

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník V Číslo 6

Prosinec 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 Víklík, 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. J. 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

■ <i>Perspektivy: Izotermická hemodialýza.....</i>	82
■ <i>Předepisování kyseliny acetylsalicylové hemodialyzovaným nemocným: výsledky studie DOPPS</i>	83
■ <i>Molekulárně genetická diagnostika X-vázané formy Alportova syndromu</i>	85
■ <i>Chronická peritoneální dialýza</i>	85
■ <i>Snížení proteinurie zlepšuje renální prognózu pacientů s IgA nefropatií</i>	87
■ <i>Lidské embryonální renální multipotentní progenitory mohou přispět k regeneraci u akutního selhání ledvin.....</i>	88
■ <i>Poruchy metabolismu HDL u osob s inzulinovou rezistencí a s chronickým onemocněním ledvin</i>	89
■ <i>Multifaktoriální intervence metabolického syndromu v prevenci chronického onemocnění ledvin – včas a správně</i>	90
■ <i>Transplantace ledvin od starších dárců starším příjemcům v regionu Eurotransplantu.....</i>	91
■ <i>Testové otázky</i>	92
■ <i>Rejstřík věcný</i>	93
■ <i>Rejstřík jmenný.....</i>	95



www.nefrol.cz

Vydávají:

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




Česká
Transplantační
Společnost
www.transplant.cz

Hemodialýza je založena na přechodu látek mezi dvěma prostory, oddělenými semipermeabilní membránou. Hnací silou transferu akumulovaných katabolitů a retinované vody z organismu do dialyzačního roztoku je rozdíl koncentrací a hydrostatický tlak neboli veličiny, které umíme nejen zajistit, ale i kvantifikovat (index Kt/V , velikost ultrafiltrace).

Transfer přes hemodialyzační membránu však není omezen na molekuly. Přes membránu prochází i tepelná energie. Až do nedávné doby zůstávala tepelná bilance během hemodialýzy a možnosti jejího ovlivnění stranou zájmu a teplota dialyzačního roztoku byla rutinně nastavována na 37 °C. Tato teplota byla arbitrárně zvolena již v období počátků dialyzační léčby s úvahou, že určité ohřátí krve, které nastane v dialyzátoru, se vyrovná v návratovém setu mimotělního okruhu. Pozorovaný nárůst teploty těla vyústil postupně v používání teplot nižších. Avšak i hemodialýza s teplotou dialyzačního roztoku nižší, než je tělesná teplota na začátku hemodialýzy, může ve skutečnosti znamenat akumulaci tepla. Jak ukázaly práce sledující tepelnou bilanci, ohřev krve nastane i při teplotách dialyzačního roztoku 36,5 °C, ba dokonce i 36 °C (van der Sande et al., 1999; Lopot et al., 2003; Pizzarelli, 2007).

Positivní tepelná bilance je nefyziologická a přispívá k hemodynamické nestabilitě (při akumulaci tepla nenastane vazokonstrikční odpověď na úbytek intravaskulárního objemu). Dlouho byla souvislost mezi tepelnou bilancí mimotělní eliminace a hemodynamickou stabilitou podceňována. Bergstromovo náhodné zjištění z poloviny 70. let 20. století, že tzv. izolovaná ultrafiltrace je spojena s vyšší hemodynamickou stabilitou (hemodialýzy s ultrafiltrací byly dobře tolerovány, a až po jejich ukončení se zjistilo, že proběhly v „by-passu“), bylo ve své době vysvětlováno mnoha způsoby (včetně kdysi slavné Hendersonovy a Shaldonovy interleukinové hypotézy). Maggiore a další však již na počátku 80. let upozornili na význam ochlazení mimotělního okruhu. Ukázali, že při izolované ultrafiltraci, neboli při vynechání ohřevu krve v dialyzátoru, je teplota krve v návratovém setu snížena až na 34 °C, a přesto během procedury nedochází k poklesu tělesné teploty pacienta. Jinými slovy, pokud mimotělní okruh nezajistí odvedení vytvářeného tepla během hemodialýzy z organismu, toto teplo se akumuluje a přispívá k hemodynamické nestabilitě.

Následovaly studie, byť nečetné, které srovnávaly tzv. „studenou“ a tzv. „teplou“ hemodialýzu. Pojmy „studená“ a „teplá“ hemodialýza nejsou pevně dané, neboť každá práce si zvolila srovnávanou teplotu dialyzačního roztoku individuálně (např. 35 °C vs. 37 °C, či jinak). Hemodialýza s vyšší zvolenou teplotou se označovala jako „teplá“, s nižší teplotou jako „studená“. Všechny práce vyzněly ve prospěch nižších teplot dialyzačních roztoků z hlediska hemodynamické stability (kompenzační odpovědi kardiovaskulárního systému na ultrafiltraci) a navíc ukázaly dobrou subjektivní snášenlivost nižších teplot dialyzačního roztoku, a to až do 35 °C (Maggiore et al., 2002; Selby et al., 2006).

Dalším stupínkem ve vývoji poznatků a jejich klinické aplikace bylo zavedení modulu BTM („blood temperature monitor“). Znamenalo nejen možnost kvantifikovat energetický transfer v mimotělním okruhu (zobrazení množství odebrané, resp. převedené energie na displeji monitoru), ale i tento transfer, resp. tepelnou bilanci na principu zpětné vazby regulovat. Obsluha má možnost

volby režimu T či E (T = regulace tělesné teploty pacienta; E = regulace energetického transferu, resp. tepelné bilance procedury). Při aktivním zapojení BTM se termínem „studená“ hemodialýza rozuměl režim $dT = 0$ neboli hemodialýza s udržením konstantní teploty těla, tj. vždy s negativním transferem tepelné energie (dnes se taková hemodialýza označuje jako „izotermická“, viz dále). Termínem „teplá“ hemodialýza se rozuměl režim $dE = 0$ neboli hemodialýza s nulovým energetickým transferem (Schneditz et al., 2003).

V klinické praxi se režim $dE = 0$ nepoužívá (je nevýhodný, ohřívá pacienta; byť se někdy označuje jako termoneutrální). Režim $dT = 0$ naopak naznal široké uplatnění právě pro stabilní tělesnou teplotu během hemodialýzy. Takto vedená hemodialýza se označuje jako izotermická (Maggiore et al., 2003; Lopot et al., 2003; Selby et al., 2006; Pizzarelli, 2007).

Izotermická hemodialýza znamená minimalizaci teplotní nerovnováhy během hemodialýzy. Na rozdíl od „studené“ dialýzy, kdy teplota dialyzačního roztoku je nízká již od počátku procedury, zde klesá postupně. Teplota dialyzačního roztoku může být na počátku hemodialýzy nastavena například na 36,5 °C, přístroj ji pak automaticky a kontinuálně snižuje tak, aby akumulované teplo bylo z krve přeneseno v dialyzátoru do dialyzačního roztoku. Podle literárních i našich zkušeností se dialyzační roztok postupně ochlazuje až na méně než 35,5 °C (Schneditz et al., 2003; Horáček et al., 2007) a podle očekávání má stejnou teplotu i krev v návratovém venózním setu. Krev v arteriálním setu, která při vyloučení recirkulace v cévním systému odpovídá teplotě „tělesného jádra“, zůstává konstantní po celou dobu dialýzy (Schneditz et al., 2003).

Velikost odevzdaného tepla v mimotělním okruhu (tj. zobrazeném na displeji modulu BTM) je pochopitelně u různých pacientů různá. Je dána nejen produkcí tepla, ale i disipací tepla z organismu (s odhlédnutím na transfer tepla v mimotělním okruhu). Odhadem představuje 6 % klidového energetického výdeje.

V literatuře je často zvažována možnost, že během dialýzy se zvyšuje produkce tepla v organismu. Sami jsme však naměřili nezměněnou hodnotu REE v průběhu hemodialýzy, a to jak izotermické ($dT = 0$), tak termoneutrální ($dE = 0$) (Horáček et al., 2007). Hemodialýza sama o sobě tedy neovlivňuje množství tepla, které je potřeba z organismu odstranit k udržení stálé tělesné teploty. Faktorem, který však potřebný energetický transfer významně ovlivňuje, je ultrafiltrace.

Množství tepla, které je při izotermické hemodialýze potřeba z organismu odstranit, je tím vyšší, čím vyšší je ultrafiltrace (Schneditz et al., 2003; Horáček et al., 2007). Toto zjištění poměrně silně, byť nepřímě, ukazuje na vazokonstrikci jako základní odpověď kardiovaskulárního systému na ultrafiltraci (vazokonstrikce by mohla vysvětlit, proč se akumuluje teplo během hemodialýzy při použití stejné teploty dialyzačního roztoku, jako je teplota krve pacienta před dialýzou).

Ve srovnání se „studenou“ hemodialýzou v klasickém slova smyslu (tj. s použitím konstantní nízké teploty dialyzačního roztoku) je izotermická hemodialýza kvalitativně vyšším krokem, a to právě pro individualizaci tepelných ztrát a minimalizaci výkyvů tělesné teploty. V letošním roce byly publikovány evropské „guidelines“ pro hemodynamickou stabilitu během dialýzy. Tepelnou bilanci procedury považují za velmi významný prvek ochrany

kardiovaskulární reaktivity v odpovědi na ultrafiltraci. Přesto však neuvažují v první linii doporučených opatření o izotermické dialýze, ale o fixním snižování teploty dialyzačního roztoku. Vysvětlení je jednoduché: podle textu doporučení je izotermická dialýza hůře dostupná (tj. doporučení by nebylo možné splnit) (Kooman et al., 2007).

Co tedy rozumíme pojmem izotermická hemodialýza a co o ní v současné době víme?

Izotermická hemodialýza znamená hemodialýzu s mimotělní tepelnou bilancí o takové velikosti, která udrží stálou tělesnou teplotu. Takto minimalizovaná nefyziologičnost hemodialýzy z hlediska teplotní rovnováhy je spojena s vyšší hemodynamickou stabilitou. Izotermická hemodialýza nemá žádná negativa. Spočívá ve využití principu biofeedbacku, kdy je souběžně snímána teplota krve v arteriálním i venózním setu mimotělního oběhu a v dialyzátu, přitom teplota dialyzačního roztoku se automaticky mění tak, aby krev v arteriálním setu měla stále stejnou teplotu. Protože během hemodialýzy organismus stále produkuje teplo, které je třeba odebrat, je krev v návratovém systému chladnější než v setu arteriálním. Tepelná energie během dialýzy proudí nejen v dialyzátoru, resp. v mimotělním oběhu, ale na celkovém transferu se podílí i disipace z kožního povrchu a další fyziologické mechanismy. Pravděpodobně vlivem vazokonstrikce se při ultrafiltraci sníží transfer tepla fyziologickou cestou, pro což svědčí korelace mezi množstvím tepla, které je třeba odebrat při izotermické hemodialýze, a velikostí ultrafiltrace.

Pokud technické vybavení umožní izotermickou hemodialýzu provést, je metodou volby. Pokud však pracujeme s konstantní

teplotou dialyzačního roztoku, jsou dřívější názory o volbě teploty roztoku 37 °C překonány a doporučovaná teplota je maximálně 36,5 °C, eventuálně i méně, klinicky bezpečné jsou i teploty dialyzačního roztoku 35,5–35 °C (Selby et al., 2006; Pizzarelli, 2007).

Stručně shrnuto, teplota dialyzačního roztoku je důležitou komponentou dialyzační strategie, dříve doporučovaná teplota 37 °C je opuštěna (příklon k nižším teplotám). Stabilní tělesnou teplotu zajistí izotermická dialýza, jejíž tepelná bilance je negativní a velikost tepelné energie, kterou je potřeba v mimotělním okruhu odebrat, je úměrná velikosti ultrafiltrace.

VZ MSM 0021620819 „Nábrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů“

Literatura

- Horáček J, Dusilová S, Sulková S, Fořtová M, et al. Resting energy expenditure and thermal balance during isothermic and thermoneutral haemodialysis: heat production does not explain increased body temperature during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3553–3560.
- Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, et al. EBP guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 2):ii22–ii44.
- Lopot F, Sulková S, Fořtová M, et al. Temperature and thermal balance monitoring and control in dialysis. *Hemodial Int* 2003;7:177–183.
- Maggiore Q, Pizzarelli F, Santoro A, et al. The effects of control of thermal balance on vascular stability in hemodialysis patients. Results of the European randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2002;40:280–290.
- Pizzarelli F. From cold dialysis to isothermic dialysis: a twenty five year voyage. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1007–1012.
- Schneditz D, Ronco C, Levin N. Temperature control by the blood temperature monitor. *Semin Dial* 2003;16:477–482.
- Selby NM. A systemic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1883–1898.
- van der Sande FM, Kooman JP, Burema JH, et al. Effect of dialysate temperature on energy balance during hemodialysis. Quantification of extracorporeal energy transfer. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1115–1121.

Předepisování kyseliny acetylsalicylové hemodialyzovaným nemocným: výsledky studie DOPPS

Éthier J, Bragg-Gresham JL, Piera L, Akizawa T, Asano Y, Mason N, Gillespie BW, Young EW. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2007;50:602–611.

