

Current Opinion in **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktoři:

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

 Wolters Kluwer | Lippincott
Health Williams & Wilkins

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 49 **Časná nefropatie u diabetes mellitus 1. typu – význam
časného zhoršení funkce ledvin**
Bruce A. Perkins a Andrzej S. Krolewski
- 57 **Mechanismy podílející se na zvýšeném výskytu
kardiovaskulárních onemocnění u chronického postižení
ledvin**
Suguru Yamamoto a Valentina Kon
- 64 **Incidence, léčba a výsledky u starších pacientů
s terminálním selháním ledvin**
Manjula Kurella Tamura
- 70 **Vitamin D ve výživě – výhody suplementace (editorial)**
David A. Bushinsky a Justin Silver

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2009 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, a prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

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: listopad 2009

Periodicita: třikrát ročně

Šéfredaktor nakladatelství: Mgr. Jaroslav Hořejší

Redakce: Mgr. Hana Kučerová, PaedDr. Lenka Šámalová a Mgr. Klára Procházková

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.

Pořizování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě

bez předchozího souhlasu nakladatelství Lippincott Williams & Wilkins a MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a Abbott Laboratories neodpovídá za jejich obsah.

© 2009 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827

Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Časná nefropatie u diabetes mellitus 1. typu – význam časného zhoršení funkce ledvin

Bruce A. Perkins^a a Andrzej S. Krolewski^b

^aDivision of Endocrinology and Metabolism, University of Toronto, Toronto, Kanada, a ^bResearch Division, Joslin Diabetes Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Adresa pro korespondenci: Bruce A. Perkins, MD, MPH, Assistant Professor of Medicine, Endocrinology and Metabolism, University of Toronto, 200 Elizabeth Street, Room EN-12-217, Toronto, Ontario, M5G 2C4, Canada
E-mail: bruce.perkins@uhn.on.ca

Early nephropathy in type 1 diabetes: the importance of early renal function decline

Curr Opin Nephrol Hypertens 2009;18:233–240
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Výsledky nedávných klinických studií zabývajících se problematikou časně diabetické nefropatie ukázaly, že současné léčebné postupy zaměřené na potlačování mikroalbuminurie nezabraňují zhoršování funkce ledvin. Závěry posledních observačních studií však vedly k upřesnění tradičního modelu časně nefropatie u diabetes mellitus 1. typu, a mohou tak poskytnout podklady pro vypracování účinnějších léčebných postupů zaměřených na prevenci rozvoje chronického onemocnění ledvin.

Nové poznatky

Současný model časně diabetické nefropatie vznikl na základě výsledků studií u pacientů s diabetem 1. typu, u nichž se funkce ledvin začala zhoršovat brzy po vzniku mikroalbuminurie, přičemž toto zhoršení nebylo podmíněno progresí mikroalbuminurie do proteinurie. Časně zhoršení funkce ledvin může být diagnostikováno pomocí opakovaného stanovení sérových koncentrací cystatinu C. Abnormální koncentrace ukazatelů glykace proteinů, metabolismu kyseliny močové a chronického zánětu představují mechanismy typické pro časně zhoršení funkce ledvin a odlišné od procesů zapojených do rozvoje mikroalbuminurie.

Souhrn

Moderní poznatky zdokonalily existující představu o časně nefropatii u diabetu 1. typu a mají významný dopad na výzkum. Ke sledování časně zhoršení funkce ledvin jakožto parametru hodnoceného v klinických studiích by měly být vyvinuty nové klinické testy, jako je například postup založený na opakovaném stanovení sérové koncentrace cystatinu C.

Klíčová slova

časné zhoršení funkce ledvin, diabetes mellitus 1. typu, diabetická nefropatie, mikroalbuminurie

Úvod

Na základě tradičního modelu diabetické nefropatie u diabetes mellitus (DM) 1. typu je na mikroalbuminurii nahlíženo jako na základní faktor samostatně předpovídající případný rozvoj pokročilého onemocnění ledvin. Z uvedeného důvodu a vzhledem k účinnosti u nefropatie v pozdním stadiu byla suprese mikroalbuminurie navozená bloádou systému renin–angiotensin–aldosteron (RAAS) považována za účinnou strategii v časně prevenci příslušných klinických důsledků, jakými jsou pokročilé chronické onemocnění ledvin [obecně definované hodnotou glomerulární filtrace (GF) < 60 ml/min] a úmrtí. S tímto tradičním pohledem jsou naopak v přímém rozporu výsledky nejnovějších rozsáhlých klinických studií; tato situace tedy naléhavě vyžaduje kritické přehodnocení uvedeného modelu a léčebných postupů z něho vycházejících [1,2^{••},3^{••}].

Předkládaný přehledový článek klade do souvislosti zvláště důkazy o druhém základním fenotypu časně nefro-

patie, označovaném jako časně zhoršení funkce ledvin (early renal function decline, ERFD), který může spolu s mikroalbuminurií přispět k dalšímu zpřesnění predikce rozvoje pokročilého onemocnění ledvin a prostřednictvím něhož lze pravděpodobně lépe sledovat progresi diabetické nefropatie. Na základě poznatků o faktorech předpovídajících ERFD, které byly získány v posledním roce, lze uvažovat o účinnějších léčebných postupech zaměřených na prevenci rozvoje pokročilého onemocnění ledvin u pacientů s DM 1. typu. Ačkoli naše znalosti o přirozeném průběhu ERFD u DM 2. typu jsou omezené, předpokládáme, že závěry odvozené pro DM 1. typu je možné aplikovat i u DM 2. typu.

Současný model diabetické nefropatie u diabetu 1. typu

Mikroalbuminurie se stala silně zažitým primárním ukazatelem předpovídání rizika rozvoje pokročilého chronic-

kého onemocnění ledvin. Původ tohoto modelu může být v podstatě vysledován ve třech observačních studiích publikovaných v 80. letech minulého století [4–6]. V rámci těchto studií byli pacienti s mikroalbuminurií – definovanou jako perzistující exkrece albuminu močí přibližně v rozmezí 30–300 µg/min – sledováni po dobu 7–14 let, přičemž v 60–90 % případů se vyvinulo pokročilé stadium nefropatie. Při zpětném pohledu je zřejmé, že interpretace uvedených zjištění měla být opatrnější. Všechny tři studie zahrnovaly celkem pouze 30 nemocných a hodnocení klinického výsledku bylo založeno na zástupném ukazateli – progresi mikroalbuminurie do proteinurie (často označované jako „makroalbuminurie“). Předpokládaná spojitost mezi zhoršením funkce ledvin a proteinurií dala své opodstatnění jednoduchému modelu diabetické nefropatie, který v sobě zahrnuje tři po sobě jdoucí stadia – mikroalbuminurii předznamenávající proteinurii, která následně zahajuje proces zhoršování funkce ledvin až do terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) [7].

Na základě tohoto tradičního modelu se léčebné postupy u pacientů s mikroalbuminurií soustředily na prevenci vzniku proteinurie cestou blokady systému RAAS [8,9]. Avšak tvrzení, že prostřednictvím progresu mikroalbuminurie do proteinurie lze posuzovat zhoršení funkce ledvin, se ukázalo jako předčasné. V rozporu se závěry tří výše uvedených starších studií, které nahlížely na mikroalbuminurii jako na závazný směr k rozvoji pokročilého onemocnění ledvin, se ukázalo, že jde o dynamický proces, jež s větší pravděpodobností vede spíše k remisi do normoalbuminurie než k progresi do proteinurie [10–13]. V současné době je uznána přibližně 50% míra šestileté kumulativní incidence remisí [10–12], což bylo podpořeno i novějšími výsledky studie Oxford Regional Prospective Study, kde měla mikroalbuminurie u většiny (52 %) pacientů charakter dynamického procesu označovaného jako „intermitentní mikroalbuminurie“ [14]. Pravděpodobnost remise mnohonásobně převyšuje riziko progresu do proteinurie pozorované v epidemiologických studiích (15–25 %) nebo v klinických studiích [10–12,14–17].

Časné zhoršení funkce ledvin jako základ nového modelu časné nefropatie

Ačkoli mikroalbuminurie má v modelu časné diabetické nefropatie zásadní význam, s ohledem na častý výskyt remisí mikroalbuminurie a nízké riziko progresu do proteinurie na ni nelze v současném modelu nadále nahlížet jako na nezávislý ukazatel předpovídající rozvoj pokročilého chronického onemocnění ledvin. Práce zabývající se výzkumem časné nefropatie, které byly vydány v posledním roce, poskytly zásadní poznatky o přirozeném průběhu časných fází diabetické nefropatie u DM 1. typu a vedly k identifikaci nového fenotypu – časného zhoršení funkce ledvin (ERFD) [18[•],19–22].

Pro lepší pochopení významu ERFD je nutné si připomenout, že posouzení funkce ledvin u daného pacienta může být použito ke dvěma odlišným účelům: a) k diagnó-

stikování narušené funkce ledvin a b) k odhalení přítomnosti progresivního poklesu GF v čase, a to i v situaci, kdy je GF stále ještě v rozmezí fyziologických hodnot (ERFD) [23]. V prvním případě se jedná o průřezové hodnocení v konkrétním okamžiku, a identifikace narušené funkce ledvin (typicky definované jako hodnota GF nižší než 60 ml/min/1,73 m²) tak slouží pouze k odhalení onemocnění v pozdním stadiu [24]. Ve druhém případě – z klinického hlediska nejvíce relevantním pro prevenci onemocnění – jde o longitudinální hodnocení zaměřené na odhalení postupného poklesu GF, které vyžaduje opakované stanovení hodnocených parametrů v průběhu času. Nejdůležitějším výsledkem tohoto hodnocení je zjištění, zda se jedná o sestupný trend (směrnice) bez ohledu na výchozí hodnotu GF [23,25].

Zpráva ze studie Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study v souladu s dřívějšími publikacemi [26,27] uvedla, že téměř v 10 % případů záchytu mikroalbuminurie je v době jejího počátku funkce ledvin již výrazně zhoršená, což znamená, že proces zhoršování funkce ledvin by mohl začátku mikroalbuminurie dokonce předcházet [28]. Přestože bylo v uvedené zprávě zdůrazněno, že u všech nemocných s terminálním selháním ledvin došlo předtím k rozvoji proteinurie, nezabývali se její autoři otázkou časového vztahu mezi začátkem zhoršování funkce ledvin a začátkem mikroalbuminurie. K posouzení tohoto vztahu je třeba vytvořit specifický soubor subjektů (kohortu) – takový, u něhož je funkce ledvin posouzena v době nástupu mikroalbuminurie, protože absence tohoto ukazatele by ohrozila hodnocení změn funkce ledvin po začátku mikroalbuminurie. Soubor prevalentních případů zachycených v rámci jednoho screeningového vyšetření by nejen tuto informaci neobsahoval, ale byl by rovněž zatížen systematickou chybou (bias) v podobě nižšího zastoupení pacientů s rychle progredující exkreací albuminu močí.

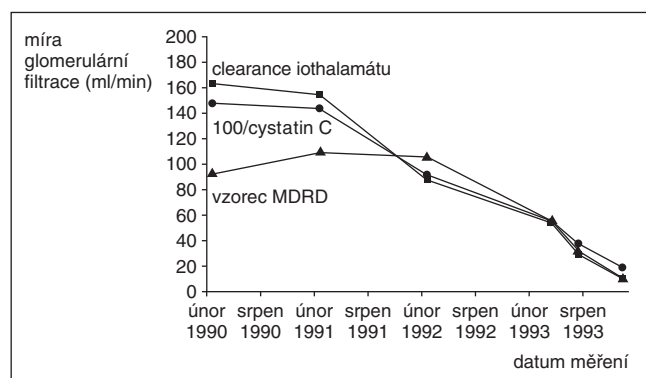
Vedení těmito metodologickými úvahami, monitorovali řešitelé první studie Joslin Kidney Study on the Natural History of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes ve skupině nemocných s DM 1. typu a vstupní normoalbuminurii průběžně rozvoj mikroalbuminurie. Sedmdesát devět účastníků, u nichž došlo v průběhu prvních čtyř let sledování k rozvoji mikroalbuminurie, bylo následně monitorováno po dobu 12 let s cílem charakterizovat časové změny exkrece albuminu močí a změny funkce ledvin [29]. Dvanáctileté riziko rozvoje pokročilého onemocnění ledvin – odpovídající 3.–5. stadiu chronického onemocnění ledvin [$GF_{MDRD} < 60$ ml/min (MDRD – Modification of Diet in Renal Disease)] – bylo mimořádně vysoké (29 %). Téměř v polovině těchto případů však k rozvoji proteinurie nikdy nedošlo, a pokud se rozvinula, funkce ledvin se začaly zhoršovat ve velké většině několik let před vznikem proteinurie, nezávisle na takových faktorech, jakým je užívání inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE). Zjištění, že u značné části nemocných dochází ke zhoršení funkce ledvin tak časně, jak časně se rozvíjí mikroalbuminurie, vyžadovalo syste-

matické zkoumání GF pomocí metod, které byly snadno použitelné v epidemiologických studiích a zároveň nebyly zatíženy nepřesností, která je vlastní metodám založeným na kreatininu v situacích, kdy je hodnota GF fyziologická nebo zvýšená, jako je tomu u pacientů s DM 1. typu a časnou nefropatií.

Cystatin C jako ukazatel míry glomerulární filtrace

Cystatin C je endogenně tvořený neglykosylovaný inhibitor proteáz, vyznačující se takovými vlastnostmi, díky nimž je vhodným ukazatelem funkce ledvin [30–34]. Přesnost stanovení sérové koncentrace cystatinu C k odhalení poklesu GF v průběhu času u pacientů s fyziologickými nebo zvýšenými hodnotami GF byla dobře ověřena v klinických studiích [34,35]. V těchto studiích byly demonstrovány dva velmi důležité aspekty stanovení sérových koncentrací cystatinu C: a) při průřezovém hodnocení se potvrdila dobrá korelace mezi koncentrací cystatinu C a hodnotami clearance iothalamátu napříč celým spektrem hodnot GF; b) ještě důležitější aspekt: prokázala se spolehlivost opakovaného měření koncentrace cystatinu C k určení směrnice GF v čase – stupeň korelace mezi směrnici vyjadřujícími změnu GF za jeden rok vypočtenou na základě stanovení hodnoty cystatinu C a na podkladě clearance iothalamátu je velmi vysoký, zatímco v případě výpočtů pomocí metod založených na měření hodnot kreatininu, jakými jsou Cockcroftova-Gaultova rovnice a vzorec MDRD, je tato korelace nízká [34]. Pro ilustraci užitečnosti stanovení hodnot cystatinu C znázorňuje obrázek 1 reprezentativní příklad ze studie zabývající se onemocněním ledvin u diabetiků [34,36].

