

Current Opinion in
**Nephrology
and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktor:

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins

 MEDICAL TRIBUNE CZ

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in

Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 25 Domácí měření a ambulantní monitorování krevního tlaku u chronického onemocnění ledvin**
Rajiv Agarwal
- 31 Úloha hypoxie, zvýšené spotřeby kyslíku a faktoru 1 α indukovaného hypoxií v progresi chronického onemocnění ledvin**
Tetsuhiro Tanaka a Masaomi Nangaku
- 38 Diagnostika chronického onemocnění ledvin**
Richard J. Glassock a Christopher Winearls
- 44 Kyselina močová – nový mediátor a ukazatel rizika chronického onemocnění ledvin?**
Daniel I. Feig

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2010 Lippincott Williams & Wilkins
<http://journals.lww.com/co-nephrolhypertens>

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: doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Vydavatel: MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o., Na Moráni 5, 128 00 Praha 2
IČ: 26158299; tel.: 224 910 766, fax: 224 922 436; e-mail: lipovskak@tribune.cz, www.tribune.cz

Datum vydání: červen 2010

Periodicita: třikrát ročně

Redakce: Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: David Weil

Tisk: TISKÁRNA REPROPRINT, s.r.o.

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 kopií jakéhokoli článku nebo jeho částí 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 Abbott Laboratories neodpovídá za jejich obsah.

© 2010 MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.

ISSN 1802-3827

Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Domácí měření a ambulantní monitorování krevního tlaku u chronického onemocnění ledvin

Rajiv Agarwal

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

Adresa pro korespondenci: Rajiv Agarwal, MD, Professor of Medicine, Division of Nephrology, Department of Medicine, Indiana University School of Medicine and Richard L. Roudebush VA Medical Center, 1481 West 10th Street, 111N, Indianapolis, IN 46202, USA
E-mail: ragarwal@iupui.edu

Home and ambulatory blood pressure monitoring in chronic kidney disease
Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18:507–512
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Stanovení diagnózy hypertenze a hodnocení účinnosti léčby pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) je sice založeno na měření krevního tlaku (TK) v klinických podmínkách, v poslední době se ovšem ukazuje, že rovnocennou alternativou může být domácí měření a ambulantní monitorování TK. Cílem tohoto přehledového článku je zhodnotit nové trendy v měření TK mimo ordinaci při sledování pacientů s CKD včetně hemodialyzovaných.

Nové poznatky

U pacientů s CKD, kteří ještě nejsou léčeni dialýzou, je často obtížné dosáhnout uspokojivé kontroly hypertenze, mimo jiné zvláště z důvodu přítomnosti tzv. hypertenze bílého pláště. Asi u 8 % pacientů se vyskytuje maskovaná hypertenze. Na druhé straně v počátečních fázích CKD nedochází k poklesu TK při ambulantním monitorování, ale CKD ani nemusí být nutně nezávisle spojeno s terminálním selháním ledvin. U pacientů s CKD a u pacientů léčených hemodialýzou hodnoty TK získané měřením mimo ambulanci lépe předpovídají konečné orgánové poškození a mortalitu. Analýza záznamů ambulantního monitorování TK ukázala, že zvýšený TK je u těchto pacientů spojen s vyšší tuhostí tepen a pomalejším vzestupem TK mezi dialýzami s objemovým přetížením.

Souhrn

Podle doporučení je u pacientů s CKD optimální stanovit diagnózu a hodnotit účinnost léčby hypertenze na základě domácího měření či ambulantního monitorování TK.

Klíčová slova

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

Úvod

Kontrola krevního tlaku (TK) je u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) považována za základní opatření v prevenci progresu CKD do terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) a ve snižování četnosti výskytu kardiovaskulárních příhod. Hodnoty TK měřené v ambulanci tvoří základ diagnózy a hodnocení účinnosti léčby hypertenze; současná doporučení navrhují cílovou hodnotu TK pacientů s CKD pod 130/80 mm Hg, což je o 10 mm Hg méně než u pacientů s esenciální hypertenzí [1]. Přes přísnější doporučené cílové hodnoty TK je procento pacientů s dosaženými cílovými hodnotami TK v USA [2–4] i v Evropě [5] nízké. V nedávno publikované studii dosáhlo cílové kontroly TK pouze 13,2 % ze sledovaných 10 813 účastníků [4]. Nedostatečná kontrola TK se většinou týká vysokého systolického krevního tlaku (STK), a to častěji u nemocných černošského etni-

ka, u starších osob či u pacientů s albuminurií [3]. U účastníků průzkumu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006) s CKD ve 3.–4. stadiu bylo i přes zlepšení kontroly TK dosaženo nižší míry zlepšení kontroly TK v průběhu let [6**]. Tento nepříznivý výsledek je možno alespoň zčásti přičíst suboptimální léčbě. Například dvojkombinací či multikombinací antihypertenziv bylo léčeno pouze 25 % pacientů a léky inhibující systém renin-angiotensin-aldosteron užívalo pouze 24,2 % pacientů. Ačkoli na účinnosti léčby se významně podílí objemové přetížení [7], bylo diuretika léčeno pouze 18,5 % pacientů. Jinou příčinou zdánlivě špatné kontroly TK u pacientů s CKD může být ale také vysoká prevalence tzv. hypertenze bílého pláště.

Nyní je dobře známo, že měření TK mimo ordinace lékařů přináší lepší prognostické informace než měření TK v ordinacích [8**]. Cílem tohoto přehledového článku je probrat nedávný pokrok v domácím měření a v ambulantním monitorování TK při sledování pacientů s CKD.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin dosud neléčení dialýzou

Na základě hodnot TK měřených v ambulanci lékaře nejsme schopni diagnostikovat hypertenzi bílého pláště ani maskovanou hypertenzi. Hypertenze bílého pláště je definována jako dobrá kontrola TK zjištěná při domácím měření a zároveň vysoké hodnoty TK měřeného v ordinaci. Opačným fenoménem je maskovaná hypertenze, kdy v ordinaci měříme hodnoty normální, nicméně při domácím měření TK se opakovaně zjišťují vysoké hodnoty TK.

Na základě domácího měření TK jsme schopni diagnostikovat hypertenzi lépe než na základě měření prováděných v ordinaci. V porovnání s referenčními standardy ambulantního monitorování TK (AMTK) u pacientů s CKD je domácí měření TK diagnosticky významnější než rutinní či standardní měření TK v ordinaci [9]. Analýza získané křivky z údajů diagnostického testu ukazuje větší plochu pod křivkou (area under the curve, AUC) v porovnání s hodnotami měřenými v ambulanci. Jeden týden doma měřených průměrných hodnot TK nad 140/80 mm Hg je spojen s hodnotami TK měřenými v období bdělosti v rámci AMTK nad 130/80, což jsou u pacientů s CKD již hodnoty považované za hypertenzi. Tyto prahové hodnoty STK a diastolického krevního tlaku (DTK) mají senzitivitu a specifitu vyšší než 80 %, a proto je lze používat při klinickém rozhodování.

Při použití standardizovaných metod měření TK je prevalence hypertenze bílého pláště u většiny starších mužů s CKD vysoká – až kolem 30 %, což odpovídá hodnotám vyskytujícím se v obecné populaci [9]. Celková prevalence maskované hypertenze při měření v ambulanci byla 26–29 %, ale při měření doma pouze 13 % [9]. V rozsáhlé italské studii s 290 pacienty s CKD byla prevalence hypertenze bílého pláště zjištěna u 31,7 % účastníků, přičemž tito pacienti měli méně často proteinurii a hypertrofii levé srdeční komory [10]. Maskovaná hypertenze byla přítomna u 5,9 % pacientů [10]. U pacientů s diabetes mellitus a albuminurií je dokumentovaná prevalence hypertenze bílého pláště 9 % [11], u dětí s CKD až kolem 23 % [12]. Metaanalýza prokázala u pacientů s CKD celkovou prevalenci hypertenze bílého pláště 18,3 % a maskované hypertenze 8,3 % [13]. Osoby s maskovanou hypertenzí tvořily alarmujících 40,4 % pacientů, pokud bereme v úvahu pouze osoby s normotenzí či s dobře kontrolovanou, náležitě léčenou hypertenzí podle měření v ambulanci. Naopak u pacientů, u kterých se na základě měření TK v ambulanci uvažovalo jako o hypertonicích, byla při domácím měření až v 30 % přítomna normotenze. Prevalence maskované hypertenze či hypertenze bílého pláště byla závislá na definici těchto stavů. Například v průřezové analýze studie African-American Study of Kidney Disease Cohort Study bylo při použití definice hypertenze z ambulantního měření TK, podle které bylo mnoho pacientů hodnoceno jako hypertonicích, zjištěno, že mezi 377 (61 %) ze 617 účastníků s dobře kontrolovaným TK podle měření v ordinaci mělo maskovanou hypertenzi alarmujících 70 % [14]. S přihlédnutím k výše uvedeným sku-

tečnostem jsou následující závěry racionální: a) měření TK v klinické praxi představuje nekomplexní a potenciálně zavádějící hodnocení tíže hypertenze, a proto by mělo být rutinně používáno domácí měření TK; b) vzhledem k tomu, že hypertenzi bílého pláště má v porovnání s maskovanou hypertenzí více pacientů, je prevalence špatně kontrolované hypertenze pravděpodobně menší, než se v současné době odhaduje. Nicméně tyto závěry závisejí na definici hypertenze používané pro měření mimo ordinaci, což vyvolává jasnou potřebu standardizace definice hypertenze na základě měření TK mimo ordinaci.

Definici hypertenze pro měření TK mimo ordinaci je možno vyvodit na základě 24hodinového ambulantního monitorování TK provedeného u 5 682 účastníků prospektivní populační studie v Dánsku, Belgii, Japonsku a Švédsku [15]. V této studii bylo počítáno 10leté kardiovaskulární riziko hodnot ambulantního TK a kladeno do souvislosti s optimálním TK (120/80 mm Hg), normálním TK (130/85 mm Hg) či vysokým TK (140/90 mm Hg) měřeným v ordinaci. Po mnohorozměrné korekci byla stanovena přibližná prahová hodnota pro normální TK měřený mimo ordinaci na 125/75 mm Hg za 24 hodin, 130/85 mm Hg pro denní dobu a 110/70 mm Hg pro noční dobu. Ačkoli tyto hodnoty nebyly ověřeny u pacientů s CKD, mohou patrně sloužit jako racionální definice hypertenze na základě TK měřeného mimo ordinaci i u těchto pacientů.

Hodnoty TK pacientů s CKD měřeného mimo ordinaci jsou významně svázány s poškozením cílových orgánů. Například ve studii African-American Study of Kidney Disease Cohort Study nezávisle korelovaly vyšší průměrné hodnoty denního a nočního AMTK s hypertrofií levé komory zjištěnou echokardiograficky [16]. V dalších analýzách této kohorty se ukázalo, že v porovnání s jedinci, kteří mají podle měření mimo ordinaci dobře kontrolovaný TK nebo hypertenzi bílého pláště, bylo postižení cílových orgánů (proteinurie a hypertrofie levé komory) častější u těch osob, které měly vyšší noční TK, maskovanou hypertenzi či trvalou hypertenzi [14]. V dalších studiích [17,18] u pacientů s diabetem 1. typu noční TK přímo koreloval se strukturálními změnami nalezenými v biopsiích ledvin. Agarwal a Andersen [19–21] v průřezové analýze pozorovali, že proteinurie nejsilněji koreluje s hodnotou STK měřenou jakoukoli metodou (rutinním či standardizovaným měřením v ordinaci, domácím měřením TK nebo AMTK). Korelace byla nejméně těsná u rutinního měření, těsnější u standardizovaného měření a nejtěsnější u AMTK či doma měřeného TK. Další menší průřezové studie prokázaly silnou vazbu mezi AMTK s hypertrofií levé komory u dětí s CKD [22], u osob s normotenzí trpících autosomálně dominantní polycystickou nemocí ledvin [23] a u dospělých jedinců s CKD bez přítomnosti diabetu či kardiovaskulárního onemocnění [24].

Měření prováděná mimo ordinaci mají také větší prognostickou hodnotu než měření v ordinaci. Rave a spol. [25] sledovali 77 pacientů s diabetem 1. typu a s nefropatií a zjistili, že po průměrné době sledování šest let je nejsilnějším prediktorem poklesu glomerulární filtrace (GF) hodnota TK

zjištěná při sebemonitorování (selfmonitoringu) v porovnání s hodnotou zjištěnou v ordinaci. V longitudinální studii [26] u pacientů s diabetem 1. typu zapříčinil vzestup nočního STK o 5 mm Hg zvýšení rizika rozvoje mikroalbuminurie o 44 %, což nebylo pozorováno v případě hodnot TK měřených v ordinaci. Agarwal a Andersen [19] porovnávali prognostickou hodnotu domácího měření TK s hodnotou klinického TK (tři měření za den v průběhu jednoho týdne) v kohortě 217 převážně starších mužů s CKD. Podle této studie se jako významnější ukázaly hodnoty doma měřeného TK v porovnání s TK měřeným v ordinaci a dokonce předpovídaly rozvoj ESRD nezávisle na ostatních rizikových faktorech. Autoři této studie také prokázali, že maskovaná hypertenze představuje vyšší riziko rozvoje ESRD, zatímco riziko spojené s hypertenzí bílého pláště je mnohem nižší než riziko spojené s trvalou hypertenzí. AMTK v porovnání s klinickým TK lépe předpovídalo sloučený parametr úmrtní či rozvoje ESRD [20].

U pacientů s esenciální hypertenzí je chybění nočního spánkového poklesu TK („nondipping“) spojeno se špatnými kardiovaskulárními výslednými ukazateli. U pacientů s CKD však prognostický význam „nondippingu“ není jistý. V jedné studii [20] byl sice „nondipping“ spojen s horšími výslednými ukazateli, nicméně po korekci na ostatní rizikové faktory nepředstavoval nezávislý predikční rizikový faktor. Pokud byly v této kohortě analyzovány kardiovaskulární výsledné ukazatele, byl „nondipping“ spojen s vyšším kardiovaskulárním rizikem, ovšem nikoli po korekci na ostatní rizikové faktory [21].

Na rozdíl od této studie prokázalo několik menších studií horší výsledné renální ukazatele u pacientů s „nondippingem“, například rychlejší zhoršení funkce ledvin u pacientů s hypertenzí a CKD [27] či diabetickou nefropatií [28] či u osob s normotenzí a s IgA-nefropatií [29]. Davidson a spol. [30] prokázali, že „nondipping“ je rizikovým faktorem pro následný pokles vypočítané GF (estimated glomerular filtration rate, eGFR). U těchto pacientů došlo k minimálnímu zhoršení eGFR. Vstupní hodnota eGFR u pacientů s „dippingem“ byla 80,5 ml/min/1,73 m² a u pacientů s „nondippingem“ 76,4 ml/min/1,73 m², zatímco na konci sledování činily hodnoty eGFR 81,0 ml/min/1,73 m², resp. 64,7 ml/min/1,73 m². Jednou z možných příčin rozdílů mezi těmito studii může být jejich rozdílné uspořádání. Ve studiích prokazujících, že „nondipping“ má prognostický význam, byl za výsledný ukazatel zvolen pokles eGFR, zatímco ve studiích, v nichž tento vztah nebyl nalezen, se používal jako klinicky relevantní parametr rozvoj ESRD. „Nondipping“ se objevuje časně v průběhu CKD a je významně spojen s eGFR a proteinurií, tedy s oběma rizikovými faktory progresu do ESRD [31]. Proto je možné, že za dlouhodobý pokles GF je zodpovědná spíše proteinurie než samotný „nondipping“. V případě, že se neprovede korekce na albuminurii (či proteinurii), studie většinou prokazují, že „nondipping“ je nezávislým rizikovým faktorem progresu. Po korekci na proteinurii ovšem „nondipping“ ztrácí svou nezávislou predikční hodnotu jako rizikový faktor [20,21].

„Nondipping“ je u pacientů s CKD spojen také s nykturií, což vede k větší noční fyzické aktivitě a k následnému chybění poklesu TK během spánku [32]. Pro lepší pochopení klinického a prognostického významu „nondippingu“ u pacientů s CKD je třeba dalšího výzkumu.

Několik studií se pokusilo změnit u pacientů „nondipping“ na „dipping“ podáním antihypertenzní medikace na noc [33,34]. Minutolo a spol. [33] v osmítýdenní prospektivní nekontrolované studii sledovali 32 jedinců s „nondippingem“ (poměr TK noc/den > 0,9) s hodnotou GF nižší než 90 ml/min/1,73 m², kteří měli uspokojivé denní hodnoty TK (< 135/85 mm Hg). Po přesunutí jednoho z antihypertenziv, které pacienti užívali, z rána na večer pozorovali autoři uvedené studie pokles poměru TK noc/den u 94 % pacientů a v 88 % bylo dosaženo arbitrárního „dippingu“ (tj. poměru TK noc/den < 0,9). Těchto změn bylo dosaženo bez škodlivého ovlivnění denních hodnot TK a změny byly spojeny s mírným snížením 24hodinové proteinurie. Ačkoli jsou tyto výsledky předběžné, zdůrazňují význam modulace cirkadiálního rytmu u pacientů s CKD. Zbývá zjistit, zda má modulace cirkadiálních rytmů TK nezávislý účinek na tvrdé výsledné ukazatele.

