


Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

ČLEN
SKUPINY



Süddeutscher Verlag

Vychází za podpory
edukačního grantu

abbvie

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 25** **Nové poznatky o očekávané délce života s dialýzou a bez ní**
Jane O. Schell, Maria Da Silva-Gane a Michael J. Germain
- 32** **Ovlivňuje vitamin D krevní tlak?**
Hector Tamez a Ravi I. Thadhani
- 37** **Metabolický syndrom a chronické onemocnění ledvin**
Ajay K. Singh a Jameela A. Kari
- 42** **Abstrakta**

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**
ČLEN SKUPINY SV SÜDDEUTSCHER VERLAG

abbvie

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2013 Lippincott Williams & Wilkins

<http://journals.lww.com/co-nephrohypertens>

Impact factor: 3,964

Editor: Barry M. Brenner, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

České vydání. Licence poskytnuta vydavatelstvím Lippincott Williams & Wilkins.

Výběr článků a odborná redakce: prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2

IČ: 26158299; tel.: 224 910 766; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: dvakrát ročně

Datum vydání: srpen 2013

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Radka Pojkarová

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti AbbVie s. r. o.

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., má výhradní právo na překlady a publikaci článků z časopisu Current Opinion in Nephrology and Hypertension.

Požizování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a MEDICAL TRIBUNE CZ ani AbbVie neodpovídají za jejich obsah.

MEDICAL TRIBUNE CZ neodpovídá za obsah reklamy.

© 2013 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827. Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Účel přehledu

Starší pacienti představují nejrychleji se rozrůstající populaci nemocných zahajujících dialyzační léčbu. Zároveň ale u nich lze zaznamenat nejméně příznivé klinické výsledky, včetně zvýšené mortality, zhoršeného funkčního stavu a snížené kvality života. Nefrologové často řeší otázku, jak vést s těmito pacienty rozhovor o zahájení dialýzy. Prognostické nástroje mohou nefrologům pomoci vhodně vést tuto konverzaci, zejména u pacientů, u nichž příznivé výsledky léčby v podobě prodloužení života mohou být převáženy celkovou zátěží, kterou tato léčba přináší.

Nové poznatky

Tento přehledový článek shrnuje výsledky nejnovějšího výzkumu týkajícího se přežívání dialyzovaných a nedialyzovaných starších pacientů, prognostických faktorů spojených s progresí nefropatie a s přežitím a integračních prognostických modelů ke stanovení krátkodobé i dlouhodobé prognózy. Koncept průběhu nemoci je u onemocnění ledvin definován pomocí důležitých výsledných ukazatelů, jakými jsou přežití, kvalita života související se zdravotním stavem a průvodní příznaky přítomné při dialyzační léčbě nebo i bez ní. Tyto prognostické údaje se následně začleňují do individualizovaného přístupu ke společnému rozhodování o způsobu léčby.

Souhrn

Rozhodování o způsobu léčby u starších pacientů s pokročilým onemocněním ledvin vyžaduje aktivní spolupráci nefrologa a pacienta, zahrnující jak předávání zdravotních informací, tak respektování přání pacienta. Prognostické informace a průběžné údaje o stavu pacienta umožňují nefrologům lépe předvídat a předpovídat průběh nemoci s dialyzační léčbou a bez ní a tím usměrnit vedení dalších rozhovorů s pacientem.

Klíčová slova

rozhodování o dialýze, stanovení prognózy, starší pacient

ÚVOD

Stanovení prognózy ovlivňuje klinickou praxi i rozhodování o léčbě, zejména u starších pacientů s pokročilým onemocněním ledvin. Léčba pomocí metod náhrady funkce ledvin je u starších pacientů spojena i s horšími výsledky z hlediska přežití, kvality života a funkčního stavu. Při projednávání léčebných možností u těchto pacientů musí nefrolog dobře zvážit rizika a přínos plánované léčby. Schopnost předvídat léčebný a klinický průběh nemoci může lékaři ulehčit volbu mezi dialýzou a konzervativním přístupem (tj. léčba bez dialýzy) a také pomoci v rozhodování o ukončení dialyzační léčby. Pro lékaře je kromě „předvídaní“ průběhu nemoci náročným úkolem i způsob, jak předat tyto „předpovědní“ informace pacientům, aby podpořili společné rozhodování o léčbě.

Tento přehledový článek shrnuje výsledky nejnovějšího výzkumu týkající se přežívání starších pacientů léčených náhradou funkce ledvin i bez ní, prognostických faktorů souvisejících s progresí nefropatie a s přežitím a integračních prognostických modelů ke stanovení krátkodobé i dlouhodobé prognózy. Tyto prognostické informace se pak začleňují do individualizovaného přístupu s cílem společného rozhodování o léčbě seniorů.

VÝZNAM PŘEDVÍDÁNÍ – VÝSLEDNÝ STAV S DIALÝZOU A BEZ NÍ

V minulosti byla dialyzační léčba považována za život udržující léčbu, která měla za úkol prodloužit přežití a zlepšit kvalitu života. Starší pacienti představují nejrychleji se rozrůstající populaci nemocných, u nichž se zahajuje dialyzační léčba, avšak trpí vysokou mírou mortality, zvýšenou morbiditou a zhoršením funkčního stavu [1]. Starší pacienti, u nichž se zahajuje dialýza, jsou více náchylní ke zhoršení funkčního stavu. Tyto ukazatele výsledného stavu a trendy vedou ke zvýšenému zájmu o nedialyzační metody léčby,

^a Section of Palliative Care and Medical Ethics a ^b Renal-Electrolyte Division, University of Pittsburgh School of Medicine, UPMC, Pittsburgh, Pensylvánie, USA; ^c Lister Renal Unit, Stevenage, Herts, Velká Británie; ^d Division of Nephrology, Baystate Medical Center, Springfield, Massachusetts, USA

Adresa pro korespondenci: Jane O. Schell, UPMC Montefiore, Suite 933W, 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15213, USA
E-mail: schelljo@upmc.edu

Recent insights into life expectancy with and without dialysis
Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22:185–192
© 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

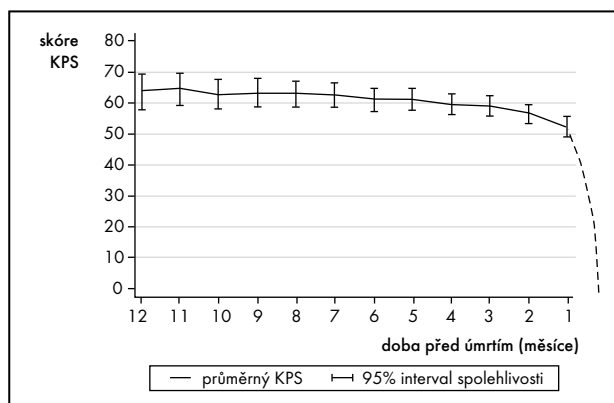
včetně konzervativních [2,3]. Konzervativní přístup zahrnuje léčbu projevů a příznaků onemocnění ledvin, jako jsou bilance tekutin, anémie a metabolické poruchy, přičemž důraz se klade spíše na udržení kvality života než na jeho kvantitu [4,5]. Hlavním úkolem tedy je předpovědět výhody dialyzační a nedialyzační léčby pro jednotlivé pacienty a poskytnutí dostatečného rozsahu informací k rozhodnutí o způsobu léčby [6].

PRŮBĚH NEMOCI S DIALÝZOU A BEZ NÍ

Jedním z důležitých faktorů v procesu rozhodování o léčbě pacientů s život omezující nemocí, jakou představuje pokročilé onemocnění ledvin, je pochopení průběhu a vývoje nemoci. Ačkoli průběh nemoci u pacientů s pokročilým onemocněním ledvin typicky odráží průběh chronického orgánového selhávání, jako například u onemocnění plic nebo srdečního selhání, vzorec průběhu nemoci u onemocnění ledvin je variabilní a je často ovlivňován skutečností, zda byla dialyzační léčba zvolena nebo ne. U starších pacientů s přidruženými onemocněními, kteří zvolí dialyzační léčbu, lze zaznamenat průběh podobný náhlému onemocnění s akutní příhodou mající za následek úmrtí (např. infekce, srdeční příhoda), popřípadě průběh s progresivními mírnými poklesy a částečným zotavením (např. chronické orgánové selhávání). U konzervativně léčených pacientů má průběh nemoci typicky stabilní charakter se stabilní funkcí až do doby několika měsíců před úmrtím, kdy dochází k rychlému zhoršení zdravotního stavu (obr. 1) [7••]. Důležité výsledné ukazatele ovlivňující tento průběh zahrnují přežití, kvalitu života a celkovou zátěž příznaky.

Přežití

Přestože volba dialyzační léčby znamená pro pacienty v porovnání s konzervativní léčbou delší přežití, přítomnost vyššího věku a přidružených onemocnění, jako například ischemické choroby srdeční, významně ovlivňuje mortalitu pacientů volících dialyzační léčbu [8••,9]. Ačkoli v malé kohortové studii provedené ve Velké Británii se při dialy-

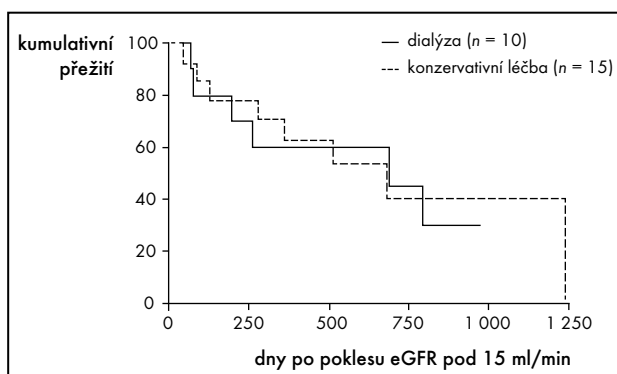


OBRÁZEK 1. Průběh funkce v posledním roce života u pacientů s onemocněním 5. stadia léčených konzervativně bez dialýzy. Tato představa o průběhu je v kontrastu s průběhem chronického orgánového selhávání popsaným v minulosti a charakterizovaným progresivními mírnými poklesy a částečným zotavením. KPS (Karnofsky Performance Status) – stav výkonnosti podle Karnofského
Údaje převzaty z [7••].

KLÍČOVÉ BODY

- U starších pacientů s pokročilými přidruženými onemocněními je možné pozorovat podobnou míru přežití s vyšší morbiditou než u pacientů nevolících dialýzu.
- Konzervativní léčba zahrnuje léčbu projevů a příznaků onemocnění ledvin, jako jsou bilance tekutin, anémie a metabolické poruchy, přičemž důraz se klade spíše na zachování kvality života než na jeho kvantitu.
- Prognostické modely, jako je Cohenův kalkulátor šestiměsíční prognózy, faktory zahrnující nečekané změny zdravotního stavu, funkční stav a geriatrické syndromy pomáhají předpovídat, u kterých pacientů by bylo zahájení dialyzační léčby výhodné a u kterých ne.
- Ve společném rozhodování se spojují zdravotní prognostické informace s přáními a léčebnými cíli pacienta, s cílem vytvořit individualizovaný přístup k rozhodnutí o léčbě.

začíná léčbě neprokázalo žádné zlepšení přežití [10], ve větších studiích bylo popsáno lepší přežití. V jedné studii dosáhli účastníci léčení bez dialýzy (60 % souboru) celkem 68% míry ročního přežití a 47% míry dvouletého přežití [měřeno od prvního dosažení 5. stadia chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD)], tedy horší hodnoty než u pacientů volících dialyzační léčbu (84 %, resp. 76 %) [11]. Avšak při hodnocení pacientů s více než jedním přidruženým onemocněním nebo s ischemickou chorobou srdeční příznivý vliv dialýzy na přežití vymizel (obr. 2). Ani v dalších studiích nebyl u pacientů starších než 75 let s mnoha přidruženými onemocněními nalezen příznivý vliv na délku přežití [12•,13]. V jedné studii bylo popsáno lepší přežití při dialyzační léčbě, avšak přidavné dny získané dialýzou strávili pacienti v nemocnici, na dialýze nebo cestováním za léčbou [14]. Kromě otázky, zda zahájit nebo nezahájit dialyzační léčbu, neexistuje rovněž žádné jasné doporučení pro načasování zahájení dialýzy. Získané údaje naznačují, že trend časnějšího zahájení dialyzační léčby není vždy výhodný a ve skutečnosti může být i škodlivý [15,16].



OBRÁZEK 2. Kaplanova-Meierova křivka přežití u pacientů s mnoha přidruženými onemocněními (skóre: 2) pro porovnávací dialyzační a konzervativní léčby. Není pozorován významný rozdíl v přežití mezi dvěma skupinami (log-rank test < 0,001; $df = 1$; $p = 0,98$). eGFR (estimated glomerular filtration rate) – vypočítaná glomerulární filtrace
Údaje převzaty z [11].

Kvalita života související se zdravotním stavem

Kvalita života související se zdravotním stavem je důležitým klinickým a vědecko-výzkumným ukazatelem výsledného stavu pacientů s pokročilým onemocněním ledvin. Jsou známy četné faktory specifické pro dialýzu, které přispívají ke snížení kvality života dialyzovaných pacientů, včetně nutnosti důsledného dodržování režimových opatření dialyzační léčby, psychosociálního a profesního přizpůsobení se, ztráty nezávislosti, zhoršení funkčního stavu a metabolických poruch vyplývajících z vlastního onemocnění ledvin [17,18]. Vzhledem k vlivu dialýzy na kvalitu života související se zdravotním stavem se různé studie zabývaly otázkou, zda pacienti nevolící dialyzační léčbu rovněž pociťují podobné narušení kvality života.

De Biase a spol. [19] popsali, že kvalita života konzervativně léčených pacientů je srovnatelná s kvalitou života hemodialyzovaných pacientů. Především je zajímavé, že ačkoli konzervativně léčení pacienti dosáhli horší hodnoty nekorigovaného fyzického zdraví (SF-36), ve skóre mentálního zdraví nebyl zaznamenán rozdíl mezi konzervativně léčenými a hemodialyzovanými pacienty. Ve Velké Británii měřili Da Silva-Gane a spol. [20••] kvalitu života [Short-Form, Hospital Anxiety and Depression Scale a Satisfaction with Life Scale (SWLS) – Krátká verze, Stupnice úzkosti a deprese v nemocnici a Stupnice spokojenosti se životem] u starších pacientů s pokročilým onemocněním ledvin, kteří zvolili dialyzační nebo konzervativní léčbu. Pacienti byli sledováni každé tři měsíce po dobu až tří let. Na začátku sledování byli pacienti, kteří zvolili konzervativní léčbu, starší, závislejší a měli více přidružených onemocnění v porovnání s těmi, kteří zvolili dialýzu. Konzervativně léčení pacienti trpěli horším fyzickým zdravím a vyšším stupněm úzkosti; nicméně mentální zdraví, příznaky deprese a celková spokojenost se životem byly v obou skupinách podobné. Důležité je, že u pacientů, u nichž se zahajovala dialyzační léčba, byl

zaznamenán významný pokles skóre celkové spokojenosti se životem, přičemž ani následně nedošlo k jeho obnovení (obr. 3). Není jasné, zda u starších pacientů s geriatrickými syndromy a se špatným funkčním stavem ovlivňuje zahájení dialyzační léčby spokojenost se životem.