Obrázek 1 Opakované stanovení míry glomerulární filtrace pomocí měření clearance iothalamátu, koncentrace cystatinu C (100/cystatin C) a vzorce MDRD na reprezentativním příkladu ze studií zabývajících se onemocněním ledvin u diabetiků



Tento reprezentativní příklad poskytuje nálezy ze systematických studií, které porovnávají časový průběh změn $GF_{cystatin\ C}$ se zlatými standardy mezi metodami stanovení GF. Výpočty založené na měření kreatininu (v tomto příkladě na vzorci MDRD) byly přesné pouze v situacích, kdy byly hodnoty GF abnormálně nízké; cystatin C však uvedené omezení překonal, když se průběh $GF_{cystatin\ C}$ přiblížil referenčnímu standardu (clearance iothalamátu), a to i v případech fyziologických či zvýšených hodnot GF.

● – míra GF stanovená pomocí clearance iothalamátu; ■ – míra GF stanovená pomocí koncentrace cystatinu C (100/cystatin C)

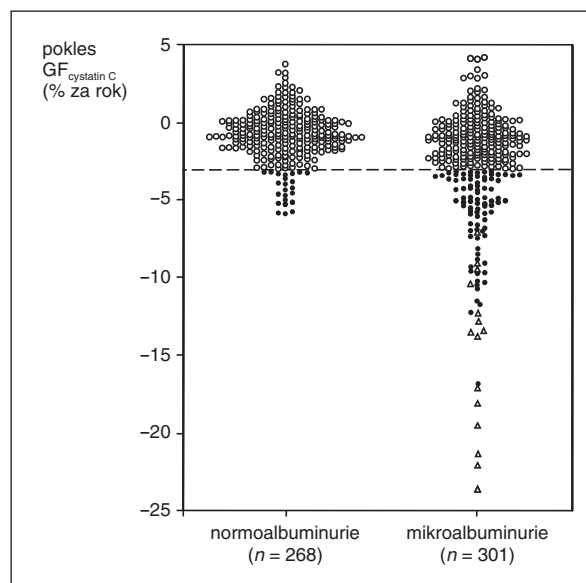
GF – glomerulární filtrace; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease

Upraveno podle [36].

Mikroalbuminurie a riziko časného progresivního zhoršení funkce ledvin u diabetu 1. typu

Aby řešitelé joslinské studie určili přesný vzájemný časový vztah mezi začátkem zhoršování funkce ledvin a počátkem mikroalbuminurie a zvláště aby zjistili, zda může toto zhoršování začít u pacientů s dlouhodobou normoalbuminurií nebo zda začíná u pacientů s mikroalbuminurií, prováděli u 301 pacientů s mikroalbuminurií (smíšený populační vzorek prevalentních a nově diagnostikovaných případů) opakované stanovení hodnoty GF pomocí sérové koncentrace cystatinu C ($GF_{cystatin\ C}$) a tyto výsledky porovnávali s kontrolní skupinou 268 osob s dlouhodobou normoalbuminurií [18**]. Poprvé tak bylo zjištěno, že trendy ve vývoji hodnot $GF_{cystatin\ C}$ jsou lineární, bez ohledu na to, jestli se funkce ledvin jeví jako stabilní nebo rychle se zhoršující. Zásadní nálezy z této studie znázorňuje obrázek 2, na němž jsou do grafu vyneseny distribuce roční procentuální změny hodnot $GF_{cystatin\ C}$ pro každého jednotlivého pacienta podle obou sledovaných skupin – jedinci s dlouhodobou normoalbuminurií (distribuce zanesena na levé straně grafu) v porovnání s pacienty s mikroalbuminurií (na pravé straně grafu). Horizontální čára představuje hraniční hodnotu (–3,3 % za rok), za kterou je očekáván abnormálně rychlý roční procentuální pokles GF. Jako referenční model distribuce, podle kterého se vyhodnocovalo, zda

Obrázek 2 Distribuce poklesu míry glomerulární filtrace v čase podle přítomnosti mikroalbuminurie v první studii Joslin Kidney Study



Ve skupině osob s normoalbuminurií, u nichž byla průměrná základní hodnota $GF_{cystatin\ C}$ 155 ± 22 ml/min, došlo k časnému progresivnímu zhoršení funkce ledvin v 9 % případů. U pacientů s mikroalbuminurií, kteří měli průměrnou základní hodnotu $GF_{cystatin\ C}$ 143 ± 26 ml/min, však došlo k časnému progresivnímu zhoršení funkce ledvin ve 31 % případů.

○ – jedinci se stabilními funkcemi ledvin; ● – případy časného zhoršení funkce ledvin; prázdné trojúhelníky – pacienti s klinickým terminálním selháním ledvin (15 jedinců vyžadovalo hemodialýzu nebo transplantaci ledvin) na konci sledovaného období

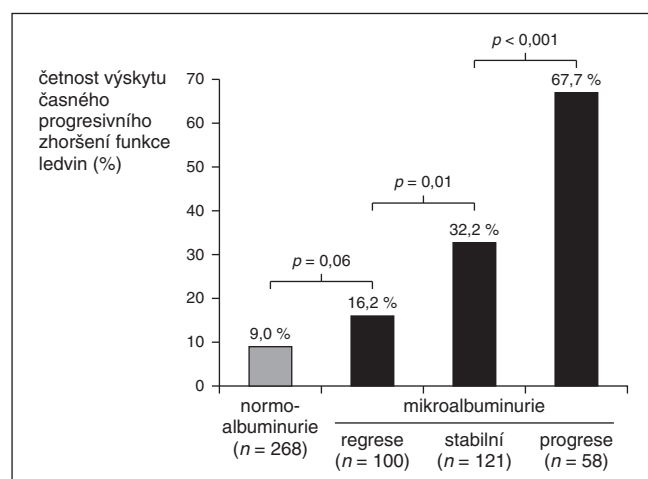
$GF_{cystatin\ C}$ – hodnota glomerulární filtrace vypočtená na základě koncentrace cystatinu C (100/sérová koncentrace cystatinu C v mg/l)

Upraveno podle [18**].

lze trend ve zhoršování funkce ledvin kvalifikovat jako abnormální, byly použity longitudinální údaje ze studie Baltimore Aging Study [37]. Rozmezí, které zahrnovalo 95 % distribucí (od -3,3 % za rok do +2,8 % za rok) u jedinců ve věku 30–59,9 let, bylo určeno pomocí váženého průměru a rozptýlů a jako hraniční hodnota pro definování případů ERFD byl zvolen 2,5. percentil (dolní mez) [37]. Ačkoli u 9 % jedinců s dlouhodobou normoalbuminurií došlo podle definice k ERFD, byla míra zhoršení malá. Naproti tomu – a v rozporu se starým modelem diabetické nefropatie, který předpokládal, že ke zhoršení funkce ledvin dochází pouze po vzniku proteinurie – bylo ERFD zaznamenáno u jedné třetiny (31 %) všech pacientů s mikroalbuminurií a mnoho těchto nemocných vykazovalo dramatickou míru zhoršení blížící se 25 % za rok [18**]. Riziko rozvoje ERFD bylo v těsném vztahu k časnému průběhu exkrece albuminu močí, jak ukazuje obrázek 3. Například u pacientů, u kterých došlo k regresi mikroalbuminurie, bylo riziko nejnižší, zatímco u nemocných s progredující mikroalbuminurií bylo riziko nejvyšší. Pouze na základě samotného zhodnocení exkrece albuminu močí však nebylo možné zachytit celkově jednu třetinu jedinců s mikroalbuminurií, u kterých následně došlo k rozvoji ERFD.

Současně se získáváním poznatků o mikroalbuminurii tak vzniká nový model diabetické nefropatie: a) rozvoj mikroalbuminurie je dynamický proces, v němž po počátečním nástupu mikroalbuminurie je nejčastějším průběhem remise do normoalbuminurie; b) u třetiny nemocných s nově zjištěnou mikroalbuminurií začíná ERFD dokonce stejně tak

Obrázek 3 Četnost výskytu časněho progresivního zhoršení funkce ledvin u jedinců s normoalbuminurií a u nemocných s mikroalbuminurií, kde je tato četnost rozdělena podle čtyřletého průběhu mikroalbuminurie na základě údajů z první studie Joslin Kidney Study



Regrese je definována jako snížení exkrece albuminu močí (v µg/min) na polovinu (pokles o 50 % či více) (n = 100). Stabilizovaný stav je definován jako změna exkrece albuminu močí, která není na jedné straně větší než pokles na polovinu hodnot, na druhé straně pak není větší než dvojnásobek této exkrece (n = 121). Progrese je pak definována jako dvojnásobné zvýšení exkrece albuminu močí (nárůst o 100 % či více) (n = 58). U 22 pacientů byly ve druhém sledovacím období vzorky moči nedostatečné ke stanovení průběhu mikroalbuminurie u těchto nemocných.

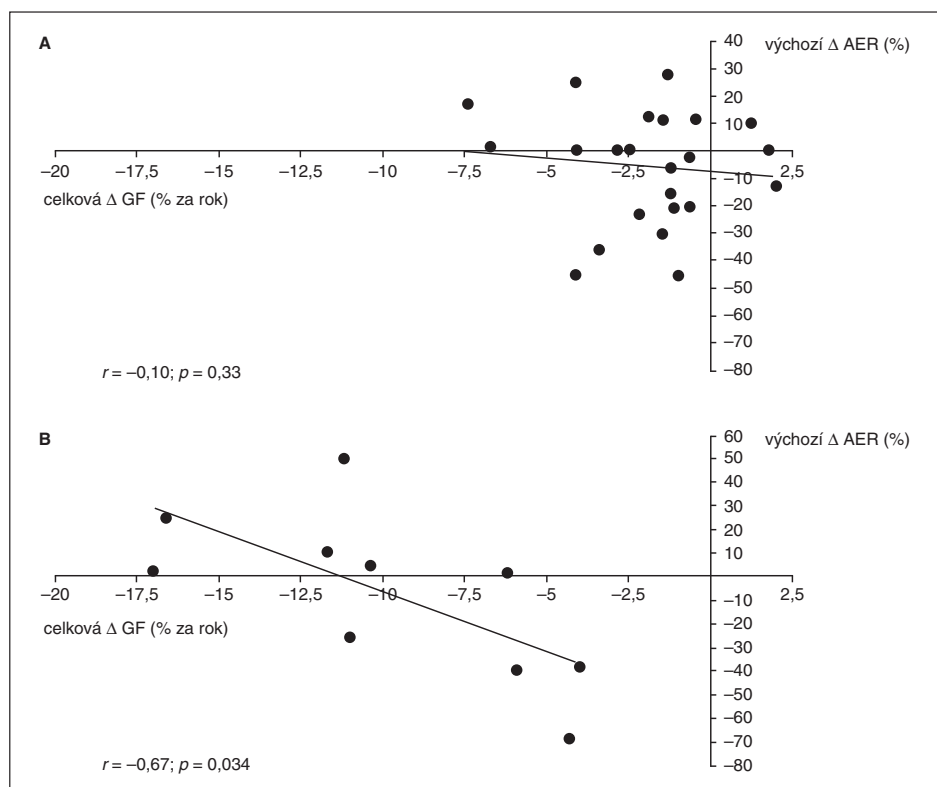
Upraveno z [18**].

časně, jak časně se rozvíjí mikroalbuminurie. Toto ERFD představuje progresivní, lineární proces, který vede u části pacientů k poškození funkce ledvin bez ohledu na průběh exkrece albuminu močí. I když není jasné, zda vznik mikroalbuminurie vyvolává ERFD, zahájení tohoto procesu zcela jistě nezávisí – na rozdíl od dřívějších představ – na přítomnosti proteinurie. Tato nová pozorování týkající se přirozeného průběhu časně diabetické nefropatie poukazují na možnost, že exkrece albuminu močí a ERFD představují paralelní fenotypy, které pouze částečně sdílejí stejné etiologické mechanismy.

Interpretace výsledků posledních klinických studií v kontextu současného modelu

Při posuzování opodstatněnosti nového modelu diabetické nefropatie má zásadní význam vyhodnocení souladu s výsledky klinických studií. Za prvé, představa, že potvrzení remise mikroalbuminurie vyžaduje k zaznamenání přirozeného průběhu nelineárních vzestupů a poklesů čtyřleté sledování, znamená, že klinické studie sledující změny v exkreci albuminu močí musí probíhat nejméně po tuto dobu. Studie takového dostatečně dlouhého trvání však nejsou běžné a prokazují výrazně nižší míru suprese exkrece albuminu močí než studie, které probíhají kratší dobu [8]. Za druhé, výsledky posledních studií důrazně naznačují, že ačkoli látky inhibující RAAS mohou v relativně krátkém časovém horizontu potlačovat exkreci albuminu močí, nemusí zabraňovat zhoršování funkce ledvin a rozvoji pokročilého onemocnění ledvin. Například metaanalýza devíti randomizovaných slepých klinických studií (s 23 sledovanými skupinami) u pacientů s DM 1. typu a mikroalbuminurií neprokázala žádný příznivý vliv inhibitorů RAAS na roční procentuální změnu GF, navzdory výrazné supresi mikroalbuminurie navozené těmito léčivy (obr. 4) [2**]. Kromě toho byly na nedávném zasedání společnosti American Society of Nephrology předneseny výsledky klíčové studie věnující se problematice ovlivnění RAAS u pacientů s DM 1. typu [1]. Do této multicentrické randomizované placebem kontrolované klinické studie bylo zahrnuto 285 pacientů s DM 1. typu a normoalbuminurií, kteří byli randomizováni k pětiletému užívání buď placeba, nebo inhibitoru ACE, nebo blokátoru receptoru AT₁ pro angiotensin II (ARB, tzv. sartanu) a podstoupili renální biopsii před randomizací a po ní. Primární hodnocený parametr – změna objemu mesangióvní frakce glomerulu (nejsilnější morfolologický prediktor selhání ledvin) – byl ve všech skupinách podobný, což znamená, že inhibice systému renin–angiotensin–aldosteron v této populaci pacientů neovlivňuje – navzdory potlačení exkrece albuminu močí – zlatý standard mezi morfologickými ukazateli časně diabetické nefropatie. A konečně, třebaže se jedná o analogii s DM 2. typu, jsou výsledky studie ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) zcela v rozporu s tradičním modelem, podle něhož by se měla potencovaná inhibice RAAS

Obrázek 4 Vzájemný vztah mezi výchozí změnou exkrece albuminu močí a celkovou změnou míry glomerulární filtrace za rok



Vzájemný vztah mezi výchozí změnou exkrece albuminu močí a celkovou změnou míry glomerulární filtrace za rok, jak vyplývá ze studií nefropatie v časném stadiu (A) a v pozdním stadiu (B) u pacientů s DM 1. typu. Údaje pro časnou nefropatii (A) pocházejí z 23 sledovaných skupin pacientů v devíti studiích zabývajících se DM 1. typu. Údaje pro pozdní nefropatii (B) jsou odvozeny z deseti sledovaných skupin pacientů v pěti klinických studiích DM 1. typu.

