


Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 **Wolters Kluwer** | Lippincott
Williams & Wilkins

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ
ČLEN SKUPINY  **Süddeutscher Verlag**

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 25** **Prediktivní modelování pro optimalizaci léčby anémie u dialyzovaných pacientů**
Michael E. Brier a Adam E. Gaweda
- 29** **Výzvy v diagnostickém a léčebném přístupu k nefrolitiáze**
Gearoid M. McMahon a Julian L. Seifter
- 34** **Vitamin D a jeho úloha v ochraně ledvin a kardiovaskulárního systému**
Yan C. Li
- 41** **Abstrakta**

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**
GEN SROUHY SV Süddeutscher Verlag

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2012 Lippincott Williams & Wilkins

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

Impact factor: 4,457

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: třikrát ročně

Datum vydání: květen 2012

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Radka Pojkarová

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti Abbott Laboratories, 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.

Požádání kopii 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 Abbott Laboratories neodpovídají za jejich obsah.

MEDICAL TRIBUNE CZ neodpovídá za obsah reklamy.

© 2012 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

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

Prediktivní modelování pro optimalizaci léčby anémie u dialyzovaných pacientů

Michael E. Brier^{a,b} a Adam E. Gaweda^b

Účel přehledu

Tento přehledový článek zkoumá základní předpoklady nutné pro vytvoření prediktivního modelování odpovědi hemoglobinu na látky stimulující erythropoezu (erythropoiesis stimulating agent, ESA) a shrnuje současné znalosti v této oblasti tak, aby je klinický lékař mohl použít k optimalizaci léčby anémie.

Nové poznatky

Během posledního roku ukázalo několik publikací z této oblasti určité nové možnosti, které mohou zlepšit léčbu anémie. První z nich byla publikace randomizované kontrolované klinické studie modelu predikce odpovědi na erythropoetin. Tato práce ukázala, že použitím modelů predikce odpovědi hemoglobinu lze snížit kolísání koncentrace hemoglobinu. Druhá práce byla potenciálně ještě zajímavější v dlouhodobém horizontu, neboť v dobře definované populaci pacientů byly identifikovány nové markery odpovědi na erythropoetin.

Souhrn

Prediktivní modely odpovědi hemoglobinu zlepšují vedení léčby anémie snížením variability koncentrace hemoglobinu, což povede k dosažení vyššího počtu pacientů s koncentrací hemoglobinu v cílovém pásmu. Současné použití těchto nástrojů a nových biomarkerů odpovědi hemoglobinu má velký potenciál dramaticky zlepšit úpravu anémie.

Klíčová slova

dávkování, erythropoetin, úprava

ÚVOD

Farmakologická léčba chronických onemocnění se tradičně provádí podle principu pokus–omyl, primárně na základě označení produktů a zavedeným používáním jednoduchých protokolů podle určitých pravidel. Vzhledem k tomu, že dávkování léčiv je v podstatě uzavřeným procesem, bude pro tento proces patrně přínosem pokrok v oblasti automatické regulace dávkování. Metodika automatické regulace používá matematické modely pro návrh algoritmu, které jsou schopny řídit fyzikální procesy působící ve specifických podmínkách s minimálním přičiněním člověka. Skutečně se opakovaně prokázalo, že regulační algoritmy usnadňují dávkování léčiv [1,2]. Tento přehledový článek zkoumá základní předpoklady nezbytné k provádění prediktivního modelování odpovědi hemoglobinu a nabízí souhrn současné literatury v této oblasti. Součástí přehledového článku je i diskuse o různých měřených veličinách, jež by mohly být použity k identifikaci optimalizace léčby anémie a faktorů použitelných v predikci, a přehled dosud zveřejněných metod.

DEFINICE ZLEPŠENÍ VE VEDENÍ LÉČBY ANÉMIE

V roce 1997 byly zveřejněny doporučené postupy pro klinickou praxi vypracované iniciativou National Kidney Foundation's Dialysis Outcome Quality Initiative (DOQI) [3]. Vý-

voj těchto doporučení odráží změnu definice „přiměřeného“ vedení léčby anémie podáváním látek stimulujících erythropoezu (erythropoiesis stimulating agent, ESA) z původní snahy o minimalizaci počtu nebo procenta pacientů s koncentrací hemoglobinu (Hb) nižší než 110 g/l k současné snaze o maximalizaci procenta pacientů s koncentrací hemoglobinu v rozmezí 100–120 g/l. Cílové rozmezí pro „přiměřené“ vedení léčby anémie se posunulo z 110 g/l na 120 g/l (v letech 1997–2006) na koncentraci 110 g/l nebo vyšší, přičemž nejsou k dispozici žádné důkazy pro udržování koncentrace Hb vyšší než 130 g/l (2006). Nejnověji bylo cílové rozmezí stanoveno na 100–120 g/l [4,5]. Dne 24. června 2011 vydal americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) nová doporučení pro léčbu pomocí ESA, jež byla 1. července 2011 následována změnou politiky Centers for Medicare and Medicaid (CMS). Již

^a Robley Rex Veterans Administration Medical Center a ^b Department of Medicine, University of Louisville, Louisville, Kentucky, USA

Adresa pro korespondenci: Michael E. Brier, 615 S Preston Street, Louisville, KY 40202, USA
E-mail: mbrier@louisville.edu

Predictive modeling for improved anemia management in dialysis patients

Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:573–576

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

od roku 1997 se chápání optimálního vedení léčby anémie průběžně mění, a proto by propracovaný počítačový program byl jistě přínosný.

REGULACE VEDENÍ LÉČBY ANÉMIE POMOCÍ POČÍTAČE

První pokusy o zkvalitnění vedení léčby anémie představovalo vyvinutí expertních systémů ve formě protokolů pro vedení léčby anémie. První z těchto protokolů byl nastíněn v manuálu programového balíčku a stanovil počáteční dávku a způsob úpravy dávkování při koncentracích hemoglobinu nad nebo pod cílovou hodnotou. Jelikož se cílová hodnota hemoglobinu v průběhu času stále mění, dialyzační střediska a zainteresované organizace vyvinuly na základě manuálu programového balíčku vlastní protokoly.

Ke snížení variability odpovědi Hb způsobené lidským faktorem vyvinulo několik výzkumníků podpůrné systémy pro vedení léčby anémie s počítačově řízeným rozhodováním, zavádějící především odborná pravidla pro počáteční dávku a úpravu dávkování. Pravděpodobně nejdéle používaný byl program „AMIE Renal Programme“ (Media Innovations, University of Leeds, Velká Británie). Poskytuje nástroje pro dávkování ESA i železa. Používání tohoto programu neprokázalo žádné zlepšení ve sledovaných veličinách u zkoumané populace, ale může napomoci nedostatečně zkušeným střediskům dostat se na úroveň standardního střediska [6].

V letech 2005–2006 vytvořil poskytovatel dialyzační péče (Dialysis Clinic Inc.) další aplikaci pro počítačově řízenou podporu v rozhodování o dávkování ESA, která byla zveřejněna v roce 2009 [7]. V této práci autoři popisují přenesení písemného protokolu pro vedení léčby anémie do počítačového systému, který je nápomocný v rozhodování o léčbě. Jeho použití tak sice vede ke zkrácení doby potřebné k úvahám o léčbě, nicméně dopad na koncentrace Hb není znám. Autoři popsali 50% zkrácení doby, kterou personál dialyzačního střediska věnuje rozhodování o vedení léčby anémie, ale nepopsali žádnou změnu ohledně pravděpodobnosti, že měsíční kontroly koncentrace Hb budou v rozmezí 110–120 g/l nebo 100–120 g/l v porovnání s obvyklým rozhodováním o dávkách ESA.

Z uvedených údajů jsme vyvodili, že převedení současných expertních systémů pro vedení léčby anémie z písemné formy do formy digitální by mohlo ušetřit čas zdravotnímu personálu a standardizovat léčbu anémie v dialyzačních střediscích, nicméně nebylo prokázáno, že by tento postup vedl ke zlepšení jakékoli měřené veličiny používané k vyhodnocení zlepšení ve vedení léčby anémie. Ke zlepšení vedení léčby anémie jsou patrně nezbytné propracovanější systémy než ty, které jsou k dispozici při použití expertních systémů.

MODELY FARMAKODYNAMIKY ERYTROPOETINU

Brzy po vyvinutí rekombinantního erythropoetinu (EPO) bylo zahájeno zkoumání základních principů pro předpovídání jeho odpovědi. Farmakodynamika EPO byla stanovena na základě předpokladu, že tvorba Hb se zvyšuje lineárně s velikostí dávek EPO. Použité rovnice obsahovaly dva parametry specifické pro pacienta: citlivost na erythropoetin a přežívání erytrocytů [8]. Důležitým závěrem této práce bylo zjiš-

KLÍČOVÉ BODY

- Zlepšení léčby anémie lze dosáhnout pomocí prediktivních modelů odpovědi hemoglobinu, které pomohou určit optimální dávku ESA.
- Nové biomarkery odpovědi hemoglobinu na erythropoetin mohou rozpoznat pacienty, kteří jsou nejvíce rezistentní vůči léčbě.
- K tomu, abychom byli schopni pochopit kompletní efekt používání těchto metod, je třeba uskutečnit další studie u rozsáhlejších populací pacientů, které by zahrnovaly užívání různých dávek jak ESA, tak železa.

tění, že koncentrace Hb se neustálí po dobu 14 ± 4 týdnů, které odpovídá přežívání erytrocytů stanovené pomocí matematického modelu. Podobnou práci provedli Brockmüller a spol. [9], kteří použili důmyslnější model založený na modelu, který představili Garred a Pretlac [8]. Na této práci je zajímavá skutečnost, že účinnost EPO byla korelována s clearance EPO. Uehlinger a spol. [10] ve své práci popsali populační farmakodynamický přístup se schématem pro úpravu dávkování. Tito autoři také použili měření rychlosti tvorby erytrocytů a přežívání erytrocytů. Je pravděpodobné, že uvedené analýzy provedené na základě údajů shromážděných na konci 80. let 20. století nezachycují přiměřeně charakteristiky dnešních pacientů, a to vzhledem ke změnám v léčbě železem, k zánětům a k jiným dočasným rozdílům.

Přibližně ve stejné době navrhli italsí vědci alternativy tradičních metod dávkování [11,12]. Nicméně kromě teoretické aplikace principů řízení procesů nebyly popsány žádné případy úspěšného klinického použití. Vzhledem k časové prodlevě mezi podáním ESA a pozorovatelnou odpovědí Hb a také vzhledem k nelineární povaze tohoto vztahu by bylo žádoucí vyvinutí programů, které by použitím metod automatické regulace byly nápomocné v dávkování ESA.

POUŽITÍ PREDIKTIVNÍHO MODELOVÁNÍ PRO LÉČBU LÁTKAMI STIMULUJÍCÍMI ERYTROPOEZU

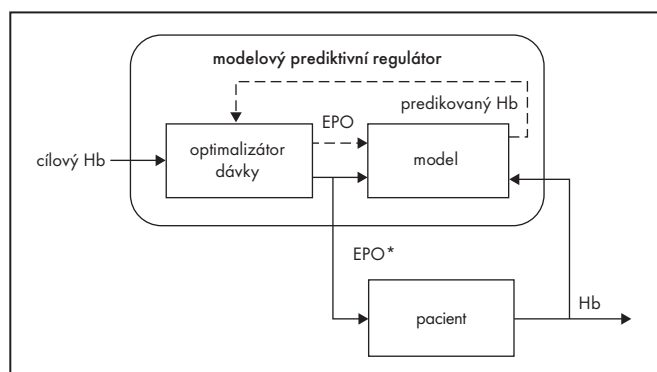
Historicky patří cílová koncentrace Hb používaná v léčbě pomocí ESA mezi nejužší terapeutická rozmezí v porovnání s terapeutickým rozmezím u jiných monitorovaných léčiv. Navíc, vzhledem k nedávné změně politiky FDA a CMS, je dále matoucí, jaké tyto cílové koncentrace mají být. Většina látek používaných k terapeutickému monitorování léčiv (therapeutic drug monitoring, TDM) má dobře definované farmakokinetické nebo farmakodynamické modely, podle nichž se provádí úprava dávkování (např. aminoglykosidová antibiotika, teofylin atd.), a dávkování se tak stalo v podstatě rutinní činností. Díky vytvoření vhodných postupů pro terapeutické monitorování léčiva jsou víceméně rutinně dávkovány i jiné látky vykazující nelineární farmakokinetiku, například fenytoin. Až do roku 2007 bylo dávkování ESA jednoduché, jelikož měřítko pro dobré vedení léčby anémie představovalo celkové procento pacientů s koncentrací Hb vyšší než 110 g/l a propracovanější nástroje tudíž nebyly zapotřebí. Postupem doby se však situace změnila a nástroje pro automatickou regulaci napomáhající přesnějšímu dávkování ESA mohou být pro vedení léčby

anémie u chronického onemocnění ledvin prospěšné. K vytvoření metod automatické regulace pro lepší vedení léčby anémie v porovnání se standardními postupy jsou nezbytné dvě hlavní složky: model odpovědi Hb na ESA a regulační (řídící) složka určující odpovídající dávku ESA, která vede k udržení stabilní koncentrace Hb.

V publikované literatuře bylo uvedeno mnoho modelů pro vztah dávka–odpověď mezi Hb a ESA; některé z prvních modelů již byly zmíněny i v tomto přehledovém článku. Jedním z úskalí těchto modelů jsou neustále se měnící podmínky dialyzační léčby i populace nemocných; některé předpoklady těchto modelů by mohlo zpochybnit lepší pochopení erythropoezy u dialyzovaných pacientů.

Jako alternativu těchto modelů jsme představili model farmakodynamiky ESA založený na konceptu umělých neuronových sítí (artificial neural network, ANN) [13]. ANN jsou flexibilní nástroje nelineární regrese s distribuovanou architekturou napodobující strukturu lidského mozku. V určitých podmínkách jsou ANN schopny objevit vztah zakódovaný ve skupinách údajů a extrapolovat je na nové údaje. Při použití tohoto modelu k předpovídání odpovědi na ESA jsme porovnali ANN se standardním přístupem lineární regrese a prokázali jsme jeho výhody z hlediska přesnosti předpovídání koncentrace Hb [13]. V jiné studii jsme také uplatnili přístup s použitím ANN k určení toho, který fyziologický faktor měřený jako součást běžné klinické praxe ovlivňuje odpověď na ESA [14]. Nezávisle na našem úsilí zkoumali přístup s použitím ANN k předpovídání odpovědi na ESA i jiní autoři, kteří rovněž dosáhli slibných výsledků [15].

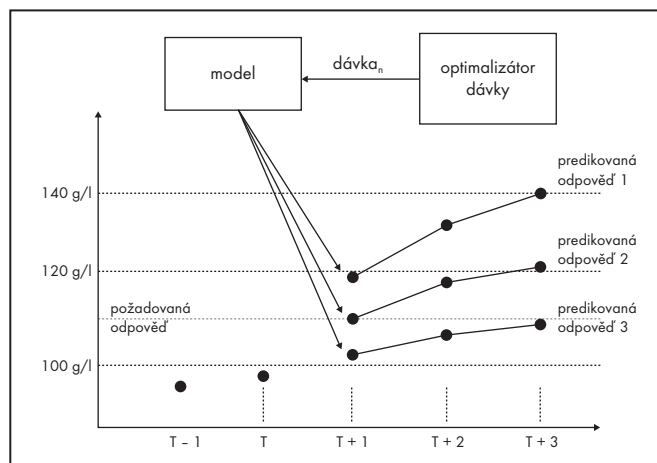
Na základě zmíněné práce jsme získali a zveřejnili výsledky o použití algoritmu modelové prediktivní regulace (model predictive control, MPC) ve vedení léčby anémie [16,17*]. Přístup s použitím MPC aplikovaný na dávkování ESA je založen na modelové odpovědi na ESA, která je použita k předpovídání koncentrace Hb pro četné časové úseky v budoucnu. Na základě této předpovědi je nabídnuta nová dávka ESA, jež by měla vést k dosažení stabilní odpovědi Hb s hodnotou blízkou cílové koncentraci zadané uživatelem v průběhu dlouhého časového období. V těchto studiích jsme použili farmakodynamický model pro odpověď na ESA založený na ANN, jež byl vytvořen na základě údajů retrospektivně získaných z populace dialyzovaných pacientů, u které byl algoritmus následně prospektivně uplatněn. Vyšli jsme z výsledků uvedených studií a předkládáme metodiku, pomocí níž lze podle našeho názoru při použití zvukového inženýrství zlepšit vedení léčby anémie. Na obrázku 1 je zjednodušené schéma znázorňující, jak funguje MPC. Přestože jsme ve svých studiích použili u celé zkoumané populace cílové koncentrace Hb určené FDA/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, na rozdíl od současných protokolů pro vedení léčby anémie založených na expertních systémech není MPC omezena na jednu cílovou koncentraci nebo jedno cílové rozmezí Hb. V zásadě může být v MPC u každého pacienta použita různá cílová koncentrace Hb. Tato hodnota je – spolu s dalšími informacemi od uživatele, jako jsou například limity pro míru zvýšení koncentrace Hb nebo pro vzestup/pokles dávky ESA – zadána do systému optimalizujícího dávku, který k vygenerování optimální dávky ESA pro daný časový okamžik používá modelem predikovanou hodnotu Hb, jak je znázorněno na obrázku 2. Při použití vyspělých metod optimalizace a al-



OBRAZEK 1. Schéma modelové prediktivní regulace použité pro podávání erythropoetinu. Optimalizátor dávky je odpovědný za určení správné dávky erythropoetinu (EPO*), která má být pacientovi podána, na základě vyhodnocení interakce modelu pacienta se všemi možnými dávkami EPO. Model pacienta je odpovědný za přiřazení predikovaných koncentrací hemoglobinu každé navržené dávce EPO. Hb je koncentrace hemoglobinu u pacienta po podání EPO*.

goritmů strojového učení může být algoritmus pro vedení léčby anémie založený na MPC uplatněn nejen pro dosažení stabilní koncentrace Hb specifické pro pacienta, nýbrž i pro minimalizaci použití ESA a železa nebo pro jiné účely vymezené uživatelem.

