

Current Opinion in
**Nephrology
and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

ČLEN
SKUPINY



Süddeutscher Verlag

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in

Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 49** **Zvýšená sérová koncentrace fosfátů a nepříznivé klinické výsledky – objasnění mechanismů nemoci**
Orlando M. Gutiérrez
- 54** **Diabetická nefropatie s albuminurií a bez ní**
Richard J. Maclsaac a George Jerums
- 64** **Nejvhodnější substitute vitamínem D, kalcitriolem a analogy vitamínu D u chronického onemocnění ledvin: podávat, nebo ne: to je oč tu běží**
Ranjani N. Moorthi, Praveen Kandula a Sharon M. Moe
- 70** **Jakými důkazy je podložena cílová hodnota krevního tlaku u chronického onemocnění ledvin?**
Rajiv Agarwal

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

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2011 Lippincott Williams & Wilkins
<http://journals.lww.com/co-nephrolhypertens>
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, 12800 Praha 2
IČ: 26158299; tel.: 224 910 766, fax: 224 922 436; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Periodicita: třikrát ročně

Datum vydání: září 2011

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Blanka Filounková

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.

Požíování 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.

© 2011 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

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

Zvýšená sérová koncentrace fosfátů a nepříznivé klinické výsledky – objasnění mechanismů nemoci

Orlando M. Gutiérrez

Division of Nephrology, Department of Medicine,
University of Alabama at Birmingham, Birmingham,
Alabama, USA

Adresa pro korespondenci: Orlando M. Gutiérrez,
MD, MMSc, University of Alabama at Birmingham,
Division of Nephrology, 614 ZRB, 1530 3rd Ave S,
Birmingham, AL 35294-0007, USA
E-mail: ogutierr@uab.edu

Increased serum phosphate and adverse clinical
outcomes: unraveling mechanisms of disease
Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:224–228
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams
& Wilkins

Účel přehledu

Zvýšená sérová koncentrace fosfátů je spojena s nepříznivými klinickými výsledky na všech úrovních funkce ledvin. Nedávné epidemiologické studie se zaměřily na rozpoznání potenciálních mechanismů tohoto vztahu a rizikových faktorů, které vedou k vysokým koncentracím fosfátů v obecné populaci.

Nové poznatky

Vysoké koncentrace fosfátů jsou nezávisle spojeny se vznikem koronárních kalcifikací, s tuhostí cév, s rozvojem hypertrofie levé srdeční komory a aterosklerózy karotických tepen, dokonce i u jedinců s normální renální funkcí a s normálními sérovými koncentracemi fosfátů. Překvapivě byl pozorován rozdíl v projevech podle pohlaví u starších jedinců, přičemž tyto projevy byly u žen významně méně patrné než u mužů. Jako další nezávislé prediktory sérových koncentrací fosfátů byly popsány také socioekonomický status, koncentrace pohlavních hormonů a různé genetické varianty. Z toho vyplývá, že běžné demografické a biologické faktory mohou v obecné populaci predisponovat k vyšším koncentracím fosfátů.

Souhrn

Vazba mezi zvýšenými sérovými koncentracemi fosfátů a nepříznivými klinickými výsledky může být způsobena vztahem mezi zvýšenou koncentrací fosfátů a subklinickým postižením cév. Tento vztah může být dále ovlivňován vnějším prostředím a biologickými faktory, což by mělo být zohledňováno při plánování dalších intervenčních studií, které by měly objasnit vliv snížení koncentrace fosfátů na dlouhodobé výsledky.

Klíčová slova

cévní kalcifikace, fosfáty, fosfor, hypertrofie levé srdeční komory, socioekonomický status

Úvod

Zvýšená koncentrace fosfátů je prokázaným rizikovým faktorem pro kardiovaskulární onemocnění a úmrtí na všech úrovních funkce ledvin [1–4]. Nedávno provedené epidemiologické studie se zaměřily na objasnění patofyziologie tohoto procesu a dále na objasnění rizika zvýšené koncentrace fosfátů v obecné populaci. Všechny tyto studie přinesly nové pozoruhodné poznatky o celém spektru nemocí, které jsou spojeny dokonce jen s velmi mírným zvýšením koncentrace fosfátů. Dále osvětlily širokou škálu faktorů vnějšího prostředí a biologických faktorů, které mohou vést ke zvýšení fosfatémie a také mohou výrazně ovlivnit způsob uspořádání budoucích intervenčních studií zaměřených na možné výhody snížení sérových koncentrací fosfátů. Tento přehledový článek shrnuje poslední poznatky v oboru od roku 2009 do roku 2010 a zaměřuje se především na spojení mezi koncentrací fosfátů a klinickými výsledky. Doporučujeme čtenáři k prostudování dva výborné nedávno publikované

přehledové články [5^{**},6^{**}], které se zaměřují na úlohu fibroblastového růstového faktoru 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) v této oblasti.

Novinky ve vztahu mezi sérovou koncentrací fosfátů a kardiovaskulárním onemocněním

V poslední době bylo zveřejněno mnoho studií prokazujících, že zvýšená koncentrace fosfátů podporuje patologickou kalcifikaci cévní medie [7–11]. Mnoho aktuálních prací, které zkoumají vztah mezi hyperfosfatémií a nepříznivými klinickými výsledky, se zaměřuje na vztah mezi vysokou koncentrací fosfátů a vznikem cévních kalcifikací. Tento vztah již byl dobře prokázán u chronického onemocnění ledvin [12–15], a proto se několik novějších studií zaměřilo na vztah fosfatémie a cévních kalcifikací v populaci bez onemocnění ledvin. Foley a spol. [16^{**}] zkoumali vazbu mezi sérovou koncentrací fosfátů a kalcifikací koronárních tepen (ověřené pomocí výpočetní tomografie) u 3 015 pa-

cientů ve studii CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). CARDIA byla rozsáhlá prospektivní studie se zdravými dospělými žijícími v komunitě. I přes 15letý interval mezi hodnocením expozice a výstupními proměnnými v této studii bylo každé zvýšení koncentrace fosfátů o 0,323 mmol/l (1 mg/dl) oproti výchozí hodnotě spojeno se zvýšením pravděpodobnosti kalcifikace koronárních tepen o 34 % o 15 let později, nezávisle na tradičních rizikových faktorech. Navíc koncentrace fosfatémie spojená s vyšší pravděpodobností těžké kalcifikace koronárních tepen [$> 1,26$ mmol/l ($> 3,9$ mg/dl)] byla v normálním rozmezí většiny klinických laboratoří, což značí, že ke vzniku vaskulárních kalcifikací vedou v obecné populaci i mírné změny v metabolismu fosforu. Podobné výsledky byly publikovány ve studii Spokane Heart Study s podobnou skupinou dospělých bez známého kardiovaskulárního onemocnění [17**]. V této studii bylo každé zvýšení sérové koncentrace fosfátů o 0,323 mmol/l (1 mg/dl) oproti výchozí koncentraci spojeno se zvýšením pravděpodobnosti nově vzniklé kalcifikace koronárních tepen v šestiletém sledování o 61 % ($p = 0,001$). Toto riziko bylo srovnatelné s tradičními rizikovými faktory pro rozvoj kardiovaskulárního onemocnění, včetně hypertenze a diabetu. Výsledky studie potvrzují pevnou spojitost mezi zvýšenou fosfatémií a vaskulárními kalcifikacemi dokonce i u poměrně zdravých dospělých osob.

Nejnovější studie hledají souvislosti mezi vyšší sérovou koncentrací fosfátů a projevy vaskulární kalcifikace, jako je zvýšená tuhost (stiffness) tepen. Studie MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) se zúčastnilo 1 370 osob, z nichž téměř jedna třetina trpěla chronickým onemocněním ledvin. Ix a spol. [18**] uvedli, že každý nárůst sérové koncentrace fosfátu o 0,323 mmol/l (1 mg/dl) byl spojen s dvojnásobnou pravděpodobností zvýšení indexu kotník–paže (ankle–brachial index, ABI $> 1,30$, validovaný náhradní marker tuhosti tepen) nezávisle na tradičních rizikových faktorech. Ačkoli byla v této studii vysoká fosfatémie spojená také s vyšším pulsním tlakem a se sníženou elasticitou tepen, po mnohorozměrné korekci byl význam těchto asociací oslaben. Podobně Meng a spol. [19**] prokázali, že každé zvýšení sérové koncentrace fosfátu o 0,323 mmol/l (1 mg/dl) je spojeno s 38% zvýšením pravděpodobnosti zvýšení ABI u 5 330 účastníků studie MrOS (Osteoporotic Fractures in Men), což je prospektivní studie rizikových faktorů pro vznik zlomenin u starších mužů. Navíc Kendrick a spol. [20*] publikovali v průzkumu NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), že u jedinců s nejvyšší fosfatémií [1,2–1,6 mmol/l (3,7–5,0 mg/dl)] byla více než čtyřikrát větší pravděpodobnost zvýšení ABI v porovnání s těmi, kteří měli koncentraci fosfátů v referenčním rozmezí [1,0–1,1 mmol/l (3,1–3,4 mg/dl)]. Vzhledem k pevné vazbě mezi vysokým ABI a kardiovaskulárním onemocněním, cévní mozkovou příhodou a úmrtím [21–23] tyto údaje potvrzují, že spojitost mezi hyperfosfatémií a nepříznivými klinickými výsledky může být částečně způsobena vztahem mezi nadměrným množstvím fosfátů a ischemickou chorobou dolních končetin.

Klíčové body

- Vyšší sérové koncentrace fosfátů jsou spojeny s kardiovaskulárním onemocněním, a to dokonce i u poměrně zdravých dospělých s fosfatémií v normálním rozmezí.
- U starší populace existuje významná heterogenita vztahu mezi vyššími koncentracemi fosfátů a kardiovaskulárním onemocněním mezi pohlavími. Tento vztah je u žen slabší než u mužů.
- Nižší socioekonomický status, nižší koncentrace estradiolu a některé genetické varianty jsou spojeny s vyššími koncentracemi fosfátů, což naznačuje, že běžné faktory vnějšího prostředí a biologické faktory mohou v obecné populaci predisponovat k vyšším koncentracím fosfátů.

Zvýšené koncentrace fosfátů jsou v poslední době spojovány s onemocněním srdce a karotických tepen, ale síla této závislosti se různí podle pohlaví. Saab a spol. [24**] analyzovali vztah mezi fosfatémií a indexem hmotnosti levé srdeční komory (left ventricular mass index, LVMI) u 978 účastníků studie Heart and Soul Study, což byla rozsáhlá observační studie u starších dospělých osob se stabilní ischemickou chorobou srdeční. Ačkoli vyšší sérová koncentrace fosforu byla spojena se zvýšeným LVMI v celém vzorku, byl zde patrný významný rozdíl mezi pohlavími ($p = 0,04$). Ve stratifikované analýze měl fosfor u mužů lineární spojitost s LVMI jak v nekorigované ($p < 0,001$), tak i v mnohorozměrně korigované analýze ($p = 0,01$). Naproti tomu u žen tato spojitost nebyla pozorována. Podobně rozdílné výsledky byly zjištěny, když byla jako cílová hodnota posuzována přítomnost nebo nepřítomnost hypertrofie levé komory: zatímco vztup fosfatémie o 0,323 mmol/l (1 mg/dl) byl u mužů spojen s 39% zvýšením pravděpodobnosti výskytu hypertrofie levé komory, u žen mělo stejné zvýšení fosfatémie o 51 % nižší pravděpodobnost hypertrofie levé komory v plně korigovaných modelech (*pozn. ved. redaktora: tedy poloviční pravděpodobnost, ovšem statisticky nevýznamná*).

Podobné rozdíly byly pozorovány u onemocnění karotických tepen. Ve studii ARIC (Atherosclerosis Research in Community) Onufrak a spol. [25] prokázali u 13 340 účastníků, že ve vyšších kvintilech fosfatémie je významně větší tloušťka vrstvy intima–media po úpravě na tradiční rizikové faktory u mužů, ale ne u žen. V dalším sledování ve studii ARIC, které uskutečnila stejná skupina výzkumníků, byla vyšší fosfatémie opět asociována s vyšším rizikem koronární příhody a s vyšší mortalitou u mužů, ale ne u žen [26**]. Je zajímavé, že v novější studii s mnohem mladšími dospělými (průměrného věku 36 let) nebyl prokázán rozdíl mezi pohlavími při sledování vztahu mezi fosfatémií a tloušťkou vrstvy intima–media karotických tepen [27*], což značí, že pohlavně vázaná závislost může být specifická pro starší populaci. Bude zapotřebí provést další studie, které by porovnály a posoudily tyto vztahy v různých věkových kategoriích.

Koreláty zvýšené sérové koncentrace fosfátů v obecné populaci

Zjištění, že se zvýšením rizika rozvoje kardiovaskulárního onemocnění na všech úrovních funkce ledvin je spojeno dokonce již malé zvýšení fosfatémie, vedlo k posílení zájmu o objasnění hlavních příčin zvýšených koncentrací fosfátů v obecné populaci. Většinou se tyto studie zaměřily na stravovací návyky a hormonální faktory, které mohou vést ke zvýšení fosfatémie, a dále na potenciální genetické faktory.

V dosud nejrozsáhlejší studii, která zkoumala stravovací návyky, sledovali de Boer a spol. [28**] vztah mezi příjmem fosforu ve stravě a fosfatémií u 15 513 účastníků průzkumu NHANES III. S využitím 24hodinového sledování stravy a měsíčního přehledu frekvence jídel výzkumníci zjistili, že vyšší příjem fosforu stravou je významně, ale slabě vázán s vyšší sérovou koncentrací fosfátů. Každé zvýšení příjmu fosforu o 500 mg bylo spojeno se zvýšením fosfatémie o 0,01 mmol/l (0,03 mg/dl) po korekci na věk, pohlaví, rasu/etnikum, čas odběru a dobu od posledního jídla. Podobně vedlo každé další jídlo za den bohaté na fosfáty, jako jsou hovězí maso nebo mléčné výrobky, k mírnému nárůstu fosfatémie. Autoři zkombinovali své výsledky s výsledky starší španělské studie, která měla podobné závěry [29], a na základě těchto údajů uzavřeli, že příjem stravou jen slabě koreluje se sérovou koncentrací fosfátů, zřejmě proto, že sérové koncentrace fosfátů jsou regulovány v úzkém rozmezí bez ohledu na širokou škálu příjmu ve stravě, takže není pravděpodobné, že by byl nadměrný příjem fosfátů hlavním rizikovým faktorem pro vysokou fosfatémii v obecné populaci.

Dvě nejnovější studie, které se zabývaly vztahem mezi socioekonomickým statutem a sérovou koncentrací fosfátů, přinesly opačné nepřímé důkazy. Jedinci s nižším socioekonomickým statutem konzumují více levného instantního jídla a rychlého občerstvení, které je bohatší na lehce vstřebatelná fosfatová aditiva, jež posilují chuť, zlepšují vzhled a prodlužují trvanlivost výrobků [30–33]. Nadměrná konzumace těchto jídel může téměř zdvojnásobit denní příjem fosforu a zvýšit sérovou koncentraci fosfátů u jedinců s normální funkcí ledvin [34]. Proto naše skupina usuzuje, že chudoba může vést k vyšším koncentracím fosfátů, protože chudší lidé přijímají více instantních potravin s aditivem a častěji konzumují rychlé občerstvení. Abychom ověřili tuto hypotézu, prozkoumali jsme vztah mezi výší finančního příjmu (roční příjem rodiny indexovaný na federální úroveň chudoby) a sérovými koncentracemi fosfátů u 14 261 účastníků průzkumu NHANES III [35]. Zjistili jsme, že nižší příjem je spojen s vyšší koncentrací fosfátů a s vyšší pravděpodobností hyperfosfatémie [$>1,42$ mmol/l ($> 4,4$ mg/dl)] nezávisle na demografických, klinických a laboratorních proměnných, včetně nižší vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR). Navíc účastníci studie s nižším finančním příjmem častěji konzumovali potravinu obohacenou o aditiva s fosforem, jako jsou párky, slanina a průmyslově zpracované maso, což může alespoň čas-

tečně vysvětlit vyšší koncentraci fosfátů mezi účastníky této studie s nízkým příjmem.

Dále jsme zkoumali vztah mezi socioekonomickým statutem a sérovou koncentrací fosfátů u účastníků studie CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort), což byla rozsáhlá prospektivní studie s jedinci s diagnostikovaným onemocněním ledvin [36**]. V souladu s výsledky průzkumu NHANES byl nízký socioekonomický status nezávisle spojen s vyšší koncentrací fosfátů bez ohledu na demografické, klinické a laboratorní proměnné, včetně eGFR. U jedinců nejnižší příjmové skupiny byla dvakrát vyšší pravděpodobnost hyperfosfatémie [$> 1,49$ mmol/l ($> 4,6$ mg/dl)] než u jedinců nejvyšší příjmové skupiny. Pokud se výsledky sloučí se závěry průzkumu NHANES, je jasné, že chudoba je nový rizikový faktor pro hyperfosfatémii ve všech stádiích onemocnění ledvin.