AER (albumin excretion rate) – míra exkrece albuminu močí; GF – glomerulární filtrace; r – korelační koeficient

Převzato se svolením z [2**].

promítnout do zlepšení klinických výsledků [3**]. V uvedené studii trávající čtyři a půl roku a primárně sledující předem definovaný sloučený renální ukazatel sestávající z dialýzy, zdvojnásobení koncentrace kreatininu a úmrtí, bylo 25 620 účastníků s vysokým rizikem (z hlediska vaskulárního postižení) (z nichž bylo 9 612 diabetiků) randomizováno k léčbě buď inhibitorem ACE, nebo ARB, nebo kombinací obou typů léčiv. Ve skupině s kombinovanou léčbou byl zaznamenán statisticky významný nárůst primárně hodnoceného renálního parametru [poměr rizik (hazard ratio, HR): 1,09; 1,0–1,18; $p = 0,037$; v porovnání s léčbou inhibitorem ACE] [3**].

V rámci tradičního modelu časně diabetické nefropatie nelze tyto opakovaně potvrzované nesrovnalosti mezi potlačením mikroalbuminurie a zlepšením buď morfologických, nebo funkčních renálních parametrů uvést v soulad. Tyto nesrovnalosti spíše zdůrazňují základní myšlenku nového modelu diabetické nefropatie, která nahlíží na ERFD jako na druhý základní fenotyp. Ačkoli zahájení procesu ERFD je spojeno se vznikem mikroalbuminurie, přičemž tento proces pouze mírně koreluje s průběhem exkrece albuminu močí, patrně představuje patogenetický mechanismus odlišný od toho, který podporuje progresi nebo regresi exkrece albuminu močí.

Směr dalšího vývoje – postupy zaměřené na prevenci a léčbu časného zhoršení funkce ledvin

Výskyt paralelního průběhu mikroalbuminurie a ERFD bez jasného důkazu svědčícího pro kauzální vztah znamená, že léčebné postupy založené na potlačení exkrece albuminu močí nemusí mít v těchto časných fázích diabetické nefropatie stejně příznivý vliv i na funkci ledvin. Navíc se nezdá, že by tato léčba – bez ohledu na krátkodobou supresi exkrece albuminu močí inhibicí RAAS – zmírňovala ERFD tak, jako je tomu u diabetické nefropatie v pozdním stadiu. Uvedená pozorování zdůrazňují potřebu hodnotit účinnost existujících i vyvíjených léčebných postupů podle vlivu na ERFD místo ovlivnění jednoho tradičního ukazatele, tj. exkrece albuminu močí. Poznání faktorů ovlivňujících ERFD může přinést nové léčebné postupy, které bez ohledu na ovlivnění exkrece albuminu močí zabrání selhání ledvin. V současnosti se k těmto faktorům s potenciální úlohou v etiologii ERFD řadí ukazatele glykace proteinů, metabolismu kyseliny močové a chronického zánětu.

Ačkoli se poškození proteinových molekul procesem glykace, například tvorbou konečných produktů pokročilé glykace, již dlouho považuje za základní mechanismus

poškození buněk u DM [38], poznatky o relativním podílu mechanismů specifického poškození glykací na rozvoji mikroalbuminurie a ERFD pocházejí teprve z nedávné doby. V rámci studie zahrnující pacienty s normoalbuminurií a nově vzniklou mikroalbuminurií z první studie Joslin Kidney Study byly v moči a ultrafiltrátu krevní plazmy pomocí vysoce účinné kapalinové chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií stanovovány produkty poškození proteinových molekul oxidací, nitritací a glykací [39]. V porovnání s nemocnými, u nichž byla funkce ledvin v průběhu desetiletého sledování stabilní, byla u pacientů před rozvojem ERFD zjištěna zvýšená frakční exkrece dvou specifických produktů glykace moči [fluoroforu pentosidinu a hydroimidazolového konečného produktu pokročilé glykace N_α -karboxymethylargininu (CMA)]. Bylo zjištěno, že uvedený vztah je nezávislý na HbA_{1c} , na úrovni exkrece albuminu a na koncentracích dalších deseti zkoumaných aditivních sloučenin [39]. I když přesná etiologická úloha pentosidinu a CMA není zřejmá, z uvedených nálezu vyplývá především to, že zvýšená frakční exkrece těchto produktů glykace proteinů moči může představovat patogenetický mechanismus, který je unikátní pro ERFD a odlišný od mechanismů zapojených do patologické exkrece albuminu moči.

Kyselina močová v séru – hlavní produkt metabolismu purinů – získala opětovnou pozornost ne díky své úloze ukazatele funkce ledvin jako takové, ale spíše jako faktor s potenciální kauzální úlohou při jejím poškození, a to pravděpodobně díky svým prooxidačním vlastnostem, schopnostem aktivovat systém komplementu, zvyšovat aktivitu RAAS a inhibovat tvorbu oxidu dusnatého [40–44]. Ve druhé studii Joslin Kidney Study on the Natural History of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes představovala sérová koncentrace kyseliny močové ve skupině 675 pacientů s normoalbuminurií nebo mikroalbuminurií a s vypočítanou GF obecně nad 90 ml/min tu proměnnou, která nejvíce souvisela s úrovní GF, nezávisle na spojitosti s exkrecí albuminu moči, s věkem, pohlavím, HbA_{1c} a s užíváním antihypertenziv [20]. Ve zmíněné studii se koncentrace kyseliny močové nepohybovaly v hyperurikemickém pásmu – přesněji řečeno, s poklesem GF korelovaly i koncentrace při horní hranici fyziologického rozmezí. Nezávislá spojitost minimálních změn v koncentracích kyseliny močové s průřezově hodnocenou úrovní GF v rozmezí fyziologických hodnot podporuje – stejně jako v případě ukazatelů glykace proteinů – představu o existenci mechanismů zodpovědných za rozvoj mikroalbuminurie a mechanismů podílejících se na ERFD, které se mohou vzájemně lišit [20,21].

Nedávno publikované práce výrazně podpořily úlohu chronického zánětu a apoptózy v patogenезi progresivní exkrece albuminu moči v rámci diabetické nefropatie [45–48]. V novějších longitudinálních i průřezových studiích však byla pozorována také spojitost mezi zánětlivými markery a funkcí ledvin. V rámci analýzy vstupních vzorků moči účastníků longitudinální první studie Joslin Kidney Study

on the Natural History of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes byly vyšetřovány tři skupiny: a) nemocní s mikroalbuminurií a ERFD, b) nemocní pouze s mikroalbuminurií a c) pacienti bez prokázané mikroalbuminurie a bez známek ERFD [19]. Vstupní koncentrace pěti stanovovaných zánětlivých markerů [IL-6, IL-8, chemokinu MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) v moči, IP-10 (interferon-gamma inducible protein-10) a MIP-1 δ (macrophage inflammatory protein-1 δ)] byly významně zvýšeny u nemocných, u nichž v budoucnu došlo k ERFD. Víceproměnná analýza odhalila, že u jedinců, u nichž byla zjištěna zvýšená koncentrace více než dvou ukazatelů zánětu, byla více než pětinašobně vyšší pravděpodobnost následného rozvoje ERFD. Ve druhé studii Joslin Kidney Study byly navíc prováděny průřezové analýzy úrovně GF a sérových koncentrací zánětlivých markerů. V rámci těchto analýz byla zjištěna souvislost dvou tříd solubilních markerů signální dráhy TNF- α (tumor-nekrotizující faktor α) – receptorů pro TNF a solubilních forem Fas – s hodnotami GF ve fyziologickém rozmezí, nezávisle na věku a úrovni exkrece albuminu moči [22].

Přestože uvedená zjištění budou ještě vyžadovat další studium, souhrnné údaje naznačují, že léčebné postupy navržené za účelem ovlivnění procesů glykace proteinů, metabolismu kyseliny močové a chronického zánětu mohou působit spíše na časné změny funkce ledvin než na patogenetické procesy podílející se na abnormální exkreci albuminu moči s cílem její prevence. Jako příklad lze uvést léčiva alopurinol nebo probenecid, které upravují sérovou koncentraci kyseliny močové a jejichž použití může být slibným léčebným postupem v prevenci ERFD u časně diabetické nefropatie [20,44]. Tento postup bude vyžadovat ověření v rámci prospektivních studií, které v situaci, kdy jsou parametry funkce ledvin fyziologické nebo zvýšené, využijí k hodnocení ERFD spolehlivý ukazatel jejich vývoje, jakým je opakované stanovení sérových koncentrací cystatinu C.

Závěr

Současný model časně diabetické nefropatie vznikl na základě výsledků klinických studií u pacientů s DM 1. typu a je charakteristický tím, že vznik mikroalbuminurie je provázen častými remisemi do normoalbuminurie. V průběhu času dojde u části (přibližně u jedné třetiny) jedinců – bez ohledu na průběh exkrece albuminu moči – k zahájení procesu ERFD směřujícího k pokročilému chronickému onemocnění ledvin. Existence odlišných patogenetických mechanismů, které stojí za dvěma nezávislými fenotypy časně nefropatie – mikroalbuminurií a ERFD – je dále podpořena nálezy posledních klinických studií, které vedly k závěru, že léčebné postupy úspěšně potlačující exkrece albuminu moči nemusí mít příznivý vliv na ERFD. Ve světle závěrů posledních observačních a klinických studií, souhrnně prezentovaných v tomto sdělení, již nemůže být progresivní exkrece albuminu moči jako taková nadále uznávána jako zástupný ukazatel rizika rozvoje pokročilého onemocnění

ledvin. U léčiv, jako jsou glykosaminoglykany [49] nebo inhibitory proteinkinázy C- β [50], které ve studiích sledujících progresivní exkreci albuminu močí neprokázaly konzistentní účinek, by navíc měl být zvažován – vzhledem k vzájemné nezávislosti obou fenotypů, tj. mikroalbuminurie a ERFD – jejich vliv na ERFD, a to s použitím takového výsledného ukazatele, jakým je opakované stanovení sérových koncentrací cystatinu C.

Poděkování

Tato práce byla podpořena grantem NIH DK041526. B. A. Perkins využívá podpory v rámci ocenění pro výzkum diabetes mellitus, které bylo uděleno Kanadskou diabetologickou společností a Diabetologickým centrem Bantinga a Besta.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Mauer M. The Renin Angiotensin System Study (RASS): effects of enalapril and losartan on diabetic renal and retinal lesions in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients. Invited Lecture presented in 'Late-Breaking Interventions in Glomerular Disease and Diabetic Nephropathy', American Society of Nephrology Renal Week, 2007.
2. Jerums G, Panagiotopoulos S, Premaratne E, *et al.* Lowering of proteinuria in response to antihypertensive therapy predicts improved renal function in late but not in early diabetic nephropathy: a pooled analysis. *Am J Nephrol* 2008;28:614–627.
- Tato čtyři a půl roku trvající randomizovaná kontrolovaná studie, která zjišťovala vliv ramiprilu, telmisartanu nebo kombinace těchto dvou inhibitorů RAAS a zahrnovala 25 620 účastníků s vysokým rizikem (z hlediska vasculárního postižení) (z nichž bylo 9 612 diabetiků), sledovala jako primární cíl předem definovaný sloučený renální ukazatel sestávající z dialýzy, zdvojnásobení koncentrace kreatininu a úmrtí. Statisticky významný nárůst primárně hodnoceného renálního parametru byl zaznamenán ve skupině s kombinovanou léčbou [poměr rizik (hazard ratio, HR): 1,09; 1,01–1,18; $p = 0,037$; v porovnání s léčbou inhibitory ACE], což znamená, že léčebné postupy navržené s cílem potlačit exkreci albuminu močí nemusí současně zabránit zhoršování funkce ledvin, jak to naznačoval tradiční model diabetické nefropatie.
3. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, *et al.*, for the ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;16:547–553.
- Tato čtyři a půl roku trvající randomizovaná kontrolovaná studie, která zjišťovala vliv ramiprilu, telmisartanu nebo kombinace těchto dvou inhibitorů RAAS a zahrnovala 25 620 účastníků s vysokým rizikem (z hlediska vasculárního postižení) (z nichž bylo 9 612 diabetiků), sledovala jako primární cíl předem definovaný sloučený renální ukazatel sestávající z dialýzy, zdvojnásobení koncentrace kreatininu a úmrtí. Statisticky významný nárůst primárně hodnoceného renálního parametru byl zaznamenán ve skupině s kombinovanou léčbou (HR: 1,09; 1,01–1,18; $p = 0,037$; v porovnání s léčbou inhibitory ACE), což znamená, že léčebné postupy navržené s cílem potlačit exkreci albuminu močí nemusí současně zabránit zhoršování funkce ledvin, jak to naznačoval tradiční model diabetické nefropatie.
4. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, *et al.* Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430–1432.
5. Parving HH, Oxenboll B, Svendsen PA, *et al.* Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy: a longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982;100:550–555.
6. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89–93.
7. Williams ME. Diabetic nephropathy: the proteinuria hypothesis. *Am J Nephrol* 2005;25:77–94.
8. ACE inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370–379.
9. American Diabetes Association Clinical Practice Guidelines. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S79–S83.
10. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, *et al.* Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285–2293.
11. Giorgino F, Laviola L, Cavallo Perin P, *et al.* Factors associated with progression to macroalbuminuria in microalbuminuric type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2004;47:1020–1028.
12. Araki S, Haneda M, Sugimoto T, *et al.* Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2005;54:2983–2987.
13. 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.
14. Amin R, Widmer B, Prevost AT, *et al.* Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *BMJ* 2008;336:697–701.
15. Roy MS, Affouf M, Roy A. Six-year incidence of proteinuria in type 1 diabetic African Americans. *Diabetes Care* 2007;30:1807–1812.
16. de Boer IH, Sibley SD, Kestenbaum B, *et al.* Central obesity, incident microalbuminuria, and change in creatinine clearance in the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:235–243.
17. Raile K, Galler A, Hofer S, *et al.* Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care* 2007;30:2523–2528.
18. Perkins BA, Ficociello LH, Ostrander BE, *et al.* Microalbuminuria and the risk of early progressive renal function decline in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1353–1361.
- Využitím sérových koncentrací cystatinu C k výpočtu roční procentuální změny míry GF ve skupině pacientů s DM 1. typu a mikroalbuminurií bylo v porovnání s kontrolní skupinou osob s dlouhodobou normoalbuminurií prokázáno, že zhoršení funkce ledvin přesahující očekávanou míru (–3,3 % za rok) postihuje třetinu jedinců jak s nově vzniklou, tak s déle trvající mikroalbuminurií. Tato studie v rámci modelu časné nefropatie u DM 1. typu uvedla vedle mikroalbuminurie druhý základní fenotyp – časné zhoršení funkce ledvin (ERFD). Mikroalbuminurie představuje nezbytnou podmínku rozvoje ERFD, ale u třetiny nemocných začíná toto lineární a progresivní zhoršení funkce ledvin dokonce stejně tak časně, jak časné dochází ke vzniku mikroalbuminurie. Kromě toho, že uvedená studie definovala predikční proměnné, ukázala také, že fenotyp ERFD může být měřen pomocí opakovaného stanovení sérových koncentrací cystatinu C.
19. Wolkow PP, Niewczas MA, Perkins B, *et al.* Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type 1 diabetics. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:789–797.
20. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, *et al.* High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:706–713.
21. Rosolowsky ET, Niewczas MA, Ficociello LH, *et al.* Between hyperfiltration and impairment: demystifying early renal functional changes in diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82:S46–S53.
22. Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, *et al.* Serum concentrations of markers of TNF α and Fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:62–70.
23. Hsu CY, Chertow GM, Curhan GC. Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002;61:1567–1576.
24. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266.
25. Price CP, Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2000;297:55–66.
26. Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy: a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1382–1386.
27. Amin R, Turner C, van Aken S, *et al.* The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects: the Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005;68:1740–1749.
28. Costacou T, Ellis D, Fried L, Orchard TJ. Sequence of progression of albuminuria and decreased GFR in persons with type 1 diabetes: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2007;50:721–732.
29. Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, *et al.* Decline in renal function to end stage renal disease begins soon after the onset of microalbuminuria (MA) in type 1 diabetes (T1DM): results of 12-year follow-up. American Society of Nephrology Renal Week 2007. SA-FC045.
30. Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002;39 (Pt 2):89–104.
31. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, *et al.* Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:859–865.
32. Tan GD, Lewis AV, James TJ, *et al.* Clinical usefulness of cystatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care* 2002;25:2004–2009.
33. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, *et al.* Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049–2060.
34. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, *et al.* Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404–1412.
35. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, *et al.* Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:971–973.
36. Perkins BA, Nelson RG, Krolewski AS. Cystatin C and the risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:842–844.