Hemodialyzovaní pacienti

Měření TK jsou nezbytná pro monitorování hemodynamické stability během hemodialýzy, nicméně tato měření jsou velice variabilní, pravděpodobně proto, že odrážejí různé objemové stavy a retenci uremických toxinů u těchto pacientů. V průzkumu z velkého počtu dialyzačních středisek, který zahrnoval téměř 10 000 pacientů, se zjistilo, že intraindividuální variabilita měření TK je stejná jako variabilita interindividuální [35]. Tato variabilita omezuje využití měření TK v epidemiologických studiích a v péči o tyto pacienty. Tyto nálezy odpovídají výsledkům metaanalýzy, která zjistila, že hodnoty TK získané před dialýzou a po ní jsou dosti chabými zástupnými ukazateli TK ambulantně měřeného mezi dialýzami [36]. Hodnoty TK získané v období okolo dialýzy a mezi dialýzami poskytují zcela odlišné diagnostické a prognostické informace o dialyzovaných pacientech.

Měření TK prováděná v období okolo dialýzy poskytují různé odhady prevalence hypertenze, přítomnosti postižení cílových orgánů a výsledné ukazatele v porovnání s hodnotami mezi dialýzami. Například zatímco téměř 60 % dětských hemodialyzovaných pacientů [37] a 80 % dospělých jsou na základě hodnot rutinního měření TK hypertonicí (z toho 30 % s dobře kontrolovanou hypertenzí) [38], v případě použití 44hodinového TK ambulantně měřeného mezi dialýzami je hodnoceno jako hypertonicích pouze 33 % osob [39]. Z toho vyplývá, že hypertenze bílého pláště a chyby měření značně přispívají k vysokému podílu zdánlivě špatně kontrolovaných hypertoniců mezi hemodialyzovanými pacienty. V prospektivní studii [40] u 41 dlouhodobě dialyzovaných pacientů byla přerušena léčba průměrně 2,3 antihypertenzivy a 44hodinové AMTK bylo provedeno před ukončením antihypertenzní léčby a po ní. Domácí měření

TK bylo prováděno každý týden během vymývací („wash-out“) periody. Třiatřicet (80 %) ze 41 pacientů se ukázalo být hypertonickými, ale osm (20 %) mělo za 3–5 týdnů normotenzi. Tito pacienti, kteří zůstali normotoničtí, měli vstupně nižší hodnoty TK měřeného doma (135/76 mm Hg oproti 147/85 mm Hg) a měli také nižší echokardiografický index hmoty levé komory (115 g/m² oproti 146 g/m²). Žádný z pacientů s normotenzí neměl objemové přetížení na základě odhadu průměru vena cava inferior po dialýze v porovnání s 12 % hypertonických pacientů. Tyto výsledky jsou ve shodě s názorem, že asi 20 % pacientů je nevhodně léčeno pro hypertenzi pravděpodobně proto, že diagnostická rozhodnutí o antihypertenzní léčbě byla činěna na základě záznamů z období okolo dialýzy.

Hodnoty TK měřeného mimo ordinaci (doma či ambulantně) lépe korelují s postižením cílových orgánů. V průřezové studii u 150 hemodialyzovaných pacientů odhalilo domácí měření TK či AMTK přítomnost hypertrofie levé komory lépe než záznamy z období okolo dialýzy, dokonce i v případě, že tyto záznamy byly prováděny standardizovaným způsobem [41]. Hodnoty TK měřené ambulantně také dobře korelovaly s tuhostí tepen hodnocenou pomocí rychlosti pulsově vlny v aortě [42]. Navíc se v dlouhodobém sledování ukázalo, že pacienti s vyššími hodnotami TK měřeného doma či ambulantně měli vyšší mortalitu [43]. Na rozdíl od toho nebyl prokázán vztah mezi hodnotami TK měřeného na dialyzační jednotce a výslednými ukazateli. Další studie [44–47] konzistentně ukázaly, že křivka vztahu mezi přežitím hemodialyzovaných pacientů a hodnotami jejich STK má tvar U. Pacienti s nejnižšími hodnotami STK mají nejvyšší mortalitu a u pacientů s velmi vysokými hodnotami TK před dialýzou a po ní také dochází k mírnému nárůstu mortality [48]. Nicméně tyto silné a konzistentní vazby neprokazují kauzalitu. Počet randomizovaných studií v této oblasti je malý, nicméně účinnost antihypertenzní léčby prokázaly dvě metaanalýzy [49,50] randomizovaných kontrolovaných studií u dialyzovaných pacientů. Zda vyplývá tento přínos ze snížení TK, nebo se jedná o nezávislý přínos zvolených skupin antihypertenziv, zůstává nejasné [50].

Dříve publikované práce naznačují, že analýza vzorů AMTK může prokázat přítomnost či nepřítomnost objemového přetížení u dlouhodobě hemodialyzovaných pacientů. U hemodialyzovaných pacientů je prokázán lineární nárůst TK během doby mezi dialýzami spojený s objemem a urémií [51]. U hypertonických hemodialyzovaných pacientů účastnicích se studie se snížením suché hmotnosti jsme prokázali, že pacienti, u nichž je nárůst TK v intervalu mezi dialýzami pomalejší, mohou mít objemové přetížení [52]. U těchto pacientů byl také zachycen vyšší STK.

AMTK zůstává výzkumným nástrojem u hemodialyzovaných pacientů, avšak domácí měření TK nabízí praktickou alternativu. Záznamy TK z domácího měření reagují na změny, což je kvalitativně a kvantitativně obdobné jako u AMTK u hemodialyzovaných pacientů. V randomizované studii hodnotící zlepšení kontroly TK byli dlouhodobě hemodialyzovaní pacienti rozděleni do dvou sku-

pin: v jedné skupině byla léčba řízena na základě hodnot TK před dialýzou a ve druhé na základě domácího měření TK [53**]. Dosažená cílová hodnota TK byla nižší než 140/90 mm Hg před dialýzou a 135/85 mm Hg či nižší při týdenním domácím měření TK. AMTK a měření hmoty levé komory byly prováděny na začátku a po šesti měsících. Hodnota 24hodinového ambulantního TK zůstala podobná v kontrolní skupině (na začátku 145/80 mm Hg a po šesti měsících 147/79 mm Hg), zatímco ve skupině s intervencí poklesl TK o 9/7 mm Hg (ze 144/83 mm Hg na začátku na 135/76 mm Hg po šesti měsících). Týdenní zprůměrněné hodnoty TK z domácího měření zůstaly v kontrolní skupině beze změn (153/88 mm Hg na začátku a 154/86 mm Hg po šesti měsících), ale ve skupině s intervencí poklesly o 10/2 mm Hg (ze 154/90 mm Hg na 144/88 mm Hg). V jiné randomizované studii u 44 kanadských hemodialyzovaných pacientů použili Deziel a spol. [54] domácí měření TK k hodnocení lepší kontroly hypertenze a prokázali, že domácí měření TK odhaluje změny v TK v průběhu času. V dodatečné (*post hoc*) analýze snížení suché hmotnosti u hemodialyzovaných hypertoniců (studie DRIP) [55**] týdenní záznamy TK z domácího měření spolehlivě odhalily změny v ambulantně měřeném TK za čtyři týdny, i když s nižší senzitivitou [56*]. Nicméně za čtyři a osm týdnů byly změny STK při domácím měření nejsilněji spojeny se změnami hodnot STK ambulantně měřeného mezi dialýzami v porovnání s hodnotami TK před dialýzou a po ní. Reprodukovatelnost měření TK klesá v tomto pořadí: běžné domácí měření > ambulantní měření >> měření před dialýzou > měření po dialýze.

Technické úvahy ohledně domácího měření TK

Domácí měření TK je zřejmě nepraktičtějším způsobem zjišťování a monitorování TK pacientů s CKD v denní péči [57**]. Při zavádění metody domácího měření TK do klinické praxe je důležité zvolit správný přístroj (v naší studii jsme použili Omron HEM-705CP[®]; Omron Healthcare, Inc., Bannockburn, Illinois, USA) i vhodnou šířku manžety (aby obepínala alespoň 80 % obvodu paže) a trénovat pacienta v používání přístroje. Ačkoli jsme v našich klinických studiích u hemodialyzovaných pacientů používali záznamy TK získané z měření třikrát denně v průběhu jednoho týdne, zdá se, že pro dlouhodobé používání bude vhodnější záznam získaný měřením tři po sobě jdoucích hodnot dvakrát denně 3–4 dny v měsíci. V případě domácího měření TK u hemodialyzovaných pacientů je důležitá také doba měření. Jedna studie [51] analyzovala záznamy ambulantního měření TK a prokázala, že TK roste během intervalu mezi dialýzami z důvodu akumulace soli, vody a uremických látek. Nejspolehlivější záznam pravděpodobně poskytuje kombinace měření TK v noci před dialýzou, dále v 12hodinovém intervalu během dne (při probuzení a před usnutím) v období mezi dialýzami a znovu ráno v den dialýzy [58*]. Pro získání náležitých záznamů by proto minimální domácí mě-

ření TK u hemodialyzovaných pacientů patrně mělo zahrnovat měření alespoň dvakrát denně po dialýze v polovině týdne po dobu čtyř dnů [59].

Závěr

Záznamy TK pořízené mimo ordinaci jsou z hlediska kontroly hypertenze hemodialyzovaných pacientů zřejmě významnější než měření TK v období okolo dialýzy. Měření TK v období okolo dialýzy a mezi dialýzami jsou stále nutná k hodnocení hemodynamické stability [60]. Tyto údaje podporují názor, že monitorování TK mimo ordinaci je spojeno s lepší stratifikací kardiorenálního rizika a nabízí praktický způsob diagnostiky a léčby hypertenze u pacientů s CKD ve všech stádiích.

Poděkování

Tato studie byla podpořena grantem č. 5RO1-063020-05.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206–1252.
2. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, *et al.* Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2001; 161:1207–1216.
3. Peralta CA, Hicks LS, Chertow GM, *et al.* Control of hypertension in adults with chronic kidney disease in the United States. *Hypertension* 2005; 45:1119–1124.
4. Sarafidis PA, Li S, Chen SC, *et al.* Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med* 2008; 121:332–340.
5. De Nicola L, Minutolo R, Gallo C, *et al.* Management of hypertension in chronic kidney disease: the Italian multicentric study. *J Nephrol* 2005; 18:397–404.
6. Plantinga LC, Miller ER III, Stevens LA, *et al.* Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999–2006. *Hypertension* 2009; 54:47–56.
- Studie prováděná v komunitě ukazuje, že ačkoli u osob bez CKD se kontrola TK zlepšuje, u pacientů s CKD se nezlepšuje. U těchto nemocných je stále nízká spotřeba inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu a diuretik.
7. Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64:1772–1779.
8. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Out-of-office blood pressure monitoring in chronic kidney disease. *Blood Press Monit* 2009; 14:2–11.
- Obsáhlý přehled na toto téma zahrnující všechna stadia CKD, s vyloučením pacientů po transplantaci ledviny.
9. Andersen MJ, Khawand W, Agarwal R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:994–1001.
10. Minutolo R, Borrelli S, Scigliano R, *et al.* Prevalence and clinical correlates of white coat hypertension in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2217–2223.
11. Nielsen FS, Gaede P, Vedel P, *et al.* White coat hypertension in NIDDM patients with and without incipient and overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1997; 20:859–863.
12. Wuhl E, Hadtstein C, Mehls O, Schaefer F. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Res* 2004; 55:492–497.
13. 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.
- Studie ukazují, že je třeba standardizovat definici hypertenze bílého pláště a maskované hypertenze.
14. Pogue V, Rahman M, Lipkowitz M, *et al.* Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension* 2009; 53:20–27.
- Analýza studie African-American Study of Kidney Disease Cohort Study (AASK) potvrdila velmi vysokou prevalenci maskované hypertenze u Afroameričanů.
15. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, *et al.* Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007; 115:2145–2152.
16. Peterson GE, de Backer T, Gabriel A, *et al.* Prevalence and correlates of left ventricular hypertrophy in the African American Study of Kidney Disease Cohort Study. *Hypertension* 2007; 50:1033–1039.
17. Torbjornsdotter TB, Jaremko GA, Berg UB. Ambulatory blood pressure and heart rate in relation to kidney structure and metabolic control in adolescents with type I diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:865–873.
18. Perrin NE, Torbjornsdotter TB, Jaremko GA, Berg UB. Follow-up of kidney biopsies in normoalbuminuric patients with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1004–1013.
19. 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.
20. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:1175–1180.
21. 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.
22. Mitsnefes MM, Kimball TR, Daniels SR. Office and ambulatory blood pressure elevation in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:145–149.
23. Valero FA, Martinez-Vea A, Bardaji A, *et al.* Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in normotensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1020–1026.
24. Tucker B, Fabbian F, Giles M, *et al.* Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:724–728.
25. Rave K, Bender R, Heise T, Sawicki PT. Value of blood pressure self-monitoring as a predictor of progression of diabetic nephropathy. *J Hypertens* 1999; 17:597–601.
26. Lurbe E, Redon J, Kesani A, *et al.* Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797–805.
27. Timio M, Venanzi S, Lolli S, *et al.* 'Nondipper' hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43:382–387.
28. Farmer CK, Goldsmith DJ, Quin JD, *et al.* Progression of diabetic nephropathy: is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:635–639.
29. Csiky B, Kovacs T, Wagner L, *et al.* Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:86–90.
30. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006; 166:846–852.
31. Agarwal R, Light RP. GFR, proteinuria and circadian blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2400–2406.
- Oba faktory – zhoršení GF a přítomnost proteinurie – jsou spojeny s fenoménem absence nočního poklesu TK („nondipping“). „Nondipping“ se vyskytuje i v případě velmi malého snížení GF.
32. Agarwal R, Light RP, Bills JE, Hummel LA. Nocturia, nocturnal activity, and nondipping. *Hypertension* 2009; 54:646–651.
- Nykturie významně koreluje s fenoménem „nondippingu“ u pacientů s CKD.
33. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, *et al.* Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:908–917.
34. Portaluppi F, Vergnani L, Manfredini R, *et al.* Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension in chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1995; 8:719–726.
35. Rohrscheib MR, Myers OB, Servilla KS, *et al.* Age-related blood pressure patterns and blood pressure variability among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1407–1414.
- Tato studie ukazuje, že hodnoty TK měřeného před dialýzou a po ní jsou velmi proměnlivé od návštěvy k návštěvě a nejsou příliš užitečné pro klinická rozhodování.
36. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre and post dialysis blood pressures are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:389–398.
37. VanDeVoorde RG, Barletta GM, Chand DH, *et al.* Blood pressure control in pediatric hemodialysis: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium Study. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:547–553.
38. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, *et al.* Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115:291–297.
39. Agarwal R, Andersen MJ, Bishu K, Saha C. Home blood pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69:900–906.
40. Bishu K, Gricz KM, Chewaka S, Agarwal R. Appropriateness of antihypertensive drug therapy in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:820–824.
41. Agarwal R, Brim NJ, Mahenthiran J, *et al.* Out-of-hemodialysis-unit blood pressure is a superior determinant of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2006; 47:62–68.
42. Agarwal R, Light RP. Arterial stiffness and interdialytic weight gain influence ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 294:F303–F308.
43. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1228–1234.

44. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, *et al.* 'U' curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. [published erratum appears in *Kidney Int* 1998; 54:1417]. *Kidney Int* 1998; 54:561–569.
45. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, *et al.* Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:507–517.
46. Li Z, Lacson E Jr, Lowrie EG, *et al.* The epidemiology of systolic blood pressure and death risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:606–615.
47. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ, *et al.* Reverse epidemiology of hypertension and cardiovascular death in the hemodialysis population: the 58th annual fall conference and scientific sessions. *Hypertension* 2005; 45:811–817.
48. Agarwal R. Hypertension and survival in chronic hemodialysis patients: past lessons and future opportunities. *Kidney Int* 2005; 67:1–13.
49. 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.
50. Agarwal R, Sinha AD. Cardiovascular protection with antihypertensive drugs in dialysis patients: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2009; 53:860–866.
51. Kelley K, Light RP, Agarwal R. Trended cosinor change model for analyzing hemodynamic rhythm patterns in hemodialysis patients. *Hypertension* 2007; 50:143–150.
52. Agarwal R. Volume-associated ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Hypertension* 2009; 54:241–247.
 - Pacienti s nižším objemem mají nižší TK a strmější vzestup TK v období mezi dialýzami než pacienti s objemovým přetížením.
53. da Silva GV, de Barros S, 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.
 - Tato studie jako první prokázala, že domácí měření TK je možno použít ke zlepšení kontroly TK u dlouhodobě hemodialyzovaných pacientů.
54. Deziel C, Bouchard J, Zellweger M, Madore F. Impact of hemocontrol on hypertension, nursing interventions, and quality of life: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:661–668.
55. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53:500–507.
 - Randomizovaná kontrolovaná studie ukazuje pokles hodnoty ambulantně měřeného TK v případě snížení suché hmotnosti.
56. Agarwal R, Satyan S, Alborzi P, *et al.* Home blood pressure measurements for managing hypertension in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2009; 30:126–134.
 - Analýza studie DRIP ukazuje, že změny TK z domácího měření odrážejí změny v ambulantním měření TK.
57. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, *et al.* Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008; 52:10–29.
 - Významný dokument, který doporučuje používání domácího měření TK u všech pacientů s hypertenzí.
58. Agarwal R, Light RP. Chronobiology of arterial hypertension in hemodialysis patients: implications for home blood pressure monitoring. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:693–701.
 - Načasování domácího měření TK má u hemodialyzovaných pacientů klíčový význam.
59. Agarwal R, Andersen MJ, Light RP. Location not quantity of blood pressure measurements predicts mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 28:210–217.
60. Agarwal R. How should hypertension be assessed and managed in hemodialysis patients? Home BP, not dialysis unit BP, should be used for managing hypertension. *Semin Dial* 2007; 20:402–405.