Příznaky

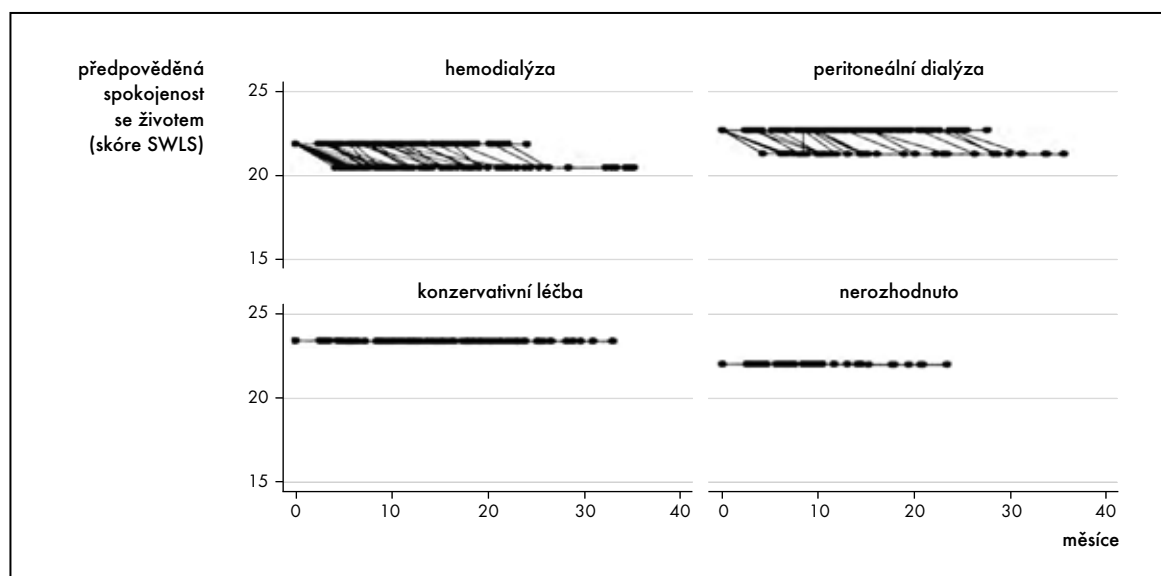
Přítomnost CKD, ale i přítomnost terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) je spjata s výskytem typických příznaků, i když některé z nich jsou specifičtější pro dialýzu a souvisejí víceméně s vlastní dialyzační léčbou [21–23]. Nedávno zveřejněné studie hodnotily celkový výskyt typických příznaků (symptom burden) u konzervativně léčených pacientů [24]. Běžné příznaky zahrnující únavu, svědění, ospalost, dušnost, otoky, bolest, ztrátu chuti k jídlu, sucho v ústech a špatnou koncentraci se vyskytují u 50–85 % pacientů s CKD 5. stadia léčených konzervativně. Psychosociální problémy obvykle nejsou významné až do období krátce před koncem života [25,26]. K dispozici je mnoho validovaných nástrojů umožňujících vyhodnocení příznaků, včetně druhého vydání příručky „Supportive Care for the Renal Patient“ (Podpůrná péče pro pacienty s onemocněním ledvin) [27].

PROGNOSTICKÉ FAKTORY K PŘEDPOVÍDÁNÍ PROGRESE NEFROPATIE, DIALÝZY A PŘEŽITÍ

Následující text je věnován důležitým faktorům, které umožňují předpovídat progresi nefropatie, dialýzu a přežití.

Vypočítaná glomerulární filtrace

Stabilita a stupeň renální dysfunkce má prognostický význam pro ukazatele výsledného stavu. Údaje naznačují, že u starších pacientů (nad 85 let věku) s velmi nízkou funkcí ledvin (< 15 ml/min/m²) je pravděpodobnost úmrtí vyšší než pravděpodobnost zahájení dialyzační léčby [28]. Ve sku-



OBRÁZEK 3. Fixní část regresního modelu s ohledem na stupnici SWLS (Satisfaction with Life Scale – Stupnice spokojenosti se životem). Model ukazuje změnu skóre SWLS v průběhu času. U hemodialyzovaných a peritoneálně dialyzovaných pacientů byl po zahájení dialyzační léčby zaznamenán významný pokles skóre SWLS. Významnost tohoto poklesu přetrvávala i po korekci na tělesnou hmotnost, věk, pohlaví, přidružená onemocnění, stav výkonnosti podle Karnofského a hodnotu vypočítané glomerulární filtrace. Údaje převzaty z [20••].

tečnosti byla u mladších pacientů (18–44 let) s CKD 4. stadia korigovaná četnost léčby pomocí náhrady funkce ledvin desetinásobně vyšší než ve skupině nejstarších pacientů (≥ 85 let) [29*]. Přítomnost špatné funkce ledvin však koreponduje s nepříznivými výslednými ukazateli včetně mortality ze všech příčin a kardiovaskulární mortality [30,31].

Akutní poškození ledvin

Akutní změna funkce ledvin, k níž dochází při akutním poškození ledvin (acute kidney injury, AKI), souvisí se zahájením dialyzační léčby a s mortalitou. Při použití AKI-specifického prediktivního modelu u hospitalizovaných pacientů byla u nemocných s AKI vyžadujících dialyzační léčbu zjištěna 53% míra 60denní mortality [32]. V systematickém přehledu a metaanalýze dlouhodobých výsledných ukazatelů bylo zjištěno, že pacienti, kteří přežili AKI, měli vyšší míru dlouhodobé mortality (8,9 úmrtí/100 pacientů-roků) než ti, kteří přežili hospitalizaci bez AKI (4,3 úmrtí/100 pacientů-roků) [33]. V kohortové studii s pacienty průměrného věku 70 let s AKI nevyžadujícím akutní dialýzu za hospitalizace byl tento stav spojen se zvýšenými hodnotami výskytu případné chronické dialyzační léčby, rehospitalizace a mortality [34].

Přidružená onemocnění

Přítomnost mnoha přidružených onemocnění je spojena s nepříznivými výslednými ukazateli. Používání indexů komorbidit, jako jsou Charlson Comorbidity Index (CCI) a Davies Comorbidity Index, umožňuje předpovídat nepříznivé výsledky pro dialyzované pacienty. Liu a spol. [35] představili nový index komorbidit, založený na analýze mortality provedené systémem United States Renal Data System u incidentních dialyzovaných pacientů, a ověřili ho jeho uplatněním u populací incidentních i prevalentních dialyzovaných pacientů. Index zahrnoval celkem 11 přidružených onemocnění (diabetes, aterosklerotické onemocnění srdce, městnavé srdeční selhání, periferní cévní nemoc, cévní mozková příhoda, arytmie, jiná onemocnění srdce, nádorová onemocnění, onemocnění jater, gastrointestinální krvácení a onemocnění plic). Každému jednotlivému přidruženému onemocnění byla přiřazena míra závažnosti, která byla začleněna do celkového skóre. Skóre komorbidit předpovědělo délku přežití a model získal prediktivní schopnost, která překonala CCI.

Funkční stav

Funkční stav je spojen s nepříznivými výslednými ukazateli u incidentních i prevalentních dialyzovaných pacientů. U prevalentních pacientů byl modifikovaný Karnofského index (< 70 oproti ≥ 70) po třech letech dialyzační léčby spojen s relativním rizikem úmrtí 1,44 [36]. Neschopnost přemístit se a přítomnost pádů jsou také prediktivními faktory nepříznivé prognózy, dokonce i po korekci na věk a přidružená onemocnění [37]. U hospitalizovaných dialyzovaných pacientů 12bodové skóre aktivit každodenního života předpovídalo úmrtí a propuštění ze zařízení s asistovanou péčí [38].

Geriatrické syndromy

U pacientů s pokročilým onemocněním ledvin se ve vysoké míře vyskytují geriatrické syndromy, jako jsou kognitiv-

ní poruchy, pády a věchost. Věchost – mnohorozměrný fenotyp odrážející zhoršený stav zdraví a funkčnosti – je běžným jevem u starších dialyzovaných pacientů a je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí a hospitalizace [39]. Je důležité zmínit, že podle získaných údajů se u mnoha starších pacientů pravděpodobně zahajuje dialyzační léčba při vysoké hodnotě vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) z důvodu překrývajících se příznaků urémie a věchosti. Věchost byla v dané kohortě významně spojena s mortalitou [40].

Jiné faktory

Způsob, jakým se u pacientů zahajuje dialyzační léčba, často předpovídá výsledný stav. V retrospektivních údajích od pacientů starších 67 let, u nichž se zahajovala dialýza, byl typ cévního přístupu významně spojen s mortalitou. Pacienti, kteří zahajovali dialýzu pomocí centrálního žilního katétru, měli míru rizika 1,69 v porovnání s referenční skupinou s pístětlí [41]. Kromě toho jsou se zvýšenou mortalitou spojeny i další ukazatele, jako jsou koncentrace albuminu v séru, markery stavu výživy a markery malnutrice/zánětu [42].

ÚLOHA INTEGRAČNÍCH PROGNOTICKÝCH MODELŮ U TERMINÁLNÍHO SELHÁNÍ LEDVIN

V současnosti vzrůstá zájem o úlohu integračních prognostických modelů, které by zahrnuly různé rizikové faktory do jednoho modelu. Tyto prognostické modely byly vyvinuty k rozpoznání pacientů s nejvyšším rizikem při zahájení dialýzy a pacientů s rizikem při udržovací léčbě.

Incidentní dialyzovaní pacienti

Pro incidentní dialyzované pacienty existuje velké množství prognostických modelů, které připojily přidružená onemocnění ke specifickým proměnným ESRD [43]. Prognostický model argentinského registru se pokusil vytvořit nový index začleněním věku, přidružených onemocnění, koncentrace albuminu, socioekonomického statusu a dočasného cévního přístupu a následně porovnal tento index s již známými měřítky. Roční mortalita u pacientů s nejvyšším rizikem činila 43 % [44]. Quinn a spol. [45] s použitím souboru kanadských úředních údajů vyvinuli prognostický model a prediktivní skóre rizika s použitím Framinghamské studie. Tento model rozeznává 15 proměnných včetně místa zahájení dialýzy a socioekonomického statusu.

Prevalentní dialyzovaní pacienti

Prognostické nástroje umožňují předpovídat stav pacientů po zahájení dialyzační léčby a mohou být užitečné i při rozpoznávání prevalentních pacientů, kteří jsou ohroženi rizikem nepříznivých výsledných ukazatelů a u kterých by bylo vhodné diskutovat o následné péči i o konci života [46]. Lékařem stanovené předpovědi mají prognostický význam z hlediska vytipování pacientů s rizikem roční mortality. Moss a spol. [47] hodnotili v kohortě 147 dialyzovaných pacientů „surprise question“ – tedy otázku o nečekaném úmrtí pacienta. Záporná odpověď na otázku „Byl bych překvapen, kdyby tento pacient zemřel v průběhu příštího roku?“ byla spojena s šancí (odds) pro úmrtí v prvním roce ve výši 3,5 v porovnání s odpovědí kladnou. „Surprise question“ byla zahrnuta do šestiměsíčního prediktivního modelu, který

rozeznával pět proměnných nezávisle spojených s časnou mortalitou: starší věk, demence, periferní cévní nemoc, snížená koncentrace albuminu a „surprise question“ (obr. 4) [48]. Plocha pod křivkou pro předpovědi šestiměsíční mortality získané použitím výsledného prognostického modelu byla v derivační kohortě 0,87 (95% interval spolehlivosti: 0,82–0,92) a v kontrolní kohortě 0,80 (95% interval spolehlivosti: 0,73–0,88). Tento prediktivní model se stal užitečným nástrojem a je přístupný na internetu pro účely stanovení prognózy u hemodialyzovaných pacientů (<http://touchcalc.com/calculators/sq>; přístup 16. listopadu 2012).

ROZHODOVÁNÍ O LÉČBĚ – PROPOJENÍ STANOVENÍ PROGNÓZY A SPOLEČNÉHO ROZHODOVÁNÍ

Stanovení prognózy je pouze jednou součástí procesu rozhodování o způsobu léčby. Rozhodování starších pacientů, zda dialyzační léčbu zvolí nebo nezvolí, ovlivňují rozhodující měrou i jiné faktory, včetně přání a léčebných cílů pacienta. Morton a spol. zkoumali charakteristiky dialyzační léčby a kompromisy, na které byli pacienti ochotni přistoupit při volbě dialyzační léčby oproti léčbě konzervativní. Pacienti se přikláněli k volbě dialyzační léčby v případech, že přinášela nárůst očekávané průměrné délky života, že byla přítomna možnost dialýzy v průběhu dne nebo večer, nikoli však pouze v průběhu dne, a v případech, že byl dostupný dotovaný převoz na dialýzu. Je důležité zmínit, že pacienti spíše nevolili dialyzační léčbu v případech, že se vyžadovalo zvýšení počtu návštěv zdravotnického zařízení a že přibýlo omezení schopnosti cestovat. Pacienti byli svolní upustit od 7 měsíců očekávané doby dožití výměnou za snížení počtu vyžadovaných návštěv nemocnice a byli ochotni upustit od 15 měsíců očekávané doby dožití výměnou za zlepšení schopnosti

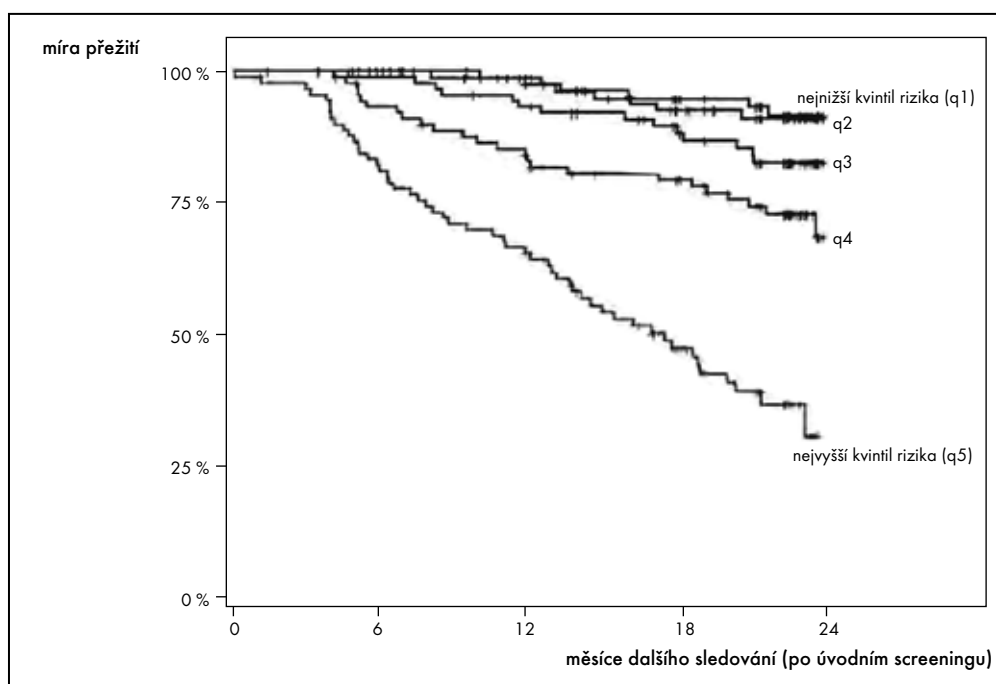
cestovat [49••,50,51]. Přestože je pochopení přání pacienta a jeho léčebných cílů důležité pro rozhodnutí o léčbě, záznamy naznačují, že o zahájení dialyzační léčby se často rozhoduje pouze s malým příspěvkem ze strany pacienta [52].

Projednání prognózy s pacientem

Výše uvedená pozorování potvrzují nutnost projednání prognostických informací s pacientem, a to včetně otázky přežití, celkové zátěže a možného přínosu léčby; v rámci tohoto procesu dojde k objasnění individuálních léčebných cílů a přání pacienta. Tento proces společného rozhodování zahrnuje otevřené rozhovory s pacientem a jeho rodinou, přičemž pacient je povzbuzován k vyjádření svých cílů, včetně toho, zda upřednostňuje způsob péče zaměřený spíše na kvantitu života, nebo na zachování jeho kvality. Po získání těchto informací je nefrolog schopen propojit důležité prognostické informace a vytvořit léčebný plán [53,54••].

Rozhovory o cílech a přáních pacienta umožňují včas probrat plánování následné péče a přípravu na konec života [55]. Vzhledem k nepředvídatelnému průběhu pokročilého onemocnění ledvin je složité určit nejvhodnější načasování těchto rozhovorů. Dialyzovaní pacienti bývají na konec života většinou nepřipravení [56,57•]. V analýze dialyzovaných pacientů v jejich posledním měsíci života bylo 76 % pacientů hospitalizovaných, z nichž téměř třetina podstoupala intenzivní procedury a téměř polovina umírala v nemocnici. Hodnoty těchto výsledných ukazatelů byly značně vyšší v porovnání s jinými onemocněními, například se srdečním selháním a s nádorovými onemocněními [58••]. Zlepšení komunikace ohledně konce života u onemocnění ledvin je jistě žádoucí.