Úmrtí na kardiovaskulární příčiny zůstává u dialyzovaných nemocných nejčastější příčinou smrti. Podle amerického registru renálních onemocnění z roku 2003 byla na 1 000 pacientů-roků srdeční zástava příčinou úmrtí v 51,9 případů, akutní infarkt myokardu (AIM) v 19,9 a cévní mozková příhoda (CMP) u 12,3 případů. V době zahájení dialyzačního léčení má zhruba 30 % nemocných vstupujících do léčby známky ischemické choroby srdeční (ICHS), 14 % pacientů má příznaky cévního onemocnění periferních tepen a 9 % pacientů trpí klinickými symptomy cerebrovaskulárního onemocnění. Pravděpodobnost, že nemocný v prvním roce dialyzačního léčení zemře na akutní infarkt myokardu je 41 %, což je zhruba dvojnásobek v porovnání s jinými příčinami. Všechna tato data nás tedy vedou k tomu, abychom nemocným podávali preventivní terapii, která by tato čísla snižovala. Mezi tato opatření v běžné populaci patří antitrombotická, resp. protidestičková terapie, která v sekundární prevenci snižuje pravděpodobnost opakování příhody až o 30 %. V metaanalýze nemocných léčených kyselinou acetylsalicylovou po dobu dvou let došlo k poklesu rizika úmrtí u nemocných po cévních příhodách

(AIM, CMP a tranzitorních ischemických atakách – TIA) o 36/1 000 pacientů a u vysoce rizikové populace (bez prodělané cévní příhody) k poklesu o 22/1 000 pacientů (Antiplatelet Trialists' Collaboration). Kyselina acetylsalicylová se ukázala být přínosnou také v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění u vysoce rizikových skupin (Eidelman et al., 2006). Z těchto důvodů se subanalýza velké multicentrické studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) (Young et al., 2000; Pisoni et al., 2004) zabývala vyhodnocováním terapie kyselinou acetylsalicylovou u chronicky dialyzovaných nemocných.

Studie DOPPS I zahrnovala 16 471 hemodialyzovaných nemocných ze sedmi zemí (307 center; 1996–2001), DOPPS II pak sledovala 11 849 nemocných z 319 center a 12 zemí (probíhala v letech 2002–2004). Užívání kyseliny acetylsalicylové či jiných léků inhibujících funkci trombocytů bylo vyhledáváno z dokumentace nemocných a aktualizováno každé čtyři měsíce.

Celkově bylo zjištěno, že ve studii DOPPS I byly kyselina acetylsalicylová či jemu podobné léky předepisovány méně často než ve studii DOPPS II. Nejméně to bylo v Japonsku, kde byla kyselina acetylsalicylová použita jen asi u 7,9 % nemocných, nejvíce ve Velké Británii, kde se v DOPPS I její preskripce pohybovala kolem 35,6 %. Průměr ve všech zemích byl u kyseliny acetylsalicylové 19,3 %. V Japonsku a Španělsku se častěji předepisovaly jiné typy antiagregační léčby než aspirin. Celkem tedy byla antiagregační léčba použita u 26,8 % nemocných. Ve studii DOPPS II pak byla kyselina acetylsalicylová ordinována u 14,2 % nemocných v Japonsku a 40,6 % v Austrálii, celkově pak jakákoli antiagregační léčba u 40 % nemocných.

Prevalence předepisování kyseliny acetylsalicylové v závislosti na diagnóze a komorbiditách byla také vyšší ve studii DOPPS II.

Zde byla kyselina acetylsalicylová podávána až u 51,8 % nemocných s anamnézou IM, u 39,3 % nemocných se známkami ICHS, u 35,6 % nemocných s chronickým srdečním selháním a u 38,2 % nemocných s anamnézou cerebrovaskulární aterosklerózy. Prediktivními faktory pro častější preskripci kyseliny acetylsalicylové byly jednak starší věk, mužské pohlaví, diabetes mellitus a komorbidity, jako ICHS, hypertenze, anamnéza cerebrovaskulárního a periferního cévní onemocnění. Naopak méně častěji byl aspirin předepisován Afroameričanům, nemocným s anamnézou krvácení do GIT, s neurologickými onemocněními a HIV pozitivním jedincům.

Výsledky studie nebyly ale nikterak povzbudivé. Podávání kyseliny acetylsalicylové, bohužel, nemělo žádný vliv na snížení celkové mortality či počtu hospitalizací. Jeho podávání snížilo riziko vzniku cévní mozkové příhody o 18 % celkově a o 11 % u skupiny nemocných se známým cerebrovaskulárním onemocněním (RR 0,82; $p < 0,01$), a nemělo žádný vliv na výskyt TIA. Naopak negativní dopad (a tedy zvýšenou incidenci) mělo podávání kyseliny acetylsalicylové na výskyt všech srdečních příhod (RR 1,08; $p < 0,01$), a zvláště pak akutního infarktu myokardu (RR 1,21; $p < 0,01$). Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt krvácivých komplikací po aplikaci kyseliny acetylsalicylové, jako krvácení do GIT či subdurální hematom. Nebyl zaznamenán žádný rozdíl mezi pohlavími v riziku vývoje kardiovaskulárních příhod. Tato data se nezměnila ani za situace, že se do celkového počtu nemocných započítali i ti, kteří dostávali jinou antiagregační léčbu než kyselinu acetylsalicylovou (především ticlopidin, užívaný hlavně v Japonsku).

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Navzdory zásadám léčby, které jsou doporučovány v běžné populaci a které do sekundární prevence akutního infarktu myokardu zahrnují spolu s beta-blokátory, inhibitory ACE a statiny i kyselinu acetylsalicylovou, byla předepisována v obou studiích jen u 19, resp. 30 % dialyzovaných nemocných (McCullough et al., 2002; Berger et al., 2003). Na dialyzované nemocné lze pohlížet jako na každého jiného pacienta a navíc by se měl vzít v úvahu fakt, že chronická renální insuficience je sama o sobě rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality, často ještě potencovaná přítomností mikro- či makroalbuminurie. Ještě větší riziko lze očekávat, pokud je nemocný současně i diabetik. Americká diabetologická společnost doporučuje všechny diabetiky v dialyzačním programu léčit kyselinou acetylsalicylovou, pokud nemají zjevné kontraindikace pro tuto léčbu (Diabetes Care, 2000). Přesto ve studii DOPPS II byla kyselina acetylsalicylová předepsána jen u 36 % diabetiků! Na druhou stranu je povzbudivé, že počet nemocných, užívajících kyselinu acetylsalicylovou, se mezi studiemi DOPPS I a DOPPS II (tedy mezi roky 2001 a 2004, kdy byly ukončeny) výrazně zvýšil.

Hlavním důvodem, proč nefrologové dosud asi nebyli ochotni předepisovat dialyzovaným nemocným kyselinu acetylsalicylovou ve větší míře, byl fakt, že chyběla silná data pro jeho pozitivní efekt a že se současně obávali většího rizika krvácení do GIT. Řada studií tento předpoklad ale nepotvrdila, ať již šlo o studii s kyselinou acetylsalicylovou jako prevencí trombózy AVF (Kaufman et al., 2000), či léčbu akutního stadia po AIM (McCullough et al., 2002; Berger et al., 2003).

Z našeho pohledu je trochu překvapivé, že se antiagregační léčba u dialyzovaných nemocných předepisovala v tak malém procentu případů, zejména ve studii DOPPS I, a že se mezi důvody preskripce kyseliny acetylsalicylové neobjevila ochrana arterio-venózní fistule (AVF) před trombotickým uzávěrem. Navíc analýza studie DOPPS

z pohledu podávání kyseliny acetylsalicylové jako prevence trombózy AVF jednoznačně ukázala její pozitivní efekt na udržení průchodnosti AVF. Určitým vysvětlením může být fakt, že v některých zemích (především v USA) se mnohem častěji používá jako cévní přístup centrální žilní katétr, nikoli AVF. Nemocní z USA představovali významné procento pacientů v obou studiích (kolem 40 %), nicméně zde bylo i velké zastoupení pacientů z evropských zemí, kde lze předpokládat podobný způsob péče jako u nás. Částečné vysvětlení lze hledat také v rozdílném riziku kardiovaskulárních komplikací a výskytu diabetu v závislosti na etniku (výrazně menší zastoupení těchto diagnóz je např. v Japonsku). Navíc právě v Japonsku (a částečně i ve Španělsku) se mnohem častěji jako prevence trombózy AVF předepisoval ticlopidin, zřejmě pro jeho kratší poločas, a tedy rychlejší možnost úpravy případných komplikací po jeho vysazení. Současně až do roku 2002 nebyla v Japonsku kyselina acetylsalicylová hrazena zdravotními pojišťovnami v indikaci prevence trombotických komplikací (v této indikaci byl hrazen jen ticlopidin a clopidogrel), což jistě do značné míry ovlivnilo jeho preskripci. Navíc není jasné, jak velké procento nemocných kyselinu acetylsalicylovou užívalo, aniž se to objevilo v databázi, jelikož jde o volně prodejný lék, a tudíž někteří z nich jeho užívání nemuseli mít ve zdravotnické dokumentaci zaznamenané.

Ačkoli byla očekávána mnohem příznivější data z pohledu celkové i kardiovaskulární mortality, byly výsledky studie dosti překvapivé. Zarážející je hlavně zjištění nepřilíš velkého, nicméně statisticky významného zvýšení rizika úmrtí na AIM či srdeční příhody celkově. Vysvětlení není jednoduché. Jednak to může být fakt, že nemocní vstupující do dialyzačního léčení již s kyselinou acetylsalicylovou měli větší kardiovaskulární riziko (měli za sebou nějakou cévní příhodu, pro kterou ji dostávali) v porovnání s těmi, jimž byla kyselina acetylsalicylová podána teprve v době zahájení studie. Určitou roli zde může hrát i skutečnost, že u řady dialyzovaných nemocných (především diabetiků) může mít ICHS asymptomatický průběh, a tím není onemocnění rozpoznáno včas a první manifestací může být až fatální AIM či náhlá smrt. Z vlastní zkušenosti jistě známe i určitý „liknavější“ přístup intervenčních kardiologů k řešení této problematiky u dialyzovaných pacientů, především staršího věku.

Spekuluje se i o tom, že dialyzovaní nemocní jsou méně citliví na antitrombotický účinek kyseliny acetylsalicylové, což může do značné míry být ovlivněno urémií a faktory s ní spojenými. Na druhou stranu kyselina acetylsalicylová pozitivně ovlivňuje některé prozátnětlivé cytokiny a snižuje hladinu CRP, což jsou faktory zvyšující kardiovaskulární mortalitu. Nabízí se tedy otázka, zda k zajištění potřebného účinku kyseliny acetylsalicylové u dialyzované populace není potřeba vyšších dávek, než jsou doporučovány v běžné populaci. Tento předpoklad by bylo ale nutné ověřit v dalších studiích.

Závěrem lze tedy říci, že podávání kyseliny acetylsalicylové jako prevence kardiovaskulárních komplikací u dialyzovaných nemocných je kontroverzní. Kde má ale svoje nepochybné místo, je v prevenci cévních mozkových příhod a v prevenci trombotických uzávěrů AVF.

Literatura

- American Diabetes Association: aspirin therapy in diabetes (position statement). Diabetes Care 2000;23(Suppl 1):S61-S62.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration: collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
- Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003;42:201-208.
- Eidelman RS, Hebert PR, Weisman SE, Hennekens GH. An update on aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. Arch Intern Med 2003;163:2006-2010.
- McCullough PA, Sandberg KR, Borak S, et al. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2002;144:226-232.

Kaufman JS. Antithrombotic agents and the prevention of access thrombosis. *Semin Dial* 2000;13:40–46.

Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, et al. The Dialysis Outcomes nad Practice Patterns Study (DOPPS): Design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis* 2004;44(Suppl 2):S7–15.

Young EW, Goodkin DA, Mapes DL, et al. The Dialysis Outcomes nad Practice Patterns Study (DOPPS): an international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000; Suppl 74:S74–81.

Molekulárně genetická diagnostika X-vázané formy Alportova syndromu

Tazón-Vega B, Ars E, Bursat M, Santin S, Ruiz P, Fernandez-Llama P, Ballarin J, Torra R. Genetic testing for X-linked Alport syndrome by direct sequencing of COL4A5 cDNA from hair root RNA samples. *Am J Kidney Dis* 2007; 2:518–526.

Alportův syndrom (AS) je geneticky heterogenní dědičné onemocnění ledvin, v 80–85 % případů je způsobeno mutacemi genu COL4A5 na chromosomu X (XLAS). Mutace v genech COL4A3 a COL4A4 na 2. chromosomu jsou zodpovědné za zbylé případy AS syndromu přenášeného autosomálně recesivně nebo autosomálně dominantně.

Molekulárně genetické metody mají v diagnostice XLAS stále větší význam. U pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou se provádí nejdříve vazebná analýza. V této práci byly stanoveny nové mikrosatelitní markery, u nichž je minimální možnost rekombinace (1,2 %), a proto se mohou využít i v prenatalní diagnostice. Tuto metodu nepřímé diagnostiky XLAS však není možné uplatnit u malých rodin a u sporadických případů onemocnění. Pacienti s negativní rodinnou anamnézou tvoří 12 % pacientů s mutacemi genu COL4A5. Přímá detekce mutací z DNA z periferní krve je velmi drahá a náročná metoda, protože jde o velmi rozsáhlý gen (51 exonů). Senzitivita detekční metod je 30–70 %. Je popsáno asi 300 různých mutací v genu COL4A5.