Úloha hypoxie, zvýšené spotřeby kyslíku a faktoru 1 α indukovaného hypoxií v progresi chronického onemocnění ledvin

Tetsuhiro Tanaka^{a,b} a Masaomi Nangaku^b

^a Division for Health Service Promotion, University of Tokyo, a ^b Division of Nephrology and Endocrinology, University of Tokyo School of Medicine, Tokio, Japonsko

Adresa pro korespondenci: Masaomi Nangaku, MD, PhD, Division of Nephrology and Endocrinology, University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku 113-8655, Tokyo, Japan
E-mail: mnangaku-tyk@umin.ac.jp

The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia-inducible factor-1 alpha in progression of chronic kidney disease

Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19:43–50
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Tubulointerstickální hypoxie v ledvinách je považována za známku poškození ledvin a mediátor progresu onemocnění. Tento přehledový článek se zabývá faktorem 1 indukovaným hypoxií [hypoxia-inducible factor (HIF)-1], jež je hlavním transkripčním faktorem v procesu buněčné adaptace na hypoxii.

Nové poznatky

HIF-1 α je exprimován jak v hypoxickém epitelu tubulů, tak i v intersticiu ledvinných papil a v glomerulárních epitelových buňkách. Přestože byl na četných modelech akutního poškození ledvin prokázán ochranný účinek nadměrné exprese HIF-1, jeho aktivace u chronického onemocnění ledvin je v závislosti na konkrétních patologických podmínkách spojována se vznikem četných fenotypových změn.

Souhrn

Hypoxie, a zejména pak HIF-1, je rozhodujícím mediátorem v patogenezi chronického onemocnění ledvin. Současný výzkum je zaměřen na molekulární mechanismy a cílové geny pro HIF uplatňující se v tomto procesu.

Klíčová slova

faktor 1 α indukovaný hypoxií, hypoxie, chronické onemocnění ledvin

Úvod

Běžným patologickým znakem mnoha progresivně probíhajících onemocnění ledvin je snížená tenze kyslíku v tubulointerstickálním prostoru. Na buněčné úrovni je faktor indukovaný hypoxií (hypoxia-inducible factor, HIF) hlavním regulátorem řídícím genetickou adaptaci na hypoxii, která je prokazatelná i v ledvinách. Po objevu exprese HIF- α vyvstalo mnoho důležitých otázek týkajících se jeho úlohy v hypoxickém renálním tubulointerstickiu, jeho cílových genů a odpovědných mechanismů. Tento přehledový článek se zaměřuje na úlohu HIF, zejména HIF-1, v patogenezi progresivního onemocnění ledvin.

Tubulointerstickální hypoxie – od projevů až po zprostředkování chronického onemocnění ledvin

Fine a spol. [1] před deseti lety předložili názor, že tubulointerstickální prostor je při chronickém onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) vystaven hypoxii. U glomerulopatií vede primární glomerulární poškození k narušení struktury endotelu a způsobuje okluzi postglomerulárního krevního proudu. Ischémie v postižené oblasti pak vyvolává fenotypové změny v tubulárních buňkách, jako jsou změny proliferací rychlosti, epitelo-mezenchymální transdiferen-

ciace (EMT) a buněčná smrt. Hypoxické tubulární buňky následně slouží jako zdroj klíčových mediátorů uplatňujících se v makrofágové infiltraci a v tubulointerstickální fibróze. Nahromadění složek extracelulární matrix v intersticiu dále poškozuje lokální okysličování blokadou difuze kyslíku, čímž dochází k prohloubení regionální hypoxie. Tubulointerstickální hypoxie tak zahajuje bludný kruh a je rozhodujícím mediátorem vývoje terminálního selhání ledvin.

Tento jev je podpořen také pozorováním patologů, při nichž v bioptických vzorcích lidských ledvin koreluje úbytek peritubulárních kapilár se stupněm tubulointerstickálního poškození [2]. Tubulární hypoxie u progresivního onemocnění ledvin byla později demonstrována také na zvířecích experimentálních modelech, například na uninefektomovaném modelu anti-Thy-1.1 nefritidy, ale i u reziduální ledviny a u diabetické ledviny. Tyto modely naznačily, že tubulointerstickální hypoxie je u progresivních onemocnění ledvin poměrně běžným jevem, ať již jde o imunologicky podmíněná onemocnění nebo o onemocnění vzniklá na podkladě hemodynamického či metabolického [3*].

Okysličování tkání je dáno křehkou rovnováhou mezi požadovaným a dodaným množstvím kyslíku. Mnoho studií zdůraznilo úlohu peritubulárních kapilár jako rozhodujícího faktoru v přísunu kyslíku a živin do tubulointerstickálního prostoru, jiné se naopak zaměřily na spotřebu kyslíku tubulárními buňkami za určitých patofyziologických pod-

mínek. Spotřeba kyslíku ledvinami je primárně určena tubulárním vychytáváním elektrolytů, zejména sodíku, který koreluje s množstvím filtrovaným v glomerulech [4]. Nicméně nedávno provedené studie [5,6] naznačují, že lineární vztah mezi spotřebou kyslíku (Q_{O_2}) a reabsorpcí sodíku (T_{Na}) se může měnit. Ve skutečnosti bylo u spontánně hypertonic- kých potkanů a v četných podmínkách vysoké koncentrace angiotensinu II a nízké koncentrace oxidu dusnatého pozorováno zvýšení poměru Q_{O_2}/T_{Na} [5,6]. Oxid dusnatý je jedním z nejvíce zkoumaných zúčastněných mediátorů [7]. Kromě již prokázané úlohy endotelové syntázy oxidu dusnatého (nitric oxide synthase, NOS) v kontrole cévního tonu většiny renálních rezistenčních cév bylo experimentálně potvrzeno, že inhibice neuronální NOS v buňkách proximálního tubulu zvyšuje spotřebu kyslíku [8]. Existuje tedy možnost, že podobná tendence k disproportionálně zvýšené spotřebě kyslíku by mohla být prokázána u širšího spektra onemocnění ledvin.

Faktory indukované hypoxií a domény prolyl-hydroxylázy

Stejně jako se organismus přizpůsobuje snížené dodávce kyslíku zvýšením dechové a srdeční frekvence, jednotlivé buňky se na hypoxii adaptují transkripční up-regulací (zvýšením aktivity) četných genů uplatňujících se v angiogenezi, erythropoeze a energetickém metabolismu. V tomto procesu hraje klíčovou úlohu HIF [9].

HIF je heterodimerní transkripční faktor složený z podjednotek α a β a patří do rodiny bazického „helix-loop-helix-Per-Arnt-Sim“ (bHLH-PAS). Přestože podjednotka β [označovaná také jako jaderný translokátor aryl-hydrokarbonového receptoru (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)] je exprimována nezávisle na tenzi kyslíku, exprese podjednotky α je primárně závislá na nepřítomnosti molekulárního kyslíku, tedy na hypoxii. Hlavní regulační kroky v expresi HIF- α představují posttranslační ubiquitinace a proteosomová degradace. Jeden nebo dva zachovalé zbytky prolinu v doméně, jejíž degradace je závislá na kyslíku, jsou při přítomnosti kyslíku rozpoznány členy rodiny prolyl-hydroxylázové domény (PHD) (též označované jako rodina EglN), která urychluje navázání von Hippelova-Lindauova proteinu (pVHL) – rozpoznávající komponenty komplexu E3-ubikvitin-ligázy – a spouští proteosomovou degradaci [10,11]. Při hypoxii uniká podjednotka HIF- α degradaci, přesouvá se do jádra, vytváří heterodimer s HIF-1 β a váže se na jeho zesilovač transkripce [element reagující na hypoxii (hypoxia-responsive element, HRE)] obsahující motiv $-(A/G)CGTG-$, čímž dochází k transaktivaci jeho 100–200 cílových genů uplatňujících se v angiogenezi, erythropoeze a energetickém metabolismu. Kromě toho hydroxylace na asparaginovém zbytku C-koncové transaktiváční domény závislá na kyslíku brání spojení s transkripčními koaktivátory (p300/CBP) a zhoršuje tím transkripční aktivitu [12]. Je tedy zřejmé, že exprese a funkční působení HIF jsou těsně regulovány stavem oxyličení.

Kromě působení okolní hypoxie podněcují některé cytokiny a růstové faktory expresi proteinu HIF-1 α cestou signálních kaskád Ras-Erk, fosfatidylinositol 3-kinázy/AKT [13,14] a savčího rapamycinového cílového receptoru (mTOR) [15]. Mechanismy, které se v těchto procesech uplatňují, zahrnují akcelerovanou translaci HIF-1 α a také stabilizaci a akumulaci proteinu. Nicméně účast a relativní přínos těchto mechanismů mohou záviset na typu hostitelské buňky, například na jejích onkogenních předpokladech, a na experimentálních podmínkách. Proto musí být exprese proteinu HIF-1 α v ledvinách zprostředkovaná cytokiny definována samostatně.

Do současné doby byly popsány tři izoformy HIF- α : HIF-1 α , HIF-2 α a HIF-3 α . První z nich, HIF-1 α , je exprimován prakticky ve všech orgánech těla a slouží jako hlavní regulátor adaptace na hypoxii. Naproti tomu exprese HIF-2 α je omezena na buňky cévního endotelu, hepatocyty a intersticiální buňky v ledvinách a některé jeho funkce se patrně překrývají s funkcemi HIF-1 α , většina ale není nadbytečná. Potvrzují to i studie s geneticky upravenými myši. Ačkoli myši s vyřazeným genem pro HIF-1 α umírají v polovině gestace na selhání embryonální vaskularizace [16], u myši s vyřazeným genem pro HIF-2 α nacházíme četné fenotypy, jako jsou fenotyp s bradykardií se sníženými koncentracemi katecholaminů [17], fenotyp s poškozením cévní sítě na úrovni postvaskulogenních stadií [18] a fenotyp s multiorgánovým postižením s vysokými koncentracemi reaktivních metabolitů kyslíku [19]. Z pohledu nefrologa je zajímavé, že právě HIF-2 α , nikoli HIF-1 α , je imunohistochemicky detekovatelný v kortikálním intersticiu, jež je hlavním místem tvorby erythropoetinu. Ve skutečnosti jsou geneticky upravené myši s poruchou aktivity HIF-2 vesměs anemické. Exprese a úloha HIF-3 α je v současnosti definována jen částečně. Zdá se, že regulace jeho exprese je jak translační, tak posttranslační a zahrnuje alternativní sestřih. Různé varianty po sestřihu HIF-3 α , jako jsou myši inhibiční protein domény PAS [20] a lidský HIF-3 α 4 [21], mohou funkčně inhibovat jiné HIF.

Rodina PHD hraje klíčovou úlohu v posttranslační regulaci dvou hlavních HIF- α řetězců – HIF-1 α a HIF-2 α . PHD je klíčovým enzymem železa (Fe II) a nadrodiny 2-oxoglutarát-dependentní oxygenázy a její aktivita je zcela závislá na kyslíku. U vyšších savců byly popsány celkem tři paralogy PHD (PHD-1 až PHD-3). Z hlediska exprese je PHD-1 výlučně jaderná, PHD-2 je především cytoplazmatická a PHD-3 se nachází v cytoplazmě i v jádře [22]. Co se týče orgánové distribuce, mRNA pro PHD-1 se hojně vyskytuje ve varlatech, zatímco exprese mRNA pro PHD-3 je nejvyšší v srdci. Je také nutno uvést, že hypoxie zvyšuje hodnoty mRNA pro PHD-2 a PHD-3.

Faktor indukovaný hypoxií a prolyl-hydroxylázová doména v ledvinách

Dřívější imunohistochemické studie popsaly expresi HIF- α v ischemické ledvině [23]. Po několika ischemických ata-

kách, jakými jsou působení okolní hypoxie, funkční anémie a ligace renální arterie, byl HIF-1 α exprimován v tubulárních a glomerulárních epitelových buňkách a rovněž v intersticiálních buňkách papil. Na druhé straně byla exprese HIF-2 α omezena pouze na endotelové a intersticiální buňky. Kvantitativní hodnocení proteinů HIF- α pomocí Western blottingu s použitím *in vivo* vzorků však stále nepřináší jednoznačný výsledek, a to částečně proto, že tyto bílkoviny jsou přirozeně citlivé na kyslík a jsou rychle odbourávány již při přípravě vzorků.

Expresí funkční HIF byla potvrzena u transgenních potkanů nesoucích luciferázový vektor řízený HRE (tj. HRE-luc-transgenních potkanů) [24]. U těchto potkanů bylo po aktivaci HIF pozorováno zvýšení transgenní exprese v kortikálním tubulárním epitelu při proteinurickém onemocnění ledvin (puromycinová nefropatie) a při glomerulární hypertenzi (model reziduální ledviny). Tato pozorování dále potvrzují uplatnění HIF v patogenezi CKD.

Vzhledem k významné úloze PHD v regulaci řetězců HIF- α byla v následných imunohistochemických studiích definována exprese proteinů PHD [25*]. Všechny tři typy PHD byly detekovatelné v potkaních ledvinách a byly exprimovány převážně v distálních stočených kanálcích a ve sběrných kanálcích (PHD-1 až PHD-3), v glomerulárních podocytech (PHD-1 a PHD-3) a v intersticiálních fibroblastech (PHD-1 a PHD-3). Je zajímavé, že úroveň exprese všech PHD *in vivo* zůstala po akutním ischemickém infarktu kolísavá nebo nezměněná a při ischemickém reperfučním poškození a u cisplatinové nefropatie dokonce poklesla. Tyto výsledky naznačují hojné zastoupení PHD ve vnitřní vrstvě dřeně, kde je tenze kyslíku fyziologicky nízká, a prokazují také účast PHD v regulaci HIF.

Faktor indukovaný hypoxií u akutního poškození ledvin

Úloha HIF v onemocnění ledvin byla poprvé zkoumána u hlodavců prostřednictvím nadměrné exprese HIF pomocí chelátů železa. Degradace řetězců HIF- α prostřednictvím PHD vyžaduje kromě molekulárního kyslíku i železo a askorbát. Podání vazaců železa, například kobaltu, tudíž poškozuje enzymatickou aktivitu PHD a slouží jako chemický aktivátor HIF. Na ischemicko-reperfučním modelu bylo u potkanů léčených kobaltem pozorováno mírnější histologické poškození v porovnání s jejich kontrolními protějšky, což naznačuje, že systémová aktivace HIF může být v podmínkách akutního ischemického selhání ledvin ochranným faktorem [26]. Podobné zmírnění tubulárního poškození bylo pozorováno i u potkanů předléčených inhibitory PHD [27] a u myši připravených k indukci HIF xenonem [28], což napovídá, že zlepšení tkáňového poškození by mohlo být skupinovým účinkem léčiv. Kromě toho u myši s vyřazenými geny pro HIF-1 α nebo HIF-2 α byly histologické změny po ischemicko-reperfučním poškození závažnější [29**,30]. Tyto chemické a genetické manipulace aktivity HIF u experimentálních zvířat naznačují, že v podmín-

kách akutního ischemického poškození ledvin slouží HIF jako orgánový ochranný transkripční faktor.

Ochranná úloha HIF u akutního poškození ledvin se uplatňuje i v modelech toxického selhání ledvin; příkladem je cisplatinová nefropatie. Jde o model, v němž jsou buňky proximálního tubulu vystaveny hypoxickému prostředí, částečně z důvodu vazokonstrikce v okolí kortikálních segmentů S3. Na tomto modelu bylo u potkanů léčených kobaltem pozorováno mírnější poškození tkání [31], jež souviselo s nižším počtem apoptotických tubulárních buněk. Podobné zlepšení bylo pozorováno, když byl potkanům inhalačně podáván oxid uhelnatý s cílem vyvolat funkční anémii a indukovat HIF [32*]. Všechny tyto údaje ukazují, že u experimentálních zvířat v podmínkách ischemického a toxického akutního renálního selhání chrání aktivace HIF ledviny před poškozením.

Slibná myšlenka o tom, že by aktivace HIF mohla korelovat s lepšími výsledky u akutního poškození ledvin, nebyla bohužel podpořena žádnou z nových studií u lidí [33**]. Ve skupině pacientů se substitucí T za C v pozici +85 exonu 12 genu pro HIF-1 α , jež zvyšuje transkripční aktivitu, byl pozorován významně vyšší korigovaný poměr šancí (adjusted odds) pro nutnost dialyzační léčby nebo úmrtí během hospitalizace, pro umělou plicní ventilaci nebo pro nutnost dialyzační léčby a úmrtí během hospitalizace. Výsledky této studie naznačují, že nadměrná aktivace HIF může vést u pacientů s akutním poškozením ledvin k nepříznivým výsledkům, a vyzývají k opatrnému postoji v léčebné aplikaci aktivace HIF v klinické praxi.

Význam faktoru indukovaného hypoxií u chronického onemocnění ledvin

Přestože většina studií na zvířatech prokázala u CKD příznivé účinky aktivace HIF, některé studie zabývající se úlohou HIF u myši přinesly protichůdné výsledky. Možná zdůvodnění tohoto rozporu zahrnují jednak původ a trvání samotné nemoci a rovněž metody, jakými bylo s aktivitou HIF manipulováno. Mělo by se pamatovat zejména na to, že CKD představuje důsledek působení mnoha příčin a faktorů ovlivňujících nemoc. Detaily jsou probrány níže.

Glomerulární poškození

Modely imunologicky podmíněných glomerulopatií patří pravděpodobně mezi nejčastěji zkoumané modely onemocnění ledvin u potkanů, z nichž mnohé, co se týče progresu onemocnění, spontánně odeznívají. K vytvoření modelu progresivně probíhajícího CKD již bylo vynaloženo značné úsilí.