37. 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.
38. Ahmed N, Thornalley PJ. Advanced glycation endproducts: what is their relevance to diabetic complications? *Diabetes Obes Metab* 2007;9:233–245.
39. Perkins B, Rabbani N, Weston A, *et al.* Early renal function decline in type 1 diabetes is associated with excess urinary excretion of markers of protein damage [abstract 723]. *Diabetes* 2008;57:A20.
40. Kang D, Nakagawa T, Feng L, *et al.* A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888–2897.
41. Kang D, Park S, Lee I, Johnson R. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3553–3562.
42. Perlstein T, Gumieniak O, Hopkins P, *et al.* Uric acid and the state of the intrarenal renin–angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004;66:1465–1470.
43. Pillinger M, Rosenthal P, Abeles A. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:215–221.
44. Siu Y, Leung K, Tong M, Kwan T. 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.
45. Navarro J, Mora-Fernandez C. The role of TNF-alpha in diabetic nephropathy: pathogenic and therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:441–450.
46. Galkina E, Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:368–377.
47. Lin J, Glynn RJ, Rifai N, *et al.* Inflammation and progressive nephropathy in type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2008;31:2338–2343.
48. Marcovecchio ML, Giannini C, Widmer B, *et al.* C-reactive protein in relation to the development of microalbuminuria in type 1 diabetes: the Oxford Regional Prospective Study. *Diabetes Care* 2008;31:974–976.
49. Heerspink HL, Greene T, Lewis JB, *et al.* Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1946–1954.
50. Tuttle KR, McGill JB, Haney DJ, *et al.* Kidney outcomes in long-term studies of ruboxistaurin for diabetic eye disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 631–636.

Mechanismy podílející se na zvýšeném výskytu kardiovaskulárních onemocnění u chronického postižení ledvin

Suguru Yamamoto a Valentina Kon

Department of Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, C-4204 Medical Center North, Nashville, TN 37232-2584, USA

Adresa pro korespondenci: Valentina Kon, MD, Vanderbilt University Medical Center, C-4204 Medical Center North, Nashville, TN 37232-2584, USA
E-mail: valentina.kon@vanderbilt.edu

Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction
Curr Opin Nephrol Hypertens 2009;18:181–188
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) je největší riziko rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (KVO). Současné terapeutické postupy nejsou dostatečně účinné pro snížení nadměrné incidence KVO a s ní spojené mortality u pacientů s CKD v porovnání s ostatními skupinami s vysokým rizikem. Tento přehledový článek je zaměřen na tradiční rizika KVO, specifická rizika spojená s CKD a také na klíčové mechanismy tvorby pěnových buněk makrofágů, jenž jsou podkladem pro vysoký výskyt KVO u CKD.

Nové poznatky

Hyperlipidémie, zejména zvýšená koncentrace cholesterolu lipoproteinů o nízké hustotě (low-density lipoprotein, LDL), je klíčovým faktorem v aterogenezi v obecné populaci, ale nezdá se, že by byla nejdůležitějším rizikovým faktorem zvýšeného výskytu KVO u CKD, zejména při progredujícím poškození ledvin. Přestože vyšší incidence KVO u CKD není sama o sobě vysvětlitelná pouze zvýšenou sérovou koncentrací lipidů, CKD je spojeno s proaterogenní poruchou metabolismu lipidů. Tento přehledový článek se zabývá také specifickými riziky spojenými s CKD, jako jsou zánět a poruchy metabolismu minerálů. Významné mohou být i poruchy makrofágů – klíčových buněk aterogeneze.

Souhrn

Mechanismy podílející se na zvýšeném riziku KVO u CKD jsou předmětem intenzivního studia; pravděpodobně jsou výsledkem kombinace rizikových faktorů jak tradičních, tak specifických pro CKD, které zahrnují zánět a poruchy metabolismu lipidů, zejména poruchy homeostázy cholesterolu v makrofázích.

Klíčová slova

ABCA1, ateroskleróza, cholesterol, chronické onemocnění ledvin, makrofág

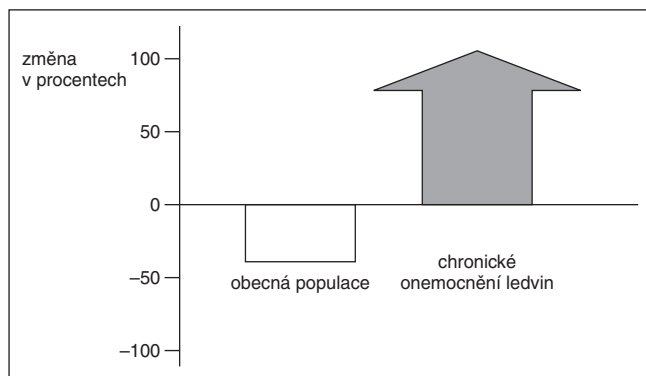
Úvod

Urychlená ateroskleróza a zvýšený výskyt kardiovaskulárních příhod jsou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) v terminálním stadiu obšírně popsány [1–3]. Nicméně přibývá důkazů o tom, že zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod je přítomno v každé fázi CKD [4–6]. Upevňující se spojitost mezi glomerulární filtrací (GF) a úmrtím z kardiovaskulárních příčin začíná již při malém poklesu GF ($< 60\text{--}80\text{ ml/min/1,73 m}^2$), který představuje nezávislý rizikový faktor úmrtí, akutních kardiovaskulárních příhod, hospitalizace a dalších komplikací po infarktu myokardu [4,5]. Dokonce i mikroalbuminurie, bez přítomnosti zjevného zhoršení funkce ledvin nebo diabetu, je známkou vyšší pravděpodobnosti kardiovaskulárního onemocnění (KVO) a úmrtí [6]. Dopad KVO u CKD je dokumentován v záznamech pacientů s CKD v časném stadiu, které prokazují, že riziko předčasného úmrtí z kardiovaskulárních příčin je u CKD vyšší než riziko progresse onemocnění ledvin do fáze s nutností zahájení dialýzy, event. pro-

vedení transplantace [7,8]. Tyto údaje jsou významné nejen z pohledu vysoké incidence a prevalence terminálního stadia CKD, ale také proto, že počet pacientů s CKD v časném stadiu mnohokrát převyšuje počet pacientů s CKD v terminálním stadiu, přičemž tento trend stále stoupá [9]. Zájem o tuto problematiku byl ještě vystupňován nedávným zjištěním nízké informovanosti o onemocnění ledvin mezi dospělými v USA s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) nebo bez ní [10*]. Tato zjištění podnítila vypracování nových doporučení, aby u všech pacientů s kardiovaskulárním onemocněním byl prováděn systematický screening CKD [11] a aby přítomnost již malé renální dysfunkce vedla k intenzivní snaze snížit kardiovaskulární riziko.

Rizikové faktory

Porucha funkce ledvin má nepochybně souvislost s vyšším výskytem KVO; zůstává ale nejasné, do jaké míry se renální insuficience/selhání ledvin podílí na zvýšeném riziku rozvoje KVO. Dobře známými rizikovými faktory rozvoje kardio-

Obrázek 1 Úmrtí z kardiovaskulárních příčin v obecné populaci a u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Mezi lety 1980 a 2000 klesla mortalita na KVO v obecné populaci USA o více než 40 %, přičemž mortalita na KVO u CKD je o 10 % až o více než 100 % vyšší než v obecné populaci.

CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; KVO – kardiovaskulární onemocnění

Převzato z [12*, 13, 14].

vaskulárního onemocnění v obecné populaci jsou hyperlipidémie, diabetes mellitus, hypertenze, obezita, kouření, pokročilý věk a mužské pohlaví. Ačkoli se zdá, že CKD samo o sobě je predispozicí rozvoje KVO, je také možné, že CKD jednoduše pouze identifikuje osoby s těžšími, dlouhodobými nebo špatně korigovanými riziky, jako jsou diabetes nebo hypertenze. Bez ohledu na toto možné omezení je odhalení rizikových faktorů zásadní, jelikož některé z těchto faktorů jsou ovlivnitelné; zavedení programů pro omezení rizikových faktorů a léčebných postupů již úspěšně snížily celkovou morbiditu a mortalitu v obecné populaci. Od roku 1980 do roku 2000 se úmrtnost na ICHS v USA snížila o více než 40 %, přičemž polovinu tohoto poklesu lze přičíst omezení hlavních rizikových faktorů a druhou polovinu pak léčebným postupům [12*]. Žádný podobný trend se ale neobjevuje u pacientů s CKD nebo u pacientů s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD), jejichž mortalita je 5–500násobně vyšší v porovnání se stejnými věkovými skupinami normální populace (obr. 1) [13,14].

Tradiční, tedy framinghamské rizikové faktory – hypertenze, diabetes mellitus a vyšší věk, které definují kardiovaskulární riziko v obecné populaci, jsou u CKD přítomné ve zvýšené míře a předurčují u těchto pacientů kardiovaskulární mortalitu [15–18]. Dopad konkrétního rizika však není stejný v celém spektru CKD a závisí na populaci pacientů, stupni postižení ledvin a etiologii onemocnění ledvin [17,19–22]. Některé studie také zjistily, že vliv určitých rizik se u CKD v porovnání s obecnou populací liší. Například zvýšená sérová koncentrace cholesterolu, vyšší krevní tlak a zvýšená hodnota indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) nejsou u pacientů s ESRD tak jednoznačně spojeny s akutními srdečními příhodami nebo mortalitou [20,21], naopak, byla popsána „zpětná epidemiologie“, tedy situace, kdy vyšší hodnoty cholesterolu, krevního tlaku a BMI jsou spojeny s lepšími výsledky v této skupině pacientů (viz dále) [22]. Predispozice pro KVO u CKD dosud

nebyla plně vysvětlena ani po statistickém přizpůsobení tradičním rizikovým faktorům, což zvyšuje pravděpodobnost, že dochází také k uplatnění dalších rizikových faktorů, které mohou být pro CKD specifické.

Kardiovaskulární rizikové faktory považované za obzvláště významné u CKD zahrnují malnutrici/nízkou sérovou koncentraci albuminu, anémii, hyperhomocysteinémii, zvýšenou koncentraci fibrinogenu, dysregulaci kalcia/fosforu, oxidační stres a zánětlivé faktory [19,23*,24–26]. V poslední době byla uznána významná úloha oxidačního stresu a zánětu jako faktorů uplatňujících se v rozvoji KVO u CKD. Například nejvyšší tercily vysoce citlivého C-reaktivního proteinu a interleukinu 6 (IL-6) byly spojeny se zdvojnásobením rizika náhlé srdeční smrti v porovnání s nejnižšími tercily [21,23*,27,28]. Je pozoruhodné, že vliv těchto ukazatelů zánětu v oběhu na úmrtí z kardiovaskulárních příčin byl nezávislý na tradičních rizikových faktorech. U pacientů s CKD v pokročilém stadiu je zvýšena koncentrace asymetrického dimethylargininu (asymmetric dimethylarginine, ADMA) – endogenního inhibitoru syntázy oxidu dusnatého (NO-syntázy), nezávislého ukazatele endoteliální dysfunkce a negativních kardiovaskulárních výsledných ukazatelů [29–33]. Kombinace zánětu, malnutrice (nízké sérové koncentrace albuminu) a aterosklerózy byla nedávno zahrnuta pod pojem proteino-energetické vyčerpání (protein-energy wasting, PEW), které bylo uznáno za jednu z hlavních příčin zvýšené mortality u pacientů s CKD v terminálním stadiu [19,24,28]. V této souvislosti je nutno říci, že poslední studie s navenek zdravými muži a ženami bez poruchy funkce ledvin a bez hyperlipidémie, nicméně se zvýšenou koncentrací vysoce citlivého C-reaktivního proteinu, byla předčasně ukončena, protože léčba statinem významně snížila incidence závažných kardiovaskulárních příhod [34**]. Studie zdůraznila, že výhody zařazování pacientů do studie na základě zvýšené koncentrace vysoce citlivého C-reaktivního proteinu byly dvojnásobné v porovnání s výhodami předpokládanými ve studiích se zařazováním na základě zvýšené koncentrace cholesterolu lipoproteinů o nízké hustotě (low-density lipoprotein, LDL). Tato pozorování jsou v souladu s přibývajícími důkazy o klíčové úloze zánětu v aterogenezi a mohou být obzvláště aktuální v podmínkách chronického prozánětlivého stavu typického pro CKD. Nedávná studie také prokázala, že vysoce citlivý C-reaktivní protein může předpovídat mortalitu u nedialyzovaných pacientů s CKD, nezávisle na věku, glomerulární filtraci, indexu svaloviny levé srdeční komory a na cévním onemocnění [35*].

CKD vede také k poruchám kostního metabolismu. Laboratorní abnormality, jakými jsou retence fosfátů, zvýšení hodnot parathormonu a nízké koncentrace 1,25-dihydroxyvitaminu D, byly již rozsáhle popsány [36]. Klinické studie popisují vliv zvýšení hodnot fosfátů na mortalitu a výskyt infarktu myokardu u pacientů s CKD [37,38*]. Vazač fosfátů sevelamer snížením sérové koncentrace fosfátu a snížením oxidačního poškození cévní intimy zpomaluje progresi vaskulárních kalcifikací a také aterosklerotických lézí u myši s deficitem apolipoproteinu E (apoE), nicméně u lidí mohou

být tyto příznivé účinky také důsledkem snížení sérové koncentrace lipidů [39]. Vitamin D též přispívá k regulaci systému renin–angiotensin a k regulaci zánětu a inhibuje srdeční hypertrofii a proliferaci myocytů [40]. Přestože existuje několik studií popisujících spojitost mezi jednou či více poruchami metabolismu minerálů a zvýšeným výskytem KVO u CKD, žádná z nich dosud nebyla jednoznačná.