Mutační analýza v této práci byla prováděna z mRNA. Gen COL4A5 je exprimován v ledvinách, oku, uchu, kůži, ale není exprimován v periferních lymfocytech. Již dříve byla zkoušena mutační analýza RNA z fibroblastů kůže. Tato metoda je ale laboratorně velmi náročná, kultivace fibroblastů trvá tři až čtyři týdny. Proto byla zavedena metoda izolace mRNA z vlasových kořínek, následovaná reverzní transkripcí do cDNA a poté přímá sekvenace pouze deseti překrývajících se úseků cDNA. Záchytnost touto levnější a relativně rychlejší detekční metodou byla 77 % u mužů a 71 % u žen. Touto technikou není možné zachytit rozsáhlé delece genu u heterozygotních žen (sekvenuje se pouze normální X chromosom). Některé transkripty nesoucí nonsense mutaci podléhají specifické degradaci, proto jejich záchyt z RNA může být snížen. Na druhou stranu je to velmi výhodná metoda na záchyt významných střihových mutací (mutací, které se projeví na úrovni RNA).

V této studii byly nalezeny střihové mutace ve 41 % případů, zatímco v databázi mutací COL4A5 (Human Gene Mutation Databáze) pouze v 17 % případů. Mutační analýzou DNA by polovina střihových mutací v tomto souboru nebyla zastížena.

Tato práce navrhuje jednoduchou (10 překrývajících se fragmentů), rychlou (výsledky do týdne) a výkonnou (více než 70% záchytnost mutací) metodu detekce mutací u pacientů s XLAS. Tato metoda je použitelná i u malých rodokmenů a sporadických případů.

■ KOMENTÁŘ MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Alportův syndrom je systémové onemocnění, které se projevuje postižením ledvin (mikroskopickou hematurií v dětství, občas s epizodami makrosko-

pické hematurie), rozvojem proteinurie (často až nefrotickým syndromem v druhém decenniu) a následně postupnou progresí renální insuficience.

Typickým nálezem ve vzorku z renální biopsie je ztenčení a následně rozláknění glomerulárních bazálních membrán zjištěné až vyšetřením v elektronovém mikroskopu. Prevalence onemocnění je 1 : 5 000 a pacienti s AS tvoří 1–2 % pacientů v dialyzačním programu. Až u 80 % pacientů s AS je přítomna oboustranná porucha sluchu (často hluchota). U 40 % pacientů jsou udávány oční abnormality (specifická makulopatie a přední lenticonus vedoucí k recidivujícím erozím rohovky).

Diagnóza XLAS je založena na pozitivní rodinné anamnéze. U 10–15 % dětí s XLAS vznikají však mutace de novo (Jais et al., 2000). U pacientů s glomerulární erytrocyturií by měli být vyšetřeni vždy obě rodiče a sourozenci. Avšak asi 5 % přenašeček XLAS nemá hematurii (Jais et al., 2003). Pacienti s hematurií, suspektní rodinnou anamnézou (stran hematurie a event. renálního selhání) nebo pacienti současně s oboustrannou poruchou sluchu by měli podstoupit kožní a event. renální biopsii. Ale ani normální imunohistochemický nále z renální a kožní biopsie nemůže jednoznačně diagnózu AS vyloučit.

Molekulárně genetická analýza AS není v České republice dostupná. O tuto diagnostiku projevují zájem především přenašečky formy XLAS. U těchto žen nebyvá průběh onemocnění tak benigní, jak se dříve myslelo. Až třetina žen s XLAS po 60. roce věku dospěje do stadia selhání ledvin. K renální insuficienci dojde asi u 28 % patientek mezi 19–30 roky, u 31 % mezi 31–40 roky a po 41. roce u 41 % (Jais et al., 2003). Tíže průběhu onemocnění u heterozygotních patientek závisí na procentu inaktivace postiženého chromosomu X (Wang et al., 2006) a na typu mutace v genu COL4A5. Podobně jako u mužů jsou rozsáhlé genové přestavby (především velké delece) a nonsense mutace vedoucí ke krátkému proteinu spojeny s těžším průběhem onemocnění. Byla zjištěna až 90% pravděpodobnost renálního selhání do 30 let věku u postižených mužů s rozsáhlými delecemi a nonsense mutacemi v genu COL4A5. Naopak u pacientů s missense mutacemi nebo střihovými mutacemi je tato pravděpodobnost pouze 50% (Jais et al., 2000). Byla popsána i missense mutace v nekola-geniní doméně, kdy docházelo k renálnímu selhání u mužů až po 60. roku věku a nebyla přítomna porucha sluchu v rodině (Wilson et al., 2007).

Přenašečky XLAS mají vzhledem k závažnému klinickému průběhu tohoto onemocnění velmi často zájem o prenatalní, event. preimplantační diagnostiku XLAS u mužských potomků. Zjištění určité mutace v rodině umožní těmto ženám nejen volbu pohlaví plodu (mnohé volí raději přerušení těhotenství v případě zjištění mužského pohlaví plodu), ale i možnost zjištění, zda mužské embryo při preimplantační diagnostice nebo plod mužského pohlaví při prenatalní diagnostice je či není nositelem mutace v genu COL4A5.

Literatura

Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:649–657.

Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2603–2610.

Wang Y, Zhang H, Ding J, et al. Correlation between mRNA expression level of the mutant COL4A5 gene and phenotypes of XLAS females. *Exp Biol Med* 2007;232:638–642.

Wilson JC, Yoon HS, Walker RJ, Eccles MR. A novel Cys1638Tyr NC1 domain substitution in alpha5(IV) collagen causes Alport syndrome with late onset renal failure without hearing loss or eye abnormalities. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1338–1346.

Chronická peritoneální dialýza

Mebrotra R, Kermah D, Fried L, Kalantar-Zadeh K, Khawar O, Norris K and Nissenson A. Chronic peritoneal dialysis in the United States: declining utilisation despite improving outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2781–2788.

V roce 2004 bylo v USA léčeno chronickou dialyzační léčbou téměř 336 000 pacientů, což představovalo náklady v hodno-

tě přibližně 32 miliard USD (US Renal Data System, 2006). Ačkoli byla finanční náročnost chronické peritoneální léčby (PD) o 19 000 USD nižší než náklady na léčbu chronickou hemodialyzační (HD) léčbou, bylo PD léčeno méně než 8 % prevalentních pacientů (US Renal Data System, 2006). Pokles incidentních pacientů s chronickým selháním ledvin, u nichž byla volena PD léčba, byl zaznamenán již v roce 1985 a tento trend se ještě urychlil po roce 1995 (Mehrotra, 2006). Ačkoli determinanty volby náhrady funkce ledvin mají z větší části ne-medicínskou povahu, byla pozornost věnována možnému vlivu dvou medicínských faktorů na selekci metody. Prvním z nich je možný dopad rostoucího věku nemocných, a s tím spojeného zvýšeného počtu komorbidit i zvýšených tělesných rozměrů (hmotnosti) na výběr metody (Blake, 2001). Druhým diskutovaným faktorem je (možná) nižší účinnost peritoneální proti hemodialyzační léčbě (Jaar BG, 2005). Cílem práce bylo zhodnotit vliv obou faktorů na pokles v užití PD.

Metody: Údaje pro tuto studii byly získány z informačního systému USRDS (US Renal Data System), jehož modul Core CD poskytl pro další analýzu informace o všech incidentních pacientech v období 1996–2003. Ze 687 903 pacientů (>18 let) bylo vyřazeno 17 028 pacientů z důvodů možných chybných vstupních dat. **Definice:** Náhradní metoda funkce ledvin použitá v odstupu 90 dnů od prvního použití (jakékoli) dialýzy (a trvající > 60 dní) byla označena jako iniciální dialyzační metoda. U všech pacientů byly vyhledány či vypočteny následující parametry: příčiny chronického selhání ledvin (diabetes mellitus, hypertenze, jiná příčina), body mass index (BMI), predikovaná glomerulární filtrace (MDRD formule). Ve čtyřech kohortních periodách (P1 1996–1997, P2 1998–1999, P3 2000–2001 a P4 2002–2003) zahrnujících osm let byl hodnocen podíl pacientů, u nichž byla v rámci incidentní chronické dialýzy volena PD, a dále četnost selhání metody (definováno jako úmrtí pacienta či transfer z PD na HD či obráceně).

Výsledky: V osmiletém období byl hodnocen průběh léčby u 670 875 dospělých incidentních pacientů s CHSL. Díky vysokému počtu pacientů v jednotlivých periodách bylo při vyhodnocení jednotlivých trendů dosaženo vysoké statistické významnosti ($p < 0,001$). Průměrný věk pacientů v průběhu celého období (P1 až P4) stoupl o 1,5 roku ($z\ 61,7 \pm 15,2$ let na $63,2 \pm 15,3$ let). Nevýrazně, avšak trvale, rostl podíl pacientů se základním onemocněním ledvin způsobeným hypertenzí ($z\ 23,5\ %$ na $25,5\ %$) a z hlediska komorbidit stoupal výskyt ischemické choroby srdeční ($z\ 24,3\ %$ na $25,6\ %$), avšak klesal výskyt chronického srdečního selhání a infarktu myokardu. Průměrný BMI vzrostl o $2,9\ \text{kg/m}^2$. Podíl pacientů zařazených do PD léčby postupně klesal ($z\ 10,9\ %$ v periodě P1 na $7,1\ %$ v periodě P4). Postupný pokles podílu pacientů zařazovaných do PD léčby byl patrný u incidentních pacientů ve všech čtyřech periodách, nezávisle na přítomnosti sledovaných komorbidit či vybraných rizikových faktorů. V porovnání s referenčním obdobím P1 došlo v dalších periodách k poklesu – v období P2 bylo OR (odds ratio) po úplném zohlednění demografických faktorů a laboratorních údajů $0,77$ při 95% intervalu spolehlivosti; v P3 $0,46$; v P4 $0,39$. Mezi zařazováním pacientů do PD léčby a BMI byla prokazatelná zřetelná interakce, přičemž k největšímu poklesu došlo u osob s $\text{BMI} < 19\ \text{kg/m}^2$. V řadě parametrů byl trend v obou skupinách (HD a PD) obdobný – týká se to vzestupu věku, BMI, podílu pacientů hispánského původu, pacientů v důchodu i poklesu preexistujícího městnavého srdečního selhání či infarktu myokardu. Zatímco však relativní podíl pacientů s ischemickou chorobou srdeční u HD stoupl, u PD naopak klesl. U HD nedošlo mezi jednotlivými periodami k vý-

znamným změnám v 12měsíčním udržení léčebné modality a ani v relativním riziku úmrtí či převodu na PD. U PD došlo k postupnému zlepšení při 12měsíčním přetrvání metody (P1 $62,8\ %$, P2 $63,5\ %$, P3 $64,7\ %$, P4 $67,2\ %$), související do značné míry s poklesem mortality.

Diskuse: Komentovaná studie přesvědčivě odpověděla na obě cílové otázky: 1) K poklesu chronické PD léčby v USA došlo nezávisle na změnách věku, komorbidit a tělesných rozměrů u incidentních pacientů s chronickým selháním ledvin; 2) Hodnoceno z hlediska relativního rizika úmrtí či transferu z PD na HD se výsledky chronické PD léčby v posledních letech nepochybně zlepšily, zatímco výsledky HD léčby se významně nezměnily. Výsledky studie vylučují některé faktory, které by se mohly podílet na poklesu PD (tj. komorbidit, úspěšnost metody); odhalení těchto skrytých příčin bude vyžadovat další výzkum.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Jedním z nepochybných paradoxů současné léčebné praxe v nefrologii zůstává rozpor mezi obecně proklamovanou snahou o rozšíření peritoneální léčby a malou úspěšností při realizaci tohoto záměru. Celosvětově zůstává ze všech metod náhrady funkce ledvin nejrozšířenější hemodialyzační léčba. Zastoupení PD kolísá v různých zemích ve velmi širokém rozmezí, přičemž v některých z nich je zastoupení této léčebné modality dlouhodobě a tradičně vysoké (Velká Británie), v některých naopak nízké (SRN). Snaha o rozšíření PD u nemocných s chronickým selháním ledvin má dvě hlavní argumentační roviny: a) rozšíření spektra dialyzačních metod s některými specifickými rysy (zvl. provádění dialýzy pacientem samotným a v domácím prostředí); b) nižší náklady ve srovnání s HD. Některé studie dokládají, že zatímco medicínské kontraindikace pro volbu peritoneální léčby nebyvají přítomny u 76 až 93 % pacientů s chronickým selháním ledvin, je tato metoda nabídnuta pouze 25–33 % pacientů. Tato „pre-selekce“ je patrně klíčová pro konečný (nízký) podíl PD na celkové dialyzační léčbě. Je jistě otázkou, jaký by měl být optimální podíl PD na všech metodách náhrady funkce ledvin. Na podkladě dotazníkových akcí lze usoudit, že nefrologové v USA, Kanadě a Velké Británii považují za optimální podíl 30–40 % pacientů v PD (Mendelssohn, 2007). Jak již bylo zmíněno, výraznějšímu rozvoji PD brání řada faktorů, dílem ne-medicínských, dílem medicínských povahy. Z faktorů jiných než medicínských se výrazně uplatňuje především typ a struktura zdravotní péče, včetně systému pojištění a stanovení úhrady za různé druhy péče a výkony v nefrologii. Nezanedbatelnou roli u možných adeptů na PD léčbu mohou hrát socioekonomické podmínky (potřeba vhodného prostoru pro provádění PD, možná interference s pracovním procesem). Z medicínských faktorů je třeba zdůraznit některé kontraindikace či omezení, které jsou z větší části relativní povahy. Celkově je možno hodnotit PD jako metodu nepochybně méně robustní (ve srovnání s HD) a se zřetelně vyšším rizikem selhání a nutností transferu na alternativní dialyzační léčbu. Změna dialyzační metody je záležitost nevýhodná pro pacienta, náročná po stránce organizační a zatěžující po stránce finanční. Je tedy pochopitelná snaha o volbu takové metody, která má perspektivu dlouhého trvání – a v tomto kontextu často vítězí volba hemodialyzační léčby nad léčbou peritoneální. Poměrně nízký rozvoj PD je záležitostí multifaktoriální, což a priori vylučuje nalezení „zázračného“ řešení. Je třeba do budoucna řešit množství závažných i méně závažných překážek bránících rozvoji PD. Komentovaná studie do značné míry odstranila dvě možné „mentální“ překážky pro rozvoj PD: objasnila, že pokles PD není vysvětlitelný aktuálním stavem demografického vývoje populace (a s tím spojeným růstem komorbidit i změn tělesných charakteristik) ani nižší účinností PD (vs. HD).