Na obrázku 2 můžeme porovnat přístup založený na MPC a tradiční přístup pro vedení léčby anémie. K určení toho, kde se pacient nachází vzhledem k terapeutickému rozmezí a k míře změny koncentrace Hb, jsou u obou metod použita předchozí měření Hb (T , $T - 1$) a dávky ESA, popřípadě i časově návazná série Hb a ESA. V případě použití pouze předchozí hodnoty Hb by standardní metody mohly požadovat 25% navýšení dávky, což po jednom měsíci skutečně pove-



OBRAZEK 2. Schéma metody využívající modelové prediktivní regulace k určení optimální dávky. Optimalizátor dávky předkládá modelu zobrazenému jako predikovaná odpověď 1, predikovaná odpověď 2 a predikovaná odpověď 3 více potenciálních dávek. T představuje současný čas, $T + 1$, $T + 2$ a $T + 3$ jsou predikce za 1, 2 a 3 měsíce. Optimalizátor dávky vybere dávku spojenou s predikovanou odpovědí 1, jakmile dosáhne vybraných parametrů při dosažení požadované odpovědi v čase $T + 3$.

de k žádoucí odpovědi (predikovaná odpověď 2), ale pokud nebude zohledněna míra vzestupu nebo pokud pacient zareaguje na léčbu poněkud intenzivněji, po dvou měsících dojde k vychýlení koncentrace nad 120 g/l. Na základě modelových předpovědí bude MPC algoritmus reagovat na odchylku a doporučí nižší dávku (predikovaná odpověď 3). Je tedy možné, že vedení léčby anémie tímto způsobem bude účinnější z hlediska snížení variability koncentrací Hb, což jsme již prokázali v randomizované kontrolované studii. Také jsme ukázali, že při použití MPC lze v populaci (v tomto případě u pacientů dialyzačního střediska) lépe udržet předem definovanou hodnotu Hb. Další velká výhoda MPC spočívá v tom, že ke změně cílové koncentrace Hb nebo ke stanovení individuálních koncentrací Hb pro každého pacienta není nutno provádět žádné úpravy v systému. Na druhé straně standardní AMP tuto flexibilitu neumožňuje.

Spojení výsledků dosažených pomocí MPC s nálezem nových biomarkerů pro odpověď na erythropoetin může vést k dalšímu zlepšení vedení léčby anémie. Nedávno jsme objevili 16 biomarkerů, které jsou prediktivní z hlediska dobré i špatné odpovědi [18**]. Se špatnou i s dobrou odpovědí byly spojeny konkrétně receptor β pro onkostatin M a protein 1 bohatý na cystein/histidin. Doplnění o další prediktory pravděpodobně dálelepší dosažené výsledky, které jsme popsali.

ZÁVĚR

Vedení léčby anémie je od zavedení rekombinantního erythropoetinu řízeno ekonomickými faktory. Lze předpokládat, že tomu tak je především v důsledku hromadné platby za podávání běžných léčiv. Máme k dispozici nástroje, které jsou schopny u většiny pacientů maximalizovat odpověď hemoglobinu a které současně reagují i na ekonomické potřeby. V této oblasti nadále pokračuje výzkum, který je nutno rozšířit na rozsáhlejší populaci, aby bylo možno zjistit jejich všeobecnou použitelnost.

Prohlášení

M. E. Brier obdržel podporu z vědeckého grantu od Department of Veterans Affairs a A. E. Gaweda obdržel podporu z grantu 1K25DK072085 od National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

M. E. Brier pracuje jako konzultant pro společnost Affymax a A. E. Gaweda jako konzultant pro společnost Amgen.

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. Hovorka RV, Canonico V, Chassin LJ, et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas* 2004; 25:905–920.
2. Sawaguchi Y, Furutani E, Shirakami G, et al. A model-predictive hypnosis control system under total intravenous anesthesia. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55:874–887.
3. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(4 Suppl 3):S192–S240.
4. National Kidney Foundation: KDOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:S182–S238.
5. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:471–530.
6. Will EJ, Richardson D, Tolman C, Bartlett C. Development and exploitation of a clinical decision support system for the management of renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 4):iv31–iv36.
7. Miskulin DC, Weiner DE, Tighiouart HT, et al. Computerized decision support for EPO dosing in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1081–1088.
8. Garred LJ, Pretlac R. Mathematical modeling of erythropoietin therapy. *ASAIO Trans* 1991; 37:M457–M459.
9. Brockmüller J, Köchling J, Weber W, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34:499–508.
10. Uehlinger DE, Gotch FA, Sheiner LB. A pharmacodynamic model of erythropoietin therapy for uremic anemia. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:76–89.
11. Bellazzi R. Drug delivery optimization through Bayesian networks: an application to erythropoietin therapy in uremic anemia. *Comput Biomed Res* 1993; 26:274–293.
12. Bellazzi R, Siviero C, Bellazzi R. Mathematical modeling of erythropoietin therapy in uremic anemia: does it improve cost-effectiveness? *Haematologica* 1994; 79:154–164.
13. Gaweda AE, Jacobs AA, Brier ME, et al. Pharmacodynamic population analysis in chronic renal failure using artificial neural networks: a comparative study. *Neural Netw* 2003; 16:841–845.
14. Jacobs AA, Lada P, Zurada JM, et al. Predictors of hematocrit in hemodialysis patients as determined by artificial neural networks. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:387A.
15. Martín Guerrero JD, Olivas ES, Valls GC, et al. Use of neural networks for dosage individualisation of erythropoietin in patients with secondary anemia to chronic renal failure. *Comput Biol Med* 2003; 33:361–373.
16. Gaweda AE, Jacobs AA, Aronoff GR, et al. Model predictive control of erythropoietin administration in the anemia of ESRD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:71–79.
17. Brier ME, Gaweda AE, Dailey A, et al. Randomized trial of model predictive control for improved anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:814–820.
- Studie je jedinou randomizovanou kontrolovanou klinickou studií prediktivního algoritmu pro vedení léčby anémie. Autoři poukazují na to, že modelová prediktivní regulace je schopna snížit variabilitu hodnot hemoglobinu v porovnání s tradičním přístupem. Nedostatkem studie je malá velikost vzorku ($n = 60$) a chybějící současná kontrola železa.
18. Merchant ML, Gaweda AE, Dailey AJ, et al. Oncostatin M receptor β and cysteine/histidine-rich 1 are biomarkers of the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2011; 79:546–554.
- ** Autoři nedávno zveřejněné studie popisují objev 16 peptidových fragmentů, které korelují s odpovědí erythropoetinu. Rezistence erythropoetinu byla definována na základě šestiměsíčního období sledování, které vyloučilo přechodnou rezistenci. Fragменты receptoru β pro onkostatin M byly spojeny se špatnou odpovědí, s křivkami operační charakteristiky (receiver-operating characteristic, ROC) o hodnotách 0,95–0,99. Fragменты proteinu 1 bohatého na cystein/histidin byly spojeny s dobrou odpovědí, s křivkou ROC o hodnotě 0,91. Dalšími peptidovými fragmenty spojenými se špatnou odpovědí byly fibrinogen α a β , komplement C3 a faktor XIII.

Účel přehledu

Incidence ledvinových kamenů roste spolu s náklady na související morbiditu. Při pečlivém zhodnocení a náležité léčbě lze recidivě nefrolitiázy v naprosté většině případů předejít. Základním pilířem v hodnocení zůstává 24hodinový sběr moči. Tento přehledový článek podrobně popisuje fyziologický podklad běžně vyžadovaných vyšetření moči a dále, jak mohou tyto výsledky pomoci ve vedení léčby, se speciálním důrazem na současný pokrok v chápání rizikových faktorů pro tvorbu kamenů. Článek se také věnuje problematice komplikovaného pacienta.

Nové poznatky

Dlouhodobé sledování a opakované hodnocení je účinné v prevenci recidivy kamenů a zvyšuje spokojenost pacientů. Význam uvědomění si komplexnosti rizik stravy pro tvorbu kamenů stále roste; je třeba přehodnotit význam tradičních rizikových faktorů, jako je například obsah oxalátů ve stravě.

Souhrn

Klíčem k prevenci nefrolitiázy je individualizace léčby s ohledem na specifické rizikové faktory pacientů a poznání, že tyto faktory se mohou v průběhu času měnit, což vede k nutné změně preventivní léčby.

Klíčová slova

hyperkalciurie, komplikace léčby, ledvinové kameny, rizikové faktory stravy, supersaturace

ÚVOD

Důležitým krokem ve vyhodnocení litiázy u pacientů je chemické vyšetření moči; schopnost dobře interpretovat tyto výsledky vede ke správné diagnóze a ke stanovení další léčby. V tomto přehledovém článku probíráme fyziologický podklad a interpretaci 24hodinových sběrů moči při vyšetřování nefrolitiázy. Používáme specifické příklady, abychom ukázali význam pokračujících měření, a shrnujeme nejnovější poznatky ze zveřejněných publikací o rizikových faktorech pro rozvoj nefrolitiázy.

ČTYŘIADVACETIHODINOVÝ SBĚR MOČI PRO ZHODNOCENÍ PACIENTA S LITIÁZOU

Incidence ledvinových kamenů dosahuje v USA přibližně 3–5 % a odhadované náklady na vyšetření a léčbu převyšují částku 1,8 miliardy USD ročně [1]. Toto onemocnění postihuje disproporčně mladé bělošské muže s incidencí kulminující ve věku 20–30 let. Incidence celosvětově narůstá a pravděpodobně bude dále narůstat, což je dáno narůstající prevalencí rizikových faktorů, jako jsou obezita a diabetes mellitus v obecné populaci [2,3]. U 40 % pacientů dochází během pěti let k recidivě, a proto je zásadní tyto pacienty v riziku rozpoznat a léčit. U 97 % pacientů s recidivující nefrolitiázou je její příčina identifikovatelná a medikamentózní léčba může ve většině případů významně snížit riziko recidivy [1]. Celkem 80 % kamenů představují kameny obsahující kalcium – 75 % primárně kalcium-oxalátové či smíšené a 5 % kalcium-fosfátové. Deset až dvacet procent tvoří struvitové (magnezium-amonium-fosfátové) kameny, které jsou vždy spojeny s chronickou uroinfekcí; 5 % kame-

nů představují krystaly kyseliny močové, přibližně 2 % kamenů tvoří cystinové kameny.

V minulosti se stávalo, že lékaři část pacientů neléčili z důvodu jejich nechuti k dlouhodobé profylaktické medikaci. V nedávno publikované studii se 66 % urologů domnívalo, že pacienti budou tolerovat až dvě epizody nefrolitiázy a 20 % věřilo, že pacienti upřednostní jednou ročně provedený chirurgický výkon před denním užíváním léčiv. Na rozdíl od urologů 88 % pacientů s anamnézou nefrolitiázy uvádí, že by raději užívali denně medikaci, než aby prodělali další ledvinovou koliku [4]. Dlouhodobé sledování s opakovanými metabolickými vyšetřeními a zhodnocením rizikových faktorů se ukázalo jako účinné ve snížení incidence recidivy nefrolitiázy po dobu 20 let [5].

Základem metabolického zhodnocení pacienta s nefrolitiázou je 24hodinový sběr moči. Pro vstupní zhodnocení se obvykle doporučují alespoň dva 24hodinové sběry moči, neboť ve výsledcích může existovat určitá variabilita a onemocnění může být občas chybně klasifikováno [6]. Je důležité, aby během sběru moči pacienti pokračovali ve svých obvyklých stravovacích zvyklostech a aktivitách. Čtyřadvac-

Renal Division, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Adresa pro korespondenci: Julian L. Seifter, MD, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115, USA
E-mail: jseifter@partners.org

Challenges in the diagnostic and therapeutic approach to nephrolithiasis

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:183–188

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

cetihodinové vylučování kreatininu může poskytnout informace o adekvátnosti sběru. Předpokládá se, že produkce kreatininu by měla být u dospělého muže 18–24 mg/kg/den a u ženy 15–20 mg/kg/den, ovšem s výraznou interindividuální variabilitou. Souhlasné výsledky získané z většího počtu sběrů jsou lepší známkou adekvátnosti než jedna absolutní hodnota.

Do hodnocení 24hodinového sběru moči vstupují dva základní aspekty: rizikové faktory pro rozvoj nefrolitiázy a faktory stravy. Tyto faktory vzájemně interagují a ani jeden z nich by neměl být vyšetřován izolovaně.

RIZIKOVÉ FAKTORY PRO ROZVOJ LITIÁZY

Rizikové faktory pro rozvoj litiázy se týkají hlavních součástí ledvinových kamenů, jako jsou kalcium, oxalát a kyselina močová, a dále zahrnují hlavní faktory určující rozpustnost těchto solutů v moči – pH moči, objem moči a inhibiční vliv citrátů.

Objem moči

Pravděpodobnost precipitace solutů z roztoku je přímo ovlivňována koncentrací solutu; roztok se označuje jako supersaturovaný, pokud obsahuje více solutů, než by se za normálních okolností podle očekávání rozpustilo. Moč je často supersaturována, ale obsahuje inhibitory, které zabraňují krystalizaci po dobu, kdy je supersaturace významně zvýšena nad normu. Supersaturaci solutu (např. kalcium-oxalátu) v moči představuje poměr mezi koncentrací solutu v moči s ohledem na koncentraci dalších iontů, které mohou také interagovat, a koncentrací, při níž je roztok považován za saturovaný. Existují tři hlavní způsoby, jak může být supersaturace solutu v moči změněna. Prvním způsobem je pokles vylučování solutu, druhým je přítomnost látky měnící koncentraci, při níž dochází ke krystalizaci, a třetím je zvětšení objemu moči, čímž dochází k poklesu koncentrace solutu. Zvětšení objemu moči je nejsnadnějším prostředkem, jak snížit riziko tvorby kamenů; všichni pacienti s ledvinovými kameny by měli být instruováni, aby zvýšili objem moči nad 2,5 l/24 hodin [7]. Neexistuje specifická tekutina, která by byla doporučována přednostně před ostatními, ačkoli vzhledem k vyššímu riziku vzniku kamenů spojeného s požíváním fruktózy by se pacienti měli pravděpodobně vyhýbat sladkým nápojům [8]. Rizikovým faktorem pro tvorbu ledvinových kamenů je zvýšená okolní teplota, při níž dochází ke zvětšení extrarenálních ztrát vody, a to zvláště u mužů; předpokládá se, že je možným škodlivým důsledkem klimatické změny [9*].

Hyperkalciurie

Hyperkalciurie je definována jako vylučování kalcia větší než 200–250 mg/24 hodin (*pozn. ved. red.: tzn. > 4 mg/kg tělesné hmotnosti/24 hodin neboli > 7,5 mmol/24 hodin u mužů a > 6,25 mmol/24 hodin u žen*); s ohledem na relativní frekvenci kalciových kamenů je důležitým faktorem tvorby kamenů. V nepřítomnosti hyperkalcémie je hyperkalciurie obvykle zapříčiněna idiopatickou hyperkalciurií. Tento stav je charakterizován zvýšenou frakční exkrecí kalcia, zvýšenou absorpcí kalcia ze střeva a úbytkem kalcia z kostí, vedoucím k negativní kalciové rovnováze. Je také dobře známo, že u pacientů s idiopatickou hyperkalciurií je současně

KLÍČOVÉ BODY

- Čtyřicetihodinový sběr moči může odhalit jak rizikové faktory stravy, tak individuální rizikové faktory pro rozvoj nefrolitiázy při jednom vyšetření.
- Dříve než doporučíme přísnou dietu nebo farmakologickou léčbu nefrolitiázy, je třeba vyhodnotit vylučování solutů a objem moči.
- V tomto přehledovém článku se objasňují nežádoucí následky léčby bez předchozího testování.

přítomna snížená reabsorpce sodíku a kalcia v proximálním tubulu [10], což může vysvětlovat, jak strava s omezením soli a thiazidová diuretika působí snížením vylučování kalcia močí. Nízký příjem soli stravou podporuje zvýšenou proximální reabsorpci sodíku, čímž zvyšuje pasivní reabsorpci kalcia. Obdobně zvyšují thiazidová diuretika navozením mírné objemové deplece reabsorpci sodíku a kalcia v proximálním tubulu. Je důležité připomenout, že při konzumaci stravy s vysokým obsahem soli thiazidy nepůsobí a jejich podávání by mělo být ukončeno, protože zvyšuje riziko hypokalémie, aniž by přinášelo prospěch. Navíc samotná hypokalémie podporuje hypocitraturii, a zvyšuje tak riziko tvorby kamenů.

