTDM (podle výše uvedené definice) vznikl u 28 nemocných (6,5 %) a dalších 47 nemocných vyvinulo poruchu glukózové tolerance (11 %). Léčba tohoto diabetu spočívala u šesti nemocných v dietě, perorálními antidiabetiky bylo léčeno 18 nemocných a jen čtyři nemocní byli léčeni inzulínem. PTDM vznikl nejčastěji během prvního roku po transplantaci ledviny. Medián vzniku PTDM byl 90 dní. Autoři prokázali v jedno- i v dvojrozměrové analýze vztah nově vzniklého PTDM s věkem příjemce ($p = 0,001$), hmotností ($p = 0,0001$), délkou léčby steroidy ($p = 0,005$) a polycystózou jako základním onemocněním ($p = 0,01$).

Medián doby do vzniku PTDM byl jen 53 dní u nemocných s polycystózou, kdežto 250 dní u ostatních diagnóz. Jedním z možných vysvětlení ale byl fakt, že nemocní s polycystózou byli starší než ostatní ($p = 0,0001$), v ostatních demografických a imunologických parametrech se ale nelišili. Proto byla provedena mnoho- i jedno- i dvojrozměrová analýza dat. Ta zahrnovala základní diagnózy, věk, etnikum a použití tacrolimu. Polycystóza i v této analýze zůstala signifikantním rizikovým faktorem vzniku PTDM ($OR = 2,41$; $p = 0,03$), stejně tak jako věk, hmotnost a etnikum.

Tato retrospektivní multicentrická studie tak prokázala, že polycystická degenerace ledvin představuje možné riziko vzniku potransplantačního diabetu. Tento poznatek by tak mohl být použit při plánování individualizované imunosuprese pro tyto nemocné s cílem snížit riziko vzniku PTDM. Nemocní s polycystózou by měli být rovněž pečlivě sledováni s cílem zjistit co nejdříve poruchu glukózové tolerance s následnou úpravou medikace.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Nově vzniklý diabetes mellitus představuje závažný problém po transplantaci ledviny. Údaje z amerických registrů svědčí o tom, že jeho výskyt v prvním roce po transplantaci je 16 % a ve třetím roce po transplantaci již 24 % (Kasiske, 2003). Výskyt PTDM ve výše komentované studii byl nižší. Jedním z vysvětlení tohoto rozdílu je použitá imunosuprese. Autoři popsali výskyt PTDM prakticky jen u nemocných léčených cyklosporinem A, kdežto v USA se v současnosti častěji používá tacrolimus, který je častěji spojen se vznikem PTDM. Zatímco dlouhodobá léčba steroidy zvyšuje inzulínovou rezistenci, léčba tacrolimem pravděpodobně snižuje schopnost sekrece inzulínu (Hjelmsaeth, 2002). Tato vlastnost tacrolimu navíc závisí na použitých dávkách, nejčastěji vzniká PTDM při „přestřelení“ úvodních koncentrací. Dosud byly publikovány dvě retrospektivní studie, které prokázaly možné asociace polycystické degenerace ledvin s nově vzniklým diabetem po transplantaci ledviny (Ducloux, 1999; de Mattos, 2005). Jedním z vysvětlení může být vyšší věk, kdy tito nemocní podstupují transplantaci ledviny, a s ním spojená i častější obezita. V komentované studii braly tyto rizikové faktory svou roli, přesto ale v mnohorozměrové analýze představovala polycystóza jako základní diagnóza významné nezávislé riziko pro vznik potransplantačního diabetu. Vysvětlení tohoto fenoménu ale není příliš jasné. Jednou z možností je inzulínová rezistence a hyperinzulinémie pozorovaná u nemocných s polycystózou. V současnosti je většina nemocných po transplantaci ledviny léčena tacrolimem (prodiabetogenním imunosupresivem). Všechna tři dosud publikovaná sdělení ale popsala polycystózu jako riziko vzniku PTDM u nemocných léčených cyklosporinem A. Je otázkou, zda by byl tento rizikový faktor významný i u nemocných léčených tacrolimem. Vzhledem k hraniční významnosti všech tří pozorování by pravděpodobně jedinou odpověď mohly dát prospektivní multicentrické studie nebo analýzy o vysokém počtu sledovaných nemocných. Každopádně jsou výsledky této studie zajímavé. To proto, že v době individualizované imunosuprese existují snahy přizpůsobit imunosupresi potřebám i rizikům každého nemocného. Nemocní v malém imunologickém riziku, ale v riziku vzniku potransplantačního diabetu (starší nemocní s polycystickou degenerací ledvin) by tak měli být léčeni po transplantaci ledviny cyklosporinem A. Tito nemocní by také neměli dostávat větší dávky kortikoidů a měli by to být právě ti, kteří by mohli profitovat z jejich vysazení. Na druhou stranu nelze zapomínat na zjevná imunologická rizika (akutní rejekce) tohoto přístupu. Nejedná se tak zjevně o jednoduchá doporučení a tato komentovaná studie také zatím nedává dostatečnou oporu pro změnu imunosupresivní strategie u nemocných s polycystózou po transplantaci ledviny.

Literatura

Ducloux D, Motte G, Vautrin P, et al. Polycystic kidney disease as a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1244–1246.
Hjeltnes J, Hagen M, Hartmann A, et al. The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation. *Clin Transplant* 2002;16:389–396.
Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3:178–185.
de Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC, et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int* 2005;67:714–720.