Situaci v postsocialistických zemích – pokud jde o zastoupení jednotlivých léčebných modalit náhrady funkce ledvin – nastínil ve své analýze v roce 2006 Rutkowski. Zastoupení PD se v 18 zemích východní a střední Evropy pohybovalo v širokém pásmu od 0,5 až do téměř 37 %. V roce 2006 bylo v ČR léčeno PD 7,6 % pacientů, přičemž zastoupení PD mělo v posledních šesti letech jen velmi pozvolnou tendenci k růstu (Statistická ročenka dialyzační péče v ČR za r. 2006). Výchozí situace z hlediska pozice PD v USA tak, jak je nastíněna v komentované práci, je tedy poměrně blízká situaci v ČR, a proto i zabránění návrhy na její zlepšení jsou pro tuzemskou scénu přínosné. V této souvislosti je vhodné poznamenat, že možnosti, jak se snažit nepříznivý trend v rozvoji PD zvrátit, je celá řada a mají různou podobu – od pozitivní (finanční) stimulace zvyšování nefrologů či nefrologických pracovišť, které poskytují svým pacientům PD léčbu, přes podporu edukačních programů zaměřených na zvýšení informovanosti pacientů o PD, až k ekonomickým analýzám, které mohou podpořit argumentaci ve prospěch nižší finanční náročnosti PD léčby.

Cílem každé společnosti je tvorba takové koncepce, která usiluje o dosažení optimální distribuce dialyzační modalit, umožňující zajistit pro pacienty tu nejvyšší léčebnou úspěšnost při zachování co nejnižších nákladů. Je jisté, že v současné době je pro její realizaci nezbytnou podmínkou vyšší využití potenciálu PD.

Literatura

- Blake PG, Finkelstein FO. Why is the proportion of patients doing peritoneal dialysis declining in North America? *Perit Dial Int* 2001;21:107–114.
- Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, Fink NE, Klag MJ, Levey AS, Levin NW, Sadler JH, Klinger A, Powe NR. Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2005;143:174–183. Summary for patients in: *Ann Intern Med* 2005;143(3):I17.
- Mendelssohn DC. A skeptical view of assisted home peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2007;71:602–604.
- Rutkowski B. Highlights of the epidemiology of renal replacement therapy in Central and Eastern Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:4–10.
- Statistická ročenka dialyzační péče v ČR za r. 2006. <http://www.nefrol.cz/>
- US Renal Data System: USRDS 2006 Annual Data Report, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006. Available online: <http://www.usrds.org/adr.htm>

Snížení proteinurie zlepšuje renální prognózu pacientů s IgA nefropatií

Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177–3183.

IgA nefropatie se liší od jiných chronických glomerulopatií nižším stupněm proteinurie, který je prediktorem nepříznivé prognózy onemocnění. Zatímco u většiny chronických nefropatií je nepříznivá prognóza spojena s proteinurií vyšší než 3–3,5 g/24 hodin, v případě IgA nefropatií je prognosticky nepříznivá již proteinurie vyšší než 1 g/24 h (Radford et al., 1997; D'Amico et al., 2000). V současné době ale není jasné, jaký je prognostický přínos spontánní nebo terapií navozené redukce proteinurie.

V komentované studii bylo hodnoceno 542 pacientů s biopicky prokázanou IgA nefropatií evidovaných v Toronto Glomerulonephritis Registry (61 % pacientů byli muži, z etnického hlediska výrazně převládali běloši – 50%). Vstupně měli pacienti průměrný střední krevní tlak 103 mm Hg, průměrná proteinurie byla 2,37 g/24 h a průměrná vstupní clearance kreatininu byla 77 ml/min/1,73 m². Střední doba sledování byla 78 měsíců. Střední krevní tlak na konci doby sledování byl 99 mm Hg, průměrná maximální proteinurie během sledování byla 3,71 g/24 h a průměrná proteinurie v průběhu sledování byla 2,19 g/24 h. Asi polovina (53 %) pacientů byla léčena inhibitory ACE nebo

antagonisty angiotensinu, 15 % pacientů bylo léčeno rybím olejem, imunosupresi dostávalo jen 15 % nemocných, z toho prednisonem bylo léčeno 12,5 % pacientů. Během doby sledování se renální selhání vyžadující náhradu funkce ledvin vyvinulo u 27,7 % pacientů, střední rychlost ztráty glomerulární filtrace byla 0,38 ml/min/1,73 m²/měsíc.

Rozhodujícím parametrem ovlivňujícím rychlost ztráty renální funkce byla průměrná proteinurie vypočtená jako průměr průměrné proteinurie kalkulované vždy v šestiměsíčních intervalech („time-average proteinuria“ –TA-proteinuria). Vstupní proteinurie nebyla v mnohorozměrové analýze významným prediktorem prognózy. Dalšími významnými nezávislými faktory ovlivňujícími prognózu nemocných byly průměrný („time-average“) střední arteriální tlak a užívání inhibitorů ACE a/nebo antagonistů angiotensinu (ale nikoli jiných antihypertenziv).

Jestliže byli pacienti podle průměrné proteinurie v průběhu sledování (TA-proteinuria) rozděleni do čtyř skupin (proteinurie < 1 g/24 h; 1–2 g/24 h; 2–3 g/24 h a > 3 g/24 h), byly mezi skupinami statisticky významné rozdíly v rychlosti progresu (0,03 ml/min/1,73 m²/měsíc vs. 0,326 ml/min/1,73 m²/měsíc vs. 0,516 ml/min/1,73 m²/měsíc vs. 0,719 ml/min/1,73 m²/měsíc), největší rozdíl byl mezi pacienty s proteinurií < 1 g/24 h (kteří měli stabilizovanou renální funkci a prakticky neprogredovali) a výrazně (více než 10krát) rychleji progredujícími pacienty s proteinurií > 1 g/24 h. Relativní riziko vývoje selhání ledvin bylo ve srovnání s pacienty s proteinurií < 1 g/24 h u pacientů s proteinurií 1–2 g/24 h 3,48krát vyšší, u pacientů s proteinurií 2–3 g/24 h 5,17krát vyšší a u pacientů s proteinurií > 3 g/24 h již 9,89krát vyšší. U pacientů s proteinurií < 1 g/24 h již nebylo možno rozlišit rozdíly např. mezi pacienty s proteinurií < 0,3 g/24 h („kompletní remise“) a proteinurií v rozmezí 0,6–1,0 g/24 h („parciální remise“).

Pacienti, u nichž došlo v průběhu sledování k poklesu proteinurie pod 1 g/24 hodin („parciální remise“), měli bez ohledu na vstupní proteinurii velmi dobrou prognózu a podobnou rychlost progresu 0,14–0,2 ml/min/1,73 m²/měsíc. Prognóza pacientů s perzistující proteinurií > 1 g/24 h byla podstatně horší (rychlost ztráty glomerulární filtrace 0,76 ml/min/1,73 m²/měsíc).

Renální prognóza pacientů, kteří měli vstupní proteinurii < 1 g/24 h a u nichž došlo v průběhu sledování k vzestupu proteinurie, byli rozděleni do podskupin podle toho, jak velký byl vzestup proteinurie. Rychlost ztráty renální funkce byla tím větší, čím větší byl nárůst proteinurie. Do terminálního stadia selhání ledvin dospělo během doby sledování 20 pacientů, kteří měli vstupní proteinurii < 1 g/24 h a u nichž došlo v průběhu sledování k vzestupu proteinurie. Tito pacienti měli ale již vstupně (ve srovnání s ostatními pacienty s proteinurií < 1 g/24 h) nižší clearance kreatininu (58 vs. 81 ml/min/1,73 m²/měsíc a vyšší střední arteriální tlak (101 vs. 96 mm Hg).

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Přestože je obecně akceptováno, že proteinurie je u IgA nefropatie hlavním prediktorem progresu, je vždy nutno definovat, jakou proteinurii máme na mysli. V některých studiích nezávisela renální prognóza na vstupní proteinurii, ale na proteinurii rok a více od vstupní diagnózy (Bartosik et al., 2001; Donadio et al., 2002). Některé studie (Radford et al., 1997) pokládají vstupní proteinurii < 1 g/24 h za příznivý prognostický faktor, jiné studie (Szeto et al., 2001) tento závěr nepodporují. Z dostupných dat zatím nebylo jasné, zda mají dobrou prognózu pacienti, u nichž dojde k poklesu proteinurie na < 1 g/24 h

ze vstupně vyšších hodnot a také, jaká je kritická hodnota proteinurie, podle níž by měla být definována „parciální remise“ spojená s optimální renální prognózou. Obě tyto otázky byly poprvé zodpovězeny v komentované studii.

Autoři ukázali, že rozhodujícím faktorem progresu je u IgA nefropatie průměrná proteinurie v průběhu sledování. Zlomovou hodnotou proteinurie je 1 g/24 hodin. Pacienti, u nichž je proteinurie dlouhodobě nad touto hodnotou, mají poměrně vysoké riziko progresu do terminálního selhání ledvin, pacienti s proteinurií dlouhodobě nižší než 1 g/24 h mají dlouhodobě stabilní renální funkci. V současné studii nebyli pozorovány žádné významné rozdíly v riziku progresu chronické renální insuficience mezi skupinami nemocných s proteinurií < 1 g/24 h. I když je možné, že studie neměla dostatečnou statistickou sílu, aby eventuální rozdíly odhalila, jsou tyto event. rozdíly v každém případě minimální. Hlavní limitací studie je retrospektivní analýza nekontrolovaných dat, která znemožňuje spolehlivě hodnotit význam terapeutických intervencí.

Nejdůležitějším pozorováním je, že pacienti, kteří dosáhnou proteinurie < 1 g/24 h, mají bez ohledu na vstupní proteinurii vynikající prognózu a dlouhodobě stabilizovanou renální funkci. To ukazuje, jak je důležité vynaložit maximální úsilí ke snížení proteinurie pod 1 g/24 h, jak účinnou kontrolou krevního tlaku, tak (v indikovaných případech) i imunosupresí. Analýza dat prezentovaných v této práci také ukázala, že vedle kontroly krevního tlaku ovlivňuje prognózu i podávání inhibitorů ACE či antagonistů angiotensinu, které by měly být podávány všem pacientům s proteinurií vyšší než 1 g/24 hodin.

Komentovaná studie jasně ukazuje, že bychom měli přejít od fatalistického předvídání prognózy nemocných dle vstupní proteinurie ke snaze o využití všech terapeutických prostředků k dosažení cílové proteinurie nižší než 1 g/24 h.

Literatura

- Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, et al. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:728–735.
- D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36:227–237.
- Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, et al. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1197–1203.
- Radford MG, Jr, Donadio JV, Jr, Bergstralh EJ, et al. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:199–207.
- Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. *Am J Med* 2001;110:434–437.

Lidské embryonální renální multipotentní progenitory mohou přispět k regeneraci u akutního selhání ledvin

Lazzeri E, Crescioli C, Ronconi E, et al. Regenerative potential of embryonic renal multipotent progenitors in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3128–3138.

Možnosti léčby nefropatií kmenovými buňkami nejsou vzhledem ke komplexní struktuře ledvin zcela jasné. Použití mohou být buď kmenové buňky z kostní dřeně, nebo kmenové buňky, které jsou i fyziologicky v malém množství přítomny v ledvinách dospělých osob. Kmenové buňky, které představují subpopulaci parietálních epitelových buněk Bowmanova pouzdra (Sagrinati et al., 2006 – tato studie byla komentována v *Postgraduální nefrologii* 4/1005), exprimují dva povrchové markery kmenových buněk CD24 a CD133 a přispívají k regeneraci v myším modelu akutního selhání ledvin. Výhodou multipotentních kmenových

buněk přítomných v ledvinách dospělých osob by mohlo být, že by jejich podání nemělo být na rozdíl od podání embryonálních kmenových buněk (pokud nejsou před podáním *in vitro* diferencovány do specifických populací) spojeno s rizikem teratomů. Potenciální multipotentní renální embryonální kmenové buňky, které tvoří nediferencovaný mesenchym vyvíjejícího se metanefros a které by měly být schopny diferenciaci jak v glomerulární (podocyty i parietální epitelie), tak tubulární buňky, dosud nebyly identifikovány.