Dyslipidémie u chronického onemocnění ledvin

Hyperlipidémie je klíčovým rizikovým faktorem rozvoje aterosklerotického KVO a je také primárním cílem léčebných postupů. CKD způsobuje dyslipidémii. Rozsah a specifika dyslipidémie závisí na stupni poškození ledvin, etiologii primárního onemocnění ledvin a přítomnosti nefrotického syndromu [41,42*,43]. Pro CKD bez nefrotického syndromu jsou charakteristické zvýšení koncentrace triglyceridů, nízká koncentrace cholesterolu lipoproteinů o vysoké hustotě (high-density lipoprotein, HDL) a fyziologické nebo téměř fyziologické koncentrace celkového cholesterolu (tab. 1). Přestože tento model dyslipidémie zcela neodpovídá doporučením pro léčebné postupy v obecné populaci, odráží závažné poruchy v metabolismu lipidů. Tyto poruchy jsou výsledkem jak nadměrné tvorby, tak snížené clearance lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B (apoB) a odrážejí abnormality lipidových substrátů, enzymů a proteinů přenášejících lipidy a aktivity lipoproteinových receptorů (viz tab. 1).

Časným příznakem CKD je hypertriglyceridémie. Přetrvává ve všech stádiích poškození ledvin a je přítomna u vět-

šiny pacientů s ESRD, obzvláště u diabetiků a pacientů léčebných peritoneální dialýzou. Hypertriglyceridémie je důsledkem zvýšené jaterní syntézy a zejména snížené clearance při snížené aktivitě lipolytických enzymů, včetně lipoproteinové lipázy a jaterní lipázy, a poklesu koncentrace jejich inhibitorů, jako pre-β-HDL, poklesu koncentrace apolipoproteinu CII a apoE [41]. Zvýšení lipoproteinů bohatých na triglyceridy také odráží zvýšení hodnot jaterní acetyl-CoA-cholesterolacyltransferázy (ACAT) [43]. Snížený katabolismus vede k akumulaci lipoproteinových částic o nízké hustotě (LDL). Porucha katabolismu je přinejmenším zčásti důsledkem posttranslační modifikace apolipoproteinů oxidací, glykací a karbamylací, které souvisejí s CKD [44–46]. V podmínkách CKD navíc dochází ke snížení receptory zprostředkovanému vychytávání triglyceridů jaterním proteinem spojeným s LDL-receptorem (LDL-receptor-related protein, LRP) a receptory lipoproteinů o velmi nízké hustotě (very-low-density lipoprotein, VLDL) [41,43].

Jak již bylo řečeno, zvýšený výskyt KVO u CKD není důsledkem zvýšené koncentrace cholesterolu. Lékaři se také zdráhají zahájit hypolipidemickou léčbu z obavy před její toxicitou. Až donedávna byli pacienti s poškozením ledvin vyřazováni ze studií zkoumajících léčebné postupy, což dále omezovalo zjišťování léčebné účinnosti v této skupině nemocných. Podskupinové analýzy několika studií o sekundární prevenci, jako jsou studie CARE (Cholesterol and Recurrent Events), HPS (Heart Protection Study) a VA-HIT (Veterans' Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial) popsaly, že hypolipidemika jsou účinná v prevenci kardiovaskulárních příhod u pacientů s mírným až středním stupněm CKD; ovšem jiné studie, například PREVENT IT (Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Intervention Trial) tato pozorování nepotvrdily [47–50]. Je zajímavé, že intenzivní hypolipidemická léčba (atorvastatin v dávce 80 mg/den oproti 10 mg/den) se ukázala jako prospěšnější u pacientů s mírným až středním stupněm CKD v porovnání s osobami s fyziologickou nebo téměř fyziologickou funkcí ledvin, přestože část snížení kardiovaskulárního rizika může být přičtena zlepšení funkce ledvin u pacientů užívajících vyšší dávky statinů [51**].

Důsledky zvýšené koncentrace lipidů u pacientů s onemocněním ledvin v pokročilém stadiu nebo s terminálním selháním ledvin, u nichž je nejvyšší riziko kardiovaskulárních příhod, jsou – na rozdíl od pacientů s CKD mírného až středního stupně – rozporuplné, dokonce byla popsána tzv. „reverzní epidemiologie“ se zvýšením mortality při nižší koncentraci cholesterolu [20–22,52]. Tento paradoxní jev je spojován s proteino-energetickým vyčerpáním a/nebo se zánětem u CKD [22]. Je pozoruhodné, že ve studii s více než 15 000 pacienty s ESRD nezlepšilo přizpůsobení malnutrici a zánětu spojitost mezi mortalitou a nízkou koncentrací cholesterolu [53]. Navíc jsou účinky léčebných postupů snižujících koncentraci LDL při progredujícím poškození ledvin nejisté. Některé, ne však všechny observační studie popsaly pokles relativního rizika celkové mortality při snížení koncentrace LDL u pacientů s ESRD [54–57]. Jediná prospek-

Tabulka 1 Běžné nálezy sérové koncentrace lipidů, lipoproteinů, apolipoproteinů, enzymů a transferových proteinů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin v predialyzační fázi

	CKD v 1.–4. stadiu	CKD v 5. stadiu	Nefrotický syndrom
Celkový cholesterol	↔	↔	↑
Triglyceridy	↔ nebo ↑	↑	↑
LDL-Cholesterol	↔ nebo ↑	↔ nebo ↓	↑
LDL o nízké hustotě	↑	↑	↑
HDL-Cholesterol	↓ nebo ↔	↓	↓ nebo ↔
Lipoprotein a	↑	↑	↑
ApoA-I, A-II	↓	↓	↑ nebo ↓
ApoC-II	↓	↓	↑
ApoC-III	↑	↑	↑
ApoE	↓	↓	↑
Aktivita LPL	↓	↓	↓
Aktivita jaterní lipázy	↓	↓	↓
ACAT	↑	↑	↑
Aktivita LCAT	↓	↓	↓
CETP	↑	↑	↑

ACAT – acyl-CoA-cholesterolacyltransferáza; apo – apolipoprotein; CETP (cholesterol ester transfer protein) – protein pro přenos esterů cholesterolu; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; HDL (high density lipoprotein) – lipoprotein o vysoké hustotě; LCAT – lecitin-cholesterolacyltransferáza; LDL (low density lipoprotein) – lipoprotein o nízké hustotě; LPL – lipoproteinová lipáza

tivní randomizovaná kontrolovaná studie zkoumala 1 200 hemodialyzovaných pacientů s diabetem v průběhu čtyř let a popsala, že atorvastatin způsobil snížením sérové koncentrace cholesterolu nevýznamné 8% zmenšení relativního rizika z hlediska dosažení kombinovaného cílového parametru – srdeční smrti, nefatálního infarktu myokardu a cévní mozkové příhody [57]. Předpokládá se, že nepříznivé výsledky odrážejí velmi pokročilé aterosklerotické onemocnění a/nebo uplatnění jiných kardiovaskulárních postižení neovlivnitelných hypolipidemickou léčbou.

Proto i když existují nepochybné důkazy o klíčové úloze hyperlipidémie v aterogenezi a je také prokázáno, že snížením koncentrace LDL dochází ke snížení výskytu koronárních příhod a ke snížení mortality v obecné populaci a u CKD v časném stadiu, v podmínkách progredujícího postižení ledvin výpovědní hodnota hyperlipidémie a koncentrace LDL klesá. Dokonce ani v obecné populaci není snížení LDL prospěšné rovnoměrně. Tato pozorování se vysvětlují předpokladem, že současnými léčebnými postupy bylo z hlediska snah o snížení rizika dosaženo úrovně plató [58]. Důsledky byly interpretovány různě [59], včetně doporučení k razantnějšímu snižování koncentrace LDL-Cholesterolu, úvah o uplatnění zánětu v aterogenezi nebo možnosti, že kromě sérové koncentrace LDL-Cholesterolu mohou kardiovaskulární riziko ovlivňovat i jiné abnormality lipidů, například poruchy HDL nebo porušená homeostáza lipidů na místní buněčné úrovni (viz dále).

Snížená koncentrace HDL-Cholesterolu je považována za silný nepříznivý rizikový faktor rozvoje KVO a HDL je novým cílem léčebných postupů k zamezení progresi aterosklerózy a dokonce snah o regresi aterosklerózy [60]. Nízká koncentrace HDL je konstantním nálezem u všech stadií CKD [41]. Porušené dozrávání HDL v CKD je primárně způsobeno jednak snížením koncentrace lecitin-cholesterolacyltransferázy (LCAT), která esterifikuje cholesterol vychytaný HDL a umožňuje získávání dalších cholesterolových částic, dále zvýšením koncentrace proteinu pro přenos esterů cholesterolu (cholesterol ester transfer protein, CETP) a ACAT a snížením koncentrace jaterní lipázy (viz tab. 1). Přestože v současnosti není k dispozici léčba specificky zaměřená na HDL, některé příznivé účinky aktuálně používaných preparátů snižujících koncentraci LDL se přisuzují právě doprovodnému zvýšení koncentrace HDL [61]. Kromě toho byla v jedné malé studii hodnotící účinek syntetického apolipoproteinu A-I spojeného s HDL (apoA-I Milano) zaznamenána významná regrese aterosklerotických lézí [62], což dále podporuje názor, že zacílení HDL může mít pozitivní význam z hlediska snížení aterosklerózy.

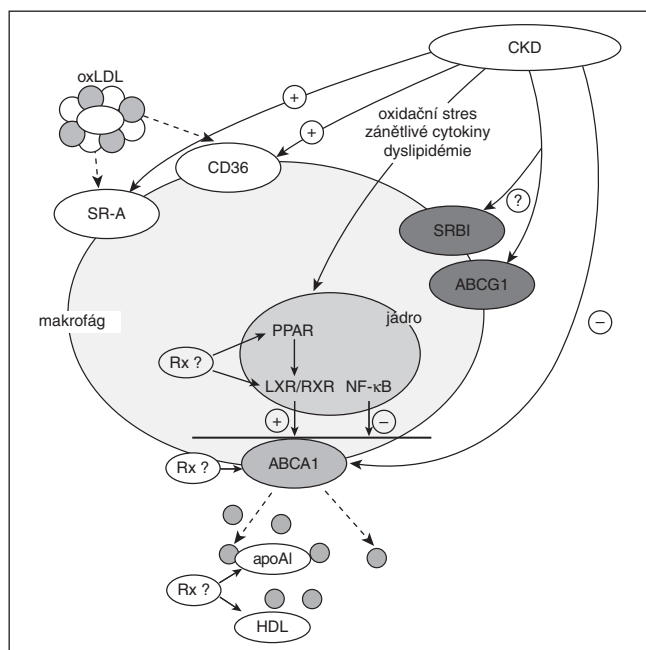
Snaha dosáhnout zvýšení koncentrace HDL byla vždy spojena s problémy. Klinická studie s inhibitory CETP torcetrapibem byla ukončena z důvodu zvýšené mortality a kardiovaskulárních příhod [63**], které pravděpodobně souvisely s účinkem neočekávaného zvýšení koncentrace aldosteronu. Ani sonografické hodnocení neprokázalo příznivý vliv torcetrapibu na progresi koronární aterosklerózy nebo tloušťku intimy karotid [64]. Přestože u pacientů s CKD 5. stadia jsou

přítomny nízké koncentrace HDL při vysoké aktivitě CETP, je zajímavé, že ani jeden z těchto parametrů nebyl spojen s kardiovaskulárními příhodami po dobu delší než 48 měsíců [65]. Tato pozorování zpochybňují potenciální účinnost inhibitorů CETP u CKD. Přibývá také důkazů nasvědčujících tomu, že kvalita HDL může být důležitější než vlastní koncentrace HDL v oběhu [66]. Tuto koncepci podporují i studie prokazující, že antiaterogenní účinek plazmatického HDL závisí na schopnosti lipoproteinu přijmout cholesterol pro reverzní transport cholesterolu a zajistit antioxidační a protizánětlivé funkce [67]. U pacientů s CKD lze nalézt abnormality dozrávání, složení, stability a antioxidační kapacity HDL [46,68,69]. Tyto informace jsou obzvláště důležité, protože četné antioxidační funkce HDL závisí na enzymech a transferových proteinech, které jsou při CKD porušeny, včetně LCAT, paraoxonázy a proteinu pro přenos fosfolipidů, které nejen mohou ztratit antiaterogenní vlastnosti, ale dokonce mohou působit prozánětlivě a tudíž i proaterogenně.

Rozhodujícím faktorem v mechanismech antiaterogenního účinku HDL je účast HDL v reverzním transportu cholesterolu. Jde o několikastupňový multiorgánový proces, při kterém dochází k odstranění přebytečného cholesterolu z makrofágů v periferních tkáních, k jeho transportu plazmou, k předání a ke zpracování v játrech a následně k vyloučení do žluči a střev [70,71**,72**]. CKD může narušit reverzní transport cholesterolu v důsledku poškození jaterní syntézy a funkce četných enzymů a lipoproteinů uplatňujících se v tomto procesu, jako jsou apoA-I, apoE, jaterní lipáza a LCAT (viz tab. 1). Nové informace naznačují, že v podmínkách CKD je porušena také homeostáza lipidů v makrofázích, tedy první krok v reverzním transportu cholesterolu.

Homeostáza lipidů v makrofázích

Charakteristickým znakem aterosklerotické léze je pěnová buňka makrofágu naplněná cholesterolem. Pěnové buňky se netvoří pouze v důsledku nadměrného vychytávání lipoproteinů, ale také v důsledku selhání mechanismů vyplavení cholesterolu, které zaostávají za internalizací cholesterolu z lipoproteinů a rozpadlých buněk zprostředkovanou „scavengerovými“ (zametacími) receptory (obr. 2). Předpoklad zvýšeného vychytávání cholesterolu při poškození ledvin vychází z pozorování, že u pacientů s renální dysfunkcí dochází ke zvýšení exprese „scavengerových“ receptorů monocytů [73]. Po aktivaci ale již nedochází ke snížení aktivity „scavengerových“ receptorů makrofágy ani ke snížení příslunu cholesterolu touto cestou, a tvorba pěnových buněk se tak stává kriticky závislou na odsunu lipidů prostřednictvím mobilizace přebytečného cholesterolu z intracelulárních zásob k plazmatické membráně a jeho přesunu k odpovídajícím externím akceptorům cholesterolu [70,74*]. Klíčová dráha přesunu cholesterolu ven z makrofágů zahrnuje energeticky náročný odsun, na kterém se podílí ATP-vazebný kazetový přenašeč A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1), ABCG1 a „scavengerový“ HDL-receptor I. třídy

Obrázek 2 Homeostáza lipidů v makrofázích u chronického onemocnění ledvin

Aktivace „scavengerových“ (zametacích) receptorů CD36 a SR-A u CKD zvyšuje vychytávání cholesterolu, přičemž snížení aktivity přenašeče ABCA1 potlačuje odsun cholesterolu, a tím podněcuje tvorbu pěnových buněk. CKD navozuje oxidační stres, prozánětlivé cytokiny a dyslipidémii, které se mohou uplatňovat v regulaci buněčných procesů účastnících se v metabolismu lipidů makrofágů. ABCA1 – ATP-vazebný kazetový přenašeč A1; ABCG1 – ATP-vazebný kazetový přenašeč G1; apoA-I – apolipoprotein A-I; CD36 – „scavengerový“ receptor 36; HDL (high density lipoprotein) – lipoprotein o vysoké hustotě; LXR (liver X receptor) – jaterní receptor X; NF-κB (nuclear factor kappa B) – nukleární faktor κB; oxLDL – oxidovaný lipoprotein o nízké hustotě; PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) – receptor aktivovaný proliferátory peroxisomů; Rx – možné léčebné postupy; RXR (retinoid X receptor) – retinoidový receptor X; SRA – „scavengerový“ receptor A; SRB1 – „scavengerový“ receptor B1

1. typu (scavenger receptor class I type 1, SR-B1) (viz obr. 2) [70,71^{••},72^{••},74[•]].