Nedáno zveřejněný průzkum v Nizozemsku hodnotil kvalitu komunikace o konci života a upřednostňování život udržující léčby. Kvalita rozhovorů o konci života byla hodno-



OBRÁZEK 4. Přežití napříč kvintily předpověděného rizika. S použitím modelu se úspěšně předpovědělo, u kterých pacientů byla míra přežití v průběhu času horší a u kterých lepší. U pacientů v nejvyšším – pátém – kvintilu rizika (q5) bylo zaznamenáno nejhorší přežití v porovnání s pacienty v nejnižším – prvním – kvintilu rizika (q1). Pátý kvintil zahrnoval 20 % pacientů s nejvyšší mírou mortality. Údaje převzaty z [48].

cena jako špatná. Pouze 30 % nefrologů a pacientů uvedlo, že projednali otázku kardiopulmonální resuscitace a umělé plicní ventilace. Většina pacientů byla schopná sdělit svá přání a představy. Pacienti byli méně ochotní přijmout život udržující léčbu v porovnání s pravděpodobností úmrtí nebo funkčních či kognitivních poruch v důsledku zintenzívnění léčby [59**].

Při rozhodování o volbě dialýzy nebo konzervativní léčby může být rozhodujícím bodem léčebného plánu paliativní péče [60]. Jde o mezioborovou týmovou péči zaměřenou na zlepšení kvality života pacienta prostřednictvím péče o fyzické příznaky, emoční zátěž a duchovní potřeby a podpory při umírání.

ZÁVĚR

Přínos dialýzy pro očekávanou délku dožití je významně ovlivňován věkem, funkčním stavem a přidruženými onemocněními. Pro věčného 80letého seniora s ischemickou chorobou srdeční nemusí být dialýza z hlediska délky přežití a priori výhodná. To, zda bude nebo nebude zvolena dialýza jako léčebný postup, může být ovlivňováno také zamýšleným léčebným cílem a předpokládanou kvalitou života přijatelnou pro pacienta. Dostupnost víceoborové podpůrné péče umožňuje volit některým pacientům zamítnutí dialýzy jako vhodnější způsob léčby. Validované integrační prognostické nástroje, lepší pochopení cílů pacientů a očekávaná kvalita dalšího života ve spojení s osvědčenými komunikačními technikami mohou vést k účelnému společnému rozhodování.

Vývoj podpůrné péče při onemocnění ledvin v několika posledních letech významně pokročil; uskutečnilo se mnoho dobře provedených prospektivních studií, umožňujících lepší porozumění průběhu nemoci, přežití a vedení léčby starších pacientů s CKD pokročilého stadia. Aktualizovaná příručka podpůrné péče při onemocnění ledvin a nové národní doporučené postupy („Shared decision making: the appropriate initiation and withdrawal of dialysis“ – Společné rozhodování: správně volené zahájení a ukončení dialyzační léčby) pomáhá klinickým lékařům v péči o pacienty s tímto závažným onemocněním [61]. Probíhají nové studie a v plánu je rovněž iniciativa KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) s cílem prohlubovat znalosti na mezinárodní úrovni.

Prohlášení

Žádné.

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. System USRD. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: USRDS; 2012.
2. Schell JO, Germain MJ, Finkelstein FO, et al. An integrative approach to advanced kidney disease in the elderly. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17:368–377.

3. Murtagh FE, Cohen LM, Germain MJ. The 'no dialysis' option. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18:443–449.
4. Brunori G. Treatment of chronic kidney disease in the elderly: diet or conservative management. *J Nephrol* 2012; 25 (Suppl 19):28–31.
5. Davison SN. The ethics of end-of-life care for patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:2049–2057.
6. Bowling CB, O'Hare AM. Managing older adults with CKD: individualized versus disease-based approaches. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:293–302.
7. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Higginson IJ. End-stage renal disease: a new trajectory of functional decline in the last year of life. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:304–308.
- Autoři článku navázali na své předchozí studie a předložili svou představu o průběhu nemoci u pacientů s ESRD v posledním roce života.
8. O'Connor NR, Kumar P. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. *J Palliat Med* 2012; 15:228–235.
- Důkladný přehled ukazatelů výsledného stavu u pacientů, kteří zvolili konzervativní léčbu.
9. Oliva JS, Roa LM, Lara A, et al. Survival and factors predicting mortality in hemodialysis patients over 75 years old. *J Nephrol* 2013; 26:129–135.
10. Smith C, Da Silva-Gane M, Chandna S, et al. Choosing not to dialyze: evaluation of planned nondialytic management in a cohort of patients with end-stage renal failure. *Nephron Clin Pract* 2003; 95:c40–c46.
11. Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, et al. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1955–1962.
12. Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1608–1614.
- Studie podporující výsledky předchozích studií, které ukázaly výsledné ukazatele u konzervativně léčených pacientů a vhodnost této léčby.
13. Dasgupta I, Rayner HC. Dialysis versus conservative management of elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:480–481.
14. Carson RC, Juszcak M, Davenport A, Burns A. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1611–1619.
15. Abra G, Kurella Tamura M. Timing of initiation of dialysis: time for a new direction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21:329–333.
16. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363:609–619.
17. Weisbord SD. Symptoms and their correlates in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14:319–327.
18. Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP. The impact of treatment transitions between dialysis and transplantation on illness cognitions and quality of life: a prospective study. *Br J Health Psychol* 2012; 17:812–827.
19. De Biase V, Tobaldini O, Boaretti C, et al. Prolonged conservative treatment for frail elderly patients with end-stage renal disease: the Verona experience. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1313–1317.
20. Da Silva-Gane M, Wellsted D, Greenshields H, et al. Quality of life and survival in patients with advanced kidney failure managed conservatively or by dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:2002–2009.
- Jedna z prvních studií hodnotících kvalitu života konzervativně léčených pacientů v porovnání s dialyzovanými pacienty v průběhu tří let. Konzervativně léčení pacienti vykazovali podobné skóre mentálního zdraví, deprese a spokojenosti se životem jako pacienti, kteří jako další postup zvolili dialyzační léčbu. Se zahájením dialýzy byl zaznamenán pokles skóre spokojenosti, jehož hodnota i nadále zůstala nízká. U konzervativně léčených pacientů nebyl tento trend pozorován.
21. Abdel-Kader K, Unruh ML, Weisbord SD. Symptom burden, depression, and quality of life in chronic and end-stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1057–1064.
22. Mambelli E, Barrella M, Facchini MG, et al. The prevalence of peripheral neuropathy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2012; 77:468–475.
23. Anand S, Johansen KL, Grimes B, et al. Physical activity and self-reported symptoms of insomnia, restless legs syndrome, and depression: the comprehensive dialysis study. *Hemodial Int* 2013; 17:50–58.
24. Noble H, Kelly D, Rawlings-Anderson K, Meyer J. A concept analysis of renal supportive care: the changing world of nephrology. *J Adv Nurs* 2007; 59:644–653.
25. Murtagh FE, Addington-Hall J, Edmonds P, et al. Symptoms in the month before death for stage 5 chronic kidney disease patients managed without dialysis. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40:342–352.
26. Murphy EL, Murtagh FE, Carey I, Sheerin NS. Understanding symptoms in patients with advanced chronic kidney disease managed without dialysis:

- use of a short patient-completed assessment tool. *Nephron Clin Pract* 2009; 111:c74–c80.
27. Chambers EJ, Germain M, Brown E. *Renal supportive care*. Oxford: Oxford University Press; 2010.
 28. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2758–2765.
 29. Hemmelgarn BR, James MT, Manns BJ, et al. Rates of treated and untreated kidney failure in older vs younger adults. *JAMA* 2012; 307:2507–2515.
 - Nová studie popisující vyšší četnost neléčeného CKD (bez dialýzy) u starších pacientů v kanadské Albertě.
 30. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, et al. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:950–960.
 31. Stengel B, Metzger M, Froissart M, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly – the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3286–3295.
 32. Demirjian S, Chertow GM, Zhang JH, et al. Model to predict mortality in critically ill adults with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2114–2120.
 33. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:961–973.
 34. Wald R, Quinn RR, Adhikari NK, et al. Risk of chronic dialysis and death following acute kidney injury. *Am J Med* 2012; 125:585–593.
 35. Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, et al. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney Int* 2010; 77:141–151.
 36. Ifudu O, Paul HR, Homel P, Friedman EA. Predictive value of functional status for mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18:109–116.
 37. Li M, Tomlinson G, Naglie G, et al. Geriatric comorbidities, such as falls, confer an independent mortality risk to elderly dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1396–1400.
 38. Sood MM, Rigatto C, Bueti J, et al. The role of functional status in discharge to assisted care facilities and in-hospital death among dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:804–812.
 39. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2960–2967.
 40. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, et al. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012; 172:1071–1077.
 41. DeSilva RN, Sandhu GS, Garg J, Goldfarb-Rumyantzev AS. Association between initial type of hemodialysis access used in the elderly and mortality. *Hemodial Int* 2012; 16:233–241.
 42. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:139–148.
 43. Otero-Lopez MS, Martinez-Ocana JC, Betancourt-Castellanos L, et al. Two prognostic scores for early mortality and their clinical applicability in elderly patients on haemodialysis: poor predictive success in individual patients. *Nefrologia* 2012; 32:213–220.
 44. Marinovich S, Lavorato C, Morinigo C, et al. A new prognostic index for one-year survival in incident hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2010; 33:689–699.
 45. Quinn RR, Laupacis A, Hux JE, et al. Predicting the risk of 1-year mortality in incident dialysis patients: accounting for case-mix severity in studies using administrative data. *Med Care* 2011; 49:257–266.
 46. Rengo F, Parisi V, Rengo G, et al. Instruments for geriatric assessment: new multidimensional assessment approaches. *J Nephrol* 2012; 25 (Suppl. 19):73–78.
 47. Moss AH, Ganjoo J, Sharma S, et al. Utility of the 'surprise' question to identify dialysis patients with high mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1379–1384.
 48. Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, Germain MJ. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:72–79.
 49. Morton RL, Snelling P, Webster AC, et al. Dialysis modality preference of patients with CKD and family caregivers: a discrete-choice study. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:102–111.
 - Ve studii byly použity nové metodiky ke zjištění postupu léčby ESRD, který pacient a osoba o něj pečující zvolili. Pacienti jsou ochotni obětovat roky života výměnou za určité složky kvality života.
 50. Morton RL, Snelling P, Webster AC, et al. Factors influencing patient choice of dialysis versus conservative care to treat end-stage kidney disease. *CMAJ* 2012; 184:E277–E283.
 51. Morton RL, Tong A, Webster AC, et al. Characteristics of dialysis important to patients and family caregivers: a mixed methods approach. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:4038–4046.
 52. Russ AJ, Kaufman SR. Discernment rather than decision-making among elderly dialysis patients. *Semin Dial* 2012; 25:31–32.
 53. Tamura MK, Tan JC, O'Hare AM. Optimizing renal replacement therapy in older adults: a framework for making individualized decisions. *Kidney Int* 2012; 82:261–269.
 54. Schmidt RJ. Informing our elders about dialysis: is an age-attuned approach warranted? *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:185–191.
 - Významná studie popisující integrační přístup k rozhodovacímu procesu zaměřenému na pacienta v protikladu k rozhodování zaměřenému na onemocnění.
 55. Holley JL. Advance care planning in CKD/ESRD: an evolving process. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1033–1038.
 56. Davison SN. End-of-life care preferences and needs: perceptions of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:195–204.
 57. Schell JO, Patel UD, Steinhäuser KE, et al. Discussions of the kidney disease trajectory by elderly patients and nephrologists: a qualitative study. *Am J Kidney Dis* 2012; 59:495–503.
 - Kvalitativní studie zahrnující starší pacienty a nefrology a zkoumající komunikační bariéry v rozhovorech o budoucnosti a konci života.
 58. Wong SP, Kreuter W, O'Hare AM. Treatment intensity at the end of life in older adults receiving long-term dialysis. *Arch Intern Med* 2012; 172:661–663; diskuse 3–4.
 - Studie zkoumající, jak dialyzovaní pacienti tráví poslední měsíc života, zejména zvýšenou četností hospitalizací a intenzivní léčbu na konci života.
 59. Janssen DJ, Spruit MA, Schols JM, et al. Insight into advance care planning for patients on dialysis. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45:104–113.
 - Studie hodnotící výběr život udržující léčby, v níž se sledovala kvalita komunikace mezi lékařem a pacientem v kohortě dialyzovaných pacientů.
 60. Davison SN. Integrating palliative care for patients with advanced chronic kidney disease: recent advances, remaining challenges. *J Palliat Care* 2011; 27:53–61.
 61. Shared decision making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. Rockville, MD: RP Association; 2010.

Účel přehledu

Nedostatek vitamínu D a hypertenze jsou velmi rozšířené stavy. Není jasné, zda vitamin D ovlivňuje krevní tlak a tedy zda by sledování koncentrace vitamínu D a následná léčba měly být součástí rutinní péče o pacienty s hypertenzí. Tento článek nabízí přehled dostupných údajů s důrazem na práce publikované v posledních dvou letech.

Nové poznatky

V několika studiích na zvířecích modelech se potvrdil silný vliv vitamínu D na osu renin-angiotensin-aldosteron. V malých i rozsáhlých observačních studiích byla nalezena spojitost mezi vitamínem D, zvýšeným krevním tlakem a rizikem vzniku hypertenze. Naproti tomu výsledky randomizovaných studií jsou velmi nesourodé. Ve dvou randomizovaných studiích s přibližně ročním sledováním nebyla zaznamenána spojitost mezi léčbou vitamínem D a krevním tlakem, zatímco v jiné studii zabývající se aktivním vitamínem D se uvádělo snížení systolického krevního tlaku o 9 mm Hg. S použitím metaanalýzy studií se hledala souvislost vitamínu D s krevním tlakem, ale vliv podávání vitamínu D na krevní tlak zůstává stále sporný.

Souhrn

V observačních studiích se prokázalo, že nedostatek vitamínu D je spojen s vysokým krevním tlakem. Předpokládá se, že je to částečně zprostředkováno regulací osy renin-angiotensin-aldosteron. Randomizované klinické studie a jejich metaanalýzy bohužel přinášejí rozporuplné závěry. Dříve než bude možné doporučit vitamin D jakou součást prevence a léčby hypertenze, bude třeba provést rozsáhlé randomizované studie zaměřené na pacienty se závažnou nedostatečností vitamínu D a s hypertenzí.

Klíčová slova

aktivní analoga vitamínu D, hypertenze, krevní tlak, systém renin-angiotensin-aldosteron, vitamin D

ÚVOD

Deficit vitamínu D je v populaci dosti rozšířený. Více než 50 % dospělých má koncentraci 25-hydroxyvitamínu D [25(OH)D] nižší než 30 ng/ml [1]. Na celém světě je téměř 1 miliarda lidí s nedostatečnou koncentrací vitamínu D [1]. Prevalence deficitu vitamínu D se zvyšuje při nízké expozici ultrafialovému záření B, což je možné sledovat ve vyšších zeměpisných šířkách nebo v zimním období [2]. Incidence a prevalence kardiovaskulárních onemocnění má stejné geografické rozložení a stejnou závislost na ročním období, což může naznačovat souvislost s vitamínem D [3,4]. První studie sledující vazbu mezi vitamínem D a krevním tlakem [5] byly provedeny před více než 30 lety, ale jejich závěry byly nekonzistentní. Tento přehledový článek předkládá aktuální poznatky o vztahu vitamínu D a krevního tlaku se zvláštním zaměřením na poznatky z uplynulých dvou let.

BIOLOGICKÉ MECHANISMY

Vitamin D může ovlivňovat krevní tlak několika mechanismy včetně působení na systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), na endotel a na hladkou svalovinu cévní stěny [6,7].