Jedním z ukázkových příkladů je model anti-Thy-1.1 nefritidy. Po konvenční jednorázové injekci protilátky anti-Thy-1.1 dochází v postižených glomerulech k přechodné mezangiolyze a k lokální tvorbě fibrinu vedoucí ke vzniku hypercelulárních glomerulů s akumulací mezangiální matrix; během čtyř týdnů ale dochází k jejich obnovení. Při po-

užití jiné protilátky stejné skupiny (např. monoklonální protilátky 1-22-3) nebo kombinace uninefrectomie s následným intravenózním podáním dvou injekcí protilátky je možné vytvořit modely chronického onemocnění s progresivním tubulointersticiálním poškozením.

Tubulointersticiální hypoxie u glomerulárních onemocnění byla popsána na uninefrectomovaném modelu anti-Thy-1.1 nefritidy pomocí sloučeniny pimonidazolu, jež se váže na hypoxické buňky *in vivo* [34]. V nemocném tubulointersticiu byly kortikální tubulární buňky vystaveny hypoxii, což souviselo s úbytkem peritubulárních kapilár, stagnací regionálního krevního proudu nebo obojím. Přestože exprese HIF v této studii nebyla definována, předpokládali jsme, že HIF by se u tohoto modelu mohl uplatnit a zkoumali jsme jeho funkci [35]. Tubulointersticiální poškození bylo na tomto modelu výrazně zmírněno podáním kobaltu potkanům. Zachování tubulointersticiální struktury bylo spojeno se sníženým počtem apoptotických tubulárních buněk, jež je rozhodujícím činitelem v hypocelulární tubulointersticiální fibróze; nicméně bylo nezávislé na řídnutí peritubulární endoteliální kapilární sítě. Úloha HIF v apoptóze byla rozsáhle zkoumána v četných studiích nádorových xenotransplantátů a také v embryonálních kmenových buňkách. Tyto studie většinou podporovaly názor, že HIF slouží jako antiapoptotický faktor [36], ačkoli hlavní účinek se může lišit podle podmínek experimentu.

Ochranný účinek HIF v ledvinách byl zaznamenán i na modelu glomerulopatie navozené jedem hada habu [37]. Přestože mechanismy, které jsou podkladem tohoto účinku, zůstávají zatím neobjasněny, po podání kobaltu byla pozorována úprava koncentrace dusíku močoviny v krvi a kreatininu v séru.

Poškození glomerulárních epitelových buněk, zejména podocyty, vyvolává také tubulointersticiální poškození. V nefropatii navozené aminonukleosidem puromycinu byla up-regulace HIF pozorována také v kortikálních tubulech HRE-luc transgenních potkanů. Je zajímavé, že podání darbepoetinu, tedy látky stimulující erytropoetin s dlouhodobým účinkem, na tomto modelu chránilo glomerulární podocyty před poškozením [38]. Výsledky této studie nabízejí možné spojení mezi erytropoetinem tvořeným v hypoxickém kortikálním intersticiu a místem primárního glomerulárního poškození s vytvořením zpětné vazby v rámci jednoho orgánu.

Úbytek renálního parenchymu

Reziduální ledvina u potkanů je reprezentativním modelem systémové a glomerulární hypertenze, která souvisí se zvýšenou aktivitou reninu a angiotensinu a v konečném důsledku vede ke glomerulární skleróze s hypocelulární tubulointersticiální fibrózou. Okysličování kortexu od prvního týdne stále klesá a je spojeno se zužováním a distorzí kortikálních peritubulárních kapilár [39]. Kromě toho existují důkazy o tom, že v tomto modelu je zvýšená spotřeba kyslíku ledvinami, a sice v souvislosti s aktivitou angiotensinu II, ne však v souvislosti s krevním tlakem nebo s glomerulární filtrací [40*].

Skóre tubulointersticiálního poškození bylo ve skupině léčené kobaltem nižší než v kontrolní skupině, což naznačuje ochranné uplatnění HIF v procesu zachování tubulointersticiální struktury [41]. Tato ochranná schopnost souvisela se zachováním peritubulární kapilární sítě a se snížením počtu apoptotických tubulárních buněk.

Význam angiogeneze, zachování peritubulární kapilární sítě nebo obou těchto faktorů u progresivního CKD byl zdůrazněn na mnoha experimentálních modelech, včetně modelu reziduální ledviny. V souladu s tím bylo také popsáno, že aplikace vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor, VEGF) 165, jež je u člověka nejvíce zastoupenou izoformou, se u četných modelů CKD podílela na zachování peritubulárních kapilár s následným zmírněním tubulointersticiálního poškození [42].

Z angiogenních cílových genů HIF se na zachování peritubulární kapilární sítě podílí právě gen pro VEGF. Tohoto procesu se ale pravděpodobně účastní i jiné angiogenní cílové geny pro HIF. Ve skutečnosti je jedním z neškodlivějších nežádoucích účinků angiogeneze zprostředkované VEGF angioedém, který je v současnosti limitujícím faktorem pro jeho klinickou aplikaci u lidí. Na druhé straně tento nežádoucí účinek nebyl popsán u angiogeneze zprostředkované HIF na experimentálních modelech s transgenními myšmi se zvýšenou expresí HIF-1 α v kůži [43], a to pravděpodobně díky schopnosti HIF up-regulovat četné angiogenní faktory koordinovaným, synergickým způsobem. Podobný účinek byl doložen i v humánních klinických studiích. Zvýšená exprese HIF-1 α v končetinách s těžkým ischemickým postižením vedla ke zlepšení periferního cévního systému s minimálním počtem případů rozvoje angioedému [44].

Kromě VEGF je pro HIF kandidátním cílovým genem s angiogenními vlastnostmi také erytropoetin. V proliferativní retinopatii u člověka jsou erytropoetin a VEGF nezávisle sdruženy s výskytem onemocnění a předpokládá se, že představují angiogenní faktory [45]. Úloha erytropoetinu v angiogenezi byla popsána také na modelu reziduální ledviny u potkanů [46]. Na zachování peritubulárních cévních sítí a na zmírnění tubulointersticiálního poškození se podílelo podání darbepoetinu v dávkách dostatečných ke stimulaci endotelových prekursorových buněk, které však byly nižší než ty, které jsou potřebné k erytroidní stimulaci.

Na rozdíl od příznivých účinků VEGF a erytropoetinu na modelech CKD zmíněných výše nebyla úloha glykolytických enzymů navozených HIF-1 zatím do detailů prozkoumána. Je známo, že hypoxické buňky iniciují přeprogramování glukózového a energetického metabolismu, což vede ke zvýšení glykolýzy a k recipročnímu poklesu mitochondriální respirace. Proto zůstává otázkou pro příští diskuse, jak, pokud vůbec, ovlivňuje změněný energetický metabolismus v hypoxických renálních tubulech progresi CKD.

Metabolická onemocnění

Úloha hypoxie v tubulointersticiálním kompartmentu ledvin není omezena pouze na glomerulopatie, ale uplatňuje se i u nefropatií souvisejících s metabolickými onemocněními.

Studie s použitím metody MR závislé na stupni oxysličení krve prokázala, že u potkanů s diabetem 1. typu navozeným streptozotocinem byla zevní vrstva dřenež vystavena hypoxii [47]. Kromě toho bylo v experimentálních studiích potvrzeno, že v tomto modelu dochází k vzestupu spotřeby kyslíku spojenému se vzestupem mitochondriálního odpřahujícího (rozpojovacího) proteinu 2 (uncoupling protein-2, UCP-2) a s následným odpřažením mitochondrií [48*]. V tomto modelu se ale také zdá, že HIF-1, přestože je evidentně exprimován v tubulárních epitelových buňkách, vykazuje pouze omezený stupeň transkripční aktivity [49,50]. Tento rozpor bychom mohli vysvětlit přítomností prostředí s vysokým obsahem glukózy a oxidačním stresem. Funkce HIF v diabetických ledvinách není zcela pochopena; nicméně informace z dosud vydaných publikací vypovídají o možné ochranné funkci v modelu ledviny poškozené diabetem 2. typu [51].

Neglomerulární onemocnění

Na druhé straně byl nepříznivý účinek HIF popsán na modelu chronického tubulointersticiálního onemocnění u myši. Odstranění genu pro HIF-1 α v proximálním tubulu na unilaterálním obstrukčním modelu vedlo ke zlepšení tubulárního poškození, které souviselo s nízkým výskytem EMT [52]. Toto pozorování je podpořeno i výsledky starších experimentů s buněčnými kulturami, které prokázaly, že aktivace HIF je spojena s EMT [53]. Mechanismy, jež se pravděpodobně uplatňují, zahrnují abnormality v adherentních i těsných spojích buněk [54], současně se zvýšením transkripčních represorů, jako jsou Snail [55] a Twist [56], lisyloxidáza [57] a růstový faktor pojivové tkáně (connective tissue growth factor, CTGF) [58]. Porušení spoje mezi dvěma buňkami je obecně vyvoláno inaktivací pVHL v epitelu ledvin, nicméně na tomto procesu se mohou spolupodílet mechanismy závislé i nezávislé na HIF, jež mění diferenciaci epitelových buněk. Kromě toho bylo – v rozporu s předchozími informacemi – v jedné studii [59] z poslední doby při hypoxii popsáno potlačení syntézy CTGF závislé na HIF-1. Jinými slovy, zůstává tématem k diskusi, zda a do jaké míry je EMT samotnou aktivací HIF ovlivněno. Přesto výsledky této studie objasnily nepříznivé aspekty HIF, kdy endogenní HIF-1 v proximálním tubulu vyvolává EMT a zhoršuje tubulointersticiální poškození.

Jiná onemocnění ledvin

Hypoxie a HIF-1 pravděpodobně hrají úlohu ve vývoji polycystického onemocnění ledvin (polycystic kidney disease, PKD), což může vysvětlovat klinická pozorování zvýšené tvorby erythropoetinu a zvýšené intersticiální vaskularizace u PKD v porovnání s většinou ostatních onemocnění. Ve studii [60] s potkany s PKD byly HIF-1 α a HIF-2 α v cystickém epitelu a v buňkách stěn cyst up-regulovány. Úloha HIF u PKD nebyla dosud plně objasněna, nicméně exprese HIF-1 α koreluje s expresí základních cílových genů pro HIF (VEGF a glukózového transportéru Glut-1) a je pravděpodobně funkční. Četné studie s buněčnými kulturami v podstatě naznačují účast HIF-1 v úbytku primárních ciliárních

struktur v proximálních tubulech, tedy v procesu, který je pro tvorbu cyst rozhodující [61].

Léčebné souvislosti a úloha inhibitorů prolyl-hydroxylázy

Jak již bylo popsáno výše, u některých typů CKD se uplatňuje ochranný účinek HIF, kdy určitý způsob aktivace HIF může mít příznivý vliv. Přestože studie [62,63] z poslední doby popsaly, že k regulaci HIF dochází i deacetylací, hlavním krokem v regulaci HIF-1 α je posttranslační proteosomová degradace spouštěná prolyl-hydroxylací. Proto chemické a genetické manipulace inhibující PHD vedou vlastně k aktivaci HIF [64]. Do současné doby bylo v experimentech se zvířaty použito k indukci HIF několik inhibitorů PHD, což mělo za následek ochranu ledvin po ischemicko-reperfusionním poškození. Použití takovýchto chemických sloučenin u CKD ale zůstává z několika příčin předmětem diskuse. Za prvé, jak již zde bylo uvedeno, účinek systémové aktivace HIF nevede vždy ke zmírnění tubulointersticiálního poškození. Je ale možné hledat způsob, jak potlačit aktivitu HIF s cílem minimalizovat poškození. Za druhé, dlouhodobé následky použití inhibitorů PHD jako takových nebyly dosud objasněny. Za třetí, inhibitory by měly být specifické pro příslušné izofomy PHD.

Ze tří paralogů PHD je nejvíce zastoupena PHD-2, která má nejvyšší substrátovou specifitu z hlediska prolinových zbytků na HIF- α řetězci. Z toho vyplývá, že inhibitory PHD by byly neúčinnější, kdyby inhibovaly PHD-2. Navíc bylo zjištěno, že v klinických podmínkách u lidí je PHD-2 zásadně důležitá pro regulaci HIF [65]. V jedné rodině souvisela dědičná mutace genu *PHD-2* s porušenou enzymatickou aktivitou a s vývojem familiární erytrocytózy. Podobně došlo u heterozygotních myši s vyřazeným genem *PHD-2* k rozvoji městnavého srdečního selhání po tlakovém přetížení, což souviselo se zvýšenou tvorbou erythropoetinu [66**]. Ostatní členové rodiny PHD také nepochybně hrají v regulaci HIF důležitou úlohu; například PHD-3 tlumí odpověď HIF na hypoxii v buněčné kultuře a je účinnějším supresorem HIF-2 α než HIF-1 α , což naznačuje, že je s ohledem na PHD-2 funkčně nadbytečná a mohla by být příčinou poměrně vyššího zastoupení HIF-2 α v porovnání s HIF-1 α [67]. Na rozdíl od vzestupu koncentrace erythropoetinu u myši s vyřazeným genem *PHD-2* však po jednoduchém vyřazení genu *PHD-3* u myši takovýto fenotyp nevzniká. Přitom dvojité vyřazení genů *PHD-1* a *PHD-3* u myši vedlo také k rozvoji erytrocytózy, ale s odlišnými projevy aktivace HIF- α a s jinými místy tvorby erythropoetinu [68**]. Analýza metabolismu myši s vyřazeným genem *PHD-1* navíc odhalila změny v metabolismu kosterních svalů, například sníženou oxidaci glukózy, urychlenou glykolýzu a ochranu před ischemií. Tyto změny jsou patrně alespoň částečně závislé na HIF, protože heterozygotní inaktivace HIF-2 a HIF-1 (ta v menší míře) tyto účinky tlumila [69]. Výsledky uvedených studií poskytují důležité informace o specifických účincích každé z izoforem PHD na HIF. Pro vypracování

vání nové strategie léčby progresivního CKD pomocí manipulace s HIF (prostřednictvím modifikace aktivity PHD) je třeba získat další poznatky.

Závěr

Chronická hypoxie v tubulointersticiálním prostoru je mediátorem pro rozvoj hypocelulární tubulointersticiální fibrózy, která je znakem terminální fáze progresivně probíhajících onemocnění ledvin. Přestože je čím dál více zřejmé, že se HIF, zejména HIF-1, této patogeneze účastní, výsledný účinek manipulace s HIF je patrně závislý na konkrétním patologickém kontextu, a sice na relativní účasti buněčných odpovědí v ledvinách. K objasnění tohoto problému je zapotřebí dalšího výzkumu odpovědí zprostředkovaných HIF, a to prostřednictvím studií prováděných *in vivo* i *in vitro*. Vývoj nových látek modifikujících aktivitu HIF může přinést novou strategii v prevenci a léčbě CKD.

Poděkování

Tato práce byla podpořena granty pro vědecký výzkum č. 19390228 (pro M. Nangakua) a č. 20890053 (pro T. Tanaku) od Japonské společnosti pro podporu vědy (Japan Society for the Promotion of Science).

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádné významné.
1. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int Suppl* 2000; 75:S22–S26.
 2. Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of postglomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19:191–195.
 3. Nangaku M, Inagi R, Miyata T, Fujita T. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in renal disease. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 110:e1–e7.
 - Nedávno vydaný přehled o hypoxii a úloze HIF u progresivních onemocnění ledvin.
 4. Lassen NA, Munck O, Thaysen JH. Oxygen consumption and sodium reabsorption in the kidney. *Acta Physiol Scand* 1961; 51:371–384.
 5. Welch WJ, Baumgartl H, Lubbers D, Wilcox CS. Renal oxygenation defects in the spontaneously hypertensive rat: role of AT1 receptors. *Kidney Int* 2003; 63:202–208.
 6. Welch WJ, Mendonca M, Aslam S, Wilcox CS. Roles of oxidative stress and AT1 receptors in renal hemodynamics and oxygenation in the post-clipped 2K,1C kidney. *Hypertension* 2003; 41:692–696.
 7. Palm F, Teerlink T, Hansell P. Nitric oxide and kidney oxygenation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:68–73.
 8. Deng A, Miracle CM, Suarez JM, et al. Oxygen consumption in the kidney: effects of nitric oxide synthase isoforms and angiotensin II. *Kidney Int* 2005; 68:723–730.
 9. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5:343–354.
 10. Ivan M, Kondo K, Yang H, et al. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science* 2001; 292:464–468.
 11. Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science* 2001; 292:468–472.
 12. Lando D, Peet DJ, Whelan DA, et al. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science* 2002; 295:858–861.
 13. Zhong H, Chiles K, Feldser D, et al. Modulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res* 2000; 60:1541–1545.
 14. Kojima I, Tanaka T, Inagi R, et al. Metallothionein is upregulated by hypoxia and stabilizes hypoxia-inducible factor in the kidney. *Kidney Int* 2009; 75:268–277.