Metabolický syndrom: fata morgána (v nefrologii)?

Bakker SJ, Gansevoort RT, de Zeeuw D. *Metabolic syndrome: a fata morgana.* *Nephrol Dial Transpl* 2007;22:15–20.

Nečastěji užívanými kritérii k definici metabolického syndromu (MS) jsou: zvýšený obvod pasu, zvýšená koncentrace triglyceridů, snížená koncentrace HDL cholesterolu, zvýšený krevní tlak a zvýšená hodnota krevního cukru. Vzhledem k této poměrně volné definici je MS diagnostikován u osob, které mají alespoň tři z uvedených pěti základních kritérií. Nová historie MS začíná v roce 1993, kdy se v závěrečné deklaraci konference Adult Treatment Panel (ATP-II) of the National Cholesterol Education Program (NCEP) akcentovala prevalence abdominální obezity ve vztahu k prevenci kardiovaskulárních (KV) onemocnění. Následně se ukázalo, že přes uvedená režimová a léčebná opatření se problém obezity stává problémem širší dimenze celosvětově, což nepochybně souvisí i s industrializací a „fast-food“ stravovacími zvyklostmi i v rozvojových zemích světa. Mezitím se původní definice s ohledem na nově rozpoznané a definované rizikové faktory (a jejich mediátory) u kardiovaskulárních onemocnění dále modifikovala. Tento vývoj byl v posledních desetiletích zvláště patrný v nefrologii, a to s enormním nárůstem výskytu diabetické nefropatie při diabetes mellitus 2. typu. Už jen otázka příčiny inzulinové rezistence při MS otevírá polemiku, která zdůrazňuje např. u nefrologických nemocných i pouhý rozvoj preuremické metabolické symptomatologie, a to i bez obezity. Z tohoto aspektu je pochoptitelně nastolena otázka, zda je tím skutečným rizikem obezita obecně, či pouze její forma viscerální (abdominální).

Z hlediska epidemiologického je významné definovat riziko součtu (či násobku) jednotlivých faktorů a samozřejmě i to, co je při prevenci primární, a co až následné.

Autoři článku korelovali pomocí tzv. analýzy ROC (receive operating characteristic curve analyses) systolický krevní tlak jako trvale proměnnou hodnotu hypertenze a výpočet rizika dle Framinghamské studie v predikci KV mortality a morbiditu (a to v populačním vzorku 8 217 obyvatel v oblasti Groningen) ze studie PREVEND. Medián sledování byl 6,5 roku. V grafickém zobrazení je zřejmá dichotomie proměnné hodnoty hypertenze v obou hodnoceních ukazující též signifikantně lepší predikci rizika KV onemocnění dle komplexní Framinghamské rovnice. Analogicky, pokud např. nebyl do výpočtu začleněn hodnotící prediktivní vliv MS na kardiovaskulární onemocnění věk, byl výpočet signifikantně méně významný.

Z tohoto příkladu je zřejmé, že metabolický syndrom nemůže být k predikci KV rizika samostatně použit. Je nutné zahrnout jednotlivé parametry, a to včetně jejich možných příčin. Např. hodnota BMI představuje první stupeň informace, další je obvod pasu (břišní obezita), přesnější pak změření objemu viscerální tukové tkáně a nejpřesnější změření plazmatických koncentrací či lépe přímo exprese adipocytokinů v tukové tkáni.