Embryonální renální kmenové buňky byly v komentované studii získány z lidských plodů od pacientek, které podstoupily z různých důvodů v 8,5.–17. týdnu přerušeni těhotenství. V suspenzi buněk z embryonálních ledvin z 9. gestačního týdne přestavovaly buňky exprimující současně CD24 a CD133 cca 30–50 % buněčné populace, ve 12.–17. gestačním týdnu to bylo jen asi 10–20 % a v suspenzi buněk z dospělé ledviny to bylo již jen asi 0,5–3 %. Pomocí konfokální mikroskopie bylo možno prokázat přítomnost embryonálních kmenových buněk v mesenchymu vyvíjejícího se metanefros a z něj vycházejících struktur (např. vyvíjejícího se glomerulu). V plně vyvinutých glomerulech byly renální kmenové buňky přítomny již jen jako malá subpopulace parietálních epitelových buněk Bowmanova pouzdra blízko močového pólu glomerulu. Renální embryonální buňky exprimující CD24 a CD133 byly izolovány pomocí protilátek vázaných na magnet. Byla prokázána jejich schopnost sebeobnovy charakterizovaná mj. i expresí transkripčních faktorů specifických pro kmenové buňky (např. Nanog či Oct-4) a bylo také možno prokázat jejich schopnost diferencovat se do tubulárních, kostních, tukových, stromálních i endotelových buněk. Tubulární buňky diferencované z renálních embryonálních buněk exprimovaly markery typické pro různé části nefronu, např. kotransportér sodíku a glukózy, Na/Cl kotransportér citlivý na thiazidy, aquaporin-1, megalin či uromodulin.

V modelu rhabdomyolýzou indukovaného akutního selhání ledvin imunodeficitních myší byla prokázána schopnost podaných renálních embryonálních buněk inkorporovat se do tubulů a proliferovat. Podání renálních embryonálních buněk podstatně zmírnilo v tomto modelu průběh akutního selhání ledvin a bylo spojeno s nižší výslednou koncentrací urey v krvi. U myší, které kmenové buňky nedostaly, bylo možno prokázat v ledvinách rozsáhlé okrsy fibrózy, které zcela chyběly u myší, jež byly léčeny renálními embryonálními kmenovými buňkami, u nichž byla normální morfologie ledvin téměř obnovena.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentované studii se autoři pokusili úspěšně najít renální embryonální kmenové buňky pomocí předpokládané exprese povrchových markerů CD24 a CD133. Během embryonálního vývoje těchto buněk, charakterizovaných funkčně schopností sebeobnovy a současně schopností diferenciaci do různých buněčných linií, v tvořícím se renálním parenchymu ubývá až nakonec zůstávají omezeny na malou subpopulaci parietálních epitelových buněk Bowmanova pouzdra. Renální embryonální buňky byly schopny po aplikaci myším s akutním selháním ledvin přispět k regeneraci buněk různých částí nefronu s redukcí rozsahu nekrotické i fibrózy s pozitivním vlivem na renální funkci bez rizika tvorby maligních tumorů. Renální embryonální buňky byly v tomto modelu také schopny diferencovat se do endotelových a stromálních buněk. Izolované renální embryonální buňky by tedy perspektivně mohly být použity k regeneraci renálních struktur u akutních i chronických nefropatií.

Za hlavní zdroj regenerace tubulů poškozených při akutním selhání ledvin jsou v současné době pokládány méně poškozené přežívající tubulární buňky schopné dediferenciace, proliferace a opětové rediferenciace. Přínos cirkulujících kmenových buněk pro regeneraci tubulů je zpravidla pokládán za minimální (Lin et al., 2005).

Ledviny ve svém embryonálním vývoji procházejí vývojem epitelo-vých struktur z mesenchymu. Zralé ledviny jsou velmi komplexní orgán tvořený minimálně 24 různými buněčnými typy v různých (cévním, glomerulárním, tubulárním, intersticiálním) kompartmentech (Rosenberg a Gupta, 2007). Renální kmenové buňky popsané autory komentované práce mezi parietálními buňkami Bowmanova pouzdra byly jinými autory nalezeny také v jiných místech, např. v renální papile či v proximálním tubulu. Autoři prokázali regenerační potenciál renálních embryonálních buněk in vivo v modelu akutního selhání ledvin u myši.

Praktické využití jejich poznatků je jistě vzdálené, i vzhledem k etickým problémům se získáváním embryonálních buněk a jejich použitím. Podobné práce mohou ale významně přispět k pochopení renální embryogeneze a regenerace ledvin u různých akutních i chronických nefropatií. Spíše než o exogenním podání renálních embryonálních kmenových buněk by bylo do budoucna spíše možné uvažovat o stimulaci jejich regeneračního či diferenciačního potenciálu. Další studie na tomto poli budou v každém případě velmi zajímavé.

Literatura

Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest* 2005;115:1756–1764.

Rosenberg ME, Gupta S. Stem cells and the kidney: where do we go from here? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3018–3020.

Sagrinati C, Netti GS, Mazzinghi B, et al. Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2443–2456.

Poruchy metabolismu HDL u osob s inzulinovou rezistencí a s chronickým onemocněním ledvin

Kaysen GA. Disorders in high-density metabolism with insulin resistance and chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2007;1:4–8.

Z klinických dat je známo, že k typickým projevům dyslipidémie u nemocných s onemocněním ledvin (včetně nemocných s nefrotickým syndromem) patří snížená koncentrace HDL cholesterolu. Zatímco zvýšená koncentrace malých denzních LDL částic představuje jednoznačně rizikový faktor u běžné populace i nefrologických nemocných, význam snížené koncentrace HDL cholesterolu v těchto skupinách zřejmě není stejný. Koncentrace HDL negativně koreluje s kardiovaskulárním rizikem. U nefrologických nemocných však úzce souvisí s inzulinovou rezistencí a reverzním transportem cholesterolu. Příčinou snížené koncentrace HDL cholesterolu je zvýšená frakční katabolická rychlost apo A-I. Apo A-I je tvořen především v játrech, částečně i ve střevě a zabraňuje reverznímu transportu cholesterolu. HDL partikule jsou přítomny ve formě HDL3 a HDL2, jejichž poměr se u nefrologických nemocných mění. Apo C-II obsažený v cirkulujících HDL a VLDL je výrazně snížen, zatímco obsah apo C-III je naopak v těchto lipoproteidech vyšší. Poměr apo C-II : apo C-III se snižuje. Úloha ledvin v mechanismu syntézy či katabolismu lipoproteinů není plně objasněna. Ledviny se podílejí na degradaci řady hormonů, které významně ovlivňují metabolismus (inzulin, glukagon, růstový hormon, adrenalin, PTH apod.). Experimentální

studie ale ukazují, že dyslipidémie není v korelaci s úbytkem ledvininné tkáně, ale je především výsledkem sekundárních biochemických změn souvisejících se snížením exkreční schopnosti ledvin. HDL cholesterol brání aterosogenezi nejméně dvěma mechanismy. Zprostředkovává odstranění nadbytečného cholesterolu z periferních tkání (cév) a přináší jej zpět do jater procesem reverzního transportu. Po metabolizaci v játrech je cholesterol vyloučen žlučí. Vyšší koncentrace HDL dále brání oxidaci LDL částic. Zřejmě inhibuje migraci monocytů endotelovými buňkami, a tak brání další oxidaci LDL. I když je koncentrace HDL cholesterolu nepochybně preformována geneticky, k nejčastějším sekundárním příčinám nízké koncentrace HDL cholesterolu patří (vedle familiárních onemocnění např. tangierská nemoc): terminální jaterní onemocnění, nefrotický syndrom, diabetes mellitus; z léčiv např. beta-blokátory, benzodiazepiny, probucol, prednison či progesteron.

Populační studie již mnoho let ukazují, že koncentraci HDL cholesterolu významně ovlivňuje fyzická aktivita. Je však nutná vytrvalostní zátěž s minimální hranicí frekvence a intenzity fyzické zátěže. Současně byl prokázán pozitivní vztah mezi abstinencí kouření a větším množstvím alkoholu a koncentrací HDL. Mírná konzumace např. 1–2 dcl červeného vína denně může mít na koncentraci HDL cholesterolu i pozitivní vliv.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Role HDL cholesterolu je stále ve většině doporučení pro prevenci aterosklerózy podceňována. Autor článku výstižně ukazuje, že význam HDL v etiopatogenezi aterosklerózy (ale i dalších patogenických stavů) se teprve vynořuje. Jaké jsou příčiny tohoto fenoménu? Na předním místě jde nesporně o metodické a analytické obtíže při reprodukovatelném, přesném a správném stanovení tohoto analytu. Navíc většina studií zaměřených na rizikové faktory rozvoje aterosklerózy se dosud zabývala hlavně rolí nízkodenzních lipoproteinů a v nich obsaženého cholesterolu. Role HDL, podobně jako VLDL a triglyceridů zůstávala dlouhou dobu ve stínu. Dalším faktorem, který komplikuje přesné definování role HDL v etiopatogenezi aterosklerózy, je pleiomorfní účinek HDL působící na více místech etiopatogenetického řetězce vzniku a rozvoje aterosklerózy. V neposlední řadě se uplatňuje i skutečnost, že role HDL v rozvoji aterosklerózy se může velmi podstatně lišit u různých věkových a etnických skupin, dále v závislosti na pohlaví i na stadiu vývoje aterosklerotického procesu a jeho komplikací (např. na stupni rozvoje nestabilního plátu procesu restenózy po PTCA).

Pleiomorfní účinek HDL cholesterolu v etiopatogenezi aterosklerózy

Vliv HDL na aterosogenezi je podle současných poznatků komplexní a některé vlivy nejsou dosud exaktně prostudovány.

Reverzní transport cholesterolu soustavou HDL je nezbytnou složkou rovnováhy cholesterolu v organismu a podstatně ovlivňuje vznik a rozvoj aterosklerotických změn ve všech stádiích. Antioxidační účinek HDL a jeho protektivní vliv na vznik oxidovaného LDL snižuje akumulaci cholesterolu v makrofázích cestou scavenger receptorů a tlumí formování pěnových buněk. Potlačení oxidace LDL snižuje i migraci monocytů přes endotel a současně snižuje migraci a proliferaci hladkých svalových buněk ve stěně cévní. HDL se uplatňuje i v procesu modulování zánětlivé reakce a má charakter reaktantu akutní fáze. Z tohoto hlediska se otevírá nové pole posuzování role HDL při formování a vývoji nestabilního plátu (zejména té složky procesu, která má rysy podobné zánětlivé reakci). Není bez zajímavosti, že HDL se významně podílí na vychytávání endotoxinu a má zřejmě i důležitou roli v rozvoji systémové zánětlivé reakce (SIRS). Vedle dalších rolí se

HDL uplatňuje obecně i v přenosu léčiv a xenobiotik, a výrazně tak ovlivňuje farmakokinetiku mnohých léčiv rozpustných v tucích i ve vodě, včetně hypolipidemik.

Literatura

Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002;13:174–178.

Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. AM J Kidney Dis 2005;45:275–280.

Okubo K, Ikewaki K, Sakai S, et al. Abnormal HDL apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients: A stable isotope study. J Am Soc Nephrol 2004;15:1008–1015.

Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. Atherosclerosis 1999;145:227–238.

Multifaktoriální intervence metabolického syndromu v prevenci chronického onemocnění ledvin – včas a správně

Korantzopoulos P, Elisaf M, Milionis J. Multifactorial intervention in metabolic syndrome targeting at presentation of chronic kidney disease – ready for prime time? Nephrol Dial Transpl 2007; 22:2768–2774.

Metabolický syndrom (MS) představuje sdružený rizikový faktor spojený se zvýšeným výskytem aterosklerotických komplikací. Závažné je, že sdružuje současně více samostatných rizikových faktorů, jejichž nepříznivé účinky se sčítají či dokonce násobí. V poslední době je věnována velká pozornost výskytu a rozvoji metabolického syndromu ve vztahu k chronickému onemocnění kardiovaskulárního aparátu a ledvin. Jeho vysoký výskyt – prevalence v západní populaci činí více než 20 % – je dán rozvojem obezity, inzulinové rezistence, fyzické inaktivity a stárnutím populace.

Význam MS u nefrologických nemocných tkví v tom, že v řadě studií (např. v Cross-sectional studii NHANES III) měli tyto nemocní významně vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, vyšší proteinurii i hypertenzi. Z toho aspektu je velmi významná obezita centrálního typu spojená s diabetem. Je zde přítomna inzulinová rezistence, hyperinzulinémie a dyslipidémie. Inzulinová rezistence je spojena se zvýšenou aktivitou sympatického nervového systému. V ledvinách ovlivňuje zpětnou resorpci Na v proximálním tubulu a aktivuje RAS. Hypertenze u nemocných s MS má výrazné rysy sympatikotonie spojené s retencí Na. Centrální obezita, často spojená výrazným příjmem proteinů v dietě a laboratorně s hyperglykemií vyvolává dilataci v glomerulech a hyperfiltraci. Předpokládá se i kauzální souvislost s rozvojem glomerulomegalie či následně fokálně-segmentální glomerulosklerózy (tzv. obezitou indukované glomerulopatie).

Studie posledních let (např. TROPHY) sledovaly význam hypertenze u nemocných s metabolickým syndromem. Byl ukázán podstatný vliv aktivace aldosteronu. Jedno z možných vysvětlení podporující výraznou aktivitu aldosteronu při MS je účinek oxidované formy kyseliny linolenové zvýšené u obézních nemocných. V experimentu bylo ukázáno, že tato forma esenciální mastné kyseliny stimuluje uvolňování aldosteronu z adrenálních buněk u krys a pozitivně koreluje s plazmatickým aldosteronem a s krevním tlakem u lidí. Také angiotensin II může vést k rozvoji inzulinové rezistence, oxidačního stresu a rozvoji súl-dependentní hypertenze.