Nedávno navštívila naši kliniku pacientka s idiopatickou hyperkalciurií. I přes dobrou compliance s léčbou thiazidy u ní došlo ke zvýšení kalciurie ze 175 mg/24 hodin na 320 mg/24 hodin. Zlomila si kotník a během období nečinnosti konzumovala potraviny s vysokým obsahem soli. Během této doby se u ní obsah sodíku v moči zvýšil ze 125 mmol/den na 220 mmol/den.

Uvedená kazuistika ilustruje význam omezení sodíku v prevenci hyperkalciurie. Je důležité, aby se neomezoval příjem kalcia stravou u pacientů s hyperkalciurií a normální sérovou koncentrací kalcia, neboť tito pacienti mají velmi často negativní kalciovou rovnováhu a omezení kalcia ve stravě by mohlo zhoršit demineralizaci skeletu. Kalcium ve střevě působí také jako vazač oxalátu z potravy, čímž snižuje jeho absorpci. Úloha vitamínu D ve tvorbě kamenů je také sporná. Ačkoli není pochyb o tom, že hypervitaminóza D a následná hyperkalcémie je rizikovým faktorem pro tvorbu kalciových kamenů, neexistují důkazy, které by potvrdily spojitost standardních dávek vitamínu D s vyšším rizikem. Ve skutečnosti existují důkazy pro rutinní suplementaci vitamínu D u pacientů s hyperkalciurií, zvláště s ohledem na vysoké riziko demineralizace kostí u této populace nemocných.

Hyperoxalurie

Celkem 75 % kamenů je tvořeno primárně kalcium-oxalátem a zvýšené vylučování oxalátu močí je významným rizikovým faktorem pro tvorbu kamenů. Za hlavní zdroj oxalátu se považuje strava, ačkoli významná je také endogenní produkce při metabolismu glycinu, glykolátu, hydroxyprolinu a askorbátu. Proto byli pacienti s vyššími koncentracemi oxalátu v moči instruováni, aby snížili příjem oxalátu stravou. Toto doporučení bylo ovšem revidováno po nedávném zveřejnění studie, v níž se našel slabý vztah mezi oxalátem ze stravy a vylučováním oxalátu močí, ale byl prokázán vztah ke zvýšenému příjmu vitamínu C [11]. Zvýšené vylučování oxalátu močí bylo popsáno také u pacientů s dia-

betem [2*]. Hyperoxalurie se běžně vyskytuje u pacientů s idiopatickými střevními záněty, s chronickým průjmem a s dalšími onemocněními tenkého střeva. V této populaci nemocných je důležité vzít v úvahu rovnováhu oxalátu a vylučování kalcia močí. Hypokalcie sice patrně snižuje riziko tvorby kalcium-oxalátových kamenů, ale může být známkou sekundární hyperparatyreózy z důvodu negativní kalciové rovnováhy; v tomto případě by měla být zvážena suplementace kalcia. Uvedený postup příznivě ovlivní snižování absorpce oxalátů z trávicího ústrojí, a tak sníží riziko tvorby kamenů.

Pětačtyřicetiletá žena s anamnézou Crohnovy nemoci a s recidivujícími kalcium-oxalátovými kameny měla významně snížený 24hodinový objem moči (1,5 l), nízkou koncentraci kalcia v moči (40 mg/24 hodin), nízkou koncentraci citrátu a vysokou koncentraci oxalátu v moči (143 mg/24 hodin). I přes nízkou koncentraci kalcia v moči bylo u ní dosaženo supersaturace kalcium-oxalátu 10,04.

Vhodnou léčbou je v tomto případě zvětšení objemu moči, zahájení léčby suplementy kalcia a alkalizace moči pomocí citrátu sodného. V uvedeném případě byl vzhledem k relativní volumové depleci upřednostňován spíše citrát sodný než citrát draselný.

Ačkoli mechanismus absorpce oxalátů ze střeva není dosud znám, byla již identifikována chlorido-oxalátová pumpa, která secernuje oxalát v trávicím ústrojí a v proximálním tubulu. Na myším modelu bylo snížení exprese tohoto transportéru spojeno s nefrolitiázou [12]. Nedávno vzrostl zájem o úlohu střevní bakterie *Oxalobacter formigenes* při oxalurii. Tato bakterie je přítomna přibližně u 40 % dospělé populace a metabolizuje oxalát ve střevě jako svůj výhradní zdroj energie. Kolonizace touto bakterií koreluje se sníženým vylučováním oxalátu močí [13*]. Ukázalo se, že léčba pacientů pro infekci *Helicobacter pylori* snižuje střevní kolonizaci touto bakterií [14**]. Přesný vztah mezi uvedenou bakterií a rizikem tvorby kamenů ovšem bude ještě nutné dále osvětlit.

Hypocitraturie

Je zajímavé, že supersaturace kalcium-oxalátu v roztoku nastává při koncentraci, která činí 25 % normální hodnoty v moči, a supersaturace kalcium-oxalátu obvykle 10násobně převyšuje tuto hodnotu před začátkem tvorby krystalů. Je to způsobeno částečnou přítomností citrátu v moči. Citrát vykazuje dvojitý účinek na snížení rizika nefrolitiázy: váže kalcium v moči tvorbou solubilního komplexu a zvyšuje pH moči. Citrát je metabolizován na bikarbonát v buňkách proximálního tubulu, což vede ke zvýšení intracelulární koncentrace bikarbonátu a k následnému snížení aktivity sodíko-vodíkové pumpy (Na/H) na lumenální membráně a ke zvýšení aktivity kotransportéru pro sodík a bikarbonát na bazolaterální membráně. Vzestup sérové koncentrace bikarbonátu vede k současnému vzestupu koncentrace bikarbonátu v moči a ke zvýšení pH moči. Následuje inhibice vychytávání citrátu a jeho výměny v proximálním tubulu, vedoucí k jeho zvýšenému vylučování močí. Tento dvojitý účinek vysvětluje, proč je preferovaným prostředkem alkalizace moči citrát a nikoli bikarbonát. Kalcium-oxalátové kameny se tvoří snadněji v kyselé moči a zvýšení pH moči pomocí citrátu draselného může zmírnit krystalizaci kalcium-oxalátu. Proto je důležité pečlivě monitorovat pH moči. Ačkoli je riziko tvorby kalcium-oxalátových kamenů v alkalické moči sní-

ženo, riziko tvorby kalcium-fosfátových kamenů je naopak zvýšeno z důvodu zvýšení podílu bivalentních a trivalentních fosfátových iontů. Toto riziko lze zhodnotit měřením supersaturace kalcium-fosfátu; pokud se tato zvýší, je třeba snížit dávku podávaného citrátu.

pH

Je důležité nezapomínat, že pH moči by mělo být u pacientů s anamnézou močových kamenů pravidelně monitorováno, neboť optimální pH kolísá v závislosti na příčině vzniku kamenů. Velmi vysoké pH moči při nepřítomnosti alkalizační léčby může svědčit o přítomnosti struvitových kamenů (při chronické infekci horních močových cest organismy metabolizujícími ureu) nebo renální tubulární acidózy. Nízké pH moči zvyšuje riziko tvorby kalcium-oxalátových kamenů a kamenů kyseliny močové, zatímco vysoké pH může podporovat tvorbu kalcium-fosfátových a urátových kamenů. Kromě alkalizace citrátem či bikarbonátem může být vylučování kyselin zmírněno také snížením příjmu bílkovin bohatých na sulfáty stravou, zvláště bílkovin živočišného původu.

Na kliniku se dostavil pacient s kalcium-fosfátovými kameny. V 60. letech 20. století byl kvůli výskytu křečí léčen acetazolamidem. Od té doby se v léčbě pokračovalo, aniž by se revidovala její vhodnost.

Za normálních okolností mají pacienti léčení acetazolamidem nízké pH moči, ale jelikož je práh pro ztrátu bikarbonátu močí tímto léčivem snížen, nasazení alkalizační diety způsobí postprandiální zvýšení pH moči a vede ke zvýšení rizika tvorby kalcium-fosfátových kamenů, jak bylo ukázáno v uvedeném případě.

Kyselina močová

Kameny kyseliny močové představují 5 % z celkového množství močových kamenů. Normální vylučování kyseliny močové močí je nižší než 800 mg/24 hodin (*pozn. ved. red.: tzn. < 4,5 mmol/24 hodin*). Pacienti s hyperurikosií a s kameny kyseliny močové jsou instruováni, aby snížili příjem bílkovin stravou, a pH moči by mělo být zvýšeno na 6–6,5, aby se zmenšila rozpustnost kyseliny močové. Hyperurikosurie je také rizikovým faktorem pro tvorbu kalcium-oxalátových kamenů, neboť potenciálně zvyšuje supersaturaci a usnadňuje precipitaci. U pacientů, u nichž alkalizační léčba a úprava stravy v prevenci recidivy kamenů kyseliny močové selže, se uplatňuje ke snížení urikozurie alopurinol [15].

FAKTORY STRAVY

Faktory stravy jsou jednoduchými prvky v hodnocení tvorby kamenů, které mohou být obvykle modifikovány změnou složení stravy. Ačkoli nejsou běžnou součástí tvorby ledvinových kamenů, přispívají k vyššímu riziku tvorby močových kamenů tím, že mění rovnováhu rizikových faktorů pro rozvoj nefrolitiázy – jako acidifikační či alkalizační složky potravy.

Sodík

Jak již bylo uvedeno výše, snížení příjmu soli stravou zvyšuje reabsorpci kalcia v proximálním tubulu a může významně snížit supersaturaci kalcium-oxalátu, pokud nejsou zavedena jiná opatření. V případě, že obsah soli je v potravě

náležitě omezen a koncentrace kalcia v moči zůstává zvýšená, může přidání thiazidového diuretika dále snížit vylučování kalcia. Počátečním účinkem přidání thiazidu je zvýšení frakční exkrece sodíku, které vede ke zvýšenému vylučování soli a vody a k relativní volumové depleci. Nicméně během několika dní se vylučování sodíku vrací do stabilizovaného stavu a opět odpovídá příjmu. Znamená to, že u pacienta přijímajícího stravu s vysokým obsahem soli bude docházet k vyššímu přísunu sodíku do distálních částí nefronu, což povede k vyššímu vylučování kalcia močí a ke zvýšení ztrát draslíku prostřednictvím snížení pH moči. Pravidelné monitorování sodíku v moči může napomoci vyhnout se nevhodnému užívání thiazidů. Výjimkou z tohoto pravidla jsou pacienti se zánětlivým onemocněním střev, kteří mají z důvodu ztrát tekutin z trávicího ústrojí často chronicky prerenální hypovolémii a mají nízkou koncentraci sodíku v moči. V této situaci by měl být preferován jako alkalizační činidlo citrát sodný.

Draslík

Běžně používaným prostředkem ke zvýšení citraturie je citrát draselný. Círátu sodnému bychom se měli běžně vyhýbat z důvodu zvýšené nálože soli. Měření 24hodinového vylučování draslíku poskytuje informace o compliance s předepsanou medikací a může být také indikátorem stravy s vysokým obsahem ovoce a zeleniny, pokud je jejich koncentrace zvýšena.

Hořčík

Snížená koncentrace magnezia v moči může být známkou malabsorpce, malnutrice, onemocnění tenkého střeva či abúzu laxativ. Ačkoli hypomagnezémie není specifickým rizikovým faktorem pro tvorbu ledvinových kamenů, magnezium může tvořit komplex s oxaláty, a tak snižovat jejich absorpci.

Amonium a sulfát

Přítomnost amonia a sulfátu v moči je známkou zvýšeného přívodu, tvorby a vylučování kyselin. Nízká koncentrace amonia v moči může být známkou dobré compliance u pacientů léčených alkalizační léčbou nebo může indikovat přítomnost renální tubulární acidózy. Koncentrace citrátu v moči může pomoci rozlišit tyto dva stavy, neboť by měla být zvýšena, je-li podávána alkalizační léčba. Vysoké koncentrace amonia a sulfátu naznačují vysokoproteinovou stravu. Sledování relativní rovnováhy mezi sulfátem, amoniem a draslíkem v moči může naznačovat, zda je konzumovaná strava bohatá na živočišné či rostlinné bílkoviny [16]. Obecně mají živočišné bílkoviny vysokou koncentraci sulfátů a pacienti s nízkým pH moči a s vysokou koncentrací sulfátů by měli být instruováni, aby snížili příjem bílkovin stravou. Poměr amonia a sulfátu 1 : 1 také naznačuje vysoký příjem živočišných bílkovin. Je třeba pamatovat na to, že pacient dostávající alkalizační léčbu může mít vysoké pH moči a nízkou koncentraci amonia v moči. V této situaci může být sulfát v moči jediným indikátorem toho, že pacient nemá dostatečnou compliance k dietním doporučením.

Urea a míra katabolismu proteinů

Míra katabolismu proteinů (protein catabolic rate, PCR) se měří množstvím proteinu přijatého každý den ve vztahu

k tělesné hmotnosti a udává se v g/kg. Jedná se o jednoduchý parametr určující dusíkovou rovnováhu pacienta a stanoví se z 24hodinové koncentrace urey v moči pomocí tohoto vzorce:

$$\text{PCR} = [(6,25 \times \text{množství N urey v moči/24 hodin}) + (0,031 \times \text{hmotnost})]/\text{hmotnost}$$

U kompenzovaných pacientů ve stabilizovaném stavu se jedná o poměrně přesné měření příjmu bílkovin. Nicméně u pacientů dekompenzovaných je třeba tento parametr používat s opatrností, neboť zahrnuje katabolismus stejně jako příjem. U pacientů s akutním selháním ledvin je třeba korekce na změnu dusíku urey v krvi z důvodu její akumulace při nestabilním stavu, a je-li přítomna významná proteinurie, je s ní třeba také počítat. Na klinice specializující se na nefrolitiázu může PCR pomoci monitorovat compliance s dietními omezeními a rovněž umožnit zacílení vedení dietní léčby.

ČTYŘIADVACETIHODINOVÝ SBĚR MOČI A JEDNOSTRANNÉ LEDVINOVÉ KAMENY

Recidivující ledvinové kameny jsou významným rizikovým faktorem pro rozvoj chronické renální insuficience a terminálního selhání ledvin [17••]. Recidivující jednostranné kameny způsobují opakované inzulty postižené ledviny a nikoli vzácně vedou k ireverzibilnímu jednostrannému poškození [18]. Důvod, proč jsou pacienti náchylní k tvorbě jednostranných kamenů, není známý a jako jedna z možných příčin byla publikována poloha při spánku [19]. Mimo jiné vyvstává i otázka, zda recidivující jednostranné kameny nějak mění riziko budoucího vzniku kamenů na stejné straně. Jizevnatá tkáň zůstávající z předchozí ataky nefrolitiázy může vytvořit ložisko budoucí tvorby kamenů. Supersaturace v moči na postižené straně může být ovlivněna změnou ve funkci ledvin na této straně.

Pacient s anamnézou recidivujících ledvinových kamenů přišel na naši kliniku s obstrukcí levého ureteru vyžadující zavedení nefrostomie. Absolvoval čtyřikrát 24hodinový sběr moči – dvakrát z uretry a dvakrát z jednostranné nefrostomie. Výsledky ukázaly, že měl podle očekávání významně sníženou funkci levé ledviny a že supersaturace kalcium-oxalátu byla v levé ledvině významně vyšší i přes ekvivalentní objem moči z obou stran. Opakovaný 24hodinový sběr, následující po odstranění nefrostomie, neukázal jakékoli zvýšené riziko tvorby ledvinových kamenů.

Nebylo by tedy možné, že by recidivující ledvinové kameny byly příčinou změny metabolického profilu moči v postižené ledvině, která tak vede v dlouhodobém horizontu k vyššímu riziku tvorby kamenů?

ZÁVĚR

U značné části pacientů s ledvinovými kameny dojde v průběhu života k jejich recidivě. Profil metabolického rizika je u každého pacienta různý a může se významně měnit v průběhu času. Základním vyšetřením při hodnocení pacientů s ledvinovými kameny je 24hodinový sběr moči; opakovaná měření s pečlivou interpretací výsledků poslouží při vedení léčby a mohou zabránit recidivě kamenů v dlouhodobém horizontu.