Systém renin-angiotensin-aldosteron

Souhrnné studie různých autorů provedené na zvířecích modelech i u lidí přinášejí přesvědčivé důkazy o tom, že vitamin D snižuje aktivitu RAAS [8]. Li a spol. [6] v jedné z prvních prací prokázali, že vitamin D u receptor-negativních myší zvýšil hodnoty exprese reninu a hypertenze, která byla suprimována podáním aktivního vitamínu D. Navíc inhibice osy RAAS zmírnila morfologické změny srdce, jako je hypertrofie levé srdeční komory. Podobně i myši s deficitem 1 α -hydroxylázy, které nejsou schopné konvertovat vitamin D na jeho aktivní metabolit 1,25-hydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D], vyvinou hypertenzi a hypertrofii levé komory [9]. Aktivní vitamin D se váže na oblast promotot-

Division of Nephrology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, USA

Adresa pro korespondenci: Hector Tamez, MD, MPH, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street, Bulfinch 127, Boston, MA 02114, USA

E-mail: htamez@partners.org

Does vitamin D modulate blood pressure?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22:204–209

© 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

ru genu *Ren-1c* u myši, což přímo suprimuje expresi reninu [10]. Ve studiích z poslední doby, v nichž se používaly renální arterie hypertenzních pacientů, bylo publikováno, že kalcitriol přímo snižuje expresi receptoru 1 pro angiotensin v endotelových buňkách [11].

Ve studii provedené u 3 316 pacientů, kteří byli odesláni k provedení koronarografie s mediánem koncentrace 25(OH)D 15,6 µg/l a koncentrace 1,25(OH)₂D 333,2 pg/ml, bylo odhaleno, že nižší koncentrace obou forem vitaminu D byly nezávislým prediktorem plazmatické koncentrace reninu i angiotensinu II [12]. Podobně Vaidya a spol. [13] nedávno publikovali, že nízká koncentrace 25(OH)D je spojena s oslabenou reakcí krevního tlaku na angiotensin II ($r = 0,41$; $p < 0,01$). Je zajímavé, že pacienti s minoritní alelou (T) na polymorfismu Fok1 genu pro receptor pro vitamin D také měli nižší plazmatickou aktivitu reninu v porovnání s pacienty s jinými alelami [14*].

Endoteliální dysfunkce a volné kyslíkové radikály

Chronická léčba aktivním vitaminem D u potkanů upravuje jejich cévní tonus, snižuje krevní tlak a aktivitu cyklooxygenázy 1 a zvyšuje endoteliální dysfunkci a tvorbu volných kyslíkových radikálů [7]. V jiném modelu měli potkani se závažným nedostatkem vitaminu D hodnotu krevního tlaku o 11–20 mm Hg vyšší než potkani s normálními koncentracemi vitaminu D, což bylo spojeno s asi 50% redukcí dilatace navozené oxidem dusnatým produkovaným endotelem [15].

Výsledky malé klinické studie u 49 pacientů s diabetem 2. typu, kteří měli koncentrace 25(OH)D nižší než 20 ng/ml a byli randomizováni k užívání buď jednotlivé dávky 100 000 IU vitaminu D₂, nebo placebo, prokázaly, že léčba vitaminem D v porovnání s placebem zlepšila endoteliální dysfunkci a snížila systolický krevní tlak (STK) [16].

PRŮŘEZOVÉ STUDIE

Většinu studií, v nichž se zkoumá vztah mezi vitaminem D a krevním tlakem, tvoří studie průřezové a přinášejí výsledky podobné výsledkům získaným na zvířecích modelech. Větší část studií je založena na izolovaném měření krevního tlaku. Studie využívající 24hodinové monitorování krevního tlaku přinášejí srovnatelné výsledky [17*].

V populační studii zahrnující 701 dospívajících chlapců a dívek s průměrnou koncentrací 25(OH)D 30 ng/ml se zjistilo, že hodnota vitaminu D negativně korelovala se STK ($r = -0,1$; $p = 0,02$) a s diastolickým krevním tlakem (DTK) ($r = -0,21$; $p < 0,01$) [18]. Podobně ve studii využívající údaje z průzkumu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) provedené u 9 215 jedinců starších 20 let s mediánem koncentrace 25(OH)D 24,6 ng/ml byla odhalena zvýšená šance (odds) pro rozvoj prehypertenze ve výši 1,48 [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 1,16–1,90; $p < 0,0001$] při porovnávání nejnižšího kvartilu koncentrace 25(OH)D s nejvyšším kvartilem [19]. Nezávislá výzkumná skupina provedla nedávno analýzu údajů z NHANES od 7 561 účastníků s dostupným měřením koncentrací 25(OH)D a zjistila, že účastníci nacházející se v nejnižším kvintilu koncentrace 25(OH)D (< 13,2 ng/ml) měli STK o 3,5 mm Hg vyšší než jedinci v nejvyšším kvintilu 25(OH)D (> 30 ng/ml) [20**]. Obě tyto studie podporují

KLÍČOVÉ BODY

- Rozsáhlé průřezové observační studie spojují nízkou koncentrací 25-hydroxyvitaminu D se zvýšeným krevním tlakem.
- Longitudinální a randomizované studie přinášejí nesourodé výsledky.
- Metaanalýza odhaluje větší vliv vitaminu D na systolický krevní tlak než na diastolický krevní tlak.
- Je zapotřebí provést větší randomizované studie, v nichž se budou podávat vyšší dávky vitaminu D a které budou zaměřené na pacienty s deficitem vitaminu D a s hypertenzí.

předchozí analýzu databáze NHANES a jiných velkých populačních studií [21–24].

Subanalýza populační studie Hoorn z Nizozemska, která zahrnovala 441 pacientů vyšetřených mezi roky 2000 a 2001, uváděla nižší STK ($135,0 \pm 18,6$ mm Hg) a DTK ($81,6 \pm 9,6$ mm Hg) u pacientů v nejvyšším kvartilu koncentrace 25(OH)D (průměr 32 ng/ml) v porovnání s jedinci v nejnižším kvartilu 25(OH)D (průměr 14 ng/ml), jejichž STK byl $146,6 \pm 20,6$ mm Hg ($p = 0,001$) a DTK byl $86,3 \pm 12,6$ mm Hg ($p = 0,007$) [25*].

Ve velké populační studii Cardiovascular Health Study autoři měřili koncentraci 25(OH)D u 2 314 pacientů a zjistili nižší prevalenci hypertenze u pacientů s koncentrací 25(OH)D 20 ng/ml a vyšší (48 %) v porovnání s pacienty s koncentrací 25(OH)D nižší než 20 ng/ml (61 %) [26*]. Tyto výsledky byly prokazatelné jen u pacientů s normální koncentrací parathormonu. Podobně i ve studii GNHIES (German National Health Interview and Examination Survey), která zahrnovala 1 763 mužů a 22 267 žen, se posuzoval vztah mezi koncentrací 25(OH)D a hypertenzí [24]. Autoři zjistili 50% prevalenci hypertenze u žen s velmi nízkou koncentrací vitaminu D (< 5 ng/ml) v porovnání s 30% prevalencí u žen s koncentrací vitaminu D 20 ng/ml a vyšší. Je zajímavé, že u mužů žádný rozdíl v prevalenci hypertenze nalezen nebyl.

LONGITUDINÁLNÍ OBSERVAČNÍ STUDIE

Longitudinální studie přinesly nesourodé výsledky. V případové studii, v níž se zkoumala populace osob ze studie Nurses' Health Study 2, kteří neměli před zařazením do studie diagnózu hypertenze, byl odhalen 64% nárůst šance pro rozvoj hypertenze u účastníků studie s koncentrací 25(OH)D nižší než 21 ng/ml v porovnání s jedinci s koncentrací vyšší než 32,3 ng/ml [27]. Řešitelé studie spoléhali na výsledky hlášené samotnými pacienty, vyřadili ženy s BMI vyšším než 30 kg/m² a zařadili jen mladší ženy (32–52 let), což omezuje větší zobecnění výsledků. Podobně také kombinovanou analýzou studií Health Professionals' Follow-Up Study a Nurses' Health Study, zahrnující 1 811 pacientů sledovaných až osm let, byl zjištěn 2,67násobný nárůst relativního rizika (95% CI: 1,05–6,79) u účastníků s koncentrací 25(OH)D nižší než 15 ng/ml v porovnání s jedinci s koncentrací 25(OH)D nejméně 30 ng/ml [28].

Analýzou studie Womens' Health Initiative se 4 863 účastnicemi se během sedmiletého sledování nezjistila spojitost mezi koncentracemi 25(OH)D a změnami v krevním tlaku [29**]. U žen v nejnižším kvartilu koncentrací 25(OH)D

(< 14 ng/ml) byl pozorován 50% nárůst rizika rozvoje hypertenze v porovnání s ženami ve třetím kvartilu koncentrací 25(OH)D (19–26 ng/ml).

Ve studii MBHMS (Michigan Bone Health and Metabolism Study) mělo 413 žen (tj. 74 % původní kohorty) s průměrnou koncentrací 25(OH)D 24 ± 10 ng/ml významně nižší výchozí hodnotu DTK bez ohledu na případný deficit vitamínu D [tj. 25(OH)D < 32 ng/ml, resp. 77 ± 9 mm Hg] v porovnání se ženami s normální koncentrací vitamínu D [tj. 25(OH)D ≥ 32 ng/ml, resp. 75 ± 9 mm Hg; $p = 0,05$] [30]. Přitom v hodnotách STK rozdíl zjištěn nebyl. Po 14 letech sledování byl STK u žen s normální koncentrací 25(OH)D o 5 mm Hg nižší než u žen s deficitem vitamínu D.

Ve velké populační studii v norském městě Tromsø bylo sledováno 4 125 jedinců bez hypertenze po dobu 14 let [31]. V podskupině 2 385 účastníků s výchozí koncentrací 25(OH)D byl u těch jedinců, kteří byli v nejnižším kvartilu koncentrace 25(OH)D (< 16 ng/ml), pozorován průměrný vzestup STK o 4 mm Hg v porovnání s jedinci v nejvyšším kvartilu koncentrace 25(OH)D (> 25 ng/ml; $p < 0,05$). Riziko pro diagnózu hypertenze se mezi oběma skupinami nelišilo [poměr šancí (odds ratio, OR) 1,15; 95% CI: 0,79–1,68]. Ve studii ale bohužel bylo 40 % případů předčasného ukončení, což mohlo způsobit zkreslení výsledků.

RANDOMIZOVANÉ STUDIE

Randomizovaných studií speciálně zaměřených na hodnocení vlivu vitamínu D na krevní tlak [16,32^{••},33] je velmi málo a jejich závěry jsou limitované malou velikostí vzorků.

V jedné nedávno provedené dánské studii bylo 130 pacientů s hypertenzí randomizováno k užívání buď 3 000 IU cholekalciferolu denně, nebo placebo denně po dobu 20 týdnů [32^{••}]. Primárním výsledným ukazatelem byla změna krevního tlaku ověřená 24hodinovým monitorováním. Na začátku studie byla průměrná koncentrace 25(OH)D 23 ng/ml. Ve skupině s cholekalciferolem byl v porovnání s placebem pozorován nevýznamný pokles STK (o 3 mm Hg; $p = 0,25$) a DTK (o 1 mm Hg; $p = 0,18$). Při měření centrálního STK (krevní tlak v ascendentní aortě měřený pomocí aplanační tonometrie) byl zjištěn jeho pokles o 4 mm Hg ve skupině s 25(OH)D v porovnání s placebem ($p = 0,007$). Je zajímavé, že při dodatečné (*post hoc*) analýze skupiny pacientů s deficitem vitamínu D (< 32 ng/ml) byl u pacientů, kteří dostávali cholekalciferol, v porovnání s placebovou skupinou zjištěn pokles jak STK (o 4 mm Hg; $p = 0,05$), tak DTK (o 3 mm Hg; $p = 0,01$). Zobecnění výsledků pro širokou populaci je značně obtížné, protože pacienti měli na začátku studie velmi dobře kontrolovaný krevní tlak.

V jiné malé studii bylo devět afroamerických hypertoniků randomizováno k užívání buď cholekalciferolu (200 000 IU týdně po dobu tří týdnů), nebo kalcitriolu (0,5 μ g dvakrát denně po dobu jednoho týdne), nebo placebo [33]. Při 24hodinovém monitorování krevního tlaku byl ve skupině s kalcitriolem pozorován 9% pokles STK v porovnání s placebem ($p < 0,001$). Ve skupině s cholekalciferolem nebyl pozorován žádný účinek.

Krevní tlak jako sekundární výsledný ukazatel

Ve většině randomizovaných studií se krevní tlak nepoužívá jako primární výsledný ukazatel studie, a proto by výsled-

ky měly být interpretovány s jistou opatrností. Například ve studii se třemi větvemi bylo 438 pacientů s nadváhou nebo obézních randomizováno k užívání buď cholekalciferolu (40 000 IU týdně, nebo 30 000 IU týdně), nebo placebo po dobu jednoho roku. Cílem bylo zjistit vliv cholekalciferolu na kardiovaskulární systém [34]. Na začátku studie byla průměrná koncentrace 25(OH)D v obou větvích s vitamínem D 23 ng/ml a ve větvi s placebem 24 ng/ml. Během celé studie nebyl pozorován žádný vliv na STK ani na DTK.

Ve starších studiích byl podáván vitamin D a sledován krevní tlak, přičemž ve většině z nich nebyl pozorován žádný vliv 25(OH)D na krevní tlak [16,35–38]. V největší studii Womens' Health Initiative Calcium/Vitamin D Trial bylo 36 282 postmenopauzálních žen randomizováno k užívání buď 100 mg kalcia denně, nebo 400 IU cholekalciferolu denně, nebo placebo po dobu sedmi let [38]. Primárním výsledným ukazatelem studie bylo zjištění výskytu zlomeniny kyčle. Nebyl pozorován rozdíl v STK ($p = 0,14$) ani v DTK ($p = 0,20$). Předností této studie je velký vzorek zkoumané populace a dlouhodobé sledování. V placebové skupině byla bohužel pozorována vysoká četnost podávání vitamínu D mimo studijní medikaci, což mohlo rozdíl mezi oběma skupinami oslabit.

V jedné ze dvou novějších studií, v nichž se používal aktivní vitamin D, který je zhruba 1 000krát účinnější než přípravky s 25(OH)D, byl po dobu 24 týdnů sledován vliv parikalciolu (2 μ g denně, nebo 1 μ g denně) na proteinurii v porovnání se skupinou 281 pacientů užívajících placebo [39]. Autoři popsali u skupiny s parikalciolem pokles krevního tlaku závislý na dávce v porovnání s placebem (rozmezí –3 až –9 mm Hg; $p = 0,03$). Většina pacientů měla hypertenzi již na začátku studie a podobně jako ve většině jiných studií nebyla při analýze zohledněna dávka antihypertenzní medikace, což mohlo vést k závažné systematické chybě.

Do studie Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure-Induced Cardiac Morbidity bylo zařazeno 227 pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 3b a 4 a s hypertrofií levé komory. Tito pacienti byli randomizováni k užívání buď parikalciolu (2 μ g denně), nebo placebo po dobu 48 týdnů [40^{••}]. Nebyl pozorován rozdíl v primárním výsledném ukazateli studie (index hmotnosti levé komory) nebo v STK ($p = 0,87$) či DTK ($p = 0,97$). I tato studie má své nedostatky, neboť do ní byli zařazeni i pacienti bez deficitu vitamínu D; u všech pacientů byl léčen krevní tlak podle běžných zvyklostí a doporučení, avšak nebyly známy dávky antihypertenzní medikace.

Vzhledem k poměrně malému počtu zatím dostupných údajů a k jejich nekonzistentnosti je zapotřebí provést rozsáhlé randomizované studie, jejichž primárním výsledným ukazatelem bude zjištění změn krevního tlaku u pacientů se závažným deficitem vitamínu D, přičemž se bude pečlivě brát v úvahu antihypertenzní medikace.

METAANALÝZY

Metaanalýza 18 studií, které se týkaly vztahu sérových koncentrací 25(OH)D a hypertenze, prokázala sdružený poměr šancí (pooled OR) pro rozvoj hypertenze 1,37 (95% CI: 1,19–1,59) u pacientů s nejnižší koncentrací vitamínu D v porovnání s pacienty s nejvyšší koncentrací vitamínu D [41[•]]. Ve studiích zahrnutých do této metaanalýzy se vy-

užívaly různé metody měření koncentrací vitamínu D v krvi. Podobně metaanalýza, která zahrnovala čtyři randomizované dvojité zaslepené studie s perorálně suplementovaným vitamínem D, prokázala, že podávání vitamínu D snížilo STK o 2,44 mm Hg (95% CI: -4,86 až -0,02), ale nemělo vliv na DTK [-0,02 mm Hg (95% CI: -4,04 až 4,01)] [42].

