

# POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VI Číslo 2

Duben 2008

## 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. Helena Pikartová

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

Copyright © 2008

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

## OBSAH

- *Perspektivy: Světový den ledvin* ..... 18
- *Ovlivnění kvality života, compliance a mortality časem stráveným  
převozem na dialýzu*..... 19
- *Snížení rizika progresu renální insuficience u pacientů  
s diabetickou nefropatií pyridoxaminem*..... 20
- *Léčba hypertenze snižuje riziko srdečního selhání a cévních mozkových příhod  
i u starších pacientů* ..... 21
- *Role hormonů, cytokinů a proteinů teplotního šoku  
při úbytku svalové hmoty podmíněné věkem* ..... 23
- *Diagnostická kritéria pro proteinovou a energetickou malnutrici  
u nemocných s akutním a chronickým onemocněním ledvin* ..... 24
- *Sirolimus v terapii polycystické choroby jater* ..... 26
- *Proteinurie při léčbě sirolimem u nemocných po transplantaci srdce*..... 27
- *Další úprava Banffské klasifikace*..... 29
- *Hemodialyzovaní nemocní s optimální kontrolou TK mají během dialýzy  
větší riziko hypotenze* ..... 29
- *Ovlivňuje 24hodinová exkrece kyseliny močové vznik močových konkrementů?*..... 31
- *Testové otázky* ..... 32



www.nefrol.cz

Vydávají:

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



  
Česká  
Transplantační  
Společnost  
www.transplant.cz

**D**ne 13. března 2008 se uskutečnil 3. světový den ledvin. Nyní, v nedlouhém časovém odstupu od tohoto data, se nepochybně nabízí vhodná příležitost zamyslet se nad významem a perspektivami Světového dne ledvin.

Koncept každoročně se opakujícího Světového dne ledvin byl poprvé navržen jako *společná iniciativa International Federation of Kidney Foundations a International Society of Nephrology* v roce 2003. O tři roky později, 7. března 2006, se realizoval 1. světový den ledvin. Základním cílem nově koncipovaného Světového dne ledvin bylo upoutat pozornost veřejnosti na problém globální pandemie onemocnění ledvin a s ní spojené morbiditu a mortality vyplývající z mnohonásobně zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Idea Světového dne ledvin se uchytila překvapivě rychle a přešla z úzkého rozsahu nefrologické komunity do dalších oblastí medicíny a posléze i širší veřejnosti jako iniciativa umožňující rozšířit povědomí o významu ledvin a závažnosti onemocnění postihující ledviny. V letošním roce se do akcí spojených s vyhlášením a oslavou 3. světového dne ledvin zapojily organizace z více než 60 zemí světa. V návaznosti na 3. světový den ledvin proběhly screeningové akce, přednášky, tiskové konference a další činnosti zaměřené na zvýšení informovanosti praktických lékařů, pacientů, veřejnosti i orgánů státní správy o významu nemocí ledvin. Na mnoha nefrologických pracovištích a jiných místech bylo možné spatřit plakát vytvořený k příležitosti 3. světového dne ledvin. Jeho název – *Úžasné ledviny* – zdůrazňoval podivuhodnou skutečnost, že ledviny profiltrují a „vyčistí“ každodenně 200 litrů krve. V ČR se v letošním roce iniciativy v rámci oslav 3. světového dne ledvin ujaly především Česká nadace pro nemoci ledvin a Česká nefrologická společnost. Koordinovaným úsilím těchto organizací i mnoha firem působících v nefrologii a za vydatného přispění lokálních organizátorů (nefrologů) proběhly v ČR četné akce zaměřené na screening pacientů s postižením ledvin (např. ve VFN Praha) a na propagaci problematiky onemocnění ledvin (vystoupení v televizi či rozhlas, informace na internetu). Úspěšný průběh 3. světového dne ledvin znamenal určitý mezník jak v měřítku mezinárodním, tak v ČR. Světový den ledvin natrvalo zakotvil v povědomí odborné i obecné veřejnosti jako klíčové datum v kalendáři spojené s tematikou funkce ledvin a nemocí postihujících ledviny. Vytvořil se základ pro dobrou tradici umožňující nefrologům upoutat a soustředit pozornost veřejnosti i spolupracujících zdravotníků na problematiku nemocí ledvin.

Koncept Světového dne ledvin bezprostředně navázal na úsilí vyvinuté v posledních letech s cílem vytvořit jednoduchou, klinicky relevantní *definici pro chronické onemocnění ledvin* (CKD, z angl. chronic kidney disease). Před rokem 2000 takováto konzistentní definice neexistovala. Vytvořením standardizované definice CKD a jejím konsensuálním přijetím na národních a mezinárodní úrovni se výrazně usnadnily možnosti jednotného přístupu k chronickému onemocnění ledvin uplatňujícímu se např. při vytváření doporučených postupů (guidelines). Z původní představy chronických nemocí ledvin, zúžené nezřídka na stavy nezvratného selhání ledvin, se díky stratifikaci nemocných dle výše glomerulární filtrace rozvinula detailněji propracovaná představa, zahrnující nemocné s onemocněním ledvin v různé fázi vývoje nefropatie. Díky vytvoření standardizované definice CKD bylo možno lépe dokumentovat skutečnost, že onemocnění ledvin tvoří velmi

rozsáhlou skupinu onemocnění se závažnými klinickými projevy, které lze léčebně ovlivnit. Třetí světový den ledvin se stal vhodnou příležitostí k ohlédnutí a vyhodnocení dosažených výsledků a ke stanovení strategie pro další období.

*Význam chronických onemocnění ledvin* v globálním měřítku je třeba zasadit do rámce dalších závažných onemocnění ovlivňujících zásadním způsobem mortalitu, morbiditu a ekonomické náklady. V roce 2005 Světová zdravotnická organizace (SZO) zdůraznila nutnost věnovat zvýšené úsilí na zvládnutí chronických nepřenosných onemocnění. Dle řady údajů byly v roce 2005 chronické nemoci odpovědné za 60% (35 milionů) všech úmrtí, k nimž došlo z převážné části (z 80%) v méně či středně rozvinutých zemích. Mezi hlavní chronické nemoci vyskytující se v globálním měřítku, které lze ovlivnit dietními či léčebnými opatřeními, řadila SZO především kardiovaskulární nemoci, nádorová onemocnění, chronické respirační nemoci a diabetes mellitus. Chronická onemocnění ledvin v tomto směru mezi prioritní chronická onemocnění řazena nebyla, ačkoli by si to nepochybně zasloužila svým výskytem, klinickou závažností (dopadem na mortalitu), finančními nároky a v neposlední řadě možností léčebného ovlivnění. Pouze pro připomenutí je třeba uvést některá zásadní fakta:

- chronická onemocnění ledvin různého stupně postihují přes 10% veškeré populace v rozvinutých zemích,
- pouze menší část nemocných s CKD o svém onemocnění ví,
- přítomnost CKD výrazně zvyšuje výskyt kardiovaskulárních příhod a riziko kardiovaskulární mortality,
- na léčbu pokročilých stadií CKD jsou vynakládány mimořádně vysoké finanční prostředky.

Nefrologové by se měli podílet na organizaci screeningových akcí a být v čele iniciativ majících za cíl zkvalitnit péči o nemocné s chronickým onemocněním ledvin. Během 3. světového dne ledvin se v řadě zemí světa i v ČR uskutečnilo množství screeningových akcí zaměřených na odhalení nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Nejčastěji šlo o vyšetření zájemců z řad veřejnosti, kteří si nechali vyšetřit koncentraci kreatininu v krvi nebo hodnotu arteriálního krevního tlaku. V případě abnormálního nálezu bylo osobám s podezřením na postižení ledvin doporučeno další odborné/specializované vyšetření. V současné době nefrologové disponují dvěma jednoduchými testy, jimiž lze prokázat chronické onemocnění ledvin – vyšetření koncentrace kreatininu v krvi (a případně stanovení odhadnuté hodnoty glomerulární filtrace) a vyšetření bílkoviny v moči (případně poměru koncentrací albuminu/kreatininu v moči). Je úkolem nefrologů, aby použití těchto screeningových testů podporovali v rizikových skupinách pacientů (u nemocných s diabetem, hypertenzí, příp. příbuzných osob s CKD apod.) s cílem včasného zachytu chronického onemocnění ledvin. Je také důležité propagovat nutnost trvalé dispenzární péče o nemocné s CKD. Je nepochybné, že zárukou úspěšné realizace těchto aktivit je úzká spolupráce s lékaři v terénu, především s praktickými lékaři. Navázání a rozšíření této vzájemné spolupráce představuje pro nefrology prioritní úkol do budoucna.

Jaké jsou *perspektivy* dalšího, v pořadí 4. světového dne ledvin? Bylo by jistě žádoucí zúročit úspěch 3. světového dne ledvin a navázat

na něj. To lze především tím, že přípravě na Světový den ledvin a propagaci jeho myšlenky bude věnována větší pozornost. Bylo by třeba, aby především nefrologická obec a její reprezentanti oslovili veřejnost zajímavými a propracovanými náměty, vztahujícími se k ledvinám a onemocněním ledvin.

## Ovlivnění kvality života, compliance a mortality časem stráveným převozem na dialýzu

Moist LM, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Saran R, Akiba T, Jacobson SH, Fukuhara S, Mapes DL, Rayner HC, Saito A, Port FK. Travel time to dialysis as a predictor of health-related quality of life, adherence, and mortality: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 51:641–650.

**P**řes pokroky v hemodialyzační (HD) léčbě zůstává kvalita života (HR-QOL z angl. health-related quality of life) u hemodialyzovaných nemocných snížena (Mapes, 2003; Kimmel, 1998). Pouze u některých faktorů HR-QOL (časný záchyt, úprava anémie, cvičení, popř. léčba depresí) lze uvažovat o jejich ovlivnění. U některých recentně publikovaných studií se opakovaně objevuje jedno téma: kvalitu života ovlivňuje čas strávený na HD léčeni a při cestování na něj (Bass, 1999). Transportní zátěž se stala klíčovým faktorem pro vytvoření koncepce geografického přístupu ke zdravotní péči. Od počátku 60. let 20. století, kdy byla HD léčba nejčastěji poskytována na malém počtu HD středisek umístěných mimo akademická pracoviště, došlo postupně k decentralizaci nabídky HD léčby, a v souvislosti s tím také k poklesu času stráveného transportem na HD střediska. Tím se zvýšila dostupnost léčby. V literatuře je pouze velmi málo informací o tom, jak se projevují dopady vzdálenosti a času strávené transportem na kvalitu života, mortalitu a dalších parametrech u pacientů léčených HD léčbou. Cílem této práce je zhodnotit účinek času stráveného cestou na HD středisko na mortalitu, kvalitu života, na dodržování HD léčby, na vynechání HD léčby a na transplantaci. Dále byl sledován vztah mezi časem stráveným transportem a predialyzační péčí některými ukazateli HD léčby.

**Metody:** Pro studii byl použit soubor 20 994 HD pacientů z 307 HD středisek z 12 rozvinutých zemí (USA, Kanada, Austrálie, Francie, Německo a další) zahrnutých do výzkumného programu DOPPS (Dialysis Outcomes and Practices Patterns Study), kteří vyplnili dotazník. Zhruba polovina údajů byla získána z období 1996–2001 (tzv. DOPPS I) a další polovina z období 2002–2004 (tzv. DOPPS II). Doba strávená transportem byla získána ze souboru 88 otázek, tvořících obsah dotazníku. Byla vznesena jednoduchá otázka: „Jak dlouhou dobu vám zabere jednosměrná cesta na hemodialýzu?“ Odpověď měla následující varianty: ≤ 15 minut, 16–30, 31–60 a déle než 60 minut. Odpovědi pacientů na otázky obsažené ve třech kategoriích dotazníku HR-QOL byly použity ke stanovení skóre kategorie duševního stavu, kategorie fyzického stavu a kategorie onemocnění ledvin (čím vyšší skóre, tím lepší HR-QOL). Dodatečně byl do dotazníku zahrnut dotaz „Měly v minulosti transportní problémy za následek zkrácení (resp. vynechání) hemodialýzy?“

**Výsledky:** Z oslovených 28 323 pacientů programu DOPPS jich 25,9 % dotazník nevyplnilo, a nebylo proto do studie zahrnuto. V úvodní fázi analýzy byly porovnány demografické charakteristiky pacientů rozřazených do čtyř podskupin v závislosti na délce

### Literatura

Davis CL, Harmon WE, Himmelfarb J, et al., American Society of Nephrology Public Policy Board. World Kidney Day 2008: think globally, speak locally. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:413–416.

Shah SV, Feehally J. The Third World Kidney Day: looking back and thinking forward. *Nephron Clin Pract* 2008;108:c241–c244.

transportu a těch, kteří odmítli účast ve studii, což byli pacienti významně starší, častěji černošského původu, měli vyšší prevalenci komorbidit, strávili v pravidelném HD režimu kratší dobu, byli méně často zaměstnaní a méně často prodělali transplantaci ledviny. Mezi čtyřmi skupinami pacientů rozřazených podle délky transportu nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly v demografických charakteristikách. Z pohledu jednotlivých států kolísala počet non-responderů od 6,7 % (Itálie) do 33,3 % (USA) ze všech oslovených pacientů. Zastoupení jednotlivých skupin v závislosti na délce transportu bylo následující: skupina 1 (≤ 15 min) – 37,1 %, skupina 2 (16–30 min) – 35,3 %, skupina 3 (31–60 min) – 22,4 % a skupina 4 (> 60 min) – 5,2 %. Podíl nemocných ve skupině 4 (transport > 60 min) kolísala mezi jednotlivými zeměmi od 0,4 % (Německo) do 11,8 % (Španělsko).