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. Lipkin ME, Preminger GM. Demystifying the medical management of nephrolithiasis. *Rev Urol* 2011; 13:34–38.
2. Eisner BH, Porten SP, Bechis SK, Stoller ML. Diabetic kidney stone formers excrete more oxalate and have lower urine pH than nondiabetic stone formers. *J Urol* 2010; 183:2244–2248.
 - Studie popisuje, jak mají diabetici v porovnání s jedinci bez diabetu zvýšené riziko recidivy kamenů, protože u nich dochází ke zvýšenému vylučování oxalátu močí a mají kyselejší moč. Jedná se o relevantní údaje s ohledem na zvyšující se prevalenci diabetu v obecné populaci s potenciálně vyšším výskytem nefrolitiázy v budoucnosti.
3. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005; 293:455–462.
4. Bensalah K, Tuncel A, Raman JD, et al. How physician and patient perceptions differ regarding medical management of stone disease. *J Urol* 2009; 182:998–1004.
5. Parks JH, Coe FL. Evidence for durable kidney stone prevention over several decades. *BJU Int* 2009; 103:1238–1246.
6. Parks JH, Goldfisher E, Asplin JR, Coe FL. A single 24-h urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis. *J Urol* 2002; 167:1607–1612.
7. Borghi L, Meschi T, Amato F, et al. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996; 155:839–843.
8. Taylor EN, Curhan GC. Fructose consumption and the risk of kidney stones. *Kidney Int* 2008; 73:207–212.
9. Fakheri RJ, Goldfarb DS. Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. *Kidney Int* 2011; 79: 1178–1185.
 - Studie pojednává o relativním riziku vzniku ledvinových kamenů v různých oblastech světa a o vlivu klimatu, zvláště pak vysokých teplot (s následným zvýšením ztrát tekutin), na toto riziko. Postuluje možnou úlohu globálního oteplování při zvyšování rizika nefrolitiázy v budoucnosti.
10. Worcester EM, Coe FL, Evan AP, et al. Evidence for increased postprandial distal nephron calcium delivery in hypercalciuric stone-forming patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295:F1286–F1294.
11. Taylor EN, Curhan GC. Determinants of 24-h urinary oxalate excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1453–1460.
12. Clark JS, Vandorpe DH, Chernova MN, et al. Species differences in Cl⁻ affinity and in electrogenicity of SLC26A6-mediated oxalate/Cl⁻ exchange correlate with the distinct human and mouse susceptibilities to nephrolithiasis. *J Physiol* 2008; 586:1291–1306.
13. Jiang J, Knight J, Easter LH, et al. Impact of dietary calcium and oxalate, and *Oxalobacter formigenes* colonization on urinary oxalate excretion. *J Urol* 2011; 186:135–139.
 - Pacienti kolonizovaní *Oxalobacter* mají nižší vylučování oxalátu močí a celkově snížené riziko vzniku kamenů než pacienti bez této kolonizace.
14. Kharlamb V, Schelker J, Francois F, et al. Oral antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* leads to persistently reduced intestinal colonization rates with *Oxalobacter formigenes*. *J Endourol* 2011; 25:1781–1785.
 - Krátkodobá léčba běžně používanými antibiotiky snižuje kolonizaci střeva *Oxalobacter* a může tak zvyšovat riziko vzniku kamenů u této populace.
15. Kenny JE, Goldfarb DS. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12:125–129.
16. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, et al. Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1422–1428.
17. Rule AD, Krambeck AE, Lieske JC. Chronic kidney disease in kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2069–2075.
 - Vynikající přehledový článek o prevalenci a riziku chronického onemocnění ledvin u pacientů s recidivujícími ledvinovými kameny.
18. Khalaf IM, Shokeir AA, El-Gyoushi FI, et al. Recoverability of renal function after treatment of adult patients with unilateral obstructive uropathy and normal contralateral kidney: a prospective study. *Urology* 2004; 64: 664–668.
19. Ziaee SA, Moradi A, Fateh M, Moghaddam SM. Sleep posture and unilateral renal stone formation. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42:551–554.

Vitamin D a jeho úloha v ochraně ledvin a kardiovaskulárního systému

Yan C. Li

Účel přehledu

V posledních letech bylo dosaženo významného pokroku v objasnění širokého uplatnění endokrinního systému vitamínu D, jehož význam přesahuje regulaci kalcémie, včetně jeho patofyziologického působení v ledvinách a v kardiovaskulárním systému. Tento přehledový článek podává aktuální přehled nedávno dosažených úspěchů v objasnění působení vitamínu D a jeho analog na renální a kardiovaskulární systém.

Nové poznatky

Nedostatek vitamínu D u lidí je nejen úzce spojen s chronickým onemocněním ledvin a s kardiovaskulárními onemocněními, ale může dokonce způsobit urychlení progresu těchto onemocnění. Na nedostatečném množství vitamínu D v organismu se podílí dysregulace metabolismu vitamínu D v důsledku renální insuficience. V preklinických i klinických studiích bylo v léčbě renálních a kardiovaskulárních onemocnění dosaženo působivých výsledků s analogy vitamínu D. Mechanismy podmiňující ochranný vliv vitamínu D na ledviny a kardiovaskulární systém zahrnují vitamínem D zprostředkovanou regulaci četných signálních drah včetně nukleárního faktoru κ B, Wnt/ β -kateninu a systému renin-angiotensin.

Souhrn

Ochranné působení vitamínu D na ledviny a kardiovaskulární systém, jež bylo popsáno v nedávno zveřejněných studiích, má hluboký klinický význam. Nutriční úprava nedostatku vitamínu D i léčba analogy vitamínu D by mohly představovat způsob léčby renálních i kardiovaskulárních obtíží. Vývoj nových analogů vitamínu D s lepší renální a kardiovaskulární léčebnou účinností je nesporně žádoucí. Je zapotřebí uskutečnit více randomizovaných studií zabývajících se těmito otázkami.

Klíčová slova

analogy vitamínu D, chronické onemocnění ledvin, kardiovaskulární onemocnění, nedostatek vitamínu D, systém renin-angiotensin, vitamin D

ÚVOD

Nedostatek vitamínu D [obvykle definovaný jako sérová koncentrace 25-hydroxyvitamínu D – 25(OH)D – nižší než 20 ng/ml nebo 50 nmol/l] se stává globálním zdravotním problémem, jež postihuje odhadem více než 1 miliardu lidí na celém světě [1]. Endokrinní systém vitamínu D, jehož nejaktivnějším hormonálním metabolitem je 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃], je pleiotropní hormonální systém (obr. 1). Nedostatek vitamínu D jako takový má různé nepříznivé důsledky [1], včetně nepříznivého vlivu na renální a kardiovaskulární systém. Studie z posledních let prokázaly výrazné ochranné účinky vitamínu D a jeho analog na renální a kardiovaskulární systém. Přitom renální a kardiovaskulární onemocnění představují u lidí hlavní příčinu úmrtí, tudíž tyto poznatky mají zásadní klinický význam. Hlavním cílem tohoto přehledového článku je poskytnout aktuální informace o nejnovějším vývoji v objasnění renálních a kardiovaskulárních účinků vitamínu D.

VYSOKÁ PREVALENCE NEDOSTATKU VITAMINU D U CHRONICKÉHO ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Vysoká prevalence nedostatku (deficitu) nebo nedostatečné funkce (insuficience) vitamínu D u pacientů s chronic-

kým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) byla jasně prokázána v nedávno zveřejněných epidemiologických studiích. Nízká sérová koncentrace 25(OH)D, zvláště pak nízká koncentrace 1,25(OH)₂D₃, je u pacientů s CKD velmi častým jevem, dokonce i u CKD v časných stádiích, přičemž závažnost nedostatku stoupá s tíží onemocnění ledvin [2,3]. Průřezové analýzy ukázaly, že nedostatek 25(OH)D je u CKD spojen s porušenou glomerulární filtrací (glomerular filtration rate, GFR) [4] a nedostatek 25(OH)D a 1,25(OH)₂D₃ je u CKD časného stadia nezávisle spojen se sníženou koncentrací hemoglobinu a s anémií [5]. Údaje z průzkumu NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) v USA odhalily vzájemný vztah mezi nízkou sérovou koncentrací 25(OH)D (nižší než 15–17,8 ng/ml) a ri-

Department of Medicine, The University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

Adresa pro korespondenci: Yan C. Li, PhD, Department of Medicine, The University of Chicago, 900 E. 57th Street, KCBD, Mailbox 9-9110, Chicago, IL 60637, USA

E-mail: cyan@medicine.bsd.uchicago.edu

Vitamin D: roles in renal and cardiovascular protection

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:72–79

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

zikem mortality ze všech příčin v obecné populaci [6] i u pacientů s CKD vyžadujících dialyzační léčbu [7]. Údaje ze studie LURIC (Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study) nedávno potvrdily, že u pacientů s CKD v Německu je nízká hodnota vitaminu D spojena s mortalitou ze všech příčin i s kardiovaskulární mortalitou [8], a metaanalýza 10 prospektivních studií prokázala, že vysoké koncentrace 25(OH)D jsou spojeny s významně lepším přežitím pacientů s CKD [9•]. Nedostatek vitaminu D úzce koreluje s progresí onemocnění ledvin a stav vitaminu D v séru je nezávislým inverzním prediktorem progresu onemocnění a úmrtí u pacientů s CKD [10]. Uvedené skutečnosti naznačují, že nedostatek vitaminu D může ve skutečnosti uspišit progresi CKD. Na druhé straně četné retrospektivní observační studie provedené v uplynulých letech shodně popsaly sníženou mortalitu u hemodialyzovaných i nedialyzovaných pacientů s CKD léčených vitaminem D nebo jeho analogy [11••]. K zodpovězení otázek, zda je nedostatek vitaminu D ve skutečnosti příčinou progresu CKD a zda zvýšení koncentrací vitaminu D nebo úprava nedostatku vitaminu D opravdu vede ke zmírnění CKD, je zapotřebí provést rozsáhlé randomizované kontrolované klinické studie.

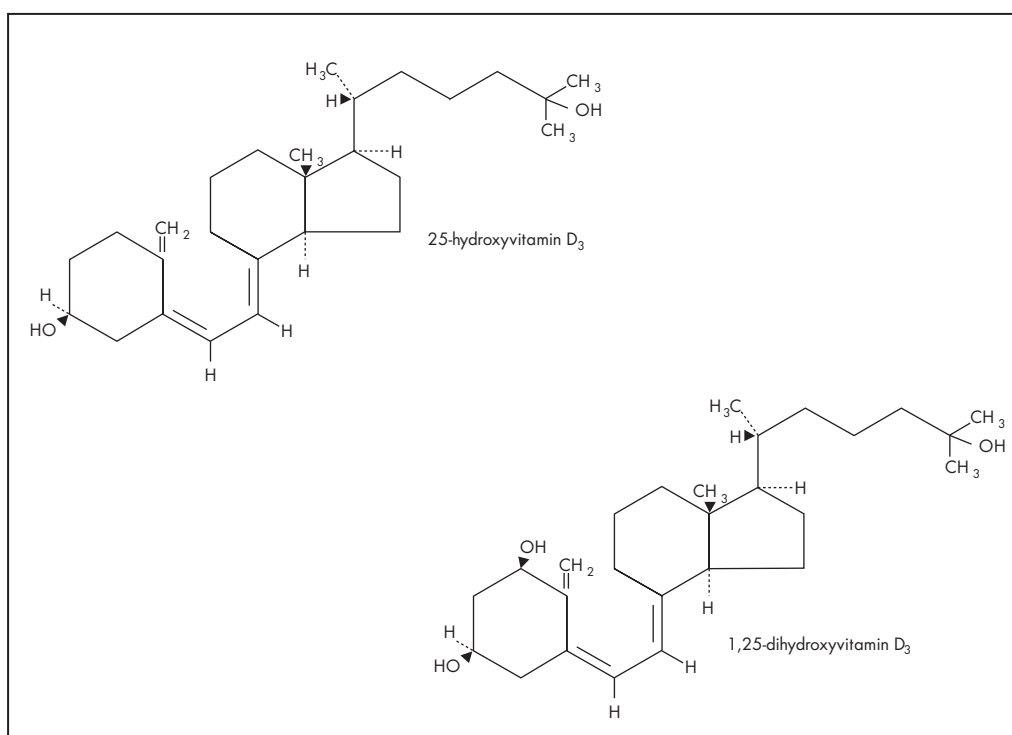
PORUŠENÝ METABOLISMUS VITAMINU D U ONEMOCNĚNÍ LEDVIN

Nedávno zveřejněné studie poskytují důkazy o tom, že hlavní příčinou nedostatku vitaminu D u CKD je porucha regulace metabolismu vitaminu D. Většina vitaminu D v organismu je nově syntetizována v kůži; tento proces je katalyzován ultrafialovým světlem ze slunečního záření. Po své syntéze je vitamin D v játrech rychle přeměněn na 25(OH)D – převládající cirkulující metabolit. V oběhu

KLÍČOVÉ BODY

- Nedostatek nebo nedostatečná funkce vitaminu D jsou spojeny s renálními a kardiovaskulárními onemocněními. Stále vzrůstající počet důkazů naznačuje ochranné působení vitaminu D na ledviny a kardiovaskulární systém.
- Nedostatek vitaminu D je částečně způsoben poruchou regulace metabolismu vitaminu D při onemocnění ledvin.
- Ochranné působení vitaminu D na ledviny bylo zaznamenáno v mnoha experimentálních modelech renálních onemocnění. Antiproteinurická aktivita vitaminu D a analog vitaminu D je potvrzena randomizovanými klinickými studiemi.
- Ochranný vliv vitaminu D na kardiovaskulární systém je podložen přesvědčivými epidemiologickými údaji. Na mnoha zvířecích modelech byl popsán antihypertrofický a antiaterosklerotický účinek vitaminu D a jeho analog.
- Mechanismus ochranného působení vitaminu D na renální a kardiovaskulární systém je multifaktoriální a zahrnuje mnoho regulačních pochodů.

tvoří 25(OH)D komplex s proteinem vázajícím vitamin D (vitamin D-binding protein, DBP). Po glomerulární filtraci je komplex 25(OH)D–DBP následně reabsorbován cestou megalinem zprostředkované endocytózy v proximálních tubulech [12], přičemž 25(OH)D je přeměněn ledvinou 1 α -hydroxylázou (CYP27B1) na 1,25(OH)₂D₃ [1]. Při renální insuficienci se na vývoji nedostatku 25(OH)D a 1,25(OH)₂D₃ podílí snížená aktivita megalinem zprostředkované endocytózy i ledvinné 1 α -hydroxylázy a ztráta 25(OH)D–DBP močí



OBRÁZEK 1. Přestože největší afinitu k receptoru vitaminu D má vzhledem k podobné chemické struktuře a mnohem vyšším koncentracím právě 1,25(OH)₂D₃, fyziologicky důležitým agonistou je taktéž ergokalciferol.

v důsledku proteinurie. Tuto představu podporují nedávno zveřejněné experimentální údaje, jež prokazují dysregulaci metabolismu vitaminu D při onemocnění ledvin. U pacientů s diabetem 1. typu bylo nalezeno zvýšené vylučování DBP močí [13] a v moči myši s diabetem 1. typu byly nalezeny zvýšené koncentrace megalinu, DBP a 25(OH)D [14]. U potkanů ZDF (Zucker diabetic fatty) byla exprese megalinu a Dab2 v ledvinách snížena a vychytávání 25(OH)D–DBP ledvinami bylo oslabeno, dále byly sníženy sérové koncentrace 25(OH)D a 1,25(OH)₂D₃ a zvýšeno vylučování 25(OH)D, 1,25(OH)₂D₃ a DBP močí [15[•]]. Kromě toho byly u potkanů s urémií a v patologických lidských renálních biopsiích nalezeny značně zvýšené koncentrace ledvinné 24-hydroxylázy (CYP24A1) – katabolického enzymu účastníce se degradace 25(OH)D a 1,25(OH)₂D₃ – a současně byla nalezena i snížená sérová koncentrace 1,25(OH)₂D₃ [16[•]]. Tato zjištění naznačují, že u onemocnění ledvin přispívá k nedostatku vitaminu D také zvýšená aktivita CYP24A1.

Dalším faktorem, jež se podílí na nízkém stavu vitaminu D u CKD, je fibroblastový růstový faktor (fibroblast growth factor, FGF) 23 – hlavní fosfatonin, který podněcuje renální vylučování fosfátů a potlačuje tvorbu 1,25(OH)₂D₃ prostřednictvím inhibice CYP27B1 a stimulace CYP24A1 [17]. Koncentrace cirkulujícího FGF23 se zvyšují s klesající GFR a se stoupající sérovou koncentrací kreatininu a fosfátů [18–20]. U CKD v pokročilém stadiu vede trvalá retence fosfátů při poškozené funkci ledvin ke značné indukci FGF23, jež má za následek potlačení tvorby 1,25(OH)₂D₃. Kromě toho přispívají k nedostatečné funkci vitaminu D u populace s CKD rovněž tradiční rizikové faktory, jako jsou omezená expozice slunečnímu záření a nedostatečný příjem vitaminu D stravou.