Jelikož tvorba pěnových buněk souvisí s poruchami homeostázy cholesterolu v makrofázích, nedávno jsme zjišťovali, zda je přísun makrofágů do samotné aterosklerotické léze ovlivněn renální dysfunkcí, stejně jako je ovlivněn metabolismus lipidů na buněčné úrovni. Zmenšení hmotnosti ledvin zvyšuje aterosklerózu u hyperlipidemických myši s deficitem apoE, a to úměrně rozsahu renální ablace. Prokázali jsme, že jednostranná nefrektomie (uninephrectomy, UNx), která má pouze malý vliv na funkci ledvin, dramaticky zvyšuje rozsah aterosklerózy a aterosklerotické léze mají vyšší obsah makrofágů v porovnání se stavem u myši s intaktními ledvinami [75]. *In vitro* vykazovaly makrofágy UNx myši zvýšenou migrační odpověď na stimuly monocytárního chemoatraktivního proteinu 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1). Tyto nálezy doplňují pozorování, že zmenšení ledvinového parenchymu může vyvolat zvýšení endoteliální exprese adhezních molekul, včetně intercelulární adhezní molekuly 1 a vaskulární buněčné adhezní molekuly 1 a zvýšení oxidačního stresu; tato pozorování naznačují zvýšenou adhezi a migraci monocytů do cévní intimy u poškození ledvin [76,77]. Příznivý účinek antagonismu angiotensinu II (AII) na KVO v obecné populaci je již dobře známý

[78]. Proto jsme tento účinek zkoumali také u našich myši. Přestože oba preparáty – antagonistu AII losartan a nespecifický vazodilatátor hydralazin – byly ve svém hypotenzním účinku srovnatelné, pouze u losartanu bylo pozorováno snížení aterosogeneze, snížení obsahu makrofágů v lézích a snížení migrace makrofágů.

Naše předběžné vyhodnocení buněčné homeostázy lipidů odhalilo pozoruhodně zvýšený obsah lipidů v peritoneálních makrofázích UNx myši [79,80]. Expanze lipidů v buňkách neodrážela striktně stav plazmatických lipidů *in vivo*, což naznačuje, že tvorba pěnových buněk a ateroskleróza nemusí nevyhnutelně odrážet plazmatické koncentrace lipidů, zejména v podmínkách poškození ledvin. Další studie prokázaly, že léčba losartanem *in vivo* vede ke snížení obsahu cholesterolu v makrofázích UNx myši. Jelikož v těchto podmínkách je odsun cholesterolu klíčovým krokem v určení toho, zda bude rovnováha intracelulárních lipidů udržena, nebo zda dojde k přeměně makrofágů v pěnové buňky, zkoumali jsme právě odsun cholesterolu. V makrofázích UNx myši byl odsun cholesterolu významný. Tento jev byl spojen s potlačením makrofágového přenašeče ABCA1. Je pozoruhodné, že léčba losartanem *in vivo* obnovila expresi makrofágového ABCA1; tyto informace doplňují předchozí pozorování o snížení množství ABCA1 exogenním AII *in vivo* a *in vitro* [80,81,82[•]]. Makrofágy UNx myši vykazovaly významně vyšší aktivitu nukleárního faktoru κB (NF-κB) a specifický antagonismus aktivační dráhy NF-κB v makrofázích zmírnil potlačení přenašeče ABCA1. Losartan významně zmírnil aktivaci NF-κB, což naznačuje, že by mohlo jít o klíčový regulační bod. Je zajímavé, že v kulturách endotelových buněk způsobilo přidání plazmy pacientů s CKD snížení aktivity ABCA1 [83[•]] a v kulturách lidských makrofágů vystavených blokátoru receptoru ATII telmisartanu došlo ke zvýšení odsunu cholesterolu [84[•]]. Tato pozorování naznačují klíčovou úlohu ABCA1 a homeostázy cholesterolu v makrofázích v podmínkách poškození ledvin a vzhledem ke zvýšenému výskytu KVO u CKD nabízejí možný cíl pro léčebné ovlivnění (viz obr. 2). Přestože existují přesvědčivé důkazy o tom, že antagonismus AII zmírňuje progresivní poškození ledvin, důsledky tohoto postupu pro výskyt KVO u CKD je potřebné ještě upřesnit. Dodatečná analýza pacientů s onemocněním ledvin v časném stadiu léčených inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) popisuje u těchto pacientů méně kardiovaskulárních příhod a lepší přežití [85]. Dvouleté pozorování 400 hemodialyzovaných pacientů s hypertrofií levé komory prokázalo snižující se trend výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů léčených inhibitory ACE fosinopilem, ale rozdíl nebyl významný [86]. Dvě práce popsaly – ač s určitými omezeními – snížení kardiovaskulární morbidity a mortality u hemodialyzovaných pacientů vlivem antagonismu AII [87,88].

Závěr

Rozpoznání mechanismů a rizikových faktorů aterosklerotického onemocnění má ohromný dopad na morbiditu a mor-

talitu v obecné populaci. Přestože u pacientů s CKD mnohé z těchto rizikových faktorů převažují, při zvýšeném cévním postižení, které je přítomno při poškození ledvin všech stadií, se u těchto nemocných uplatňují také další poruchy lipidového metabolismu, zánět a poruchy homeostázy cholesterolu v makrofázích. Objasnění lipidových abnormalit by mohlo přispět k vyvinutí razantnějších a specifitějších léčebných postupů. Nicméně příznivé protizánětlivé působení může poskytnout i již dostupná hypolipidemická léčba. Antagonismus účinku AII může – kromě předpokládaného příznivého účinku na zánět – také podnítit odsun makrofágů a následnou eliminaci lipidů, a tak nabídnout nový cíl pro snížení aterosogeneze u pacientů s CKD.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050–1065.
 2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16–23.
 3. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, *et al.* Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1130–1136.
 4. Go AS, Chertow GM, Fan D, *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
 5. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, *et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285–1295.
 6. Klausen KP, Scharling H, Jensen JS. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *J Intern Med* 2006;260:231–237.
 7. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, *et al.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659–663.
 8. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, *et al.* Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047.
 9. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–2047.
 10. McClellan WM, Newsome BB, McClure LA, *et al.* Chronic kidney disease is often unrecognized among patients with coronary heart disease: The REGARDS Cohort Study. *Am J Nephrol* 2009;29:10–17.
 - Práce popisuje nejen vysokou prevalenci CKD a vysokou prevalenci KVO u CKD, ale také zdůrazňuje nízkou informovanost o onemocnění ledvin v populaci USA s ICHS nebo bez ní, což omezuje možnosti léčebného ovlivnění.
 11. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007;50:169–180.
 12. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, *et al.* Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–2398.
 - Statistický model popisující dramatický pokles úmrtnosti na ICHS v USA v letech 1980–2000, přičemž přibližně polovina tohoto poklesu může být připsána snížení hlavních rizikových faktorů a přibližně polovina pak léčebným postupům založeným na dükazech.
 13. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, *et al.* Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034–2047.
 14. US renal data system. Excerpts from the USRDS. 2006. Annual data report. *Am J Kidney Dis* 2006;49:S1–S296.
 15. Muntner P, Mann D, Winston J, *et al.* Serum cystatin C and increased coronary heart disease prevalence in US adults without chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008;102:54–57.
 16. Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG, *et al.* Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med* 2006;166:1884–1891.
 17. Muntner P, He J, Astor BC, *et al.* Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529–538.
 18. Chonchol M, Whittle J, Desbien A, *et al.* Chronic kidney disease is associated with angiographic coronary artery disease. *Am J Nephrol* 2008;28:354–360.
 19. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, *et al.* The relationship between non-traditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:212–223.

20. Kovesdy CP, Anderson JE. Reverse epidemiology in patients with chronic kidney disease who are not yet on dialysis. *Semin Dial* 2007;20:566–569.
21. Shah DS, Polkinhorne KR, Pellicano R, Kerr PG. Are traditional risk factors valid for assessing cardiovascular risk in end-stage renal failure patients? *Nephrology (Carlton)* 2008;13:667–671.
22. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1439–1444.
23. Parekh RS, Plantinga LC, Kao WH, *et al.* The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int* 2008;74:1335–1342.
- Prospektivní studie dialyzovaných pacientů prokázala, že zvýšené koncentrace vysoce citlivého C-reaktivního proteinu a IL-6 (ukazatelů zánětu a podvýživy) byly spojeny s vysokým rizikem úmrtí a byly nezávislé na tradičních rizikových faktorech.
24. de Mutsert R, Grootendorst DC, Axelsson J, *et al.* Excess mortality due to interaction between protein-energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2957–2964.
25. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, *et al.* A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:391–398.
26. Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:672–681.
27. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, *et al.* Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:139–148.
28. Soriano S, Gonzalez L, Martin-Malo A, *et al.* C-reactive protein and low albumin are predictors of morbidity and cardiovascular events in chronic kidney disease (CKD) 3–5 patients. *Clin Nephrol* 2007;67:352–357.
29. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, *et al.* Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:170–176.
30. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005;46:186–202.
31. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, *et al.* Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clin Chem* 2007;53:273–283.
32. Annuk M, Soveri I, Zilmer M, *et al.* Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2005;18:721–726.
33. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, *et al.* Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113–2117.
34. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–2207.
- Studie podporuje klíčovou úlohu zánětu při aterosklerotickém onemocnění. Ukazuje, že snížení zvýšených koncentrací vysoce citlivého C-reaktivního proteinu navozené rosuvastatinem poskytuje prevenci kardiovaskulárních příhod dokonce i při nepřítomnosti hyperlipidémie.
35. Vickery S, Webb MC, Price CP, *et al.* Prognostic value of cardiac biomarkers for death in a nondialysis chronic kidney disease population. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3546–3553.
- Výsledky této studie s osobami s CKD v predialyzační fázi – stejně jako studie uvedená v odkazu č. 34, která popsala výsledky zjištěné u navenek zdravých mužů a žen – naznačují, že vysoce citlivý C-reaktivní protein je cenným prognostickým ukazatelem mortality.
36. Moe S, Drueke T, Cunningham J, *et al.* Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
37. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, *et al.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520–528.
38. Covic A, Kothawala P, Bernal M, *et al.* Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008.
- Kritický přehled studií poruch metabolismu minerálů a kardiovaskulárních příhod, které popsaly významné riziko KVO při abnormálním metabolismu minerálů u dialyzovaných pacientů, ne však u pacientů s CKD v predialyzační fázi.
39. Phan O, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, *et al.* Sevelamer prevents uremia-enhanced atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2005;112:2875–2882.
40. Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int* 2005;68:1973–1981.
41. Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. *Am J Nephrol* 2008;28:958–973.
42. Chan DT, Irish AB, Dogra GK, Watts GF. Dyslipidaemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis* 2008;196:823–834.
- Podrobný a dostupný přehled dyslipidémie v celém spektru chronického onemocnění ledvin.
43. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F262–F272.
44. Asci G, Basci A, Shah SV, *et al.* Carbamylated low-density lipoprotein induces proliferation and increases adhesion molecule expression of hu-