**Hodnocení vztahu mezi různými parametry a délkou transportu:**  
**Mortalita** – Po úpravě na různé demografické parametry (včetně komorbidit) byl zjištěn vzestup rizika úmrtí mezi skupinou 1 a skupinou 4 o 20 % (RR 1,2; p = 0,05) ve všech kategoriích. Obdobný trend byl zachován, i pokud byla analýza učiněna s vyloučením sanitních vozů (tj. dopravou jinými prostředky).  
**Hospitalizace, vynechání léčby, transplantace** – Ve srovnání se skupinou 1 byl ve skupině 4 zjištěn nevýznamný vzestup rizika hospitalizace (5 %) a vynechání léčby (10 %) a neutrální účinek na dostupnost transplantace.  
**HR-QOL** – U většiny složek HR-QOL (15/19) bylo možno pozorovat významně nižší skóre (o více než 3 body) u pacientů ve skupině 4 proti pacientům ve skupině 1.  
**Dodržování léčby** – K vynechání či zkrácení léčby docházelo ve všech skupinách rovnoměrně, avšak ve skupině 4 bylo narušení léčby častěji vázáno na transportní důvody.  
**Transportní prostředky** – S vyšším transportním časem významně klesal transport za použití vlastních prostředků, a naopak rostlo využití transportních prostředků zajišťovaných HD zařízeními či sanitními vozy.  
**Predialyzační péče a parametry účinnosti HD léčby** – Kvalita predialyzační péče (např. záchyt nefrologem) a vybrané parametry účinnosti HD léčby (Kt/V, albumin apod.) se mezi skupinami významně nelišily.

**Diskuse:** Výsledky této rozsáhlé mezinárodní studie zdůrazňují význam času stráveného transportem jako důležitého ovlivnitelného faktoru majícího dopad na mortalitu a kvalitu života HD pacientů. Nepotvrdil se původní předpoklad, že delší doba strávená transportem povede k vynechání léčby, a tím přispěje k zvýšené mortalitě. Ačkoli počet nemocných ve všech skupinách, kteří zemřeli v nemocničních zařízeních, byl obdobný, nelze vyloučit, že kvalita a zajištění zdravotní péče v těchto zařízeních se mohla lišit (důsledky pro resuscitační péči). Nižší adherence k léčbě se rovněž mohla uplatnit na zvýšené mortalitě a promítnout do snížené kvality života. Z uvedených důvodů je žádoucí přijmout opatření, která by zajistila optimalizaci transportní zátěže pro HD nemocné.

### ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.**

*V současné době se v rozvinutých státech chronická hemodialyzační léčba stala obecně dostupnou metodou pro všechny nemocné, kteří ji potřebují. Dřívější pocit úzkosti řady nemocných, obávajících se toho,*



aby jim tato metoda byla v případě potřeby skutečně zajištěna, bývá dnes nezřídka vystřídan pocitem určité frustrace, pramenící z poznání, že HD léčba je opravdu chronická, vyžadující od pacienta, aby se natrvalo podřídil unavujícímu stereotypu léčby. Při běžném režimu léčby (3 × 4 hodiny = 12 hodin týdně), k němuž je třeba připočíst čas strávený dopravou na HD středisko a zpět (při jednosměrném transportu trvající 30 minut se týdně jedná o 3 hodiny), je životní rytmus pacientů zásadně ovlivněn léčebným režimem, jehož časová náročnost se blíží náročnosti práce na částečný úvazek. Z řady studií zabývajících se kvalitou života nemocných na HD léčbě anebo jejich vnímáním zátěže, kterou představuje HD léčba, vyjadřují osobní postoje pacientů nejlépe výroky typu: „Cítím, jako by mi to řídilo celý život.“ Časová zátěž vázaná na délku trvání HD léčby + dopravu je tedy faktor, který se mimořádně uplatňuje na negativním vnímání HD léčby pacientem zařazeném do chronického HD léčení a snižuje kvalitu jeho života. Ovlivnit čas strávený HD léčbou v užším slova smyslu (bez započtení času na transport) lze jen velmi obtížně, neboť případné zkrácení by se prokazatelně promítlo do snížené účinnosti HD léčby nebo do zvýšeného výskytu nežádoucích kardiovaskulárních komplikací (hypotenze apod.) (Saran, 2006; Marshall, 2006). Problematice času stráveného dopravou na HD léčbu bylo až dosud věnováno poměrně málo pozornosti, a tím méně možným dopadům délky transportu na morbiditu/mortalitu, případně specifickým dopadům na některé vybrané aspekty HR-QOL. Závěry komentované studie se zdají být poměrně jednoznačné v tom směru, že dlouhá doba transportu (déle než 60 min) je spojena se zřetelně (o 20 %) a statisticky významně zvýšeným rizikem úmrtí proti krátké době transportu (méně nebo rovno 15 min). Studie nedává odpověď na to, zda se jedná o vztah jednoznačně kauzální (delší doba transportu → zvýšené riziko úmrtí), a pokud ano, tak jakými mechanismy by se toto riziko mělo zvyšovat. Okrajově se snad na zvýšené mortalitě mohlo uplatnit odmítání HD léčby, neboť s rostoucí dobou transportu bylo možno sledovat tendenci ke zvyšování rizika vynechání léčby. Zvýšenou mortalitu nebylo možno (snad poněkud překvapivě) jednoznačně přičíst ani snížené adhezenci k léčbě, neboť vynechání (vynechání ≥ 1 léčebného sezení) či zkrácení (nejméně o 10 min) HD léčby bylo vázáno na délku transportu jen nevýznamně. To je v určitém kontrastu se zjištěním, že při obdobném rozsahu dodržení HD léčby (z hlediska vynechání či zkrácení léčebného sezení) v celém souboru HD pacientů se transportní důvody jevíly mimořádně častou příčinou narušení HD režimu u nemocných s nejdelší dobou transportu. V této souvislosti je třeba uvést, že z metodiky komentované studie nevyplyvá, zda se nějakým způsobem hodnotila také doba čekání na transport. Ta se jistě mohla projevit především u nemocných s delší dobou transportu, využívajících podstatně častěji institucionálně zajištěné druhy dopravy. Nemocní, kteří cestují na HD léčbu, mohou být nepochybně vystaveni řadě stresových faktorů a situací, které se umocňují s délkou transportu: stres z čekání na (cizí) dopravní prostředek, zátěž z transportu samotného, obava z možného nedodržení včasného příjezdu na HD středisko, při ukončení HD sezení obava z čekání na zpětnou dopravu a konečně samotný zpětný transport. Pacienti jsou nuceni tyto zátěžové situace překonávat v době, kdy po stránce klinické není jejich stav vyrovnaný (např. před HD léčbou možná přítomnost hyperhydratace, akumulace katabolitů, po HD léčbě hypotenze). Na pacienta může navíc působit frustrujícím dojmem vědomí, že není v jeho silách zajistit většinu faktorů ovlivňujících transport (cizím dopravním prostředkem) tak, aby byl po všech stránkách uspokojivý. Přesnější vyhodnocení klíčových faktorů uplatňujících se na zvýšené mortalitě nemocných z důvodu dlouhé doby transportu si v budoucnu vyžádá specificky zaměřené šetření. Z hlediska poskytovatelů HD léčby je třeba vyvinout další úsilí ke zlepšení transportních podmínek a zkrácení doby transportu (výstavba nových HD středisek, optimalizace transportní služby apod.).

#### Litearatura

- Bass EB, Jenckes MW, Fink NE, et al. Use of focus groups to identify concerns about dialysis Choice Study. *Med Decis Making* 1999;19:287–295.
- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, et al. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:245–254.
- Mapes DL, Lopes AASatayathum S, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2003;64:339–349.
- Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: Associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:1222–1228.
- Marshall MR, Byrne BG, Kerr PG, et al. Associations of hemodialysis dose and session length with mortality risk in Australian and New Zealand patients. *Kidney Int* 2006;69:1229–1236.

## Snížení rizika progresu renální insuficience u pacientů s diabetickou nefropatií pyridoxaminem

Williams ME, Kline Bolton W, Khalifah RG, et al. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27:605–614.

**P**rogresi mikroalbuminurie a renální insuficience u pacientů s diabetem 1. a 2. typu lze v současné době prokazatelně příznivě ovlivnit jen antihypertenzní léčbou založenou na inhibitory ACE nebo antagonistech angiotensinu (Lewis et al., 1993; Brenner et al., 2001; Lewis et al., 2001). Léky přímo ovlivňující poškození ledvin související s dlouhodobou hyperglykemií, ve kterém hraje významnou roli tvorba pokročilých produktů glykace (AGE – advanced glycation end-products), nejsou t.č. k dispozici. Pyridoxamin působí jako inhibitor tvorby AGE z jejich prekursorů (Amadoriho produktů) a jeho účinnost na vývoj diabetických komplikací byla prokázána v experimentálních studiích na krysách (DM 1. typu indukovaný streptozotocinem, db/db myši s DM 2. typu).

Studie fáze II byly zaměřeny na bezpečnost a snášenlivost pyridoxaminu u pacientů s manifestní diabetickou nefropatií, spojení dat ze tří těchto studií umožnilo zhodnotit i vliv léčby pyridoxaminem na renální parametry.

Do studií byli zařazeni pacienti s proteinurií > 300 mg/24 h a sérovou koncentrací kreatininu < 3,5 mg/dl (< 308 μmol/l) diabetickou retinopatií a bez nálezů, které by vedly k podezření na jinou než diabetickou etiologii nefropatie. Zařazení pacientů museli mít glykovaný hemoglobin < 12 % a krevní tlak < 170/100 mmHg. Pacienti mohli být léčeni standardní léčbou diabetu, hypertenze, včetně inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu (sartanů). V jedné ze studií (kreatinin v séru < 2,0 mg/dl, tj. 176 μmol/l) dostávali pacienti pyridoxamin 24 týdnů v dávce 2× denně 50 mg, v druhé dvou studiích dostávali 20 týdnů vyšší dávku 250 mg 2× denně (v jedné studii měli pacienti hodnoty kreatininu < 176 μmol/l, v druhé studii v rozmezí 176–308 μmol/l).

Kromě běžných laboratorních parametrů byla sledována i močová exkrece TGFβ a plazmatické koncentrace dvou pokročilých produktů glykace: carboxymethyllysinu (CML) a carboxyethyllysinu (CEL).

Ve třech hodnocených studiích bylo celkem 212 pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu a manifestní proteinurií randomizováno k léčbě pyridoxaminem (122 pacientů) nebo placebem (90 pacientů). Studii neukončilo 26 pacientů (17 léčených pyridoxaminem a 9 na placebo), část z nich pro nežádoucí účinky, které se vyskytly stejně často u pacientů na placebo či aktivní léčbě. Pacienti na

aktivní léčbě a placebo měli vstupně srovnatelnou kontrolu glykémie, albuminurii i renální funkci. Pacienti léčení pyridoxaminem měli vstupně mírně, ale významně nižší systolický krevní tlak (135 vs. 139,3 mmHg,  $p = 0,037$ ), v průběhu sledování však již rozdíl v systolickém TK mezi pacienty léčenými pyridoxaminem a placebem nebyl významný.

Mezi pacienty léčenými pyridoxaminem a placebem nebyl významný rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků, včetně nežádoucích účinků, které byly přisuzovány léčbě. U pacientů léčených vyšší dávkou pyridoxaminu byl statisticky nevýznamný trend k vyššímu výskytu závažných nežádoucích účinků, zejména kardiovaskulárních příhod a infekcí, i když tyto události autoři studie nevztahovali k léčbě. Čtyři pacienti léčení pyridoxaminem zemřeli (pravděpodobně bez vztahu k terapii – příčinami úmrtí byly: diabetická ketoacidóza, srdeční selhání po aortokoronárním bypasu a náhradě aortální chlopně, pneumonie u pacienta s CHOPN a srdeční zástava u pacienta s preexistující ICHS), ve skupině léčené placebem nezemřel žádný pacient (rozdíl nebyl statisticky významný). Nebyl zjištěn vliv pyridoxaminu na žádný z elektrokardiografických parametrů.

Hodnocení změny sérové koncentrace kreatininu v souboru pacientů ze všech tří studií ukázalo, že u pacientů léčených pyridoxaminem (nižší nebo vyšší dávkou) byl ve srovnání s pacienty na placebo vzestup kreatininu o 48 % nižší, u pacientů s DM 2. typu o 58 % nižší; u pacientů se vstupní hodnotou kreatininu  $> 1,3 \text{ mg/dl}$  ( $114 \mu\text{mol/l}$ ) o 61 % nižší a u diabetiků 2. typu s hodnotou kreatininu  $> 114 \mu\text{mol/l}$  o 73 % nižší ( $9 \mu\text{mol/l}$  vs.  $35 \mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0,0033$ ). U pacientů léčených pyridoxaminem došlo během sledování k poklesu močové exkrece TGF $\beta$ , zatímco u pacientů na placebo močová exkrece TGF $\beta$  stoupla ( $p = 0,049$ ). U pacientů léčených pyridoxaminem nedošlo na rozdíl od pacientů na placebo během sledování k vzestupu plazmatické koncentrace CML a CEL. Pyridoxamin neměl významný vliv na albuminurii.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

(Met)analýza dat ze tří klinických studií fáze II s pyridoxaminem umožnila vedle analýzy bezpečnosti provést i předběžnou analýzu účinnosti této léčby. Léčba pyridoxaminem byla celkově dobře tolerována, trend k vyššímu výskytu závažných nežádoucích účinků a úmrtí u pacientů léčených vyšší dávkou pyridoxaminu (pacientů na aktivní léčbě bylo dvakrát více než pacientů na placebo) byl statisticky nevýznamný, příčiny smrti byly různé a obvyklé v dané populaci a souvisely spíše s existujícími komorbiditami než s léčbou pyridoxaminem, i když jistě i v budoucích studiích bude nutno bezpečnosti léčby pyridoxaminem věnovat zvýšenou pozornost. Elektrokardiografická analýza neprokázala žádný významný vliv pyridoxaminu na srdeční frekvenci nebo AV převod.

Analýza účinnosti naznačuje možný příznivý účinek léčby pyridoxaminem na progresi renální insuficience (zejména u pacientů s diabetem 2. typu a již preexistující chronickou renální insuficiencí). Dostupná data ukazují, že zvýšení dávky pyridoxaminu z  $2 \times 50 \text{ mg}$  na  $2 \times 250 \text{ mg}$  nezvýšilo účinnost této léčby. Důležité je, že renoprotektivní účinek pyridoxaminu bylo možno prokázat i u pacientů léčených inhibitory ACE či blokátory receptorů  $AT_1$  pro angiotensin II (více než 90 % pacientů). Pyridoxamin by tedy mohl mít, jak naznačila i nedávno publikovaná experimentální studie (Zhang et al., 2007), účinek aditivní k účinku inhibitorů ACE. Mechanismus renoprotektivního účinku pyridoxaminu je zřejmě zcela odlišný od účinku inhibitorů ACE či antagonistů angiotensinu. Pyridoxamin zřejmě nemá žádné hemodynamické účinky, neovlivňuje albuminurii, ale snižuje

produkci AGE a renální produkci (močovou exkreci) hlavního fibrogenního cytokinu TGF $\beta$ . Ve studii ACTION I (Bolton et al., 2004), kde byl podáván jiný inhibitor tvorby AGE, pimgedín, po dobu dvou až čtyř let, došlo k poklesu albuminurie až po více než roce léčby. Reparační poškozené glomerulární bazální membrány zřejmě vyžaduje více času. Podávání monoklonální protilátky proti TGF $\beta$  mělo podobně jako léčba pyridoxaminem příznivý vliv na renální funkci, aniž by ovlivnilo albuminurii (Ziyadeh et al., 2000). Konečně jiný antifibrotický lék, pirfenidon, měl příznivý vliv na progresi renální insuficience bez vlivu na krevní tlak či albuminurii (Cho et al., 2007).