15. Hudson CC, Liu M, Chiang GG, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α expression and function by the mammalian target of rapamycin. *Mol Cell Biol* 2002; 22:7004–7014.
16. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes Dev* 1998; 12:149–162.
17. Tian H, Hammer RE, Matsumoto AM, et al. The hypoxia-responsive transcription factor EPAS1 is essential for catecholamine homeostasis and protection against heart failure during embryonic development. *Genes Dev* 1998; 12:3320–3324.
18. Peng J, Zhang L, Drysdale L, Fong GH. The transcription factor EPAS-1/hypoxia-inducible factor 2 α plays an important role in vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:8386–8391.
19. Scortegagna M, Ding K, Oktay Y, et al. Multiple organ pathology, metabolic abnormalities and impaired homeostasis of reactive oxygen species in Epas1^{-/-} mice. *Nat Genet* 2003; 35:331–340.
20. Makino Y, Cao R, Svensson K, et al. Inhibitory PAS domain protein is a negative regulator of hypoxia-inducible gene expression. *Nature* 2001; 414:550–554.
21. Maynard MA, Evans AJ, Hosomi T, et al. Human HIF-3 α is a dominant-negative regulator of HIF-1 and is down-regulated in renal cell carcinoma. *FASEB J* 2005; 19:1396–1406.
22. Metzger E, Berchner-Pfannschmidt U, Stengel P, et al. Intracellular localization of human HIF-1 α hydroxylases: implications for oxygen sensing. *J Cell Sci* 2003; 116:1319–1326.
23. Rosenberger C, Mandriota S, Jurgensen JS, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1 α and -2 α in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1721–1732.
24. Tanaka T, Miyata T, Inagi R, et al. Hypoxia in renal disease with proteinuria and/or glomerular hypertension. *Am J Pathol* 2004; 165:1979–1992.
25. Schodel J, Klanke B, Weidemann A, et al. HIF-prolyl hydroxylases in the rat kidney: physiologic expression patterns and regulation in acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009; 174:1663–1674.
 - Studie o úrovních exprese tří PHD jak v izolovaných tubulárních buňkách, tak v ledvinách potkanů.
26. Matsumoto M, Makino Y, Tanaka T, et al. Induction of renoprotective gene expression by cobalt ameliorates ischemic injury of the kidney in rats. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1825–1832.
27. Bernhardt WM, Campean V, Kany S, et al. Preconditional activation of hypoxia-inducible factors ameliorates ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1970–1978.
28. Ma D, Lim T, Xu J, et al. Xenon preconditioning protects against renal ischemia-reperfusion injury via HIF-1 α activation. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:713–720.
29. Hill P, Shukla D, Tran MG, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor hydroxylases protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:39–46.
 - Tato studie prokázala, že vyřazení genů pro HIF-1 α a HIF-2 α vede k závažnějšímu ischemicko-reperfuznímu poškození, zatímco chemická intervence směřující k aktivaci HIF chrání ledviny před akutním ischemickým poškozením.
30. Kojima I, Tanaka T, Inagi R, et al. Protective role of hypoxia-inducible factor-2 α against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1218–1226.
31. Tanaka T, Kojima I, Ohse T, et al. Hypoxia-inducible factor modulates tubular cell survival in cisplatin nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F1123–F1133.
32. Weidemann A, Bernhardt WM, Klanke B, et al. HIF activation protects from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:486–494.
 - Tato studie poskytuje experimentální důkazy o tom, že HIF může mít ochranný účinek proti nefropatii zprostředkované cisplatinou u potkanů. Hypoxická příprava proximálních tubulárních buněk v kultuře ošetřené cisplatinou vedla ke zmírnění apoptózy v závislosti na HIF-1 α . Potkaní přípravě oxidem uhelnatým před podáním cisplatinou měli *in vivo* významně lepší renální funkce v porovnání s potkany drženými celou dobu v podmínkách normálního oxyličování.
33. Koyada AY, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. A genetic variant of hypoxia-inducible factor-1 α is associated with adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 75:1322–1329.
 - Studie byla provedena celkem u 241 pacientů s akutním poškozením ledvin. Byl naznačen vztah mezi nesynonymními, přesto transkripčně aktivními polymorfismy v kódujícím úseku genu pro HIF-1 α na jedné straně a závažností onemocnění a nepříznivými výslednými ukazateli u akutního poškození ledvin na straně druhé.
34. Matsumoto M, Tanaka T, Yamamoto T, et al. Hypoperfusion of peritubular capillaries induces chronic hypoxia before progression of tubulointerstitial injury in a progressive model of rat glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1574–1581.
35. Tanaka T, Matsumoto M, Inagi R, et al. Induction of protective genes by cobalt ameliorates tubulointerstitial injury in the progressive Thy1 nephritis. *Kidney Int* 2005; 68:2714–2725.
36. Ryan HE, Lo J, Johnson RS. HIF-1 α is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *EMBO J* 1998; 17:3005–3015.
37. Kudo Y, Kakinuma Y, Mori Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α is involved in the attenuation of experimentally induced rat glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 100:e95–e103.
38. Eto N, Wada T, Inagi R, et al. Podocyte protection by darbepoetin: preservation of the cytoskeleton and nephrin expression. *Kidney Int* 2007; 72:455–463.
39. Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M, et al. Evidence of tubular hypoxia in the early phase in the remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1277–1288.
40. Deng A, Tang T, Singh P, et al. Regulation of oxygen utilization by angiotensin II in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75:197–204.

- Tato práce poskytuje experimentální důkazy o tom, že spotřeba kyslíku ledvinami je v modelu reziduální ledviny u potkanů zvýšená a že tento jev, jež je závislý na angiotensinu II, není závislý na krevním tlaku ani na glomerulární filtraci.
- 41. Tanaka T, Kojima I, Ohse T, *et al.* Cobalt promotes angiogenesis via hypoxia-inducible factor and protects tubulointerstitium in the remnant kidney model. *Lab Invest* 2005; 85:1292–1307.
- 42. Kang DH, Kanellis J, Hugo C, *et al.* Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:806–816.
- 43. Elson DA, Thurston G, Huang LE, *et al.* Induction of hypervascularity without leakage or inflammation in transgenic mice overexpressing hypoxia-inducible factor-1alpha. *Genes Dev* 2001; 15:2520–2532.
- 44. Rajagopalan S, Olin J, Deitcher S, *et al.* Use of a constitutively active hypoxia-inducible factor-1alpha transgene as a therapeutic strategy in non-operation critical limb ischemia patients: phase I dose-escalation experience. *Circulation* 2007; 115:1234–1243.
- 45. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, *et al.* Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005; 353:782–792.
- 46. Bahlmann FH, Song R, Boehm SM, *et al.* Low-dose therapy with the long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alpha persistently activates endothelial Akt and attenuates progressive organ failure. *Circulation* 2004; 110:1006–1012.
- 47. Ries M, Basseau F, Tyndal B, *et al.* Renal diffusion and BOLD MRI in experimental diabetic nephropathy. *Blood oxygen level-dependent. J Magn Reson Imaging* 2003; 17:104–113.
- 48. Friederich M, Fasching A, Hansell P, *et al.* Diabetes-induced up-regulation of uncoupling protein-2 results in increased mitochondrial uncoupling in kidney proximal tubular cells. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1777:935–940.
- Tato studie poskytuje experimentální důkazy o tom, že spotřeba kyslíku ledvinami je u diabetických potkanů zvýšená, což souvisí se vzestupem mitochondriálního UCP-2 a z toho vyplývajícího mitochondriálního odpáření (rozpojení).
- 49. Rosenberger C, Khamaisi M, Abassi Z, *et al.* Adaptation to hypoxia in the diabetic rat kidney. *Kidney Int* 2008; 73:34–42.
- 50. Katavetin P, Miyata T, Inagi R, *et al.* High glucose blunts vascular endothelial growth factor response to hypoxia via the oxidative stress-regulated hypoxia-inducible factor/hypoxia-responsive element pathway. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1405–1413.
- 51. Ohtomo S, Nangaku M, Izuhara Y, *et al.* Cobalt ameliorates renal injury in an obese, hypertensive type 2 diabetes rat model. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1166–1172.
- 52. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM, *et al.* Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007; 117:3810–3820.
- 53. Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M, *et al.* Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia. *Kidney Int* 2004; 65:871–880.
- 54. Harten SK, Shukla D, Barod R, *et al.* Regulation of renal epithelial tight junctions by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene involves occludin and claudin 1 and is independent of E-cadherin. *Mol Biol Cell* 2009; 20:1089–1101.
- 55. Esteban MA, Tran MG, Harten SK, *et al.* Regulation of E-cadherin expression by VHL and hypoxia-inducible factor. *Cancer Res* 2006; 66:3567–3575.
- 56. Sun S, Ning X, Zhang Y, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1alpha induces Twist expression in tubular epithelial cells subjected to hypoxia, leading to epithelial-to-mesenchymal transition. *Kidney Int* 2009; 75:1278–1287.
- 57. Erler JT, Bennewith KL, Nicolau M, *et al.* Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis. *Nature* 2006; 440:1222–1226.
- 58. Higgins DF, Biju MP, Akai Y, *et al.* Hypoxic induction of Ctgf is directly mediated by Hif-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287:F1223–F1232.
- 59. Kroening S, Neubauer E, Wessel J, *et al.* Hypoxia interferes with connective tissue growth factor (CTGF) gene expression in human proximal tubular cell lines. *Nephrol Dial Transplant* 2009 [publikace elektronické verze před tiskem]. doi: 2010.1093/ndt/gfp2305.
- 60. Bernhardt WM, Wiesener MS, Weidemann A, *et al.* Involvement of hypoxia-inducible transcription factors in polycystic kidney disease. *Am J Pathol* 2007; 170:830–842.
- 61. Esteban MA, Harten SK, Tran MG, Maxwell PH. Formation of primary cilia in the renal epithelium is regulated by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1801–1806.
- 62. Chen B, Cepko CL. HDAC4 regulates neuronal survival in normal and diseased retinas. *Science* 2009; 323:256–259.
- 63. Dioum EM, Chen R, Alexander MS, *et al.* Regulation of hypoxia-inducible factor 2alpha signaling by the stress-responsive deacetylase sirtuin 1. *Science* 2009; 324:1289–1293.
- 64. Tanaka T, Nangaku M. Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (CKD): prolyl-hydroxylase inhibitors to activate hypoxia-inducible factor (HIF) as a novel therapeutic approach in CKD. *J Pharmacol Sci* 2009; 109:24–31.
- 65. Percy MJ, Zhao Q, Flores A, *et al.* A family with erythrocytosis establishes a role for prolyl hydroxylase domain protein 2 in oxygen homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:654–659.
- 66. Minamishima YA, Moslehi J, Bardeesy N, *et al.* Somatic inactivation of the PHD2 prolyl hydroxylase causes polycythemia and congestive heart failure. *Blood* 2008; 111:3236–3244.
- Tato studie ukazuje, že ze tří paralogů PHD postačuje k inaktivaci podskupiny cílových genů pro HIF, jako je erythropoetin, podmíněná inaktivace PHD-2. Myši s chybějící PHD-2 vykazují předčasnou mortalitu související s významným žilním městnáním a dilatační kardiomyopatií, což lze částečně vysvětlit hyperviskozitou a objemovým přetížením. Toto zjištění také podporuje výsledky Percyho a spol., kteří ve své publikaci [65] popsali poruchu enzymatické aktivity projevující se erytrocytózou v rodině s genetickou mutací v genu *PHD-2*.
- 67. Appelhoff RJ, Tian YM, Raval RR, *et al.* Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. *J Biol Chem* 2004; 279:38458–38465.
- 68. Takeda K, Aguila HL, Parikh NS, *et al.* Regulation of adult erythropoiesis by prolyl hydroxylase domain proteins. *Blood* 2008; 111:3229–3235.
- Tato studie ukazuje, že různé izoformy PHD regulují odlišně stabilitu HIF-1 α v dospělých játrech a ledvinách a potlačují odlišnými mechanismy expresi erythropoetinu a erytropoezu.
- 69. Aragones J, Schneider M, Van Geyte K, *et al.* Deficiency or inhibition of oxygen sensor Phd1 induces hypoxia tolerance by reprogramming basal metabolism. *Nat Genet* 2008; 40:170–180.

Diagnostika chronického onemocnění ledvin

Richard J. Glassock^a a Christopher Winearls^b

^a David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, Kalifornie, USA, a ^b Oxford Kidney Unit, Churchill Hospital, Oxford Radcliffe Hospitals, NHS Trust, Oxford, Velká Británie

Adresa pro korespondenci: Richard J. Glassock, MD, MACP, 8 Bethany, Laguna Niguel, CA 92677, USA
E-mail: glassock@cox.net

Diagnosing chronic kidney disease
Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19:123–128
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Tato práce podává přehled nejmodernějších způsobů diagnostiky chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), které používají klasifikační systémy založené na vypočítané glomerulární filtraci (estimated glomerular filtration rate, eGFR) a na poškození ledvin.

Nové poznatky

Definice CKD, jak ji stanoví současné klasifikační systémy, má mnohá úskalí. Přítomnost a stadium CKD je ale pro určení prognózy zásadní, zejména v případech, kdy se k hodnotě eGFR připojí ještě působení albuminurie.

Souhrn

Diagnózu CKD stanovenou na základě současného klasifikačního systému založeného pouze na eGFR je nutno brát s určitou opatrností, zejména u starších osob bez jiných průvodních příznaků poškození ledvin. Značný diagnostický a prognostický význam má přítomnost a míra albuminurie.

Klíčová slova

albuminurie, chronické onemocnění ledvin, vypočítaná glomerulární filtrace

Úvod

Význam stanovení diagnózy je dvojitý: jednak pro vedení léčby, jednak pro prognózu onemocnění. Slovník *Oxford English Reference Dictionary* (vydaný v roce 1996) definuje stanovení diagnózy jako „rozpoznání nemoci na základě příznaků pacienta“. Nemoc dále definuje jako „nezdravý stav těla (nebo jeho části)“ [1]. Diagnóza chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) vyžaduje popis zhoršeného či špatného zdravotního stavu (nemoci) ledvin na základě příznaků a pozorování abnormálních fyzických projevů a výsledků vyšetření. Mnohá desetiletí byly diagnostika a popis CKD nepřesné a zatížené nesystematičností v nomenklatuře (např. chronická renální nedostatečnost, chronické selhání ledvin, chronická renální dysfunkce). Po usilovné práci velké skupiny expertů bylo v roce 2002 navrženo schéma pro definici (a tím i diagnostiku) a systém stadií CKD. Toto klíčové schéma, známé jako klasifikační systém *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – Chronic Kidney Disease (KDOQI-CKD)*, bylo pro tuto oblast převratné a povzbudivé a po celém světě bylo rychle převzato [2*]. Schéma vycházelo ze dvou základních složek pro identifikaci „onemocnění ledvin“, a to jednak z projevů „poškození ledvin“ („kidney damage“), reprezentovaných proteinurií (albuminurií > 30 mg/g kreatininu), renální hematurií, abnormálními výsledky vyšetření pomocí zobrazovacích metod nebo patologií ledvin, jednak ze stanovení funkce ledvin [vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR)], bez ohledu na vlastní příčinu one-

mocnění ledvin. Označení CKD bylo generické a bylo vytvořeno nezávisle na kauzální patologii – jednalo se o diagnózu, jež byla pro konkrétní nemoc nespecifická. Třetí, časová složka byla přidána jako požadavek diagnózy: abnormality představující složku „poškození ledvin“ a/nebo eGFR by měly být přítomny po dobu tří měsíců nebo déle. K dispozici byly dvě skupiny nástrojů: a) pro stanovení první složky, tedy „poškození ledvin“, to bylo měření vylučování albuminu, vyšetření moči, ultrazvukové vyšetření ledvin, biopsie ledvin; b) k hodnocení stupně dysfunkce ledvin to bylo vyšetření hodnoty eGFR. Na základě kombinací znaků „poškození ledvin“ a/nebo hodnot GF pak bylo arbitrárně vymezeno pět „stadií“ CKD. Pacienty s CKD tak bylo možno zařadit do schématu v kterémkoli stadiu onemocnění a byl také vyjádřen určitý stupeň lineární progresse (tj. progresse přes jednotlivá stadia), který však nebyl formálně prokázán.

Struktura, kterou nabídl systém KDOQI-CKD, představovala po předchozím nozologickém zmatku významný pokrok a rychle se začlenila do slovníku klinické nefrologie. Nicméně netrvalo dlouho a na základě několika znepokojivých pozorování se objevily pochybnosti týkající se nekritického používání schématu KDOQI-CKD v diagnostice CKD u obecné populace [3,4,5**]. Přestože výsledky těchto pozorování mohou zpochybnit některá ze základních východisek tohoto klasifikačního systému KDOQI-CKD, nepopírají potřebu systematického přístupu k identifikaci a klasifikaci CKD specifického pro konkrétní nemoc, zejména pro epidemiologické a prognostické účely. Právě

prognostický význam byl tématem nedávné konference, jejímž cílem bylo zkoumat vztah mezi stadiem a výslednými ukazateli CKD a dále zdokonalit klasifikační schéma (KDIGO Controversies Conference – Chronic Kidney Disease: Definition, Classification and Prognosis; 4.–6. října 2009, Londýn, Velká Británie). V této práci se zaměříme na nedostatky současného diagnostického schématu pro CKD a navrhneme možnosti jejich nápravy. Někteří komentátoři si dokonce kladou otázku, zda je vůbec možné identifikaci CKD podle současných definic označovat jako „diagnózu“, zejména vzhledem k nízké specificitě pro onemocnění. Přítomnost znaků CKD může být tedy krokem v procesu stanovení diagnózy, ale není sama o sobě „diagnostická“. Přestože koncept CKD je z epidemiologického hlediska užitečný, je jeho význam pro jednotlivé pacienty pro nespecifičnost omezený.