V obou studiích byla sérová koncentrace fosfátů negativně asociována se socioekonomickým statutem, i když byl odhadovaný příjem fosfátů stejný nebo dokonce u chudších účastníků nižší než u bohatších. Ačkoli se může na první pohled zdát, že toto zjištění zpochybňuje zjištění, že nižší socioekonomický status je spojen s vyšším příjmem fosfátů, je třeba zdůraznit, že standardní stravovací dotazníky, včetně těch, které byly použity v průzkumu NHANES a ve studii CRIC, neodrážejí adekvátně příjem fosfatových aditiv v potravě, protože výrobci potravin nejsou povinni uvádět na obalech potravin údaje o jejich obsaženém množství [37,38]. Ačkoli nebyl odhadovaný příjem fosforu v obou studiích ve stravě chudších účastníků vyšší, je celkem možné, že skutečné množství přijatého fosforu bylo významně vyšší, protože chudší účastníci pravděpodobně častěji konzumují fosfáty ve „skryté“ formě v instantních potravinách a v rychlém občerstvení. Bude třeba provést další studie, které by tento předpoklad ověřily. Pravděpodobně se v nich prokáže, že nadměrný příjem fosfátů ve stravě je důležitým a potenciálně potlačitelným rizikovým faktorem pro vyšší koncentrace fosfátů v obecné populaci, především u velmi chudých lidí.

Kromě stravovacích a socioekonomických faktorů jsou v některých nedávno provedených studiích popsány i nové biologické faktory, které mohou vést ke zvýšení sérové koncentrace fosfátů. Patrně nejzajímavější je úloha pohlaví. Studie na velkých městských populacích konzistentně prokazují, že postmenopauzální ženy mají o 0,05–0,1 mmol/l (0,15–0,3 mg/dl) vyšší sérovou koncentraci fosfátů než muži stejného věku [2,4,18**,19**,26**,28**]. Ačkoli mechanismy tohoto vztahu nejsou zatím jasné, některé experimentální údaje ukazují, že exogenní estrogen může snížit koncentraci fosfátů pomocí zvýšení fosfaturie [39,40], což potvrzuje, že tento rozdíl mohou způsobit pohlavní hormony. Meng a spol. [41**] provedli průřezovou studii zaměřenou na vztah mezi koncentrací estradiolu a koncentrací fosfátů u účastníků studie MrOS. Koncentrace estradiolu byly v negativní korelaci se sérovými koncentracemi fosfátů ve skupině starších mužů ($r = -0,17$; $p < 0,001$), přičemž tato spojitost nebyla objasněna demografickými či klinickými faktory ani jinými hormonálními mediátory fosfatového metabolismu,

včetně parathormonu a FGF23, což silně naznačuje přímý vliv estradiolu na snížení koncentrace fosfátů. Když tyto nálezy zkombinujeme s předchozími nálezy o možnosti snížení fosfatémie hormonální substituční léčbou u žen [42–44], lze tedy uzavřít, že postmenopauzální pokles koncentrace estrogenu vede u starších žen ke zvýšení koncentrace fosfátů v porovnání se stejně starými muži. Je zajímavé, že (jak je popsáno výše) toto nezvyšuje riziko kardiovaskulárních onemocnění u starších žen v porovnání se staršími muži. Důvody této diskrepance nejsou dosud jasné a bude zapotřebí dalšího výzkumu k odhalení potenciálních mechanismů tohoto procesu.

Příčinou zvýšených koncentrací fosfátů v obecné populaci mohou být různé genetické varianty. V nedávném výzkumu genomu, který byl věnován genetickým variantám, jež mohou ovlivňovat fosfatémii v obecné populaci [45**], bylo nalezeno sedm jednonukleotidových polymorfismů (single nucleotide polymorphism, SNP), které byly významně spojeny s koncentracemi fosfátů ve zkoumané skupině 16 264 účastníků studie evropského původu. Všechny SNP byly lokalizovány blízko genů, které měly biologicky pravděpodobné vazby s metabolismem fosfátů, včetně genu, který kóduje renálně specifický transportér sodík–fosfát typu IIa, a genu, který kóduje FGF23. Všech sedm SNP mělo stejný směr asociace se sérovou koncentrací fosfátů v replikační kohortě 5 444 jedinců, ale po statistické úpravě nebyly výsledky statisticky významné. Je důležité, že celkově těchto sedm SNP přispělo u účastníků studie ke zvýšení koncentrace fosfátů téměř o 0,13 mmol/l (0,4 mg/dl), což je rozdíl, který u předchozích skupin vedl ke zvýšení rizika kardiovaskulárního a renálního onemocnění [2,46]. Ačkoli je to ještě předčasné, tato studie naznačuje, že genetické faktory mohou přinášet alespoň mírně zvýšené riziko hyperfosfatémie v obecné populaci. Zda toto dále vede ke zvýšenému riziku nepříznivých klinických výsledků, je složitá otázka, která ještě vyžaduje další studium.

Závěr

Výsledky výše zmiňovaných studií naznačují, že vaskulární onemocnění je patrně spojnicí mezi vysokou koncentrací fosfátů a nepříznivými klinickými výsledky. V budoucnu bude třeba uskutečnit randomizované kontrolované studie zkoumající účinek léčby snižující fosfatémii, které by určily, zda je tato vazba skutečně kauzální, nebo pouze náhodná. Dosud zjištěné poznatky by měly být využity při plánování nových studií. Například pohlavní heterogenita ve spojení se sérovou koncentrací fosfátů s nepříznivými klinickými výsledky ve starší populaci by měla být zohledňována při zařazování postmenopauzálních žen do studií, zejména s ohledem na to, jak může jejich zařazení ovlivnit interpretaci výsledků studie. Podobně nové poznatky o genetických faktorech ovlivňujících fosfatémii naznačují, že určití jedinci mohou být skutečně predisponováni k vyšší fosfatémii s potenciálně důležitým vlivem na jejich odpověď na léčbu snižující koncentraci fosfátů; tyto poznatky by měly být zohledněny při

analýze výsledků studie. Pomalu se blíží zahájení intervenčních studií. Při jejich plánování a provádění mohou být využity výše uvedené výsledky a epidemiologické údaje, které by měly i nadále patřit k hlavním výzkumným prioritám.

Poděkování

O. M. Gutiérrez byl podpořen z grantu K23DK081673 od National Institutes of Health.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, *et al.* Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2208–2218.
 2. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, *et al.* Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007; 167:879–885.
 3. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, *et al.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:520–528.
 4. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, *et al.* Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112:2627–2633.
 5. Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and the future of phosphorus management. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:463–468.
 - Vynikající přehled o úloze, kterou může hrát FGF23 ve vazbě mezi zvýšenou fosfatémií a nepříznivými klinickými výsledky.
 6. Zisman AL, Wolf M. Recent advances in the rapidly evolving field of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:335–342.
 - Rovněž vynikající přehledový článek o úloze FGF23 ve vazbě mezi zvýšenou fosfatémií a nepříznivými klinickými výsledky, poskytující ještě aktuálnější nálezy.
 7. Montes de Oca A, Madueno JA, Martinez-Moreno JM, *et al.* High-phosphate-induced calcification is related to SM22alpha promoter methylation in vascular smooth muscle cells. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1996–2005.
 8. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, *et al.* Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:S34–S37.
 9. Li X, Yang HY, Giachelli CM. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2008; 199:271–277.
 10. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, *et al.* The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1092–1105.
 11. Villa-Belostta R, Millan A, Sorribas V. Role of calcium-phosphate deposition in vascular smooth muscle cell calcification. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 300:C210–C220.
 12. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, *et al.* Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:381–387.
 13. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, *et al.* Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478–1483.
 14. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, *et al.* Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* 1987; 2:875–877.
 15. Shigematsu T, Kono T, Satoh K, *et al.* Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 3):iii86–89.
 16. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, *et al.* Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:397–404.
 - Jedna z prvních studií, které demonstrují pevnou vazbu mezi zvýšenou koncentrací fosfátů a kalcifikací koronárních tepen u jinak zdravých mladých dospělých osob žijících v komunitě.
 17. Tuttle KR, Short RA. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1968–1973.
 - Novější studie popisující silnou spojitost mezi zvýšenou fosfatémií a kalcifikací koronárních tepen u zdravých dospělých osob žijících v komunitě. Závažnost této spojitosti byla srovnatelná s tradičními kardiovaskulárními rizikovými faktory. Studie zdůrazňuje závažnost zvýšené koncentrace fosfátů jako rizikového faktoru pro vznik patologických cévních kalcifikací.
 18. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, *et al.* Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:609–615.
 - Studie popisuje nezávislou spojitost mezi zvýšenou fosfatémií a vysokým ABI u dospělých bez známého kardiovaskulárního onemocnění žijících v komunitě, z nichž téměř třetina měla chronické onemocnění ledvin.

19. Meng J, Wassel CL, Kestenbaum BR, *et al.* Serum phosphorus levels and the spectrum of ankle-brachial index in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Am J Epidemiol* 2010; 171:909–916.
- Stejně jako studie MESA [18**] popisuje i tato studie pevný vztah mezi vyšší koncentrací fosfátů a vysokým ABI, ale u mnohem větší populace s většinou zachovanou funkcí ledvin, což ještě podtrhuje závažnost tohoto vztahu u pacientů bez chronického onemocnění ledvin.
20. Kendrick J, Ix JH, Targher G, *et al.* Relation of serum phosphorus levels to ankle brachial pressure index (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2010; 106:564–568.
- Studie dále podporuje vztah mezi vyšší fosfatémií a ischemickou chorobou dolních končetin u reprezentativního vzorku populace.
21. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, *et al.* Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health study. *Circulation* 2006; 113:388–393.
22. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, *et al.* Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart study. *Circulation* 2004; 109:733–739.
23. Sutton-Tyrrell K, Venkatchalam L, Kanaya AM, *et al.* Relationship of ankle blood pressures to cardiovascular events in older adults. *Stroke* 2008; 39:863–869.
24. Saab G, Whooley MA, Schiller NB, *et al.* Association of serum phosphorus with left ventricular mass in men and women with stable cardiovascular disease: data from the Heart and Soul study. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:496–505.
- Ve studii dospělých se stabilní ischemickou chorobou srdeční byla vyšší sérová koncentrace fosfátů spojena se zvýšeným LVMI a s vyšší pravděpodobností hypertrofie levé komory u mužů, ale ne u žen, což naznačuje jistou pohlavní heterogenitu mezi fosfatémií a onemocněním srdce u starší populace.
25. Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ, *et al.* Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis* 2008; 199:424–431.
26. Onufrak SJ, Bellasi A, Cardarelli F, *et al.* Investigation of gender heterogeneity in the associations of serum phosphorus with incident coronary artery disease and all-cause mortality. *Am J Epidemiol* 2009; 169:67–77.
- Důležitá studie prokazující odlišný vztah mezi fosfatémií a kardiovaskulárním rizikem podle pohlaví u osob žijících v komunitě.
27. Ruan L, Chen W, Srinivasan SR, *et al.* Relation of serum phosphorus levels to carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults (from the Bogalusa Heart study). *Am J Cardiol* 2010; 106:793–797.
- Novější studie prokazující vztah mezi vyšší sérovou koncentrací fosfátů a tloušťkou vrstvy intima-media karotických tepen u mladých dospělých osob. Na rozdíl od nálezu ve studii [25] nebyl překvapivě prokázán rozdíl mezi pohlavími.
28. de Boer IH, Rue TC, Kestenbaum B. Serum phosphorus concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2009; 53:399–407.
- Nejrozsáhlejší dosud provedená studie, která zkoumala možné stravovací prediktory zvýšené fosfatémie u velkého, národně reprezentativního vzorku dospělých osob v USA.
29. Mataix J, Aranda P, Lopez-Jurado M, *et al.* Factors influencing the intake and plasma levels of calcium, phosphorus and magnesium in southern Spain. *Eur J Nutr* 2006; 45:349–354.
30. Block JP, Scribner RA, DeSalvo KB. Fast food, race/ethnicity, and income: a geographic analysis. *Am J Prev Med* 2004; 27:211–217.
31. Butt S, Leon JB, David CL, *et al.* The prevalence and nutritional implications of fast food consumption among patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17:264–268.
32. Powell LM, Chaloupka FJ, Bao Y. The availability of fast-food and full-service restaurants in the United States: associations with neighborhood characteristics. *Am J Prev Med* 2007; 33:S240–S245.
33. Sullivan CM, Leon JB, Sehgal AR. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients. *J Ren Nutr* 2007; 17:350–354.
34. Bell RR, Draper HH, Tzeng DY, *et al.* Physiological responses of human adults to foods containing phosphate additives. *J Nutr* 1977; 107:42–50.
35. Gutiérrez OM, Isakova T, Enfield G, *et al.* Impact of poverty on serum phosphate concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Ren Nutr* 2011; 21:140–148.
- Studie jako první referovala o nezávislém vztahu mezi chudobou a vyšší fosfatémií u dospělých osob v USA.
36. Gutiérrez OM, Anderson C, Isakova T, *et al.* Low socioeconomic status associates with higher serum phosphate irrespective of race. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1953–1960.
- Ve studii byl nízký socioekonomický status spojen s vyšší koncentrací fosfátů ve velké kohortě dospělých s diagnostikovaným onemocněním ledvin.
37. Oenning LL, Vogel J, Calvo MS. Accuracy of methods estimating calcium and phosphorus intake in daily diets. *J Am Diet Assoc* 1988; 88:1076–1080.
38. Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Semin Dial* 2003; 16:186–188.
39. Carrillo-Lopez N, Roman-Garcia P, Rodriguez-Rebollar A, *et al.* Indirect regulation of PTH by estrogens may require FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:2009–2017.
40. Farouqi S, Levi M, Soleimani M, *et al.* Estrogen downregulates the proximal tubule type IIa sodium phosphate cotransporter causing phosphate wasting and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2008; 73:1141–1150.
41. Meng J, Ohlsson C, Laughlin GA, *et al.* Associations of estradiol and testosterone with serum phosphorus in older men: the Osteoporotic Fractures in Men study. *Kidney Int* 2010; 78:415–422.
- Studie prokazuje negativní korelaci mezi koncentrací estradiolu a sérovou koncentrací fosfátů u starších mužů, čímž pomáhá objasnit dobře známý, ale špatně objasněný rozdíl v sérové koncentraci fosfátů u starších žen v porovnání se staršími muži.
42. Adami S, Gatti D, Bertoldo F, *et al.* The effects of menopause and estrogen replacement therapy on the renal handling of calcium. *Osteoporos Int* 1992; 2:180–185.
43. Stock JL, Coderre JA, Posillico JT. Effects of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women as evaluated by multiple assays measuring parathyrin bioactivity. *Clin Chem* 1989; 35:18–22.
44. Uemura H, Irahara M, Yoneda N, *et al.* Close correlation between estrogen treatment and renal phosphate reabsorption capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1215–1219.
45. Kestenbaum B, Glazer NL, Kottgen A, *et al.* Common genetic variants associate with serum phosphorus concentration. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1223–1232.
- Velké sdružení vědců našlo sedm SNP spojených se sérovými koncentracemi fosfátů u dospělých osob evropského původu. Mnoho těchto genetických variant bylo v blízkosti genů, které mají silný vliv na metabolismus fosforu.
46. Norris KC, Greene T, Kopple J, *et al.* Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2928–2936.

Diabetická nefropatie s albuminurií a bez ní

Richard J. MacIsaac a George Jerums

Endocrine Centre, Austin Health and University of Melbourne, Heidelberg West, Victoria, Austrálie

Adresa pro korespondenci: Assoc. Prof. Richard J. MacIsaac, Endocrine Centre, Austin Health, Heidelberg Repatriation Hospital, PO Box 5444, Level 2, Centaur Building, 300 Waterdale Rd, Heidelberg West, VIC 3081, Australia
E-mail: r.macisaac@unimelb.edu.au

Diabetic kidney disease with and without albuminuria
Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:246–257
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

U nemocných, kteří se nacházeli v riziku rozvoje diabetické nefropatie, historicky byl a stále je počáteční vzestup exkrece albuminu (AER) spojen s následným poklesem glomerulární filtrace (GFR). V tomto článku uvádíme přehled současných poznatků, které ukazují, že u některých osob s diabetickou nefropatií dochází k rozpojení progresivního vzestupu AER a poklesu GFR.

Nové poznatky

Přibližně u 20 % osob s diabetes mellitus 2. typu se vyvine minimálně 3. stadium chronického onemocnění ledvin (CKD) podle klasifikace CKD, které je definováno jako vypočítaná GFR (eGFR) nižší než 60 ml/min/1,73 m²; u těchto pacientů ovšem pravděpodobně z důvodů užívání inhibitorů systému renin–angiotensin přetrvává normoalbuminurie. Nedávno publikovaná analýza ze studie DCCT-EDIC (Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) ukázala, že 24 % pacientů s diabetem 1. typu dosáhlo eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m², přičemž tento pokles nebyl spojen se vzestupem albuminurie do mikroalbuminurického či makroalbuminurického rozmezí. Tento nesoulad mezi změnami GFR a AER vyústil v hledání nových markerů schopných identifikovat osoby s diabetem, u nichž je přítomno riziko poklesu GFR nezávisle na progresivním vzestupu AER.

Souhrn

Konvenční paradigma diabetické nefropatie bylo zpochybněno. Podle současných názorů jsou změny v AER a GFR považovány spíše za doplňkovou než obligatorní manifestaci diabetické nefropatie.