V současné době zůstává jediným léčebným postupem, který prokazatelně zpomaluje progresi chronické renální insuficience u pacientů s diabetem 1. a 2. typu podávání inhibitorů ACE a antagonistů angiotensinu. Nadějně studie posledních let ukazují, že by dalším přídatným účinkem s cílem progresi renální insuficience dále zpomalit, event. úplně zastavit mohlo být snížení tvorby AGE a/nebo přímá inhibice mechanismů renální fibrózy. Pyridoxamin je jedním z léčiv, které si určitě zaslouží další zkoušení své účinnosti (i bezpečnosti) v dostatečně velkých studiích fáze III.

## Literatura

- Bolton WK, Catran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32–40.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
- Cho ME, Smith DC, Branton MH, et al. Pirfenidone slows renal function decline in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:906–913.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
- Zheng F, Zeng YJ, Plati AR, et al. Combined AGE inhibition and ACEI decreases the progression of established diabetic nephropathy in B6 db/db mice. *Kidney Int* 2006;70:507–514.
- Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/dg diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8015–8029.

## Léčba hypertenze snižuje riziko srdečního selhání a cévních mozkových příhod i u starších pacientů

Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1998.

Příznivý vliv antihypertenzní léčby na snížení rizika cévních mozkových příhod a srdečního selhání byl přesvědčivě prokázán v různých populacích nemocných a při použití různých antihypertenziv (Neal et al., 2000). Důkazy pro účinnost a bezpečnost léčby hypertenze u osob starších 80 let ale dosud chyběly. Vztah mezi výší krevního tlaku a rizikem cévních mozkových příhod se s rostoucím věkem stává méně významný a u velmi starých lidí byl popsán inverzní vztah mezi výší krevního tlaku a mortalitou (Satish et al., 2001). Pacienti starší 80 let nebyli do většiny prospektivních randomizovaných kontrolovaných studií zařazováni anebo jejich počty byly v těchto studiích příliš malé, aby dovolily jasné závěry ohledně účinnosti antihypertenzní léčby. Metaanalýza zaměřená na tuto věkovou skupinu sice ukázala, že antihypertenzní léčba snižuje riziko cévních mozkových příhod o 36 %, ale na druhé straně také prokázala hraničně statisticky významný (14%) vzestup cel-



kové mortality u léčených pacientů (Gueyffier et al., 1999). K podobným závěrům dospěla i pilotní studie předcházející komentovanou studií HYVET (Bulpitt et al., 2003).

Studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) je tedy první velkou studií antihypertenzní léčby v této věkové skupině. Do studie bylo zařazeno 3 845 pacientů starších 80 let s perzistujícím zvýšením systolického tlaku na  $\geq 160$  mm Hg. Do studie nebyli zařazováni pacienti s akcelerovanou nebo sekundární hypertenzí, krvácivou cévní mozkovou příhodou v posledních šesti měsících, srdečním selháním vyžadujícím antihypertenzní léčbu, demencí, sérovou koncentrací kreatininu  $> 150$   $\mu\text{mol/l}$  a koncentrací draslíku  $< 3,5$  nebo  $> 5,5$  mmol/l. Po zařazení byli pacienti převedeni z aktivní antihypertenzní léčby na dvouměsíční užívání placebo. Pacienti se systolickým krevním tlakem 160–199 mmHg pak byli randomizováni k léčbě indapamidem s prodlouženým uvolňováním (1,5 mg denně) nebo užívání placebo a stratifikováni podle věku (80–89 let a  $> 90$  let). Cílový systolický TK byl  $< 150$  mmHg a cílový diastolický TK byl  $< 80$  mmHg. Pokud nebylo dosaženo cílového krevního tlaku monoterapií, byl přidán perindopril (2 nebo 4 mg) nebo placebo. Potřeba používat další antihypertenziva po dobu delší než tři měsíce vedla k vyřazení z dvojité slepé studie. Ze studie byli také vyřazeni pacienti, kteří měli na maximální studijní medikaci opakovaně (po alespoň dvou týdnech) systolický TK  $> 220$  mmHg a diastolický TK  $> 110$  mmHg.

Primárním sledovaným parametrem byly fatální i nefatální cévní mozkové příhody (součástí tohoto parametru nebyly transitorní ischemické ataky). Sekundárními sledovanými parametry byly celková mortalita, kardiovaskulární mortalita, kardiální mortalita (infarkt myokardu, srdeční selhání, náhlá smrt) a mortalita na CMP. Studie byla předčasně ukončena, když průběžná analýza prokázala významné snížení celkové mortality u pacientů na aktivní léčbě.

Vstupní parametry se u pacientů na placebo a aktivní léčbě nelišily. Průměrný věk pacientů byl 83,5 roku, 60 % pacientů byly ženy, průměrný krevní tlak vsedě byl 173/91 mmHg a vstoje 168/89 mmHg, ortostatickou hypotenzi trpělo 8 % nemocných, izolovanou systolickou hypertenzi mělo 32 % nemocných. Kardiovaskulární onemocnění v anamnéze mělo 12 % nemocných (7 % nemocných bylo po CMP, 3 % po infarktu myokardu, 3 % měla v anamnéze srdeční selhání). Jen 6 % pacientů byli kuřáci, diabetiků bylo 7 %, průměrný BMI byl 24,7, průměrná sérová koncentrace cholesterolu byla 5,3 mmol/l a kreatininu 89  $\mu\text{mol/l}$ .

Střední doba sledování byla 1,8 roku. Na konci druhého roku léčby klesl krevní tlak vsedě v placebové skupině o 14,5/6,8 mmHg a v aktivně léčené skupině o 29,5/12,9 mmHg. Cílový krevní tlak byl dosažen u 19,9 % pacientů na placebo a u 48 % pacientů aktivně léčených.

V aktivně léčené skupině užívalo na konci druhého roku léčby 23,5 % pacientů jen indapamid, 23,9 % indapamid a 2 mg perindoprilu a 49,5 % pacientů indapamid a 4 mg perindoprilu. V placebové větvi bylo 71 % pacientů na kombinaci s (předpokládanou) vyšší dávkou placebo.

V aktivně léčené skupině se vyskytlo 51 a na placebo 69 cévních mozkových příhod, což odpovídá snížení rizika CMP o 30 % ( $p = 0,06$ ). Pro prevenci jedné cévní mozkové příhody bylo tedy třeba léčit 94 pacientů dva roky. Zemřelo 431 pacientů zařazených do studie, aktivní léčba snížila celkovou mortalitu o 21 % ( $p = 0,02$ ), riziko fatální cévní mozkové příhody bylo v aktivní větvi nižší o 39 % ( $p = 0,05$ ), kardiovaskulární mortalita klesla o 23 % ( $p = 0,06$ ) a výskyt fatálního a nefatálního srdečního selhání byl při aktivní léčbě nižší o 64 % ( $p < 0,001$ ). Riziko jakékoli kardiovasku-

lární příhody (kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortalita, infarkt myokardu, srdeční selhání) byl v aktivně léčené skupině nižší o 34 % ( $p < 0,001$ ). Příznivý vliv léčby se začal projevovat již během prvního roku léčby. Všechny tyto účinky byly více a statisticky významně vyjádřeny u pacientů, kteří dodrželi léčebný protokol. Laboratorní parametry (kreatinin, cholesterol, draslík, glykémie) se v obou skupinách během sledování významně nezměnily. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl statisticky vysoce významně vyšší v placebové větvi (448 vs. 358,  $p < 0,001$ ).

## ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

*Výsledky studie HYVET ukazují, že léčba hypertenze indapamidem samotným nebo v kombinaci s 2–4 mg perindoprilu významně snižuje u velmi starých pacientů riziko úmrtí na cévní mozkovou příhodu a celkovou mortalitu. Zatímco snížení rizika CMP potvrzuje závěry předchozích studií (Gueyffier et al., 1999), snížení mortality je nový a nečekaný výsledek.*

*Vztah mezi vyšší krevním tlakem a mortalitou je kontinuální a riziko cévní mozkové příhody dále neklesá teprve při poklesu krevního tlaku pod 115/75 mmHg. Ve studii MRFIT bylo riziko cévní mozkové příhody u pacientů se systolickým krevním tlakem vyšším než 180 mmHg 15krát vyšší než u pacientů s optimálním krevním tlakem (Lewington et al., 2003). Vyšší riziko cévní mozkové příhody u pacientů s vysokým krevním tlakem je přítomno i u starších lidí, ale korelace je ve vyšších věkových skupinách méně strmá. Zatímco u pacientů ve věkové skupině 50–59 let je u pacientů se systolickým krevním tlakem vyšším než 180 mmHg ve srovnání s optimálním krevním tlakem riziko cévní mozkové příhody 16krát vyšší, ve věkové skupině 80–89 let je toto riziko již jen třikrát vyšší.*

*Počet cévních mozkových příhod byl ve studii HYVET podobný jako v jiných studiích (Syst-Eur, Staessen et al., 1997, STOP-Hypertension, Dahlöf et al., 1991), proporce fatálních cévních mozkových příhod byly ale ve studii HYVET (57,5 %) pravděpodobně kvůli vyššímu věku pacientů, který je hlavním prediktorem smrtelnosti na CMP, podstatně vyšší (Syst-Eur – 28,9%, STOP – 18,3%).*

*Významným a ne zcela očekávaným nálezem komentované studie je snížení celkové mortality aktivně léčených pacientů, které je v rozporu s dříve publikovanou metaanalýzou (Gueyffier et al., 1999). Většina pacientů zahrnutých do této starší metaanalýzy byla léčena diuretiky nebo beta-blokátory. Starší pacienti léčení thiazidovými diuretiky mohou mít vyšší riziko hypokalcémie, hyperglykémie i poruch lipidového metabolismu, beta-blokátory jsou u starších pacientů méně účinné. Indapamid je naproti tomu metabolicky neutrální a nezvyšuje riziko hypokalcémie. Je ale také třeba vzít v úvahu, že pacienti zařazení do studie HYVET měli (jak tomu u klinických studií bývá) nižší výskyt cévních mozkových příhod než běžná populace osob starších 80 let. I když je jisté problematické generalizovat výsledky klinických studií na obecnou populaci, naznačuje to ale na druhé straně, že by účinnost léčby (počet pacientů, které je třeba léčit, abychom se vyhnuli jedné CMP) mohla být u běžných pacientů ještě vyšší.*

*Velmi významný je jistě i dopad antihypertenzní léčby na výskyt srdečního selhání, který je v souladu s nízkým rizikem hospitalizace pro srdeční selhání a fatálního srdečního selhání u pacientů léčených kombinací inhibitorů ACE a diuretik ve studii ALLHAT (Davis et al., 2006).*

*Studie HYVET je první prospektivní randomizovaná studie, která ukázala, že antihypertenzní léčba založená na indapamidu, resp. kombinaci indapamidu s perindopilem, snižuje mortalitu i u pacientů starších než 80 let (Kostis, 2008). Výsledky komentované studie otevírají také otázku optimálního cílového krevního tlaku u pacientů*

starších 80 let. Na základě výsledků studie HYVET je zřejmé, že krevní tlak 150/80 mm Hg, který byl v této studii bezpečně dosažen asi u 50 % pacientů, je spojen s významným snížením celkové mortality, výskytu cévních mozkových příhod i srdečního selhání. Není jasné, zda by i pacienti této věkové skupiny profitovaly z poklesu krevního tlaku k nižším hodnotám.

Na základě studie HYVET lze uzavřít, že chceme-li snížit mortalitu a morbiditu velmi starých pacientů, je třeba věnovat pozornost léčbě hypertenze i v této věkové skupině. Kombinace indapamidu a perindoprilu je u těchto pacientů účinná a je také velmi dobře tolerována.

#### Literatura

- Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21:2409–2417.
- Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–1285.
- Davis BR, Piller LB, Cutler JA, et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circulation* 2006;113:2201–2210.
- Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, et al. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793–796.
- Kostis JB. Treating hypertension in the very old. *N Engl J Med* 2008;358:1958–1959.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;356:1955–1964.
- Satish S, Freeman DH, Jr, Ray L, et al. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:367–374.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–764.

## Role hormonů, cytokinů a proteinů teplotního šoku při úbytku svalové hmoty podmíněné věkem

Lee CE, McArdle A, Griffiths RD. The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clinical Nutrition* 2007;26:524–534.

### Rozvoj sarkopenie

Prodlužující se věk přináší též sarkopenii, tj. progresivní úbytek svalové hmoty, ztrátu svalové síly a dynamiky. Zatímco u zdravých osob se objevuje ve věku (biologickém) nad 70 roků, u nemocných s chronickými onemocněními, včetně renálního selhání, je častý i v mladších dekadách. Úbytek svalové hmoty nemocné handicapuje po stránce motorické, ale má negativní vliv i na jejich přežívání. Prevalence závažné sarkopenie se u nemocných nad 60 let pohybuje mezi 13–24 % a u osob starších než 80 let přesahuje 50 %.

Úbytek svalové hmoty má multifaktoriální etiologii, ale přesné mechanismy rozvoje dosud nebyly objasněny. Nepochybně významnou roli hraje úbytek fyzické aktivity, nutriční poruchy, oxidační stres, zánětlivé podněty a změny hormonální. Změny na subcelulární úrovni zahrnují mitochondriální dysfunkce a změnu oxygenace buněk. Vlivy pohlavních hormonů jsou významné a je rozdíl mezi působením estrogenů a testosteronu. Nápadnější pokles svalové hmoty je zjišťován u mužů, kde přistupují další faktory, jako jsou kardiovaskulární komplikace a změny IGF I (insulin-like growth factor I). Naproti tomu u žen je sarkopenie spojena s úbytkem tělesného tuku a sníženou pohybovou aktivitou.