Glomerulární filtrace v diagnostice chronického onemocnění ledvin

Schéma KDOQI-CKD doporučuje používat pro diagnostiku a stanovení stadia („staging“) CKD spíše vypočítanou hodnotu GF (eGFR) než aktuální nebo změřenou GF (measured glomerular filtration rate, mGFR) [2*,6–9]. Toto doporučení se zdá být rozumné, jelikož skutečné měření GF může být časově náročné a nemusí být praktické ani obecně aplikovatelné při screeningu nebo v epidemiologických studiích. Nicméně stanovení mGFR je nezbytné v případech, kdy je nutno vyloučit přítomnost „onemocnění ledvin“ [10,11*]. Výpočet GF měl být založen na rovnicích používajících jako ukazatel GF sérovou koncentraci kreatininu. Pro dospělé byly navrženy rovnice pro výpočet eGFR podle studie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), zkrácená rovnice o čtyřech proměnných a Cockcroftova-Gaultova rovnice pro výpočet clearance endogenního kreatininu [eCcr (C-G)] [7] a pro děti Schwartzova rovnice a Counahanova rovnice [2*]. Nejvíce se používala rovnice eGFR (MDRD), ale k získání přesnějších výsledků bylo nutno provést „kalibraci“ sérové koncentrace kreatininu pro standardy MDRD. Novější verze této rovnice byly v USA upraveny jako mezinárodní standard [8]. Rovnice eCcr (C-G) nepřinášela srovnatelný výpočet GF, jelikož poskytuje přibližnou hodnotu clearance endogenního kreatininu, která je vzhledem k tubulární sekreci kreatininu vyšší než GF, a to u zdravých osob přibližně o koeficient 1,2, nezávisle na věku [12]. Hodnota eGFR (MDRD) je již v rámci rovnice korigována na standardní tělesný povrch (body surface area, BSA) ($1,73 \text{ m}^2$), zatímco rovnice eCcr (C-G) používá jako proměnnou tělesnou hmotnost a nekoriguje výslednou hodnotu na BSA. Matematicky je provedení korekce výsledné hodnoty eCcr (C-G) na BSA pochybné, protože rovnice již obsahuje proměnnou pro hmotnostní složku BSA. Korekce na BSA může vést k chybám v klasifikaci CKD také u velmi obézních a velmi hubených osob [13].

Obě uvedené rovnice používají pro výpočet GF proměnné [v rovnici eGFR (MDRD) věk, pohlaví a etnický původ

(černoši oproti ostatním) a v rovnici eCcr (C-G) věk, hmotnost a pohlaví] jako „zástupné ukazatele“ pro endogenní tvorbu kreatininu. Tyto rovnice však nezahrnují fyziologický pokles GF, k němuž dochází v průběhu stárnutí v závislosti na pohlaví [14**,15**]. Rychlost endogenní „tvorby“ kreatininu je řízena především množstvím netučné (svalové) hmoty, v menší míře pak absorpcí kreatininu z (vařeného) masa ve stravě a degradací kreatininu ve střevech. Zde se nachází možný zdroj chyb při použití rovnic pro výpočet GF v diagnostice CKD. Všichni pacienti, kteří se účastnili procesu vytváření rovnic pro výpočet GF, měli stabilní nebo pomalu progredující CKD, jež nebylo definováno pomocí kritérií KDOQI-CKD. Žádný z pacientů nebyl vážně podvyživený či akutně nemocný ani důsledně nepřijímal bezkreatinovou (vegetariánskou) stravu. V případě, že je „tvorba“ kreatininu spíše nižší, než se předpokládá (z důvodu sarkopenie nebo nízké absorpce kreatininu ve střevech), vede výsledná nižší sérová koncentrace kreatininu k nadhodnocení GF. V porovnání s mGFR eGFR (MDRD) systematicky podhodnocuje mGFR (negativní systematická chyba – bias), zatímco eCcr (C-G) má tendenci nadhodnocovat mGFR zejména u vyšších hodnot mGFR ($> 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [16**]. Obě rovnice také potenciálně nadhodnocují mGFR v přítomnosti významné proteinurie a hypalbuminémie (nefrotického syndromu) [17] a také při závažném selhání ledvin (5. stadium CKD) [16**].

Ještě závažnějším nedostatkem původních rovnic pro výpočet GF je jejich poměrná nepřesnost vzhledem k mGFR, vyjádřená směrodatnou odchylkou vypočítané hodnoty, zejména pak u vyšších hodnot mGFR [16**,18]. Tato nedostatečná přesnost a přítomnost systematické chyby vedou k nesprávné klasifikaci (diagnostice) CKD asi u 20–30 % pacientů v porovnání s referenčním standardem mGFR [16**,18]. Aby se tento nedostatek částečně napravil, byly vytvořeny nové verze původní rovnice pro eGFR (MDRD) (např. rovnice CKD-EPI) [19**]. Tyto rovnice zmenšily systematickou chybu, zejména u vyšších hodnot eGFR, a zlepšily správnost stanovení, nepřinesly ale významně větší přesnost. Kromě toho byly tyto nové rovnice pro výpočet GF, nezaložené na hodnotách kreatininu, zkoumány u zdravých osob i u osob s CKD, zejména pak cystatin C [eGFR (CyC)] [20,21*]. Byly používány i kombinace eGFR (MDRD) a eGFR (CyC), ale to, zda mají přesnější výsledky v porovnání se standardními výpočty eGFR, je nadále předmětem diskusí [22].

Klinicky nejdůležitější nedostatek a sporná otázka spojená se „složkou“ GF v současných kritériích pro diagnostiku a stanovení stadia CKD spočívá v použití arbitrárního prahu pro hodnoty eGFR, jež jsou považovány za „diagnostické“ pro CKD, a také v rozdělení stadií podle vypočtených hodnot eGFR. Ve schématu KDOQI-CKD může být u dospělé osoby jakéhokoli věku stanovena „diagnóza“ CKD 3. stadia, pokud je hodnota eGFR (MDRD) v rozmezí $30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a pokud tento stav trvá tři měsíce nebo déle, dokonce i v případě úplné nepřítomnosti jakýchkoli jiných znaků potvrzujících „poškození ledvin“, včetně albuminurie [2*]. Důvodem pro výběr této

„prahové“ hodnoty bylo to, že tato představuje přibližně 50 % „fyziologické“ hodnoty GF u průměrného dvacetiletého dospělého. Tato prahová úroveň nebere v úvahu obvyklý a pravděpodobně fyziologický pokles GF v průběhu stárnutí [14^{**},15^{**}]. Rychlost změny GF v průběhu stárnutí je kolem 8–10 ml/min/1,73 m² za deset let. Může být namítáno, že pokles GF spojený se stárnutím je důsledkem komplikací stárnutí postihujících ledviny, a proto odráží skutečné „onemocnění ledvin“. Opačný argument, který upřednostňujeme, tvrdí, že tento pokles je částí a součástí fyziologického stárnutí [15^{**}]. Pokud k poklesu GF dochází při procesu stárnutí univerzálně, dokonce i bez současné přítomnosti jakýchkoli viditelných projevů jiných komplikací stárnutí (např. hypertenze, diabetu, prostatismu, aterosklerózy), proč by měl být označen jako forma „chronického onemocnění ledvin“? Existenci tohoto dlouhodobého poklesu GF v průběhu stárnutí prokázaly všechny průřezové studie GF (mGFR nebo eGFR) u zjevně zdravých dospělých osob [14^{**},15^{**}]. Těch několik málo longitudinálních studií, které byly provedeny u takovýchto zdravých osob, prokázalo, že změna eGFR je ve stárnoucí populaci rozložena normálně; v těchto frekvenčních analýzách rozložení nebyla pozorována dichotomie, jak by se mohlo předpokládat, kdyby v těchto kohortách byla zahrnuta podskupina nemocných osob a podskupina osob bez nemoci [23]. Ne všichni ale souhlasí s tím, že pokles GF v průběhu stárnutí je nevyhnutelný [24]. Toto není pouze sémantický argument – souvisí se základní biologickou podstatou vlastního procesu stárnutí a s rozdílem mezi zdravím a nemocí. Špatný zdravotní stav a nemoc by měly přinášet postižené osobě nějaké nevýhody (předčasné úmrtí, morbiditu). Jak bude uvedeno dále, podobné „nevýhody“ se u staršího pacienta s CKD 3. stadia s vyššími hodnotami eGFR (např. eGFR 45–59 ml/min/1,73 m²) při nepřítomnosti albuminurie nebo jiných znaků „poškození ledvin“ vesměs nevyskytují. Starší pacienti s eGFR nižší než 45 ml/min/1,73 m² mají sklon k vyššímu riziku mortality a rozvoje terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD). Nicméně další pozorování je také pravdivé: mnohem mladší osoba s izolovanou hodnotou eGFR v rozmezí 3. stadia CKD nebo dokonce vyššího (definovaného podle KDOQI-CKD) má téměř s jistotou určité onemocnění ledvin. Podle našeho názoru by se stanovení diagnózy CKD nemělo zakládat na izolovaném snížení eGFR bez přihlédnutí k fyziologickému poklesu GF v průběhu stárnutí, ideálně prostřednictvím stanovených percentilů GF podle dekád věku u zjevně zdravých dospělých osob. Použití takových percentilů k zohlednění vlivu věku je běžné v diagnostice osteoporózy u dospělých žen a při hodnocení funkčních testů plic a růstové retardace u dětí. V případě, že se pro „diagnostiku“ a „stanovení stadia“ CKD použije eGFR (MDRD), musí se také myslet na vhodnost aplikace této rovnice na populaci různého původu, stravovací zvyklosti a vyšší svalovou hmotou.

Oddělení 1. stadia CKD (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²) a 2. stadia CKD (60–89 ml/min/1,73 m²) založené

na hodnotách eGFR není z našeho pohledu odůvodněné, a sice vzhledem k nepřesnosti měření eGFR nad 60 ml/min/1,73 m² (viz výše). Naše návrhy, jak se vyrovnat s úskalími používání eGFR pro diagnostiku CKD, jsou uvedeny v jiných pracích [25^{**}]. Nekritické používání kritérií KDOQI-CKD (2002) a eGFR (MDRD) pro diagnostiku 3. stadia CKD by pravděpodobně vedlo k velkému počtu „falešně pozitivních“ diagnóz CKD, zejména u starších žen, a také k velkému počtu případů zbytečného odeslání pacientů ke specialistům, zbytečného vyšetření, nákladů a strachu [3,4,5^{**},25^{**},26^{**}]. Významně se tím také navyšuje odhad prevalence CKD na globální úrovni, zejména u společností s poměrně vyšším zastoupením starších obyvatel [27]. Také by mělo být zdůrazněno, že téměř každý jedinec, nezávisle na věku (bez závažné podvýživy nebo sarkopenie), s eGFR nižší než 45 ml/min/1,73 m² bude mít také abnormálně zvýšenou sérovou koncentraci kreatininu. Dokonce i jednoduchá sérová koncentrace kreatininu, bez výpočtu eGFR, může být pro „diagnostiku“ CKD 3. nebo vyššího stadia postačující v případě, že se použijí příslušné prahové hodnoty pro sérovou koncentraci kreatininu podle pohlaví [28,29].

Souhrnně řečeno, podle našeho názoru by hodnoty eGFR samy o sobě měly být používány nikoli pro iniciační diagnostiku obecného CKD, nýbrž pro stanovení stupně závažnosti CKD a pro „stratifikaci rizika“, jež následují po stanovení diagnózy specifického chorobného stavu zapříčiňujícího CKD. Kromě toho by mělo být diagnostické použití eGFR aplikováno pouze poté, co se prahové hodnoty používané pro stanovení stadia přizpůsobí věku a pohlaví prostřednictvím percentilů normální distribuce hodnot eGFR u zdravé referenční populace. Diagnostika obecné CKD by tudíž měla primárně spočívat v přítomnosti známek „poškození ledvin“ a v následném stanovení stadia. Domníváme se, že eGFR je klamně jednoduchým, ale hrubým epidemiologickým nástrojem, který jako výhradní kritérium není pro diagnostiku CKD dostatečně přesný. Samotné hodnoty eGFR by podle našeho názoru neměly panovat v diagnostice CKD bez jakýchkoli potvrzujících známek „poškození ledvin“, dokud nejsou tyto hodnoty nižší než 30 ml/min/1,73 m², ale mohou být použity, současně se zobrazovacími metodami a vyšetřením moči, k vyloučení diagnózy CKD. Hodnoty eGFR by se ale neměly používat k vyloučení CKD samy o sobě. Osoby, jež mají hodnoty eGFR pod pátým percentilem (korigováno na věk a pohlaví) a mají současně normální výsledky vyšetření moči, by měly být dále vyšetřeny na přítomnost projevů poškození ledvin. Nedoporučuje se používat eGFR pro screening přítomnosti CKD u zjevně zdravých osob, s výjimkou situací, kdy je současně přítomna albuminurie.

Při stanovení stupně závažnosti CKD a rizik komplikací, jako jsou kardiovaskulární onemocnění (KVO), akutní poškození ledvin a rozvoj ESRD, se může uplatnit i měření eGFR, pokud máme na zřeteli, že preciznost a systematická chyba vyšetření omezuje přesnost procesu stanovení stadia, zejména u hodnot eGFR vyšších než 45–60 ml/min/1,73 m².

Poškození ledvin v diagnostice chronického onemocnění ledvin

Méně pochybností existuje ohledně platnosti diagnózy CKD v případě nálezů abnormalit (a potvrzení přítomnosti po dobu tříměsíčního pozorování) při vyšetření moči (např. zjevné glomerulární nebo tubulární proteinurie, glomerulární hematurie, válců erytrocytů a jiných formovaných elementů indikujících onemocnění parenchymu ledvin), při vyšetření pomocí zobrazovacích metod (ultrazvuku, CT nebo MR) nebo při biopsii ledvin. Tyto metody, které umožňují diagnostiku renálního onemocnění či další analýzu specifického onemocnění způsobujícího poškození ledvin, jsou však časově náročné. Nicméně jejich náročnost se snížila poté, co se pro diagnostiku CKD začalo používat vyšetření míry exkrece albuminu nebo jeho koncentrace v moči. To je radikální a sporné. Existuje obecná shoda v tom, že nález exkrece bílkoviny nebo albuminu vyšší než 300 mg za 24 hodin (míra exkrece albuminu – albumin excretion rate, AER) ve sběru moči nebo poměr koncentrace albuminu ku koncentraci kreatininu (albumin-to-creatinine concentration ratio, ACR) vyšší než 250 mg/g (u mužů) nebo vyšší než 350 mg/g (u žen) nebo poměr koncentrace proteinu ku koncentraci kreatininu vyšší než 200 mg/g v nesbíraném vzorku moči (druhá ranní porce) je dostatečně průkazný pro „poškození ledvin“ [2]. Tyto hodnoty odpovídají na močovém testovacím proužku hodnotě 1+ nebo vyšší (po zohlednění specifické hmotnosti nebo osmolality vzorku). Tato klinická nebo zjevná proteinurie je oprávněně nedílnou součástí diagnózy 1. nebo 2. stadia (ale ne 3.–5. stadia) CKD podle KDOQI-CKD [2]. Nicméně systém KDOQI-CKD jde o jeden krok (podle našeho názoru spíše skok) dál – zahrnuje „mikroalbuminurii“ [30–300 mg za 24 hodin nebo 17–250 mg albuminu/g kreatininu (u mužů) nebo 25–350 mg albuminu/g kreatininu (u žen)] v definici 1. a 2. stadia CKD, bez ohledu na hodnotu eGFR nad 60 ml/min/1,73 m². Tato míra exkrece albuminu by představovala na testovacím proužku hodnotu nižší než 1+. V průzkumech National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) v USA byla „mikroalbuminurie“ přibližně u 82 % pacientů, u nichž bylo „diagnostikováno“ 1. nebo 2. stadium CKD, použita jako kvalifikační abnormalita pro zařazení do jednotlivých stadií CKD [30].

Přestože je „mikroalbuminurie“ jasným znakem procesu probíhajícího v ledvinách, existují spory o tom, zda je původ tohoto procesu glomerulární, tubulární nebo obojí [31]. Domníváme se, že zahrnutí mikroalbuminurie do diagnostiky zvyšuje pravděpodobnost diagnózy CKD a že jde primárně o známku difuzního (systémového) poškození cévního endotelu vyvolaného mikrozánětem. V tomto pojetí je „mikroalbuminurie“ známkou difuzního patologického procesu postihujícího kapilární řečiště mnoha orgánů a tkání. Jako taková je mikroalbuminurie spíše „rizikovým faktorem“ pro vaskulární chorobný proces než známkou vlastního „onemocnění“ ledvin. Jak již bylo podrobně popsáno, jakýkoli stupeň albuminurie nad fyziologickým rozmezím souvisí se zvýšeným rizikem KVO a ESRD [32, 33, 34]. Pro názor-

nost: „mikroalbuminurie“ vzniká v procesu stárnutí, při nadměrném zvyšování hmotnosti, esenciální hypertenzi, diabetu a při nasedajících zánětlivých stavech [35–37]. Může vznikat a zanikat, což dokládá reverzibilitu poškození, které tedy nemůže být definováno jako chronické. „Mikroalbuminurie“ je obecným rysem „počínající“ diabetické nefropatie a močová exkrece albuminu se zvyšuje před rozvojem fixované esenciální hypertenze nebo ischemické choroby srdeční [38, 39]. Je ale samotná přítomnost albuminurie dostatečným kritériem pro přisouzení přítomnosti CKD jakékoli osobě jakéhokoli věku? My si to nemyslíme. Albuminurie je „rizikovým faktorem“, nikoli „onemocněním“.