ANTIPROTEINURICKÉ PŮSOBENÍ VITAMINU D

Jelikož albuminurie je hlavním rizikovým faktorem pro progresi CKD, selhání ledvin, rozvoj kardiovaskulárních příhod i úmrtí [21], její snížení představuje u pacientů s CKD velmi důležitý léčebný cíl. Průřezová analýza údajů NHANES III odhalila u dospělé populace v USA vzájemný vztah mezi nedostatečnou funkcí vitaminu D a zvýšenou prevalencí albuminurie [22]; toto zjištění naznačuje existenci vnitřní antiproteinurické aktivity vitaminu D. Mnoho klinických studií prokázalo terapeutickou účinnost analogu vitaminu D při snižování proteinurie. Po prvotní studii, jež popsala významné antiproteinurické působení aktivovaného analogu vitaminu D parikalciolu u CKD [23], byly provedeny další dvě studie, které hodnotily antiproteinurický účinek perorální léčby parikalciolem u pacientů s CKD ($n = 24$ a $n = 61$) [24,25]. Tyto studie zaznamenaly významné snížení albuminurie při léčbě parikalciolem, jež bylo nezávislé na jeho hemodynamických účincích i na supresi parathormonu. Nejnověji také rozsáhlá randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie (VITAL, $n = 281$) potvrdila, že parikalciol je schopen snížit albuminurii i krevní tlak u pacientů s diabetickou nefropatií již užívajících inhibitory systému renin–angiotensin (renin–angiotensin system, RAS) [26^{••}]. Uvedené klinické údaje společně představují přesvědčivý argument pro použití analogu vitaminu D v podobě doplňkové terapie při léčbě proteinurie. Vzhledem k důležitému úloze podocyty v regulaci glomerulární filtrace se uvažuje o tom,

že právě podocyty představují důležitý cíl pro antiproteinurické působení vitaminu D [27].

RENOPROTEKTIVNÍ MECHANISMY

Nedávno provedený výzkum s různými experimentálními modely onemocnění ledvin umožnil lépe nahlédnout do renoprotektivních mechanismů vitaminu D a jeho analog. Ochranné působení vitaminu D na ledviny je zprostředkováno receptorem pro vitamin D (vitamin D receptor, VDR) a ukazuje se, že působí prostřednictvím regulace mnoha drah, včetně RAS, nukleárního faktoru κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B), Wnt/ β -kateninu a některých klíčových strukturálních bílkovin. Potenciální mechanismy renoprotektivního působení 1,25(OH)₂-vitaminu D jsou následující:

- a) suprese RAS,
- b) potlačení aktivace NF- κ B a zánětu,
- c) inhibice dráhy Wnt/ β -kateninu,
- d) přímé účinky na expresi bílkovin v membráně mezi výběžky podocyty („slit diaphragm“).

Systém renin–angiotensin

RAS v ledvinách je hlavním mediátorem renálního poškození. Mnoho patologických stavů, jako jsou hyperglykémie, renální insuficience a nedostatek vitaminu D, aktivuje lokální RAS v ledvinách s následným zvýšením místní koncentrace angiotensinu II, efektoru kaskády RAS se širokým spektrem patogenního působení, jež způsobuje renální poškození [28]. Je dobře známo, že potlačením exprese reninu působí vitamin D jako negativní regulátor RAS [29,30]. U myši s vyřazeným genem pro VDR dochází v důsledku zvýšené aktivace RAS v ledvinách k rozvoji závažnějšího renálního poškození (např. ke zvýšené albuminurii, glomeruloskleróze a intersticiální fibróze) než u nemutovaných (tzv. divokého typu – „wild-type“) kontrolních jedinců v diabetickém stavu [31] nebo u jedinců s jednostrannou obstrukcí ureteru [32[•]]. U potkanů s 5/6 nefrektomií vedla léčba parikalciolem ke snížení glomerulárního a tubulointersticiálního poškození a k poklesu krevního tlaku i proteinurie prostřednictvím blokady aktivace místního RAS ve zbývající tkáni ledviny [33]. Analogon vitaminu D doxerkalciferol zmírnil onemocnění ledvin vyvolané vysokým příjmem tuků stravou, a to působením na RAS a lipidový metabolismus [34]. Navíc mnoho studií potvrdilo, že kombinovaná léčba jedním z analogů vitaminu D (parikalciolem nebo doxerkalciferolem) a jedním inhibitorem RAS (inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu nebo blokátorem receptoru pro angiotensin) měla v experimentálních modelech diabetu 1. i 2. typu, jednostranné obstrukce ureteru [39] a 5/6 nefrektomie [40] synergické nebo aditivní léčebné účinky na blokádu renálního poškození [35–38]. Východiskem pro lepší renoprotektivní účinnost kombinované léčby je blokáda kompenzatorní indukce reninu, vyskytující se při použití inhibitorů RAS, jež je zprostředkována analogem vitaminu D. Potlačení indukce reninu a hromadění angiotensinu II v ledvinách vede k významně lepším léčebným výsledkům [41]. Strategie kombinované léčby, jež byla použita v těchto preklinických studiích, objasňuje účinnost analogu vitaminu D ve zmírnění proteinurie i u pacientů s CKD, kteří již užívají inhibiční léčbu RAS [24,26^{••}]. Vzhledem k tomu, že inhibitory RAS jsou součástí standardní péče u CKD i u mnoha

jiných onemocnění, je možnost použití analogu vitamínu D ve formě doplňkové léčby u mnoha lidských onemocnění důležitým aspektem této kombinované léčby.

Aktivace nukleárního faktoru κB a zánětu

NF- κB je tvořen rodinou transkripčních faktorů, která působí jako hlavní regulátor imunitní odpovědi. NF- κB reguluje širokou škálu genů účastnících se zánětu, proliferace a fibrogenese, jež hrají důležitou úlohu i při onemocnění ledvin [42]. Vitamin D potlačuje aktivaci NF- κB , a to částečně přerušením vazby NF- κB na DNA [43]. U pacientů s různými typy renálního onemocnění je sérová koncentrace vitamínu D inverzně spojena s výraznějším zánětlivým stavem v ledvinách [44]. Nedávno provedený výzkum ukázal, že v experimentálních modelech onemocnění ledvin, jako jsou jednostranná obstrukce ureteru [45], cyclosporinem indukovaná nefropatie [46] a gentamicinem indukované renální poškození [47], má parikalciol ochranný vliv před poškozením ledvin prostřednictvím blokady NF- κB a snížení zánětlivého stavu v ledvinách. Na molekulární úrovni inhibuje $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ expresi hyperglykemií indukovaného monocytárního chemoatraktivního proteinu (monocyte chemoattractant protein, MCP)-1 a angiotensinogenu a zánětem indukovaného inhibitoru aktivátoru plazminogenu (plasminogen activator inhibitor, PAI)-1, a to prostřednictvím blokady aktivace NF- κB [48–50]. Tyto faktory se účastní progresu onemocnění ledvin. Například MCP-1 indukuje v ledvinách infiltraci makrofágů, jež uvolňují faktory přispívající k progresi onemocnění ledvin. Angiotensin II aktivuje NF- κB , přičemž NF- κB zprostředkuje hyperglykemickou indukci angiotensinogenu čili substrátu reninu pro tvorbu angiotensinu II. Tento „začarovaný kruh“, jež zvyšuje lokální hromadění angiotensinu II u diabetické nefropatie, lze přerušit vitamínem D [51].

Dráha Wnt/ β -kateninu

Nedávno zveřejněné studie naznačují, že aktivace dráhy Wnt/ β -kateninu vyvolává při adriamycinové nefropatii podocytární poškození a albuminurii [52]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ je schopen zablokovat dráhu Wnt/ β -kateninu tím, že umožní fyzickou interakci mezi VDR a β -kateninem, a tak zabrání jaderné translokaci β -kateninu [53]. Molekulární základ, jež podmiňuje interakci vázaného VDR s β -kateninem, již byl definován [54]. Ještě později se ukázalo, že parikalciol se vyznačuje preventivním působením proti podocytární dysfunkci a snižuje proteinurii blokadou signální dráhy Wnt/ β -kateninu prostřednictvím vazby VDR- β -katenin [55•].

Přímá genová regulace

V rámci glomerulární filtrační bariéry funguje bílkovinná membrána mezi výběžky podocytů jako bariéra proti úniku bílkovin, jež je selektivní podle velikosti a náboje molekul. Mnoho proteinů podílejících se na tvorbě této membrány je down-regulováno při diabetu; léčba vitamínem D vede k blokádě této down-regulace [35,37]. Zmíněný účinek vitamínu D pravděpodobně buď vychází z přímé stimulace těchto genů, nebo je sekundární k jeho preventivnímu působení proti ztrátě podocytů. Nefrin – klíčová bílkovina membrány mezi výběžky podocytů produkovaná podocytů [56] – je v podocytárních kulturách indukována prostřednictvím $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [57]. Nejnovější zveřejněná práce za-

znamena přítomnost responzivní jednotky vitamínu D v proximálním promotoru genu pro nefrin, jež zprostředkovává up-regulaci nefrinu prostřednictvím $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [58••]. Tato regulace pravděpodobně představuje část anti-proteinurického působení vitamínu D.

SOUVISLOST MEZI NEDOSTATKEM VITAMINU D A KARDIOVASKULÁRNÍMI ONEMOCNĚNÍMI

Přibývá epidemiologických důkazů spojujících nedostatek vitamínu D s kardiovaskulárními onemocněními. Prostřednictvím průřezové analýzy databází NHANES III (1988–1994) a NHANES 2001–2004, jež jsou reprezentativní pro dospělou populaci USA, mnoho studií souhlasně prokázalo souvislost mezi nízkou sérovou koncentrací $25(\text{OH})\text{D}$ a vysokým krevním tlakem [59], zvýšenou prevalencí kardiovaskulárních onemocnění [60,61] a kardiovaskulárními rizikovými faktory, jako jsou hypertenze, diabetes, obezita a hyperlipidémie [62]. Prospektivní studie s kohortami ze studií HPFS (Health Professionals' Follow-Up Study) a NHS (Nurses' Health Study) rovněž popsaly inverzní vztah mezi sérovou koncentrací $25(\text{OH})\text{D}$ a rizikem incidentní hypertenze [63] a infarktu myokardu, dokonce i po korekci na faktory, jež jsou asociovány s onemocněním koronárních tepen [64]. Nízká sérová koncentrace $25(\text{OH})\text{D}$ koreluje s incidentním kardiovaskulárním onemocněním u účastníků studie Framingham Offspring Study bez předchozího kardiovaskulárního onemocnění [65] i s vysokým krevním tlakem u Hispánců a Afroameričanů [66]. Nedostatek vitamínu D je rovněž spojen s výskytem koronárních stenóz, kalcifikací koronárních tepen a aterosklerózy karotických tepen [67–69]. Kromě toho údaje ze studií NHS a HPFS naznačují, že zvýšený příjem vitamínu D u mužů snižuje riziko kardiovaskulárního onemocnění [70]; metaanalýza 17 prospektivních studií rovněž dospěla k závěru, že podávání vitamínu D ve středních až vysokých dávkách snižuje riziko kardiovaskulárního onemocnění, což však neplatí pro podávání vápníku [71•].

Podobné vzájemné vztahy lze zaznamenat v různých populacích pacientů. Prospektivní analýza rozsáhlé elektronické zdravotní databáze prokázala v populaci s obecnou zdravotní péčí v USA souvislost mezi nedostatkem vitamínu D a vysokou prevalencí diabetu, hypertenze, hyperlipidémie a ischemické choroby dolních končetin [72•]. V Evropě byla u pacientů odeslaných ke koronární angiografii nalezena souvislost mezi nedostatkem vitamínu D a srdečním selháním i náhlou srdeční smrtí [73]. Prospektivní kohortová studie popsala u pacientů léčených chronickou peritoneální dialýzou v Hongkongu spojitost mezi nízkými sérovými koncentracemi $25(\text{OH})\text{D}$ a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod [74]. Metaanalýza 18 zveřejněných studií potvrzuje inverzní vztah mezi koncentracemi $25(\text{OH})\text{D}$ a hypertenzí [75•]. Tyto údaje společně poukazují na skutečnost, že nedostatek vitamínu D je důležitým rizikovým faktorem pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění.

OCHRANNÉ PŮSOBENÍ VITAMINU D NA KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

Přítomnost kardiovaskulárního onemocnění je u populace pacientů s CKD běžným jevem. Významné snížení kardiovaskulární mortality bylo zaznamenáno v mnoha retrospek-

tivních observačních studiích, které popsaly pokles mortality u pacientů s CKD léčených vitaminem D nebo jeho analogem (viz odkazy v [11••]); toto zjištění naznačuje výrazné ochranné působení vitaminu D na kardiovaskulární systém. Tento předpoklad je podložen studii na zvířatech provedenými v uplynulých letech. U potkanů Dahlova kmene citlivých na sůl zabránila léčba parikalcitolem rozvoji hypertrofie srdce vyvolané vysokým příjmem soli [76]. Novější údaje prokázaly, že monoterapie parikalcitolem nebo doxerkalciferolem nebo kombinovaná léčba těmito analogy s inhibítorem RAS (losartanem nebo enalapilem) zabráňuje hypertrofii srdce u spontánně hypertenzních potkanů [77••], popřípadě zabráňuje progresi existující hypertrofie srdce u potkanů Dahlova kmene citlivých na sůl [78]. Jak již bylo popsáno výše, kombinovaná léčba vedla k blokadě kompenzační indukce reninu v ledvinách i v srdci [77••].

Mechanismus kardioprotektivního působení vitaminu D není ještě zcela objasněn. Co se týče ovlivnění hypertrofie srdce, není jasné, zda vitamin D působí na srdce přímo prostřednictvím VDR. Přestože exprese VDR byla u myši s hypertrofií srdce údajně zvýšená [79], to, zda je VDR skutečně exprimován v kardiomyocytech, je sporné [80]. U pacientů s CKD pozdního stadia byla zaznamenána souvislost mezi jedním typem polymorfismu genu VDR a objemem svalové hmoty levé srdeční komory [81]. Na druhé straně účinek vitaminu D na cévní onemocnění je komplexní. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dokáže nejen indukovat cévní kalcifikace u myši s vyřazeným genem pro ApoE [82], nýbrž také inhibovat tvorbu pěnových buněk, potlačit vychytávání cholesterolu makrofágy u pacientů s diabetem 2. typu [83] a snížit rozsah aterosklerózy prostřednictvím regulace imunitních buněk [84••].

Obecným a také pravděpodobným mechanismem umožňujícím kardiovaskulární působení vitaminu D je regulace RAS, tedy kaskády, jež má významný vliv na kardiovaskulární systém. Již dlouhou dobu je zřejmé, že $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ působí jako negativní regulátor RAS. U myši s vyřazeným genem pro VDR nebo CYP27B1 dochází k rozvoji hyperreninémie a hypertrofie srdce [29,85]. Nadměrná exprese lidského VDR v juxtaglomerulárních buňkách způsobuje u transgenních myši potlačení exprese reninu [86]. Nedávno zveřejněná studie potvrdila, že léčba analogy vitaminu D je u hemodialyzovaných pacientů schopna významně potlačit plazmatickou aktivitu reninu [77••]. U zdravých lidí může nízký stav vitaminu D vést k up-regulaci RAS [87]. Údaje z velké kohorty pacientů ($n > 3\,000$) ve studii LURIC odhalily, že sérové koncentrace $25(\text{OH})\text{D}$ i $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ jsou nezávisle a inverzně spojeny s plazmatickou koncentrací reninu a s koncentrací angiotensinu II [88••]; tato skutečnost důrazně podporuje předpoklad, že vitamin D se u lidí podílí na regulaci RAS. Jak bylo zmíněno, léčebnou účinnost vitaminu D a jeho analog u kardiovaskulárních onemocnění, a to v podobě primární i doplňkové léčby, je zapotřebí ověřit v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích. V této souvislosti jsou velmi očekávány výsledky probíhající studie PRIMO – randomizované studie zkoumající účinek parikalcitolu na progresi hypertrofie levé komory u pacientů s CKD 3. a 4. stadia ($n = 227$) užívajících inhibitory RAS [89]. Tato studie ve skutečnosti hodnotí sledované srdeční parametry při kombinované léčbě analogem vitaminu D a inhibítorem RAS u lidí. K plnému objasnění léčebného potenciálu vitaminu D a jeho analog je třeba uskutečnit více podobných studií.