Ve svalu ubývá příčně pruhovaných vláken, které jsou nahrazovány vazivem. Úbytek svalové hmoty je tak spojen s poklesem

svalové síly: při poklesu svalové hmoty o 25–30 % klesá svalová síla o 30–40 % a pokles pokračuje tempem 1–2 % za rok. Mění se i poměr vláken svalu – klesá především počet rychle účinných kontraktálních vláken typu 2 a relativně přibývá vláken s pomalou kontraktilitou.

### Svalová regenerace

Velkou změnu představuje i schopnost svalové regenerace. Po poškození svalu infiltrují do svalu neutrofilní leukocyty, které uvolňují plejádu cytokinů, především TNF $\alpha$  a IL-6, které dále atrahují makrofágy fagocytující poškozené zbytky buněk. Z experimentálních studií je zřejmé, že regenerační schopnost mladého svalu je výrazně vyšší, než je tomu u starých jedinců. Významnou roli zde mohou hrát tzv. satelitní buňky (objevené již v roce 1961) uložené blízko bazální membrány a obklopující každou myofibrilu. V současné době jsou satelitní buňky považovány za myogen-ní kmenové buňky, které se mohou významně podílet na reparaci poškozených a degenerujících svalových vláken. Rozložení satelitních buněk ve svalu není rovnoměrné, obklopují především vlákna typu 1, motorická nervová spojení a kapiláry. Poškozením svalu a invazí makrofágů jsou satelitní buňky aktivovány k proliferaci a přeměně na myofibrily 1. či 2. typu. Nově vzniklá svalová vlákna mají nejprve buněčná jádra umístěna centrálně, a teprve později migrují do periferie. S věkem klesá počet satelitních buněk a klesá jejich profilační schopnost tak, jak se při replikaci zkracují telomery. K úbytku satelitních buněk mohou přispět i změny vnitřního prostředí svalu: úbytek intracelulární vody a posun k acidóze.

### Proteiny teplotního šoku (heat shock protein/hsp)

Název souvisí s jejich objevem při hypotermii. Jedná se o skupinu vazebných proteinů s molekulovou hmotností kolem 70 kD (tzv. hsp 70 family). V nestresové buňce jsou hsp 70 přítomny v nízkých koncentracích jako molekulární chaperony. Při buněčném stresu (hypotermie, oxidační stres, cvičení, změny pH, inkorporace nových aminokyselin do proteinů, virová infekce apod.) koncentrace hsp ve svalu u mladých a dospělých jedinců rychle narůstá. Zvýšení hsp navozuje významné změny v genové expresi vedoucí k remodelaci skeletálního svalu. Tato odpověď je významně oslabena u starých jedinců a deficit dosahuje při experimentálních studiích kolem 44 %. Pravidelné svalové cvičení pokles hsp snižuje.

### Alterovaná cytokinová odpověď ve svalu u starých jedinců

V poslední době se objevily údaje ukazující, že významnou roli jak u lidí vyšších věkových skupin, tak především u chronicky nemocných, mohou hrát v rozvoji sarkopenie proinflamační cytokiny (IL-6, TNF $\alpha$  spolu s růstovým faktorem IGF I). Koncentrace IL-6 se s věkem zvyšuje a byla prokázána korelace mezi vysokou hodnotou IL-6 a sníženou fyzickou aktivitou, poklesem svalové síly a mortalitou. Zvýšená koncentrace IL-6 je zjišťována u obézních nemocných, kuřáků, diabetiků 2. typu a je vztahována ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě. TNF $\alpha$  ovlivňuje rychlý úbytek svalové hmoty a jeho zvýšená koncentrace signalizuje rozvoj svalové atrofie. TNF $\alpha$  stimuluje rozvoj apoptózy a přeměnu svalových fibril na vazivo. Při vazbě TNF $\alpha$  na membránový receptor se aktivuje kaspáza 8 s následnou aktivací kaspázy 3 s nastartováním kaskády myofibrilární apoptózy. Zajímavé bylo zjištění, že energetická restrikce byla schopna zbrzdit tento typ apoptózy.

### Vliv pohlavních hormonů na svalovou hmotu

Není pochyb o tom, že koncentrace estrogenů ovlivňuje metabolismus svalové a tukové tkáně u žen. Pokles svalové hmoty u žen



v menopauze není tak nápadný, nicméně i zde klesá objem svalové hmoty a svalová síla. Dodání estrogenů u mladších žen v předčasné menopauze bylo spojeno se zvýšením fyzické aktivity a svalové síly. Výsledky u starších žen s fyziologickou menopauzou však již nejsou jednoznačné. Snížení koncentrace estrogenů zřejmě vede k aktivaci proinflamačních cytokinů, především IL-6 a TNF $\alpha$ . IL-6 vede k downregulaci IGF I potvrzující vzájemnou biologickou vazbu. Estrogeny ovlivňují i hsp 70 ve svalu, a to tak, že indukce hsp ve svalu po cvičení byla významně vyšší u mužů než u fertilních žen.

Vliv testosteronu a androgenů na svalovou hmotu je dlouho znám. Velké epidemiologické studie potvrzují korelaci mezi koncentracemi androgenů a velikostí svalové hmoty a snížená koncentrace testosteronu byla spojena s úbytkem svalové hmoty, svalové síly i dynamiky. Substituce androgenů vede ke snížení koncentrace TNF $\alpha$ , IL-6 a ke zvýšení IGF I. Dalším mechanismem účinku androgenů je zvýšení počtu proliferujících satelitních buněk, což bylo potvrzeno i u starších mužů.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Úbytek svalové hmoty až výrazná sarkopenie jsou často přítomny u nemocných s chronickým onemocněním ledvin, především léčených hemodialýzou. Částečně se vyskytuje i u nemocných léčených peritoneální dialýzou. Úspěšná transplantace obnoví funkci ledvin včetně metabolické, velmi často je však přírůstek tělesné hmotnosti dán převážně rozvojem tukové tkáně a minimálně svalové hmoty. Bylo prokázáno, že úprava stavu výživy včetně speciální nutriční substituce vede ke zlepšení svalového metabolismu, ale nestačí ke zvětšení objemu svalové hmoty. Velmi významnou roli hraje adekvátní fyzická aktivita zlepšující aerobní metabolismus svalové buňky a snižující nepříznivý vliv uvedených cytokinů. Dialyzační léčba vede k poklesu svalové mRNK pro IGF I. Aerobní cvičení při adekvátním proteino-energetickém příjmu jeho expresi zvyšuje. U malnutričních nemocných aktivita svalových receptorů pro IGF I významně klesá. Velmi zajímavá studie z poslední doby (Honda et al., 2007) z Karolinské univerzity ve Stockholmu ukazuje nález sarkopenie u obézních dialyzovaných nemocných. Velmi záleží na typu obezity a významně rizikovější je obezita viscerálního typu, zvláště u mužů. Obezita spojená převážně s depozicí tuku v podkoží je relativně rizikovější u žen. Řada těchto nemocných však má také větší objem svalové hmoty ve srovnání s nemocnými malnutričními. I proto jsou výsledky přežívání této skupiny nemocných na dialýze lepší.*

*Autoři se ve svém přehledovém článku zabývají jedním z velkých problémů současného prodloužování věku, který se v rozvinutých zemích světa týká až třetiny populace. Cílem většiny studií je najít hlavní příčiny a snažit se tento fyziologický pochod ovlivnit. Analogická situace je u chronicky nemocných včetně nemocných se selháním funkce ledvin. Nemocní jsou výrazně biologicky starší, jsou u nich vystupňovány nepříznivé vlivy proinflamačních cytokinů a uplatňují se i faktory sníženého příjmu potravy či malabsorpce a ztrát nutrientů. Vliv má i úbytek pohlavních hormonů, poruchy složení vnitřního prostředí s metabolickou acidózou a nedostatek adekvátní pravidelné fyzické aktivity.*

## Literatura

- Dirks AJ, Hober T, Marzetti E, et al. Mitochondrial DNA mutations, energy metabolism and apoptosis in aging muscle. *Ageing Res Rev* 2006;5:179–184.
- Honda H, Quereshi AR, Axelson J, et al. Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am J Clin Nutr* 2007;86:633–638.
- Kopple J, Storer T, Casburi R. Impaired exercise capacity and exercise training in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2005;15:44–48.
- Moinuddin I, Lehey DJ. A comparison of aerobic exercise and resistance training in patients with and without chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:83–86.

## Diagnostická kritéria pro proteinovou a energetickou malnutrici u nemocných s akutním a chronickým onemocněním ledvin

Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, Franch H, Guarnieri G, Ikizler TA, Kaysen G, Lindholm B, Massy Z, Mitch W, Pineda E, Stenvinkel P, Treviño-Becerra A, Wanner C. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391–398.

Závěry expertního panelu Mezinárodní společnosti pro výživu a metabolismus u chorob ledvin (ISRNM) konaného během konference ISRNM v Meridě, Mexiko, 16.–19. února 2006.

## Syndromy malnutrice, inflamace, kachexie a úbytku tělesné hmotnosti

Při měření klasickými metodami jsou poruchy metabolismu a výživy zjišťovány v širokém rozmezí u 18–75 % nemocných s různým stupněm snížení renální funkce (CKD 3–5) a při dialyzačním léčení. Zjištěný stav podvýživy je označován jako syndrom uremické malnutrice, uremické (renální) kachexie, proteino-energetické malnutrice, syndrom malnutrice–inflamace–ateroskleróza, malnutričně inflamační (či kachektický) komplex. V posledních pěti letech však bylo opakovaně prokázáno, že k významným příčinám proteino-energetické podvýživy patří zánětlivé procesy. Jednoduchá malnutrice je důsledkem neadekvátní diety (deficit v příjmu proteinů, energie či obojího), komplikovaná malnutrice znamená přítomnost dalších metabolicky nepříznivých faktorů. Někdy se tyto formy označují jako *malnutrice I. typu* (související s nutriční deplecí, nízkou koncentrací albuminu, ale i nízkou koncentrací prozánětlivých cytokinů), která je upravitelná dietní intervencí, a *malnutrice II. typu* spojená s vysokou aktivitou CRP, TNF $\alpha$  a IL-6, která se zlepší až po úpravě zánětlivých procesů. S úbytkem renální funkce se navíc rozvíjí metabolická acidóza, inzulinová rezistence s častou poruchou IGF I. Ačkoli obě formy malnutrice mohou být spojeny s vyšším výskytem mortality, neboť řada nutričních indikátorů je porušena u obou forem (nízká hodnota albuminu a prealbuminu v séru, antropometrické parametry, BMI, úbytek svalové hmoty a tuku), je nepochybné, že malnutrice II. typu skrývá další riziko endoteliální dysfunkce spojené s vyšším výskytem úmrtí na kardio- a cerebrovaskulární komplikace.

## Proteino-energetická malnutrice (podvýživa)

Tento termín odborníci doporučili pro stavy spojené s úbytkem tělesných proteinů jako zdrojů energie (svaly, tuková tkáň). Stav je závažný v tom, že vede ke snížení schopnosti reagovat na metabolický stres. V běžné populaci k němu může vést i striktní omezení v dietě (anorexia nervosa), ale u řady nefrologických nemocných není úbytek tělesné hmotnosti v přímém vztahu k příjmu. Většinou jde o kombinaci více faktorů, někdy i dlouhodobě latentních, které jsou pak aktivovány např. interkurentním horečnatým onemocněním. Prohloubí je metabolická acidóza, která uvolní proteasom-ubiquitinovou dráhu degradace proteinů. Ta dále vede ke zvýšení inzulinové rezistence, hyperglukagonémii a hyperglykémii. Ačkoli se deplece bílkovin a energie může zpočátku vyskytovat i samostatně, v krátké době se aktivující metabolické poruchy pravidelně vedou ke kombinaci obou složek.



## Kachexie

Kachexie znamená vystupňovaný proces metabolického rozvratu spojený s významným úbytkem tělesné hmotnosti. Kachexie bývá většinou spojena s terminální fází katabolizujícího onemocnění. Velmi často jsou dosud aktivovány prozánětlivé cytokiny, CRP a TNFα. Vystupňovaný katabolismus je spojen v počátečních údobích s vysokou koncentrací močoviny v séru při současném, ne však tak markantním zvýšení kreatininu (vysoký katabolický index). V terminálních stádiích se koncentrace močoviny může paradoxně snížit v důsledku kompletní svalové devastace. Panel expertů nedoporučuje užívat pojmu „latentní kachexie“. Pojem kachexie má být určen pouze pro nejtěžší stadia malnutrice s významným úbytkem tělesných tkání.

Vždy se doporučuje spojit pojem malnutrice s příčinou, která k jejímu rozvoji jako hlavní vedla či ji významně komplikuje (uremická malnutrice, proteinová a energetická malnutrice, syndrom malnutrice–inflamace–ateroskleróza).

Malnutrice se může vyskytovat současně jak s podvýživou, tak paradoxně i se zvýšeným příjmem nutrice. Pro její klinický význam je proto klíčové to, zda je spojena s úbytkem tělesných tkání – to je významnější než samotná koncentrace albuminu.

Byl navržen pojem *kidney disease wasting (KDW)*, který stanovuje, že při všech závažných akutních či chronických ledvinových procesech je aktivován katabolismus. Např. při izolovaném akutním poškození ledvin ve fázi Injury či Failure je kalkulovaná potřeba energie k pokrytí nutriční potřeby ve srovnání se zdravými jedinci o 25 % vyšší. Není-li pokryta, je nastartován proces katabolické malnutrice.

## Diagnóza proteino-energetické malnutrice (PEW)

Skupina expertů doporučila čtyři hlavní kategorie k rozpoznání rozvoje PEW:

1. Biochemická kritéria
2. Nízkou tělesnou hmotnost, úbytek celkového tělesného tuku či tělesné hmotnosti
3. Pokles svalové hmoty
4. Nízký příjem bílkovin a energie

Vybrané doporučené hodnoty jsou:

1. Sérová koncentrace albuminu < 38 g/l, koncentrace celkového cholesterolu < 3 mmol/l.
2. BMI < 23 kg/m<sup>2</sup>, pokles tělesné hmotnosti o 5 % během tří měsíců či o 10 % během šesti měsíců, celkový tělesný tuk < 10 % tělesné hmotnosti.
3. Úbytek svalové hmoty během tří měsíců > 5 % či > 10 % během šesti měsíců. Úbytek obvodu paže > 10 % ve srovnání s referenčními hodnotami zdravé populace, úbytek vylučování kreatininu při stabilní renální funkci či vyrovnané dialyzační léčbě.
4. Příklad živin dietou < 0,8 g proteinu/kg TH/den minimálně dva měsíce u dialyzovaných nemocných či < 0,6 g/kg TH/den při chronickém onemocnění ledvin stadií 2–5. Příklad energie < 30 kcal/kg TH/den minimálně dva měsíce.