S ohledem na predikci věkové struktury a základních diagnóz nemocných se selháním funkce ledvin, je třeba prognosticky určit, co je primární, a co následné. Z tohoto aspektu autoři nepřikládají obezitě vyššího věku větší význam a její ovlivnění nepovažují za nutné pro délku přežití. Na podporu je uveden tzv. obesity paradox, kdy bylo prokázáno delší přežívání nemocných v dlouhodobém dialyzačním léčení s vyšším BMI ve srovnání s nízkým. Na druhou stranu je ovšem zřejmé, že rozvoj obezity hlavně v časném juvenilním věku představuje riziko dalších předmětných komplikací, např. rozvoj diabetu 2. typu, hypertenze, tromboembolických příhod, aterosklerózy, KV komplikací či dokonce vyššího výskytu karcinomů (prsu, dělohy, tlustého střeva a ledviny), cholelitiázy, neplodnosti a syndromu polycystických ovaríí a spánkové apnoe. Zvláště významné riziko je u žen s BMI ≥ 35 kg/m² ve věku 30–55 let, které mají více než 80krát vyšší riziko diabetu 2. typu (u mužů stejné kategorie je riziko 40krát vyšší).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Autoři se ve svém článku snaží lépe definovat význam metabolického syndromu v klinické medicíně. Vzhledem k velkému zkušenostem z epidemiologických studií o vlivu proteinurie na rozvoj KV komplikací považují za nutné zpochybnit pojem MS jako jeden nezávislý rizikový faktor, a statistickou analýzou dokazují, že je třeba hodnotit jednotlivé faktory, a to i ve vztahu k jejich proměnlivosti. Je škoda, že se článek autorů z tohoto významného pracoviště více nevěnuje dalším faktorům, které jsou nyní dle definice IDF (International Diabetic Federation) z roku 2005 zahrnuty, a to úrovni renální funkce, velikosti proteinurie, ale i přidatným metabolickým poruchám, jako jsou hyperurikémie, hyperhomocysteinémie či hyperleptinémie. V článku není uvedena významně zvýšená aktivita sympatického nervového systému, neboť ten souvisí jak s hyperinzulinémií, tak s hypertenzí (zvýšená zpětná resorpce Na v proximálním tubulu). Také s otázkou tzv. obesity paradox (tj. lepší přežívání dialyzovaných s vyšším BMI) lze polemizovat. Bylo ukázáno, že nemocní s BMI > 27 kg/m² mají lepší krátkodobé přežívání než nemocní s BMI < 24 kg/m² (a především < 22) a stejně jako nemocní s BMI v rozmezí 24–27 kg/m². Jedná se o krátkodobé výsledky a lze je jednoznačně vysvětlit tím, že nemocní s BMI < 24 (či 22) kg/m² jsou ve významné podvýživě a většinou i katabolismu. Tuková tkáň zde slouží jako bezprostředně využitelné energetické depo. Víme ale též, že s úbytkem tukové tkáně ubývá i svalové hmoty, neboť při neadekvátním příjmu proteinů se musí uvolňovat esenciální aminokyseliny (především rozvětvené) ze svalů. U obezích je úbytek menší, neboť proces glukoneogeneze je při větším využití mastných kyselin, jako zdroje energie, utlumen. Na druhé straně, dlouhodobé přežívání obezích nemocných (BMI > 30 kg/m² a především > 35 kg/m²) je významně horší ve srovnání s nemocnými neobezními. Platí to i s ohledem na následnou transplantaci. Většina adipokinů produkovaných tukovou tkání má přímý či nepřímý vztah k rozvoji endoteliální dysfunkce, a tedy rozvoji KV komplikací.

Článek lze přijmout jako zajímavý podnět k přesnějšímu hodnocení významu jednotlivých faktorů metabolického syndromu, ovšem za podmínky, že pomíneme jeho výrazné zjednodušení a poněkud jednostranný pohled.

Literatura

Curtis JP, Selzer JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005;165:55–61.
Pelikánová T. Metabolický syndrom. *Vnitř Lék* 2003;49:900–906.
Teplan V, Schück O, Štollová M, Vítko Š. Obesity and hyperhomo-cysteinemia after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transpl* 2003;18(Suppl 5):v71–v73.
Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel cardiovascular risk factors in end-stage disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):S81–S84.

Inzulinová rezistence souvisí s degradací svalových proteinů u nediabetiků při chronické hemodialyzační léčbě

Siew ED, Pupim LB, Majchrzak KM, Ikizler TA, et al. Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:146–152.

Je známo, že degradace svalových proteinů může významně komplikovat projevy pokročilého selhání funkce ledvin. Současně je přítomna i inzulinová rezistence, která významně ovlivňuje řadu dalších metabolických pochodů.

V této studii byla testována hypotéza, že stupeň inzulinové rezistence může predikovat katabolismus proteinů u hemodialyzovaných nemocných, kteří nemají diabetes. Z tohoto aspektu byl sledován vztah mezi HOMA (Homeostasis Model Assessment) a proteinovým metabolickým obratem (protein turnover) v celotělovém měření a při stanovení v příčně pruhovaném svalu u 18 nemocných. Ve studii byly podány aminoroztoky s izotopem značeným leucinem a fenylalaninem.

Pro hodnocení lineární regrese byla ukázána pozitivní korelace mezi HOMA a syntézou ve svalu ($R^2 = 0,28$, $p = 0,024$) a degradací ($R^2 = 0,49$; $p = 0,001$). Dále byla zjištěna inverzní korelace mezi tzv. rozdílem (delta) proteinové degradace a syntézy v absolutní hodnotě a HOMA. Po standardizaci na CRP byla korelace prokázána pouze mezi HOMA a degradací svalových proteinů. Nebyl prokázán vztah mezi parametry celotělového obratu proteinů a HOMA. Na základě získaných dat autoři uzavírají, že dalším cílem našich snah zabránit rozvoji proteinového katabolismu u dialyzovaných nemocných musí být i úprava či alespoň zmírnění stupně inzulinorezistence. O významu výsledků studie svědčí i data získaná z předchozích studií prokazující nejenom horší dlouhodobou prognózu a přežití nemocných, ale i přímý vliv stavu proteinového katabolismu na poruchu endoteliální funkce, na zvýšený oxidační stres a oslabenou imunitní odpověď. Je nepochybné, že velmi významnou roli zde hraje nekompenzovaná metabolická acidóza, proces dialýzy spolu s inkompatibilitou dialyzační membrány a chronické zánětlivé procesy s hormonální imbalancí. Také špatně kompenzovaný diabetes podporuje v situacích spojených s hypo- i hyperglykemií aktivitu proteáz vedoucí k odbourání svalových vláken či alespoň k jejich funkční insuficienci. Za těchto podmínek je absolutní či relativní „inzulinopenie“ spojena s negativní dusíkovou bilancí atrofie lean body mass (tj. beztukové tkáně) a hyperamino-acidemií. Hlavním mechanismem se jeví stimulace ubiquitin-proteasomového proteolytického systému zvýšenou aktivitou kaspázy-3.