Klíčová slova

cystatin C, diabetická nefropatie, glomerulární filtrace, chronické onemocnění ledvin, mikroalbuminurie

Úvod

Diabetická nefropatie je hlavní příčinou renálního selhání v západních zemích a je také spojena se vzestupem kardio-vaskulární morbidity a mortality. Proto je mimořádně důležité časně identifikovat osoby s nejvyšším rizikem a následně zahájit renoprotektivní a kardiovaskulárně protektivní léčebné strategie. Tradičně se za nejčasnější manifestaci diabetické nefropatie považuje detekce perzistentní mikroalbuminurie [1].

Nález mikroalbuminurie znamená bezpodmínečný vzestup močové exkrece albuminu (albumin excretion rate, AER) a tradičně odpovídá incipientní diabetické nefropatii. Nicméně mikroalbuminurie je také rizikovým faktorem pro rozvoj makrovaskulárních onemocnění u diabetiků i u osob bez diabetu [2,3].

Dřívější studie předpokládaly, že glomerulární filtrace (glomerular filtration rate, GFR) začíná klesat v případě, že AER dosáhne makroalbuminurického rozmezí (tj. proteinurie detekovatelné močovým testovacím proužkem) [4]. Toto konvenční paradigma diabetické nefropatie ovšem bylo v poslední době zpochybněno. Tento přehledový

článek se zaměřuje na pokrok v pochopení vývoje poklesu GFR u diabetiků, ke kterému dochází ještě před rozvojem makroalbuminurie.

Stadia albuminurické diabetické nefropatie

Průběh albuminurické diabetické nefropatie, která je spojena s poklesem GFR, zvláště u pacientů s diabetem 1. typu, má několik jasně definovaných stadií. Pětistupňová klasifikace navržená Mogensenem [4] je shrnuta v tabulce 1. Hlavními znaky prvního stadia jsou hyperfiltrace a renální hypertrofie. Nicméně je třeba provést další studie, které by se zaměřily na nezávislou úlohu hyperfiltrace nikoli pouze v rozvoji albuminurie, ale také ve vývoji následného poklesu GFR [5]. Druhým stadiem je stadium latence, spojené s normální AER či intermitentními epizodami mikroalbuminurie. Tato fáze latence může trvat několik let a u většiny diabetiků zůstává onemocnění v tomto stadiu po zbytek života. Další (3.) stadium je charakterizováno perzistentní mikroalbuminurií.

GFR u pacientů s diabetem 1. či 2. typu je obvykle v tomto stadiu zachována tak dlouho, dokud u nich zůstává normální

Tabulka 1 Stadia albuminurické cesty vývoje chronického onemocnění ledvin k terminálnímu selhání ledvin

Stadium	Charakteristika	Typ diabetu	Trvání (roky)	AER ($\mu\text{g}/\text{min}$)	TK (mm Hg)	GFR (ml/min)	Účinnost léčby
1.	hyperfiltrace a nefromegalie	1.	0–5	\uparrow , pak < 20	N	\uparrow	vratné při přísné metabolické kontrole
2.		2.	nejasně definováno		\uparrow	\uparrow či N	
2.	normoalbuminurie, \uparrow GBMT a mesangiální expanze	1.	5–15	< 20	N	\uparrow	účinnost kontroly TK není dokumentována
2.		2.	nejasně definováno	$\uparrow 10\text{--}20\ \%/rok$	\uparrow	N	
3.	mikroalbuminurie (incipientní DN)	1.	10–20	20–200	N; pak \uparrow	N	oslabeno přísnou kontrolou glykémie; oslabeno, zastaveno či vráceno přísnou kontrolou TK pomocí inhibitorů RAS
2.		2.	0–15	$\uparrow 20\text{--}40\ \%/rok$	\uparrow ($\uparrow \Delta 3\ \text{mm Hg}/rok$)	$\downarrow 3\text{--}5/rok$	
4.	manifestní DN (makroalbuminurie)	1.	15–25	> 200	\uparrow ($\uparrow \Delta 5\ \text{mm Hg}/rok$)	$\downarrow \Delta 8\text{--}12/rok^b$	rychlejší progresse při špatné kontrole glykémie (pouze observační studie)
2.		2.	5–20 ^a			$\downarrow \Delta 4\text{--}12/rok^b$	
5.	ESRD	1.	20–30	> 200	\uparrow	\downarrow (< 20)	oslabeno přísnou kontrolou TK založenou na inhibici RAS (pozn.: platí pro 4. stadium)
2.		2.	10–20 ^a				

^aMnoho pacientů s diabetem 2. typu nedosáhne 4. či 5. stadia z důvodu zvýšené kardiovaskulární mortality spojené se 3. a 4. stadiem.

^bVzestup sérové koncentrace kreatininu je pozdním a necitlivým markerem progresse do manifestní DN a svědčí o ztrátě 50 % renální funkce a větší.

AER (albumin excretion rate) – míra exkrece albuminu; DN – diabetická nefropatie; u pacientů s diabetem 2. typu může zahrnovat hypertenzi, ischemickou, aterosklerotickou nefropatii či nedíabetickou glomerulopatii stejně jako DN; ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin, GBMT (glomerular basement membrane thickening) – ztlouštění bazální membrány glomerulů; GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace; N – normální, RAS (renin-angiotensin systém) – systém renin-angiotensin; TK – krevní tlak, včetně izolovaného systolického TK u starších osob s diabetem 2. typu
Upraveno podle [4].

Klíčové body

- Změny v AER a GFR se stále častěji považují v manifestaci diabetické nefropatie spíše za doplňkové než obligatorní.
- Přibližně u 20 % pacientů s diabetem 2. typu se rozvine minimálně 3. stadium chronického onemocnění ledvin po zahájení léčby inhibitory systému renin-angiotensin, přičemž u nich přetrvává normoalbuminurie.
- V nedávno publikovaných studiích byly popsány určité skupiny rizikových faktorů pro rozvoj nízké GFR či zvýšené AER.
- Spontánní remise mikroalbuminurie byla v nedávno publikovaných studiích pozorována u více než 50 % diabetiků.
- U pacientů s diabetem 1. typu byla možná detekce nástupu časného poklesu GFR pomocí cystatinu C ve stadiu nedávného záchytu mikroalbuminurie.

krevní tlak a nedochází k progresivnímu vzestupu AER. Nicméně u pacientů s diabetem 2. typu nástup hypertenze či makrovaskulárního onemocnění obvykle tomuto stadiu předchází či jej doprovází a podporuje vzestup AER a pokles GFR. Schematicky je tradiční vývoj diabetické nefropatie, založený na progresi z normoalbuminurie do mikroalbuminurie a následně makroalbuminurie, znázorněn na obrázku 1.

Čtvrté stadium, diabetická nefropatie, je charakterizováno klinicky detekovatelnou proteinurií, hypertenzí a poklesem GFR. Není-li hypertenze léčena, může GFR v průběhu tohoto stadia klesnout až o 10–15 ml/min za rok [6]. Pro porovnání: u zdravých osob starších 40 let činí fyziologický pokles GFR související s věkem 1 ml/min za rok [7]. Jako poslední (5.) stadium označujeme stav, kdy onemocnění progreduje do terminálního selhání ledvin. V této fázi je GFR obvykle snížena pod 15 ml/min a stav vyžaduje zahájení některé z metod náhrady funkce ledvin.

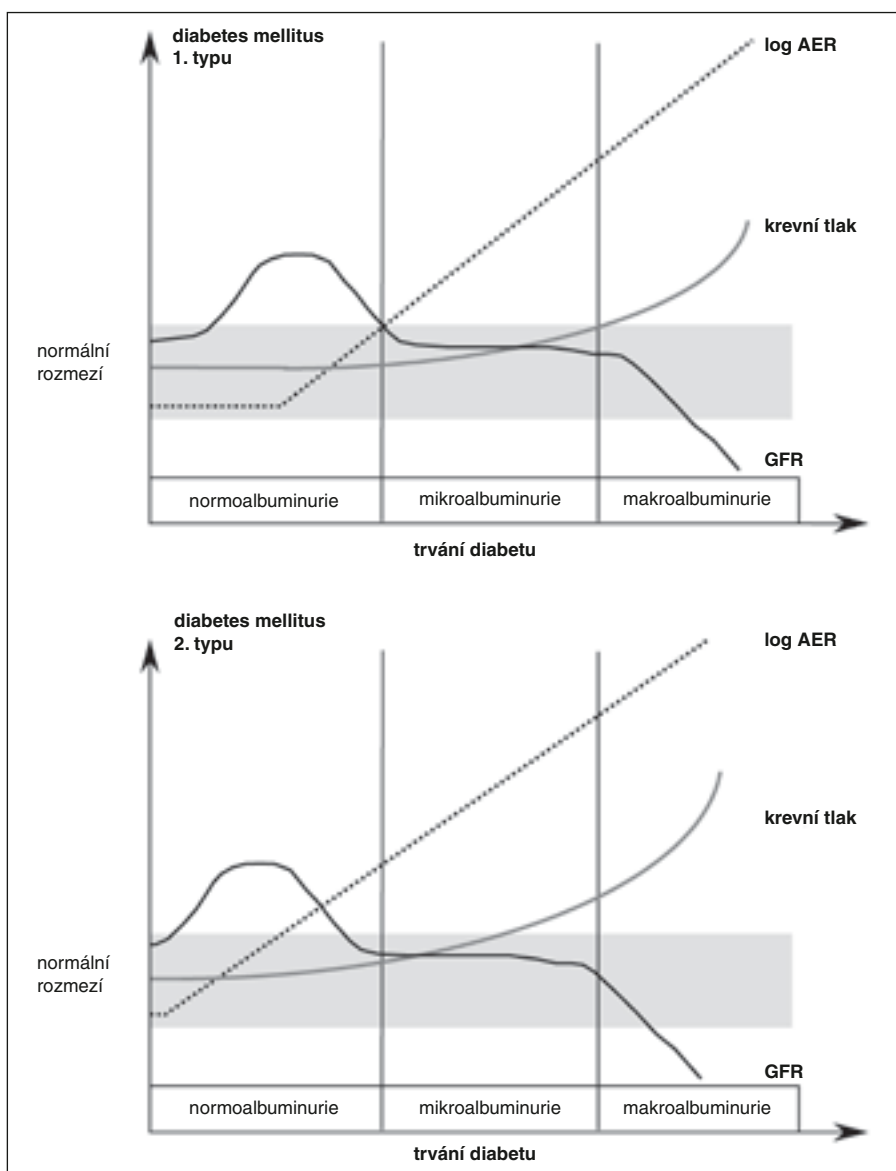
Progrese a remise mikroalbuminurie

Na začátku 80. let 20. století byl nález mikroalbuminurie u pacientů s diabetem 1. typu spojen s 60–80% rizikem progresse do zjevné proteinurie v průběhu 6–14 let (tab. 2) [8–12]. Tyto klíčové nálezy vedly k provedení velké řady studií zaměřených na detekci a prevenci diabetické nefropatie pomocí měření močové exkrece albuminu.

Prognostický význam mikroalbuminurie však byl posledními studiemi zpochybněn. Poprvé se tak stalo v souhrnné analýze Caramorihho a spol. z roku 2000 [13], která prokázala kumulativní incidenci remise mikroalbuminurie u pacientů s diabetem 1. typu v rozmezí 0–43 %; riziko progresse z mikroalbuminurie do makroalbuminurie činilo pouze přibližně 30 %. Následné studie prokázaly remisi mikroalbuminurie u 21–64 % u pacientů s diabetem 1. či 2. typu (tab. 3) [14–20].

V některých těchto studiích, ovšem nikoli ve všech, byla takto vysoká míra remise mikroalbuminurie spojována s užíváním inhibitorů systému renin-angiotensin (renin-angiotensin

Obrázek 1 Přirozený vývoj albuminurické diabetické nefropatie u diabetu 1. a 2. typu bez přítomnosti intervencí modifikujících exkreci albuminu



AER (albumin excretion rate) – míra exkrece albuminu; GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace

Tabulka 2 Starší studie ukazující predikční sílu mikroalbuminurie bez přítomnosti intervencí modifikujících exkreci albuminu

	Vibertí a spol. [9]	Parving a spol. [10]	Mogensen a Christensen [11]	Mathiesen a spol. [12]
Počet pacientů	63	23	43	71
Věk (roky)	40	32	25	30
Doba sledování (roky)	14	6	10	6
Navržená diskriminační hodnota	30	30	15	70
Rozvoj nefropatie ^a nad diskriminační hodnotu	7/8 (88 %)	6/8 (75 %)	12/14 (86 %)	7/7 (100 %)

^a Definice nefropatie zahrnuje: proteinurii nad 500 mg/24 h, AER nad 150 µg/min, AER nad 200 µg/min či pozitivitu albuminurie na testovacím proužku – odlišné v různých studiích.

AER (albumin excretion rate) – míra exkrece albuminu

Upraveno podle [8].

system, RAS). Tento jev lze vysvětlit téměř všeobecným užíváním těchto léčiv u pacientů s mikroalbuminurií, observačním charakterem většiny studií a nedostatečně dokumentovanou perzistencí mikroalbuminurie při zahájení některých studií. Současný vývoj mikroalbuminurie tedy směřuje spíše k častější remisi/regresi než k progresi do zjevné proteinurie.

Vede snížení mikroalbuminurie k zachování glomerulární filtrace?

Ve studii STENO-2 u pacientů s diabetem 2. typu byla během osmi let sledování intenzivní multifaktoriální intervence spojena s nižší mírou progresu z mikroalbuminurie do mani-

festní nefropatie, přesto byla míra poklesu izotopově měřené GFR obdobná u nemocných, kteří byli léčeni konvenčním způsobem, i u pacientů s intenzivní multifaktoriální léčbou [21]. Vztah mezi snížením AER a pomalejším poklesem GFR byl dokumentován pouze v *post hoc* analýze, která shrnovala výsledky ze skupin s intenzivní či konvenční léčbou [17]. V jiné observační studii u pacientů s mikroalbuminurií a s diabetem 1. typu došlo k časnému poklesu GFR v průběhu 8–12 let sledování u 68 % pacientů s progresí AER, u 32 % se stabilní AER a 16 % s regresí AER [22*].

Na rozdíl od zmíněných observačních studií souhrnná analýza intervenčních studií ukázala, že počáteční pokles AER po zahájení antihypertenzní léčby u pacientů s diabetem 1. či 2. typu nepředpovídá následný pokles GFR během mikroalbuminurické fáze [23]. Nicméně reakce AER a GFR u pacientů s diabetem 1. typu (obr. 2) i 2. typu (obr. 3) a pokročilá nefropatie úzce korelovaly, což naznačuje, že vztah příčiny a účinku mezi současnými léčebnými možnostmi, mikroalbuminurií a GFR bude nutně ještě určit. Hodnota mikroalbuminurie jako sledovaného renálního parametru z klinických studií je skutečně v poslední době zpochybňována [24].

Vývoj konceptu poklesu glomerulární filtrace bez zvýšené močové exkrece albuminu

V průběhu posledních 15 let je progresse AER jako jednoznačného prediktoru diabetické nefropatie zpochybňována. Za prvé, existují doklady o spontánní remisi mikroalbuminurie u více než 50 % pacientů s diabetem, jak bylo popsáno výše. Za druhé, detekce nástupu časného poklesu GFR byla možná pouze ve stadiu nově zachycené mikroalbuminurie, určitě před nástupem manifestní nefropatie [22*,25]. Tyto nálezy byly podpořeny použitím markerů, jako je cystatin C, které přesně detekují pokles GFR oproti výchozí hodnotě vyšší než 60 ml/min/1,73 m² [26,27]. V nedávno publikované studii z Joslinova centra bylo 79 pacientů s diabetem 1. typu a s nově zachycenou mikroalbuminurií s počáteční vypočítanou glomerulární filtrační (estimated glomerular filtration rate, eGFR) v hodnotě 104 ml/min/1,73 m² sledováno po dobu 12 let [25]. V průběhu sledování došlo u 23 ze 79 pacientů k poklesu eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² (3. stadium chronického onemocnění ledvin). U 12 z 23 pacientů dosáhlo AER makroalbuminurického rozmezí, ale spíše provázelo progresi do pokročilého chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), než aby jí předcházelo. Zbývajících 11 pacientů mělo perzistentní mikroalbuminurii nebo u nich došlo k návratu do normoalbuminurického rozmezí i přes progresi do 3.–5. stadia CKD.