Witham a spol. [43] provedli metaanalýzu zahrnující 11 randomizovaných studií, v nichž byl aplikován běžný nebo aktivní vitamin D nebo ultrafialové záření B. Tato analýza osmi studií, v nichž měla zkoumaná populace nekontrolovanou hypertenzi (> 140/90 mm Hg), odhalila nevýznamné snížení STK o 3,5 mm Hg (95% CI: -8,0 až 0,7 mm Hg) a významné snížení DTK o 3,1 mm Hg (95% CI: -5,5 až -0,6). Účinek nebyl pozorován u pacientů, kteří měli na začátku studie normální krevní tlak. Analýza podskupin prokázala, že běžný vitamin D ovlivnil STK více [-6,2 mm Hg (95% CI: -12,32 až -0,04 mm Hg)] než aktivní vitamin D [7 mm Hg (95% CI: -4,8 až 6,2 mm Hg)].

Naproti tomu jiná metaanalýza, zahrnující 51 randomizovaných studií, kterých se zúčastnili dospělí, kteří dostávali suplementaci vitamínu D a v nichž se měřilo několik kardiovaskulárních výsledných ukazatelů (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, úmrtí z kardiovaskulárních příčin atd.) [44*], neprokázala změnu ve váženém průměru jak STK [-0,06 (95% CI: -1,98 až 1,87); $p = 0,95$], tak DTK [-0,34 (95% CI: -1,03 až 0,35); $p = 0,33$].

ZÁVĚR

Extenzivní průřezové údaje naznačují silnou spojitost mezi vitamínem D a krevním tlakem, která je podporována přítomností několika biologických pochodů. Naproti tomu longitudinální a randomizované studie, z nichž v mnohých byl sledován krevní tlak pouze jako sekundární výsledný ukazatel, přinesly nesourodé výsledky. Studie většinou používaly nízké dávky vitamínu D nebo byly zaměřeny na jedince s dobře kontrolovanou hypertenzí. Kromě toho velmi málo studií adekvátně sledovalo dávky antihypertenzní medicíny a/nebo posuzovalo vliv současného podávání inhibitorů RAAS, což mohlo značně ovlivnit interpretaci výsledků a způsobit značné zkreslení výsledků. Dříve než bude možné doporučit rozsáhlé testování na deficit vitamínu D nebo podávání suplementace u pacientů s vysokým krevním tlakem, bude zapotřebí provést větší randomizované studie zaměřené na hypertenzní pacienty se závažným deficitem vitamínu D.

Prohlášení

Žádné.

Střet zájmů

R. I. Thadhani má výzkumný grant od společnosti Abbott Laboratories a je podporován granty K24 DK094872 a R01 DK094486 od National Institutes of Health.

H. Tamez a S. Kalim neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266–281.
2. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, et al. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005; 105:971–974.
3. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92:39–48.
4. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30 (2 Pt 1):150–156.
5. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105:649–654.
6. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110:229–238.
7. Wong MSK, Delansorne R, Man RYK, et al. Chronic treatment with vitamin D lowers arterial blood pressure and reduces endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299:H1226–H1234.
8. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88:327–331.
9. Zhou C, Lu F, Cao K, et al. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1α-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008; 74:170–179.
10. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282:29821–29830.
11. Dong J, Wong SL, Lau CW, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *Eur Heart J*. 2012; 33:2980–2990.
12. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010; 411:1354–1360.
13. Vaidya A, Forman JP, Williams JS. Vitamin D and the vascular sensitivity to angiotensin II in obese Caucasians with hypertension. *J Hum Hypertens* 2011; 25:672–678.
14. Vaidya A, Sun B, Forman JP, et al. The FokI vitamin D receptor gene polymorphism is associated with plasma renin activity in Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:783–790.
- Propektivní studie zahrnující 375 hypertoniků a 146 normotoniků prokazuje, že polymorfismus receptoru pro vitamin D je spojen s plazmatickou aktivitou reninu.
15. Tare M, Emmett SJ, Coleman HA, et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J Physiol (Lond)* 2011; 589 (Pt 19):4777–4786.
16. Sugden JA, Davies JL, Witham MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med* 2008; 25:320–325.
17. Burgaz A, Byberg L, Rautiainen S, et al. Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. *J Intern Med* 2011; 269:211–218.
- Průřezová studie zahrnující 833 mužů-bělochů, u nichž bylo provedeno 24hodinové monitorování krevního tlaku, prokázala, že nízké koncentrace vitamínu D (< 15 ng/ml) jsou spojeny s vyšší prevalencí hypertenze.
18. Parikh S, Guo D-H, Pollock NK, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations are correlated with cardiometabolic risk among American black and white adolescents living in a year-round sunny climate. *Diabetes Care* 2012; 35:1133–1138.
19. Sabanayagam C, Shankar A, Somasundaram S. Serum vitamin D level and prehypertension among subjects free of hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35:106–113.
20. He JL, Scragg RK. Vitamin D, parathyroid hormone, and blood pressure in the National Health and Nutrition Examination Surveys. *Am J Hypertens* 2011; 24:911–917.
- Velká průřezová populační studie zahrnující 7 561 pacientů z amerických průzkumů NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) prokazuje, že nízké koncentrace 25(OH)D (< 13,2 ng/ml) jsou spojeny s vyšším STK.
21. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20:713–719.
22. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, et al. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:136–141.
23. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-Hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008; 57:298–305.

24. Hintzpete B, Mensink GBM, Thierfelder W, et al. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:1079–1089.
25. Van Ballegooijen AJ, Snijder MB, Visser M, et al. Vitamin D in relation to myocardial structure and function after eight years of follow-up: the Hoorn study. *Ann Nutr Metab* 2012; 60:69–77.
 - Longitudinální studie z Nizozemska, která zahrnovala 441 pacientů sledovaných až devět let, prokazuje, že nízké koncentrace 25(OH)D jsou spojeny s vyšším STK i DTK.
26. Deo R, Katz R, Shlipak MG, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 2011; 58:1021–1028.
 - Studie zahrnovala 2 312 pacientů ze studie Cardiovascular Health Study a prokázala nižší prevalenci hypertenze u pacientů s nízkou koncentrací 25(OH)D (< 20 ng/ml) v porovnání s jedinci s vysokou koncentrací 25(OH)D (≥ 20 ng/ml).
27. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008; 52:828–832.
28. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49:1063–1069.
29. Margolis KL, Martin LW, Ray RM, et al. A prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D levels, blood pressure, and incident hypertension in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2012; 175:22–32.
 - Analýza studie Womens' Health Initiative, zahrnující 4 863 žen sledovaných po dobu sedmi let, potvrdila spojitost mezi koncentracemi 25(OH)D a hodnotou krevního tlaku. Vyšší koncentrace vitaminu D mohou chránit před rozvojem hypertenze.
30. Griffin FC, Gadegbeku CA, Sowers MR. Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women. *Am J Hypertens* 2011; 24:316–321.
31. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension* 2010; 55:792–798.
32. Larsen T, Mose FH, Bech JN, et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens* 2012; 25:1215–1222.
 - Malá dvojitě zaslepená studie, v níž bylo 112 pacientů randomizováno k užívání buď cholecalciferolu (3 000 IU denně), nebo placebo, neprokázala snížení krevního tlaku. Ale dodatečná analýza skupiny pacientů s deficitem vitaminu D [25(OH)D < 32 ng/ml] odhalila snížení jak STK, tak DTK při léčbě vitaminem D.
33. Judd SE, Raiser SN, Kumari M, Tangpricha V. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reduces systolic blood pressure in hypertensive adults: a pilot feasibility study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121:445–447.
34. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D₃ for 1 year. *J Intern Med* 2010; 267:462–472.
35. Major GC, Alarie F, Doré J, et al. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:54–59.
36. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:1321–1327.
37. Daly RM, Nowson CA. Long-term effect of calcium–vitamin D₃ fortified milk on blood pressure and serum lipid concentrations in healthy older men. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:993–1000.
38. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension* 2008; 52:847–855.
39. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:1543–1551.
40. Thadhani RI, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:674–684.
 - Multicentrická dvojitě zaslepená placebo kontrolovaná studie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 3b a 4 neprokázala vliv paricalcitolu (2 µg denně po dobu 48 týdnů) na index hmotnosti levé komory ani na hodnotu krevního tlaku, ale podávání paricalcitolu snížilo počet kardiologických hospitalizací a index objemu levé síně a ztlumilo zvýšení koncentrace mozkového natriuretického peptidu.
41. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011; 29:636–645.
 - Metaanalýza zahrnující čtyři prospektivní studie a 14 průřezových studií odhalila inverzní vztah mezi 25(OH)D a hypertenzí.
42. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J* 2010; 103:729–737.
43. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27:1948–1954.
44. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1931–1942.
 - Metaanalýza zahrnující 51 randomizovaných studií nenalezla spojitost mezi vitaminem D a STK ani DTK.

Ajay K. Singh^{a,b} a Jameela A. Kari^c

Účel přehledu

Spojení mezi metabolickým syndromem (MetS) a kardiovaskulárním rizikem, mortalitou, diabetem 2. typu, cévní mozkovou příhodou, nealkoholickou steatózou jater a dnou je velmi dobře známé. Tento přehledový článek je věnován epidemiologii, patologii a možným mechanismům vztahu mezi MetS a chronickým onemocněním ledvin (CKD).

Nové poznatky

Výsledky studií ukazují, že pacienti s MetS mají 2,5násobně vyšší riziko rozvoje CKD. Taktéž riziko mikroalbuminurie je u pacientů s MetS dvojnásobné. K renální dysfunkci dochází u pacientů s MetS dlouho před manifestací hypertenze či diabetu. V porovnání se zdravými kontrolními osobami mají jedinci s MetS více vyjádřenou mikroangiopatii – tubulární atrofii, intersticiální fibrózu, arteriosklerózu a globální a segmentální sklerózu. Studie naznačují, že renální fibróza přítomná u MetS může být způsobena kombinací inzulinové rezistence, hypertenze, dyslipidémie a zánětu a může vést ke zvýšené expresi adipocytokinů, angiotensinu a zánětlivých cytokinů, jako jsou interleukin 6 a tumor-nekrotizující faktor α .

Souhrn

I přes silnou vazbu mezi MetS a CKD nebyl kauzální vztah dosud prokázán. Je třeba uskutečnit více studií, které by přesně objasnilly mechanismy, jimiž mohou nadřazené faktory, jako jsou inzulinová rezistence, hypertenze, dyslipidémie a zánět, způsobovat renální fibrózu.

Klíčová slova

hypertenze, chronické onemocnění ledvin, metabolický syndrom, obezita

ÚVOD

Metabolický syndrom (MetS) neboli syndrom X poprvé popsal Reaven v roce 1988 [1] jako soubor rizikových faktorů pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění [2]. Třetí zpráva Panelu expertů Národního cholesterolového edukačního programu pro detekci, hodnocení a léčbu hypercholesterolemie u dospělých [National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults; Adult Treatment Panel III (ATP III)] definuje MetS jako přítomnost jakýchkoli tří kritérií z těchto pěti: abdominální obezita, hypertenze, zvýšené hodnoty triglyceridů, nízká koncentrace HDL-cholesterolu (high density lipoprotein cholesterol – cholesterol lipoproteinů o vysoké hustotě) a hyperglykémie nalačno [3,4]. Existují ovšem i jiné klasifikace MetS (tab. 1). Společnost International Diabetes Federation (IDF) vytvořila definici tak, aby zdůraznila důležitou či potenciálně důležitou úlohu centrální obezity u MetS a kardiovaskulárních onemocnění. Ve většině studií však byla použita kritéria NCEP-ATP III, protože jejich použití v klinické praxi je jednoduché. Metabolický syndrom je spojen s rizikem ischemické choroby srdeční a cévních mozkových příhod a s kardiovaskulární mortalitou [5,6], ale také s vyšším rizikem rozvoje diabetu 2. typu [7], nealkoholické steatózy jater [8], hyperurikémie a dny [9].

Metabolický syndrom postihuje přes 20 % dospělých osob západních populací, ale vzhledem k šíření západního typu stravování v rozvojovém světě představuje MetS rostoucí problém i v celosvětovém měřítku [10,11]. Prevalence MetS se velmi liší v závislosti na zeměpisné poloze, rase, pohlaví a stupni urbanizace. Metabolický syndrom se například vyskytuje u 8 % francouzských mužů, ale až u 60 % rodičů Američanek.

Spojitosť mezi obezitou a chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) byla popsána velmi extenzivně [12]. U pacientů s morbidní obezitou se typicky vyvíjí glomerulomegalie jednoznačně detekovatelná renální biopsií [13,14]. Nedávno byl také popsán vztah MetS a CKD [15–18]. Cílem tohoto přehledového článku je prozkoumat epidemiologické vazby mezi MetS a CKD a odpo-

^a Renal Division, Brigham and Women's Hospital, ^b Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA; ^c Department of Pediatrics, King Abdulaziz University Hospital, Džidda, Saúdská Arábie

Adresa pro korespondenci: Ajay K. Singh, Renal Division, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA
E-mail: asingh@rics.bwh.harvard.edu

Metabolic syndrome and chronic kidney disease
Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22:198–203

© 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

vědět na otázku, zda mezi MetS a CKD existuje věrohodný kauzální vztah.

EPIDEMIOLOGIE METABOLICKÉHO SYNDROMU A CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Jedním z důležitých úkolů při zkoumání epidemiologických vztahů mezi MetS a CKD je skutečnost, že všechny komponenty MetS jsou jednotlivě spojeny s incidencí a progresí CKD [19,20]. Například vztah hypertenze a CKD a zvláště diabetu a CKD byl skutečně extenzivně popsán. Četné studie také uváděly vztah mezi CKD a obezitou [21–23]. Proto nepřekvapí, že mezi MetS a CKD existuje spojitost, která se stále zkoumá. Chen a spol. [19] zkoumali riziko rozvoje CKD v průběhu 21letého sledování v kohortě 7 800 účastníků z průzkumu NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III) s normální výchozí funkcí ledvin. Poměr šancí (odds ratio, OR) pro vznik CKD po korekci na mnohočetné proměnné byl 2,6 pro jedince s MetS v porovnání s jedinci bez MetS. S rostoucím počtem znaků MetS vzrostl OR z 1,89 na 5,85. Důležité je, že vztah přetrvával i po vyloučení osob s diabetem. Také riziko mikroalbuminurie bylo v této studii dvojnásobné a korelovalo s počtem znaků MetS. Kurella a spol. [20] zveřejnili podobné výsledky u srovnatelné kohorty a popsali vyšší riziko rozvoje CKD dokonce i po korekci na následný rozvoj diabetu a hypertenze. V jiné studii zkoumající databázi z průzkumu NHANES III prokázali Palaniappan a spol. [24] vyšší riziko mikroalbuminurie u žen [OR: 2,2; 95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 1,44–3,34] i u mužů (OR: 4,1; 95% CI: 2,45–6,74) s MetS v porovnání s jedinci bez MetS. Navíc 34 % žen a 42 % mužů s mikroalbuminurií mělo také MetS.

Nejkomplexnější epidemiologický přehled, v němž se zkoumalo, zda je MetS spojen s CKD, zveřejnili nedávno Thomas a spol. [25••]. Zahrnuli 11 prospektivních observačních studií z let 1966–2010 s celkovým počtem 30 146 účastníků,

KLÍČOVÉ BODY

- Mezi MetS a CKD existuje silný vztah.
- Patologie poškození ledvin při MetS zahrnuje tubulární a glomerulární jizvení a onemocnění arterií.
- Soubor faktorů, které zvyšují riziko rozvoje MetS, se zdá být jednou z významných příčin fibrózy v ledvinách. K objasnění kauzality je však třeba provést další studie.

kteří splnili vstupní kritéria. Thomas a spol. [25••] použili všechny hlavní definice MetS: kritéria NCEP-ATP III, modifikovaná kritéria NCEP-ATP III a definici vytvořenou IDF a WHO. Metaanalýza prokázala významný vztah mezi MetS a rozvojem vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) menší než 60 ml/min/1,73 m² (OR: 1,55; 95% CI: 1,34–1,80). S rostoucím počtem komponent MetS se zvyšovala síla pozorovaného vztahu ($p = 0,02$). Pro jednotlivé složky MetS byly hodnoty OR pro pokles eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² u pacientů s MetS následující: pro zvýšený krevní tlak 1,61 (95% CI: 1,29–2,01), pro zvýšené hodnoty triglyceridů 1,27 (95% CI: 1,11–1,46), pro nízkou koncentraci HDL-cholesterolu 1,23 (95% CI: 1,12–1,36), pro abdominální obezitu 1,19 (95% CI: 1,05–1,34) a pro hyperglykémii nalačno pak 1,14 (95% CI: 1,03–1,26). Ve třech studiích se navíc prokázalo spojení MetS s vyšším rizikem rozvoje mikroalbuminurie či zjevné proteinurie.