Důsledky stanovení diagnózy chronického onemocnění ledvin

Z diagnózy 1.–4. stadia CKD může vyplývat riziko progresu do terminálního selhání ledvin (ESRD, 5. stadium CKD), jež vyžaduje léčbu s použitím náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) (dialýzu, transplantaci nebo obojí). Může také vypovídat o riziku KVO a akutního poškození ledvin. Riziko skutečného rozvoje ESRD se velmi liší v jednotlivých stadiích a podle individuálních charakteristik typických pro každé konkrétní onemocnění a pacienta. U starších osob s CKD 3. stadia (definovaného podle KDOQI-CKD) je riziko úmrtí mnohem vyšší než riziko dosažení léčeného stadia ESRD, a to většinou z důvodu KVO. Riziko dosažení léčeného stadia ESRD je vzhledem ke konkurenční mortalitě nepřímě úměrně závislé na věku [40, 41]. U staršího pacienta s CKD 3. stadia je riziko dosažení léčeného stadia ESRD kolem 0,2–0,4 % na rok sledování [40]. Současně přítomná proteinurie toto riziko výrazně zvyšuje [42, 43]. Kromě toho jsou jak riziko kardiovaskulárních příhod, tak i mortalita ze všech příčin u CKD zvýšené; nicméně rozsah přídatného rizika se po korekci na spoluproměnné významně liší v závislosti na stadiu CKD a zejména na tom, zda je současně přítomna zřetelná proteinurie [44]. Studie PREVENT prokázala, že mortalita z kardiovaskulárních příčin je nepřímě úměrně závislá na stadiu CKD [33]. U osob s CKD 3. stadia (podle KDOQI-CKD) s eGFR 30–59 ml/min/1,73 m², u nichž není současně přítomna proteinurie, je riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin přibližně stejně velké jako u osob bez CKD [33]. Zkoumání rozsáhlých souborů pacientů také naznačilo, že mezi eGFR a KVO nebo rizikem mortality ze všech příčin existuje nepřímě úměrná, nelineární asociace (často ve tvaru „U“) [44]. Toto téma bylo předmětem intenzivního zkoumání na výše zmíněné konferenci KDIGO Controversies Conference v Londýně. Je obtížné pevně stanovit práh pro zvýšené riziko KVO výhradně na základě snížené GF (bez proteinurie); odhaduje se však, že může být kolem 45–60 ml/min/1,73 m², snad pod hranicí vymezenou pro diagnózu 3. stadia CKD pomocí eGFR podle KDOQI. V populačních studiích se exkrece albuminu mění nezávisle na eGFR [45], přičemž oba parametry vykazují přídatný nebo synergický účinek z hlediska rizika KVO (a ESRD) [42, 44]. Podle našeho názoru tato pozoro-

rování nasvědčují tomu, že albuminurie by mohla být v určování výsledných ukazatelů KVO a ESRD důležitější než absolutní hodnota eGFR; je však třeba uskutečnit další studie s rozsáhlými, dobře definovanými kohortami.

Je dobře známo, že jak pacient „postupuje“ jednotlivými stadii CKD, výskyt komplikací CKD (jako jsou nedostatek vitamínu D, anémie, hypertenze, renální kostní nemoc, hyperparatyreóza a hyperfosfatémie) se zvyšuje [46]. Tato pozorování převážně vycházejí spíše z průřezových než z longitudinálních studií s kohortami jednotlivých pacientů. Rozvoj těchto „komplikací“ CKD nemusí probíhat souběžně s „progresí“ CKD v průběhu „stadií“.

Je určitým zklamáním, že dosud nebyl vymezen význam prevence komplikací CKD a vliv včasné diagnostiky na oddálení nepříznivých výsledných ukazatelů spojených s CKD (jako jsou KVO a ESRD). Screening přítomnosti CKD prostřednictvím stanovení eGFR patrně není ekonomicky výhodný (tj. poměr přínosu léčby k nákladům není příznivý) [26**].

Význam populačního screeningu na přítomnost „mikroalbuminurie“ nebyl dosud pevně stanoven, a sice z důvodu nejasností ohledně „falešně pozitivních“ a „falešně negativních“ hodnot a variability poměru koncentrace albuminu ku koncentraci kreatininu (ACR) v podmínkách nasedajících akutní infekce, stárnutí a úbytku svalové hmoty.

Závěr

Diagnostika CKD představuje komplexní úkol, který nelze zjednodušovat tím, že se budeme spoléhat na vyšetření eGFR. Přestože původní schéma KDOQI-CKD je koncepčně nové a převratné, má mnohá úskalí, která mohou vést k nedostatečné i ke zbytečné diagnóze CKD jak u jednotlivých osob, tak v populačních studiích. Je třeba toto schéma dále propracovat, aby se stalo praktičtějším klinickým nástrojem s větším prognostickým využitím. Někdo by se mohl tázat, zda je CKD vzhledem ke své obecnosti a nespecifičnosti pro konkrétní onemocnění skutečně diagnózou. Přesto je ale pojem CKD hluboce zakořeněn v nefrologickém slovníku. Je třeba docílit toho, aby bylo stanovení diagnózy CKD účelnější a přesnější z hlediska prognózy pro jednotlivé pacienty a pro zjišťování populační zátěže.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Oxford English Reference Dictionary. Oxford: Oxford University Press; 1996.
2. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. National Kidney Foundation: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl 1):s17–s31.
 - Původní systém klasifikace CKD.
3. Glassock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1117–1121.
4. Glassock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 31:563–568.

5. Poggio ED, Rule AD. A critical evaluation of chronic kidney disease: should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a 'disease'? Nephrol Dial Transplant 2009; 24:698–700.
 - Kritické hodnocení diagnostiky CKD pomocí eGFR.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999; 130:461–470.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16:31–34.
8. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Chronic kidney disease epidemiology collaboration using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006; 145:247–254.
9. Myers GL, Miller WG, Coresh J, et al. National Kidney Disease Education Program Laboratory Working Group Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem 2006; 52:5–18.
10. Israelit AH, Long DL, White MG, Hull AR. Measurement of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of 125I-iothalamate. Kidney Int 1973; 4:346–349.
11. Medeiros FS, Sapienza MT, Prado ES, et al. Validation of plasma clearance of 51Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with insulin renal clearance. Transplant Int 2009; 22:323–333.
 - Pěkná studie testu CrEDTA (etylendiaminetraoctová kyselina značená chromem) pro stanovení GF v podmínkách renální transplantace.
12. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. J Gerontol 1976; 31:155–163.
13. Delanaye P, Radermecker RP, Rorive M, Depas G, Krzesinski JM. Indexing glomerular filtration rate for body surface area in obese patients is misleading concept and example. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:2024–2028.
14. Wetzels JF, Kiemeneij LA, Swinkels DW, et al. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. Kidney Int 2007; 72:632–637.
 - Klíčová studie změn eGFR v průběhu stárnutí.
15. Glassock RJ, Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate: truths and consequences. Trans Am Clin Climatol Assoc 2009; 120:419–428.
 - Přehled účinků stárnutí na GF.
16. Botev R, Mallié JP, Couchoud C, et al. Estimating glomerular filtration rate Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease formulas compared to renal insulin clearance. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:899–906.
 - Vynikající studie vztahu mezi clearance inzulinu a eGFR.
17. Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF. Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:707–711.
18. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. J Am Soc Nephrol 2005; 16:763–773.
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150:604–612.
 - Popis nové rovnice pro výpočet GF, která se pravděpodobně stane mezinárodním standardem.
20. Shlipak MG, Praga ML, Sarnak MJ. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15:270–275.
21. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. Kidney Int 2009; 75:652–660.
 - Pěkná studie o úskalích spojených s použitím cystatinu C při stanovení eGFR.
22. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. Am J Kidney Dis 2008; 51:395–406.
23. 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.
24. Fliser D. Ren sanus in corpore sano: the myth of the inexorable decline of renal function with senescence. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:482–485.
25. Winearls CG, Glassock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease. Kidney Int 2009; 75:1009–1014.
 - Kritická analýza úskalí při použití klasifikačního systému KDOQI pro diagnostiku CKD. Je zde podán návrh k použití percentilů eGFR podle věku a pohlaví.
26. den Hartog JR, Reese PP, Cizman B, Feldman HI. The costs and benefits of automatic estimated glomerular filtration rate reporting. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:419–427.
 - Vynikající analýza nákladů a přínosů současného diagnostického schématu.
27. Glassock RJ, Winearls C. The global burden of chronic kidney disease: how valid are the estimates? Nephron Clin Pract 2008; 110:c39–c46.
28. Kallner A, Khatami Z. How does the MDRD Study equation compare with serum creatinine in routine healthcare? Anatomy of MDRD-eGFR. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2008; 241:39–45.
29. Kallner A, Ayling PA, Khatami Z. Does eGFR improve the diagnostic capability of S-Creatinine concentration results? A retrospective population based study. Int J Med Sci 2008; 5:9–17.
30. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298:2038–2047.
31. Fissell WH, Humes HD. New insights into mechanisms of glomerular permselectivity. Minerva Urol Nefrol 2009; 61:397–410.

32. van der Velde M, Halbesma N, de Charro FT, *et al.* Screening for albuminuria identifies individuals at increased renal risk. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:852–862.
- Studie o významu vyšetření albuminurie při screeningu přítomnosti CKD.
33. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL, *et al.* Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stage 1–3 chronic kidney disease: the importance of urinary albumin excretion. *PREVEND Study Group. Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3851–3858.
- Klíčová studie významu albuminurie pro prognózu CKD 1.–3. stadia.
34. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege JL, *et al.* The importance of microalbuminuria as a cardiovascular risk indicator: a review. *Can J Cardiol* 2002; 18:525–535.
35. Bakris GL, Kuritzky L. Monitoring and managing urinary albumin excretion practical advice for primary care clinicians. *Postgrad Med* 2009; 121:51–60.
36. Navaneethan SD, Yehert H, Moustarah F, *et al.* Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1565–1574.
37. Tatasciore A, Zimarino M, Renda G, *et al.* Awake blood pressure variability, inflammatory markers and target organ damage in newly diagnosed hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31:2137–2146.
38. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, *et al.* Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:331–335.
39. Perkins BA, Krolewski AS. Early nephropathy in type 1 diabetes: a new perspective on who will and who will not progress. *Curr Diab Rep* 2005; 5:455–463.
40. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69:375–382.
41. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, *et al.* Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:846–853.
42. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, *et al.* Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1069–1077.
- Klíčová studie interakce eGFR a albuminurie při stanovení rizika progresu do ESRD.
43. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, *et al.* Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1444–1452.
44. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, *et al.* All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008; 371:2173–2182.
- Hodnotná studie souvislosti eGFR a albuminurie zjištěné testovacím průzkem s mortalitou v Tchaj-wanu.
45. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, *et al.* Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168:617–624.
46. Clase CM, Kiberd BA, Garg AX. Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Nephron Clin Pract* 2007; 105:c178–c184.

Kyselina močová – nový mediátor a ukazatel rizika chronického onemocnění ledvin?

Daniel I. Feig

Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, Houston, Texas, USA

Adresa pro korespondenci: Daniel I. Feig, MD, PhD, Associate Professor of Pediatrics, Baylor College of Medicine and Texas Children's Hospital, 6621 Fannin Street, MC3-2482, Houston, TX 77030, USA
E-mail: dfeig@bcm.edu

Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease?

Curr Opin Nephrol Hypertens 2009; 18:526–530
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Cílem práce je vyhodnotit současné poznatky o významu léčby snižující koncentraci kyseliny močové v prevenci či zmírnění progresu chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD).

Nové poznatky

V posledních dvou letech bylo publikováno 11 observačních studií hodnotících možnou úlohu urikémie v prevalenci a progresi CKD. Sedm z nich vztah mezi koncentrací kyseliny močové a CKD nalezlo, čtyři nikoli. Nedávné výsledky experimentálních modelů a klinických studií spojují koncentraci kyseliny močové s hypertenzí, která je uznávaným rizikovým faktorem pro CKD.

Souhrn

Zvýšená koncentrace kyseliny močové je ukazatelem poklesu renální funkce, může mít mechanistickou úlohu v incidenci a progresi poklesu renální funkce a pravděpodobně má kauzální úlohu v rozvoji hypertenze a vaskulárních onemocnění. Je třeba uskutečnit další klinické studie, které by odpověděly na otázku, zda je léčba snižující koncentraci kyseliny močové účinná v prevenci CKD.

Klíčová slova

diuretika, hypertenze, chronické onemocnění ledvin, kardiovaskulární onemocnění, kyselina močová, metabolický syndrom

Úvod

Zájem o kyselinu močovou jako možný mediátor lidských onemocnění vedle dny vzrůstal a zase upadal v období více než jednoho století. Na základě pozorování pacientů trpících dnou a jejich rodin vyslovil Mahomed [1] v 70. letech 19. století hypotézu, že vyšší koncentrace kyseliny močové je spojena se vzestupem krevního tlaku. Krátce poté předložil Haig [2] návrh, že kyselina močová může způsobovat další onemocnění, jako jsou chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), hypertenze, diabetes mellitus či „revmatismus“. Současné důkazy ze zvířecích modelů a nové epidemiologické údaje o vztahu mezi kyselinou močovou a CKD, hypertenzí a kardiovaskulárními onemocněními připouštějí, že léčebné strategie zaměřené na snížení koncentrace kyseliny močové mohou být účinné v prevenci onemocnění ledvin.

Výzva zkreslujících faktorů

Nejobtížnější stránkou při hodnocení úlohy kyseliny močové v rozvoji či progresi CKD je odfiltrování vlivu četných zkreslujících faktorů. Mezi nejvýznamnější z nich patří po-

kles glomerulární filtrace (GF), který bude vždy spojen s nárůstem sérové koncentrace kyseliny močové, neboť kyselina močová se převážně vylučuje ledvinami [3]. Definitivní rozhodnutí o tom, zda je kyselina močová pouhým „nezúčastněným divákem“, nebo aktivním účastníkem zahajujícím bludný kruh zhoršování renální funkce, vyžaduje provedení pečlivě připravených klinických studií, k čemuž ovšem dosud nedošlo. Závažná hyperurikémie může vést ke vzniku nefrolitiázy, která může být komplikována nespecifickým opakovaným poškozením renálního parenchymu z obstrukce či infekce a může vést k tvorbě intratubulárních či intraparenchymových urátových krystalů. Ačkoli je tato dnava či urátová nefropatie poškozující, v populaci, která dnou netrpí, se neuplatňuje jako důležitý mechanismus [4]. Hyperurikémie byla v poslední době kauzálně spojena s rozvojem hypertenze [5,6**], kardiovaskulárních onemocnění [7**] a diabetu [8]. Pokud se tyto souvislosti potvrdí a prokáže se kauzalita, je možné, že vliv kyseliny močové na renální funkce může být nepřímý, a to v důsledku působení tradičnějších rizikových faktorů pro renální onemocnění. Tato práce přináší přehled nových poznatků o možné úloze kyseliny močové v rozvoji a progresi CKD, shrnuje současná léčebná doporučení a cíle budoucích studií.

Zvířecí modely

Vždy se diskutuje o tom, zda je možné obecně aplikovat výsledky ze zvířecích modelů na onemocnění lidí, ale v případě úlohy kyseliny močové v patogenezi CKD je tato diskuze ještě aktuálnější. Lidé – stejně jako většina velkých primátů – postrádají enzym urát oxidázu (urikázu), kterou vlastní jiní savci. U hlodavců, u nichž se vyřadí gen pro urikázu, dochází k masivní depozici krystalů v tubulech a k renálnímu selhání a zvířata umírají ve věku 4–5 týdnů [9]. Tyto výsledky samozřejmě nelze extrapolovat; nicméně některé alternativní experimenty s mírnější hyperurikémií, u kterých není depozice krystalů tak výrazná, budou pravděpodobně extrapolovatelné i na onemocnění člověka. Při pokusu obejít tento problém byly na potkaních modelech použity i farmakologické inhibitory urikázy, aby se docílilo mírné hyperurikémie. V těchto experimentech hyperurikémie v modelech renálního poškození dramaticky zvýšila jak sérovou koncentraci kreatininu, tak četnost histologického rozvoje glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy, včetně 5/6 nefrektomie [10], cysklosporinové toxicity [11] a nefropatie způsobené angiotensinem II. V těchto modelech lze pokročilé renální postižení zmírnit současným podáním inhibitorů xantinoxidázy, které zabraňují hyperurikémii, ovšem nikoli thiazidovými diuretiky, které sice normalizují krevní tlak, ale nezmiňují hyperurikémii [12]. Primárním mechanismem v modelech renálního poškození je patrně navození arteriopatíe, která zhoršuje glomerulární hypoxii a kompenzační mechanismy, které by za normálních okolností zabránily renálnímu poškození [13,14]. Poškození cév a glomerulů lze také zmírnit „scavengery“ (tzv. zametači) volných kyslíkových radikálů a blokátory systému renin–angiotensin [12]. Pokud se tyto mechanismy potvrdí i u lidí, poskytnou tyto studie podklady pro oprávněné používání léků snižujících koncentraci kyseliny močové či „scavengerů“ reaktivních kyslíkových radikálů, které antagonizují účinky kyseliny močové, či blokátorů receptorů pro angiotensin v prevenci progresu CKD – vedle léčby známých rizikových faktorů, jakými jsou hypertenze a diabetes.