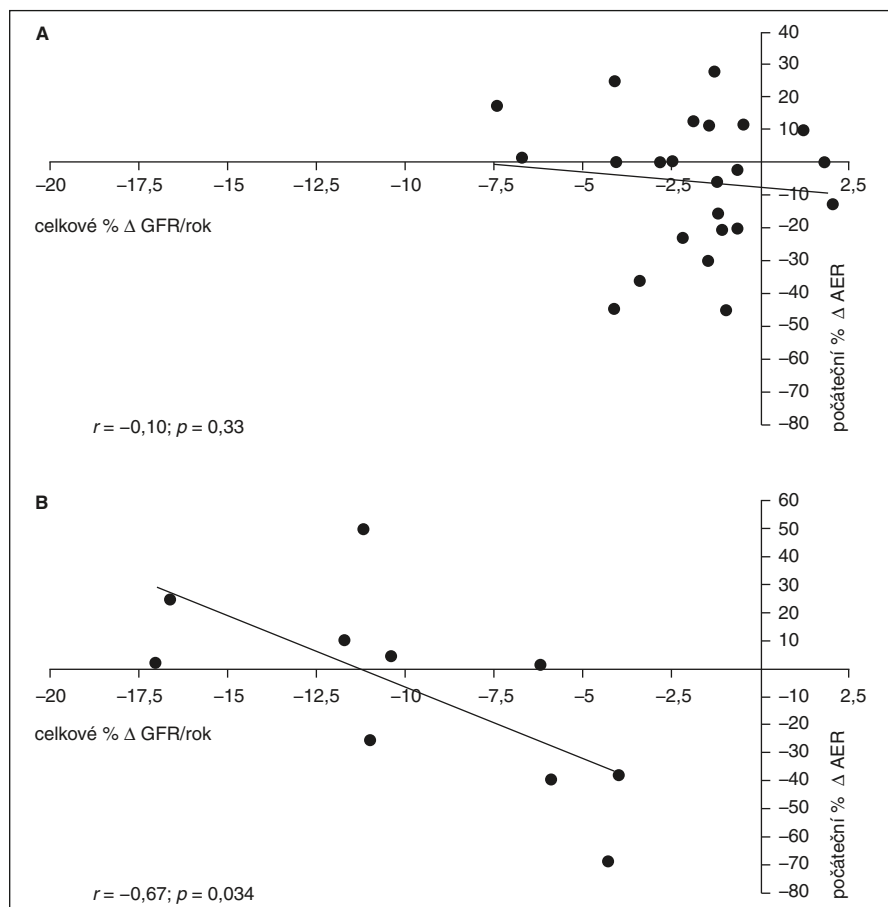
Za třetí, dvě studie publikované na začátku 90. let 20. století prokázaly, že u některých diabetiků se vyvine nízká clearance kreatininu (CrCl), i když u nich přetrvává normoalbuminurie. Tento jev byl poprvé popsán ve studii renálních biopsií u malé skupiny diabetiček 1. typu s porušenou CrCl (< 90 ml/min), ale s normální AER, u nichž byly zachyceny typické změny odpovídající klasické diabetické glomerulo-

Tabulka 3 Současné údaje míry progresse oproti remisí/regresi mikroalbuminurie

Studie	Typ diabetu	Účastníci s mikroalbuminurií	Délka studie (roky)	Kumulativní incidence (%)		Poznámky
				Remise/regrese do normoalbuminurie	Progrese do makroalbuminurie	
Tabaei a spol. [14]	1. + 2.	16	7	56 (remise)	11	bez významné spojitosti mezi užíváním inhibitorů ACE a remisí do normoalbuminurie
Perkins a spol. [15]	1.	386	8	58 (regrese)	19	používání inhibitorů ACE nebylo spojeno s regresí mikroalbuminurie
Hovind a spol. [16]	1.	79	7,5	35 (remise)	34	permanentní remise pozorována pouze ve 46 % případů v porovnání s přechodnou remisí v 53 %
Gaede a spol. [17]	2.	151	7,8	31 (remise)	31	zahájení léčby inhibitory RAS jako prediktor remise
Araki a spol. [18]	2.	216	8	51 (remise)	28	užívání inhibitorů RAS spojeno s vyšším výskytem remise
Steinke a spol. [19]	1.	22	5	64 (remise)	ND	k remisí do normoalbuminurie došlo bez specifické léčby
Yamada a spol. [20]	2.	94	8	21 (remise)	17	incidence remise nebyla častá u pacientů s nejnižším systolickým TK; používání inhibitorů RAS významně neovlivnilo výsledky

Remise je definována jako návrat do normoalbuminurie, zatímco regrese je definována jako 50% pokles AER.

ACE (angiotensin-converting enzyme) – angiotensin-konvertující enzym; AER (albumin excretion rate) – míra exkrece albuminu; ND – údaje nejsou k dispozici; RAS (renin-angiotensin system) – systém renin-angiotensin; TK – krevní tlak

Obrázek 2 Vztah mezi počáteční změnou exkrece albuminu a celkovou změnou glomerulární filtrace za rok u pacientů s diabetem 1. typu

A: Na schématu jsou zobrazeny průměrné údaje z 23 studijních skupin z devíti studií u pacientů s diabetem 1. typu s časnou diabetickou nefropatií. **B:** Na schématu jsou zobrazeny průměrné údaje z 10 studijních skupin z pěti studií u pacientů s diabetem 1. typu s pozdní diabetickou nefropatií.

AER (albumin excretion rate) – míra exkrece albuminu; GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace

Převzato se svolením z [23].

patii [28]. Následovala studie sériově měřené renální funkce s použitím CrCl, v níž bylo zjištěno, že přibližně 30 % pacientů s diabetem (1. i 2. typu) vykazuje progresivní pokles CrCl bez progresu z normoalbuminurie do mikroalbuminurie [29]. Progrese AER a CrCl byla popsána u 40 pacientů sledovaných po dobu 8–14 let s normálními výchozími hodnotami AER a CrCl. Objevily se tři vzorce vývoje AER a CrCl. U 15 ze 40 pacientů došlo ke zvýšení AER, zatímco CrCl zůstala stabilní, u 13 ze 40 pacientů se zvýšila AER a poklesla CrCl a u 12 ze 40 pacientů přetrvávala normoalbuminurie, ovšem se sníženou CrCl.

Prevalence normoalbuminurické diabetické nefropatie v nedávno publikovaných studiích je shrnuta v tabulce 4 [30*,31,32,33**,34–36,37**]. Normoalbuminurie spojená s nízkou GFR se častěji vyskytuje u starších žen. V nedávno zveřejněných studiích byly také popsány určité skupiny faktorů rizikových pro rozvoj nízké GFR či zvýšené AER. Tyto nálezy dále podporují koncept, že vzestup AER a pokles GFR jsou spíše doplňkovými než obligatorními manifestacemi diabetické nefropatie. Ve studii UKPDS-74 (United Kingdom Prospective Diabetes Study 74) byly jako nezávislé rizikové faktory pro pokles GFR identifikovány ženské pohlaví, zmenšený obvod pasu, věk, zvýšená citlivost k inzulinu a anamnéza senzorycké neuropatie a jako nezávislé rizikové faktory pro

vyšší AER byly určeny mužské pohlaví, zvětšený obvod pasu, plazmatická koncentrace triglyceridů, koncentrace LDL-cholesterolu a glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), zvýšený počet leukocytů, anamnéza kouření a retinopatie [33**].

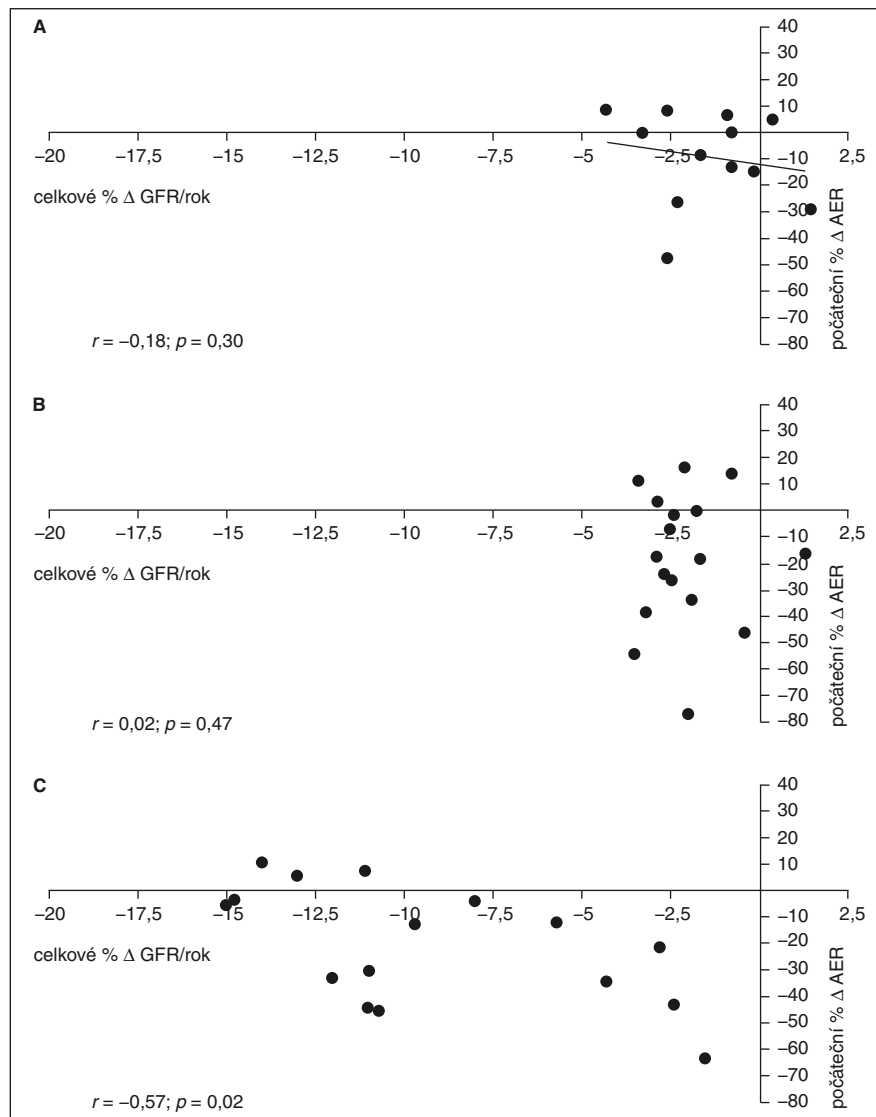
Normoalbuminurická nefropatie u diabetu 1. typu

Nedávno publikovaná analýza ze studií DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) a EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) zkoumala vliv AER na vývoj GFR [37**]. Během 19letého sledování dosáhlo 89 ze 1 449 (11,4 %) pacientů s diabetem 1. typu trvale snížené GFR pod 60 ml/min/1,73 m². Ačkoli se rozvoj makroalbuminurie ukázal jako silný prediktor progresu k trvale snížené GFR pod 60 ml/min/1,73 m², 20 (24 %) pacientů dosáhlo tohoto prahu GFR, i když u nich přetrvávala normoalbuminurie (obr. 4).

Normoalbuminurická nefropatie u diabetu 2. typu

Definovat vývoj AER a GFR je u pacientů s diabetem 2. typu obtížnější než u nemocných s diabetem 1. typu, zvláště-

Obrázek 3 Vztah mezi počáteční změnou exkrece albuminu a celkovou změnou glomerulární filtrace za rok u pacientů s diabetem 2. typu



A: Na schématu jsou zobrazeny průměrné údaje z 11 studijních skupin z pěti studií u pacientů s diabetem 2. typu s normotenzí a s časnou diabetickou nefropatií.
B: Na schématu jsou zobrazeny průměrné údaje ze 17 studijních skupin ze sedmi studií u pacientů s diabetem 2. typu s hypertenzí a s časnou diabetickou nefropatií.
C: Na schématu jsou zobrazeny průměrné údaje ze 16 studijních skupin ze sedmi studií u pacientů s diabetem 2. typu s pozdní diabetickou nefropatií.
 AER (albumin excretion rate) – míra exkrece albuminu; GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace
 Převzato se svolením z [23].

tě z důvodu panující nejistoty ohledně nástupu onemocnění a vlivu přirozeného stárnutí na GFR po 40. roce věku. V průřezové analýze u pacientů s diabetem 2. typu ve věku 40 let a starších v průzkumu NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) byla u 13 % z 1 197 dospělých pacientů s diabetem 2. typu zjištěna nižší eGFR než 60 ml/min/1,73 m² [30*]. V rámci této podskupiny mělo 19 % pacientů makroalbuminurii, 45 % mikroalbuminurii a 36 % normoalbuminurii. U 30 % dospělých pacientů s diabetem 2. typu s CKD byla navíc dokumentována nepřítomnost retinopatie v kombinaci s absencí zvýšené AER. Podobně ve studii UKPDS-74 nebyla u většiny (51 %) pacientů, u nichž se rozvinulo renální poškození (s vypočítanou CrCl < 60 ml/min), dokumentována předcházející mikroalbuminurie [33**].

Průřezová studie u 301 pacientů s diabetem 2. typu navštěvujících diabetologickou kliniku v Austin Health v aus-

tralském Melbourne prokázala, že 36 % pacientů mělo GFR nižší než 60 ml/min/1,73 m², měřeno izotopovou metodou. V této podskupině pacientů byla celková prevalence normoalbuminurie 39 %, mikroalbuminurie 35 % a makroalbuminurie 26 % [32]. Po vyřazení pacientů, u nichž byla normoalbuminurie pravděpodobně vázána na zahájení léčby pomocí inhibitorů RAS, byla prevalence GFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² a normoalbuminurie 23 %.

Patogeneze normoalbuminurické diabetické nefropatie

Předpokládá se, že k rozvoji poškození ledvin u pacientů s diabetem 2. typu s normoalbuminurií mohou přispívat – na rozdíl od klasické diabetické glomerulosklerózy – předčasné stárnutí ledvin u diabetu, intersticiální fibróza, ischemická nefropatie či cholesterolové mikroemboly [30*,38].

Tabulka 4 Prevalence nízké glomerulární filtrace a normoalbuminurie

Studie	Typ diabetu	Metoda stanovení GFR	Počet pacientů s GFR nižší než 60 ml/min/1,73 m ²	Účastníci s nízkou GFR			Poznámky
				normoalbuminurie (%)	mikroalbuminurie (%)	makroalbuminurie (%)	
Kramer a spol. ^a [30*]	2.	MDRD	171	35	37	27	po korekci na použití inhibitorů ACE nebyla přítomna retinopatie a zvýšená albuminurie u 30 % pacientů s nízkou GFR
Caramori a spol. [31]	1.	izotopová clearance a clearance kreatininu	23/105 pacientů s normoalbuminurií	22	ND	ND	naprostá většina pacientů nebyla léčena inhibitory RAS
Maclsaac a spol. [32]	2.	izotopová clearance	109	39	35	26	prevalence nízké GFR při normoalbuminurii byla 23% po korekci na užívání inhibitorů RAS
Retnakaran a spol. [33**]	2.	Cockcroftova-Gaultova rovnice (C-G)	1 132	51	u 49 % se vyvinula mikroalbuminurie či makroalbuminurie		studie identifikovala sestavu rizikových faktorů pro nízkou GFR či zvýšenou albuminurii ^b
Parving a spol. [34]	2.	MDRD	2 546	38	48	14	multicentrická průřezová studie založená na široké praxi; chybějící informace o prevalenci nízké GFR po korekci na užívání inhibitorů RAS
Yokoyama a spol. [35]	2.	MDRD	506	73	21	6	prevalence normoalbuminurie a nízké GFR byla po korekci na užívání inhibitorů RAS 43 %; byly identifikovány rizikové faktory pro nízkou GFR či zvýšenou albuminurii ^c
Afghahi a spol. [36]	2.	MDRD C-G	407 241	71 68	21 23	8 9	byly identifikovány určité faktory spojené s rozvojem nízké GFR a zvýšené albuminurie ^d ; nejsou dostupné informace o užívání inhibitorů RAS
Molitch a spol. [37**]	1.	MDRD	59	24	16	24	chybí informace o prevalenci nízké GFR při normoalbuminurii po korekci na užívání inhibitorů RAS

^a Vážené četnosti (po korekci na pravděpodobnost výběru v průzkumu NHANES III a po korekci na non-respondéry) nízké GFR u pacientů s mikroalbuminurií a makroalbuminurií byly 45 %, resp. 19 %.

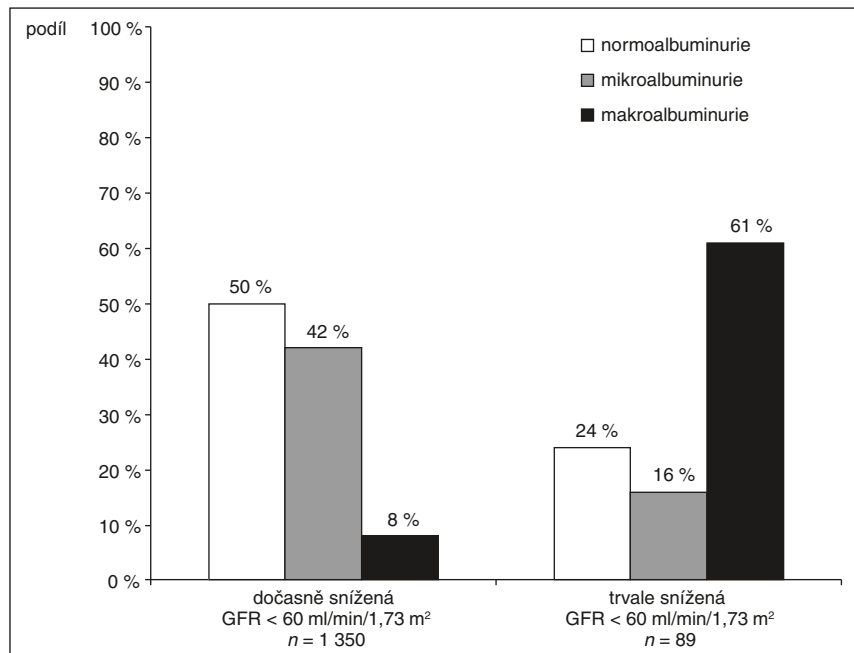
^b Nezávislémi faktory pro nízkou GFR byly ženské pohlaví, zmenšený obvod pasu, věk, zvýšená inzulinová senzitivita a anamnéza senzoričné neuropatie, zatímco mužské pohlaví, zvětšený obvod pasu, plazmatická koncentrace triglyceridů, LDL-cholesterolu, HbA_{1c}, zvýšený počet leukocytů, kouření a anamnéza retinopatie byly identifikovány jako nezávislé rizikové faktory pro zvýšenou albuminurii [33**].