ZÁVĚR

Výsledky výzkumu z uplynulých let významně posunuly naše znalosti o renálních a kardiovaskulárních účincích vitaminu D. Máme k dispozici mnoho přesvědčivých důkazů o ochranném působení vitaminu D na ledviny a kardiovaskulární systém, avšak zbývá ještě podrobněji popsat mechanismus tohoto působení. Vzhledem ke složitosti uvedených onemocnění a k pleiotropnímu charakteru působení vitaminu D lze předpokládat, že uvedený ochranný účinek je multifaktoriální. Tato teorie je prozatím podpořena mechanistickými zjištěními z experimentálních buněčných a zvířecích modelů. S ohledem na působení vitaminu D v ledvinách bylo s různými modely renálních onemocnění dosaženo značného pokroku. Pro porovnání lze uvést, že poměrně málo studií bylo zaměřeno na signální dráhu vitaminu D–VDR u cévních onemocnění. Vzrůstající počet epidemiologických údajů jasně definoval vzájemný vztah nebo souvislost mezi nízkým stavem vitaminu D a renálním a kardiovaskulárním onemocněním u lidí, avšak klinických studií zaměřených na příčinné vztahy, popřípadě léčebné účinky, je k dispozici pouze omezený počet, a tudíž jejich provedení je velice žádoucí. Prevalence renálních a kardiovaskulárních onemocnění se neustále zvyšuje, jejich léčba je drahá a její výsledky nejsou příliš dobré. Lepší pochopení renálního a kardiovaskulárního působení vitaminu D by mohlo povzbudit vývoj nových typů léčiv z řady analog vitaminu D, určených pro léčbu těchto onemocnění. Jedním z hlavních nedostatků současných analog vitaminu D je poměrně úzké terapeutické okno, které je nejčastěji způsobeno hyperkalcemizujícím účinkem. Z tohoto důvodu je pro léčbu renálních a kardiovaskulárních onemocnění vysoce žádoucí používání nových typů analogových léčiv s menším vlivem na kalcémii a s lepší terapeutickou účinností.

Prohlášení

Žádné.

Střet zájmů

Práce autora byla zčásti podpořena granty od National Institutes of Health R01HL085793 a R21DK073183–01. Autor také příznává grantovou podporu od společnosti American Diabetes Association (grant č. 7-05-RA-80), Genzyme Corp. a Abbott Laboratories. Autor nevedl 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. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31–38.
3. Levin A, Le Barbier M, Er L, et al. Incident isolated $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ deficiency is more common than $25(\text{OH})\text{D}$ deficiency in CKD. *J Nephrol* 2012; 25:204–210.
4. Urena-Torres P, Metzger M, Haymann JP, et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:544–553.
5. Patel NM, Gutierrez OM, Andress DL, et al. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77:715–720.

6. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008; 168:1629–1637.
7. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009; 76:977–983.
8. Pilz S, Tomaschitz A, Friedl C, et al. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:3603–3609.
9. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:374–382.
 - Metaanalýza 10 studií s rozsáhlým vzorkem pacientů s CKD potvrzující vzájemný vztah mezi nízkým stavem vitamínu D a mortalitou u CKD.
10. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75:88–95.
11. Kovesdy CP. Survival benefits with vitamin D receptor activation: new insights since 2003. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1704–1709.
 - **Kvalitní souhrn nedávno zveřejněných epidemiologických důkazů prokazujících příznivý vliv léčby vitamínem D a jeho analogy na přežití v populacích nemocných s CKD.**
12. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell* 1999; 96:507–515.
13. Thrall KM, Jo CH, Cockrell GE, et al. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:142–149.
14. Fowlkes JL, Bunn RC, Cockrell GE, et al. Dysregulation of the intrarenal vitamin D endocytic pathway in a nephropathy-prone mouse model of type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2011; 2011:269378.
15. Anderson RL, Ternes SB, Strand KA, Rowling MJ. Vitamin D homeostasis is compromised due to increased urinary excretion of the 25-hydroxycholecalciferol-vitamin D-binding protein complex in the Zucker diabetic fatty rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299:E959–E967.
 - Studie předkládající dostatečné důkazy o porušeném metabolismu vitamínu D, jež u diabetu vede k nedostatku vitamínu D.
16. Helvig CF, Cuerrier D, Hosfield CM, et al. Dysregulation of renal vitamin D metabolism in the uremic rat. *Kidney Int* 2010; 78:463–472.
 - **Průzkum naznačující, že u pokročilého onemocnění ledvin se na nedostatek vitamínu D podílí zvýšený katabolismus vitamínu D způsobený zvýšenou aktivitou CYP24A1.**
17. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:429–435.
18. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 65:1943–1946.
19. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003; 64:2272–2279.
20. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:250–256.
21. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:1004–1010.
22. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007; 50:69–77.
23. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:2823–2828.
24. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52:249–255.
25. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:647–652.
26. 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.
 - První rozsáhlá randomizovaná kontrolovaná klinická studie prokazující významnou léčebnou účinnost analoga vitamínu D parikalcitolu na snížení albuminurie a krevního tlaku u pacientů s diabetem 2. typu.
27. Li YC. Podocytes as target of vitamin D. *Curr Diab Rev* 2011; 7:35–40.
28. Carey RM, Siragy HM. The intrarenal renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:274–281.
29. 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.
30. 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.
31. Zhang Z, Sun L, Wang Y, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73:163–171.
32. Zhang Y, Kong J, Deb DK, et al. Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:966–973.
 - Studie poskytující přesvědčivé důkazy o tom, že signální dráha vitamínu D–VDR potlačuje renální fibrózu prostřednictvím působení na RAS.
33. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008; 74:1394–1402.
34. Wang XX, Jiang T, Shen Y, et al. Vitamin D receptor agonist doxercalciferol modulates dietary fat-induced renal disease and renal lipid metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300:F801–F810.
35. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, et al. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:15896–15901.
36. Deb DK, Sun T, Wong KE, et al. Combined vitamin D analog and AT1 receptor antagonist synergistically block the development of kidney disease in a model of type 2 diabetes. *Kidney Int* 2010; 77:1000–1009.
37. Zhang Y, Deb DK, Kong J, et al. Long-term therapeutic effect of vitamin D analog doxercalciferol on diabetic nephropathy: strong synergism with AT1 receptor antagonist. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297:F791–F801.
38. Ohara I, Tanimoto M, Gohda T, et al. Effect of combination therapy with angiotensin receptor blocker and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in type 2 diabetic nephropathy in KK-A(y)/Ta mice. *Nephron Exp Nephrol* 2011; 117:e124–e132.
39. Tan X, He W, Liu Y. Combination therapy with paricalcitol and trandolapril reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2009; 76:1248–1257.
40. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1796–1806.
41. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2010; 78:134–139.
42. Guijarro C, Egido J. Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease. *Kidney Int* 2001; 59:415–424.
43. Sun J, Kong J, Duan Y, et al. Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E315–E322.
44. Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, et al. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. *Kidney Int* 2008; 74:1343–1353.
45. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1741–1752.
46. Park JW, Bae EH, Kim IJ, et al. Paricalcitol attenuates cyclosporine-induced kidney injury in rats. *Kidney Int* 2010; 77:1076–1085.
47. Park JW, Bae EH, Kim IJ, et al. Renoprotective effects of paricalcitol on gentamicin-induced kidney injury in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298:F301–F313.
48. Deb DK, Chen Y, Zhang Z, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF-kappaB pathway. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296:F1212–F1218.
49. Zhang Z, Yuan W, Sun L, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. *Kidney Int* 2007; 72:193–201.
50. Chen Y, Kong J, Sun T, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses inflammation-induced expression of plasminogen activator inhibitor-1 by blocking nuclear factor-kappaB activation. *Arch Biochem Biophys* 2011; 507:241–247.
51. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2009; 78:134–139.
52. Dai C, Stolz DB, Kiss LP, et al. Wnt/beta-catenin signaling promotes podocyte dysfunction and albuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1997–2008.
53. Palmer HG, Gonzalez-Sancho JM, Espada J, et al. Vitamin D₃ promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 2001; 154:369–387.
54. Shah S, Islam MN, Dakshanamurthy S, et al. The molecular basis of vitamin D receptor and beta-catenin crossregulation. *Mol Cell* 2006; 21:799–809.
55. He W, Kang YS, Dai C, Liu Y. Blockade of Wnt/beta-catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:90–103.
 - Dobře popsaná studie ukazující, jak analogon vitamínu D parikalcitol působením na signální dráhu Wnt/β-ateninu v podocytech zabraňuje proteinurii.
56. Ruotsalainen V, Ljungberg P, Wartiovaara J, et al. Nephron is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:7962–7967.

57. Takano Y, Yamauchi K, Hiramatsu N, *et al.* Recovery and maintenance of nephrin expression in cultured podocytes and identification of HGF as a repressor of nephrin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292:F1573–F1582.
58. Deb DK, Wang Y, Zhang Z, *et al.* Molecular mechanism underlying 1,25-dihydroxyvitamin D regulation of nephrin gene expression. *J Biol Chem* 2011; 286:32011–32017.
- Studie mechanismů ukazující, jak 1,25-dihydroxyvitamin D způsobuje up-regulaci transkripce genu pro nefrin. Tento důkaz svědčí o tom, že vitamin D zabraňuje proteinurii zachováním integrity membrány mezi výběžky podocytů.
59. 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.
60. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, *et al.* Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004). *Am J Cardiol* 2008; 102:1540–1544.
61. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009; 205:255–260.
62. Martins D, Wolf M, Pan D, *et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167:1159–1165.
63. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49:1063–1069.
64. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168:1174–1180.
65. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, *et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503–511.
66. Schmitz KJ, Skinner HG, Bautista LE, *et al.* Association of 25-hydroxyvitamin D with blood pressure in predominantly 25-hydroxyvitamin D deficient Hispanic and African Americans. *Am J Hypertens* 2009; 22:867–870.
67. Lai H, Fishman EK, Gerstainblith G, *et al.* Vitamin D deficiency is associated with significant coronary stenoses in asymptomatic African American chronic cocaine users. *Int J Cardiol* 2011 [publikace elektronické verze před tiskem].
68. Reis JP, von Muhlen D, Michos ED, *et al.* Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 207:585–590.
69. de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, *et al.* 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1805–1812.
70. Sun Q, Shi L, Rimm EB, *et al.* Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:534–542.
71. Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD. Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. *Ann Intern Med* 2010; 152:315–323.
- Metaanalýza 17 studií naznačuje, že podávání vitaminu D ve středních až vysokých dávkách snižuje riziko kardiovaskulárního onemocnění, což však neplatí pro podávání vápníku.
72. Anderson JL, May HT, Horne BD, *et al.* Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010; 106:963–968.
- Epidemiologická studie s rozsáhlým vzorkem populace potvrzuje vysokou prevalenci nedostatku vitaminu D v populaci s obecnou zdravotní péčí a potvrzuje také spojitost mezi koncentracemi vitaminu D a prevalentními i incidentními kardiovaskulárními rizikovými faktory a sledovanými parametry.
73. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, *et al.* Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3927–3935.
74. Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1631–1638.
75. 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 18 studií potvrzující souvislost mezi nízkým stavem vitaminu D v organismu a hypertenzí u lidí.
76. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, *et al.* Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:16810–16815.
77. Kong J, Kim GH, Wei M, *et al.* Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol* 2010; 177:622–631.
- První studie popisující lepší léčebnou účinnost kombinované terapie s analogem vitaminu D a inhibitorem RAS v potlačení hypertrofie srdce. Tyto údaje potvrzují předchozí zjištění, že blokáda kompenzační indukce reninu zlepšuje terapeutickou účinnost.
78. Bae S, Yalamarti B, Ke Q, *et al.* Preventing progression of cardiac hypertrophy and development of heart failure by paricalcitol therapy in rats. *Cardiovasc Res* 2011; 91:632–639.
79. Chen S, Glenn DJ, Ni W, *et al.* Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 2008; 52:1106–1112.
80. Wang Y, DeLuca HF. Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology* 2011; 152:354–363.
81. Testa A, Mallamaci F, Benedetto FA, *et al.* Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. *J Bone Miner Res* 2010; 25:313–319.
82. Becker LE, Koleganova N, Piecha G, *et al.* Effect of paricalcitol and calcitriol on aortic wall remodeling in uninephrectomized ApoE knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300:F772–F782.
83. Oh J, Weng S, Felton SK, *et al.* 1,25(OH)₂ vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2009; 120:687–698.
84. Takeda M, Yamashita T, Sasaki N, *et al.* Oral administration of an active form of vitamin D₃ (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:2495–2503.
- Studie popisuje antiaterosklerotické účinky 1,25(OH)₂D₃ na široce používaném myším modelu aterosklerózy.
85. Zhou C, Lu F, Cao K, *et al.* Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008; 74:170–179.
86. Kong J, Qiao G, Zhang Z, *et al.* Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int* 2008; 74:1577–1581.
87. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010; 55:1283–1288.
88. 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.
- První rozsáhlá epidemiologická studie popisující v rozsáhlé kohortě lidí inverzní vztah mezi stavem vitaminu D a stavem RAS. Tato pozorování podporují údaje ze studií na zvířatech, které označují hormon vitaminu D za negativní regulátor RAS.
89. Thadhani R, Appelbaum E, Chang Y, *et al.* Vitamin D receptor activation and left ventricular hypertrophy in advanced kidney disease. *Am J Nephrol* 2011; 33:139–149.

Agonisté receptorů AT₂ – nejen otázka hypertenze

Ulrike M. Steckelings, Ludovit Paulis, Pawel Namsolleck a Thomas Unger

Účel přehledu

Výzkum v oblasti receptorů 2. typu pro angiotensin (AT₂) v minulosti stagnoval, neboť nebyl k dispozici specifický a selektivní agonista se stabilitou *in vivo*. Nedávno se stala dostupnou netrpělivě očekávaná molekula s agonistickým působením na receptory AT₂, tzv. složka 21 (compound 21, C21), která nastartovala výzkum v oblasti funkce receptorů AT₂ a vedla k publikování již 14 originálních prací. Tento článek podává přehled publikací o funkci receptorů AT₂ získaných pomocí přímé stimulace *in vivo* místo nepřímých přístupů, jako jsou receptorové blokády či genetické manipulace s expresí receptorů AT₂.

Nové poznatky

Studie shrnuté v tomto článku se zaměřily na vliv stimulace receptorů AT₂ v modelech takových onemocnění, jako jsou hypertenze, onemocnění ledvin, cévní mozkové příhody, Alzheimerova nemoc či infarkt myokardu. Stimulace receptorů AT₂ nemá antihypertenzní účinek, ale ve všech modelech, ve kterých byla testována, podporovala ochranu tkání a vykazovala protizánětlivé a antiapoptotické působení, což jsou pravděpodobně klíčové vlastnosti, které v experimentálních modelech onemocnění vedly ke zlepšení ukazatelů výsledného stavu dosaženému stimulací receptorů AT₂.

Souhrn

Dostupnost nepeptidového perorálního agonisty receptorů AT₂ usnadní další výzkum v oblasti receptorů AT₂ a snad také přispěje k osvětlení mnoha dosud otevřených otázek týkajících se signalizace a funkce receptorů AT₂. Navíc agonisté receptorů AT₂ představují potenciální novou skupinu léků a očekává se, že v roce 2012 vstoupí do I. fáze klinických studií.

Klíčová slova

agonisté receptorů AT₂, receptor AT₂, systém renin-angiotensin

KLÍČOVÉ BODY

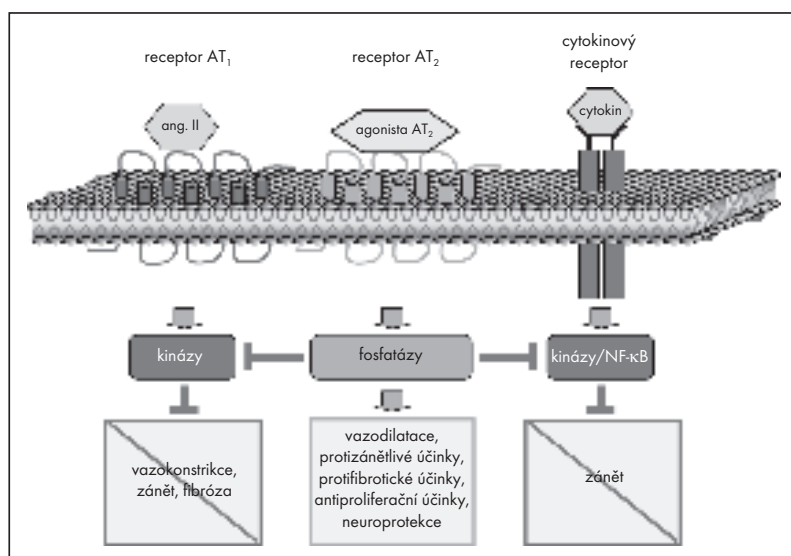
- Složka 21 (compound 21, C 21) představuje prvního nepeptidového perorálního agonistu receptorů AT₂.
- Stimulace receptorů AT₂ nevykazuje antihypertenzní účinky, ale chrání cílové orgány před cévním postižením způsobeným hypertenzí.
- Stimulace receptorů AT₂ má příznivé léčebné účinky v modelech onemocnění ledvin, cévní mozkové příhody, Alzheimerovy nemoci a infarktu myokardu.
- Podle očekávání vstoupí agonisté receptorů AT₂ v roce 2012 do I. fáze klinických studií.