Při úpravě inzulinémie se anabolický účinek inzulínu projevuje více v útlumu proteolýzy než ve vlastním anabolickém účinku.

Ve studiích dialyzovaných diabetiků 2. typu ve srovnání s nediabetiky autoři studie prokázali zvýšenou degradaci proteinů ve svalu a úbytek svalové hmoty, a to jak z důvodu deficitu inzulínu, tak navíc významné inzulinorezistence.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Problematické sarkopenie, tj. úbytku aktivní svalové hmoty u starších osob a chronicky nemocných pacientů se v současné době věnuje velká pozornost. Buňky příčně pruhovaného svalového vlákna mají svoji geneticky definovanou funkční délku aktivity, která se rychleji utlumuje u starších jedinců ve věku nad 75 let. Částečně lze tento

proces stárnutí svalů zpomalit podporou nutriční svalových vláken a jejich předchozí hypertrofií pravidelným cvičením. I zde však zřejmě hrají významnou roli faktory metabolické, jak např. dokládají studie u dosud zdravých obézních jedinců. Je nepochybné, že všechny tyto procesy jsou vystupňovány aktivací proteolýzy, především v katabolických situacích.

Podání aminokyselinových roztoků obsahujících rozvětvené aminokyseliny leucin, izoleucin, valin a methionin vyžaduje nutně i převod energetického substrátu – nejčastěji hypertonické glukózy – jinak by se část aminokyselin odbourala v procesu glukoneogeneze. Využití energetického substrátu glukózy však vyžaduje odpovídající koncentraci účinného inzulínu, což může významně ovlivnit přítomná inzulinorezistence a ani samotné podání exogenního inzulínu nemusí jednoznačně využiteľnost aminokyselinového substrátu odblokovat.

Z tohoto aspektu se jeví velmi významný nálezní Wang et al., kteří v animálním modelu prokázali, že zvýšená svalová proteolýza při inzulinorezistenci byla reverzibilně potlačena podáním thiazolidindionu rosiglitazonu, který významně ovlivnil inzulinovou rezistenci (tyto látky působí stimulací nukleárního receptoru zvaného peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ)). Tyto receptory jsou vysoc zastoupeny v buňkách tukové tkáně, ale jsou i v dalších tkáňových strukturách, jako jsou buňky hladkého svalstva, makrofágy, cévní endotelie, epitelální buňky kolon a také v buňkách glomerulů a tubulů. Receptory PPAR- γ hrají významnou roli pro diferenciaci adipocytů a sacharidovém metabolismu. V současné době se proto sleduje i jejich vliv na proteinurii, a to jak ovlivněním hypertenze, tak především ovlivněním glykémie při zmírnění inzulinové rezistence.

Literatura

Du J, Mitch WE. Identification of pathways controlling muscle protein metabolism in uremia and other catabolic conditions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:378–382.

Dwyer JT, Larive B, Leung J, et al. Are nutritional status indicators associated with mortality in the Hemodialysis (HEMO) Study? *Kidney Int* 2005;68:1766–1776.

Chevalier S, Marliss EB, Morais JA, et al. Whole-body protein anabolic response is resistant to the action of insulin in obese woman. *Am J Clin Nutr* 2005;82: 355–365.

Wang X, Hu Z, Hu J, et al. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology* 2006;147:4160–4168.

Zvyšuje hyperurikémie mortalitu u pacientů s chronickým selháním ledvin?

Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:761–771.

Pacienti s renální insuficiencí mají v důsledku snížené renální clearance kyseliny močové vyšší urikémii než běžná populace. Kyselina močová je normálně vylučována ze dvou třetin ledvinami a z jedné třetiny gastrointestinálním traktem, u pacientů s renálním selháním je vylučování GIT zřejmě rozhodující formou eliminace kyseliny močové. Stále není jasné, zda je hyperurikémie nezávislým kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Je to způsobeno zejména tím, že hyperurikémie je často doprovázena dalšími (prokázanými nezávislými) kardiovaskulárními rizikovými faktory, jako je hypertenze, obezita, dyslipidémie, hyperglykémie, hyperinzulinémie a inzulinová rezistence (vyskytuje se tedy často v rámci metabolického syndromu). Hyperurikémie byla ale často provázána i známkami mikrozánětu a oxidačního stresu. U pacientů s chronickým selháním ledvin koncentrace kyseliny močové koreluje s CRP (Caravaca et al., 2005). Koncentrace

kyseliny močové u dialyzovaných pacientů je také snižována vazací fosfátů (Garg et al., 2005).

V komentované práci se autoři zaměřili na sledování vztahu koncentrace kyseliny močové k celkové mortalitě a parametrům lipidového a kalciumfosfátového metabolismu u pacientů s terminálním chronickým selháním ledvin v okamžiku zahájení chronického dialyzačního programu. Ve studii bylo retrospektivně hodnoceno 295 pacientů s terminálním chronickým selháním ledvin (CKD 5), převážně mužů (185 vs. 110), středního věku 53 let (rozmezí 22–70 let), se střední glomerulární filtrací 6,4 ml/min (rozmezí 0,8–14,3 ml/min). Anamnézu nebo klinické známky kardiovaskulárního onemocnění mělo 34 % pacientů (69 % ICHS, 22 % ICHDK a 19 % CMP). U 55 % pacientů byla na začátku metodou náhrady funkce ledvin peritoneální dialýza, u zbytku hemodialýza, na konci sledování byla většina pacientů léčena hemodialýzou. Téměř 90 % pacientů užívalo antihypertenзивa, asi polovina inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu, 231 pacientů užívalo fosfátové vazáče, 253 pacientů bylo léčeno diuretiky. Střední doba sledování byla 27 měsíců (3–72 měsíců).