Můžeme tedy shrnout, že máme k dispozici dostatečně silné observační údaje, které potvrzují vztah mezi MetS a CKD, dokonce i při absenci hyperglykémie či diabetu a nezávisle na hypertenzi. Výsledky studií naznačují, že u pacientů s MetS dojde k renální dysfunkci dlouho před nástupem hypertenze či diabetu.

K dalšímu zkoumání možné spojitosti mezi MetS a CKD jsme retrospektivně posoudili dokumentaci 146 pacientů z nemocnice Brigham and Women's Hospital, kteří prodělali

TABULKA 1. Klasifikace metabolického syndromu

Kritéria	NCEP-ATP III	WHO	IDF
	≥ 3 z následujících faktorů:	jakýkoli z těchto faktorů: diabetes mellitus, glukózová intolerance, IGT či inzulinová rezistence + ≥ 2 z následujících faktorů:	centrální obezita ^a + ≥ 2 z následujících faktorů:
glykémie nalačno	> 5,55 mmol/l (100 mg/dl)	-	> 5,55 mmol/l (100 mg/dl)
krevní tlak	> 130/85 mm Hg	> 140/90 mm Hg	> 130/85 mm Hg
triglyceridy	> 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	> 1,7 mmol/l (150 mg/dl)	> 1,7 mmol/l (150 mg/dl)
HDL-cholesterol	muži < 1,04 mmol/l (40 mg/dl) ženy < 1,3 mmol/l (50 mg/dl)	muži < 0,91 mmol/l (35 mg/dl) ženy < 1,01 mmol/l (39 mg/dl)	muži < 1,04 mmol/l (40 mg/dl) ženy < 1,3 mmol/l (50 mg/dl)
obezita	muži > 102 cm ženy > 88 cm	poměr pas/boky pro muže > 0,9; pro ženy > 0,85 a/nebo BMI > 30 kg/m ²	viz výše
mikroalbuminurie	-	UAER > 20 µg/min nebo poměr Ualb/creat ≥ 30 mg/g	-

HDL (high density lipoprotein) – lipoprotein o vysoké hustotě; IDF – International Diabetes Federation; IGT (impaired glucose tolerance) – porušená glukózová tolerance; NCEP-ATP III – National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III); WHO (World Health Organization) – Světová zdravotnická organizace; UAER (urinary albumin excretion rate) – močová exkrece albuminu; Ualb/creat (urinary albumin : creatinine) – poměr močového albuminu a kreatininu

^aCentrální obezita je etnicky specifická. USA: podle NCEP-ATP III: muži ≥ 102 cm, ženy ≥ 88 cm; Evropa: muži ≥ 94 cm, ženy ≥ 80 cm; jižní Asie a Čína: muži ≥ 90 cm, ženy ≥ 80 cm.

v období od ledna 2005 do března 2007 elektivní nefrektomii pro karcinom ledviny [26]. Dvanáct pacientů splnilo kritéria MetS podle ATP III. Jako kontrolní osoby jsme použili stejný počet pacientů odpovídajícího věku a pohlaví bez jediného kritéria MetS. Dva patologové zaslepení ke klinické diagnóze nezávisle hodnotili histologické vzorky z nefrektomií. Osoby s MetS měly v porovnání se zdravými kontrolními osobami významně vyšší hmotnost ($93,9 \pm 18,4$ kg oproti $80,3 \pm 12,9$ kg; $p = 0,04$), vyšší BMI ($31,4 \pm 6,1$ kg/m² oproti $27,0 \pm 3,0$ kg/m²; $p = 0,04$), nižší sérovou koncentraci HDL-cholesterolu [$0,91 \pm 0,22$ mmol/l ($35,13 \pm 8,6$ mg/dl) oproti $1,31 \pm 0,21$ mmol/l ($50,5 \pm 8,2$ mg/dl); $p < 0,001$], vyšší sérovou koncentraci triglyceridů [$2,99 \pm 1,02$ mmol/l ($264,9 \pm 90$ mg/dl) oproti $1,7 \pm 0,81$ mmol/l (150 ± 72 mg/dl); $p = 0,01$], vyšší glykémii nalačno [$7,56 \pm 1,28$ mmol/l ($136,23 \pm 23$ mg/dl) oproti $4,89 \pm 0,61$ mmol/l ($88,13 \pm 11$ mg/dl); $p < 0,001$] a vyšší systolický krevní tlak ($143,5 \pm 14,3$ mm Hg oproti $123,5 \pm 12,3$ mm Hg; $p < 0,001$).

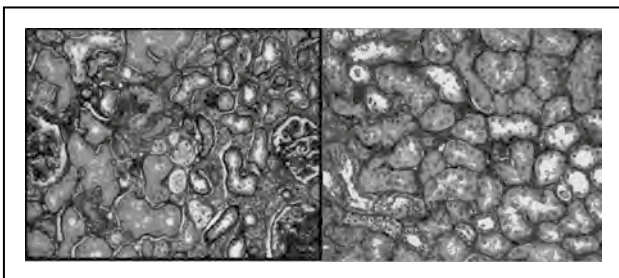
Při histopatologickém vyšetření byla u pacientů s MetS v porovnání se zdravými kontrolními osobami častěji přítomna tubulární atrofie ($p = 0,006$), intersticiální fibróza ($p = 0,001$) a arteriální skleróza ($p = 0,001$). Pacienti s MetS měli více vyjádřenou globální glomerulosklerózu ($p = 0,04$) a segmentální glomerulosklerózu ($p = 0,05$) (obr. 1). Objem glomerulů a plocha povrchu se nelišily. Kombinovaný cílový parametr tubulární atrofie vyšší než 5 %, intersticiální fibrózy vyšší než 5 % a přítomnosti arteriální sklerózy se u pacientů s MetS vyskytoval častěji ($p = 0,003$; OR: 33; 95% CI: 2,9–374,3) než u zdravých kontrolních osob. Vypočítaná glomerulární filtrace po roce sledování od nefrektomie byla u pacientů s MetS významně nižší než u kontrolních osob ($p = 0,027$).

U pacientů s MetS se vyskytují patologické abnormality ledvin, jako jsou mikrovaskulární tubulární atrofie, intersticiální fibróza a globální a segmentální glomeruloskleróza. U pacientů s MetS jsme také pozorovali prudký pokles funkce ledvin v průběhu času, což naznačuje sníženou renální rezervu.

Navzdory tomu, že současné údaje o vztahu mezi MetS a CKD se zdají být dostatečně silné, největším nedostatkem observačních studií zůstává možné zkreslení, a proto by tyto studie neměly naznačovat kauzalitu.

MECHANISTICKÝ VZTAH MEZI METABOLICKÝM SYNDROMEM A CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN

K vysvětlení patogeneze MetS byly navrženy četné mechanismy. Za nejvíce akceptované faktory se považují vysoký

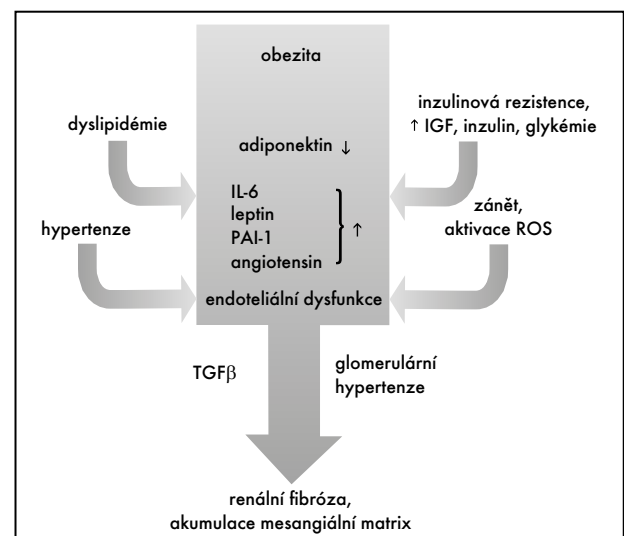


OBRÁZEK 1. Tubulární atrofie a intersticiální fibróza u pacienta s metabolickým syndromem (vlevo) v porovnání se zdravou kontrolní osobou (vpravo). Převzato se svolením z [26].

krevní tlak a hyperglykémie, nicméně důležitou roli hrají pravděpodobně i jiné faktory. K těmto faktorům patří inzulínová rezistence, zánět, oxidační stres, endoteliální dysfunkce, zvýšený příjem fruktózy a abnormality sympatického nervového systému. Podrobný přehled těchto faktorů byl publikován v jiných pracích [27–29].

Klíčovou otázkou je, zda mohou patogenetické mechanismy odpovědné za rozvoj MetS také vysvětlit zvýšené riziko rozvoje CKD u těchto pacientů. Lákavá hypotéza předpokládá, že konstelace inzulínové rezistence, hypertenze, dyslipidémie a zánětů vede k vyšší expresi adipocytokinů, angiotensinu a zánětlivých cytokinů, například interleukinu 6 (IL-6) a tumor-nekrotizujícího faktoru α (TNF α), které způsobují renální fibrózu, jak je znázorněno na obrázku 2 (a probráno v jiné práci [30]). Adipocytokin leptin vykazuje mnohé renální účinky [31–34]. V glomerulárních endotelových buňkách stimuluje leptin proliferaci buněk, syntézu transformujícího růstového faktoru β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF β 1) a tvorbu kolagenu IV. typu [31]. Naopak v mesangiálních buňkách zvyšuje leptin prostřednictvím signálních transdukčních kaskád, zahrnujících fosfatidylinositol-3-kinázu, syntézu receptoru II. typu pro TGF β a stimuluje transport glukózy i tvorbu kolagenu I. typu. Kromě toho zvýšené koncentrace TNF α podporují vznik volných kyslíkových radikálů v glomerulárních i proximálních tubulárních buňkách. Zvýšená aktivita volných kyslíkových radikálů může poškozovat ledviny několika mechanismy, včetně zhoršení endoteliální dysfunkce v ledvinách a mikroalbuminurie, akumulace matrix, mesangiální proliferace a fibrózy [35].

Inzulínová rezistence a hyperinzulinémie související s MetS byly také označeny jako možná příčina renálního zánětu a fibrózy. Účinky inzulínu jsou mnohočetné, od stimulace tvorby TGF β v mesangiálních buňkách a v buňkách proximálního tubulu [36] až po stimulaci tvorby růstového



OBRÁZEK 2. Potenciální mechanistická kaskáda, která může vysvětlit, jak soubor faktorů způsobujících metabolický syndrom zapříčiňuje renální fibrózu.

IGF (insulin-like growth factor) – růstový faktor podobný inzulínu; IL-6 – interleukin 6; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) – inhibitor aktivátoru plazminogenu 1; ROS (reactive oxygen species) – volné kyslíkové radikály; TGF β (transforming growth factor- β) – transformující růstový faktor β

TABULKA 2. Možné mediátory chronického onemocnění ledvin spojeného s obezitou

Aktivace systému renin–angiotensin	}	zvýšeny
Aldosteron		
Aktivita sympatického nervového systému		
Inzulínová rezistence		
Adipokiny: leptin, fetuin A, rezistin, TNF α , volné mastné kyseliny		
Endotelin 1		
PAI-1	}	sníženy
Mozkový natriuretický peptid		
Adiponektin		

PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) – inhibitor aktivátoru plazminogenu 1; TNF α – tumor-nekrotizující faktor α

faktoru 1 podobného inzulinu (insulin-like growth factor 1, IGF-1) buňkami hladké svaloviny i dalšími typy buněk [37]. IGF-1 pak zvyšuje aktivitu růstového faktoru pojivové tkáně – cytokinu, který vykazuje profibrogenní vliv na renální tubulární buňky a intersticiální fibroblasty [38]. IGF-1 navíc snižuje aktivitu matrixové metaloproteinázy 2, enzymu odpovědného za degradaci extracelulární matrix, čímž dochází k rozšíření extracelulární matrix a k renální fibróze.

Inzulínová rezistence souvisí s několika následujícími klinickými důsledky:

- hyperinzulinémie,
- diabetes mellitus 2. typu či porušená glukózová tolerance,
- hypertenze,
- centrální obezita,
- dyslipidémie,
- nízká koncentrace HDL-cholesterolu a výskyt malých denzních LDL (low density lipoprotein – lipoprotein o nízké hustotě) částic,
- hyperkoagulační stav se zvýšenými koncentracemi inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-I).

Existují důkazy, které naznačují, že inzulínová rezistence spouští uvolňování zánětlivých cytokinů v ledvinách, které vede k rozšíření mesangia, ke ztluštění bazální membrány, k podocytopatii a ke ztrátě integrity pórů v bazální membráně. Předpokládá se, že tyto mechanismy zapříčiňují „glomerulopatii spojenou s obezitou“ [39], charakterizovanou specifickým histologickým obrazem glomerulomegalie (ve 100 % případů), často doprovázenou fokálně segmentální glomerulosklerózou (v 80 % případů), jak bylo opakovaně popsáno u obézních pacientů bez jiné definované primární či sekundární glomerulopatie (včetně diabetické nefropatie, hypertenzní nefrosklerózy a sekundární fokálně segmentální glomerulosklerózy). Nedávno zveřejněné výsledky poukazují na 10násobný nárůst výskytu glomerulopatie spojené s obezitou, což zřejmě koreluje se současným nárůstem výskytu obezity v populaci [40]. Ve své studii jsme sice neuváděli glomerulomegalii, nicméně glomerulární hyperfiltrace a glomerulomegalie byly dobře popsány jako hlavní patogenetické mechanismy u glomerulopatie spojené s obezitou. U obézních Zuckerových potkanů, kteří mají z důvodu defektního leptinového receptoru v mozku hyperfagii, se vyvíjí obezita a s tím spojená hyperglykémie, hyperinzulinémie, inzulínová rezistence, dyslipidémie a hypertenze [41]. V tomto modelu je současně přítomna glomerulární

hyperfiltrace a vyvíjí se albuminurie, která progreduje do renálního selhání s histologickými charakteristikami glomerulomegalie a fokálně segmentální glomerulosklerózy [41]. V tabulce 2 je uvedeno několik faktorů, které jsou pravděpodobně odpovědné za glomerulopatii spojenou s obezitou; podrobný popis je nad rámec tohoto článku, ale byl podrobně probrán v jiné práci [42^o].

Oxidační stres se také zdá být významným faktorem při poškození ledvin prostřednictvím rozsáhlých účinků lipoperoxidace a akumulace oxidovaných LDL-částic v mesangálních buňkách. Předpokládá se, že lipoperoxidace také vede k renálnímu poškození prostřednictvím poškození endotelu a navození zánětlivé odpovědi, porušení vazodilatace a aktivace makrofágů [43].

ZÁVĚR

Mezi MetS a CKD existuje silná spojitost. Pacienti s MetS mají 2,5krát vyšší riziko rozvoje CKD a dvakrát vyšší riziko mikroalbuminurie. Renální poškození zahrnuje glomerulární a tubulární fibrózu a vaskulopatii. Patofyziologické faktory, které vedou k MetS, pravděpodobně hrají také významnou roli v poškození ledvin. Předpokládá se, že klíčovými faktory jsou hyperinzulinémie v terénu inzulínové rezistence, volné kyslíkové radikály, zánět, zvýšená syntéza cytokinů a adipokinů a dyslipidémie, avšak k objasnění těchto vztahů je třeba pokračovat ve výzkumu.

Prohlášení

Žádné.

Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–1607.
2. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059–1062.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.