Nemocní s MS mají hypertriglyceridémii a nízkou koncentraci HDL cholesterolu. Tyto poruchy se mohou rozvíjet již v časném

stadiu onemocnění při poklesu glomerulární filtrace pod 60 ml/min (1 ml/s)/1,73m². Vztah mezi kardiovaskulárními komplikacemi a metabolickým syndromem je proto již významný ve 2. stadiu chronického selhání ledvin, a proto je tak významná multifaktoriální intervence. Léčebné postupy by současně měly ovlivňovat nadváhu, hypertenzi, dyslipidémii, hyperglykémii, proteinurii a celý proteinový metabolismus. Tento cíl měla multiintervenční studie Steno-2 u nemocných s diabetem 2. typu. V dlouhodobém sledování byl doložen příznivý vliv farmakoterapie, diety a životního stylu (redukce kumulativního rizikového faktoru až o 20 %).

V časných stádiích (stadium 1 a 2 CKD dle K/DOQI guidelines) má velký význam i fyzická aktivita spojená s definovanou fyzickou zátěží při cvičení. Modelovou medikací je kombinace thiazolidindionů, inhibitorů ACE, sartanů, blokátorů I₁ imidazolinových receptorů, verospironu a statinů, resp. i fibrátů. Takovýto sdružený farmakoterapeutický postup upravuje hypertenzi, proteinurii, hyperglykémii, inzulinovou rezistenci, sympatikotomii a dyslipidémii. Spolu s dietou a pohybovou aktivitou i obsah tělesného tuku.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Přehledová práce, kterou napsali společně kardiologové a nefrologové, klade velký důraz na multifaktoriální rizikovost metabolického syndromu a současně léčení všech hlavních rizikových faktorů.

Termín metabolický syndrom byl poprvé užít Reavenem (1988), který ho později (1993) definoval jako syndrom zahrnující:

- inzulinorezistenci,
- arteriální hypertenzi, hypertriglyceridémii a diabetes,
- mikrovaskulární anginu pectoris, poruchy koagulace a fibrinolýzy,
- ischemickou chorobu srdeční a androidní obezitu.

V roce 1999 byla uvedena definice WHO:

1. Základní podmínkou je nález jedné ze tří základních komponent: diabetes mellitus typu 2 nebo snížená tolerance glukózy nebo prokázatelná rezistence na inzulin (měřeno „clampovou“ technikou nebo podle inzulinémie na lačno).
2. Nález alespoň dvou ze čtyř následujících stavů:
 - abdominální obezita (poměr pas/boky [WHR]: > 0,85 u žen a > 0,90 u mužů nebo BMI > 30 kg/m²;
 - arteriální hypertenze > 160/90 mm Hg;
 - mikroalbuminurie > 20 µg/min (30 mg/g albumin/kreatinin);
 - dyslipidémie: triglyceridy > 1,7 mmol/l a HDL cholesterol < 0,9 mmol/l u mužů a < 1,0 mmol/l u žen.

Podle dnes užívanější přísnější definice ATP III Amerického národního cholesterolového programu má pacient splňovat alespoň tři z následujících pěti kritérií:

- obvod pasu u žen > 88 cm, u mužů > 102 cm;
- krevní tlak > 130/85 mm Hg;
- glykémie na lačno > 6,0 mmol/l;
- triglyceridy > 1,7 mmol/l;
- HDL cholesterol < 1,25 mmol/l u žen a < 1,0 mmol/l u mužů.

Uvedená kritéria byla v září 2005 dále upravena:

- obvod pasu (limitní hodnoty upraveny dle etnika);
- glykémie na lačno (zprůsňena): > 5,6 mmol/l;

Metabolický syndrom ovlivňuje řadu metabolických drah, signálních transdukci i patofyziologických systémů a jeho klinické projevy jsou mnohotvárné. U konkrétního jedince se mohou jednotlivé složky vysky-

tovat v různé intenzitě, některé mohou zcela chybět: s postupujícím věkem jich obvykle přibývá.

Metabolický syndrom a obezita u nefrologických nemocných

Obezita představuje jeden ze závažných rizikových faktorů u nefrologických nemocných spojených s možností vzniku renálního postižení i progresu již přítomné renální insuficience. Přesné mechanismy vzniku a rozvoje progresu renální insuficience (CHRI) u obézních nejsou dosud objasněny. Dosud nečetné publikace dokládají význam glomerulární hyperfiltrace. Přesněji řečeno, zvýšení filtrační frakce při dilataci aferentní arterioley a zvýšeném transkapilárním tlakovém gradientu. Často může být spojena se závažnou systémovou hypertenzí, sympatikotonií a retencí Na při zvýšené tubulární resorpci. Významnou roli však hrají i metabolické poruchy, spojené s rozvojem dalších forem v rámci metabolického syndromu. Inzulinová rezistence se podílí na zvýšení rezistence aferentní arterioley. Hyperinzulinémie dále významně stimuluje systém renin-angiotensin-aldosteron, aktivuje prorůstové faktory, především IGF-1 a IGF-2. Hyperleptinémie vede k up-regulaci cytokinu $TGF\beta_1$, což se může významně podílet na akcentaci proteinurie. Hyperlipidémie ovlivňuje prostřednictvím LDL receptorů kaskádu profibrogenních cytokinů. Zvýšená koncentrace resistinu a snížená koncentrace adiponektinu přispívají k rozvoji inzulinorezistence.

Konzervativní léčba chronické renální insuficience spojená s podáváním inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT_1 pro angiotensin II ovlivňuje významně především hemodynamické faktory (snížení intra-glomerulární hypertenze a filtračního tlaku dilatací vasa efferens), zatímco nízkobílkovinná dieta vedle snížení dilatace vasa efferens ovlivňuje i faktory metabolické (metabolická acidóza, poruchy Ca-P metabolismu, sacharidový a lipidový metabolismus apod.). Podmínkou její účinnosti je však současný zvýšený příjem energie (kolem 145 kJ/kg/den, tj. 35 kcal/kg/den). Tento příjem energie není pro obézní nemocné vhodný. Na druhé straně, při podávání nízkobílkovinné diety i obézním nemocným s CHRI hrozí nebezpečí rozvoje katabolismu. Ketoanalogia esenciálních aminokyselin svým zásahem do metabolismu proteinů, sacharidů i lipidů, ale i do acidobazické rovnováhy významně zvyšují reutilizaci přijatých živin a umožňují udržení vyrovnané metabolické bilance i při sníženém příjmu energie.

Iniciální glomerulární hyperfiltrace může být spojena i s aktivací celulární proliferace (lokální růstové faktory a cytokiny), zmnožením intra- a extracelulární matrix až s rozvojem glomerulosklerózy a zánikem nefronu. V tukové tkáni při závažných formách obezity dochází nejen k hypertrofii, ale též k hyperplazii adipocytů, což je spojeno s lokálním účinkem adipogenních faktorů zabírajících inzulin, glukokortikoidy, T3, cAMP, zatímco cytokiny (IL-1b, TNF α a β) jsou potenciálními inhibitory diferenciací.

Na rozvoji obezity se z patogenetického hlediska podílejí jak faktory genetické, tak i faktory vnější. Ačkoli genetické faktory obezity nejsou dosud jednoznačně objasněny, v poslední době je věnována pozornost leptinu, jeho receptoru a také ghrelinu, který byl objeven jako přirozený ligand receptoru syntetických sekretagog růstového hormonu. Vysoká exprese jeho mRNA v gastrointestinálním traktu a CNS dala vzniknout teorii, že ghrelin by mohl být spojovacím článkem mezi GIT a centry regulace příjmu potravy. Ghrelin tvoří antagonický pár s leptinem, blokuje totiž leptinem navozené omezení příjmu potravy. Tuková tkáň je i sekrečním orgánem, neboť adipocyty produkují leptin, adiponektin, resistin, TNF α , FFA, PAI-1, IL-6, angiotensinogen a lipoproteinovou lipázu. V této situaci je významná i hyperhomocysteinémie definovaná jako další nezávislý rizikový faktor endoteliální dysfunkce. Základ hyperhomocysteinémie spočívá u chronického selhání ledvin zřejmě více v poruše metabolismu, včetně snížené renální metabolické clearance. Byl také prokázán úzký vztah mezi plazmatic-

kou koncentrací hs-CRP a kardiovaskulárním rizikem. Pozornost řady autorů se soustředila na analýzu adipocytokinu adiponektinu (ADN), který má molekulovou hmotnost 30 kD a jeho nízká plazmatická koncentrace je dávána do souvislosti se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Ačkoli u nemocných se sníženou renální funkcí jsou hodnoty v důsledku částečného metabolického bloku vyšší, než by odpovídalo běžné populaci, jeho nízké hodnoty odpovídají zvýšenému riziku. Protihráčem ADN je zřejmě i resistin (12,5 kD), jehož koncentrace jsou v korelaci s hladinami markerů aterosklerotického zánětu zvýšeny.

V poslední době je věnována velká pozornost stanovení asymetrického dimethylargininu (ADMA) jakožto významného markeru rozvoje aterosklerózy.

Literatura

- Kahn R, Buse J, Ferrannini, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289–2304.
- Chen J, Munter P, Hamm L, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167–174.
- Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S81–S85.
- Vanholder R, Massy Z, Argiles A, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1048–1056.

Transplantace ledvin od starších dárců starším příjemcům v regionu Eurotransplantu

Frei U, Noeide J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Klemm V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients – a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant*. 2007, Oct 31, in press.

V regionu Eurotransplantu je zařazeno na čekací listinu k transplantaci ledviny více než 12 000 nemocných, avšak ročně je k dispozici jen 4 000 ledvin. Ačkoli je dobře známo, že vyšší věk dárce je spojen se zkráceným přežíváním štěpů, není možné starší dárce ignorovat, protože použití těchto ledvin významně zkracuje čekací listinu na transplantaci ledviny. Významně také přibývá nemocných starších 65 let čekajících na transplantaci ledviny, zatímco pacientů mladších 65 let v posledních letech ubývá. Protože starší nemocní mají kratší předpokládanou dobu života a mnoho starších nemocných umírá s funkčním štěpem, bylo potřeba upravovat alokační kritéria k transplantaci ledvin s ohledem na předpokládané přežití nemocných. Již v roce 1999 Eurotransplant vytvořil speciální program „Eurotransplant Senior Program (ESP)“ s cílem směřovat ledviny odebrané od dárců starších 65 let příjemcům starších 65 let. Cílem tohoto programu bylo zvýšit využití ledvin odebraných od starších dárců, zkrátit dobu čekání na transplantaci pro starší pacienty a neovlivnit tímto algoritmem přežití nemocných ani štěpů.

Tento program se v letech 1999–2001 praktikoval pouze v některých centrech, od roku 2001 se pak jednalo o oficiální program v rámci celého Eurotransplantu. Program ESP zakládá alokaci ledvin na základě krevní skupiny, doby čekání a je určen pro nemocné s antileukocytárními protilátkami < 5 % s výjimkou retransplantací, a nehledí na HLA shodu.

Průměrný věk dárců byl ve skupině alokované podle programu ESP 70,2 let (n = 1 406) a 45 let v kontrolní skupině, kde nemocní starší 65 let obdrželi ledvinu od dárců bez ohledu na jejich věk (any to old – A/O; n = 1 667). Průměrný věk příjemců byl ve skupině ESP 67,7 let a v kontrolní skupině, která obdržela ledvinu od dárců starších 65 let pro jakéhokoli nemocného, pak 57 let (old to any – O/A; n = 446). HLA neshoda byla pochopitelně vyšší ve skupině ESP než v obou kontrolních skupinách. Indukční imu-

nosuprese byla častější u nemocných ve skupině ESP (20,8 %) než v obou kontrolních skupinách (12,9 a 12,2 %). Jenom 10 % nemocných nebylo léčeno inhibitory kalcineurinu. Ve skupině ESP bylo nejnižší přežití nemocných v prvním a pátém roce (86 a 60 %); ve skupině O/A to bylo 88 a 71 % a ve skupině A/O pak 90 a 74 %. Tento rozdíl byl statisticky významný. Po pěti letech bylo přežití štěpů 47 % ve skupině ESP, 51 % ve skupině O/A (rozdíl nebyl významný proti ESP) a 64 % ve skupině A/O ($p < 0,001$ proti ESP). Přežití štěpů cenzurované na úmrtí příjemce bylo ve skupinách ESP a O/A podobné – 83 % vs. 81 % v prvním roce a 67 % v pátém roce v obou skupinách. Ve skupině A/O bylo toto přežívání vyšší (90 % v prvním roce a 81 % v 5. roce). V Coxově regresním modelu byl jako nejvýznamnější rizikový faktor pro přežití nemocných i štěpů identifikován opožděný rozvoj funkce štěpu (RR 1,41) v modelu ESP a O/A. Doba studené ischémie zvýšila riziko ztráty štěpu o 3 %. Neshoda v DR antigenech zvýšila riziko přežití štěpů, rejekcí a opožděného rozvoje funkce štěpu ve skupinách ESP a O/A. Tato studie tak ukázala, že systém alokací ledvin od starých dárců starým příjemcům je efektivní pro využití věkově marginálních ledvin. Systém „old to old“ neovlivňuje negativně přežívání štěpů či nemocných v porovnání se standardními alokačními kritérii. Zkušenost z programu ESP svědčí pro snížení vlivu shody v HLA systému a zdůrazňuje výhody krátkého času studené ischémie při transplantacích ledvin od starších dárců.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Transplantace ledvin od marginálních dárců jsou významným problémem transplantologie déle než 15 let. Kromě samotného věku dárce je významným ukazatelem, jímž se při posuzování vhodnosti marginální ledviny k transplantaci řídíme, i stupeň morfologického poškození. V posledních letech byly v některých transplantacích centrech použity štěpy od starších dárců s těžkou glomerulosklerózou, anamnestickou hypertenzí a sníženou GFR. Lze tak například transplantovat obě takové ledviny jednomu příjemci (duální transplantace) (Johnson et al., 1996; Alfrey et al., 1997). Krátkodobé výsledky těchto transplantací jsou uspokojivé. Duální transplantáty měly lepší časovou potransplantační sérovou koncentraci kreatininu a nižší výskyt oddálené funkce štěpu.