^c Nezávislémi rizikovými faktory pro nízkou GFR byly věk, délka trvání diabetu, nízký HbA_{1c}, hyperlipidémie, nekuřáctví, zatímco mužské pohlaví, zvýšený BMI, vysoký HbA_{1c}, prostá retinopatie a neuropatie byly nezávislémi rizikovými faktory pro zvýšenou albuminurii [35].

^d Nezávislé rizikové faktory pro sníženou GFR byly výchozí sérová koncentrace kreatininu a ženské pohlaví, zatímco mužské pohlaví, zvýšený BMI, současně kuřáctví či nízký HDL-cholesterol byly nezávislémi rizikovými faktory pro zvýšenou albuminurii [36].

ACE – angiotensin-konvertující enzymy; GFR – glomerulární filtrace; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; ND – údaje nejsou k dispozici; RAS (renin-angiotensin system) – systém renin-angiotensin

Obrázek 4 Zastoupení pacientů s diabetem 1. typu s normoalbuminurií, mikroalbuminurií či makroalbuminurií a trvale sníženou eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² ve studii DCCT a EDIC



DCCT – studie Diabetes Control and Complications Trial; EDIC – studie Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – vypočítaná glomerulární filtrace
Převzato se svolením z [37**].

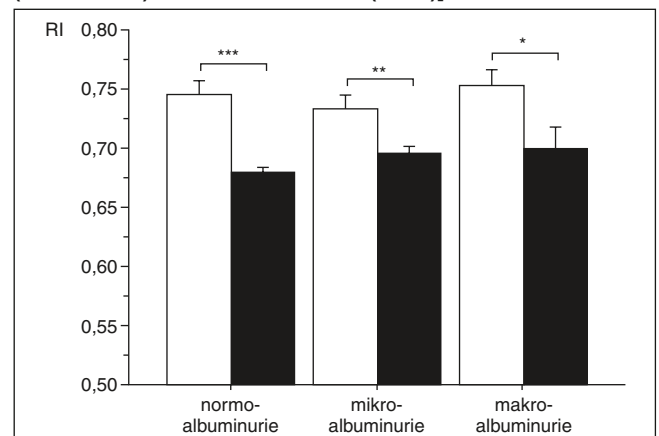
Bylo prokázáno, že rezistence intrarenálních tepen, odhadnutá na základě indexu rezistence renálního parenchymu, je u pacientů s diabetem 2. typu a se sníženou renální funkcí zvýšena, bez ohledu na stupeň albuminurie (obr. 5) [39]. V nedávné době byla na zvířecím modelu popsána normoalbuminurická renální insuficience u diabetu 2. typu. Je známo, že u Cohenova potkana s diabetem se vyvine progresivní poškození renální funkce s morfologickými změnami typickými pro diabetickou glomerulosklerózu, ovšem bez proteinurie. U těchto potkanů se také vyvine retinální patologie odpovídající neproliferativní diabetické retinopatii [40].

Změny struktury glomerulů, které jsou typické pro diabetickou nefropatii, byly také popsány u pacientů s diabetem 1. typu s normoalbuminurií a se sníženou GFR. Ve studii u 105 pacientů s diabetem 1. typu s normoalbuminurií, kteří v rámci výzkumu podstoupili renální biopsii, byla u 23 pacientů hodnota GFR nižší než 90 ml/min/1,73 m², měřeno pomocí clearance iothalamátu či kreatininu [31]. Ukázalo se, že pacienti se sníženou GFR měli v porovnání s pacienty, kteří měli GFR normální, ztluštělou bazální membránu glomerulů a že větší frakční objem glomerulu zabíralo mesangium. Obdobné studie u pacientů s diabetem 2. typu a s normoalbuminurickou nefropatií nebyly provedeny.

Je možné, že přes výše popsané změny v ultrastruktuře glomerulů zůstává exprese proteinů udržujících integritu šterbinové („slit“) membrány (tenké membrány kryjící póry v bazální membráně), jako je nefrin, u pacientů s normoalbuminurickou renální insuficiencí neovlivněna [41]. Normální renální zpracování albuminu zahrnuje jeho degradaci prostřednictvím vychytávání z tubulární tekutiny do lyzozomů a následnou exocytózou fragmentů albuminu zpět do moči.

V moči zdravých účastníků tvoří albuminové fragmenty více než 90–95 % močového albuminu v porovnání s méně než 5–10 % intaktního albuminu. Tyto močové fragmenty albuminu nejsou detekovány konvenčními metodami pro stanovení albuminu. Obecně se zastoupení intaktního albuminu zvyšuje s progresí renálních onemocnění z normoalbuminurie přes mikroalbuminurii až po makroalbuminurii [42]. Je také možné, že osoby, u nichž se vyvine renální insuficience s normoalbuminurií, mají pravděpodobně jen vystupňovanou fragmentaci močového albuminu.

Obrázek 5 Index rezistence intrarenálních tepen u 325 pacientů s diabetem 2. typu stratifikovaný podle eGFR (tj. < či ≥ 60 ml/min/1,73 m²) a albuminurie (tj. normoalbuminurie (AER < 20), mikroalbuminurie (AER 20–200) či makroalbuminurie (> 200))



□ GFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² (n = 93)
■ eGFR alespoň 60 ml/min/1,73 m² či vyšší (n = 232)
* p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001
eGFR (estimated glomerular filtration rate) – vypočítaná glomerulární filtrace;
GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace
Převzato se svolením z [39].

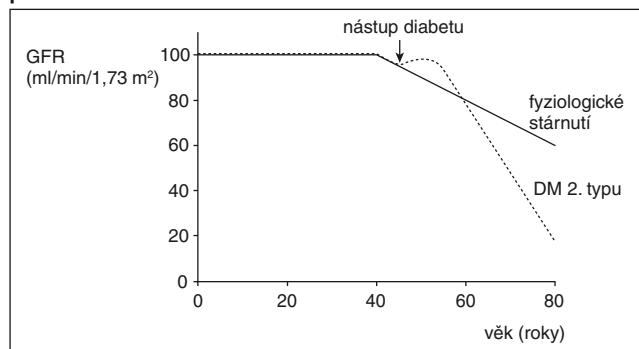
Zjištění, že u významného podílu diabetiků se může vyvinout pokles GFR před vznikem makroalbuminurie, vedlo k hledání markerů jiných než progresivní vzestup AER, které identifikují osoby s nejvyšším rizikem poklesu GFR. Předpokládá se, že k přesnosti predikce identifikace osob s nejvyšším rizikem progresivního poklesu GFR mohou přispět rodinná anamnéza, kouření, hodnocení absolutní, nikoli kategorické hodnoty AER, přesné měření GFR, ambulantní měření krevního tlaku, přítomnost retinopatie a plazmatické koncentrace lipidů [43]. Jako faktory spojené s mechanismy, které vedou k časnému poklesu GFR u osob s diabetem, ale které nejsou přímo spojeny s přechodem z mikroalbuminurie do makroalbuminurie, byly také navrženy hyperfiltrace a indikátory abnormální proteinové glykace, chronického zánětu a změn metabolismu kyseliny močové [44].

Přirozený vývoj normoalbuminurické diabetické nefropatie

Ačkoli přirozený vývoj normoalbuminurické diabetické nefropatie nebyl dosud dostatečně dokumentován, bude tato porucha pravděpodobně benignější než porušená renální funkce spojená s vyšší AER. Ve studii u 89 pacientů s diabetem 2. typu s eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² (průměrná výchozí GFR 47 ml/min/1,73 m² měřená izotopově) mělo na počátku studie 17 % pacientů normoalbuminurii, 40 % mikroalbuminurii a 43 % makroalbuminurii [45]. Po 38měsíčním sledování nebyla zahájena dialýza u žádného z 15 pacientů s normoalbuminurii a byla zahájena u dvou z 36 pacientů s mikroalbuminurii a u deseti ze 38 nemocných s makroalbuminurii. U pacientů s normoalbuminurii byla hodnota AER a sérové koncentrace kreatininu stabilní. Kromě toho během sledování nezemřel žádný z 15 pacientů s normoalbuminurii a zemřeli tři z 36 nemocných s mikroalbuminurii a sedm z 38 pacientů s makroalbuminurii s nízkou GFR.

Ve studii využívající údajů z okresního populačního registru diabetiků byla míra progresu CKD u osob s diabetem 1. typu ($n = 303$) či 2. typu ($n = 3\ 128$) zjišťována podle hodnoty eGFR a AER v průběhu 6,5letého sledování [46]. Průměrná výchozí hodnota eGFR v kohortě byla 79 ml/min/1,73 m². Míra poklesu eGFR za rok činila u osob s normoalbuminurii 0,3 %, u osob s mikroalbuminurii 1,5 % a u osob s makroalbuminurii 5,7 %, nezávisle na věku. Tato studie tedy potvrzuje, že míra poklesu GFR je u pacientů s normoalbuminurii poměrně mírná v porovnání s pacienty s vyšší AER. Nález je ovšem v protikladu k závěrům jiné menší studie, která zjistila obdobnou míru poklesu GFR u pacientů s nízkou GFR s normoalbuminurii (4,6 ml/min/1,73 m²/rok), s mikroalbuminurii (2,8 ml/min/1,73 m²/rok) a s makroalbuminurii (3,0 ml/min/1,73 m²/rok) [32]. Pacienti byli ovšem do této studie původně vybráni na základě dosažení konečné GFR pod 60 ml/min/1,73 m². Proto tedy byli nemocní se stabilní GFR nad 60 ml/min/1,73 m² z analýzy vyloučeni.

Obrázek 6 Schematické znázornění očekávaného poklesu GFR s věkem a navržené zrychlení poklesu eGFR, které není provázáno významným vzestupem AER, jež se objevuje po nástupu diabetu 2. typu ve větší míře, než by bylo možno očekávat při uplatnění pouhého vlivu věku



AER (albumin excretion rate) – míra exkrece albuminu; DM – diabetes mellitus; GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace

Lze vysvětlit normoalbuminurickou diabetickou nefropatií pouze věkem?

V nedávno publikované analýze pacientů s CKD s normoalbuminurií a s přítomností diabetu či bez něj, provedené v Austrálii, byla porovnávána četnost normoalbuminurického CKD v komunitní kohortě 3 893 pacientů s diabetem 2. typu a ve všeobecné australské populaci [47]. Tato průřezová studie zjistila, že 23,1 % pacientů s diabetem 2. typu mělo eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m² a 55 % z nich mělo normoalbuminurii. Celková prevalence nízké GFR byla vyšší než ve všeobecné populaci [poměr rizik (odds ratio): 1,3], byla však vysvětlena pouze CKD spojenou s albuminurií. Nízká GFR bez přítomnosti albuminurie byla u diabetiků po korekci na pohlaví, etnický původ a známou délku trvání diabetu naopak méně častá než ve všeobecné populaci.

Koncept, že normoalbuminurická diabetická nefropatie je více než pouhou manifestací samotného stárnutí, je podporován minimálně ze třech důvodů (obr. 6): a) pomocí chyby přežití (survival bias) je možné vysvětlit, proč se s tím, jak lidé stárnou a GFR klesá, vyskytují pacienti s diabetem 2. typu a s vysokým kardiovaskulárním rizikem výrazně méně často [48]; b) nízká GFR při normoalbuminurii se vyskytuje u poměrně mladých pacientů s diabetem 1. typu [31,37**]; c) studie u pacientů s diabetem 1. typu s normoalbuminurii a s nízkou GFR, v nichž se používala renální biopsie, ukázaly, že největší změny ultrastruktury ledvin mohou být přítomny i bez nárůstu AER [31].

Závěr

Patogenezi diabetické nefropatie bez albuminurie bude třeba podrobně osvětlit. Výše popsané nálezy ukazují, že fyziologické stárnutí pravděpodobně přispívá k vysoké prevalenci normoalbuminurické diabetické nefropatie, zvláště u diabetu 2. typu. Nicméně je pravděpodobné, že k rozvoji nízké GFR při normoalbuminurii přispívají i jiné procesy, zejména u pacientů s diabetem 1. typu.

K ozřejmění přirozeného průběhu diabetické nefropatie bez albuminurie bude třeba uskutečnit další studie sledující

vývoj AER a GFR. Dokud nebudou tyto studie provedeny, zůstávají preventivní a léčebné přístupy k normoalbuminurické diabetické nefropatii obdobné jako u klasické albuminurické diabetické nefropatie, s důrazem na kompenzaci diabetu, kontrolu krevního tlaku a úpravu dyslipidémie.

Přesná měření vývoje GFR v rozmezí 120–60 ml/min/1,73 m² se ukazují být novým a významným aspektem péče o tyto pacienty. K identifikaci pacientů s normoalbuminurií s mírou poklesu GFR překračující očekávaný, na věku závislý pokles GFR o 1 ml/min/1,73 m² bude třeba ve větším měřítku přijmout metody k přesnějšímu stanovení GFR, jako je použití cystatinu C. Stále také trvá potřeba určit markery zvýšeného rizika rozvoje normoalbuminurického CKD.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 1):S13–S61.
 2. Maclsaac RJ, Jerums G, Cooper ME. New insights into the significance of microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:83–91.
 3. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D. Debate: PRO position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol* 2010; 31:458–461; diskuse 68.
 4. Mogensen CE. Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia* 1999; 42:263–285.
 5. Jerums G, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Maclsaac RJ. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. *Diabetologia* 2010; 53:2093–2104.
 6. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983; 1:1175–1179.
 7. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:278–285.
 8. Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria. *Int Diabetes Monitor* 2007; 19:1–2.
 9. Viberti GC, Jarrett RJ, Mahmud U, *et al.* Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; 1:1430–1432.
 10. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, *et al.* Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy: a longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100:550–555.
 11. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311:89–93.
 12. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, *et al.* Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 26:406–410.
 13. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49:1399–1408.
 14. Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, *et al.* Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2001; 24:1560–1566.
 15. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, *et al.* Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:2285–2293.
 16. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, *et al.* Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004; 328:1105.
 17. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, *et al.* Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2784–2788.
 18. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, *et al.* Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:2983–2987.
 19. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, *et al.* The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes* 2005; 54:2164–2171.
 20. Yamada T, Komatsu M, Komiya I, *et al.* Development, progression, and regression of microalbuminuria in Japanese patients with type 2 diabetes under tight glycemic and blood pressure control: the Kashiwa study. *Diabetes Care* 2005; 28:2733–2738.
 21. Gaede P, Vedel P, Larsen N, *et al.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–393.
 22. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, *et al.* Microalbuminuria and the risk for early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1353–1361.
 - Studie ukazuje, že u pacientů s diabetem 1. typu v průběhu mikroalbuminurické fáze často dochází k časnému poklesu renální funkce, stanovenému pomocí cystatinu C.
 23. Jerums G, Panagiotopoulos S, Premaratne E, *et al.* Lowering of proteinuria in response to antihypertensive therapy predicts improved renal function in late but not in early diabetic nephropathy: a pooled analysis. *Am J Nephrol* 2008; 28:614–627.

24. Glasscock RJ. Debate: CON position. Should microalbuminuria ever be considered as a renal endpoint in any clinical trial? *Am J Nephrol* 2010; 31:462–465; diskuse 6–7.
25. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, *et al.* In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney Int* 2010; 77:57–64.
26. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, *et al.* Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1404–1412.
27. Premaratne E, Maclsaac RJ, Tsalamandris C, *et al.* Renal hyperfiltration in type 2 diabetes: effect of age-related decline in glomerular filtration rate. *Diabetologia* 2005; 48:2486–2493.
28. Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. *Diabetes* 1992; 41:581–586.
29. Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, *et al.* Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 1994; 43:649–655.
30. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289:3273–3277.
- V průřezové analýze u dospělých nemocných s diabetem 2. typu ve věku 40 let a starších v průzkumu NHANES III byla u 13 % z 1 197 pacientů zjištěna eGFR nižší než 60 ml/min/1,73 m². U 30 % dospělých s diabetem 2. typu a s CKD byla zaznamenána nepřítomnost retinopatie provázená nepřítomností zvýšení AER.
31. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003; 52:1036–1040.
32. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, *et al.* Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:195–200.
33. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, *et al.* Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55:1832–1839.
- Ve studii UKPDS-74 u většiny (51 %) pacientů, u nichž se vyvinulo renální postižení (vypočítaná CrCl nižší než 60 ml/min), nepředcházela mikroalbuminurie. Jako nezávislé rizikové faktory pro pokles GFR byly identifikovány ženské pohlaví, zmenšený obvod pasu, zvýšená inzulinová senzitivita a anamnéza senzické neuropatie. Jako nezávislé rizikové faktory pro zvýšenou AER byly určeny mužské pohlaví, zvětšený obvod pasu, plazmatická koncentrace triglyceridů, koncentrace LDL-cholesterolu a HbA_{1c}, zvýšený počet leukocytů, anamnéza kouření a retinopatie.
34. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, *et al.* Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69:2057–2063.
35. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, *et al.* Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1212–1219.
36. Afghani H, Cederholm J, Eliasson B, *et al.* Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes: the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1236–1243.
37. Molitch ME, Steffes M, Sun W, *et al.* Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2010; 33:1536–1543.
- Nedávno provedená analýza ze studií DCCT a EDIC sledovala vliv AER na vývoj GFR. Během 19letého sledování se u 89 z 1 449 (11,4 %) pacientů s diabetem 1. typu vyvinula trvale snížená GFR pod 60 ml/min/1,73 m². Ačkoli rozvoj makroalbuminurie silně předikoval progresi k trvale snížené eGFR pod 60 ml/min/1,73 m², 20 (24 %) pacientů dosáhlo tohoto prahu eGFR, i když u nich přetrvávala normoalbuminurie.
38. Ritz E. Type 2 diabetes: absence of proteinuria does not preclude loss of renal function (editorial). *J Am Soc Nephrol* 2004; 16:284–285.
39. Maclsaac R, Panagiotopoulos S, McNeil K, *et al.* Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease? *Diabetes Care* 2006; 29:1560–1566.
40. Yagil C, Barak A, Ben-Dor D, *et al.* Nonproteinuric diabetes-associated nephropathy in the Cohen rat model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54:1487–1496.
41. Cooper ME, Mundel P, Boner G. Role of nephrin in renal disease including diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2002; 22:393–398.
42. Osicka TM, Houlihan CA, Chan JG, *et al.* Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage. *Diabetes* 2000; 49:1579–1584.
43. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:339–352.
44. Perkins BA, Krolewski AS. Early nephropathy in type 1 diabetes: the importance of early renal function decline. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:233–240.
45. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, *et al.* Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care* 2007; 30:1998–2000.
46. Hoefield RA, Kalra PA, Baker PG, *et al.* The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:887–892.
47. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, *et al.* Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care* 2009; 32:1497–1502.
48. Bakris G, Vassalotti J, Ritz E, *et al.* National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetes risk: an integrated therapeutic approach to reduce events. *Kidney Int* 2010; 78:726–736.