Zhodnocení dalších faktorů k časné diagnostice PEW pro nemocné s CKD stadia 3–5 a akutním poškozením ledvin (AKI):

Chuť k jídlu, příjem potravy, energetický výdej:

- hodnocení pomocí dotazníků
- výdej energie pomocí nepřímé či přímé kalorimetrie

Tělesná hmotnost, tělesné kompartmenty:

- měření tělesné hmotnosti, ideální tělesná hmotnost, hmotnostně-výškový index

- celkový tělesný dusík
- celkový tělesný draslík
- měření složení těla pomocí DEXA, bioimpedance, podvodního vážení, CT, MRI
- 14 kD fragmenty aktomyosinu
- hodnocení svalových vláken

Laboratorní parametry:

- sérové koncentrace transferinu, močoviny, triglyceridů, bikarbonátů
- leptin, ghrelin, růstový hormon
- CRP, IL-6, TNFα, IL-1, sérový anuloid
- lymfocyty v periferní krvi

Nutriční skórovací systém:

- SGA (speciální bodovací nutriční dotazník v modifikacích)

*Závěr:* Cílem článku je unifikace pojmů užívaných při popisu nutričně-metabolických poruch u nemocných s CKD a AKI. S tím úzce souvisí i stratifikace nutriční podpory a dalších léčebných postupů s ohledem na typ nutričního postižení.

Dosud však nebyly jednoznačně zodpovězeny následující otázky:

1. Vliv nutriční podpory na biochemické a klinické poruchy spojené s PEW.
2. Vliv PEW skórovacího systému na predikci morbidit a mortalit.
3. Vliv pohlaví (věku) na chuť k jídlu, podvýživu, zánětlivé procesy přezívání.
4. Jsou-li léčebné postupy efektivní s ohledem na zlepšení uvedených parametrů, má zlepšení vliv na dlouhodobou prognózu?

Experti uzavírají, že jsou k potvrzení uvedených závěrů nutné další randomizované, kontrolované metabolické studie ve velkých souborech nemocných.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.**

*Sledování nutričního stavu a metabolických poruch u nemocných s chorobami ledvin, a to jak u chronických, tak i akutních stavů, patří k základním požadavkům správného léčebného postupu. Nemocní s chorobami ledvin se mohou snadno dostat do nutričně metabolické dekompenzace, neboť vedle neadekvátního příjmu a ztrát živin se uplatňují i procesy metabolických poruch spojených s porušenou funkcí ledvin (poruchy metabolismu sacharidů, lipidů), abnormality v intracelulárních i sérových koncentracích esenciálních (blavně rozvětvených) i neesenciálních aminokyselin, poruchy minerálů (Na, K, Ca, P, Mg), vitaminů (D, A, E, K, B, C), stopových prvků (železo, zinek, selen, měď), hormonální abnormality (PTH, erythropoetin, renin apod.). Všechny tyto vlivy výrazně zhoršují zátěž při interkurentním onemocnění, stejně jako zvýšený stres, neúměrná fyzická námaha, poruchy resorpce živin z GIT a jejich metabolizace. Jestliže dospělý nemocný člověk s hmotností 70 kg tvoří a denně odbourává kolem 270 g bílkovin, je zřejmé, že i malé zvýšení odbourávání proteinů nad úroveň jejich tvorby vede v dlouhém časovém úseku k závažné proteinové (většinou proteino-energetické) malnutrici. Každá úprava nutričně metabolického stavu vyžaduje stabilizovaný stav s adaptací na dietní úpravu. Při vyrovnaném metabolickém stavu, především úpravě metabolické acidózy, je potřeba proteinů a energie u chronických renálních onemocnění podobná jako u zdravých. Při metabolické dekompenzaci anebo při chronických či akutních zánětlivých stavech ani zvýšený příjem bílkovin*

a energie neupraví deficit výživy a rozvíjí se typická proteino-energetická malnutrice, spojená s vyčerpáním energetických zásob, úbytkem svalové hmotnosti a celkového tuku.

Při hodnocení stavu výživy je nutné odpovědět na dvě základní otázky:

- jaký je dlouhodobý nutriční stav pacienta,
- jaká je aktuální nutričně-metabolická situace, je-li pacient v katabolismu, jaký je jeho stupeň.

V článku jsou pouze okrajově zmíněna tzv. prognostická bodová hodnocení nutričního stavu. Většina z nich hodnotí prognózu nemocných i s ohledem na postižení dalších orgánů a užívá se především v intenzivní medicíně (hodnocení např. dle Mullena, bodová metoda dle Schmoze, Blackburnovo schéma, shluková analýza dle Nazariho, hodnocení dle Sharfa či Apache II–III). Pro diagnózu chronické malnutrice často postačuje správně provedený dotazník SGA (Subjective Global Assessment scoring sheet).

Malnutrice je následek nedostatečného či nekompletního příjmu bílkovin, energie, event. dalších složek výživy. Těžká vystupňovaná malnutrice přechází do kachexie s těžkou devastací tkání organismu. V případě deficitu ostatních jednotlivých složek výživy (stopové prvky, vitamíny apod.) se jedná o karenci.

Relativně častou příčinou malnutrice s degradací tkání je nedostatek energie na buněčné úrovni. Využitelná energie je v organismu uložena ve formě glykogenu a zásobního tuku. Zásoby energie uložené ve formě glykogenu jsou poměrně malé a jsou určeny pro okamžitou dodávku energie. Glykogen je deponován v játrech a kosterních svazech a jeho celkový energetický obsah činí v průměru 8 400 kJ. Toto množství energie spotřebuje hladovějící organismus za jeden den. Maximální množství energetických zásob je tedy uloženo v tukové tkáni, a to v podkožní a viscerální oblasti. U neobézního jedince tvoří tukové zásoby asi 15 kg, což odpovídá energetické zásobě 567 MJ. Teoreticky jde o zásobu energie pro 90 dní hladovění (za předpokladu adekvátního příjmu proteinů, minerálů, vitamínů a ostatních složek výživy). Během katabolismu se využívají jako zdroj energie i bílkoviny. Protože bílkoviny nejsou uloženy v organismu v zásobní formě, ztrácejí se ze struktury, které mají funkční charakter: jde především o svalovou tkáň, ale rovněž se snižuje hmotnost střeva a ostatních vnitřních orgánů. Ztráta více než 30 % tělesných bílkovin může být spojena s významnou poruchou svalové funkce, ventilace a selháním imunitního systému.

### Reakce organismu na nestresové a stresové hladovění

Pokud je organismus během hladovění v relativně vyrovnaném metabolickém stavu (absence interkurentního či chronického zánětlivého onemocnění a nepřiměřené zátěže, tj. malnutrice I. typu dle Stenvinkela), může se rozvinout i u nemocných s chronickým onemocněním ledvin řada adaptačních mechanismů. Jde zejména o pokles energetického výdeje, a to o 10–15 %. Na tom se významně podílí i snížená fyzická aktivita. Po několika dnech pak následuje i pokles energetického výdeje klidového. Pokles klidového energetického výdeje během podvýživy souvisí jak s postupným úbytkem svalové hmoty a atrofií vnitřních orgánů, tak se změnou hormonální situací organismu. Během časné fáze malnutrice dochází k poklesu plazmatické koncentrace inzulínu. Plazmatická koncentrace růstového hormonu stoupá, avšak tvorba somatomedinu v játrech je snížena. To vede k aktivaci glykogenolýzy v játrech, k vzestupu lipolýzy v tukové tkáni a poklesu syntézy bílkovin ve svalu, v podkoží a chrupavce. Během hladovění se glukóza tvoří především v játrech z glukoplastických aminokyselin (především alaninu), laktátu a glycerolu za dodávky energie vznikající oxidací mastných kyselin. Glukóza je rovněž syntetizována v ledvinách, a to zejména z glutaminu a glutamové kyseliny. Při tzv. nestresovém hladovění

dochází k průměrné denní ztrátě 20–30 g bílkovin (100–200 g svalové tkáně) a 160–200 g tuku (200–250 g tukové tkáně).

Při stresové malnutrici (operace, seps, těžké záněty apod.) dochází k systémové aktivaci neurohumorálních mechanismů, které vyústí v poměrně uniformní reakci organismu, jejímž smyslem je zachování cirkulujícího objemu krve, objemu extracelulární tekutiny, obranění poraněných a poškozených tkání a zabránění průniku infekce dále do organismu.

Z metabolického hlediska klesá oxidace mastných kyselin a stoupají nároky na spotřebu glukózy v ischemizovaných periferních tkáních. Glukoneogeneze je výrazně stimulována a obrát glukózy dosahuje 300–400 g/24 h. Kromě laktátu se na zvýšené glukoneogenezi podílí především aminokyseliny uvolňované ze svalové tkáně. V procesu glukoneogeneze je v jaterní tkáni přeměněno na glukózu až 250 g aminokyselin za den (především alaninu svalového původu). Toto množství odpovídá ztrátě 1 kg svalové hmoty. Současně s proteinovým katabolismem ztrácí organismus i značné množství draslíku, fosforu a bořčíku. Výrazné jsou i změny v proteosyntéze. Zvyšuje se obrát viscerálních proteinů, zvyšuje se syntéza bílkovin akutní fáze, klesá proteosyntéza.

### Literatura

- Fouque D, Aparicio M. Eleven reasons to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:383–392.
- Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, et al. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004;17:445–465.
- Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem. *Semin Dial* 2003;16:224–232.
- Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B. Wasting, but not malnutrition predicts cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transpl* 2004;19:2181–2183.

## Sirolimus v terapii polycystické choroby jater

Qian Q, Du H, King BF, Kumar S, Dean PG, Cosio FG, Torres VE. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:613–638.

**P**olycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) je nejčastější dědičné onemocnění ledvin s prevalencí až 1 : 400 narozených. Polycystická choroba jater (PCJ) je nejčastější extrarenální manifestací PCHLAD.

Sirolimus (rapamycin) je makrolidové antimitotikum. Inhibuje růst a proliferaci buněk a zvyšuje apoptózu inhibicí fosfatidylyltyrosinkinázy mTOR, která ovlivňuje fosforylaci různých kináz a fosfatáz, a tím reguluje buněčný cyklus. Sirolimus byl úspěšně použit k redukci objemu renálních cyst na zvířecích modelech (Tao et al., 2005; Wahl et al., 2006).

Uvedená studie retrospektivně porovnává redukci objemu jater u pacientů s polycystickou chorobou ledvin autosomálně dominantního typu po transplantaci štěpu léčených sirolimem nebo tacrolimem (v obou větvích v kombinaci s mykofenolátem a kortikoidy). Objem jater byl hodnocen výpočetní tomografií nebo magnetickou rezonancí. Celkem bylo zahrnuto do studie 16 pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou PCHLAD a pozitivními ultrazvukovými kritérii PCHLAD. Sedm pacientů (2 ženy, 5 mužů) bylo léčeno režimem se sirolimem a 9 pacientů (6 žen, 3 muži) imunosupresivním režimem s tacrolimem. Sirolimus byl podáván v průměru 19,4 měsíců (7–40). Před zahájením imunosupresivní terapie se objem jater mezi oběma skupinami významně nelišil. U pacientů léčených sirolimem došlo ke zmenšení objemu jater ( $-11,85 \pm 0,03\%$ ), zatímco u pacientů léčených tacrolimem se

objem cystických jater zvětšil ( $+14,13 \pm 0,09\%$ ,  $p = 0,009$ ). Dále byla pozorována přímá závislost (ale statisticky nevýznamná) mezi dobou podávání sirolimu a zmenšením objemu jater ( $r = -0,452$ ,  $p = 0,12$ ). Mezi oběma větvemi nebyl významný rozdíl v redukci objemu polycystických ledvin (sirolimová větev:  $14,76 \pm 0,08\%$  – pravá ledvina,  $15,03 \pm 0,08\%$  – levá ledvina versus nesirolimová větev:  $10,9 \pm 0,06\%$  – pravá ledvina,  $9,0 \pm 0,06\%$  – levá ledvina). Dále byla zjištěna výrazná aktivace mTOR a jeho efektorů v epiteliích z jaterních cyst pacientů s polycystickou chorobou ledvin autosomálně dominantního typu.

Zvětšený objem cystických jater nevede ke zhoršení hepatálních funkcí, přesto významně přispívá k morbiditě a mortalitě pacientů s polycystickou chorobou ledvin autosomálně dominantního typu nebo izolovanou polycystickou chorobou jater. Terapeutické režimy obsahující sirolimus vypadají jako velmi nadějná léčebná volba pro pacienty s těžkou polycystózou jater. Redukce objemu jaterních cyst by mohla alespoň u části pacientů s těžkou polycystózou jater zmírnit subjektivní obtíže pacientů plynoucí z velkého objemu polycystických jater a často i polycystických ledvin bez nutnosti použití invazivních chirurgických řešení.

## ■ KOMENTÁŘ MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.

Polycystická choroba jater (PCJ) se nachází u více než 50 % pacientů s polycystickou chorobou ledvin autosomálně dominantního typu do 50 let. Polycystická choroba jater se může vyskytovat i bez cystického postižení ledvin. Za izolovanou polycystickou chorobu jater jsou zodpovědné mutace v genech PRKCSH (kóduje hepatocystin, který působí jako regulační podjednotka glukosidázy II) a Sec63 (reguluje translokaci proteinů v endoplazmatickém retikulu). Mutace v těchto genech byly zjištěny jak u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou ohledně polycystózy jater, tak u pacientů bez pozitivní rodinné anamnézy s těžkou jaterní cystózou (více než 20 cyst na ultrazvuku) (Waanders et al., 2006).

Jaterní cysty vznikají fokální proliferací biliárních kanálků a proliferací peribiliárních žlázek. V další proliferaci cyst se uplatňuje neovaskularizace, poškozená interakce mezi buňkou a extracelulární matrix. Sekrece tekutiny do jaterních cyst je podobně jako u renálních cyst zprostředkována cAMP.