Střední koncentrace kyseliny močové byla 416 $\mu\text{mol/l}$ (rozmezí 167–880 $\mu\text{mol/l}$). Muži měli tuto hodnotu významně vyšší než ženy. Koncentrace kyseliny močové se významně nelišily mezi pacienty s kardiovaskulárním onemocněním a bez něj a mezi pacienty v dobrém a špatném nutričním stavu, ani mezi pacienty s normálním a zvýšeným CRP a hypertenzními a normotenzními pacienty či diabetiky a nediabetiky. Urikémie korelovala pozitivně s koncentrací triglyceridů, fosfátů a CRP a negativně s koncentrací HDL cholesterolu a kalcia. Koncentrace kyseliny močové byly vyšší u pacientů užívajících diuretika, ale nelišily se mezi pacienty užívajícími a neužívajícími allopurinol.

Pacienti byli rozděleni dle koncentrací kyseliny močové do kvintilů. Mortalita měla i po standardizaci k věku, pohlaví, glomerulární filtraci, koncentracím cholesterolu, CRP, fosfátů, přítomnosti diabetu a kardiovaskulárního onemocnění a užívání diuretik a allopurinolu tvar křivky J s tím, že pacienti v nejnižším kvintilu (s urikémií < 315 $\mu\text{mol/l}$, relativní riziko 1,42) měli trend k vyšší mortalitě a pacienti v nejvyšším kvintilu (urikémie > 529 $\mu\text{mol/l}$, RR 1,96) měli statisticky významně vyšší mortalitu než pacienti ve středních třech kvintilech.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Dle této studie je hyperurikémie (v komentované práci > 482 $\mu\text{mol/l}$) u pacientů vstupujících do dialyzačního programu velmi častá (50%, přes léčbu allopurinolem u 16 % pacientů). Srovnatelná data pravděpodobně nejsou k dispozici. K možným příčinám vysokého výskytu hyperurikémie u pacientů s chronickým selháním ledvin patří vedle omezené renální clearance časté užívání diuretik a častý výskyt hypertenze a metabolického syndromu, s kterými je hyperurikémie často spojena. Hyperurikémie je ale zřejmě i naopak nezávislým rizikovým faktorem vývoje chronického onemocnění ledvin v běžné populaci (Iseki et al., 2004). Riziko vývoje terminálního selhání ledvin může být dle japonských dat u pacientů s hyperurikémií srovnatelné s pacienty s proteinurií (Iseki et al., 2001). Hyperurikémie je také nezávislým rizikovým faktorem progresu renální insuficience u pacientů s IgA nefropatií (Syrjanen et al., 2000) a esenciální hypertenzí (Johnson et al., 2005). U experimentálních zvířat vyvolává hyperurikémie glomerulární hypertrofii (Nakagawa et al., 2003), jinými možnými mechanismy působení hyperurikémie na renální funkci jsou renální vazokonstrikce, aktivace systému renin-angiotensin a glomerulární hypertenze. U pacientů s dnou vyvinulo před zavedením allopurinolu

25 % pacientů chronické onemocnění ledvin. Malá, ale velmi zajímavá studie (Siu et al., 2006) ukázala, že léčbou allopurinolem lze dosáhnout nejen poklesu uriémie, ale i zpomalení progresu chronické renální insuficience.

Hyperurikémie byla v komentované studii spojena s výrazným zvýšením celkové mortality. Vzhledem k tomu, že u pacientů s hyperurikémií zpravidla dochází ke kumulaci rizikových faktorů a že ne všechny známé rizikové faktory, např. oxidační stres, byly v této studii sledovány, není pochopitelně vyloučeno, že souvislost hyperurikémie s mortalitou není kauzální, ale je pouze spojena asociací hyperurikémie s jinými (známými i dosud neznámými) rizikovými faktory. I v takovém případě by hyperurikémie mohla být užitečným a snadno dostupným markerem zvýšeného rizika. Hyperurikémie ale může být nezávislým kardiovaskulárním a mortalitním rizikovým faktorem. V experimentu bylo prokázáno, že hyperurikémie může být příčinou esenciální hypertenze (Johnson et al., 2005) i metabolického syndromu a může zvyšovat tvorbu CRP a chemokinů (např. MCP-1) vaskulárními buňkami a adipocyty a inhibovat tvorbu oxidu dusnatého endotelovou syntázou oxidu dusnatého (eNOS). V komentované studii také uriémie korelovala s CRP.

Trend ke zvýšené mortalitě u pacientů s nízkou urikémií byl pozorován již dříve u hemodialyzovaných pacientů (Hsu et al., 2004), ale i v běžné populaci (Johnson et al., 2005). Dle Hsu et al. by vyšší mortalita pacientů s nízkou urikémií mohla souviset s nízkým příjmem proteinů a purinů a malnutricí. V komentované studii byly ale nutriční parametry velmi pečlivě sledovány a nebyl pozorován žádný vztah mezi koncentrací kyseliny močové, nutričními parametry a příjmem bílkovin. Riziko hypourikémie by mohlo souviset s antioxidačním působením kyseliny močové (Kuzkaya et al., 2005).