- man coronary artery smooth muscle cells. *Nephrology* (Carlton) 2008;13:480–486.
45. Kalogerakis G, Baker AM, Christov S, *et al.* Oxidative stress and high-density lipoprotein function in Type I diabetes and end-stage renal disease. *Clin Sci (Lond)* 2005;108:497–506.
 46. Jurek A, Turyna B, Kubit P, Klein A. LDL susceptibility to oxidation and HDL antioxidant capacity in patients with renal failure. *Clin Biochem* 2006;39:19–27.
 47. Collins R, Armitage J, Parish S, *et al.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
 48. Tonelli M, Collins D, Robins S, *et al.* Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004;66:1123–1130.
 49. Tonelli M, Isles C, Craven T, *et al.* Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005;112:171–178.
 50. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, *et al.* Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809–2816.
 51. Shepherd J, Kastelein JP, Bittner VA, *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008;83:870–879.
 - Razantní hypolipidemická léčba atorvastatinem se ukázala jako účinnější při snižování výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů s CKD než u jedinců s fyziologickou nebo téměř fyziologickou funkcí ledvin.
 52. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, *et al.* Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737–1745.
 53. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, *et al.* Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:293–303.
 54. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61:297–304.
 55. Andreucci VE, Fissell RB, Bragg-Gresham JL, *et al.* Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) data on medications in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;44:61–67.
 56. Lahoz C, Mostaza JM, Mantilla MT, *et al.* Achievement of therapeutic goals and utilization of evidence-based cardiovascular therapies in coronary heart disease patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2008;101:1098–1102.
 57. Wanner C, Krane V, Marz W, *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.
 58. Lee CH, Plutzky J. Liver X receptor activation and high-density lipoprotein biology: a reversal of fortune? *Circulation* 2006;113:5–8.
 59. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
 60. Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 2000;86:19L–22L.
 61. Nachimuthu S, Raggi P. Novel agents to manage dyslipidemias and impact atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006;6:209–217.
 62. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, *et al.* Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292–2300.
 63. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, *et al.* Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007;356:1304–1316.
 - Inhibitor proteinu pro přenos esterů cholesterolu torcetrapib nebyl – i přes příznivé účinky na HDL-Cholesterol – účinný ve zpomalení progresu aterosklerózy ani ve snížení zvýšené mortality.
 64. Bots ML, Visseren FL, Evans GW, *et al.* Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:153–160.
 65. Seiler S, Schlitt A, Jiang XC, *et al.* Cholesteryl ester transfer protein activity and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease stage V. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3599–3604.
 66. Navab M, Reddy S, Van Lenten BJ, *et al.* Role of dysfunctional HDL in atherosclerosis. *J Lipid Res* 2008.
 67. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Kamranpour N, *et al.* HDL-inflammatory index correlates with poor outcome in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1149–1156.
 68. Miida T, Miyazaki O, Hanyu O, *et al.* LCAT-dependent conversion of pre-beta1-HDL into alpha-migrating HDL is severely delayed in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:732–738.
 69. Okubo K, Ikewaki K, Sakai S, *et al.* Abnormal HDL apolipoprotein A-I and A-II kinetics in hemodialysis patients: a stable isotope study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1008–1015.
 70. Wang X, Rader DJ. Molecular regulation of macrophage reverse cholesterol transport. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:368–372.
 71. Wang MD, Franklin V, Marcel YL, *et al.* In vivo reverse cholesterol transport from macrophages lacking ABCA1 expression is impaired. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1837–1842.
 - Společně s prací uvedenou v odkazu č. 72 jde o první doložení významu přenašeče ABCA1 pro transport cholesterolu *in vivo*.
 72. Wang X, Collins HL, Ranalletta M, *et al.* Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport *in vivo*. *J Clin Invest* 2007;117:2216–2224.
 - Tato práce doložila, že kromě ABCA1 přispívá k reverznímu transportu cholesterolu *in vivo* také přenašeč ABCG1.
 73. Chmielewski M, Bryl E, Marzec L, *et al.* Expression of scavenger receptor CD36 in chronic renal failure patients. *Artif Organs* 2005;29:608–614.
 74. Yvan-Charvet L, Ranalletta M, Wang N, *et al.* Combined deficiency of ABCA1 and ABCG1 promotes foam cell accumulation and accelerates atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 2007;117:3900–3908.
 - Transplantace kostní dřeně ABCA1^{-/-}:ABCG1^{-/-} myším LDL^r –/– zdůraznila vztah mezi rovnováhou lipidů a zánětem v makrofázích, přičemž urychlení aterosklerózy je spojeno se zvýšenou přítomností zánětu a apoptózy v buňkách nasycených lipidy.
 75. Suganuma E, Zuo Y, Ayabe N, *et al.* Antiatherogenic effects of angiotensin receptor antagonism in mild renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:433–441.
 76. Bro S, Bentzon JF, Falk E, *et al.* Chronic renal failure accelerates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2466–2474.
 77. Massy ZA, Ivanovski O, Nguyen-Khoa T, *et al.* Uremia accelerates both atherosclerosis and arterial calcification in apolipoprotein E knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:109–116.
 78. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, *et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
 79. Zuo YY, Linton P, Fazio MF, *et al.* Chronic renal damage (CKD) represses ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) to decrease macrophage efflux and promote foam cell formation: role of angiotensin II (AngII). *JASN* 2007;18:636A.
 80. Kaplan M, Aviram M, Knopf C, Keidar S. Angiotensin II reduces macrophage cholesterol efflux: a role for the AT-1 receptor but not for the ABC1 transporter. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:1529–1534.
 81. Takata Y, Chu V, Collins AR, *et al.* Transcriptional repression of ATP-binding cassette transporter A1 gene in macrophages: a novel atherosclerotic effect of angiotensin II. *Circ Res* 2005;97:e88–e96.
 82. Wang Y, Chen Z, Liao Y, *et al.* Angiotensin II increases the cholesterol content of foam cells via down-regulating the expression of ATP-binding cassette transporter A1. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;353:650–654.
 - Tato práce dokládá, že tvorba pěnových buněk navozená angiotensinem II zahrnuje snížení aktivity přenašeče ABCA1.
 83. Cardinal H, Raymond MA, Hebert MJ, Madore F. Uraemic plasma decreases the expression of ABCA1, ABCG1 and cell-cycle genes in human coronary arterial endothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:409–416.
 - Zajímavá pozorování o možnosti uremických sér regulovat geny uplatňující se v odsunu cholesterolu.
 84. Nakaya K, Ayaori M, Hisada T, *et al.* Telmisartan enhances cholesterol efflux from THP-1 macrophages by activating PPARgamma. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:133–141.
 - Stejně jako práce uvedená v odkazu č. 82 i tento článek dokládá, že snížení aktivity ABCA1 navozené angiotensinem II přispívá k tvorbě pěnových buněk a že farmakologický antagonismus účinku angiotensinu II může tento proces odvrátit.
 85. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, *et al.* Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629–636.
 86. Kessler M, Zannad F, Leheret P, *et al.* Predictors of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: an analysis from the Fosinopril in dialysis study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3573–3579.
 87. Takahashi A, Takase H, Toriyama T, *et al.* Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis – a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2507–2512.
 88. Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, *et al.* Effect of angiotensin receptor blockers on cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis: an open-label randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:501–506.

Incidence, léčba a výsledky u starších pacientů s terminálním selháním ledvin

Manjula Kurella Tamura^{a,b}

^aDivision of Nephrology, Stanford University School of Medicine, a ^bVA Palo Alto Healthcare System Geriatrics Research Education & Clinical Center, Palo Alto, Kalifornie, USA

Adresa pro korespondenci: Manjula Kurella Tamura, MD, MPH, Division of Nephrology, Stanford University, 780 Welch Rd, Suite 106, Palo Alto, CA 94304, USA
E-mail: mktamura@stanford.edu

Incidence, management, and outcomes of end-stage renal disease in the elderly
Curr Opin Nephrol Hypertens 2009;18:252–257
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Starší jedinci tvoří podstatnou a stále početnější část populace pacientů s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD). Předkládáme výsledky nedávných studií týkajících se incidence ESRD, jeho léčby a výsledků u starších pacientů.

Nové poznatky

Podíl léčených pacientů s ESRD starších 80 let vzrostl za posledních deset let o více než 50 %. Medián přežití u starších pacientů po zahájení dialýzy je podle studií s velkým počtem starších pacientů poměrně krátký, a ačkoli většina z nich má přiměřenou životní perspektivu, u významné menšiny je vysoká časná mortalita po zahájení dialýzy. Hodnocení kvality života přináší rozporuplné výsledky; zatímco pocit duševního zdraví je u starších pacientů s ESRD obdobný jako u mladších pacientů s ESRD nebo u starších pacientů bez ESRD, pocit fyzického zdraví je u nich horší. V několika studiích byla mortalita starších pacientů s ESRD po zahájení peritoneální dialýzy vyšší než po zahájení hemodialýzy. U starších pacientů, kteří si nepřejí zahájení dialýzy, může být alternativní strategií konzervativní léčba ESRD s omezením příjmu bílkovin s cílem oddálit zahájení dialýzy, nicméně k vytypování pacientů, pro něž jsou tyto léčebné varianty nejvhodnější, je třeba provést další studie. Na některých pracovištích se úspěšně zavádějí do praxe opatření, která skutečně vedou ke zlepšení péče o starší pacienty s ESRD.

Souhrn

Cílem tohoto přehledového článku je přispět k osvětlení rizik a přínosu dialýzy u starších pacientů, a tak napomoci při rozhodování o dialýze u těchto pacientů.

Klíčová slova

dialýza, starší pacienti, terminální selhání ledvin

Úvod

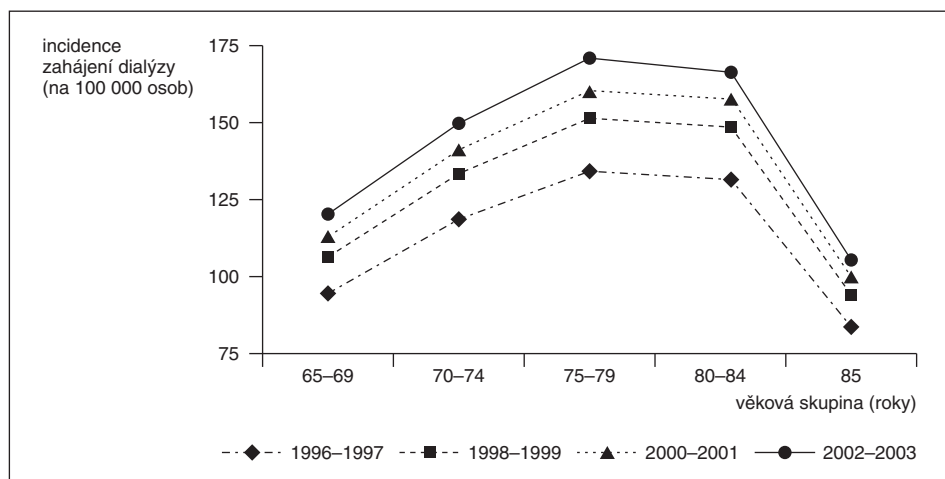
Starší pacienti tvoří v USA a v dalších rozvinutých zemích podstatnou a stále větší subpopulaci pacientů s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD) [1–3]. Podle posledních údajů amerického registru United States Renal Data System (USRDS) je v USA každý čtvrtý pacient, u něhož se zahajuje dialýza, starší 75 let [1]. U starších pacientů je vyšší výskyt komorbidit, což snižuje očekávanou délku života, komplikuje rozhodovací proces a potenciálně zvyšuje náročnost dialýzy. Nicméně starší pacienti tvoří poměrně heterogenní skupinu a mohou se také stát předmětem nevhodných omezení v přístupu k dialyzační léčbě čistě na základě věku. Až donedávna bylo publikováno velmi málo doporučení pro rozhodování o léčbě ESRD u starších pacientů. Tento článek přináší kritický přehled studií týkajících se incidence, léčby a výsledků ESRD u starších pacientů, které byly zveřejněny v poslední době.

Incidence

Incidence léčeného ESRD (tj. po zahájení dialýzy) je podle posledních odhadů ročenky USRDS nejvyšší u pacientů starších 70 let – téměř trojnásobná v porovnání s incidencí ve věkové skupině 50–59 let [1]. Po rozdělení skupiny starších pacientů s nově zahájenou dialýzou do podskupin podle věku klesá incidence léčeného ESRD významně ve skupině nad 85 let, nejpravděpodobněji z důvodu vysoké mortality a vyššího zastoupení neléčených pacientů s ESRD (obr. 1) [4•]. Tyto údaje svědčí o tom, že léčení starší pacienti s ESRD jsou vysoce selektováni, a proto musí být údaje interpretovány s ohledem na tuto selekci.

Za posledních deset let podstatně vzrostl počet léčených starších pacientů s ESRD. Kurella a spol. [4•] informovali o 57% nárůstu zahájení dialýzy v USA mezi lety 1996 a 2003 u pacientů starších 80 let. Autoři předchozích studií, které ovšem nebyly omezeny pouze na starší pacien-

Obrázek 1 Incidence zahájení dialýzy v letech 1996–2003 podle jednotlivých roků a věkových skupin (na 100 000 osob v populaci USA), korigovaná podle rasy a pohlaví



Upraveno se svolením podle [4**].

ty [5,6], podotýkají, že takové faktory, jako jsou stále častější výskyt chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD), rostoucí prevalence diabetu a zlepšené přežití pacientů po kardiovaskulárních příhodách, nemusí vysvětlovat nárůst incidence ESRD. Pravděpodobným vysvětlením diskrepance v nárůstu incidence léčeného ESRD je skutečnost, že dialýza je právě u starších pacientů zahajována časněji a častěji. Stále větší pozornost je věnována úloze akutního poškození ledvin (acute kidney injury, AKI) v epidemii ESRD [7]. Riziko AKI je u starších pacientů vyšší [8,9], a proto může být rostoucí výskyt AKI spolu se zlepšeným přežitím epizod AKI [10] dalším faktorem částečně vysvětlujícím rostoucí incidenci léčeného ESRD. Nedávno publikovaná metaanalýza 17 studií týkajících se AKI tuto hypotézu podporuje a ukazuje, že u pacientů starších 65 let je v porovnání s mladšími nemocnými o 28 % vyšší riziko, že se po epizodě AKI neobnoví renální funkce [11**].

Dalším zásadním, leč choulostivým tématem, které dosud nebylo zkoumáno, je míra vlivu faktorů, jakými jsou časové omezení, nedostatek zkušeností v paliativní péči a finanční podpora upřednostňující dialyzační léčbu před léčbou paliativní, na volbu léčebné strategie. Bude zajímavé sledovat, zda se incidence léčeného ESRD změní po zavedení nově navrhovaných projektů s finanční podporou (HR 6331), které umožní věnovat více času edukaci o CKD a uhradí náklady na dialýzu v případě dosažení klinicky měřitelných cílových parametrů [12]. Mohli bychom přepokládat, že tyto projekty omezí nárůst populace starších pacientů s ESRD, pokud finanční kompenzace na edukaci o CKD poskytne více podnětů k oddálení zahájení dialýzy a k edukaci o výběru léčebných strategií, zatímco současně může být méně stimulující přijmout starší pacienty do dialyzačních programů, pokud je u nich méně pravděpodobné, že dosáhnou klinicky měřitelných cílů, jako je založení arteriovenózní píštěle, nutričního statusu, léčba anémie (ačkoli starší pacienti

s větší pravděpodobností dosáhnou jiných cílů, jako je účinnost dialýzy).

Přežití po zahájení dialýzy a prognostické faktory

V USA činí medián přežití po zahájení dialýzy u 80–84letých pacientů 15,6 měsíce, u pacientů ve věkové skupině 85–90 let 11,6 měsíce a u pacientů starších 90 let 8,4 měsíce. Míra ročního přežití pro všechny věkové skupiny nad 80 let po zahájení dialýzy je 54 %, nicméně mortalita není konstantní a téměř 20 % pacientů umírá během prvních tří měsíců po zahájení dialýzy (v porovnání se skupinou 65–79letých pacientů, kterých umírá tři měsíce po zahájení dialýzy 10 %). Většina starších pacientů má přiměřenou očekávanou délku života při provádění dialýzy, ovšem významná, byť menší část nikoli. Důvody vysoké mortality v prvních několika měsících po zahájení dialýzy stále nejsou jasné, ale mohou být spojeny se závažností základního onemocnění, které vedlo k zahájení dialýzy. Vystává tak několik otázek: zda prodlužuje dialýza těmto pacientům život, zda přináší časné zahájení dialýzy užitek a zda je možné identifikovat pacienty s vysokým rizikem ještě před zahájením dialýzy.

Většina studií zkoumajících prognostické faktory byla omezena na pacienty, u nichž je zahajována dialýza. V epidemiologických studiích byly identifikovány negativní prognostické faktory zahrnující kromě vyššího věku zhoršený funkční stav [4**,13,14], nízkou tělesnou hmotnost [4**,14], počet či závažnost komorbidit [4**,13,15**] a pozdní odeslání k dialýze či neplánované zahájení dialýzy [13,14]. Pro starší pacienty byly navrženy skórovací systémy rizika založené na věku, funkčním stavu, komorbiditách a plánovanosti či neplánovanosti zahájení dialýzy [13] nebo na indexu tělesné hmotnosti (BMI), funkčním stavu a časném či pozdním odeslání k dialýze [14]. Tyto systémy mohou být také využity k určení prognózy.