Akutně může u polycystické choroby jater dojít ke krvácení do cyst, ruptuře a infekci cyst. Chronické obtíže pacientů s polycystickou chorobou jater jsou způsobeny masivně zvětšenými polycystickými játry a vedou k břišnímu diskomfortu, bolestem břicha, dušnosti, malnutrici a příznakům plynoucím z portální hypertenze. Tlak na dolní dutou žílu může přispívat k hypotenzi během hemodialýzy. Pacienti s izolovanou polycystickou chorobou jater mají většinou více cyst v masivně zvětšených játrech. Přesto pacienti s polycystickou chorobou jater v rámci polycystické choroby ledvin autosomálně dominantního typu mají těžší průběh onemocnění v důsledku jaterního postižení a dalších extrarenálních projevů PCHLAD (Arrazola et al., 2006; Hoevenaren et al., 2007).

Mezi terapeutická opatření patří invazivní metody, jako aspirace obsahu cyst s následnou sklerotizací, fenestrace cyst, jaterní resekce, selektivní embolizace jaterních arterií a v neposlední řadě transplantace jater (Arnold et al., 2005).

Sirolimus představuje imunosupresivum s antiproliferačními a antifibrotickými účinky. Polycystin-1, genový produkt PKD1 genu, je ve spojení s fosfatidylyltyrosinkinázou mTOR a tuberinem, jehož změny jsou zodpovědné za tuberozní sklerózu. m-TOR ovlivňuje nejen proliferaci buněk, ale i kaspázami zprostředkovanou apoptózu buněk, která je zintenzivněna u PCHLAD (Edelstein et al., 2008).

V uvedené malé retrospektivní studii vedl sirolimus ke zmenšení objemu jater, na rozdíl od tacrolimu, který naopak působil zvětšení objemu cystických jater. Ve větvi léčené tacrolimem bylo více žen, u kterých je popisován těžší průběh polycystické choroby jater, což mohlo mít negativní vliv tacrolimu na objem cyst jater. Na druhou stranu v uvedené studii měli muži v tacrolimové větvi větší objem cystických jater.

Již dříve byl popsán vliv sirolimu na zmenšení nativních cystických ledvin u pacientů s PCHLAD po transplantaci štěpu (Shillingford et al., 2006). Magnetická rezonance jako jediná zobrazovací metoda umožnila hodnocení změn objemu cyst a velikosti ledvin během relativně krátkého časového úseku (Chapman et al., 2008). Ve zmíněné studii bylo však popsáno pouze nevýznamné zmenšení objemu cystických ledvin u pacientů léčených sirolimem ve srovnání s pacienty léčenými tacrolimem. Tento malý rozdíl může být dán malým počtem pacientů ve studii. Dále jsou ledviny vystaveny až účinku metabolitů sirolimu na rozdíl od presystémového působení sirolimu na žlučový epitel. Dále selhané nativní polycystické ledviny mají snížený krevní průtok. Proto je možné, že ke zmenšení objemu polycystických ledvin je nutná vyšší dávka a delší doba podávání sirolimu než k redukci objemu polycystických jater.

Samozřejmě budou nutné další prospektivní studie ohledně podávání sirolimu s větším počtem pacientů s polycystózou jater a ledvin. Nyní probíhá recruitment pacientů s PCHLAD do klinické prospektivní studie se sirolimem ve Švýcarsku.

## Literatura

- Arnold HL, Harrison SA. New advances in evaluation and management of patients with polycystic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2569–2582.
- Arrazola L, Moonka D, Gish RG, et al. Model for end-stage liver disease exception for polycystic liver disease. *Liver Transplantation* 2006;12:S110–111.
- Chapman AB. New insights, treatments, and management strategies for ADPKD: Approaches to testing new treatments in autosomal dominant polycystic kidney disease—insights from CRISP and HALT PKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3; in print.
- Edelstein CL. New insights, treatments and management strategies for ADPKD: Role of mammalian target of rapamycin and caspase inhibitors in polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1000–1011, in print.
- Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, et al. Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver International* 2007; 28(2):264–270.
- Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, et al. The m-TOR pathway is regulated by polycystin-1 and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5466–5471.
- Tao Y, Kim J, Schrier RW, et al. Rapamycin markedly slows disease progression in a rat model of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:46–51.
- Waanders E, te Morsche R, de Man RA, et al. Extensive mutational analysis of PRKCSH and SEC63 broadens the spectrum of polycystic liver disease. *Hum Mutat* 2006;27(8):830.
- Wahl PR, Serra AL, Le Hir M, et al. Inhibitor of mTOR with sirolimus slows disease progression in Han:SPRD rats with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:598–604.

## Proteinurie při léčbě sirolimem u nemocných po transplantaci srdce

Aliabadi AZ, Pobanka E, Seebacher G, Dunkler D, Kammerstätter D, Wolner E, Grimm M, Zuckermann AO. Development of proteinuria after switch to sirolimus-based immunosuppression in long-term cardiac transplant patients. *Am J Transplant* 2008;8:854–861.

Léčba inhibitory kalcineurinu vedla ke zjevnému snížení výskytu akutních rejekcí a po transplantaci vitálních orgánů i k přežití pacientů. Bohužel, významně omezila přežití nemocných po transplantaci srdce tím, že dlouhodobé podávání inhibitorů kalcineurinu vedlo u 4–10 % nemocných ke komplikacím spojeným s nezvratným selháním funkce ledvin. Nemocní po transplantaci srdce léčení hemodialýzou mají 4,5násobně vyšší riziko úmrtí než ostatní dialyzovaní nemocní.



Inhibitory mTOR, sirolimus a everolimus jsou účinná antiproliferační imunosupresiva, která se po transplantaci srdce používají spolu s mykofenolát mofetilem u těch nemocných, kteří mají renální dysfunkci. Na druhé straně, po transplantaci ledviny byl často po změně imunosuprese z inhibitorů kalcineurinu na mTOR inhibitory pozorován vznik proteinurie, v některých případech dokonce nefrotického rázu.

Cílem této studie bylo proto posoudit, zda změna imunosuprese z inhibitorů kalcineurinu na sirolimus u stabilních nemocných v pozdním období po transplantaci srdce vede k vývoji proteinurie a zda je tato spojena s renální dysfunkcí.

Tato prospektivní otevřená monocentrická studie byla provedena ve vídeňském transplantčním centru. Všichni nemocní byli alespoň 12 měsíců po transplantaci srdce. Vstupními kritérii byla renální dysfunkce trvající alespoň šest měsíců definovaná jako  $\text{Cr} > 1,7 \text{ mg/dl}$ , nebo transplantaační vaskulopatie definovaná jako stenóza koronárních tepen  $> 50\%$  vyšetřená angiograficky, nebo pokud se u nich vyskytl kožní nádor. Všichni nemocní měli před změnou imunosuprese snížené dávkování inhibitorů kalcineurinu ( $50\text{--}100 \text{ ng/ml}$ ) spolu s MMF a kortikoidy. Do studie nebyli zahrnuti nemocní, kteří měli závažnou hyperlipidémii léčenou statiny, leukopenii nebo trombocytopenii. Rovněž nemocní s recentní anamnézou rejekce, s renálními cystami, obstrukcí uretry nebo stenózou renální tepny nebyli do studie zahrnuti.

Imunosuprese byla změněna ambulantně během čtyř týdnů. V prvním týdnu obdrželi nemocní sirolimus (Rapamune) v dávce  $3 \text{ mg}$  po čtyřech hodinách po ranní dávce cyklosporinu A, jehož dávka byla snížena o  $50\%$ , dávka MMF a steroidů nebyla změněna. Po týdnu byla dávka sirolimu upravena tak, aby dosáhla  $5\text{--}10 \text{ ng/ml}$ . Po dosažení cílových koncentrací sirolimu byla jeho dávka zvýšena o  $1 \text{ mg}$  a cyklosporin byl vysazen. Všichni nemocní byli léčeni atorvastatinem  $10\text{--}20 \text{ mg/d}$ . Většina nemocných byla léčena inhibitory ACE nebo blokátory receptoru  $\text{AT}_1$  pro angiotensin II (ARB). Nemocní byli sledováni dva roky po verzi na sirolimus.

Od roku 2002 do roku 2005 bylo na sirolimus převedeno 80 nemocných, do analýzy bylo zahrnuto 61 nemocných. Důvodem vyřazení ze sledování byly nežádoucí účinky léčby. Hlavním důvodem pro zařazení do studie byla renální dysfunkce.

Během studie zemřeli tři nemocní (dvakrát pro infekci po zahájení dialyzační léčby) a jednou pro vaskulopatii transplantovaného srdce). U dvou nemocných byla provedena po konverzi endomyokardiální biopsie, která neprokázala známky rejekce.

U většiny nemocných byla léčba sirolimem dobře tolerována. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly gastrointestinální komplikace a lymfedémy. Proteinurie před konverzí byla  $0,13 \text{ g/den}$ , po konverzi za dva roky byla  $0,23 \text{ g/den}$ . U 45 nemocných se proteinurie po změně imunosuprese zvýšila, u šesti zůstala beze změny a u 13 nemocných se proteinurie snížila. Pokud měli nemocní před konverzí proteinurii, došlo po ní k jejímu zhoršení. U čtyř nemocných s negativní anamnézou se po konverzi objevila závažná proteinurie. Ta se u nemocných objevila průměrně po 10 měsících. Nejvíce se proteinurie zvýraznila u nemocných, kteří nebyli léčeni inhibitory ACE/ARB. Renální funkce se během studie dramaticky nezměnila s výjimkou nemocných, u nichž se objevila závažná proteinurie definovaná jako  $> 1 \text{ g/den}$ .

Tato studie tak ukázala, že nemocní po transplantaci srdce, kteří nevyvíjí proteinurii, profitují z konverze imunosupresivní léčby z cyklosporinu na sirolimus.

## ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Renální dysfunkce po transplantaci jiných orgánů než ledvin představuje závažný problém klinické transplantologie, který má obtížné řešení. Je nepochybně spojena s dlouhodobou léčbou cyklosporinem A. Jeho vysazení z léčby může být nebezpečné, protože případná rejekce vede k úmrtí nemocných. Po transplantaci ledviny je situace v tomto aspektu pro ošetřující lékaře jednodušší. Především po transplantaci srdce se již dlouhodobě u nemocných s progresivní nefropatií zkouší převod na léčbu sirolimem. Sirolimus je účinné imunosupresivum s antiproliferačními a vaskuloprotektivními účinky. Protože nemá nefrotoxické účinky jako cyklosporin A anebo tacrolimus, v řadě transplantaačních center se v případě renální dysfunkce používá jako jejich alternativa. Jedním z nežádoucích účinků sirolimu je vznik proteinurie. Po transplantaci ledviny je velmi obtížné tento fenomén studovat, protože proteinurie vyjadřuje strukturální poškození, k němuž ale může dojít různým způsobem, nejčastěji rejekcí. Na druhou stranu po transplantaci srdce nejsou ledviny primárně poškozeny jinak než cyklosporinem, a proto tito nemocní představují ideální populaci pro studium sirolimem indukované proteinurie.*

*Dlouhou dobu nebyl znám důvod, proč při léčbě sirolimem k proteinurii dochází. První deskriptivní studie popisovaly glomerulární poškození. Posléze bylo do klinické praxe přijato doporučení o nevhodnosti převádění nemocných s již existující proteinurií anebo závažnou renální dysfunkcí. Přesto i u některých z těchto nemocných dojde po převodu k významnému zvýšení proteinurie. U nich se pak doporučuje zpětný převod na léčbu cyklosporinem A.*

*Recentně se ukazuje, že jsou to právě antiproliferační účinky sirolimu, které odpovídají za vznik takových změn, které jsou spojené s proteinurií. V experimentálním modelu bylo prokázáno, že léčba everolimem vede k prokazatelnému snížení exprese (genů i proteinů) pro růstový faktor endotelu cév (VEGF) (Vogelbacher et al., 2007). Zcela recentně bylo u nemocných in vivo prokázáno, že zablokováním angiogeneze VEGF specifickou monoklonální protilátkou (bevacizumabem pro léčbu pokročilých tumorů) dojde k poškození mikrovaskulatury glomerulu trombotickou mikroangiopatií. Autoři pak v experimentálním modelu prokázali, že za tuto komplikaci může lokální porucha novotvorby cév zprostředkovaná VEGF (Eremina et al., 2008). Sirolimus má kromě obecně antiproliferačních účinků i schopnost blokovat angiogenezi řízenou růstovými faktory, včetně VEGF (Laschke et al., 2006). Ukazuje se, že právě porucha přirozené obměny glomerulárního endotelu je odpovědná za vznik experimentální glomerulonefritidy (Daniel et al., 2007).*

*V komentované studii se u nemocných po transplantaci srdce imunosupresivní léčba u většiny pacientů s již sníženou funkcí ledvin změnila. Je tak možno usuzovat, že v případě porušené renální architektury neumožní léčba sirolimem přirozenou obměnu glomerulárního endotelu, což se může projevit proteinurií. Na druhou stranu význam takto vzniklé proteinurie není zcela jasný. Každopádně platí základní nefrologická doporučení – všichni nemocní s proteinurií musejí být léčeni inhibitory systému RAS a rovněž není vhodné převádět na léčbu sirolimem nemocné se závažnou renální dysfunkcí (kreatinin  $200 \mu\text{mol/l}$ ) a/nebo s proteinurií ( $> 1 \text{ g/den}$ ).*

## Literatura

- Daniel C, Amann K, Hohenstein B, et al. Thrombospondin 2 functions as an endogenous regulator of angiogenesis and inflammation in experimental glomerulonephritis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2007 Mar;18(3):788–798.
- Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008 Mar 13;358(11):1129–1136.
- Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, et al. Rapamycin induces regression of endometrial lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol* 2006;149:137–144.
- Vogelbacher R, Wittmann S, Braun A, et al. The mTOR inhibitor everolimus induces proteinuria and renal deterioration in the remnant kidney model in the rat. *Transplantation* 2007;84:1492–1499.

## Další úprava Banffské klasifikace

Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Grotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickleleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008 Apr;8(4):753–760.