Zajímavá, ale nejasná je pozorovaná korelace mezi urikémií a fosfatémií. V experimentu bylo ukázáno, že zvýšené hodnoty kyseliny močové inhibují 1,25-dihydroxyvitamin D na úrovni 1 α -hydroxylázy (Vanholder et al., 1993). Sevelamer ne zcela jasným mechanismem (pravděpodobně přímou vazbou kyseliny močové nebo jejích prekurzorů) snižuje uriékémii (Garg et al., 2005).

Komentovaná studie má také některá výrazná omezení. V důsledku absence opakovaných stanovení kyseliny močové je nejasná intraindividuelní variabilita těchto hodnot. Vzhledem k malé velikosti souboru autoři sledovali celkovou mortalitu místo pravděpodobně vhodnější kardiovaskulární mortality. Generalizaci závěrů studie snižuje i věkové omezení studované populace (18–70 let).

Je-li hyperurikémie nezávislým rizikovým faktorem mortality dialyzovaných pacientů (a nezávislým rizikovým faktorem progresu chronického onemocnění ledvin), nabízí se u pacientů s chronickým onemocněním ledvin organizace intervenčních studií s allopurinolem s cílem ovlivnit jak mortalitu, tak renální funkci těchto pacientů. Souvislost hyperurikémie s hypertenzí, metabolickými a zánětlivými parametry a hyperfosfatémií nabízí také možnost pokusit se definovat optimální kombinaci terapií ovlivňující několik parametrů najednou.

Literatura

- Caravaca F, Martin MV, Barroso S, et al. Serum uric acid and C-reactive protein levels in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia* 2005;23:645–654.
- Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:290–295.
- Hsu SP, Pai MF, Peng YS, et al. Serum uric acid levels show a „J-shaped“ association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:457–462.
- Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001;24:691–697.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642–650.
- Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, et al. Essential hypertension, progressive renal

disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1909–1919.

Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, et al. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005;70:343–354.

Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrypthy in the rat. *Am J Nephrol* 2003;23:2–7.

Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51–59.

Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;15:34–42.

Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)₂D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1035–1038.

Co rozhoduje o vývoji mikroalbuminurie u normotenzních nediabetiků?

Branstma AH, Attobari J, Bakker SJL, et al. What predicts progression and regression of urinary albumin excretion in the nondiabetic population? J Am Soc Nephrol 2007;18:637–645.

Progrese, resp. regrese albuminurie je spojena se zvýšeným, resp. sníženým rizikem renálního a kardiovaskulárního onemocnění bez ohledu na další renální a kardiovaskulární rizikové faktory.

V komentované práci byla využita data ze studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End stage Disease – Pinto-Sietsma et al., 2000). V rámci této studie byla v letech 1997–1998 vytvořena výběrem ze 40 856 obyvatel holandského města Groningen ve věku 28 až 75 let kohorta 8 592 osob (6 000 s albuminurií > 10 mg/l a 2 592 s albuminurií < 10 mg/l). Tyto osoby byly po střední době 4,2 roku pozvány v letech 2001–2003 k další kontrole. Do doby kontroly 240 osob zemřelo, 1 458 odmítlo další spolupráci a pro potřeby této studie bylo vyřazeno dalších 247 osob, které splnily kritéria diabetu dle American Diabetes Association. Tak byla vytvořena skupina 6 647 nediabetiků, kteří byli dále prospektivně sledováni z hlediska vývoje albuminurie.

Albumin byl sledován nefelometricky (dolní hranice detekce 2,3 mg/l, variační koeficient v rámci eseje, resp. mezi esejemi byl 2,2, resp. 2,6 %). Glomerulární filtrace byla odhadována dle rovnice MDRD. Inzulinová rezistence byla odhadována dle HOMA (součin inzulinu v µU/ml a glykémie v mmol/l nalačno dělený 22,5). Údaje o medikaci byly poskytnuty na základě dotazníku a údajů získaných z lokálních lékáren. Dle albuminurie byly definovány čtyři základní skupiny (albuminurie < 15 = nízká normoalbuminurie, 15–30 = vysoká normoalbuminurie, 30–300 = mikroalbuminurie a > 300 mg/24 h = makroalbuminurie).

Dle vývoje albuminurie po střední době 4,2 let byl stav hodnocen jako regrese (652 pacientů; 9,8 %), stabilizace (5 235 pacientů, 78,8 %) nebo progrese (760 pacientů; 11,4 %) na základě změny základní skupiny. Při alternativním hodnocení regrese jako poklesu albuminurie na méně než 50 % vstupní hodnoty a progrese jako vzestupu albuminurie minimálně na dvojnásobek vstupní hodnoty byl výsledek následujících analýz zcela stejný jako při členění pacientů do čtyř skupin a hodnocení přechodů mezi skupinami.