Nejvhodnější substituce vitamínem D, kalcitriolem a analogy vitamínu D u chronického onemocnění ledvin: podávat, nebo ne: to je oč tu běží

Ranjani N. Moorthi^a, Praveen Kandula^a a Sharon M. Moe^{a,b}

^a Division of Nephrology, Indiana University School of Medicine, a ^b Roudebush Veterans Administration Medical Center, Indianapolis, Indiana, USA

Adresa pro korespondenci: Sharon M. Moe, MD, 1001 West 10th Street, OPW 526, Indianapolis, IN 46201, USA
E-mail: smoe@iupui.edu

Optimal vitamin D, calcitriol, and vitamin D analog replacement in chronic kidney disease: to D or not to D: that is the question
Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:354–359
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin (CKD) často trpí nedostatkem 25(OH) vitamínu D a téměř zákonitě i nedostatkem 1,25(OH)₂ vitamínu D, a to v důsledku snížení jeho hydroxylace v ledvinách při hyperfosfatémii a zvýšené koncentraci fibroblastového růstového faktoru 23. Tyto abnormality vedou také k sekundární hyperparatyreóze, jež je důvodem pro podávání kalcitriolu nebo analog vitamínu D, představujících základ léčby již po několik desetiletí. Tento přehledový článek nabízí souhrn nových studií o vitamínu D, kalcitriolu a jeho analogích, které byly zveřejněny v uplynulých dvou letech.

Nové poznatky

Studie prokázaly, že kromě endokrinních účinků osy vitamínu D na kostní a minerálový metabolismus probíhá v četných buňkách i extrarenální přeměna 25(OH) vitamínu D na 1,25(OH)₂ vitamín D, který zprostředkuje autokrinní účinky. Tento poznatek vyvolal otázku, zda pacienti s CKD potřebují také suplementaci ergokalciferolem nebo cholekalciferolem. Dosud však většina intervenčních studií byla bohužel zaměřena na zkoumání biochemických parametrů. Neexistují žádné randomizované kontrolované studie prokazující zlepšení výsledného klinického stavu pacientů v důsledku podávání jakékoli formy vitamínu D.

Souhrn

Navzdory fyziologické významnosti vitamínu D ve zdraví i v nemoci je k určení konkrétního derivátu vitamínu D, jež je nezbytný pro optimální zdravotní stav u pacientů s CKD, nutný další výzkum.

Klíčová slova

ledviny, studie, vitamín D

Úvod

Nedostatek vitamínu D je běžným jevem jak u chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), tak u obecné populace a je spojen s poruchami kostního a minerálového metabolismu, s autoimunitními, kardiovaskulárními a nádorovými onemocněními [1*,2*]. Vzhledem k této skutečnosti narůstá přesvědčení o potenciální významnosti podávání vitamínu D a jeho derivátů, které se patrně vyznačují mnoha léčebnými účinky. V nefrologii je pojem „vitamín D“ rozporuplně používán v publikacích k označení různých výživových, přírodních nebo syntetických složek. Iniciativa KDIGO (Kidney Diseases Improving Global Outcomes) navrhla jednotnou nomenklaturu, uvedenou níže. Především je důležité, že pro kalcitriol a jeho analoga by neměl být používán specifický pojem „aktivovaný vitamín D“, jelikož je již dobře známo, že všechny formy vitamínu D vykazují *in vivo* aktivitu v důsledku schopnosti buněk hydroxylovat a odbourávat vitamín D autokrinním způsobem.

Nomenklatura vitamínu D [3**] je následující:

- vitamín D, označující cholekalciferol a/nebo ergokalciferol;
- 25-hydroxyvitamín D, označující 25-hydroxylované metabolity vitamínu D, známé také jako erkalcidiol nebo kalcidiol, zkráceně 25(OH)D;
- kalcitriol, označující 1,25-dihydroxycholekalciferol, zkráceně 1,25(OH)₂D₃;
- analoga vitamínu D, označující deriváty vitamínu D₂ a vitamínu D₃, jejichž klinicky zkoumané syntetické deriváty zahrnují doxerkalciferol, parikalcitol, α-kalcidol, falekalcitriol a 22-oxakalcitriol (maxakalcitol).

Vitamín D se označuje jako „vitamín“ pro svůj exogenní původ, ale jeho účinky odpovídají hormonálnímu působení. Cholesterol se přeměňuje na 7-dehydrocholesterol, který je v přítomnosti slunečního záření dále přeměněn na vitamín D₃ (cholekalciferol). Vitamín D₂ (ergokalciferol) se získává z potravinových zdrojů. D₂ a D₃ jsou hydroxylová-

ny v játrech na 25(OH) vitamin D₂ (erkalcidiol) a 25(OH) vitamin D₃ (kalcidiol), společně označované jako 25(OH)D nebo 25-hydroxyvitamin D a dále v tomto článku jako vitamin D. Tyto sloučeniny mají poločas přibližně tři týdny a představují nejlepší způsob stanovení stavu vitamínu D v organismu. Vitamin D podstupuje 1 α -hydroxylaci prostřednictvím CYP27B1, čímž je proměněn na 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D₃ nebo kalcitriol), a to primárně v ledvinách, ale také extrarenálně, například v prostatě, pšech, střevě, kůži, imunitních buňkách a v příštinných tělískách. „Analoga vitamínu D“ je pojem označující syntetické deriváty vitamínu D₂ a D₃.

Nejnovejší klinická doporučení KDIGO pro minerálovou a kostní nemoc u CKD (chronic kidney disease–mineral bone disorder, CKD–MBD), zveřejněná v roce 2009, provedla systematický přehled publikovaných prací o randomizovaných kontrolovaných studiích (RKS) porovnávajících vitamin D, kalcitriol a analoga vitamínu D s placebem nebo aktivními kontrolními osobami u pacientů s CKD 3.–5. stadia a stadia 5D (dialyzovaní pacienti) s cílem vytvořit klinická doporučení [3**]. Tento systematický přehled byl omezen na RKS s vyšším počtem pacientů než 25 v jedné větvi studie a s delším obdobím sledování než šest měsíců. Celkem bylo provedeno sedm studií u pacientů s CKD 3.–5. stadia a tři studie u pacientů s CKD stadia 5D. Navíc byly observační studie podány popisnou formou. V roce 2009 Cochranův systematický přehled také provedl hodnocení RKS s méně restriktivními zařazovacími kritérii [4**]. Ani jeden z těchto systematických přehledů neposkytl jasné důkazy, které by umožňovaly podpořit doporučení jedné nebo jiné formy vitamínu D, z důvodu nedostatku RKS hodnotících cílové parametry zaměřené na pacienty. Naše současná studie je zaměřena na studie zabývající se vitamínem D, kalcitriolem a jeho analogy, které byly zveřejněny až po zmíněném hloubkovém přehledu provedeném týmem KDIGO.

Vitamin D

Prevalence nedostatku (deficitu, avitaminózy) a nedostatečné funkce (insuficience, hypovitaminózy) vitamínu D závisí na jejich definici. Ve většině studií je avitaminóza 25(OH)D definována jako koncentrace nižší než 10 ng/ml a hypovitaminóza jako koncentrace dosahující alespoň 10 ng/ml, ale nižší než 30 ng/ml [5]. Při použití těchto hraničních hodnot by trpěla nedostatkem nebo nedostatečnou funkcí vitamínu D více než miliarda lidí na celém světě. Nicméně zpráva Lékařského institutu (Institute of Medicine, IOM) z roku 2010 pojednávající o vitamínu D definovala průměrnou koncentraci pro „dobré zdraví kostí prakticky u všech osob“ jako koncentraci vyšší než 20 ng/ml [6]. Nezávisle na použité definici se prevalence hypovitaminózy vitamínu D zvyšuje s krajními věkovými hodnotami, s postmenopauzálním stavem, s afroamerickou rasou a s přítomností CKD [7]. U incidentních dialyzovaných pacientů byla

Klíčové body

- U pacientů s chronickým onemocněním ledvin často nacházíme hypovitaminózu nebo avitaminózu (absolutní nedostatek) jak vitamínu D, tak i 1,25(OH) vitamínu D.
- Mnoho průřezových studií prokazuje spojitost mezi hypovitaminózou D a morbiditou a mortalitou u pacientů s CKD. Nicméně, stejně jako v obecné populaci, neexistují žádné randomizované kontrolované studie prokazující, že léčba vede ke zlepšení jiných parametrů než minerálového metabolismu.
- Randomizované studie s vitamínem D (prostřednictvím metaanalýzy) nebo s kalcitriolem a jeho analogy (v porovnání s placebem) prokazují účinky na snížení koncentrace parathormonu. Avšak studie jsou obecně krátkého trvání a nezkoumají cílové parametry zaměřené na pacienty.

hypovitaminóza vitamínu D (< 30 ng/ml) přítomna téměř u 100 % afroamerických pacientů zahajujících dialýzu [8]. Další studie poukázala na to, že u dialyzovaných žen a Afroameričanů byly koncentrace 25(OH)D častěji nižší než 20 ng/ml [9].

Hypovitaminóza vitamínu D u CKD je důsledkem mnoha skutečností: malnutrice, menší expozice slunečnímu záření, zvýšeného katabolismu vitamínu D, ztrát vazebného proteinu 25(OH)D močí a patrně i snížené syntézy v játrech při urémii. Rychlost tvorby a inaktivace kalcitriolu je těsně regulována. Při přítomnosti CKD má většina pacientů sníženou koncentraci kalcitriolu v krevním oběhu. V obecné populaci lze zaznamenat pouze malou korelaci mezi koncentracemi 25(OH)D a 1,25(OH)₂D, avšak u pacientů s CKD obvykle existuje přímý vztah [10]. Již od 3. stadia CKD je přeměna 25(OH)D na 1,25(OH)₂D (kalcitriol) porušena v důsledku sníženého vylučování fosfátů ledvinami a zvýšené koncentrace fibroblastového růstového faktoru 23 (fibroblast growth factor-23, FGF23), jež vedou k supresi aktivity CYP27B1 v ledvinách. Nižší koncentrace kalcitriolu (a snížené střevní vstřebávání kalcia) umožňuje nárůst koncentrace parathormonu (PTH), který stimuluje CYP27B1. Avšak přes zvyšující se koncentrace PTH v krevním oběhu má většina pacientů s CKD 3.–5. stadia nižší koncentrace kalcitriolu [11]. Před nedávným zjištěním o extrarenálních místech přeměny vitamínu D na kalcitriol a odbourávání kalcidiolu byl zájem o stav vitamínu D u pacientů s CKD malý. Nicméně zjištění, že tato autokrinní regulace se uplatňuje v buněčné signalizaci a proliferaci [12*], zvýšilo význam a zájem o substituci vitamínu D u CKD. Taková substituce by byla teoreticky vhodná nejen k poskytnutí substrátu pro konverzi na kalcitriol v ledvinách, který je rozhodující pro homeostázu kalcia a fosfátů nebo endokrinní funkce, ale i pro autokrinní funkce. K dispozici však máme pouze omezený počet RKS a většina z nich nehodnotila cílové parametry zaměřené na pacienty (tab. 1).

Tabulka 1 Cílové hodnocené parametry použité v randomizovaných kontrolovaných studiích u chronického onemocnění ledvin

Biochemické parametry	25D	1,25D	Intermediární parametry	25D	1,25D	Parametry zaměřené na pacienty	25D	1,25D
koncentrace 25(OH)D	+	+	cévní kalcifikace	-	-	progrese CKD	-	-
koncentrace 1,25(OH)D ₃	+	+	kostní histologie	-	-	QOL	-	-
kalcium	+	+	kostní hustota	-	-	zlomeniny	-	-
fosfor	+	+				mortalita	-	-
PTH	+	+				KVO	-	-
FGF23	-	-						
kostní alkalická fosfatáza	+	-						
kalcium/kreatinin v moči	-	+						
eGFR	-	-						
hemoglobin	-	-						

- žádná studie nezkoumala tento cílový parametr; + studie zkoumaly tento cílový parametr

1,25D – léčba kalcitriolem nebo analogy vitamínu D; 25D – léčba cholekalciferolem nebo ergokalciferolem; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – vypočítaná glomerulární filtrace; FGF23 (fibroblast growth factor-23) – fibroblastový růstový faktor 23; KVO – kardiovaskulární onemocnění; PTH – parathormon; QOL (quality of life) – kvalita života

Suplementace vitamínem D

Několik studií poukázalo na to, že u CKD jsou nedostatek nebo nedostatečnost vitamínu D v průřezových nebo prospektivních kohortových studiích nezávisle spojeny se zvýšenou mortalitou [13–15]. Bohužel nebyly provedeny žádné intervenční studie, které by zhodnotily nasycení vitamínem D a jeho účinky na cílové parametry zaměřené na pacienty – mortalitu nebo progresi CKD. Pokročilé stadium CKD je také spojováno se zvýšenou incidencí svalové slabosti, obratlových i jiných zlomenin a pádů; tyto příhody jsou tudíž dalšími vhodnými perspektivními cílovými parametry zaměřenými na pacienty. V kohortě 25 pacientů s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD) při použití ověřených dotazníků a testů korelovaly nízké koncentrace 25(OH)D se sníženou svalovou silou a zvýšeným rizikem pádů; ovšem u koncentrace 1,25(OH)D nebo PTH tato korelace pozorována nebyla [16]. Opět však nebyly provedeny žádné RKS u CKD. Dokonce i v obecné populaci jsou důkazy o vlivu nasycení 25(OH)D na četnost pádů rozporuplné. Metaanalýza o suplementaci vitamínem D zaznamenala příznivé účinky pouze při dávce 400 mezinárodních jednotek (international unit, IU) u mimoobratlových zlomenin a při dávce 700 IU u pádů [17,18]. Nicméně autoři nedávno zveřejněné RKS u 2 256 starších žen bydlících v komunitě, které po dobu 3–5 let užívaly cholekalciferol nebo placebo v roční dávce 500 000 IU, popisují významně vyšší riziko pádů a zlomenin u pacientek léčených pomocí 25(OH)D [19]. Posledně zmíněná studie vyvolává znepokojení o bezpečnosti dlouhodobé suplementace vysokými dávkami a vyzdvihuje důležitost RKS k vyhodnocení přínosů a rizik.

Neexistují ani RKS, jež by hodnotily účinky suplementace vitamínem D na intermediární nebo zástupné výsledné ukazatele, jako jsou cévní kalcifikace nebo kostní histologie u CKD, přestože v jedné průřezové studii u 210 pacientů s CKD byla při použití semikvantitativních měření nalezena spojitost mezi nízkými koncentracemi 25(OH)D a cévními kalcifikacemi [20]. Inzulinová rezistence je u pacientů s CKD spojena s nízkými koncentracemi 25(OH)D [21], patrně z důvodu vlivu vitamínu D na buňky pankrea-

tických ostrůvků. V nedávno zveřejněné studii u pacientů s CKD byla výkonnost při aerobním cvičení, jež je prognostickým markerem kardiovaskulárního onemocnění, nezávisle spojena s nedostatkem vitamínu D [22]. Nebyly však provedeny žádné léčebné studie hodnotící vliv suplementace 25(OH)D na tyto cílové parametry u pacientů s CKD, tudíž příčinnost nelze stanovit.