**V**e dnech 23.–29. 6. 2007 se ve španělské La Coruně setkala 235 patologů, kliniků a vědců s cílem prodiskutovat dosud nevyjasněné otázky spojené s hodnocením biopsií transplantovaných ledvin. Účastníci se shodli v doporučení ověřovat v každé biopsii štěpu přítomnost C4d. Nová klasifikace tak obsahuje skórování peritubulární kapilaritidy na C4d0-3, kdy C4d0 znamená negativní barvení, C4d1 minimální barvení v rozsahu do 10 % v kůře a/nebo ve dřeni. C4d2 představuje fokální pozitivní barvení v rozsahu 10–50 % a C4d3 difúzní pozitivní barvení ve více než 50 % vzorku. Protože je C4d pozitivní barvení zachyceno u 2–26 % protokolárních biopsií s normální renální funkcí, je jasné, že jen samotná přítomnost C4d nemusí být spojena s přítomností s prokazatelným patologickým nálezem. Na druhou stranu mají tito nemocní větší riziko ztráty štěpu, a proto se u nich zvyšovaly dávky imunosupresiv. Protokolární biopsie se staly rutinní metodou v řadě transplantáčních center. Mimo jiné se zjistilo, že v biopsiích nulté hodiny bývají v polovině případů přítomné cévní změny (intimální fibroelastóza nebo arteriolární hyalinóza) a u 18 % případů je popisováno fibrózní intimální ztlustění (cv2), tyto změny byly pozorovány i u ledvin odebraných od žijících dárců a korelovaly s věkem dárce. Tyto změny byly spojeny s vyššími koncentracemi kreatininu ve 3. a v 6. měsíci po transplantaci ledviny. Podobně se ukazuje, že přítomnost nespecifické zánětlivé infiltrace a intersticiální fibrózy a tubulární atrofie (IF/TA) je spojena s rizikem ztráty štěpu. Z ročních protokolárních biopsií vyplývá, že rekurence glomerulonefritidy je přítomna u 1,6 %, 9 % biopsií ukazuje na glomerulární poškození, zatímco 3 % na FSGS vzniklou *de novo* a u 3,8 % byla popsána transplantáční glomerulopatie. Ta byla popsána po pěti letech u 20 % případů. Transplantáční glomerulopatie je spojena s přítomností protilátek proti HLA antigenům druhé třídy. Každý druhý pacient s akutní humorní rejekcí vyvine tuto změnu bez ohledu na léčbu. Rovněž byla diskutována užitečnost vyšetření transkriptomu (expresí jednotlivých genů) v biopsiích. Protože analýza výsledků celogenomového přístupu z microarray analýz je obtížná a je navíc zatížena chybami, P. Halloran i ostatní doporučili vyšetřovat exprese cytokinů metodou PCR. Na druhou stranu, tyto metody vyžadují jednotu v metodách analytických i statistických.

### Změny v Banffské klasifikaci z roku 2007

První z přijatých změn je klasifikace změn peritubulárních kapilár. Biopsie s méně než 10 % peritubulárních kapilár v kůře se zánětlivými buňkami jsou hodnoceny jako ptc0, ptc1 představuje > 10 % peritubulární kapilaritidy s maximálně 3–4 zánětlivými buňkami v lumen, ptc2 s 5–10 zánětlivými buňkami a ptc3 s více než 10 buňkami v lumen cév.

Druhou změnou je skórování barvení C4d. Jak již bylo uvedeno v předchozím textu, rozlišuje se nyní toto barvení na C4d0-3 od negativního barvení, minimálního nálezu, fokálního a difúzního barvení. Nově byl do klasifikace zaveden termín „C4d depozice bez morfologického průkazu aktivní rejekce“ ve skupině změn zprostředkovaných protilátkami. Podmínkou této diagnózy je přítomnost fixace komplementu (C4d+) v peritubulárních kapilá-

rách a absence histologických známek akutní a chronické rejekce při absenci glomerulitidy (g0), transplantáční glomerulopatie (cg0), změn v peritubulárních kapilárách (ptc0) a chybění reduplikace bazální membrány peritubulárních kapilár a při chybění dárceovsky specifických protilátek.

Další změnou bylo skórování biopsií nulté hodiny. Banffská klasifikace doporučuje hodnotit tyto biopsie podle stejných kritérií jako potransplantační biopsie. Klasifikace rovněž doporučuje po následující dva roky hodnotit celkový intersticiální zánět (ti), ti0 představuje zánět v intersticiu v méně než 10 %, ti1 v 10–25 %, ti2 v 26–50 % a ti3 pak zánět ve více než 50 % parenchymu.

Banffská klasifikace selhává v reproduibilitě hodnocení toxických změn kalcineurinových inhibitorů. Proto zmíněná klasifikace navrhuje alternativní hodnocení arteriolární hyalinózy, které by mohlo být přijato při její příští změně.

### ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Banffská klasifikace představuje základní nástroj hodnocení biopsií transplantovaných ledvin, a proto má být známa všem nefrologům, kteří se zabývají transplantáční problematikou. Změny Banffské klasifikace z roku 2005 byly publikovány teprve vloni (Solez K et al., 2007) a čtenáři Postgraduální nefrologie s těmito změnami byli neprodlené seznámeni. Další změny v klasifikaci byly velmi rychle publikovány v posledním čísle American Journal of Transplantation. Hlavní změnou je další rozpracování hodnocení humorních (protilátkami zprostředkovaných) rejekcí, jimž je v klinice věnována velká pozornost, a to proto, že její chronické formy jsou v delším odstupu po transplantaci často příčinou selhání transplantované ledviny. Zavedení kategorie C4d pozitivních nálezů bez prokazatelné rejekce je významná zvláště pro budoucí prospektivní studie; v současnosti totiž není jasné, zda opravdu představují rizikový faktor pro selhání štěpu, či nikoli. Hlavní poselství této klasifikace je ukryto v komentářích. Její autoři volají po zavedení jednotných standardů analýzy a interpretaci transkriptomu či expresních analýz jednotlivých zánětlivých mediátorů. Využití těchto nových technik zřejmě umožní lépe se vyjádřit k prognóze štěpu, a nakonec i k pochopení patogeneze jednotlivých patologií transplantované ledviny.*

*Banffská klasifikace sama o sobě není samospasitelná. Z její správné klinické interpretace mohou profitovat nemocní tím, že jsou adekvátně léčeni. Kromě vzdělaných (a vzdělávajících se) kliniků je v transplantáčních centrech nutná i přítomnost vzdělaných (a vzdělávajících se) nefropatologů. Jedině tak je možno zajistit, že se překotný vývoj v transplantáční nefrologii a v transplantáční patologii odrazí ve z kvalitnější péči o naše nemocné.*

### Literatura

Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE, et al. Banff '05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy („CAN“). *Am J Transplant* 2007;7:518–526.

## Hemodialyzovaní nemocní s optimální kontrolou TK mají během dialýzy větší riziko hypotenze

Davenport A, Cox C, Thuraishingham R on behalf of the Pan Thames Renal Audit Group. Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. *Kidney Int* 2008;73:759–764.

**A**sociace mezi arteriální hypertenzí a úmrtím na kardiovaskulární onemocnění (KVO) je v běžné populaci dobře známa.



V poslední době se jako přesnější rizikový faktor používá hodnota pulsního tlaku (tj. rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem). Relativní riziko úmrtí na srdeční či mozkovou příhodu u nekontrolované hypertenze je vyšší u mladších jedinců, nicméně absolutní riziko stoupá s věkem. U hemodialyzovaných (HD) pacientů zůstávají KVO nejčastější příčinou úmrtí, ale pokud jde o hypertenzi, zde již tato závislost není tak jednoznačná. Například ve studii prováděné u HD nemocných v Japonsku nebyla prokázána asociace mezi závažností hypertenze a srdečními příhodami či ikty, i když na druhou stranu bylo zjištěno, že systolický TK > 180 mm Hg je jednoznačně spojen s vyšším rizikem krvácení do mozku (Kawamura et al, 1998). Řada prací také ukazuje, že incidence lakunárních infarktů, způsobených těžkou hypertenzí, je u dialyzované populace velmi vysoká, aniž by během života byla doprovázena klinickými symptomy.

Na druhé straně je dobrá kontrola hypertenze u dialyzovaných nemocných jednou z mála možných intervencí, jak snížit rizikové faktory KVO a smrti. Vztah mezi hodnotou TK a rizikem má tvar křivky „J“, tedy velmi nízké a naopak velmi vysoké hodnoty TK představují nejvyšší riziko pro KVO. Na základě těchto skutečností si ve Velké Británii nefrologická společnost vytvořila dokument, doporučující cílové pre- a post-dialyzační hodnoty TK u hemodialyzovaných. Před hemodialýzou by hodnoty TK neměly přesáhnout 140/90 mm Hg a po HD 130/80 mm Hg. Jelikož nemocní, kteří dosahují těchto hodnot TK by mohli mít větší hypotenzi během HD, iniciovali autoři tohoto článku tzv. audit, kde zkoumali vliv pre- a post-dialyzačních hodnot TK na riziko výskytu intradialyzační hypotenze.

Do studie bylo zahrnuto 2 628 HD nemocných z dialyzačních středisek v nemocnicích (13 center, 1 180 pacientů) a satelitech (30 center, 1 448 pacientů), všechna lokalizovaná v širším regionu Londýna. Nemocní museli být dialyzováni třikrát týdně a déle než 90 dní celkem. Výskyt hypotenze se sledoval po dobu jednoho týdne, tedy během tří dialyzačních sezení; 60,5 % bylo mužů, bělošská populace byla zastoupena ve 49 %, asijská ve 24 % a černochů bylo 23 %. Medián věku byl 61,2 let, diabetiků bylo v celém souboru 32 %, 60 % nemocných mělo AVF, 31 % permcath (trvalý cévní přístup). Dialýza byla vždy čtyřhodinová, u všech bikarbonátová. Kromě dvou center se používaly polysulfonové membrány. Profilace sodíku se prováděla dle zvyklostí daného střediska a řada z nich také jako prevenci hypotenze aplikovala „studenou“ dialýzu. TK a hmotnost se měřily vždy před dialýzou a po ní. Jako intradialyzační hypotenze byl definován náhlý pokles TK, který si vyžádal intravenózní podání fyziologického roztoku.

Průměrný pre-dialyzační TK byl  $146,9 \pm 23,6/88,2 \pm 13,1$  mm Hg. Doporučených cílových hodnot pre-dialyzačního TK dosáhlo jen 36 % nemocných. Průměrný post-dialyzační TK byl  $134,5 \pm 28,2/72,3 \pm 12,8$  mm Hg. Doporučených cílových hodnot post-dialyzačního TK dosáhlo 42 % nemocných. Obou cílových hodnot TK dosáhlo jen 26 % pacientů. Menší centra měla větší úspěšnost v dosahování pre-dialyzačních doporučených hodnot TK ( $p = 0,018$ ), v post-dialyzačních hodnotách ani v obou TK nebyl rozdíl mezi centry pozorován. Antihypertenzní medikaci užívalo 70 % nemocných a u 57 % se zjistilo, že měli instrukce tyto léky před dialýzou neužívat (z důvodu prevence hypotenze). Nebyla nalezena žádná korelace mezi procentem nemocných, kteří užívali antihypertenzní medikaci a procentem těch, kteří dosáhli doporučených pre- i post-dialyzačních hodnot TK. Naopak poměrně významná souvislost byla nalezena mezi těmi, kteří neužívali antihypertenzní terapii a cílovými hodnotami post-dialyzačních TK ( $p = 0,003$ ).

Hypotenze se během dialýzy vyskytla celkem u 7 % pacientů s variabilitou 4–13 % mezi centry. Nejméně jednu epizodu hypotenze mělo 15 % nemocných a 2 % nemocných měla hypotenzi během každé dialýzy. Byla nalezena významná korelace mezi výskytem intradialyzační hypotenze v daných centrech a dosažením cílových post-dialyzačních TK ( $p = 0,003$ ). Tento vztah nebyl prokázán u pre-dialyzačních TK. Klinicky symptomatická hypotenze se vyskytovala častěji u nemocných, kteří neužívali antihypertenzní medikaci v porovnání s těmi, kteří ji užívali (21 vs. 13 %,  $p < 0,001$ ). To může být do značné míry ovlivněno tím, že nemocní, kteří se léčí pro hypertenzi, léky před dialýzou neberou, a tudíž se snižuje riziko intradialyzační hypotenze. Dle očekávání se ukázalo, že intradialyzační hypotenze se častěji vyskytla u nemocných s vyššími váhovými přírůstky, a tím větší ultrafiltrací (2,42 vs. 2,1 kg), což byl v přepočtu na suchou váhu signifikantní rozdíl (3,2 vs. 2,8 %,  $p < 0,0001$ ).

Závěrem lze tedy konstatovat, že nemocní s pre- a post-dialyzačními hodnotami TK blížícími se doporučeným hodnotám mají vyšší riziko vzniku intradialyzační hypotenze než ostatní pacienti.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*Jak bylo již zmíněno v úvodu tohoto článku, není riziko hypertenze u dialyzovaných nemocných tak striktně provázáno se zvýšením mortality jako v obecné populaci. Některé práce ukazují, že se mortalita zvyšuje teprve se vzestupem TK nad 160/90 mm Hg (Mazzuchi et al, 2000), jiné uvádějí dokonce hodnoty systolického TK > 180 mm Hg (Zager et al., 1998). Současné také existují data z registru dialyzovaných v USA, která ukazují na negativní vliv nízkého pre-dialyzačního TK na celkovou mortalitu a na to, že jakékoli hodnoty hypertenze mortalitu neovlivňují, ale mají nepříznivý vliv na riziko výskytu cévních mozkových příhod (Port et al, 1999).*

*Mezi problémové body v dané studii lze zařadit fakt, že profilace sodíku během dialýzy se prováděla jen na některých centrech a metodika nebyla srovnatelná. Rovněž jen některá centra předepisovala u nemocných tzv. „studenou dialýzu“ (což nebylo přesněji definováno, ale lze předpokládat teploty dialyzačního roztoku mezi 35,5 či dokonce 35,0 °C). Nebyla zmíněna možnost či aplikace tzv. izotermické dialýzy, která by měla být spojena s poměrně velkou kardiovaskulární stabilitou. Navíc lze předpokládat, že řada těchto opatření byla prováděna spíše u nemocných s větším rizikem hypotenze, a tudíž celkový výskyt hypotenzních epizod během sledování mohl být výrazně snížen.*

*Otázkou je, proč jen 36 % nemocných ve studii dosáhlo cílových pre-dialyzačních hodnot TK. Vysvětlení je možná dané tím, že většina lékařů považuje za důležitější hodnoty TK po dialýze a pre-dialyzační tlaky nepovažuje za tak důležité (tomu by nasvědčoval i fakt, že se zvýšenou mortalitou koreluje post-dialyzační TK, a nikoli pre-dialyzační TK). Navíc tlak před dialýzou významně koresponduje s váhovým přírůstkem, a tedy požadovanou ultrafiltrací během HD. Na druhou stranu, požadovaného post-dialyzačního TK dosáhlo jen o něco více nemocných (42 %). Pokud jde o typ antihypertenziva, cílových hodnot TK častěji dosahovali nemocní léčení inhibitory ACE či sartany v porovnání s těmi, kteří byli léčeni jinými antihypertenzivy (tento trend ale nebyl statisticky signifikantní).*

*Jak se dalo očekávat, výskyt intradialyzační hypotenze ovlivnila nejvíce velikost ultrafiltrace během HD a pre-dialyzační hodnoty TK. Zajímavý je ale závěr, že užití antihypertenzní medikace před dialýzou výskyt intradialyzační hypotenze neovlivňovalo.*

*Studie celkově ukázala, že kontrola TK není u dialyzovaných nemocných v daném regionu příliš uspokojivá a je jistě důvodem*



*k určitým změnám. Nepochybně je ovlivněna centrem a jeho zvyklostmi, ale do značné míry i složením nemocných (obtížněji dosahovaly cílových hodnot TK větší nemocniční centra, kde bylo i více polymorbidních nemocných). Ve světle znalostí z našich dialyzačních středisek se domnívám, že výsledky se nebudou příliš lišit od těch z Velké Británie. Otázkou ale je, zda takto nastavené cílové hodnoty pre- a post-dialyzačních TK nejsou příliš striktní, zejména pokud jde o hodnoty před hemodialýzou, kde nejsou k dispozici „silná“ data proto, aby jich bylo dosahováno. K posouzení potřebnosti dodržovat doporučené cílové hodnoty by ale asi bylo vhodné provést větší a dlouhodobější studie.*

#### Literatura

- Kawamura T, Fijimoto S, Hisanga S, et al. Incidence, outcome and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance haemodialysis. *Am J Kid Dis* 1998;31:991–996.
- Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in haemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000;58:2147–2154.
- Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:507–517.
- Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. „U“ curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 1998;54:561–569.