Pacienti s vyšší albuminurií byli starší, častěji muži, měli vyšší kardiovaskulární rizikové faktory: BMI, krevní tlak, cholesterol a v důsledku toho častěji užívali antihypertenziva i hypolipidemika. Vyšší albuminurie byla také i u této nediabetické populace spojena s vyšší inzulinovou rezistencí, ale jen s minimálními roz-

díly v glykémii nalačno. Pacienti s vyšší albuminurií měli také vyšší CRP.

Pacienti s nízkou normoalbuminurií měli mortalitu 1,4 %, pacienti s vysokou normoalbuminurií 3,1 %, pacienti s mikroalbuminurií 6,8 % a pacienti s makroalbuminurií 9,3 %.

Pomocí postupné multinomické regresní analýzy byly jako hlavní faktory určující vývoj albuminurie identifikovány změny systolického i diastolického krevního tlaku, změny glykémie nalačno a zahájení antihypertenzní léčby ($p < 0,01$). Méně významný vliv na vývoj albuminurie měl věk, pohlaví, BMI, odhadovaná glomerulární filtrace, léčba hypolipidemiky na začátku sledování a změna CRP.

Relativní riziko regrese, resp. progrese albuminurie při poklesu, resp. vzestupu krevního tlaku o 10 mm Hg bylo 0,64, resp. 1,91; pro pokles, resp. vzestup glykémie nalačno o 1 mmol/l to bylo 0,89, resp. 1,09 a pro zahájení, resp. nezahájení antihypertenzní léčby to bylo 0,70, resp. 1,57. Tyto souvislosti nebyly závislé na vstupním krevním tlaku, vstupní glykémii, BMI, vstupní odhadované glomerulární filtraci a albuminurii, ani na změnách CRP během sledování.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Vývoj albuminurie u nediabetické populace je tedy podobně jako u diabetiků dynamický jev, kde může dojít během cca čtyř let asi u 10 % osob k regresi a u 10 % k progresi nálezů.

Přibývá důkazů pro stoupající kardiovaskulární riziko u nediabetické populace i v rámci tzv. normoalbuminurie. V nedávno publikované analýze studie SHS (Strong Heart Study) byla u 3 000 normoalbuminurických amerických indiánů rozdělena normální albuminurie do čtyř kvartilů. Pacienti ve 3. a 4. kvartilu měli během desetiletého sledování ve srovnání s nejnižším kvantilem o 41 %, resp. 72 % vyšší riziko kardiovaskulární příhody (Xu et al., 2007). Je pravděpodobné, že do budoucna bude nutno hranici normoalbuminurie nově definovat.

Krevní tlak rozhodujícím způsobem určuje vývoj albuminurie u diabetiků (UKPDS 38, 1998; Yamada et al., 2005). Hypertonicí mají zvýšené riziko vývoje mikroalbuminurie (Bianchi et al., 1999). Riziko mikroalbuminurie závisí jak na vstupním krevním tlaku, tak na jeho změně v průběhu sledování. V komentované studii došlo k progresi albuminurie i u pacientů, u nichž došlo k významnému vzestupu krevního tlaku v rámci hodnot, které jsou v současné době pokládány za normální. Naopak i pokles krevního tlaku v rámci normálních hodnot může být spojen s regresí albuminurie.

V komentované studii bylo s regresí albuminurie spojeno nezávisle na změně krevního tlaku i zahájení antihypertenzní terapie, což pravděpodobně souviselo s tím, že u více než 50 % léčených pacientů byla zahájena léčba inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu, o nichž je dobře známo, že mají i na svém antihypertenzním účinku nezávislý antiproteinurický účinek. Alternativním (dle mého názoru méně pravděpodobným) vysvětlením samostatného efektu zahájení antihypertenzní léčby na albuminurii je možná diskrepance mezi krevním tlakem měřeným v ordinaci a krevním tlakem v domácím prostředí.

Dobře dokumentovaným rizikovým faktorem vývoje mikroalbuminurie je u diabetiků glykémie (UKPDS 33, 1998). Přestože byli pacienti s diabetem v komentované studii ze sledování vyřazeni, byla i u těchto nediabetických osob změna glykémie nalačno významným prediktorem vývoje albuminurie (i po vyřazení pacientů s vyšší lačnou glykemií, kteří nesplňovali klasifikační kritéria pro diabetes). Znamená to tedy, že u mikroalbuminurických diabetiků vede ke zvýšení, resp. snížení albuminurie i změna glykémie nalačno v rámci normálních hodnot.

Ve vyšším riziku progresu mikroalbuminurie byli i pacienti, kteří již vstupně užívali statiny. Nejpravděpodobnějším důvodem pro toto pozorování je, že v době vytváření kohorty pacientů byly statiny užívány zejména v sekundární prevenci (v komentované studii mělo např. v anamnéze infarkt myokardu 25,1 % pacientů užívajících statiny, ale jen 3,1 % pacientů, kteří statiny neužívali). Alternativní možností je snížení tubulární resorpce albuminu v důsledku inhibice hydroxymethyl-CoA reduktázy v proximálním tubulu ledviny.

Hlavní výhodou komentované studie je velký soubor sledovaných osob a informace o vývoji sledovaných parametrů v průběhu času. Nevýhodou je platnost dat jen pro evropskou populaci, získání dat ze vzorku populace, z něhož byli vyselektováni pacienti s vyšší albuminurií a ztráta dosti značné části kohorty z dalšího sledování.