V poslední době bylo u starších příjemců starších ledvin pozorováno relativně uspokojivé přežívání štěpu v porovnání s průměrem. Proto byla navržena samostatná skupina pacientů-seniorů čekajících na transplantaci. Díky tomuto postupu by mohlo být potenciálně užito více ledvin od starších dárců pro starší příjemce. Tak by bylo možné podstoupit ledviny od mladých dárců příjemcům mladším (Gjertson et al., 1997). Podobnou zkušenost učinili i Frei a spol. v komentovaném článku.

Ačkoli úspěšná transplantace ledviny představuje nejlepší formu náhradní funkce ledvin, u starších pacientů zůstává kontroverzní, a to z důvodů omezené předpokládané délky života a nedostatku kadeverálních dárců. Nicméně přežívání štěpů je u starších pacientů podobné jako u mladších (Cardella et al., 1986; Phillips et al., 1993). Z výsledku mnoha pozorování je možno předpokládat kratší funkci transplantovaných ledvin odebraných od starých dárců. Je pravděpodobné, že tento problém bude výraznější u mladších příjemců než u starších, kteří mají předpokládanou dobu života kratší. Měla by být tedy stará ledvina transplantována jen starším příjemcům? Protože přibývá nemocných zařazovaných na čekací listinu, kteří jsou starší než 65 let, a ubývá mladších nemocných v čekací listině, je možno předpokládat, že mladší příjemci nebudou v systému „old to old“ znevýhodněni, ale naopak jim bude alokována ledvina od mladšího dárce s předpokladem dlouhodobé funkce. V ČR systém alokací ledvin neumožňuje směřovat ledviny od starých dárců starým příjemcům. Stává se tak, že věkově marginální ledvinu obdrží mladší nemocní. Přitom, jak ukázal Frei a spol., v systému „old to old“ hraje významnou roli doba ischémie, a nikoli pouze shoda v HLA. Lze tak předpokládat, že ze systému „old to old“ by mohli profitovat nemocní v takové malé zemi s krátkými dojezdovými časy, jakými je právě Česká republika.

Literatura

- Alfrey EJ, Lee CM, Scandling JH, et al. When should expanded criteria donor kidneys be used for single versus dual kidney transplants? *Transplantation* 1997;64:1142–1146.
 Cardella CJ, Oreopoulos DG, Uldall R, et al. Renal transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplant Proc* 1986;18:151–152.
 Gjertson DW, Terasaki PI, Cecka JM, et al. Senior citizens pool for aged kidneys. *Transplant Proc* 1997;29:129.
 Johnson LB, Kuo PC, Dafoe DC, et al. The use of bilateral adult renal allografts-a method to optimize function from donor kidneys with suboptimal nephron mass. *Transplantation* 1996;61:1261–1263.
 Phillips AO, Bewick M, Snowden SA, et al. The influence of recipient and donor age on the outcome of renal transplantation. *Clin Nephrol* 1993;40:352–354.

Testové otázky: Přesvědčte se, jak pozorně jste četli toto číslo – zkuste zodpovědět naše otázky

Předepisování kyseliny acetylsalicylové hemodialyzovaným nemocným: výsledky studie DOPPS

1. Podávání kyseliny acetylsalicylové u dialyzovaných nemocných bylo podle analýzy studií DOPPS I a DOPPS II spojeno:

- se snížením rizika úmrtí a nutnosti hospitalizace jak na kardiální, tak cerebrální cévní onemocnění
- se stejným rizikem kardiálních onemocnění jako u skupiny neléčené aspirinem
- se snížením rizika výskytu cévních mozkových příhod a zvýšením rizika výskytu kardiálních příčin celkově

2. Riziko krvácivých komplikací při podávání kyseliny acetylsalicylové u dialyzovaných nemocných ve studiích DOPPS bylo v porovnání se skupinou neléčenou aspirinem:

- nižší
- stejně
- zvýšené

Snížení proteinurie zlepšuje renální prognózu pacientů s IgA nefropatií

3. Prognózu IgA nefropatie ovlivňuje zejména:

- vstupní proteinurie v době diagnózy
- průměrná proteinurie během doby sledování
- nejvyšší proteinurie během doby sledování
- proteinurie na konci imunosupresivní léčby

4. K výraznému zlepšení renální prognózy musí u pacientů s IgA nefropatií dojít ke spontánnímu nebo terapií indukovanému poklesu proteinurie pod:

- 0,3 g/24 hodin
- 0,5 g/24 hodin
- 1 g/24 hodin
- 3 g/24 hodin

Správné řešení z minulého čísla: 1 c, 2 b, 3 b, 4 a, 5 b, 6 c, 7 c, 8 c, 9 b, 10 a, 11 a, 12 c, 13 a, 14 c, 15 c, 16 c, 17 c

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

Ročník 5, 2007

Rejstřík věcný

Akutní selhání ledvin

- Akutní poškození ledvin: změna nomenklatury, definic a epidemiologie
– Teplan..... 72
- Akutní renální selhání vyžadující léčbu náhradou funkce ledvin
– Ryšavá..... 70
- Lidské embryonální renální multipotentní progenitory mohou přispět
k regeneraci u akutního selhání ledvin – Tesař..... 88

Alportův syndrom

- Molekulárně genetická diagnostika X-vázané formy Alportova syndromu
– Reiterová..... 85

Amyloidóza

- Změnila dlouho očekávaná léčba eprodisatem sodným prognózu
nemocných se sekundární amyloidózou – Ryšavá..... 59

Anémie

- Anémie po transplantaci ledviny – role imunosuprese a patofyziologické
mechanismy (studie TRESAM) – Teplan 19
- Je časná korekce anémie u nemocných v predialýze výhodná? – Ryšavá 24

Aneurysma aorty

- Vysoká incidence chronického selhání ledvin v souvislosti
s aneurysmatem aorty – Merta 42

Antikoagulační látky

- Heparinem indukovaná trombocytopenie u hemodialyzovaných – Merta 61
- Roztok citrátu sodného jako alternativa heparinu v uzavěrové části
centrální žilní kanyly – Merta..... 4

Biopsie

- Mají opakované protokolární biopsie smysl v éře moderní imunosuprese?
– Viklický..... 76

Diabetes mellitus

- K poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu dochází časně
v závislosti na vývoji mikroalbuminurie – Tesař 25
- Možná asociace polycystické degenerace ledvin
s potransplantačním diabetem – Viklický..... 11
- Nová doporučení KDOQI pro diabetes a chronické
onemocnění ledvin – Tesař 41
- Potransplantační diabetes mellitus – srovnání cyklosporinu A
a tacrolimu – Viklický..... 38

Dieta

- Renesance konzervativního léčení chronické renální insuficience:
role nízkobílkovinné diety a esenciálních aminokyselin
na začátku 21. století – Teplan 18
- Sójový protein v dietě zlepšuje endoteliální dysfunkci u nemocných
po transplantaci ledviny – Teplan..... 56

Renální fibróza

- Je možné zpomalit progresi renální insuficience léky inhibujícími
renální fibrózu? – Tesař 66
- Nové poznatky o nefrogenní systémové fibróze – Ryšavá..... 69

Genetika

- Ovlivňují některé genové polymorfismy začátek a průběh idiopatické
membránózní nefropatie? – Ryšavá..... 8
- Molekulárně genetická diagnostika X-vázané formy Alportova syndromu
– Reiterová..... 85

Glomerulární filtrace

- K poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu dochází časně
v závislosti na vývoji mikroalbuminurie – Tesař 25
- Referenční hodnoty odhadnuté glomerulární filtrace
v závislosti na věku a pohlaví – Teplan 73

- Vztah mezi cystatinem C, odhadnutou hodnotou GF a zánětlivými
biomarkery: studie Heart and Soul – Teplan..... 47

Glomerulonefritida

- Mohou nové informace o struktuře a funkci glomerulární kapilární stěny změnit
naš pohled na patogenezi a léčbu chronické glomerulonefritidy? – Tesař..... 2
- Monoterapie membránózní glomerulonefritidy tacrolimem – Merta..... 43
- Rekurence ANCA pozitivní vaskulitidy po transplantaci ledviny – Ryšavá 57

Glomerulopatie

- Riziko výskytu karcinomu u nemocných s membránózní glomerulopatií
– Merta 73
- Rozlišit různé typy glomerulopatií by mohlo být v budoucnu možné
i bez renální biopsie – Tesař..... 68

Hemodialyzační léčba

- Akutní renální selhání vyžadující léčbu náhradou funkce ledvin – Ryšavá 70
- Předepisování kyseliny acetylsalicylové hemodialyzovaným nemocným:
výsledky studie DOPPS – Ryšavá..... 83
- Heparinem indukovaná trombocytopenie u hemodialyzovaných – Merta..... 61
- Inzulinová rezistence souvisí s degradací svalových proteinů
u nediatetiků při chronické hemodialyzační léčbě – Teplan 13
- Izotermická hemodialýza – Sulková 82
- Prevence epizod dialyzační hypotenze pomocí fuzzy logického
kontrolního systému – Merta..... 45
- Roztok citrátu sodného jako alternativa heparinu v uzavěrové části
centrální žilní kanyly – Merta..... 4
- Srovnání mortality hemodialyzovaných pacientů při léčbě
kalciovými vazáči fosfátu a sevelamerem – Merta..... 27
- Vyšší koncentrace sérových lipidů prodlužují přežívání
dialyzovaných nemocných – Ryšavá..... 7

Hemolyticko-uremický syndrom

- TTP/HUS – novinky v patogenezi a současná doporučení pro léčbu – Ryšavá ... 34

Histologie

- Nová klasifikace histologických nálezů transplantovaných ledvin – Viklický 21
- Nižší profibrogenní potenciál mykofenolát mofetilu v porovnání
s azathioprinem – Viklický 10

Hyperlipidémie

- Vyšší koncentrace sérových lipidů prodlužují přežívání
dialyzovaných nemocných – Ryšavá..... 7

Hypertenze

- Zvýšení systémové vaskulární rezistence jako příčina hypertenze indukované
CsA: kasuistika – Bürgelová 63

Hyperurikémie

- Zvyšuje hyperurikémie mortalitu u pacientů
s chronickým selháním ledvin? – Tesař 13

Chronické selhání ledvin

- Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23) je u pacientů s mírnou až střední
chronickou renální insuficiencí prediktorem progresu – Tesař..... 67
- Chronické selhání ledvin u příjemců ledvinného štěpu – Viklický..... 37
- Jaká je prevalence chronického onemocnění ledvin
v evropské populaci? – Tesař..... 52
- Je možné zpomalit progresi renální insuficience léky inhibujícími
renální fibrózu? – Tesař 66
- Multifaktoriální intervence metabolického syndromu v prevenci
chronického onemocnění ledvin – včas a správně – Teplan 90
- Nefrotoxicita navozená cyklosporinem – Merta, Viklický..... 29
- Nová doporučení KDOQI pro diabetes a chronické onemocnění ledvin
– Tesař 41
- Poruchy metabolismu HDL u osob s inzulínovou rezistencí
a s chronickým onemocněním ledvin – Teplan 89