## Ovlivňuje 24hodinová exkrece kyseliny močové vznik močových konkrementů?

Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008;73:489–496.

**V** detekci rizikových faktorů nefrolitiázy stále hraje klíčovou roli 24hodinový sběr moči. Pro vznik kalciumoxalátové nefrolitiázy se za rizikové faktory považuje zvýšená exkrece kalcia a oxalátů do moči, naopak protektivně působí větší diuréza a vyšší hladiny citrátů v moči. Po řadu let se v některých menších pracích uvádělo, že hyperurikosurie je důležitým rizikovým faktorem pro vznik kalciumoxalátové litiázy (Coe, 1978). Přesný mechanismus působení ale nebyl znám. Ukázalo se, že u nemocných s kalciumoxalátovou litiázou byla recidiva výskytu konkrementů až o 50 % menší, pokud byli léčeni alopurinolem (Ettinger et al, 1986).

Autoři komentovaného článku publikovali v dřívější době ale opačné pozorování, a sice, že riziko tvorby kalciumoxalátových konkrementů klesá se stoupající koncentrací kyseliny močové v moči, a to pouze u mužů. Tato studie byla provedena u více než 1 000 pacientů. K potvrzení svých závěrů se rozhodli uspořádat studii s větším počtem nemocných a kontrol, aby bylo dosaženo dostatečné statistické spolehlivosti.

Do studie bylo zařazeno celkem 3 350 účastníků, z toho bylo 2 237 nemocných s tvorbou kalciumoxalátových konkrementů a 1 113 kontrol. Účastníci studie podstoupili 24hodinový sběr moči (někteří dokonce dvakrát) a byla sledována celá řada faktorů, které by mohly ovlivňovat vznik konkrementů. Data byla získávána ze tří velkých studií (Nurses' Health Study I a II – zahrnovaly pouze ženy a Health Professional Follow-up Study – zahrnovala pouze muže). Účastníci studií byli nejprve osloveni korespondenčně pomocí dotazníků a ti, kteří měli pozitivní anamnézu nefrolitiázy, byli následně požádáni o možnost přístupu do jejich zdravotní dokumentace a dále o sběr moči/24 hodin. Ze studie byli vyloučeni nemocní starší 70 (resp. 75 let) a nemocní s anamnézou karcinomu a kardiovaskulárních onemocnění. Kontrolní skupina bez anamnézy litiázy byla shodná co do zastoupení mužů či žen, věku a dalších faktorů. Jediným rozdílem byl nižší BMI u kontrolní skupiny (o 2,2 kg/m<sup>2</sup>) v porovnání se skupinou s litiázou. Ze studie

byli vyřazeni ti nemocní, u nichž byl ve sběru moči za 24 h odpad kreatininu < 600 mg u žen a < 800 mg u mužů (zde se předpokládá nekompletní sběr). Dále byli vyřazeni ti, u nichž se odpad kreatininu v moči ve druhém sběru lišil o více než 30 % oproti sběru prvnímu. Allopurinol užívalo jen 1,5 % všech pacientů s litiázou.

Výsledky měření byly do značné míry překvapující a podpořily předcházející pozorování autorů. Odpady kyseliny močové ve všech třech studiích nebyly u nemocných s litiázou vyšší v porovnání s kontrolami bez litiázy. Odpady kyseliny močové ale úzce korelovaly s odpady kreatininu, fosfátů a sodíku do moči ( $p < 0,001$ ). Korelace mezi odpady kyseliny močové a oxaláty byla větší u mužů než u žen ( $r = 0,42$ – $0,50$  vs.  $r = 0,30$ – $0,40$ ). Korelace mezi odpady kyseliny močové a kalcia byla u všech skupin nemocných nesignifikantní. Korelace mezi výskytem litiázy a koncentrací kyseliny močové v moči nebyla prokázána za předpokladu, že se vztahovala pouze k prvnímu sběru moči a ke všem pacientům dohromady. Pokud se ale nemocní s litiázou stratifikovali podle věku a pohlaví (a použily se oba sběry moči), ukázalo se, že je zde inverzní asociace mezi koncentrací kyseliny močové a tvorbou konkrementů u mužů a v mladších věkových skupinách žen; tedy čím nižší je odpad kyseliny močové do moči, tím je větší pravděpodobnost vzniku kalciumoxalátové litiázy ( $p < 0,001$ ). Relativní riziko vzniku litiázy u mladších žen, které mají exkreci kyseliny močové > 800 mg/den, je 0,16 v porovnání s těmi, které mají denní exkrezi < 400 mg/den, u mužů je ještě menší (RR 0,01). U starších žen tato korelace prokázána nebyla. Nebyla prokázána korelace mezi pH moči a výskytem litiázy a koncentrací kyseliny močové v moči u žen. U mužů s nízkým pH moči (<5,9) bylo vylučování kyseliny močové vyšší než u těch s vyšší hodnotou pH.

Výsledky u dalších vyšetřovaných parametrů nebyly překvapivé. Skupina nemocných s litiázou měla vyšší koncentrace kalcia a oxalátů v moči v porovnání s kontrolami, naopak byla u nich zjištěna nižší koncentrace citrátů v moči ( $p < 0,001$ ). Regresní analýza potvrdila to, že riziko vzniku konkrementů je vyšší u nemocných s vyšší koncentrací kalcia ( $p < 0,001$ ) a oxalátů ( $p < 0,005$ ) v moči a klesá s vyšší koncentrací citrátů ( $p < 0,001$ ). Toto riziko se objevuje již za situace vyšších „normálních“ koncentrací. U většiny pacientů se také našly nižší koncentrace kalia v moči a menší objem vyloučené moči. Vyšší koncentrace sodíku a fosforu jsou rizikové pro tvorbu konkrementů hlavně u mužů, u mladších žen je zase riziková nízká koncentrace magnézia a vyšší fosfáty v moči.

Závěrem tedy autoři potvrdili své původní pozorování, podle něhož je vyšší vylučování kyseliny močové do moči protektivním faktorem vzniku kalciumoxalátových konkrementů.

#### ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Výsledky této studie vyvrátily po dlouhou dobu předpokládanou skutečnost, a sice, že zvýšená koncentrace kyseliny močové v moči je rizikovým faktorem pro vznik močových konkrementů, a to nejen urátů, ale i kalciumoxalátů. U skupiny mladých žen a mužů byla dokonce zaznamenána inverzní asociace mezi koncentrací kyseliny močové v moči a tvorbou konkrementů (tedy více kyseliny močové v moči, tím menší riziko vzniku kalciumoxalátových konkrementů). Ostatní rizikové faktory pro vznik konkrementů zůstaly nezměněny, a to hyperkalciurie, hyperoxalurie a hypocitraturie. Některé rizikové faktory se uplatňují ale až v závislosti na věku.

Důvody, proč by měla hyperurikosurie zvyšovat výskyt konkrementů, nejsou jasné a patogenetické důkazy jsou velmi slabé. Pravděpodob-

ně se zde uplatňuje epitaxe (orientovaný růst monokrystalických vrstev) a redukce inhibiční aktivity glykosaminoglykanů na tvorbě konkrementů. Podávání allopurinolu u nemocných s močovými konkrementy vedlo ke snížení recidivy onemocnění. Efekt ale pravděpodobně nebyl závislý na sníženém vylučování kyseliny močové do moči, ale na dalších faktorech, jako snižování endoteliální dysfunkce a oxidačního stresu, což oboje zřejmě redukovalo formování močových konkrementů (Farquharson et al, 2002; Guthikonda et al, 2003).

Tato studie přinesla také zajímavý fakt, že i nemocní s normálními hodnotami kalcia, oxalátů a citrátů v moči mohou mít zvýšené riziko tvorby konkrementů, pokud se některé z těchto faktorů zkombinují a podpoří např. nízkou diurézou. Takže při hodnocení rizikovitosti nemocného je potřeba i výsledky v „normálních“ mezích hodnotit opatrně, jelikož jednotliví pacienti mohou mít precipitační práh nastavený níže než v běžné populaci.

Důležitou roli při tvorbě konkrementů hraje nepochybně i vylučování sodíku do moči, a to zejména u mužů a starších žen. Naopak dostatečné koncentrace magnézia v moči jsou protektivním faktorem tvorby konkrementů jen u žen, nikoli však u mužů. Proč tomu tak je, na to nepřinesla odpověď ani tato studie.

Vlastní studie měla ale i některá negativa, a nelze ji tedy aplikovat na celou populaci. Zabírala především nemocné bělošského původu, takže je obtížné přenositelná na populaci Afroameričanů či černochů obecně, stejně jako na Asiaty. Dále vzhledem k věkové limitaci všech

tří studií, z nichž se nemocní rekrutovali, nebyli ve studii zahrnuti mladší muži (průměrný věk mužů ze studie HPFS byl 63 let) a velmi mladé ženy (průměrný věk žen ve studii NHS I byl 66,5 roku a v NHS II 47,5 let). Jako poměrně zásadní se může jevit fakt, že data byla sbírána dotazníkovou formou a u řady nemocných s litiázou nebylo známo přesné chemické složení konkrementů (předpokládalo se, že jde většinou o kalciumoxaláty, jelikož je to nejčastěji se vyskytující litiáza). Dalším negativem může být skutečnost, že anamnéza výskytu litiázy mohla být několik let stará a odpady kamenotvorných látek v moči se v době provádění studie mohly významně lišit od jejich koncentrace v době, kdy nemocný litiázou trpěl.

Celkově lze ale výsledky studie označit za průlomové a vnášejí celou řadu nových pohledů na riziko vzniku litiázy. Každého jedince ale musíme posuzovat přísně individuálně a nespokojit se jen s nálezem „normálních“ výsledků. Odlišně musíme také hodnotit rizikové faktory v souvislosti s věkem a pohlavím.

#### Literatura

- Coe FL. Hyperuricosuric calcium oxalate nephrolithiasis. *Kidney Int* 1978;13: 418–426.
- Ettinger B, Tang A, Citrin JT, et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl J Med* 1986;315:1386–1389.
- Farquharson CA, Hitler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:221–226.
- Guthikonda S, Sinkey C, Barenz T, et al. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers. *Circulation* 2003;107:416–421.

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

### Ovlivnění kvality života, compliance a mortality časem stráveným převozem na dialýzu

#### 1. Délka času stráveného transportem se ve studii DOPPS u nemocných léčených hemodialýzou jednoznačně promítá do:

- a) snížených parametrů kvality života (HR-QOL)
- b) poklesu účinnosti hemodialyzační léčby
- c) zvýšeném výskytu odmítnutí hemodialyzační léčby
- d) zvýšeném výskytu vynechání a nedodržení rozpisu hemodialyzační léčby

### Snížení rizika progresu renální insuficience u pacientů s diabetickou nefropatií pyridoxaminem

#### 2. Potenciální renoprotektivní účinek inhibitoru tvorby AGE pyridoxaminu:

- a) je závislý na jeho antiproteinurickém účinku
- b) je na antiproteinurickém účinku nezávislý
- c) nebyl v komentované studii prokázán
- d) bylo možno prokázat jen u pacientů, kteří nebyli léčeni inhibitory ACE

### Diagnostická kritéria pro proteinovou a energetickou malnutrici u nemocných s akutním a chronickým onemocněním ledvin

#### 3. Dotazník SGA umožňuje posoudit především:

- a) akutní katabolické stavy

- b) chronickou malnutrici
- c) výpočet katabolického dusíku
- d) rozpis jídelního lístku

### Role hormonů, cytokinů a proteinů teplotního šoku při úbytku svalové hmoty podmíněné věkem

#### 4. Podávání estrogenů může příznivě ovlivnit metabolismus svalů:

- a) u žen v menopauze
- b) u mladých žen s předčasnou menopauzou
- c) u žen i mužů s renálním selháním
- d) nemá žádný pozitivní účinek

### Hemodialyzovaní nemocní s optimální kontrolou TK mají během dialýzy větší riziko hypotenze

#### 5. Jaké jsou dle britské renální asociace doporučené hodnoty krevního tlaku před dialýzou

- a) <160/90 mm Hg
- b) <150/90 mm Hg
- c) <140/90 mm Hg

#### 6. Na kterých faktorech nejvíce závisel výskyt intradialyzační hypotenze

- a) na hodnotě sodíku v dialyzátu a na vstupním TK
- b) na celkové ultrafiltraci během dialýzy
- c) na vstupním TK a teplotě dialyzátu

Správné řešení z minulého čísla:

1 c, 2 c, 3 b, 4 c, 5 c, 6 c, 7 c, 8 c, 9 a, 10 a, 11 a