Center for Cardiovascular Research, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Německo

AT₂ receptor agonists: hypertension and beyond

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:142–146

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Mechanismus působení agonistů receptorů AT₂. Stimulace receptorů AT₂ prostřednictvím agonistů receptorů AT₂ vede k aktivaci fosfatáz, které následně interagují s inhibičními kinázovými kaskádami aktivovanými například angiotensinem II (ang. II) přes receptor AT₁ či cytokiny. Tímto způsobem potlačuje stimulace receptorů AT₂ vazokonstrikční, prozánětlivé a profibrotické účinky zprostředkované receptorem AT₁ či cytokiny. Stimulace receptorů AT₂ působí také přes další vazebné proteiny, jako ATIP, s následným antiproliferačním působením (není znázorněno). NF-κB – nukleární faktor κB

Ambulantně hodnocený krevní tlak v období mezi dialýzami u pacientů s hypertenzí v průběhu dialýzy

Peter N. Van Buren, Robert Toto a Julia K. Inrig

Účel přehledu

Hypertenze je u hemodialyzovaných pacientů běžnou komplikací a přispívá k vysokému riziku kardiovaskulární morbidity a mortality v této populaci. Nejvýznamnější je toto riziko u pacientů s hypertenzí v průběhu hemodialýzy (intradialyzační hypertenzí), popřípadě se vzestupy krevního tlaku v jejím průběhu. Cílem tohoto přehledového článku je popsat nové poznatky, které ozřejmí epidemiologické a patofyziologické pozadí intradialyzační hypertenze, a také probrat možnosti, jak na základě lepšího pochopení těchto mechanismů zdokonalit vedení léčby hypertenze a zlepšit sledované parametry u hemodialyzovaných pacientů.

Nové poznatky

Na našem pracovišti jsme prokázali, že intradialyzační hypertenze se přinejmenším sporadicky vyskytuje u většiny hemodialyzovaných pacientů, avšak až u 25 % pacientů ji lze pozorovat ve více než 31 % všech hemodialyzačních procedur. Dále jsme zjistili, že v porovnání s hemodialyzovanými pacienty bez intradialyzační hypertenze mají pacienti s intradialyzační hypertenzí horší funkci endotelových buněk a vyšší krevní tlak v období mezi dialýzami. Údaje z pilotní studie ukazují, že carvedilol snižuje četnost výskytu intradialyzační hypertenze a upravuje endotelální dysfunkci.

Souhrn

Intradialyzační hypertenze je spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou, se zhoršenou funkcí endotelu a s vyšší celkovou tlakovou zátěží. K vyhodnocení vlivu opatření zaměřených na prevenci nebo léčbu intradialyzační hypertenze na zlepšení dlouhodobých výsledných ukazatelů je zapotřebí provést další výzkum.

Klíčová slova

ambulantně hodnocený krevní tlak, endotelální dysfunkce, hemodialýza, hypertenze, intradialyzační hypertenze

KLÍČOVÉ BODY

- Intradialyzační hypertenze, definovaná hodnotou systolického krevního tlaku (STK) po dialýze vyšší alespoň o 10 mm Hg v porovnání s jeho hodnotou před dialýzou, je u incidentních i prevalentních hemodialyzovaných pacientů spojena se zvýšenou morbiditou a mortalitou.
- Nedávno byla zjištěna spojitost mezi intradialyzační hypertenzí a endotelální dysfunkcí, což podporuje dříve prokázaný vzestup plazmatické koncentrace endotelinu 1 v průběhu hemodialýzy u těchto pacientů.
- U pacientů s intradialyzační hypertenzí lze pozorovat vyšší průměrnou hodnotu ambulantně hodnoceného STK v porovnání s hemodialyzovanými pacienty s poklesem krevního tlaku v průběhu dialýzy.
- Na rozdíl od typického vzestupu STK v průběhu období mezi dialýzami, pozorovaného u většiny hemodialyzovaných pacientů, má u pacientů s intradialyzační hypertenzí ambulantně hodnocený STK v průběhu prvních 24 hodin období mezi dialýzami tendenci spíše k poklesu.
- Kromě současných doporučení pro vedení léčby hypertenze u všech hemodialyzovaných pacientů, zahrnujících dosažení suché hmotnosti a podávání farmakologické léčby podle stavu pacientů, neexistují v současnosti dostatečné důkazy pro další doporučení zaměřená na pacienty s intradialyzační hypertenzí.

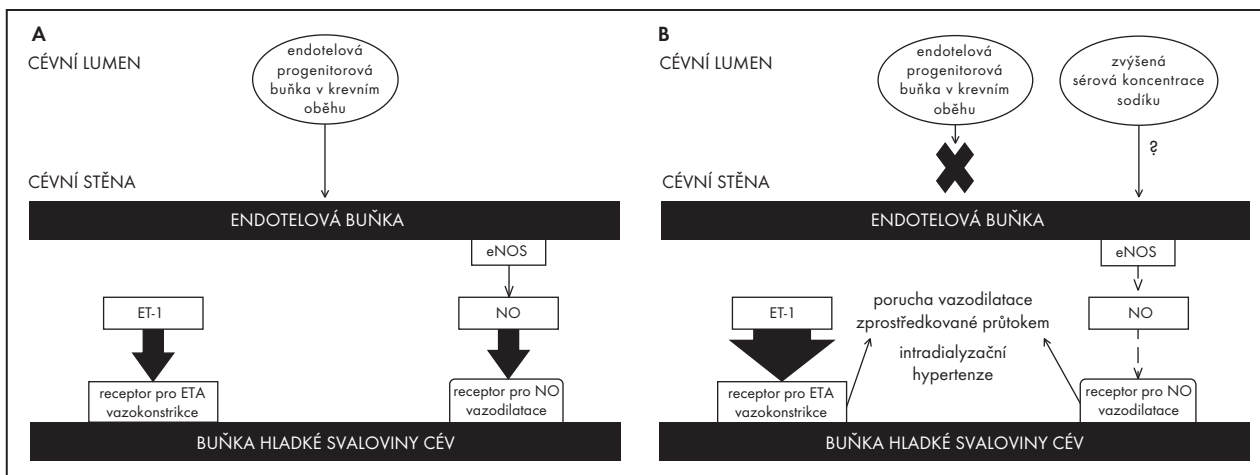
Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center-Dallas, Dallas, Texas, USA

Tato práce byla částečně představena v podobě ústní prezentace na fóru Southern Society of Clinical Investigation Nephrology Young Investigator Forum, 16. února 2011, New Orleans, Los Angeles, USA, a také na fóru National Kidney Foundation 6th Annual Nephrology Young Investigator Forum, 26. dubna 2011, Las Vegas, Nevada, USA

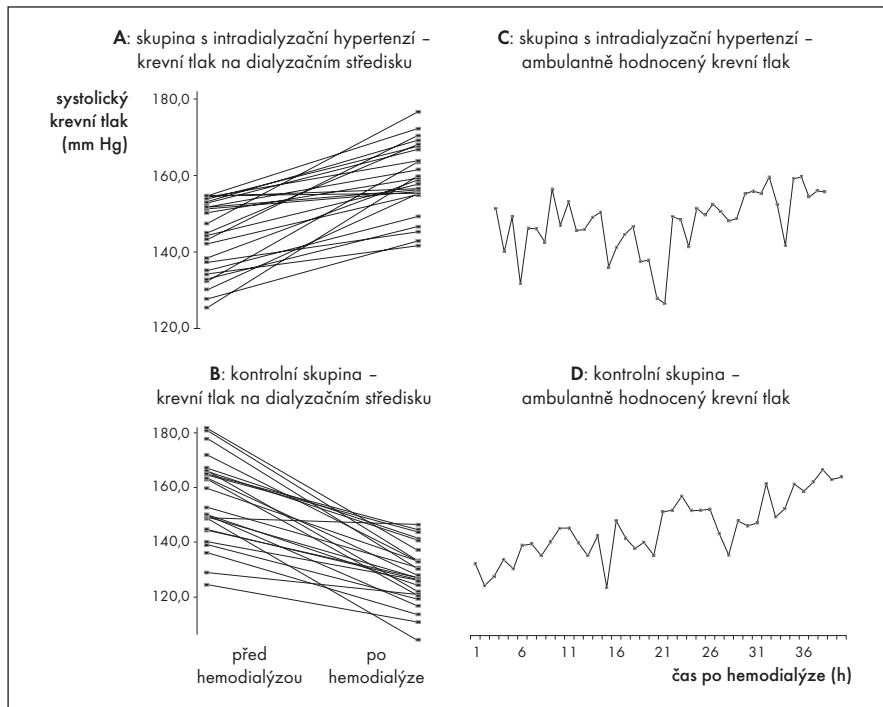
Interdialytic ambulatory blood pressure in patients with intradialytic hypertension

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:15–23

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Předpokládané mechanismy podílející se na endoteliální dysfunkci při intradialyzační hypertenzi. **A:** Cévní tonus je za normálních podmínek vyrovnáván působením endotelinu 1 (ET-1) a oxidu dusnatého (NO). NO je syntetizován a uvolňován endoteliální syntázou oxidu dusnatého (eNOS) v buňkách cévního endotelu. NO se váže na receptory pro NO na buňkách hladké svaloviny cév a způsobuje vazodilataci. Proti tomuto vlivu působí vazokonstrikční účinky ET-1 na receptory pro endotelin A (ETA) na buňkách hladké svaloviny cév. Endotelové progenitorové buňky v krevním oběhu pocházející z kostní dřeně nahrazují poškozené endotelové buňky za účelem zachování optimální funkce endotelu. **B:** Přestože je endoteliální dysfunkce přítomna u většiny hemodialyzovaných pacientů, u pacientů s intradialyzační hypertenzí je mnohem závažnější. U pacientů s intradialyzační hypertenzí jsou nižší koncentrace endotelových progenitorových buněk v krevním oběhu, což naznačuje dysfunkční nahrazování poškozených endotelových buněk. U těchto pacientů lze navíc v porovnání s hemodialyzovanými kontrolními osobami pozorovat oslabenou vazodilataci zprostředkovanou průtokem měřenou ve dnech bez dialýzy, z čehož lze usuzovat na závažnější endoteliální dysfunkci. V průběhu hemodialyzační procedury lze u pacientů s intradialyzační hypertenzí pozorovat vzestup plazmatické koncentrace ET-1 a pokles sérové koncentrace NO, přispívající k celkové vazokonstrikci. Předpokládá se, že vzestup sérové koncentrace sodíku navozený difuzí sodíku z dialyzátu může způsobit endoteliální dysfunkci prostřednictvím „tuhnutí“ endotelových buněk, jež vede ke zhoršenému uvolňování NO.



OBRÁZEK 2. Průměrný systolický krevní tlak (STK) na dialyzačním středisku před hemodialýzou a po ní a ambulantně hodnocený STK měřený v hodinových intervalech u pacientů s intradialyzační hypertenzí a u hemodialyzovaných kontrolních osob. Vlevo (**A** a **B**) jsou hodnoty STK na středisku před hemodialýzou a po ní; měření byla zprůměrněna za dva týdny a byla nedávno popsána ve studii případů a kontrol. STK u pacientů s intradialyzační hypertenzí od období před dialýzou do období po dialýze stoupá (**A**) a u hemodialyzovaných kontrolních osob klesá (**B**). Vpravo (**C** a **D**) jsou křivky ambulantně hodnoceného STK v průběhu každé hodiny období mezi dialýzami. U pacientů s intradialyzační hypertenzí lze v průběhu prvních 24 hodin pozorovat tendenci k poklesu ambulantně hodnoceného krevního tlaku; následně pak krevní tlak stoupá až do další hemodialyzační procedury (**C**). U kontrolních osob (**D**) stoupá ambulantně hodnocený STK v průběhu celého období mezi dialýzami (**D**).

Délka dialýzy: má význam? Přehodnocení existující literatury

Eduardo Lacson jr. a Michael Lazarus

Účel přehledu

Délku doby nutné pro adekvátní udržovací hemodialyzační léčbu vnímají pacienti jako velký problém. Technologický pokrok v posledních 30 letech umožnil zkrácení této doby, nicméně skutečnost, že se nepodařilo dosáhnout lepších výsledných ukazatelů s intenzivnější dialýzou, vedla k obnovení zájmu o potenciální význam delší dialyzační doby.

Nové poznatky

Probíhající studie jsou zaměřeny na zvyšující se frekvenci hemodialýz, ačkoli přimět pacienty k souhlasu s více než pěti hemodialýzami týdně je velmi problematické. Navíc bylo zjištěno lepší přežití u kratších denních hemodialýz s délkou dialyzační doby 180 minut v porovnání s 90 minutami. Několik nedávno publikovaných epidemiologických studií prokázalo lepší přežití v režimu tří hemodialýz týdně s dialyzační dobou delší než čtyři hodiny. Lepší výsledné ukazatele byly popsány také při dlouhé noční hemodialýze (6–8 hodin třikrát týdně), což odpovídá režimu, který byl v posledních 30 letech prováděn v Tassinu.

Souhrn

Přesvědčivé důvody a výsledné ukazatele nedávno zveřejněných studií podporují dialýzu s delší dialyzační dobou. Zlepšení kontroly vody a soli může být příčinou disociace mezi dobou dialýzy a vylučováním malých molekul. V nejvyspělejších zemích mají systémy hemodialyzační péče kapacitu toto pojmout. Věříme, že dokud nebudou k dispozici výsledky prospektivních randomizovaných studií, měli by lékaři ordinovat čtyři hodiny hemodialýzy jako minimální dialyzační dobu a měli by se co nejvíce snažit přesvědčit pacienty dialyzované třikrát týdně, aby tento způsob léčby akceptovali.

Klíčová slova

hemodialýza, kvalita, mortalita, terminální selhání ledvin, výsledné ukazatele

KLÍČOVÉ BODY

- Tlak zkrátit dobu hemodialýzy byl spojen s přáním pacientů trávit méně času na dialýze, ale byl také podporován přesvědčením, že kratší dialýza povede ke snížení léčebných výloh.
- Předpokládalo se, že přežití pacientů léčených hemodialýzou s kratší dialyzační dobou při využití vysoce účinných membrán je srovnatelné s přežitím pacientů s delší dialyzační dobou, nicméně výsledné ukazatele byly potenciálně ovlivněny jinými faktory, jako jsou bikarbonátový dialyzát, biokompatibilní membrány, kontrola ultrafiltrace s použitím speciálního dialyzátoru („hollow fibre kidneys“), zlepšení léčby poruch kostního a minerálového metabolismu spolu se zavedením intravenózně podávaného vitamínu D a rekombinantního lidského erythropoetinu.
- Selhání studie HEMO (Hemodialysis) v průkazu rozdílů ve výsledných ukazatelích spojených s clearancí urey vedlo k bližšímu zkoumání, jakou úlohu hraje dialyzační doba ve fyziologických procesech, které by mohly ovlivnit přežití hemodialyzovaných pacientů, nezávisle na vylučování malých molekul.
- V pochopení toho, proč studie HEMO neprokázala žádné rozdíly mezi vysokou a nízkou clearancí urey, může být významná fyziologie sodíku a vody během dialýzy.
- Zatímco očekáváme další výsledky klinických studií, současné důkazy podporují praktické doporučení minimální dialyzační doby čtyři hodiny pro pacienty léčené udržovací hemodialýzou prováděnou třikrát týdně.
- Ačkoli je zjevné, že lepších výsledných klinických ukazatelů se dosahuje s delší či častěji prováděnou dialýzou, zůstává celková úspora nákladů spekulativní, dokud do ekonomického modelu dialýzy nebudou zahrnuty náklady spojené s hospitalizací.

Fresenius Medical Care North America, Waltham, Massachusetts, USA

Dialysis time: does it matter? A reappraisal of existing literature

Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:189–194

© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Membranózní nefropatie – začátek posunu paradigmat

Sandra M. S. Herrmann^a, Sanjeev Sethi^b a Fernando C. Fervenza^a

Účel přehledu

Primární membranózní nefropatie je běžně se vyskytující glomerulopatie charakterizovaná přítomností subepiteliálních imunodepozit, která představují prototyp autoimunitního onemocnění glomerulů. Cílem tohoto přehledového článku je zdůraznit současný pokrok v poznání patogenese membranózní nefropatie a potenciální nové léčebné možnosti.

Nové poznatky

V patogenezi lidské membranózní nefropatie byl průlomový objev dvou podocytárních antigenů – neutrální endopeptidázy (NEP), uplatňující se ve vzácných případech neonatální membranózní nefropatie, a M-typu receptoru 1 pro fosfolipázu A₂ (PLA₂R1), prvního antigenu objeveného u dospělých osob. Zdá se, že protilátky proti PLA₂R lze použít při předpovídání aktivity onemocnění i odpovědi na léčbu. Byli také popsáni dětsí a dospělí pacienti s membranózní nefropatií, která se vyskytla v přítomnosti cirkulujícího kationického bovinního sérového albuminu (bovine serum albumin, BSA) a protilátek anti-BSA. Tyto nálezy tak připouštějí možnost, že na rozvoji membranózní nefropatie by se mohly podílet potravinové antigeny. Kromě toho jsou v současné době k dispozici také výsledky analýz genetické predispozice. Fascinující je rovněž pokrok dosažený v léčbě tohoto onemocnění, zahrnující mimo jiné i léčbu adrenokortikotropním hormonem a rituximabem.

Souhrn

Pro zhodnocení stavu pacienta a návrh vhodné léčebné strategie je klíčové pochopení patogenese onemocnění. Nedávno publikované objevy pomohly osvětlit patofyziologii membranózní nefropatie a mohou usnadnit individualizovaný léčebný přístup k těmto pacientům.