<p>Renesance konzervativního léčení chronické renální insuficience: role nízkobílkovinné diety a esenciálních aminokyselin na začátku 21. století – Teplan 18</p> <p>Simvastatin snižuje celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu i u pacientů s chronickou renální insuficiencí mírného stupně – Tesař 26</p> <p>Snížený příjem produktů pokročilé glykace potravou zpomaluje v experimentu progresi renální insuficience – Kalousková 36</p> <p>Stanovení kotininu v moči jako objektivní ukazatel kouření cigaret u nemocných s chronickým onemocněním ledvin – Merta 61</p> <p>Těhotenství u nemocných s chronickou renální insuficiencí – vliv na renální funkci matky a prognóza plodu – Tesař 54</p> <p>Vysoká incidence chronického selhání ledvin v souvislosti s aneurysmatem aorty – Merta 42</p> <p>Vysoké dávky a dlouhodobé podávání candesartanu tlumí zánětlivé procesy v ledvinách – Ryšavá 22</p> <p>Zvyšuje hyperurikémie mortalitu u pacientů s chronickým selháním ledvin? – Tesař 13</p> <p>Imunosuprese</p> <p>Anémie po transplantaci ledviny – role imunosuprese a patofyziologické mechanismy (studie TRESAM) – Teplan 19</p> <p>Je léčba lupusové nefritidy mykofenolátem ve srovnání s pulsním cyklofosfamidem efektivní z hlediska kvality života a nákladů na léčbu? – Tesař 39</p> <p>Mají opakované protokolární biopsie smysl v éře moderní imunosuprese? – Viklický 76</p> <p>Monitorace léčby mykofenolát mofetilem – Viklický 77</p> <p>Monoterapie membranózní glomerulonefritidy tacrolimem – Merta 43</p> <p>Nefrotoxická navození cyklosporinem – Merta, Viklický 29</p> <p>Nižší profibrogenní potenciál mykofenolát mofetilu v porovnání s azathioprinem – Viklický 10</p> <p>Patogeneze a prevence ztráty kostní hmoty u nemocných s postižením ledvin léčených imunosupresí – Merta 5</p> <p>Potransplantační diabetes mellitus – srovnání cyklosporinu A a tacrolimu – Viklický 38</p> <p>Zvýšení systémové vaskulární rezistence jako příčina hypertenze indukované CsA: kasuistika – Bürgelová 63</p> <p>Infekce</p> <p>Akutní pyelonefritida po transplantaci ledviny – Viklický 20</p> <p>Inhibitory reninu</p> <p>Představují přímé reninové inhibitory začátek nové éry? – Merta 75</p> <p>Inhibitory systému RAA</p> <p>Simvastatin snižuje celkovou mortalitu a kardiovaskulární morbiditu i u pacientů s chronickou renální insuficiencí mírného stupně – Tesař 26</p> <p>Vysoké dávky a dlouhodobé podávání candesartanu tlumí zánětlivé procesy v ledvinách – Ryšavá 22</p> <p>Inzulinová rezistence</p> <p>Inzulinová rezistence souvisí s degradací svalových proteinů u nediabetiků při chronické hemodialyzační léčbě – Teplan 13</p> <p>Poruchy metabolismu HDL u osob s inzulinovou rezistencí a s chronickým onemocněním ledvin – Teplan 89</p> <p>Kalcifikace tepen</p> <p>Srovnání mortality hemodialyzovaných pacientů při léčbě kalciovými vazáči fosfátu a sevelamerem – Merta 27</p> <p>Kalciumfosfátový metabolismus</p> <p>Fibroblastový růstový faktor 23 (FGF23) je u pacientů s mírnou až střední chronickou renální insuficiencí prediktorem progresu – Tesař 67</p> <p>Kostní změny</p> <p>Patogeneze a prevence ztráty kostní hmoty u nemocných s postižením ledvin léčených imunosupresí – Merta 5</p> <p>Lupusová nefritida</p> <p>Je léčba lupusové nefritidy mykofenolátem ve srovnání s pulsním cyklofosfamidem efektivní z hlediska kvality života a nákladů na léčbu? – Tesař 39</p> <p>Malignity</p> <p>Riziko výskytu karcinomu u nemocných s membranózní glomerulopatií – Merta 73</p>	<p>Malnutrice</p> <p>Hyperleptinémie a chronický zánět po peritonitidě souvisí se špatným nutričním stavem a mortalitou u nemocných na peritoneální dialýze – Teplan 46</p> <p>Metabolický syndrom</p> <p>Metabolický syndrom: fáta morgána (v nefrologii)? – Teplan 12</p> <p>Multifaktoriální intervence metabolického syndromu v prevenci chronického onemocnění ledvin – včas a správně – Teplan 90</p> <p>Mikroalbuminurie</p> <p>Co rozhoduje o vývoji mikroalbuminurie u normotenzních nediabetiků? – Tesař 15</p> <p>K poklesu glomerulární filtrace u diabetiků 1. typu dochází časně v závislosti na vývoji mikroalbuminurie – Tesař 25</p> <p>Močové markery</p> <p>Rozlišit různé typy glomerulopatií by mohlo být v budoucnu možné i bez renální biopsie – Tesař 68</p> <p>Nefropatie</p> <p>Kontrastní nefropatie – prevence a snížení rizika jejího vzniku – Teplan 19</p> <p>Ovlivňují některé genové polymorfismy začátek a průběh idiopatické membranózní nefropatie? – Ryšavá 8</p> <p>Snížení proteinurie zlepšuje renální prognózu pacientů s IgA nefropatií – Tesař 87</p> <p>Obezita</p> <p>Problematika obezity po transplantaci ledviny – Teplan 55</p> <p>Peritoneální dialýza</p> <p>Hyperleptinémie a chronický zánět po peritonitidě souvisí se špatným nutričním stavem a mortalitou u nemocných na peritoneální dialýze – Teplan 46</p> <p>Chronická peritoneální dialýza – Merta 85</p> <p>Perspektivy</p> <p>Izotermická hemodialýza – Sulková 82</p> <p>Mohou nové informace o struktuře a funkci glomerulární kapilární stěny změnit náš pohled na patogenezi a léčbu chronické glomerulonefritidy? – Tesař 2</p> <p>Renesance konzervativního léčení chronické renální insuficience: role nízkobílkovinné diety a esenciálních aminokyselin na začátku 21. století – Teplan 18</p> <p>Transplantační tolerance – Viklický 50</p> <p>TTP/HUS – novinky v patogenezi a současná doporučení pro léčbu – Ryšavá ... 34</p> <p>Polycystické onemocnění ledvin</p> <p>Možná asociace polycystické degenerace ledvin s potransplantačním diabetem – Viklický 11</p> <p>Proteinurie</p> <p>Snížení proteinurie zlepšuje renální prognózu pacientů s IgA nefropatií – Tesař 87</p> <p>Světový den ledvin</p> <p>Tisková zpráva – Tesař 16</p> <p>Transplantace ledvin</p> <p>Akutní pyelonefritida po transplantaci ledviny – Viklický 20</p> <p>Anémie po transplantaci ledviny – role imunosuprese a patofyziologické mechanismy (studie TRESAM) – Teplan 19</p> <p>Chronické selhání ledvin u příjemců ledvinového štěpu – Viklický 37</p> <p>Nová klasifikace histologických nálezů transplantovaných ledvin – Viklický 21</p> <p>Problematika obezity po transplantaci ledviny – Teplan 55</p> <p>Rekurence ANCA pozitivní vaskulitidy po transplantaci ledviny – Ryšavá 57</p> <p>Sójový protein v dietě zlepšuje endoteliální dysfunkci u nemocných po transplantaci ledviny – Teplan 56</p> <p>Transplantace ledvin od starších dárců starším příjemcům v regionu Eurotransplantu – Viklický 91</p> <p>Transplantační tolerance – Viklický 50</p> <p>Trombotická trombocytopenická purpura</p> <p>TTP/HUS – novinky v patogenezi a současná doporučení pro léčbu – Ryšavá 34</p> <p>Vaskulitida</p> <p>Rekurence ANCA pozitivní vaskulitidy po transplantaci ledviny – Ryšavá 57</p>
--	---

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

Ročník 5, 2007

Rejstřík jmenný

(původní komentované práce, řazený abecedně podle prvního autora)

Ansell D, et al. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care? Data from the UK renal registry. <i>Am J Transplant</i> 2007;7:1167–1176.....	37	Grudzinski L, et al. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters – an effective, more cost-efficient alternative to heparin. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22:471–476.....	4
Bakker SJ, et al. Metabolic syndrome: a fata morgana. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2007;22:15–20.....	12	Hagivara S, et al. High incidence of renal failure in patients with aortic aneurysm. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22:1361–1368.....	42
Bjornekleit R, et al. Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. <i>Am J Kidney Dis</i> 2007;50:396–403	73	Hamer RA, et al. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. <i>Transplantation</i> 2007;83:36–40.....	11
Block GA, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. <i>Kidney Int</i> 2007;71:438–441	27	Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions and epidemiology. <i>Kidney Int</i> 2007;71:971–976	72
Brantsma AH, et al. What predicts progression and regression of urinary albumin excretion in the non-diabetic population? <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007;18:637–645	15	Hutchison CA, et al. National survey of heparin-induced thrombocytopenia in the haemodialysis population of the UK population. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22:1680–1684	60
Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007;18:223–234	5	Cho ME, et al. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2007;2:906–913	66
Cupisti A, et al. Soy protein diet improves endothelial dysfunction in renal transplant patients. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2007;22:229–234.....	56	Chonchol M, et al. Simvastatin for the secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. <i>Am J Kidney Dis</i> 2007;49:373–382	26
Dember LM, et al., for the Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. <i>N Engl J Med</i> 2007;356:2349–2360	59	Imbasciati E, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. <i>Am J Kidney Dis</i> 2007;49:753–762	54
Éthier J, et al. Aspirin prescription and outcomes in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). <i>Am J Kidney Dis</i> 2007;50:602–611	83	Jones-Burton C, et al. Urinary cotinine as an objective measure of cigarette smoking in chronic kidney disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22:1950–1954.....	61
Feng JX, et al. Restricted intake of dietary advanced glycation end products retards renal progression in the remnant kidney model. <i>Kidney Int</i> 2007;71:901–911	36	Kaysen GA. Disorders in high – density metabolism with insulin resistance and chronic kidney disease. <i>J Ren Nutr</i> 2007;17:1:4–8	89
Fliser D, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney diseases: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007;18:2601–2608	67	KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and Chronic Kidney Disease. <i>Am J Kidney Dis</i> 2007;49(Suppl 2):S12–S154	41
Frei U, et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients-a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. <i>Am J Transplant</i> 2007, Oct 31, in-press.....	91	Kent PS. Issues of obesity after kidney transplantation. <i>J Ren Nutr</i> 2007;17:107–113.....	55
Gera M, et al. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. <i>Kidney Inter</i> 2007;71:1296–1301	57	Kilpatrick RD, et al. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007;18:293–303	7
Goldsmith D, et al. Anaemia after renal transplantation – role of immunosuppressive drugs and a pathophysiological appraisal. <i>Nephrol Clin Pract</i> 2006;104:c69–c74	19	Korantzopoulos P, et al. Multifactorial intervention in metabolic syndrome targeting at presentation of chronic kidney disease – ready for prime time? <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2007;22:2768–2774.....	90

Lam MF, et al. Hyperleptinaemia and chronic inflammation after peritonitis predicts poor nutritional status and mortality in patients on peritoneal dialysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22(5):1445–1450	46	Singh D, et al. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22:1087–1092.....	47
Lameire NH. Contrast-induced nephropathy – prevention and risk reduction. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2006;21(Suppl 1):i11–i23	19	Solez K, et al. Banff '05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy („CAN“). <i>Am J Transplant</i> 2007;7:518–526.....	21
Le Meur Y, et al. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. <i>Am J Transplant</i> 2007;7:2496–2503.....	77	Stevens PE, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. <i>Kidney Int</i> 2007;72:92–99	52
Macdougall IC, et al., on behalf of the EPO-GBR-2 Study Group. Is early treatment of anaemia with epoetin- α beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22:784–793.....	24	Suliman ME, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. <i>Am J Kidney Dis</i> 2006;48:761–771	13
Mancini E, et al. Prevention of dialysis hypotension episodes using logic control system. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22:1420–1427	45	Swaminathan S, et al. New insights into nephrogenic systemic fibrosis. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007;18:2636–2643	69
Mehrotra R, et al. Chronic peritoneal dialysis in the United States: declining utilisation despite improving outcomes. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007;18:2781–2788	85	Tazón-Vega B, et al. Genetic testing for X-linked Alport syndrome by direct sequencing of COL4A5 cDNA from hair root RNA samples. <i>Am J Kidney Dis</i> 2007;2:518–526	85
Nankivell BJ, et al. Mycophenolate mofetil is associated with altered expression of chronic renal transplant histology. <i>Am J Transpl</i> 2007;7:366–376.....	10	Thibaudin D, et al. TNF A2 and d2 alleles of tumor necrosis factor alpha gene polymorphism are associated with onset/occurrence of idiopathic membranous nephropathy. <i>Kidney Int</i> 2007;71:1–7	8
Pelle G, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. <i>Am J Transplant</i> 2007;7:899–907.....	20	Tostivint I, et al. Renal outcome after ciclosporin-induced nephrotoxicity. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22:880–885.....	29
Perkins BA, et al. Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007;18:1353–1361	25	Varghese SA, et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007;18:913–922	68
Praga M, et al. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. <i>Kidney Int</i> 2007;71:924–930	43	Vincenti F, et al., on behalf of the DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral® C2 Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. <i>Am J Transplant</i> 2007;7:1506–1514.....	38
Prescott GJ, et al. A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22:2513–2519.....	70	Wahba IM, et al. Increased vascular resistance and not salt retention characterized Cyclosporine A-induced hypertension: Report in an anuric patient. <i>Am J Transplant</i> 2007;7:2042–2046.....	63
Reich HN, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007;18:3177–3183.....	87	Wetzels JFM, et al. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. <i>Kidney Int</i> 2007;72:632–637	73
Rush D, et al. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. <i>Am J Transplant</i> 2007;7:2538–2545.....	76	Wilson ECF, et al. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. <i>Rheumatology</i> 2007, e-publ ahead of print	39
Segall L, et al. Direct renin inhibitors: the dawn of a new era, or just a variation on a theme? <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2007;22:2435–2439	75	Yu Ch, et al. Long-term, high-dosage candesartan suppresses inflammation and injury in chronic kidney disease: non-hemodynamic renal protection. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2007;18:750–759.....	22
Siew ED, et al. Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. <i>Kidney Int</i> 2007;71:146–152.....	13		

PF 2008

Všem čtenářům děkujeme za přízeň v roce 2007 a těšíme se na shledanou v roce 2008.

Redakce