Analýza dat nediabetické populace ze studie PREVEND tedy potvrdila vyšší kardiovaskulární riziko již u osob s vysokou normální albuminurií. Progrese albuminurie souvisí i u nediabetických pacientů se vzestupem krevního tlaku a glykémie, překvapivě i v rámci běžně akceptovaných normálních hodnot. Riziko je významně vyšší u pacientů, u nichž nebyla zahájena antihypertenzní terapie (zejména inhibitory ACE a antagonisty angiotensinu). Studie PREVEND na-

značuje, že by normotenzní nediabetici s mikroalbuminurií mohli z hlediska renální a kardiovaskulární morbidity a mortality profitovat z redukce krevního tlaku a glykémie i v rámci normálních hodnot k nižším hodnotám. Takováto hypotéza by však měla být potvrzena velkými prospektivními randomizovanými kontrolovanými studiemi.

Literatura

Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999;34:973–995.

Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1882–1888.

UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UK-PDS 38. *Br Med J* 1998;317:703–713.

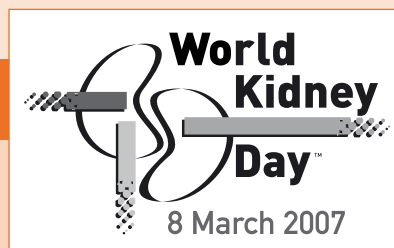
Xu J, Knowler WC, Devereux RB, et al. Albuminuria within the „normal“ range and risk of cardiovascular disease and death in American Indians: the Strong Heart Study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:208–216.

Yamada T, Komatsu M, Komiya I, et al. Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycaemic and blood pressure control: The Kashiwa study. *Diabetes Care* 2005;28:2733–2738.

TISKOVÁ ZPRÁVA

Světový den ledvin

„Chronické choroby ledvin jsou časté, skrytě nebezpečné, avšak léčitelné,“ tak zní hlavní poselství Světového dne ledvin, který Mezinárodní nefrologická společnost a Mezinárodní federace nadací stanovily na 8. března.



Chronická onemocnění ledvin – dnes nejčastěji definovaná jako pokles glomerulární filtrace pod 1,0 ml/s a/nebo přítomnost mikroalbuminurie, případně proteinurie – vedou obvykle ke snížení až ztrátě filtrační funkce ledvin, která u části nemocných vyžaduje náhradu funkce ledvin dialýzou nebo transplantací. Chronické onemocnění ledvin se obvykle komplikuje hypertenzí, anémií a zvýšeným rizikem nemocí srdce a cév.

V současné době trpí chronickým onemocněním ledvin na světě 500 milionu lidí, postihuje tedy zhruba každého desátého obyvatele, což je významně více, než se dříve předpokládalo. V rozvinutých zemích jsou nejčastějšími příčinami chronického onemocnění ledvin (stejně jako kardiovaskulárních chorob) diabetes a hypertenze.

Diagnóza chronického onemocnění ledvin se opírá o stanovení kreatininu v séru a vylučování albuminu do moči. Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají (v závislosti na velikosti poklesu filtrační funkce ledvin) až desetkrát vyšší riziko úmrtí na kardiovaskulární onemocnění (infarkt myokardu, srdeční selhání, cévní mozkovou příhodu, ischemickou chorobu dolních končetin) než osoby s normální funkcí ledvin, tzn. že velká část těchto pacientů se náhrady funkce ledvin nedožije.

V České republice je odhadem asi 5 % nemocných s významně sníženou filtrační funkcí ledvin, dialýzou či transplantací ledvin se léčí sice jen méně než 0,1 % obyvatel, náklady na tuto léčbu ale představují několik procent celkových nákladů na zdravotní péči. S rostoucím věkem populace a zvyšujícím se

počtem diabetiků počty dialyzovaných pacientů a náklady na jejich léčbu porostou.

Časná detekce chronického onemocnění ledvin je snadná (vyšetření albuminu v moči, stanovení sérového kreatininu, event. výpočet filtrační funkce ledvin). U většiny pacientů s chronickým onemocněním ledvin zůstává toto onemocnění nediagnostikováno. I v ČR je každoročně zahajována dialyzační léčba až u třetiny nemocných, u nichž se o chronickém onemocnění ledvin nevědělo.

Časná diagnóza umožňuje snížit riziko vývoje selhání ledvin a předejít vývoji jeho komplikací. Screeningová vyšetření by se měla soustředit na nemocné s vysokým rizikem chronického onemocnění ledvin, tj. pacienty s diabetem a hypertenzí, obézní, kuřáky, osoby ve věku nad 50 let, osoby s rodinnou anamnézou diabetu, hypertenze nebo chronického onemocnění ledvin, pacienty s anamnézou jakéhokoli onemocnění ledvin.

Nejvýznamnější opatření, která u pacientů s chronickým onemocněním ledvin snižují riziko vývoje selhání ledvin a kardiovaskulárních komplikací, jsou: snížení krevního tlaku na nižší cílové hodnoty než u pacientů bez onemocnění ledvin, snížení ztrát bílkoviny do moči (podáváním léků, které blokují tvorbu nebo účinky angiotensinu II), kontrola glykémie, krevních tuků, nekouření a snížení tělesné hmotnosti.

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA
Česká nadace pro nemoci ledvin (Czech Kidney Foundation)