Klíčová slova

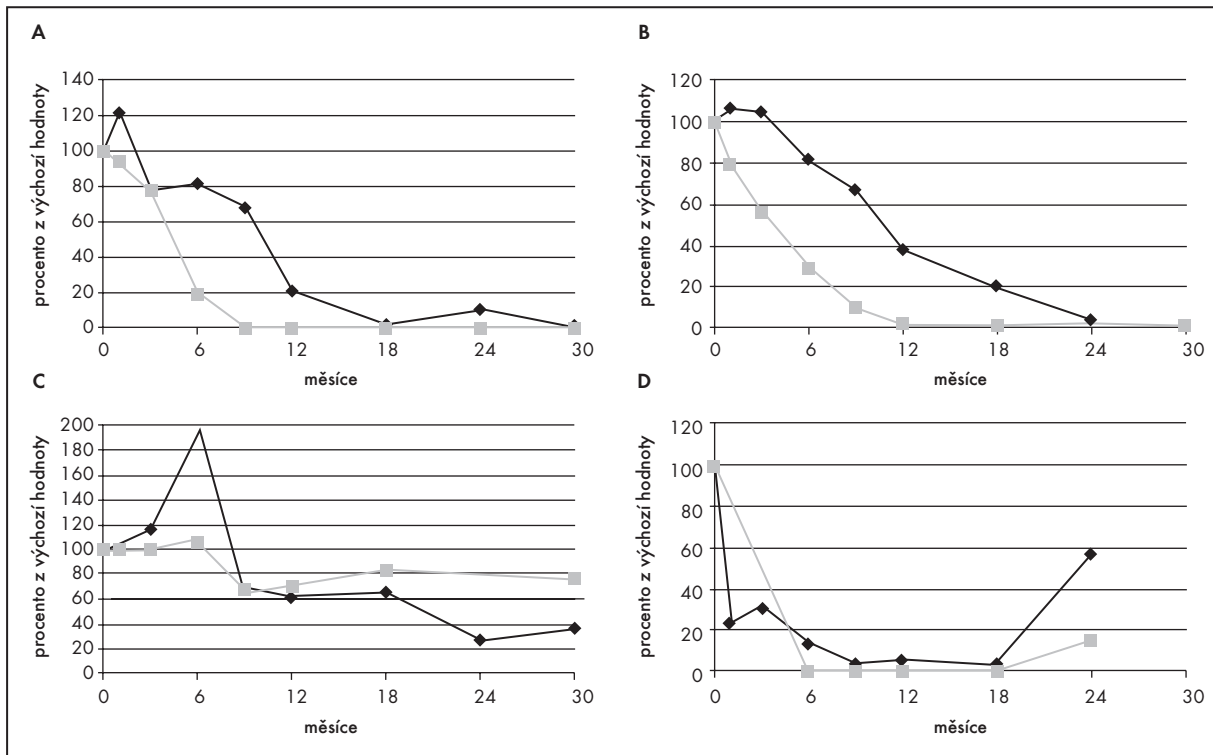
adrenokortikotropní hormon (ACTH), kationický bovinní sérový albumin, membranózní nefropatie, protilátky proti PLA₂R, rituximab

KLÍČOVÉ BODY

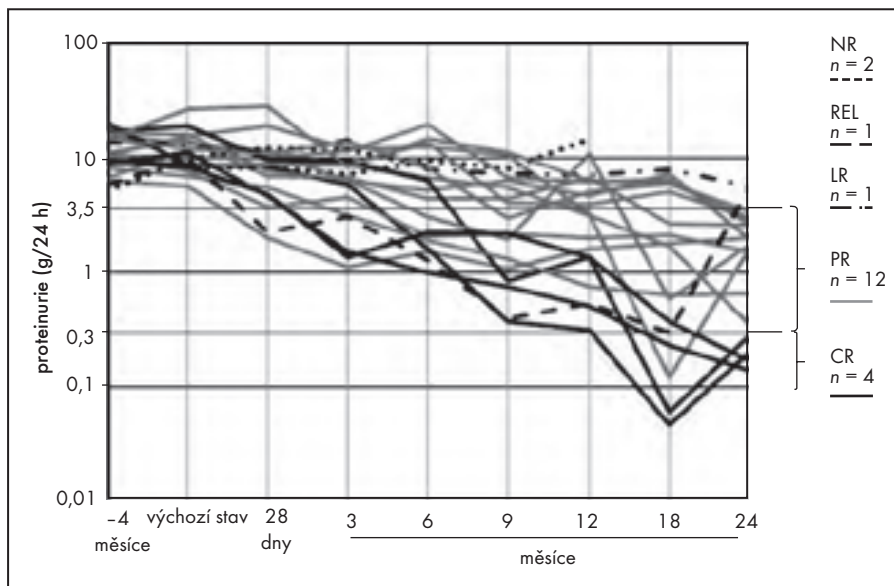
- Membranózní nefropatie se stala prototypem autoimunitního onemocnění glomerulů.
- U pacientů s membranózní glomerulonefritidou bylo popsáno množství autoprotilátek, včetně protilátek proti běžným potravinám.
- Některé z těchto autoprotilátek, například PLA₂R, lze využít v monitorování aktivity onemocnění a odpovědi na léčbu.
- Svou úlohu hraje pravděpodobně i genetická predispozice.
- V současné době se zkoušejí nové léčebné přístupy s použitím adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a rituximabu.

^aDivision of Nephrology and Hypertension a ^bDepartment of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Membranous nephropathy: the start of a paradigm shift
Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:203–210
 © 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



OBRÁZEK 1. Grafy zobrazují vývoj protilátek anti-PLA₂R (šedé čtverce) a proteinurie (černé kosočtverce) po zahájení léčby rituximabem. Jednotlivé hodnoty jsou uvedeny jako procenta z výchozí hodnoty. Grafy **A** a **B** zobrazují typický pokles a vymizení protilátek anti-PLA₂R a následné vymizení proteinurie u většiny pacientů. V grafu **C** jsou představeni pacienti, u kterých po léčbě nedošlo k významnému poklesu anti-PLA₂R a přetrvávala proteinurie. Graf **D** znázorňuje údaje jednoho pacienta, u něhož se při relapsu onemocnění znovu objevily protilátky anti-PLA₂R, které na začátku léčby vymizely. Převzato se svolením z: Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA₂R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1543-1550.



OBRÁZEK 2. Longitudinální vliv rituximabu na proteinurii (log-transformováno). Úplná remise (complete remission, CR) je definována jako proteinurie nižší než 0,3 g/24 hodin. Částečná remise (partial remission, PR) je definována jako pokles proteinurie větší než 50 % a proteinurie na konci sledování vyšší než 0,3 g/24 hodin, ale nižší než 3,5 g/24 hodin. Omezená odpověď na léčbu (limited response, LR) je definována jako pokles proteinurie větší než 50 % a proteinurie na konci sledování vyšší než 3,5 g/24 hodin. Nepřítomnost léčebné odpovědi (no response, NR) znamená pokles proteinurie menší než 50 %. REL je relaps. Převzato se svolením z: Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2188-2198.

Preeklampsie – nové pohledy

Dinesh M. Shah

Účel přehledu

Preeklampsie je porucha projevující se v těhotenství, která je charakterizována hypertenzí a proteinurií a může být komplikována eklamptickými křečemi. Tento přehledový článek popisuje pokrok v ozřejmění úlohy systému renin-angiotensin a placentárních angiogenních a antiangiogenních faktorů v patogenezi preeklampsie.

Nové poznatky

Bylo zjištěno, že společným znakem všech syndromů preeklampsie je nedostatečná uteroplacentární perfuze. Zvýšená exprese reninu, která byla pozorována u lidí i na zvířecích modelech, podporuje předpoklad, že na patogenezi preeklampsie se patrně podílí aktivace deciduálního systému renin-angiotensin. U preeklampsie byly nedávno popsány nové biomolekulární mechanismy související s angiotensinem II, a to heterodimerizace receptoru 1. typu pro angiotensin II s receptorem pro bradykinin B2 a dále autoprotilátky proti receptoru 1. typu pro angiotensin II. Nové důkazy naznačují, že v rozvoji proteinurie a jiných projevů preeklampsie, které odrážejí poškození ledvin, pravděpodobně sehrávají svou úlohu vaskulární endoteliální růstový faktor a jeho receptory, antagonisté a pokles placentárního růstového faktoru.

Souhrn

Cévní maladaptace se zvýšeným vazomotorickým tonem, endoteliální dysfunkce, zvýšená citlivost vůči angiotensinu II a noradrenalinu a multiorgánová dysfunkce pozorovatelné u preeklampsie lze vysvětlit mechanismy zprostředkovanými angiotensinem II. Dalším výzkumem je nutno definovat mechanismy, které se v patogenezi preeklampsie podílejí na aktivaci deciduálního systému renin-angiotensin a na uvolňování placentárních faktorů.

Klíčová slova

angiotensin II, preeklampsie, solubilní endoglin, solubilní tyrosinkináza podobná fms, systém renin-angiotensin, vaskulární endoteliální růstový faktor

University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Meriter Hospital, Madison, Wisconsin, USA

Preeclampsia: new insights | **Curr Opin Nephrol Hypertens** 2007; 16:213–220

© 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Proteomika moči v diagnostice chronického onemocnění ledvin

William Mullen^a, Christian Delles^a a Harald Mischak^{a,b}, členové aktivity EuroKUP COST

účel přehledu

Vznik proteomiky moči přinesl nov přístup, kter by mohl poskytnout relevantní klinick informace. V tomto prehledovm článku se zaměříme na zduraznn nedávno dosaženého pokroku v této oblasti, předevšm s ohledem na klinick využití. Podvme přehled nedávno zveřejněných prací pojednávajících o větších kohortách se zamřenm na ty, kter se zabvj blžšm urenm a/nebo ovřenm biomarkerů proteomiky moči.

Nové poznatky

Nkolic složek močového proteomu, zejména jeho frakce o nízké molekulové hmotnosti (někdy nazvan „peptidom“), je vznamne spojeno s chronickm onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD). Nezávisl studie, zahrnující někdy bezmála 1 000 nezávislých vzorků, naznačují, že hlavní složku močového proteomu představuj specifické peptidy proteinů extracelulrn matrix (ECM). Velmi vznamne zmnny v množství některých těchto peptidů jsou spojeny s CKD, což vypovídá o skutečnosti, že zmnny v ECM odrazejc se v moovm proteomu mohou vypovídat o asnm stadiu CKD. Tyto peptidy by bylo možné využit jako specifické asne biomarkery a zásah do patologického hromadění ECM by mohl být novm cennm přístupem v léčbě CKD.

Souhrn

Proteomicke biomarkery v moi se ukázaly být klinicky relevantními parametry. První studie zahrnující nkolic stovek jednotlivců naznačují možn přınos proteomických biomarkerů v moi. V současnosti jsou zahajovány první rozshl klinick studie aplikující proteomiku moči v klinickm rozhodování.

Klıov slova

biomarker, diabetick nefropate, chronické onemocnění ledvin, mo, proteom

KLıOVE BODY

- V nkolic nezávislých studiích byly popsány biomarkery proteomiky moči, jež jsou vznamne spojeny s chronickm onemocněním ledvin (CKD); bylo prokázáno, že umořuj záchyt CKD ve velmi časných stadiích nemoci.
- Standardizace protokolů pro odběr vzorků umořnila nejen vytvořit rozshl proteomické soubory udj pro budoucí klinické využití, ale také vzjemne porovnat mezi laboratořemi.
- Peptidové biomarkery nejsou pouze degradačními produkty, nýbrž odrazej i patofyziologické pochody a jsou schopny poskytnout specifické informace o nemoci v rámci jediného diagnostického testu.
- Biomarkery proteomiky moči budou použit k vytvořen preventivních a léčebných přístup pro klinickou praxi („stratified medicine“; pozn. překl.: vedení léčby pacientů sdiljcch urit biologické charakteristiky, kdy je na základě molekularn diagnostiky zvolena nejhodnš léčba) a mají znan potncal coby biomarkery účinnosti a bezpečnosti lk a jako zstupne cílové parametry klinických studií.
- Vznamne snížení vylučování specifických fragmentů kolagenu v moči u CKD naznačuje, že jednu z hlavních patofyziologických zmn u CKD může představovat útlum fyziologické degradace kolagenu.

^a College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Velk Británie, a ^b Mosaiques Diagnostics GmbH, Hannover, Německo

Urinary proteomics in the assessment of chronic kidney disease
Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:654–661
 © 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Nové druhy bakterií rezistentní vůči antimikrobiální léčbě u pacientů vyžadujících chronickou hemodialýzu

Graham M. Snyder a Erika M. C. D'Agata

Účel přehledu

Bakterie rezistentní vůči antimikrobiálním léčivům (antimicrobial-resistant bacteria, ARB), včetně rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus*, enterokoků a gramnegativních bakterií, jsou u pacientů vyžadujících chronickou hemodialýzu potenciálně nebezpečné zejména pro svou schopnost vyvolávat závažné infekce. Cílem tohoto článku je poskytnout přehled nových druhů ARB vyskytujících se v této populaci pacientů a rovněž přehled mechanismů jejich přenosu a preventivních opatření omezujících šíření ARB.

Nové poznatky

V populaci pacientů vyžadujících chronickou hemodialýzu se vyskytují nové kmeny ARB, včetně komunitně získané infekce methicilin-rezistentním *S. aureus*, kmenů *S. aureus* se sníženou citlivostí k vancomycinu, vancomycin-rezistentního *S. aureus* a multirezistentních gramnegativních bakterií (multidrug-resistant Gram-negative bacteria, MDR-GNB). Nejčastějším kmenem MDR-GNB jsou gramnegativní bakterie s β -laktamázou s rozšířeným spektrem účinku (extended-spectrum β -lactamase Gram-negative bacteria, ESBL-GNB). Tyto ESBL-GNB jsou rezistentní vůči valné většině antimikrobiálních léčiv. V léčbě ESBL-GNB infekcí zůstávají jedinou optimální volbou léčby carbapenemy. K šíření ARB mezi pacienty v rámci jednotlivých dialyzačních středisek dochází především cestou kontaminovaných rukou a oděvů zdravotnického personálu a také kontaminovanými povrchy. Bylo popsáno i šíření ARB na rodinné příslušníky pacientů i na personál zdravotnického zařízení.

Souhrn

Kolonizace a infekce ARB představují pro pacienty vyžadující chronickou hemodialýzu významnou hrozbu. Postupy směřující k potlačení šíření ARB by měly zahrnovat opatření ke zvládnutí infekce a uvážené podávání antimikrobiálních léčiv.

Klíčová slova

antimikrobiální rezistence, multirezistentní gramnegativní bakterie, prevence infekce, *Staphylococcus aureus*, vancomycin-rezistentní enterokoky

KLÍČOVÉ BODY

- U pacientů vyžadujících chronickou hemodialýzu je přítomno vysoké riziko infekce bakteriemi rezistentními vůči antimikrobiálním léčivům.
- Nové kmeny bakterií rezistentní vůči antimikrobiálním léčivům vyskytující se v populaci hemodialyzovaných pacientů zahrnují komunitní methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* středně citlivý i rezistentní vůči vancomycinu a multirezistentní gramnegativní bakterie.
- Na některých dialyzačních střediscích je procentuální vyhodnocení kolonizace multirezistentními gramnegativními bakteriemi vyšší než u kolonizace vancomycin-rezistentními enterokoky a methicilin-rezistentním *S. aureus*.
- K nejčastějším MDR-GNB patří gramnegativní bakterie vytvářející β -laktamázu s rozšířeným spektrem účinku (ESBL-GNB) a v léčbě těchto infekcí jsou optimálně účinné pouze carbapenemy.
- Prevence přenosu ARB mezi pacienty léčenými chronickou hemodialýzou zahrnuje opatření zabráňující vlastní infekci a uvážené podávání antimikrobiálních léčiv.

Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Novel antimicrobial-resistant bacteria among patients requiring chronic hemodialysis

Curr Opin Nephrol Hypertens 2012; 21:211–215

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins



1 mcg



2 mcg

ZEMPLAR® TOBOLKY
pro pacienty s CKD* a SHPT**

Pokrok v prevenci a léčbě sekundární hyperparatyreózy



- **Selektivní**
- **Účinný**
- **Odlišný**



Zkrácená informace o léčivém přípravku:

Zemplar 1 µg tobolek, Zemplar 2 µg tobolek, Zemplar 4 µg tobolek

Složení: Paricalcitolum 1, 2 nebo 4 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. **Titrační 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. **Titrační dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se vzorec: 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 neaktuálnějšího iPTH/60. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na paricalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkoobratovému 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. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S paricalcitem 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 paricalcitol 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. **Předávkování:** Léčba spočívá v snížení dávky přípravku až přerušení léčby, je nutná dieta se sníženým přísunem kalcia a vysazení kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blister, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** Abbott Laboratories s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C, Zemplar 4 µg: 56/004/08-C. **Datum poslední revize textu:** 02.06.2010. 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.* Abbott Laboratories, s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6. Tel.: 267 292 111, fax: 267 292 100, www.abbott.cz

*CKD – chronické onemocnění ledvin
**SHPT – sekundární hyperparatyreóza