Kyselina močová u hypertenze

Existují důkazy o možném vztahu mezi zvýšenou koncentrací kyseliny močové a rozvojem hypertenze. Modely s hlodavci důsledně prokazují zvýšení krevního tlaku v podmínkách navozené hyperurikémie, kterému lze zabránit podáním inhibitorů xantinoxidázy či urikosurik. Mechanistické studie prokazují na potkaním modelu dvoustupňový proces, během něhož časná hyperurikémie způsobuje endoteliální dysfunkci a aktivaci systému renin–angiotensin, což je následováno perivaskulárním zánětem navozeným hyperurikémií a ireverzibilní arteriolosklerózou renálních aferentních tepen. V důsledku toho je časná hyperurikemická hypertenze přímo závislá na koncentraci urátů a relativně nezávislá na příjmu sodíku a později – po rozvinutí arteriálnímu postižení – se stává nezávislou na koncentraci urátů, ale závislou na příjmu sodíku

(přehled v [15]). Více než 20 rozsáhlých epidemiologických studií také poukázalo na vliv kyseliny močové v rozvoji hypertenze v různých populacích, které se liší etnickým původem a věkem (přehled v [16]). Nicméně do současné doby bylo publikováno jen omezené množství randomizovaných kontrolovaných studií. V jedné z nich bylo 30 adolescentů s nově diagnostikovanou esenciální hypertenzí léčeno v dvojité zaslepené studii se zkříženým uspořádáním alopurinolem či placebem. Normálních hodnot krevního tlaku dosáhlo 67 % dětí léčených alopurinolem a 91 % dětí, které měly při léčbě koncentraci kyseliny močové nižší než 5,5 mg/dl (pozn. překl.: přepočít jednotek: $\text{mg/dl} \times 59,48 = \mu\text{mol/l}$), v porovnání s pouhými 3 % dětí z placebové skupiny [6**]. Tyto výsledky je samozřejmě třeba potvrdit u rozsáhlejší a obecnější populace, nicméně je zřejmé, že pokud je kyselina močová opravdu odpovědná za renální arteriopatii, porušenou regulaci natriurézy a perzistentní systémovou hypertenzi, je potenciálně ovlivnitelným rizikovým faktorem pro CKD při absenci jiných mechanismů.

Kyselina močová jako faktor ovlivňující další rizikové faktory pro chronické onemocnění ledvin

Nedávno publikované epidemiologické a experimentální modelové údaje ukazují, že kyselina močová může také modulovat ostatní rizikové faktory pro rozvoj CKD, zvláště kardiovaskulární onemocnění a metabolický syndrom. Co se týče kardiovaskulárních onemocnění, prokázaly rozsáhlé epidemiologické údaje vazbu ke kyselině močové, nicméně mnoho expertů upozorňuje na to, že kyselina močová je pouze zástupným ukazatelem obezity a renální dysfunkce; proto je třeba provést další klinické studie (přehled v [7**]). Zajímavá je křivka vztahu mortality a urikémie u pacientů s CKD, která má tvar J, s nárůstem kardiovaskulární mortality v nejvyšším a nejnižším tercilu sérových koncentrací kyseliny močové [17]. Tento jev může být důsledkem patogenetických procesů spojených s vysokou koncentrací kyseliny močové na jedné straně a s nízkou koncentrací kyseliny močové jako příznaku proteinové malnutrice na straně druhé. Zvířecí modely a epidemiologické údaje také naznačují, že kyselina močová se může uplatňovat v rozvoji metabolického syndromu a diabetu 2. typu zprostředkovaných vysokou spotřebou fruktózy (přehled v [8]), které jsou významnými rizikovými faktory pro CKD.

Možný vliv kyseliny močové na chronické onemocnění ledvin – epidemiologie

Četné epidemiologické studie publikované v poslední době hodnotily vztah mezi sérovou koncentrací kyseliny močové a prevalencí či progresí renálních onemocnění (tab. 1) [18**,19–29]. Osm z dvanácti studií naznačuje, že kyselina močová je nezávislým rizikovým faktorem pro renální onemocnění. Nejrozsáhlejší z nich sledovala po dobu 25 let 177 570 pacientů z databázeUSRDS (US Renal Data Sys-

Tabulka 1 Epidemiologie vztahu kyseliny močové a chronického onemocnění ledvin

První autor	Rok	Počet účastníků	Hlavní závěry	Odkaz
Hsu	2009	177 570, USRDS, USA	vyšší kvartil kyseliny močové vedl k 2,14násobnému zvýšení rizika ESRD během 25 let (+)	[18**]
Obermayr	2008	21 457, Vienna Health Screening Project, Rakousko	koncentrace kyseliny močové nad 7 mg/dl zvýšila riziko CKD u mužů 1,74x a u žen 3,12x (+)	[19]
Weiner	2008	13 338, ARIC, USA	každé zvýšení koncentrace kyseliny močové o 1 mg/dl zvyšuje riziko CKD od 7–11 %	[20]
Iseki	2001	6 403, Okinawa General Health, Maintenance Association, Japonsko	zvýšení koncentrace kyseliny močové nad 8 mg/dl zvyšuje riziko CKD u mužů 3x a u žen 10x (+)	[21]
Borges	2009	385	zvýšená koncentrace kyseliny močové byla spojena s 2,63násobným zvýšením rizika CKD u pacientek s hypertenzí (+)	[22]
Chen	2009	2 596, Ruijin Hospital, Čína	lineární vztah mezi kyselinou močovou a stupněm CKD (+)	[23]
Chen	2009	5 722, Taipei Medical University Hospital, Tchaj-wan	koncentrace kyseliny močové byla spojena s prevalencí CKD u starších osob (+)	[24]
Park	2009	134, Yonsei University, Jižní Korea	koncentrace kyseliny močové nad 7 mg/dl koreluje s rychlejším poklesem reziduální renální funkce u pacientů léčených peritoneální dialýzou (+)	[25]
Sturm	2008	227, MMKD, Rakousko	koncentrace kyseliny močové předpovídala progresi CKD pouze v nekorigované analýze (-)	[26]
Chonchol	2007	5 808, Cardiovascular Health Study, USA	kyselina močová měla silnou spojitost s prevalencí, ovšem slabou s incidencí CKD (-)	[27]
See	2009	28 745, Chang Gung University, Tchaj-wan	koncentrace kyseliny močové nad 7,7 mg/dl u mužů a nad 6,6 mg/dl u žen měla pouze slabou spojitost s prevalencí renálního poškození (-)	[28]
Madero	2009	840, Instituto Nacional de Cardiologia, Mexiko	CKD 3.–4. stadia a koncentrace kyseliny močové koreluje s úmrtím, ale ne s ESRD (-)	[29]

ARIC – studie Atherosclerosis Risk in Communities; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin; MMKD – studie Mild to Moderate Kidney Disease; USRDS – US Renal Data System

(+) podporuje hypotézu, že kyselina močová přispívá k progresi CKD

(-) nepodporuje hypotézu, že kyselina močová přispívá k CKD

tem). Pacienti v nejvyšším kvartilu koncentrací kyseliny močové měli poměr rizik (hazard ratio, HR) pro CKD 2,14; vyššího rizika dosáhla jen proteinurie a těžká obezita [18**]. Obermayr a spol. [19] publikovali výsledky ze screeningového projektu Vienna Health Screening Project, v jehož rámci vyšetřili 21 457 účastníků a zjistili, že nárůst koncentrace kyseliny močové o 2 mg/dl je spojen s vyšším rizikem poklesu renální funkce [poměr šancí (odds ratio, OR): 1,69]; vyššího rizika opět dosáhla pouze proteinurie a hypertenze 2. stupně podle klasifikace Světové zdravotnické organizace. Ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) byl každý vzestup hodnot kyseliny močové o 1 mg/dl spojen s 7–11% nárůstem incidence CKD [20]. Nejvýraznější vliv kyseliny močové na riziko CKD byl pozorován ve starší studii Okinawa Healthy Study se 6 403 účastníky, ve které byla sérová koncentrace kyseliny močové vyšší než 8 mg/dl spojena u mužů s trojnásobným a u žen s více než desetinásobným zvýšením rizika [21]. Další malé studie lišící se v míře rizika CKD jsou uvedeny v tabulce 1 [22–25].

Čtyři z dvanácti nedávno publikovaných studií neprokázaly spojení mezi sérovou koncentrací kyseliny močové a renálním onemocněním. Sturm a spol. [26] hodnotili ve studii MMKD (Mild to Moderate Kidney Disease) 227 dospělých osob s nediabetickou nefropatií ve věkovém rozmezí 18–65 let a zjistili, že urikémie koreluje s progresí nefropatie pouze v prvotní analýze, ovšem tento vztah se nepotvrdil po korekci na vstupní renální funkci a proteinurii. Nedostatkem stu-

die byly malý počet účastníků a vysoká míra předčasného ukončení studie ze strany účastníků (22 %). Chonchol a spol. [27] sledovali ve studii CHS (Cardiovascular Health Study) 5 808 dospělých osob a zjistili, že kvintil sérové koncentrace kyseliny močové úzce koreluje s prevalencí CKD, nikoli ovšem s incidencí CKD. Současně prokázali slabou, nicméně statisticky významnou korelaci mezi kyselinou močovou a progresí CKD. See a spol. [28] analyzovali 28 745 mladších osob ve věku 20–49 let, které absolvovaly rutinní zdravotní screening v Tchaj-wanu. Obdobně jako ve studii CHS byl pozorovaný nezávislý vztah urikémie a CKD slabý, nicméně urikémie byla úzce spojena s metabolickým syndromem a s obezitou. Konečně ve studii s 840 pacienty s CKD 3.–4. stadia byla zjištěna těsná korelace mezi kyselinou močovou a mortalitou ze všech příčin, ovšem nikoli nezávislý vztah mezi kyselinou močovou a progresí do CKD 5. stadia [29]. Existuje několik možných vysvětlení určité nekonistence výsledků epidemiologických studií. K hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění a CKD se používají různé faktory, které se mohou lišit podle vybrané populace či na základě náhody. Jak bylo například ukázáno v případě kyseliny močové, je tato rizikovým faktorem pro rozvoj hypertenze [6**] a kardiovaskulárních onemocnění [7**], a proto je možné, že její vliv na CKD může být částečně zprostředkován právě přes hypertenzi a KVO, které jsou známými rizikovými faktory pro CKD. Statistické „odstranění“ tohoto nepřímého účinku povede k minimalizaci po-

Tabulka 2 Klinické studie o vztahu kyseliny močové a chronického onemocnění ledvin

První autor	Rok	Počet účastníků	Hlavní závěry	Odkaz
Kanbay	2007	59	pacienti s hyperurikémií léčení alopurinolem měli vyšší GF, zatímco u pacientů s normourikémií GF ovlivněna nebyla	[30]
Siu	2006	54	pacienti s CKD s průměrnou koncentrací kyseliny močové 9,75 mg/dl léčení alopurinolem v dávce 100–300 mg/den měli pravděpodobně pomalejší progresi CKD	[31]

CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; GF – glomerulární filtrace

zorovaného vlivu a může částečně vysvětlit variabilitu výsledků. V současné době je třeba podložit závěry převážně observačními údaji, ale lepší by samozřejmě byly randomizované kontrolované studie. Definitivní závěry ovšem bude možno učinit až na základě výsledků rozsáhlejších randomizovaných kontrolovaných studií s léčbou snižující koncentraci kyseliny močové.

Možný vliv kyseliny močové na chronické onemocnění ledvin – klinické studie

O vlivu snížení koncentrace kyseliny močové na progresi CKD existuje pouze málo údajů. Publikované klinické studie jsou uvedeny v tabulce 2 [30,31]. Kanbay a spol. [30] léčili 48 pacientů s hyperurikémií a 21 pacientů s fyziologickou koncentrací kyseliny močové, přičemž všichni měli fyziologickou funkci ledvin. Tříměsíční studii, v jejímž rámci bylo účastníkům podáváno 300 mg alopurinolu jedenkrát denně, dokončilo 59 pacientů. S průměrným poklesem sérové koncentrace kyseliny močové z 8 mg/dl na 5,5 mg/dl vzrostla kalkulovaná GF ve skupině pacientů s hyperurikémií ze 79 ml/min na 92 ml/min a v kontrolní skupině zůstala beze změny. Tito pacienti nebyli následně dlouhodobě sledováni a u žádného pacienta se nevyskytlo progresivní renální onemocnění.

Siu a spol. [31] provedli studii, ve které randomizovali 54 pacientů s CKD 2.–4. stadia a s hyperurikémií vyšší než 7,6 mg/dl k podávání alopurinolu nebo placebo. Po 12 měsících léčby dosáhlo kombinovaného hodnoceného parametru – zvýšení hodnoty kreatininu o více než 40 %, zahájení dialýzy či úmrtí – 16 % nemocných z aktivně léčené skupiny, zatímco u skupiny kontrolní to bylo 46 %. Mezi skupinami nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v hodnotách krevního tlaku. Nebyly také zjištěny významné rozdíly v sérové koncentraci kreatininu jako spojitě proměnné, nicméně studie bohužel neměla dostatečnou statistickou sílu k detekci tohoto parametru. Nehledě na stupeň CKD nebyly ve studii Siua a spol. hlášeny žádné nežádoucí hypersenzitivní reakce po alopurinolu. Zvýšené riziko závažných či dokonce život ohrožujících reakcí je u pacientů s CKD častější, což v některých případech omezuje používání alopurinolu u této populace [32].

Závěr

Kyselina močová je jasným markerem CKD, neboť je převážně vylučována ledvinami, a proto její koncentrace roste

s poklesem GF. V poslední době přibývají důkazy o tom, že kyselina močová je sekundárním, pokud ne přímo primárním rizikovým faktorem pro CKD a jeho progresi. Kyselina močová je pravděpodobně významným mediátorem v rozvoji hypertenze, zásadním rizikovým faktorem a faktorem urychlujícím CKD a může přispívat k rozvoji kardiovaskulárních onemocnění a diabetu. Převaha epidemiologických údajů dokazuje, že mezi kyselinou močovou a CKD existuje přímá vazba, nicméně dříve než bude možno uvažovat o vypracování komplexních doporučených postupů, je třeba uskutečnit další klinické studie.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1879; 1:399–401.
2. Haig A. Uric acid as a factor in the causation of disease. London: J & A Churchill; 1897.
3. Marangella M. Uric acid elimination in the urine. Pathophysiological implications. *Contrib Nephrol* 2005; 147:132–148.
4. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)* 1960; 39:405–467.
5. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003; 42:247–252.
6. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300:924–932.
- Tato práce je první randomizovanou kontrolovanou studií léčby snižující koncentraci kyseliny močové u hypertoniků s hyperurikémií. Prokazuje se v ní, že alespoň u adolescentů s hyperurikémií může být kyselina močová příčinou vyššího krevního tlaku.
7. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359:1811–1821.
- Komplexní přehledový článek o vztahu kyseliny močové a kardiovaskulárních onemocnění.
8. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, *et al.* Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009; 30:96–116.
9. Wu X, Wakamiya M, Vaishnav S, *et al.* Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:742–746.
10. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia increases arteriopathy inducing renal cortical ischemia in 5/6 nephrectomy rats. *J Am Soc Nephrol* 2003; 13:618A.
11. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, *et al.* Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38:1101–1106.
12. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, *et al.* Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. *Nephron Physiol* 2008; 108:69–78.
13. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, *et al.* Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008; 26:269–275.
14. Mazzali M, Kanellis J, Han L, *et al.* Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282:F991–F997.
15. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, *et al.* Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hypertens* 2008; 26:381–391.
16. Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, *et al.* Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8:111–115.
17. Suliman ME, Johnson RJ, Garcia-Lopez E, *et al.* J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:761–771.

18. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, *et al.* Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med* 2009; 169:342–350.
 - Toto je nejrozsáhlejší a nejkompexnější epidemiologická studie hodnotící vztah mezi urikémií a CKD.
19. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, *et al.* Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2407–2413.
20. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, *et al.* Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1204–1211.
21. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, *et al.* Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24:691–697.
22. Borges RL, Hirota AH, Quintero BM, *et al.* Uric acid as a marker for renal dysfunction in hypertensive women on diuretic and nondiuretic therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009; 11:253–259.
23. Chen N, Wang W, Huang Y, *et al.* Community-based study on CKD subjects and the associated risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2117–2123.
24. Chen YC, Su CT, Wang ST, *et al.* A preliminary investigation of the association between serum uric acid and impaired renal function. *Chang Gung Med J* 2009; 32:66–71.
25. Park JT, Kim DK, Chang TI, *et al.* Uric acid is associated with the rate of residual renal function decline in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009 [publikace elektronické verze před tiskem].
26. Sturm G, Kollerits B, Neyer U, *et al.* Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study. *Exp Gerontol* 2008; 43:347–352.
27. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, *et al.* Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:239–247.
28. See LC, Kuo CF, Chuang FH, *et al.* Serum uric acid is independently associated with metabolic syndrome in subjects with and without a low estimated glomerular filtration rate. *J Rheumatol* 2009 [publikace elektronické verze před tiskem].
29. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, *et al.* Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:796–803.
30. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, *et al.* Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007; 39:1227–1233.
31. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:51–59.
32. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27:337–343.

3. strana obálky



1 mcg



2 mcg

ZEMPLAR® TOBOLKY
pro pacienty s chronickým
onemocněním ledvin



Selektivní, účinná a odlišná terapie



- Nová forma
- Nová indikace



Zkrácená informace o přípravku:

Zemplar 1 µg tobolky, Zemplar 2 µg tobolky, Zemplar 4 µg tobolky

Složení: Parikalcitolum 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: $\text{Titrační dávka } (\mu\text{g}) = \frac{\text{aktuální hladina iPTH (pg/ml)}}{60}$. Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia > 11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin $\text{Ca} \times \text{P} > 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ (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 parikalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkooobratovému 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 nutné snížení jejich dávek. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S parikalcitolem 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 hořčičku. 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 parikalcitol 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. Parikalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blistry, 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:** 30.1.2008. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění.

Dříve, než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, s úplnou informací o přípravku.

Abbott Laboratories, s.r.o., Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 160 00 Praha 6.

Tel.: 267 292 111, fax: 267 292 100, www.abbott.cz