4. The National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
5. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28:1769–1778.
6. Obunai K, Jani S, Dangas GD. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2007; 91:1169–1184.
7. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26:861–867.
8. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:722–728.
9. Lin WY, Liu CS, Li TC, et al. In addition to insulin resistance and obesity, hyperuricemia is strongly associated with metabolic syndrome using different definitions in Chinese populations: a population-based study (Taichung Community Health Study). *Ann Rheum Dis* 2008; 67:432–433.
10. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:351–375.
11. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27:2444–2449.
12. Hollenberg NK. Obesity and the kidney: why is the kidney at risk? *Kidney Int* 2007; 71:187–188.
13. Rea DJ, Heimbach JK, Grande JP, et al. Glomerular volume and renal histology in obese and non-obese living kidney donors. *Kidney Int* 2006; 70:1636–1641.
14. Navarro-Díaz M, Serra A, López D, et al. Obesity, inflammation, and kidney disease [review]. *Kidney Int Suppl* 2008; 111:S15–S18.
15. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2134–2140.
16. Kanauchi M, Kanauchi K, Kimura K, et al. Associations of chronic kidney disease with the metabolic syndrome in nondiabetic elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3608–3609.
17. Ninomiya T, Kiyohara Y. Albuminuria and chronic kidney disease in association with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr* 2007; 2:104–107.
18. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y, et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006; 69:369–374.
19. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004; 140:167–174.
20. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2134–2140.
21. Kramer H, Luke A, Bidani A, et al. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:587–594.
22. Othman M, Kavar B, El Nahas AM. Influence of obesity on progression of nondiabetic chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Nephron Clin Pract* 2009; 113:c16–c23.
23. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:871–880.
24. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003; 16 (11 Pt 1):952–958.
25. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, et al. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2364–2373.
- Vynikající přehled všech velkých studií spojujících MetS a CKD.
26. Alexander MP, Patel TV, Farag YM, et al. Kidney pathological changes in metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:751–759.
27. Iteif AA, Han K, Mather KJ. Obesity, insulin resistance, and the metabolic syndrome determinants of endothelial dysfunction in whites and blacks. *Circulation* 2005; 112:32–38.
28. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:399–404.
29. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109:433–438.
30. Bhowmik D, Tiwari SC. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Indian J Nephrol* 2008; 18:1–4.
31. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:1–11.
32. Han DC, Isono M, Chen S, et al. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF-beta type II receptor expression. *Kidney Int* 2001; 59:1315–1323.
33. Wolf G, Hamann A, Han DC, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis [see comments]. *Kidney Int* 1999; 56:860–872.
34. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 2002; 39:496–501.
35. Moreno-Manzano V, Ishikawa Y, Lucio-Cazana J, Kitamura M. Selective involvement of superoxide anion, but not downstream compounds hydrogen peroxide and peroxynitrite, in tumor necrosis factor- α -induced apoptosis of rat mesangial cells. *J Biol Chem* 2000; 275:12684–12691.
36. Perlstein TS, Gerhard-Herman M, Hollenberg NK, et al. Insulin induces renal vasodilation, increases plasma renin activity, and sensitizes the renal vasculature to angiotensin receptor blockade in healthy subjects. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:944–951.
37. Khamaisi M, Flyvbjerg A, Haramati Z, et al. Effect of mild hypoinsulinemia on renal hypertrophy: growth hormone/insulin-like growth factor 1 system in mild streptozotocin diabetes. *Int J Exp Diab Res* 2002; 3:257–264.
38. Wang S, DeNichilo M, Brubaker C, Hirschberg R. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 60:96–105.
39. Cohen AH. Massive obesity and the kidney: a morphologic and statistical study. *Am J Pathol* 1975; 81:117–127.
40. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59:1498–1509.
41. Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF. The Zucker rat model of obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, and renal injury. *Hypertension* 1992; 19:1110–1115.
42. Raimundo M, Lopes JA. Metabolic syndrome, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a dynamic and life-threatening triad. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011:747861.
- Výborný přehledový článek, který se zabývá mechanistickými vztahy mezi MetS a CKD.
43. Ruan XZ, Varghese Z, Moorhead JF. Inflammation modifies lipid-mediated renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:27–32.

Chronická imunosuprese u transplantace ledvin bez použití steroidů

Robert W. Steiner

Účel přehledu

Imunosuprese bez použití steroidů se v průběhu posledních 20 let začala používat ve větší míře. Je však velmi žádoucí zhodnotit tyto dlouhodobě používané režimy, protože zlepšení výsledků dlouhodobého přežívání transplantátů ledvin bylo nevelké.

Nové poznatky

Autoři současných studií a komentářů opatrně usuzují, že režimy bez použití steroidů jsou patrně přijatelné u pacientů s nízkým rizikem po dobu až pěti let, ačkoli většina studií trvala kratší dobu. Pacienti, u nichž se vyvine chronická rejekce, nemohou být prospektivně identifikováni a jejich léčba se většinou vrací ke steroidům. Jedno pracoviště stále publikuje dlouhodobé výsledky bez použití steroidů, které jsou srovnatelné či dokonce lepší než výsledky národního Vědeckého registru příjemců renálních transplantátů (Scientific Registry of Renal Transplant Recipients, SRTR), dokonce i při použití „starších“ léčiv, jako cyklosporin či azathioprin, což znovu potvrzuje potřebu provedení dobře uspořádaných prospektivních studií. Někteří odborníci si kladou otázku, zda minimální nežádoucí účinky současných režimů ospravedlňují vyloučení steroidů. U populací s nízkým rizikem by pravděpodobně studie se steroidy naznačovaly, že v krátkodobém měřítku není výhodnější použití tacrolimu oproti cyklosporinu ani mykofenolátu oproti azathioprinu.

Souhrn

Údaje ospravedlňující imunosupresi bez použití steroidů stále nejsou optimální. Závažnější otázkou zůstává, zda je třeba léčit celou populaci včetně té části se zdravotním rizikem, nebo naopak léčit pouze podskupinu nemocných s vysokým rizikem, což se objasní během krátké doby. Ke stejným problémům by vedla „léčba podskupiny“ v případě, že by se použila u jiného akceptovaného režimu imunosuprese při transplantaci.

Klíčová slova

imunosuprese, steroidy, transplantace ledvin, vysazení steroidů

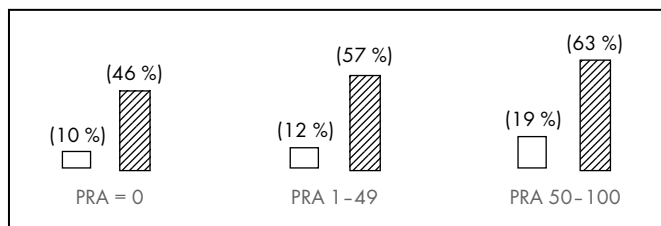
KLÍČOVÉ BODY

- Nej kvalitnější údaje podporující účinnost režimů s nízkodávkovými steroidy pocházejí z kanadské studie a z novější studie Astellas.
- Účinnost steroidních režimů podporují také některé údaje z registrů.
- Současné metaanalýzy, registrové studie a zprávy z jednoho pracoviště jsou komplikovány předvýběrem pacientů, změnami protokolů a rozdílnou expozicí steroidům.
- Marginální rozdíly ve výsledcích dřívějších klíčových studií naznačují, že pokud budou prováděny studie krátkodobé a u pacientů s nízkým rizikem, bude obtížné dokázat „převahu“ tacrolimu nad cyklosporinem a mykofenolátu nad azathioprinem.
- V každém případě relativně nezávažný profil nežádoucích účinků u současných nízkodávkových režimů neospravedlňuje ukončení léčby steroidy.

Center for Transplantation, University of California at San Diego, San Diego, Kalifornie, USA

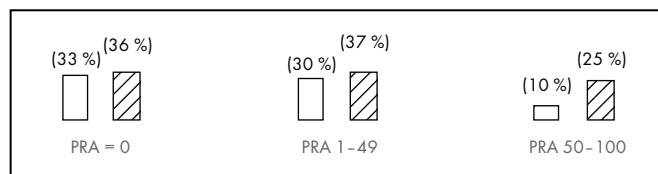
Steroid-free chronic immunosuppression in renal transplantation
Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:567–573

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

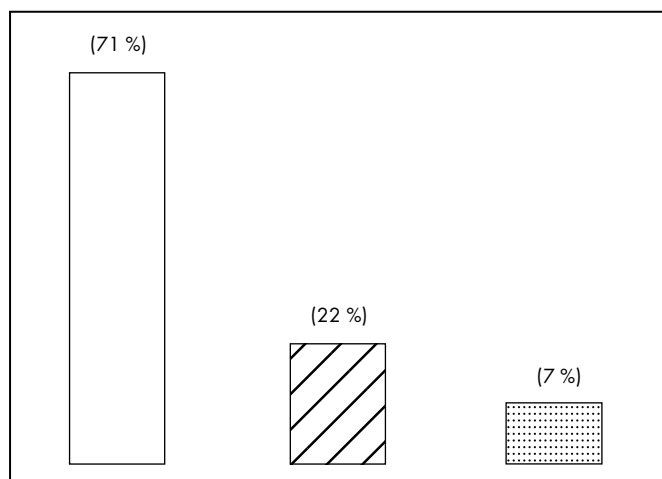


OBRÁZEK 1. Indukční léčba thymoglobulinem v letech 2000 a 2009. Od roku 2000 (prázdné sloupce) do roku 2009 (šrafované sloupce) se zvýšilo zastoupení indukční léčby thymoglobulinem u pacientů s nízkým imunologickým rizikem téměř pětinásobně a u skupiny s vysokým rizikem trojnásobně, což může snížit senzitivitu registrových studií vůči správnému zhodnocení účinku suboptimální chronické imunosuprese.

PRA (panel-reactive antibodies) – panel reaktivních protilátek
 Upraveno podle: Cai J, Terasaki PI. Current trend of induction and maintenance treatment in positive panel-reactive antibody patients: a report on OPTN/UNOS kidney transplant registry data. Chin Med J (Engl) 2011; 124:649-654.



OBRÁZEK 2. Pacienti propuštění bez steroidní léčby v letech 2004 a 2009. Od roku 2004 (prázdné sloupce) do roku 2009 (šrafované sloupce) měli pacienti s vyšším imunologickým rizikem větší pravděpodobnost, že budou propuštěni bez léčby steroidy. PRA (panel-reactive antibodies) – panel reaktivních protilátek
 Upraveno podle: Schold JD, Santos A, Rehman S, et al. The success of continued steroid avoidance after kidney transplantation in the US. Am J Transplant 2009; 9:2768-2776.



OBRÁZEK 3. Znovuzahájení léčby steroidy v prvním roce po počátečním propuštění bez léčby steroidy mezi rokem 2000 a rokem 2009. Jednasedmdesát procent pacientů bylo propuštěno bez steroidů (prázdný sloupec). Ze zbývajících pacientů byla u jedné čtvrtiny (7 %) opětovně zahájena léčba steroidy po šesti měsících (tečkovaný sloupec) a 22 % zůstalo bez steroidů (šrafovaný sloupec).

Upraveno podle: Schold JD, Santos A, Rehman S, et al. The success of continued steroid avoidance after kidney transplantation in the US. Am J Transplant 2009; 9:2768-2776.

Strategie kombinační léčby hypertenze

Alan H. Gradman

Účel přehledu

Velmi mnoho pacientů vyžaduje k dosažení cílových hodnot krevního tlaku podle současných doporučení podávání kombinace většího počtu anti hypertenziv. V tomto přehledovém článku zaměřujeme pozornost na racionální výběr účinných kombinací léčiv pro dosažení terapeutických cílů. Téma je velmi relevantní, vezmeme-li v úvahu, že každoročně proběhne v USA více než 46 milionů ambulantních kontrol z důvodu léčby hypertenze.

Nové poznatky

Doporučené kombinace léčiv vykazují příznivou farmakologii a přídatný pokles krevního tlaku, jsou velmi dobře snášeny a obsahují látky, při jejichž použití byl pokles krevního tlaku jakožto cílový parametr prokázán v dlouhodobě probíhající klinických studiích. V poslední době se volba diuretik projevila jako poněkud sporné téma s důkazy, které upřednostňují dlouhodobě působící chlortalidon před hydrochlorothiazidem. Antagonisté mineralokortikoidních receptorů se v rostoucí míře používají jako přídatná medikace. Praktické strategie optimálního použití kombinační léčby se vyvíjejí od staršího stupňovitého přístupu k použití nízkodávkových kombinací a k širšímu zahájení kombinační léčby u pacientů s hypertenzí.

Souhrn

Promyšlené používání kombinací léčiv je pro dosažení terapeutických cílů u hypertenických jedinců i populací klíčové – vede k rychlejšímu dosažení kontroly krevního tlaku a k účinnějšímu cílovému poklesu. Praktické strategie optimálního používání kombinační léčby se stále vyvíjejí od staršího stupňovitého přístupu k novějším doporučením upřednostňujícím použití kombinací léčiv v nízkých dávkách a časně zahájení kombinační léčby, zvláště u pacientů s hypertenzí 2. stupně.

Klíčová slova

anti hypertenzní léčba, farmakologická léčba, kombinační léčba

KLÍČOVÉ BODY

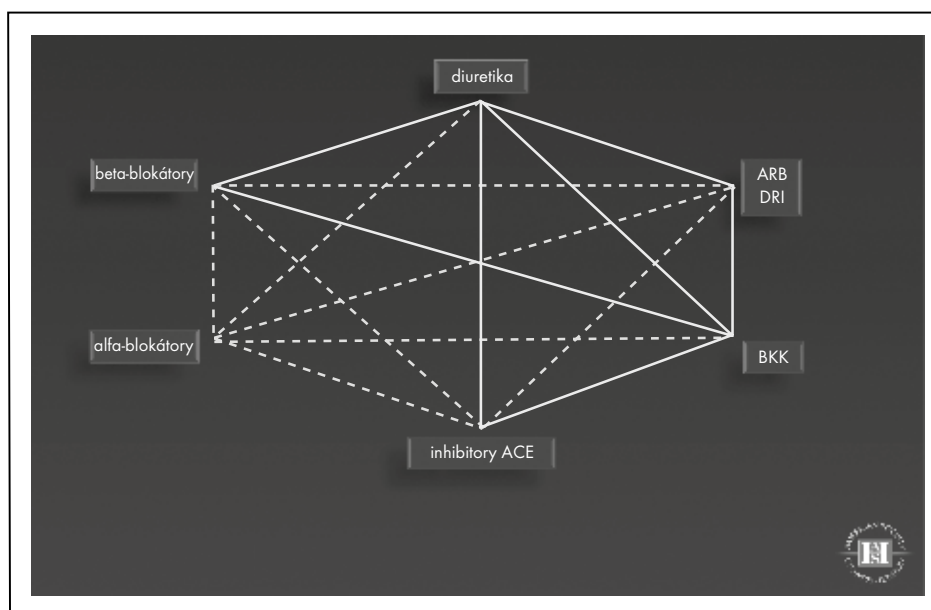
- Kombinační léčba je nutná přibližně u 75 % hyperteniků.
- V racionálních kombinacích léčiv se sdružují látky s příznivým farmakologickým profilem, s přídatným snížením krevního tlaku a s dlouhodobým poklesem četnosti kardiovaskulárních příhod.
- U pacientů s rezistentní hypertenzí jsou jako přídatná léčba zvláště účinní antagonisté mineralokortikoidních receptorů.
- Použití časných kombinací u rozsáhlé populace hyperteniků může přispět k dosažení klíčových léčebných cílů – k rychlému dosažení kontroly krevního tlaku a k dlouhodobému poklesu cílových parametrů.

Temple University School of Medicine (Clinical Campus), Pittsburgh, Pensylvánie, USA

Strategies for combination therapy in hypertension

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:486–491

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Kombinační léčba hypertenze. Komplementární mechanismy usnadňují pokles krevního tlaku. Plné čáry označují kombinace léčiv, které se ve snížení krevního tlaku doplňují, přerušované čáry pak kombinace, které vedou k menšímu poklesu krevního tlaku.

ACE (angiotensin-converting enzyme) – angiotensin-konvertující enzym; ARB (angiotensin-receptor blocker) – blokátor angiotensinových receptorů (tzv. sartan); BKK – blokátor kalciových kanálů; DRI (direct renin inhibitor) – přímý inhibitor reninu

Upraveno podle European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053.