Většina cílových hodnocených parametrů u CKD má biochemický charakter. V metaanalýze, jež hodnotila observační studie a RKS, bylo při analýze samotných RKS (celkem 264 pacientů) zjištěno, že podávání vitamínu D vede ke zvýšení koncentrace 25(OH)D, ke snížení koncentrace PTH o 31,5 pg/ml [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): -57 až -6,1; 90 pacientů v pěti studiích] a že nezpůsobuje žádnou významnou změnu v koncentracích vápníku a fosforu [23**]. Avšak RKS jsou omezené. V největší z těchto RKS bylo 87 pacientů s CKD 2.–4. stadia randomizováno k podávání cholekalciferolu v dávce 5 000 IU/týden nebo v dávce 20 000 IU/týden po dobu 12 měsíců. Jak se očekávalo, při vyšší dávce koncentrace 25(OH)D stoupala; vzestup koncentrace 1,25(OH)D nebyl statisticky významný. Koncentrace PTH v obou skupinách poklesla, avšak rozdíl v PTH mezi oběma skupinami nebyl významný a tudíž nebyl závislý na dávce vitamínu D [24]. Chandra a spol. [25] randomizovali 20 pacientů k podávání vitamínu D nebo placebo po dobu 12 týdnů a našli nevýznamné změny v koncentracích PTH a 1,25(OH)D, přestože došlo k očekávanému a významnému vzestupu koncentrace 25(OH)D v léčebné větvi studie. V další RKS bylo 40 pacientů s CKD 3.–4. stadia randomizováno k podávání 300 000 IU cholekalciferolu nebo placebo v podobě jedné perorálně podané dávky; zlepšení koncentrací 25(OH)D a PTH bylo zaznamenáno již po jednom měsíci [26]. V RKS nebyly prokázány významné změny v kostní alkalické fosfatáze po suplementaci vitamínem D, jaké by se očekávaly v podmínkách suprese PTH [25,26].

Souhrnně lze říci, že valná většina pacientů s CKD trpí nedostatkem vitamínu D ve smyslu, jak je definována iniciativou K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) [27] nebo dokonce přísnějšími definicemi stanovenými

mi IOM [6]. Jak uvádějí nedávno zveřejněné doporučené postupy KDIGO pro klinickou praxi, nasycení na úroveň obecné populace může vést ke zlepšení kostního a minerálního metabolismu [3**]. Avšak toto doporučení je založeno na údajích z RKS provedených u obecné populace, jelikož neexistují RKS u pacientů s CKD, které by hodnotily cílové parametry zaměřené na pacienty, jako například zlomeniny. Co se týče mimokostních parametrů a parametrů minerálního metabolismu, intervenční studie u pacientů s CKD nejsou k dispozici a údaje z obecné populace jsou, jak uvádí přehled nových doporučení IOM, „rozporuplné, neprůkazné a nesplňují kritéria pro stanovení vztahu příčina–následek“ [28**]. Tudíž je zřejmé, že je nezbytné uskutečnit prospektivní RKS s cílovými parametry zaměřenými na pacienty.

Léčba kalcitriolem a analogy vitamínu D

Kalcitriol a jeho deriváty byly po mnoho let základem léčby sekundární hyperparatyreózy. Přes toto jejich dlouhodobé použití jsou údaje podporující účinnost této léčby chabé, kromě biochemických parametrů a omezených parametrů kostní histologie [4**].

V posledních 10 letech bylo provedeno mnoho observačních studií, které prokazují, že podávání kalcitriolu nebo analog vitamínu D dialyzovaným pacientům má příznivý vliv na jejich přežití (přehled v [29]). Navíc jedna observační studie u pacientů s CKD 3.–4. stadia prokázala spojitost mezi užíváním kalcitriolu a nižším rizikem progresse nemoci do ESRD a také vyšším přežitím [30]. Avšak tyto důležité výsledné ukazatele pacientů nezkoumala dosud žádná prospektivní studie. Podobně nebyly hodnoceny ani účinky kalcitriolu nebo analog vitamínu D v porovnání s placebem na zlomeniny, kvalitu života, hospitalizace, svalové funkce a pády.

Vzhledem k nedostatku studií s cílovými ukazateli zaměřenými na pacienty se musíme obrátit na studie s tzv. intermediárními nebo zástupnými cílovými parametry. Dřívější studie, uvedené podrobně v doporučeních KDIGO [3**], popsaly účinky analog vitamínu D na kostní biopsii, avšak tyto studie byly velmi malé. Pokud víme, od vydání doporučení nebyly zveřejněny žádné nové studie. Nejsou k dispozici ani žádné RKS o vlivu kalcitriolu nebo analog vitamínu D na cílové parametry související s cévními kalcifikacemi. Avšak autoři nedávno zveřejněné prospektivní kohortové studie hodnotili vztah mezi progresí kalcifikace aortálního oblouku hodnocené semikvantitativně na základě běžného rentgenového snímku hrudníku a předepsané dávky α -kalcidolu u 65 pacientů s ESRD po dobu dvou let. Zjistili, že pacientům, u nichž nedošlo k progresi aortální kalcifikace, byla podávána vyšší dávka α -kalcidolu [31].

V ledvinách je přítomen receptor pro vitamín D (VDR) a nedostatek vitamínu D je spojen s albuminurií [32–34], jež je prediktorem progresse onemocnění ledvin. U myši s vyřazeným genem *VDR* lze nalézt těžkou proteinurii, glomerulosklerózu a ztlušování bazální membrány, tyto změny jsou však při suplementaci kalcitriolem reverzibilní [35]. Podob-

ně vede podávání kalcitriolu potkanům s 5/6 nefrektomií ke zpětné úpravě změn glomerulů, hypertenze a proteinurie [36], pravděpodobně v důsledku down-regulace systému renin–angiotensin. Malé intervenční studie popsaly pokles albuminurie při podávání kalcitriolu nebo parikalcitolu [37–39]. V jedné dvojité zaslepené RKS bylo 61 pacientů s CKD 1.–4. stadia a proteinurií vyšší než 400 mg/24 h randomizováno k podávání parikalcitolu nebo placebo po dobu šesti měsíců a ve skupině nemocných léčených parikalcitolem byl prokázán významný pokles proteinurie [40]. Nověji byla provedena větší RKS u 281 pacientů s diabetem 2. typu s mikroalbuminurií (s průměrnou vypočítanou glomerulární filtrací 39–42 ml/min) léčených inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu nebo blokátorem receptoru pro angiotensin, v níž byli pacienti randomizováni k podávání placebo nebo parikalcitolu v dávce 1 μ g nebo 2 μ g denně (studie VITAL). Primární cílový parametr, tvořený změnou v poměru vyloučeného albuminu/kreatininu u placebové skupiny a u skupiny s kombinovanou léčbou, ukázal na tendenci k poklesu proteinurie, s –15% meziskupinovým rozdílem v porovnání s placebem (95% CI: –28 až 1; $p = 0,071$). Podávání parikalcitolu v denní dávce 2 μ g bylo spojeno s významným poklesem 24hodinové albuminurie; při dávce 1 mg za den nebyl tento účinek patrný [41**].

K dispozici je také několik omezených údajů o účinku vitamínu D na krevní tlak a funkci srdce. V jedné studii u starších pacientů bez známého CKD bylo popsáno, že podávání kalcia spolu s 800 IU cholekalciferolu za den po dobu osmi týdnů v porovnání s podáváním samotného kalcia vedlo k 9,3% poklesu systolického krevního tlaku [42]. Na druhé straně ve dvou RKS, v nichž byly zkoumány účinky parikalcitolu na albuminurii u pacientů s CKD, nebyla pozorována žádná změna krevního tlaku [38,41**]. V současné době probíhá multicentrická, dvojité zaslepená RKS s perorálním podáváním parikalcitolu pacientům s CKD 3.–4. stadia a s lehkou až středně těžkou hypertrofií levé srdeční komory, v níž byla za primární cílový parametr stanovena změna indexu hmotnosti levé komory po 48 týdnech léčby [43].

Kalcitriol a analoga vitamínu D byly schváleny americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, FDA) k léčbě sekundární hyperparatyreózy na základě placebem kontrolovaných studií, jak je uvedeno v doporučených postupech KDIGO a v Cochranových přehledech [3**,4**]. Avšak existuje pouze několik studií s přímým porovnáním kalcitriolu a analog, které většinou popisují pouze nepatrný rozdíl [3**,4**]. Od doby zveřejnění těchto rozsáhlých systematických přehledů byly provedeny další malé studie. Ve zkřížené studii u 59 hemodialyzovaných pacientů, jež byli po dobu 12 měsíců převedeni z kalcitriolu na parikalcitol, byly u pacientů se změněnou léčbou zjištěny významně nižší koncentrace Ca, Pi, a PTH [44]. V italské studii u 30 hemodialyzovaných pacientů bylo zjištěno, že změna léčby z kalcitriolu na parikalcitol vede k lepší odpovědi PTH u pacientů s menší velikostí příštítných tělísek, přestože četnost epizod hyperkalcémie a hyperfosfatémie nebyla ve skupině s kalcitriolem významně odlišná v porovnání se

skupinou s parikalcitolem [45]. V jiné RKS u 32 hemodialyzovaných pacientů nebyl prokázán žádný rozdíl v poklesu koncentrace PTH ani v sérových koncentracích Ca nebo Pi u pacientů randomizovaných k užívání kalcitriolu v porovnání s užíváním α -kalcidolu po dobu 24 týdnů [46]. Očekáváme výsledky větší RKS porovávající účinky α -kalcidolu a parikalcitolu na supresi PTH a riziko hyperfosfatémie a hyperkalcémie u 117 pacientů s ESRD [47].

Vitamin D oproti kalcitriolu nebo analogu

Doposud byla provedena pouze jedna RKS, v níž byl porovnáván vitamin D (cholecalciferol) s analogem (doxerkalciferolem) u 47 pacientů s CKD 3. a 4. stadia [48*]. V této pilotní studii trvající pouze 12 týdnů byla ve skupině léčené doxerkalciferolem pozorována významná suprese PTH, avšak nebyl zaznamenán rozdíl v koncentracích mezi touto skupinou a skupinou léčenou cholecalciferolem. Lze namítnout, že dialyzovaní pacienti vyžadují léčbu jak vitamínem D, tak i kalcitriolem nebo analogem k úpravě autokrinních i endokrinních funkcí [12*]. Nicméně toto tvrzení je třeba ještě prozkoumat.

Závěr

Přes historické a nepodložené důkazy o příznivém účinku snížení koncentrací PTH jsou bohužel v současné době k dispozici pouze omezené údaje prokazující příznivé účinky vitamínu D, kalcitriolu nebo jeho analog na tvrdé cílové klinické parametry. Tato skutečnost je shrnuta v doporučených postupech KDIGO [3**], jež také zdůrazňují nutnost dalšího výzkumu. Za poslední dva roky se objevilo pouze minimum nových údajů; v současnosti se tedy jako přijatelný léčebný cíl jeví úprava nedostatku 25(OH)D nebo použití kalcitriolu či jeho analog způsobem popsaným v doporučeních KDIGO CKD-MBD z roku 2009 [3**]. Nedostatek údajů by měl být výzvou pro všechny vědecké pracovníky v oblasti CKD-MBD ke zlepšení dostupnosti důkazů do budoucna.

Poděkování

Autoři děkují Catherine Matthews za její spolupráci při přípravě tohoto článku ke zveřejnění.

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 status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19:73–78.
- Článek popisuje použití metod ke stanovení stavu vitamínu D a původ normálních koncentrací.
2. Rosen CJ. Clinical practice vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364:248–254.
- Článek poskytuje hezký přehled studií a některých nejasných otázek. Krátké pojednání podávající celkový pohled na údaje, jež byly nedávno předmětem hodnocení na zasedání Lékařského institutu (IOM).

3. KDIGO. Clinical practice guidelines for the management of CKD-MBD. *Kidney Int* 2009; 76:S1–S130.
- Systematický přehled studií hodnotících léčbu vitamínem D u pacientů s CKD.
4. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, *et al.* Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4:CD008175.
- Systematický přehled studií hodnotících léčbu vitamínem D u pacientů s CKD.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266–281.
6. Academies IoMotN. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine of the National Academies; 2010.
7. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Intern Med* 2009; 169:626–632.
8. Bhan I, Burnett-Bowie SA, Ye J, *et al.* Clinical measures identify vitamin D deficiency in dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:460–467.
9. Toulouian R, Rao DS, Goggins M, *et al.* Seasonal variation of vitamin D in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 2010; 74:19–24.
10. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, *et al.* Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:1026–1033.
11. 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.
12. Jones G. Why dialysis patients need combination therapy with both cholecalciferol and a calcitriol analog? *Semin Dial* 2010; 23:239–243.
- Provokativní přehled/článek, jež rozšířil léčbu nedostatečnosti vitamínu D z hlediska endokrinních a autokrinních účinků.
13. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, *et al.* Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1128–1135.
14. 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.
15. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, *et al.* Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1004–1013.
16. Boudville N, Inderjeeth C, Elder GJ, Glendenning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:299–304.
17. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339:843–846.
18. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, *et al.* Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169:551–561.
19. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, *et al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:1815–1822.
20. Garcia-Canton C, Bosch E, Auyanar I, *et al.* 25 Hydroxyvitamin D levels and cardiovascular risk in a cohort of patients with advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* 2010; 30:435–442.
21. Stefkova K, Spustova V, Krivosikova Z, *et al.* Insulin resistance and vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease stage 2–3. *Physiol Res* 2011; 60:149–155.
22. Petchey WG, Howden EJ, Johnson DW, *et al.* Cardiorespiratory fitness is independently associated with 25-hydroxyvitamin D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:512–518.
23. Kandula P, Dobre M, Schold JD, *et al.* Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:50–62.
- Metaanalýza studií o léčbě vitamínem D u pacientů s CKD.
24. Oksa A, Spustova V, Krivosikova Z, *et al.* Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31:322–329.
25. Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, *et al.* Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocr Pract* 2008; 14:10–17.
26. Dogan E, Erkok R, Sayarlioglu H, *et al.* Effect of depot oral cholecalciferol treatment on secondary hyperparathyroidism in stage 3 and stage 4 chronic kidney diseases patients. *Ren Fail* 2008; 30:407–410.
27. K/DOQI NKF. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:S1–S201.
28. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, *et al.* The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53–58.
- Stručný souhrn nedávno zveřejněných doporučení Lékařského institutu (IOM) týkajících se příjmu vitamínu D a příměřených koncentrací.
29. Moe SM. Vitamin D, cardiovascular disease, and survival in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (Suppl 2):V95–V99.
30. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, *et al.* Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1613–1619.
31. Ogawa T, Ishida H, Akamatsu M, *et al.* Relation of oral 1 α -hydroxy vitamin D3 to the progression of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *Heart Vessels* 2010; 25:1–6.
32. 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.
33. Inukai T, Fujiwara Y, Tayama K, *et al.* Alterations in serum levels of 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ and osteocalcin in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 38:53–59.

34. Verrotti A, Basciani F, Carle F, *et al.* Calcium metabolism in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus without and with persistent microalbuminuria. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:198–202.
35. Zhang Z, Sun L, Wang Y, *et al.* Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73:163–171.
36. 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.
37. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, *et al.* Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:724–731.
38. 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.
39. Agarwal R, Acharya M, Tian J, *et al.* Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68:2823–2828.
40. 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.
41. 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.
- Rozsáhlá RKS hodnotící účinky parikalcitolu na albuminurii u pacientů s CKD v porovnání s placebem.
42. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, *et al.* Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1633–1637.
43. 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.
44. Mittman N, Desiraju B, Meyer KB, *et al.* Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study. *Kidney Int Suppl* 2010; S33–S36.
45. Vulpio C, Maresca G, Distasio E, *et al.* Switch from calcitriol to paricalcitol in secondary hyperparathyroidism of hemodialysis patients: responsiveness is related to parathyroid gland size. *Hemodial Int* 2011 [publikace elektronické verze před tiskem].
46. Kiattisunthorn K, Moe SM. Chronic kidney disease–mineral bone disorder (CKD–MBD). *Int Bone Miner Soc IBMS-BoneKey* 2010; 7.
47. Hansen D, Brandt L, Rasmussen K. Treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients: a randomised clinical trial comparing paricalcitol and alfacalcidol. *BMC Nephrol* 2009; 10:28.
48. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE, *et al.* A randomized trial of cholecalciferol versus doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:299–306.
- Malá pilotní studie, která přímo porovnávala 25(OH)D a analogon v léčbě sekundární hyperparatyreózy.

Jakými důkazy je podložena cílová hodnota krevního tlaku u chronického onemocnění ledvin?

Rajiv Agarwal

Indiana University School of Medicine and Richard L. Roudebush Veterans Administration Medical Center, Indianapolis, Indiana, USA

Adresa pro korespondenci: Rajiv Agarwal, MD, Professor of Medicine, Indiana University and VAMC, 1481 West 10th Street, Indianapolis, IN 46202, USA
E-mail: ragarwal@iupui.edu

Blood pressure goal in chronic kidney disease: what is the evidence?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2011; 20:229–232
© 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Většina doporučených postupů pro péči o pacienty s chronickým onemocněním ledvin (CKD) definuje cílovou hodnotu krevního tlaku (TK) měřeného vsedě v ordinaci lékaře jako hodnotu nižší než 130/80 mm Hg. Tento přehledový článek se zabývá důkazy podporujícími toto doporučení.

Nové poznatky

Nejpřesvědčivější důkazy pro určitou cílovou hodnotu TK u pacientů s CKD pocházejí z randomizovaných studií. Prospektivní hodnocení cílové hodnoty TK provedly pouze tři studie. Tyto studie byly cíleně provedeny u pacientů s CKD a poukázaly na to, že cílová hodnota nižší než 130/80 mm Hg v porovnání s méně razantní cílovou hodnotou nejenže nevede k záchraně života, ale nemá ani ochranný vliv na ledviny nebo na kardiovaskulární systém.