TABULKA 1. Doporučení JNC-7/ADA/NKF/ISHIB pro léčbu hypertenze u pacientů s vysokým rizikem*

Stav	mm Hg
esenciální hypertenze	< 140/90
diabetes mellitus	< 130/80
chronické onemocnění ledvin	< 130/80

ADA – American Diabetes Association; ISHIB – International Society on Hypertension in Blacks; JNC-7 – 7. zpráva Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; NKF – National Kidney Foundation

* anamnéza kardiovaskulární příhody, cévní mozkové příhody, transitorní ischemické ataky, údaj o poškození cílových orgánů, ischemická choroba srdeční či vysoké riziko ischemické choroby srdeční

Chobanian AV, et al. *JAMA*. 2003; 289:2560–2572. Arauz-Pacheco C, et al. *Diabetes Care* 2003; 26:S80–S82. Douglas JG, et al. *Arch Intern Med* 2003; 163:525–541. Bakris GL, et al. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:646–661.

TABULKA 2. Kombinace léčiv v léčbě hypertenze – doporučení společnosti American Society of Hypertension

Upřednostňované kombinace	inhibitor ACE/diuretikum ^a
	ARB/diuretikum ^a
	inhibitor ACE/BKK ^a
	ARB/BKK
Přijatelné kombinace	beta-blokátor/diuretikum ^a
	BKK (dihydropyridinový)/beta-blokátor
	BKK/diuretikum
	inhibitor reninu ^b /diuretikum ^a
	inhibitor reninu ^b /ARB
	thiazidové diuretikum/diuretikum šetřící kalium ^a
Méně účinné kombinace	inhibitor ACE/ARB
	inhibitor ACE/beta-blokátor
	ARB/beta-blokátor
	BKK (non-dihydropyridinový)/beta-blokátor ^c
	centrálně působící látka/beta-blokátor

ACE (angiotensin-converting enzyme) – angiotensin-konvertující enzym; ARB (angiotensin-receptor blocker) – blokátor angiotensinových receptorů (tzv. sartan); BKK – blokátor kalciových kanálů
^a kombinace v jedné tabletě je dostupná v USA

^b pozn. překl.: inhibitor reninu (aliskiren) je od 1. 7. 2012 stažen z trhu

^c pozn. překl.: kombinace non-dihydropyridinového BKK (diltiazem, verapamil) a beta-blokátoru je z důvodu rizika závažných poruch vedení vzruchu kontraindikována

Gradman AH, et al. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4:42.

Přehodnocení názorů na hypertenzní nefropatii – nefroangioskleróza jako genetická, metabolická a zánětlivá porucha

Jeffrey B. Kopp

Účel přehledu

V USA se hypertenze považuje za příčinu přibližně 30 % případů terminálního selhání ledvin. Existují však různé názory na to, zda benigní hypertenze je příčinou chronického onemocnění ledvin.

Nové poznatky

Histologickým nálezem u chronického onemocnění ledvin při nemaligní hypertenzi bývá nefroangioskleróza s patologickými nálezy v oblasti terminálních větví interlobulárních arterií společně s globální glomerulosklerózou. Identifikace variant v kódující oblasti *APOL1*, kódující apolipoprotein L1, otevřela v této diskusi nové perspektivy. Tyto varianty jsou omezeny na populace potomků Afričanů a mají silnou spojitost s klinicky diagnostikovanou nefroangiosklerózou, zvláště v případech středně závažné až vysoce závažné proteinurie či progresse k renální insuficienci vyšších stupňů. Nicméně ne všichni Afroameričané s hypertenzí, u nichž onemocnění progreduje do terminálního selhání ledvin, mají dvě rizikové varianty *APOL1* a navíc se nefroangioskleróza vyskytuje i u potomků Euroasijských. Mimoto dosud nerozumíme mechanismům, jimiž *APOL1* spouští poruchu renální mikrocirkulace.

Souhrn

APOL1-nefropatie zahrnuje spektrum onemocnění (snad s určitými endofenotypy), zahrnující fokálně segmentální glomerulosklerózu, kolabující glomerulopatii a nefroangiosklerózu. Termíny „hypertenzní nefropatie“ či „hypertenzní nefroskleróza“ se již považují za přežitě. Možná nastal čas začít používat zavedený etiologicky neutrální termín „nefroangioskleróza“, zvážit, zda nejde spíše o nemoc než o popis patologie, a určit kauzální roli různých klinických korelátů včetně stárnutí, obezity, hyperlipidémie, kouření, chronického zánětu a oxidačního stresu.

Klíčová slova

apolipoprotein L1, hypertenzní nefropatie, nefroangioskleróza

KLÍČOVÉ BODY

- Převládá názor, že benigní hypertenze způsobuje nefroangiosklerózu, jejíž histologický obraz tvoří základ hypertenzní nefropatie.
- Podle protichůdného názoru sledují arteriální změny spíše systémovou aterosklerózu než hypertenzi a nefroangioskleróza může být cévním onemocněním vznikajícím jako následek stárnutí, obezity, zánětu, oxidačního stresu, chronického zánětu a vlivu podobných faktorů.
- Není jasné, zda *APOL1*-nefropatie představuje kontinuum či odlišné endofenotypy, z nichž jedním je nefroangioskleróza.
- Varianty *APOL1* vysvětlují hlavní část individuální predispozice potomků západních Afričanů k rozvoji nefroangiosklerózy. Nefroangioskleróza spojená s *APOL1* vykazuje tendenci k progresi i přes dosažení optimální kontroly krevního tlaku a přes použití strategií, které se považují za optimálně nefroprotektivní.

Kidney Disease Section, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Rethinking hypertensive kidney disease: arterionephrosclerosis as a genetic, metabolic, and inflammatory disorder

Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22:266–272

© 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

TABULKA 1. Četnost terminálního selhání ledvin spojeného s hypertenzí

Věk při vzniku terminálního selhání ledvin (roky)	Běloši	Hispanci	Afroameričané	Poměr Afroameričané/běloši
15-19	1,8	-	4,5	2,5
20-29	7,4	15	45	6,1
30-39	16	30	152	9,5
40-49	28	53	302	10,8
50-59	26	134	528	20,3
60-69	118	191	840	7,1
65-69	192	318	1 107	5,8
70-74	326	446	1 347	4,1

Roční četnost terminálního selhání ledvin spojeného s hypertenzí na 1 milion obyvatel v USA je uvedena za rok 2010 bez korekce. Za pozornost stojí rasová rozdílnost se zvláštním rizikem pro Afroameričany, které vrcholí ve věku 30–59 let.

Zdroj: Roční hlášení USRDS (United States Renal Data System Annual Report), 2012.

TABULKA 2. Renální fenotypy APOL1

Fenotyp	Poměr šancí pro dvě rizikové alely APOL1	Prevalence dvou rizikových alel APOL1
v obecné populaci	není k dispozici	12–14 %
nefropatie spojená s HIV	29	72 %
fokálně segmentální glomeruloskleróza	17	72 %
fenotypy studie AASK:		
• u všech účastníků (klinická diagnóza nefroangiosklerózy)	2,6	23 %
• výchozí poměr protein/kreatinin v moči > 0,6 g/g (71 mg/mmol)	6,3	48 %
• sérová koncentrace kreatininu > 265 mmol/l (3,0 mg/dl) během sledování	4,6	40 %
terminální selhání ledvin spojené s hypertenzí	7,3	žádné údaje

APOL1-nefropatie se prezentuje morfologicky odlišnými projevy, které mohou představovat endofenotypy, ačkoli je třeba více prací zaměřených na morfologii a mechanismy, které by objasnily, jak jsou tyto endofenotypy ve skutečnosti odlišné. V tabulce jsou uvedeny poměr šancí osob se dvěma renálně rizikovými alelami APOL1 a podíl účastníků studie se dvěma rizikovými alelami APOL1 u různých renálních syndromů v porovnání s Afroameričany bez onemocnění ledvin, z nichž někteří měli hypertenzi. Původní práce jsou následující: obecná populace a terminální selhání ledvin spojené s hypertenzí (Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010; 329:841–845), nefropatie spojená s HIV a fokálně segmentální glomeruloskleróza (Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:2129–2137) a fenotypy studie AASK (Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD, et al. Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension-attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int* 2013; 83:114–120).

AASK – African American Study of Kidney Disease

TABULKA 3. Další faktory, které by mohly přispívat k arterioskleróze, kromě hypertenze

Koreláty a příčiny sdílené aterosklerózou a arteriosklerózou:

- stárnutí
- diabetes mellitus, obezita, metabolický syndrom, hyperlipidémie
- oxidační stres, chronický zánět, kouření
- hemodynamický „střihový stres“ (shear stress)
- zvýšený kalciofosfátový produkt
- angiotensin II, aldosteron

Ateroskleróza postihuje tepny velkého a středního průsvitu a je charakterizována fokálním poškozením arteriální intimy s místní akumulací lipidů a infiltrací makrofágů. Arterioskleróza postihuje rezistenční tepny obvykle o průměru < 0,3 mm a je charakterizována difúzní remodelací arteriální medie s intimální hyperplazií a zvláště s hypertrofií medie a proliferací buněk hladké svaloviny. Příčiny a koreláty aterosklerózy a arteriosklerózy se značně překrývají.

Zpomalí úprava metabolické acidózy progresi chronického onemocnění ledvin?

Nimrit Goraya^{a,b} a Donald E. Wesson^{a,b}

Účel přehledu

U většiny pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) dochází i přes léčbu k progresivnímu poklesu glomerulární filtrace. Nedávno publikované studie podporují hypotézu, že snížená konzumace kyselin ve stravě dosažená pomocí sodných alkálií či preferencí alkalizujících potravin dále přispívá k nefroprotektce poskytované současnými nefroprotektivními intervencemi. Další studie také podporují názor, že úprava metabolické acidózy po snížení příjmu kyselin ve stravě zpomaluje progresi CKD. Zpracovali jsme přehled těchto nedávno publikovaných prací, které prokazují zlepšení parametrů CKD a zpomalení jeho progresu paralelně se zlepšením metabolické acidózy spojené s CKD pomocí uvedených postupů.

Nové poznatky

Na zvířecích modelech i u lidí s CKD se ukazuje, že léčba alkáliemi zlepšuje ukazatele poškození ledvin a může také zpomalit pokles glomerulární filtrace u pacientů s metabolickou acidózou či bez ní. Těchto příznivých účinků se dosahuje podáváním sodných alkálií a alkalizujícího ovoce a zeleniny, což podporuje hypotézu, že snížení příjmu kyselin ve stravě by mohlo doplňovat tradiční nefroprotektivní strategie.

Souhrn

Nedávno zveřejněné studie naznačují, že metabolická acidóza vede k progresi nefropatie a že její léčba pomocí poměrně finančně nenáročného a dobře snášeného postupu spočívajícího ve snížení příjmu kyselin ve stravě představuje slibnou přídatnou nefroprotektivní strategii v léčbě CKD.

Klíčová slova

bikarbonát, metabolická acidóza, poškození ledvin, selhání ledvin

KLÍČOVÉ BODY

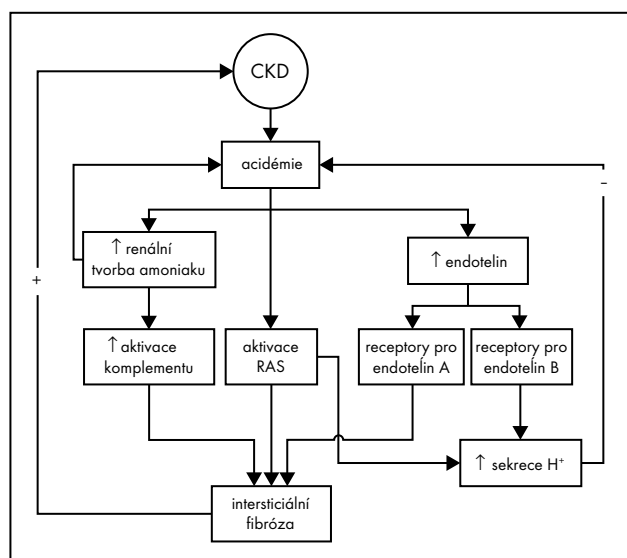
- Snížení příjmu kyselin ve stravě pomocí sodných alkálií u pacientů s CKD a s metabolickou acidózou pravděpodobně zmírňuje poškození ledvin a zpomaluje pokles glomerulární filtrace.
- Snížení příjmu kyselin ve stravě u pacientů s CKD dokonce i bez vyjádřené metabolické acidózy může také působit nefroprotektivně.
- Zdá se, že snížení příjmu kyselin ve stravě pomocí sodných alkálií či alkalizujícího ovoce či zeleniny působí u pacientů s CKD nefroprotektivně. Bude však třeba uskutečnit další studie, které by zjistily případné rozdíly v účinnosti mezi těmito dvěma léčebnými metodami.

^aTexas A&M College of Medicine a ^bScott and White Healthcare, Department of Internal Medicine, Temple, Texas, USA

Does correction of metabolic acidosis slow chronic kidney disease progression?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22:193–197

© 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Navrhovaný mechanismus, jímž může metabolická acidóza u chronického onemocnění ledvin zhoršovat progresi nefropatie. Metabolická acidóza zvyšuje renální tvorbu amoniaku a jak metabolická acidóza, tak kyseliny ve stravě zvyšují koncentrace endotelinu 1 v ledvinách. Na zvířecích modelech CKD vedou renální tvorba amoniaku i endotelin 1 k tubulointersticiální fibróze a zprosíředkovávají progresi nefropatie.

CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; RAS – systém renin–angiotensin
Upraveno se svolením podle: Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease progression: does bicarbonate therapy slow progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:3056–3062.



SELEKTIVNÍ, ÚČINNÁ A ODLIŠNÁ TERAPIE

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:

Zemplar 1 µg tobolky

Zemplar 2 µg tobolky

Složení: Parikalciolum 1 nebo 2 µg v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu při chronické renální insuficienci a chronickém renálním selhání u pacientů na dialýze. **Dávkování: Chronická renální insuficience:** Přípravek se buď užívá jednou denně, nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den. **Úvodní dávka:** odvodí se podle výchozích hladin iPTH. Při hladině iPTH ≤ 500 pg/ml: 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. Při iPTH > 500 pg/ml: 2 µg denně nebo 4 µg třikrát týdně. **Titrace dávky:** vždy dle vztahu k výchozím hodnotám iPTH. 1) **stejná a zvýšená hladina nebo snížení o < 30%:** přidat 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. 2) **snížení o ≥ 30% až ≤ 60%:** bez úprav dávky. 3) **snížení iPTH o > 60% či iPTH < 60 pg/ml:** snížit o 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. **Chronické renální selhání:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den. **Úvodní dávka:** vypočte se podle výchozích hladin iPTH (v pg/ml) / 60 až do maximální úvodní dávky 32 µg. **Titrace dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se v zorec: Titrační dávka (µg) = aktuální hladina iPTH (pg/ml) / 60. Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia > 11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin Ca x P > 70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) nebo iPTH ≤ 150 pg/ml je třeba snížit dávku o 2–4 µg oproti dávce vypočtené dle nejaktuálnějšího iPTH/60. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na parikalciol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkobratovému metabolickému kostnímu onemocnění. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vazáče fosfátů, je vhodné snížení jejich dávek. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanými kalcifikacemi. U predialyzovaných pacientů může parikalciol zvyšovat hladinu kreatininu v séru, avšak beze změny hodnot glomerulární filtrace. * **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. Sparikalciolem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitamínu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti (inhibice cytochromu P450). **Těhotenství a kojení:** Potenciální riziko u lidí není známo, proto nesmí být užíván, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je parikalciol vylučován do lidského mateřského mléka, při podávání kojícím ženám je nutno vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem pro ženu. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji: závratě, průjem, akné a pruritus, hyper- a hypokalcémie, snížení chuti k jídlu, méně často: zácpa, sucho v ústech, přecitlivělost, svalové křeče, zvýšení kreatininémie*. **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalcii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. * Léčba spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušení léčby, snížení přísunu kalcia a vysazení kalciových suplementů. Parikalciol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blistr, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** AbbVie s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C. **Datum poslední revize textu:** 6. 2. 2013. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. *Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku. *Všimněte si, prosím, změn v informacích o přípravku.*

ZEM/09/13/07/00