Souhrn

U většiny pacientů s CKD je dosažení hodnoty TK nižší než 140/90 mm Hg odůvodněné. Razantnější snižování TK není v současnosti podloženo důkazy. Přestože obecně je kontrola hypertenze důležitá, její léčba by měla být individualizovaná. Vhodnou metodou pro tento individuální přístup představuje domácí měření TK, jež může být využito jak při diagnostice, tak při monitorování i léčbě hypertenze.

Klíčová slova

ambulantní monitorování krevního tlaku, domácí měření krevního tlaku, hypertenze, chronické onemocnění ledvin, léčba

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) se stalo významným zdravotním problémem dnešní populace. Zatímco toto onemocnění je při závažném poškození spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD), přibývá důkazů o tom, že CKD je markerem zvýšeného kardiovaskulárního rizika již při mírném poškození ledvin. Snižováním krevního tlaku (TK) lze dosáhnout významného poklesu kardiovaskulárního rizika. Metaanalýzy naznačují, že u pacientů s esenciální hypertenzí a s lehkým kardiovaskulárním onemocněním může snížení běžné hodnoty TK o 20/10 mm Hg způsobit pokles rizika mozkových příhod a srdečního selhání o polovinu. U pacientů s CKD však podobně přesvědčivé důkazy chybějí. Předmětem tohoto přehledového článku je otázka, do jaké míry by měl být TK snižován a jaké jsou důkazy podporující toto doporučení.

Přehled důkazů

U pacientů s CKD byly provedeny alespoň tři studie zabývající se cílovou hodnotou TK, na kterou by měl být

snížen u těchto pacientů. Ačkoli důkazy svědčí o tom, že úprava TK je pro léčbu CKD důležitá, existuje jen málo důkazů podporujících snížení TK pod hodnotu 130/80 mm Hg u všech osob s CKD. Proč tedy současná doporučení nabádají k razantnějšímu snižování TK? Doporučení vycházejí ze souhrnných důkazů, jež zahrnují i méně kvalitní studie, jako jsou observační studie a *post hoc* (dodatečné) analýzy studií. Na rozdíl od randomizovaných kontrolovaných studií poskytují observační studie a *post hoc* analýzy studií, které zkoumají určitá léčiva u pacientů s CKD (jako jsou např. blokátory receptoru pro angiotensin), méně hodnotné důkazy pro doporučení cílové hodnoty TK.

Rozdíl mezi těmito dvěma typy studií je důležitý. Observační studie nebo *post hoc* analýzy randomizovaných studií jsou schopny hodnotit pouze dosaženou hodnotu TK, kdežto randomizované klinické studie umožňují specificky porovnat dvě nebo i více cílových hodnot TK. Dosažení nižší hodnoty TK může být v určitých případech zapříčiněno i charakteristikou hodnocených pacientů. Pacienti s obtížně léčitelnou hypertenzí mohou trpět závažnější formou onemocnění nebo neužívají doporučenou léčbu, a proto se u nich vyskytují kardiovaskulární příhody. Ve studiích

hodnotících TK na základě dosažené hodnoty TK (místo hodnoty cílové) nelze prokázat kauzalitu a tyto studie by neměly být používány při vytváření doporučení pro cílovou hodnotu TK.

Tři prospektivní randomizované multicentrické studie hodnotily, do jaké míry by měl být TK u pacientů s CKD snížen. Šlo o tyto studie: MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [1], AASK (African American Study of Kidney Disease) [2] a REIN-2 (Blood-pressure Control for Renoprotection in Patients with Non-diabetic Chronic Renal Disease) [3]. Tyto studie jsou podrobněji popsány níže.

Studie MDRD

Studie MDRD byla randomizovanou kontrolovanou studií s faktoriálním uspořádáním 2×2 , která hodnotila vliv diety a hodnot TK u 840 pacientů s různými typy CKD [1]. Byly provedeny dvě studie stratifikované na základě výchozí hodnoty glomerulární filtrace (glomerular filtration rate, GFR). V první studii bylo celkem 585 pacientů s GFR 25–55 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu, kteří byli randomizováni buď k dietě s normálním obsahem bílkovin, nebo k nízkoproteinové dietě a dále do skupin buď s normálním TK, nebo s nízkým TK. Je třeba poznamenat, že randomizace k určitému cílovému TK nebyla založena na hodnotě systolického nebo diastolického TK, nýbrž na hodnotě středního arteriálního tlaku, a to 107 mm Hg nebo 92 mm Hg. Tyto hodnoty zhruba odpovídají TK 140/90 mm Hg, resp. 125/75 mm Hg. Ve druhé studii bylo 255 pacientů s GFR 13–24 ml/min/1,73 m² randomizováno buď k nízkoproteinové dietě, nebo k přísné nízkoproteinové dietě se suplementací ketokyselinami a aminokyselinami a dále do skupin buď s normálním TK, nebo s nízkým TK (stejně hodnoty jako v první studii). Délka doby sledování byla naplánována na 18–45 měsíců, s pravidelným měsíčním hodnocením stavu pacientů. Průměrná doba sledování činila 2,2 roku.

Z hlediska progresu CKD a výskytu kardiovaskulárních příhod byly obě studie negativní. V první studii se předpokládaný pokles GFR ve třetím roce významně nelišil mezi jednotlivými skupinami podle typu diety nebo podle TK. Ve skupině s nízkým TK došlo v průběhu prvních čtyř měsíců po randomizaci v porovnání se skupinou s normálním TK k rychlejšímu poklesu GFR a posléze následoval pokles pomalejší. Nebyl však zaznamenán pozdější nástup ESRD ani pozdější úmrtí.

V *post hoc* analýzách obou studií byl u pacientů randomizovaných do skupiny s nízkým TK, kteří měli také výraznější výchozí proteinurii, pozorován významně pozvolnější pokles GFR. Tato zjištění vedla komisi Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-6) k vydání doporučení cílové hodnoty TK nižší než 125/75 mm Hg u pacientů s CKD s proteinurií nižší než 1 g/den. Nicméně vzhledem k *post hoc* charakteru důkazů byla tato doporučení z JNC-7 odstraněna.

Klíčové body

- Současné důkazy podporující snížení TK pod hodnotu 130/80 mm Hg u pacientů s CKD nejsou dostatečné. Snížení TK pod 140/90 mm Hg je však odůvodněné.
- Pacienti s CKD často trpí maskovanou hypertenzí a hypertenzí bílého pláště. Z tohoto důvodu se pro diagnostiku a vedení léčby hypertenze doporučuje domácí měření TK.
- Pokud se k vedení léčby pacientů s CKD používá domácí měření TK, měla by být cílová hodnota TK – stejně jako u pacientů bez CKD – o 5 mm Hg nižší než klinicky zjištěná hodnota TK.

Studie AASK

Ve studii AASK byl porovnán vliv dvou hodnot TK a tří skupin antihypertenziv na pokles GFR u hypertenze [2]. K randomizaci 1 094 Afroameričanů ve věku 18–70 let s hypertenzním onemocněním ledvin a s hodnotou GFR 20–65 ml/min/1,73 m² z 21 klinických pracovišť po celých USA bylo použito faktoriální uspořádání studie 3×2 . Účastníci studie byli randomizováni k jedné ze dvou cílových hodnot TK, a to buď 102–107 mm Hg (normální TK; $n = 554$), nebo 92 mm Hg a méně (nižší TK; $n = 540$) a dále k zahajovací léčbě buď beta-blokátorem (metoprolol 50–200 mg/den; $n = 441$), nebo inhibitorem angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) (ramipril 2,5–10 mg/den; $n = 436$), nebo dihydropyridinovým blokátorem kalciových kanálů (amlodipin 5–10 mg/den; $n = 217$). K dosažení vytyčených cílových hodnot TK byla přidávána otevřená léčiva. Účastníci studie byli sledováni po dobu 3–6,4 roku. Hlavními výslednými ukazateli byly míra změny GFR (sklon křivky GFR) a sloučený sledovaný klinický parametr sestávající ze snížení GFR o 50 % nebo více (nebo 25 ml/min/1,73 m²) v porovnání s výchozí hodnotou, z ESRD či úmrtí. Byla provedena tři porovnání primární léčby: nižší cílová hodnota TK oproti normální cílové hodnotě, ramipril oproti metoprololu a amlodipin oproti metoprololu. Průměrná dosažená hodnota TK [směrodatná odchylka (standard deviation, SD)] činila ve skupině s nižším TK 128/78 (12/8) mm Hg a ve skupině s normálním TK 141/85 (12/7) mm Hg. Průměrný pokles křivky [standardní chyba (standard error, SE)] GFR od počátku po dobu čtyř let se významně nelišil mezi skupinou s nižším TK [–2,21 (0,17) ml/min/1,73 m² za rok] a skupinou s normálním TK [–1,95 (0,17) ml/min/1,73 m² za rok; $p = 0,24$] a nižší cílová hodnota TK nevedla k významnému poklesu míry sloučeného sledovaného klinického parametru [snížení rizika ve skupině s nižším TK = 2 %; 95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): –22 % až 21 %; $p = 0,85$]. Při použití nižší cílové hodnoty TK tedy nebyl pozorován žádný dodatečný přínos pro zpomalení progresu hypertenzní nefrosklerózy.

Studie REIN-2

Studie REIN-2 zkoumala vliv razantního přístupu úpravy TK na rozvoj ESRD oproti přístupu konvenčnímu [3]. Účastníky studie byli pacienti s nediabetickými nefropatiemi s proteinurií léčení inhibitorem ACE ramiprilem (2,5–5 mg/den). Pacienti byli randomizováni buď ke konvenční úpravě TK (diastolický TK < 90 mm Hg; $n = 169$), nebo k razantnějšímu snížení TK (systolický/diastolický TK < 130/80 mm Hg; $n = 169$). Pro dosažení cílové hodnoty TK při razantnějším přístupu byla pacientům podávána přídatná léčba dihydropyridinovým blokátorem kalciových kanálů felodipinem (5–10 mg/den). Primárním sledovaným parametrem byla doba do rozvoje ESRD v průběhu 36měsíčního sledování a byla provedena analýza podle léčebného záměru (intention-to-treat). Z celkového počtu 338 randomizovaných pacientů celkem tři osoby (dvě přiřazené k razantnímu přístupu a jedna přiřazená k tradičnímu přístupu úpravy TK) nikdy neužily hodnocenou léčbu a byly ze studie vyloučeny. V průběhu sledování v délce s mediánem 19 měsíců [interkvartilové rozmezí (interquartile range, IQR): 12–35] došlo k rozvoji ESRD celkem u 38/167 (23 %) pacientů přiřazených k razantnímu postupu úpravy TK a u 34/168 (20 %) pacientů přiřazených ke konvenční úpravě TK [poměr rizik (hazard ratio, HR): 1,00 (95% CI: 0,61–1,64); $p = 0,99$]. Studie byla předčasně ukončena pro bezvýslednost. U pacientů s nediabetickými proteinurickými nefropatiemi léčených primárně inhibitory ACE neznamenal další snížení TK pomocí felodipinu žádný dodatečný přínos.

Mělo by být při klinickém rozhodování přihlíženo také k míře proteinurie? Doporučené postupy sestavené komisí JNC-6 doporučovaly u pacientů s CKD a s proteinurií vyšší než 1 g/den snížit TK pod hodnotu 125/75 mm Hg [4]. Toto doporučení bylo založeno na *post hoc* analýze studie MDRD, která poukázala na skutečnost, že u pacientů s proteinurií vyšší než 1 g/den došlo při úpravě TK pod hodnotu 107 mm Hg k větší progresi CKD, než tomu bylo při snížení TK pod hodnotu 92 mm Hg [5]. Vzhledem k *post hoc* charakteru analýzy byla tato doporučení založená na proteinurii z doporučených postupů JNC-7 odstraněna [6]. Dosud žádná studie *a priori* nezkoumala teorii, že by u pacientů se zjevnou proteinurií vedla randomizace pro TK nižší než 130/80 mm Hg nebo pro TK vyšší než 130/80 mm Hg k významnějšímu poklesu ESRD, mortality nebo kardiovaskulárních příhod.

Kromě toho, že ve studiích AASK, MDRD a REIN-2 nebyly prokázány protektivní účinky na ledviny, byly tyto studie pozoruhodné i tím, že u osob s CKD [1–3] nebyl prokázán protektivní vliv ani na kardiovaskulární systém. Ve skutečnosti žádná studie u pacientů s CKD neprokázala, že by cílová hodnota TK nižší než 130/80 mm Hg vedla k záchraně života, ledvin nebo ke snížení četnosti kardiovaskulárních příhod.

Na nebezpečí snižování TK pod hodnotu 130/80 mm Hg poukazuje několik dalších skutečností. Za prvé, mnoho pacientů trpí přidruženými onemocněními, k nimž patří hyper-

tenze, diabetes mellitus, obezita, spánková apnoe, aterosklerotické onemocnění periferního, koronárního, mozkového a renálního cévního řečiště, infarkt myokardu, mozková příhoda a srdeční selhání. Diabetickou nefropatii často komplikuje autonomní neuropatie. Tomu odpovídá i obtížnost vedení léčby u těchto pacientů. Zvýšená tuhost tepen a autonomní neuropatie mohou v případě razantního snížení TK vést k příznakům ortostatické hypotenze. Tento stav může způsobit orgánovou hypoperfuzi a také vést k nedodržování předepsané léčby pacientem. Za druhé, neexistují údaje podporující tvrzení, že u pacientů s CKD 5. stadia by měl být TK snížen pod hodnotu 130/80 mm Hg [7]. U těchto osob nebyly provedeny žádné studie, ve kterých by se TK snižoval na dvě různé cílové hodnoty. Přestože výsledky metaanalýz naznačují, že antihypertenzní léčba může mít příznivý vliv na snížení četnosti kardiovaskulárních příhod, není definována žádná pevná cílová hodnota, na kterou by se měl TK snižovat [8,9]. Za třetí, běžným jevem je hypertenze bílého pláště, jejíž léčba nemusí být účinná. Hypertenzi bílého pláště mělo přibližně 20 % osob s CKD zahrnutých do metaanalýzy [10**]. Pokud je u těchto pacientů TK snižován příliš razantně, mohou se u nich projevit projevy a příznaky orgánové hypoperfuze. Kromě toho v domácím prostředí může mít mnoho pacientů s CKD ve skutečnosti normální TK, na druhé straně se však odhaduje, že 5–10 % osob s CKD má maskovanou hypertenzi [10**]. Pokud by se měření TK provádělo pouze v ordinacích, hypertenze u těchto pacientů by zůstala úplně nepovšimnuta. U posledně jmenované skupiny pacientů se ve zvýšené míře vyskytují kardiovaskulární příhody a častěji u nich také dochází k progresi do dialyzační léčby [11,12].

Konkrétní uplatnění a cílové hodnoty TK měřeného doma nejsou v současné době jasně definovány, nicméně studie vypadají slibně. Kupříkladu v jedné randomizované studii s dialyzovanými pacienty byli pacienti léčení na základě TK měřeného buď doma, nebo na dialyzačním středisku [13]. Po šesti měsících bylo při ambulantním monitorování TK pozorováno zlepšení pouze u pacientů, kteří podstoupili domácí měření TK. Tyto údaje naznačují, že domácí měření TK může být pro zajištění kontroly hypertenze přínosnější.

Závěr

U pacientů s CKD není k dispozici dostatečné množství důkazů pro tvrzení, že cílová hodnota TK nižší než 130/80 mm Hg vede k záchraně života, funkce ledvin nebo ke snížení četnosti kardiovaskulárních příhod. Kontrola TK je každopádně důležitá. Proto by měl být TK upravován – stejně jako u obecné populace – na hodnotu nižší než 140/90 mm Hg. Jako slibná se jeví individualizovaná léčba hypertenze za použití domácího měření TK [14].

Poděkování

Současná studie je podpořena grantem z VA Merit Review a NIH 5RO1-062030-07.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877–884.
2. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, *et al.* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288:2421–2431.
3. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, *et al.* Blood-pressure Control for Renoprotection in Patients with Non-diabetic Chronic Renal Disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939–946.
4. Anonymous: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication 1997; No. 98-4080:1–68.
5. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, *et al.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123:754–762.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *J Am Med Assoc* 2003; 289:2560–2572.
7. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients: past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67:1–13.
8. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009; 53:860–866.
9. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, *et al.* Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1009–1015.
10. Bangash F, Agarwal R. Masked hypertension and white-coat hypertension in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:656–664.
- U pacientů s CKD jsou běžným jevem hypertenze bílého pláště a maskovaná hypertenze.
11. Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26:503–510.
12. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:406–411.
13. da Silva GV, de BS, Abensur H, *et al.* Home blood pressure monitoring in blood pressure control among haemodialysis patients: an open randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3805–3811.
- V porovnání s léčbou vedenou na základě TK měřeného na dialyzačním středisku vedla antihypertenzní léčba podávaná na základě domácího měření TK v randomizované studii k významnějšímu zlepšení hodnoty ambulantně monitorovaného TK po šesti měsících.
14. Agarwal R. Managing hypertension using home blood pressure monitoring among haemodialysis.



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 tobolky, Zemplar 2 µg tobolky, Zemplar 4 µg tobolky

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., Hladovka 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

Reference: SPC přípravku Zemplar

Abbott
A Promise for Life