Dialýza oproti nedialyzační léčbě u pacientů s terminálním selháním ledvin

Ačkoli USRDS a další státní registry poskytují užitečné informace o přežití pacientů, u nichž je zahajována dialýza, bohužel systematicky nesledují pacienty s ESRD, kteří dialýzou léčeni nejsou. Studie, které porovnávaly přežití starších pacientů s ESRD léčených dialýzou s přežitím těch, již dialýzou léčeni nebyli, se podstatně liší v charakteristice pacientů, v počtech zahájení dialýzy a ve výpočtech přežití (tab. 1) [14,15^{••},16–19,20^{••}]. Například podíl pacientů neléčených dialýzou kolísá od 20 % do 60 % a roční přežití se u těchto pacientů pohybuje v rozmezí 25–68 %. Tyto rozdíly jsou pravděpodobně zapříčiněny regionálními rozdíly v systému odesílání pacientů a ve shromažďování údajů z různých oblastí a nestejnými metodami určení doby pro výpočet přežití mezi různými studiemi i mezi skupinami pacientů léčených či neléčených dialýzou v rámci jednotlivých studií. Dále je třeba poznamenat, že ve většině studií byla dialýza zahájena později v průběhu CKD a medián přežití byl delší než u starších pacientů s ESRD léčených dialýzou v USA (viz tab. 1). Vystává otázka, zda byla v těchto kohortách použita přísnější kritéria pro zahájení dialýzy (nebo naopak, zda je dialyzační program v USA zahajován u pacientů, kteří by jinak zemřeli z jiné příčiny).

Joly a spol. [14] publikovali jako jedni z prvních výsledky řady celkem rozsáhlých studií u starších pacientů s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min/1,73 m², kteří byli léčeni bez použití dialýzy, v porovnání s výsledky dialyzační léčby. Ze 144 pacientů starších 80 let sledovaných během dvanáctiletého období byla 74 % nemocných doporučena dialýza a 26 % nedialyzační léčba a pouze u 5 % pacientů byla léčba změněna. V analýze podle skutečně použitého léčebného způsobu („as-treated analysis“) byl medián přežití ve skupině pacientů léčených dialýzou o 20 měsíců delší. Murtagh a spol. [15^{••}] uvedli výsledky ze sledování 129 pacientů starších 75 let s vypočítanou glomerulární filtrací (GF) nižší než 15 ml/min/1,73 m². Celkem 40 % pacientů bylo léčeno dialýzou a 60 % bez použití dialýzy, žádný pacient nezměnil způsob léčby, ačkoli u podstatné části nemocných z dialyzační skupiny nebyla zahájena dialýza do konce sledovacího období. V analýze podle léčebného záměru („intention-to-treat analysis“) činila míra ročního přežití pacientů v dialyzační skupině 84 % a ve skupině bez použití dialýzy 68 %. Nicméně mezi polymorbidními pacienty a pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebyl v přežití žádný rozdíl. K podobným závěrům došli i Smith a spol. [18] ve své studii zahrnující 328 pacientů s pokročilým CKD. Ačkoli zaznamenali velké rozdíly v přežití mezi pacienty léčenými dialýzou a pacienty nedialyzovanými, nebyl zjištěn rozdíl v přežití mezi těmi, kterým byla doporučena nedialyzační léčba, nicméně nakonec k dialýze přistoupili, a těmi, kteří dialýzou léčeni nebyli [18]. Tyto nálezy spíše podporují hypotézu, že existuje skupina pacientů s ESRD, kteří nemusí mít nutně z dialyzační léčby prospěch, nicméně identifikování této skupiny je při nedostatku rozsáhlých prospektivních studií stále poměrně obtížné.

Tabulka 1 Porovnání výsledků studií hodnotících různé léčebné strategie u starších pacientů s ESRD

Studie	Typ studie a doba sledování	Počet účastníků	Průměrný věk (roky)	Jiné etnikum než běloši (%)	Diabetici (%)	Pacienti s ICHS (%)	12měsíční přežití (%)	Počátek hodnocení pro výpočet přežití*
Kurella a spol. [4 ^{••}] dialýza	observační 1996–2003	83 996	≥ 80	21	30	35	54	zahájení dialýzy, průměrná eGF 10
Joly a spol. [14] dialýza	observační 1989–2000	107 37	83 84	6 14	7 22	42 49	74 29	zahájení dialýzy datum rozhodnutí o nezahájení dialýzy
Smith a spol. [18] dialýza	observační 1996–2000	258 63	59 71	19 13	27 43	ND	~90 ~25	zahájení dialýzy datum prvně zjištěného poklesu eGF pod 10–12
Murtagh a spol. [15 ^{••}] dialýza	observační 2003–2004	52 77	80 83	19 16	25 23	33 39	84 68	datum prvně zjištěného poklesu eGF pod 15
Wong a spol. [19] nedialyzační léčba	observační 2003–2006	71	79	ND	28	34	65	ND
Brunori a spol. [20 ^{••}] časné zahájení dialýzy opožděné zahájení dialýzy + diéta	RKS 2000–2005	56 56	77 79	ND	0 0	25 16	84 87	eGF 5–7

Charakteristiky starších pacientů s ESRD v USA jsou uvedeny pro porovnání.

* Počátek hodnocení pro výpočet přežití znamená den, od kterého se prováděly výpočty. V některých studiích je to den zahájení dialýzy, v jiných studiích, jak je uvedeno v tabulce, je to den, kdy byl laboratorně zjištěn pokles eGF pod určitou mez.
eGF (estimated glomerular filtration rate) – vypočítaná glomerulární filtrace (v ml/min/1,73 m²); ND – není k dispozici; RKS – randomizovaná kontrolovaná studie; USRDS – United States Renal Data System (nefrologický registr USA)

Omezení příjmu bílkovin ve stravě a oddálení zahájení dialýzy

Vzhledem k panující nejistotě ohledně hodnoty GF optimální pro zahájení dialýzy [21] a s přihlédnutím k potenciálním rizikům (katérová infekce, ztráta reziduální funkce ledvin) a ke známému nárůstu nákladů spojených s časným zahájením dialýzy porovnávali Brunori a spol. [20**] bezpečnost později zahájené dialýzy v kombinaci se stravou s velmi nízkým obsahem bílkovin (dietní větve) a bezpečnost časně zahájené dialýzy (dialyzační větve) u 112 pacientů starších 70 let s vypočítanou GF 5–7 ml/min/1,73 m². Ze studie byli vyloučeni pacienti s diabetem, srdečním selháním, plicními nemocemi, nádory, onemocněním jater či akutním život ohrožujícím onemocněním. Účastníci v dietní větvi byli poučeni o veganské dietě s energetickým příjmem 35 kcal/kg a s příjmem bílkovin 0,3 g/kg se substitucí ketoanalogy, aminokyselinami a vitaminy. V této větvi byla dialýza zahajována v okamžiku objevení se uremických příznaků, mezi které patřily retence tekutin, nekontrolovaná hypertenze, hyperkalcémie, malnutrice či nauzea. Studie byla navržena tak, aby prokázala, že léčba dietou není horší než dialyzační léčba v průběhu dvanáctiměsíčního sledování. Celkem 71 % účastníků dietní větve zahájilo dialýzu průměrně za 10,7 měsíce. V analýze podle léčebného záměru byla v dialyzační větvi zjištěna míra ročního přežití 83,7 % [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 74,5–94,0] a ve větvi dietní 87,3 % (95% CI: 78,9–96,5). Po korekci rozdílů v randomizaci stejně jako po analýze podle skutečně použité léčby („as-treated analysis“) byly rozdíly mezi dietní a dialyzační léčbou mírně ve prospěch dietní léčby. Počty hospitalizací a hospitalizačních dní byly nižší v dietní větvi, ačkoli zde častěji docházelo k hospitalizaci z důvodu hyperhydratace. Dále nebyla zjištěna malnutrice ani podle ztráty tělesné hmotnosti, ani podle poklesu sérové koncentrace albuminu. Nicméně tato studie má své nedostatky, například potenciální systematickou chybu (bias) vzhledem k tomu, že léčebný postup nebyl zaslepený [22]. Zůstává také nejasné, zda lze tyto výsledky zevšeobecňovat na polymorbidnější pacienty či pacienty se srdečním selháním a zda by pacienti v „reálném světě“, zvláště mezi zmíněnými 30–40 % diabetiků s ESRD, dodržovali dietní doporučení. Pokud ovšem budou uvedené výsledky potvrzeny, může tato strategie bezpečně pomoci starším pacientům oddálit potřebu dialyzační léčby.

Kvalita života

V rozhodování o způsobu léčby starších pacientů hraje důležitou úlohu kritérium kvality života. Dvě studie prokázaly zhoršení pocitu fyzického zdraví u starších pacientů léčených dialýzou, nicméně pocit duševního zdraví byl srovnatelný s mladšími pacienty léčenými dialýzou a s věkově odpovídající obecnou populací. V průřezových analýzách studie North Thames Dialysis Study zjistili Lamping a spol. [23], že starší pacienti (nad 70 let) léčení dialýzou měli v dotazníku SF-36 nižší skóre hodnotící pocit fyzického zdraví

(Physical Component Score, PCS), nicméně skóre hodnotící pocit duševního zdraví (Mental Component Score, MCS) bylo obdobné jako u populace Velké Británie a USA odpovídajícího věku. V nedávné době zkoumali Unruh a spol. [24*] změny v průběhu času v několika aspektech kvality života u starších pacientů (70letých a starších) v porovnání s mladšími pacienty léčenými dialýzou, kteří se zúčastnili hemodialyzační studie (HEMO) – randomizované studie hodnotící účinnost dialýzy a průtok membránou. Autoři této studie došli k obdobným závěrům jako autoři North Thames Study: na začátku měli starší pacienti nižší PCS a stejné MCS jako ti mladší a také udávali méně obtíží spojených s onemocněním ledvin a lepší kvalitu spánku než mladší pacienti. Během tříletého sledování se vyskytl trend k většímu zmírnění příznaků a problémů a k většímu poklesu kognitivních funkcí a kvality spánku v dotazníku Kidney Disease Quality of Life Instrument a k méně výraznému poklesu v dotazníku Index of Well Being u starších účastníků než u mladších, ačkoli ve většině případů byl tento pokles relativně malý.

Dialyzační metoda

Mnohé studie se pokusily revidovat porovnání mezi peritoneální dialýzou a hemodialýzou [25,26], přičemž některé z těchto studií se věnovaly výhradně starší populaci [27–29]. Ačkoli v různých studiích byly použity různé statistické metody, výsledky konzistentně ukazují vyšší mortalitu starších pacientů, u nichž byla zahájena peritoneální dialýza, v porovnání s těmi, u nichž byla zahájena hemodialýza. Po použití speciální metody (skóre tendence) prokázali Winkelmayr a spol. [29] zvýšení mortality o 16–45 % v prvním roce po zahájení dialýzy mezi 2 503 pacienty staršími 65 let, u nichž byla zahájena peritoneální dialýza, v porovnání s pacienty, u nichž byla zahájena hemodialýza. Couchoud a spol. [28] hodnotili vztah mezi dialyzační metodou a mortalitou a použili údaje z francouzského registru ESRD (Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie, REIN). Po korekci podle pohlaví byla u pacientů, u nichž byla zahájena peritoneální dialýza, o 30 % vyšší mortalita v průběhu dvouletého sledování v porovnání s pacienty, u nichž byla zahájena hemodialýza.

Péče o starší pacienty s terminálním selháním ledvin

Téměř 5 % pacientů s ESRD pochází z domů s ošetrovatelskou péčí; toto číslo pravděpodobně ještě poroste s tím, jak se zvyšuje průměrný věk pacientů s ESRD. A ještě více pacientů s ESRD má narušené fyzické či kognitivní funkce [30–33] s rizikem rozvoje nesoběstačnosti a nutnosti dlouhodobé ošetrovatelské domácí péče. Transport těchto pacientů na provedení dialýzy je obtížný a nákladný, a proto v posledních letech u pacientů z domů s ošetrovatelskou péčí sílí zájem o prevenci nesoběstačnosti a snížení břemene dialýzy. Li a spol. [34*] nedávno publikovali výsledky sledování

164 pacientů s ESRD přijatých do geriatrického rehabilitačního programu. Průměrný věk pacientů byl $74,5 \pm 7,8$ roku a medián doby dialyzační léčby byl 1,4 roku. Většina starších pacientů byla přeložena z nemocnice, druhou nejčastější příčinou přijetí byly pády. Celkově bylo 68 % pacientů propuštěno domů, 21 % do domů chráněného bydlení nebo domů s ošetrovatelskou péčí a 11 % na akutní lůžka či do paliativní péče. Celkem 67 % pacientů dosáhlo všech rehabilitačních cílů. Autoři se zamýšlejí nad tím, že denní dialýza (v porovnání s dialýzou třikrát týdně) může mít méně postdialyzačních problémů a může být flexibilnější s ohledem na plánování rehabilitačních procedur, a proto pravděpodobně odpovídá za úspěch zmíněného programu.

Reddy a spol. [35*] nedávno publikovali své zkušenosti s hemodialýzou v domech s ošetrovatelskou péčí poskytovanou v pěti těchto zařízeních v chicagské oblasti. Do tohoto programu bylo v průběhu 3,5 roku zahrnuto 296 pacientů. Většina z nich byla dialyzována pomocí katétrů (65 %) a 47 % bylo dialyzováno kratší dobu než tři měsíce před vstupem do programu. Celkem 40 % pacientů nebylo schopno ambulantní péče. Během sledovaného období zemřelo 46 % pacientů (včetně 4 % pacientů, kteří ukončili dialýzu), 37 % bylo úspěšně propuštěno do ambulantního dialyzačního programu a zbývající pacienti (16 %) zůstali v tomto programu. Uvedené pilotní studie shodně ukazují, že geriatrické programy pro pacienty s ESRD mohou být úspěšné. Iniciativy směřující ke zlepšení kvality péče by měly v budoucnu zjistit, zda tyto programy zlepšují kvalitu života, podporují nezávislý život a snižují náklady v porovnání s obvyklou péčí.

Souhrn

Počet léčených starších pacientů s ESRD za posledních deset let dramaticky vzrostl. Ve studiích s velkým počtem starších pacientů je medián přežití po zahájení dialýzy poměrně malý, a ačkoli má většina pacientů přiměřenou očekávanou délku života, významná menšina starších nemocných časně umírá. Výsledky hodnocení kvality života jsou kombinované: v porovnání s mladšími pacienty s ESRD či staršími pacienty bez ESRD je při zahájení pocit duševního zdraví u starších pacientů s ESRD srovnatelný, nicméně pocit fyzického zdraví je horší, přičemž tyto nálezy se v průběhu času v zásadě nemění. V několika studiích byla u starších pacientů s ESRD, u nichž byla zahájena peritoneální dialýza, prokázána vyšší mortalita než u starších pacientů s ESRD, u nichž byla zahájena hemodialýza. Dobrou alternativou pro starší pacienty, kteří si nepřejí zahájení dialýzy, mohou být nedialyzační způsoby léčby a omezení příjmu bílkovin ve stravě s pozdějším zahájením dialýzy, nicméně k identifikování pacientů nejvhodnějších pro tyto léčebné strategie je třeba provést další studie. Na některých pracovištích již byla do praxe úspěšně zavedena opatření, která skutečně mohou zlepšit péči o starší pacienty s ESRD. Zmíněné nálezy pomohou ozřejmit některá rizika a přínosy dialyzační léčby starších pacientů a mohou být užitečné v rozhodování o dialyzační léčbě.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Collins AJ, Foley R, Herzog C, *et al.* Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2008;51: S1–S320.
 2. Iseki K, Tozawa M, Iseki C, *et al.* Demographic trends in the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) registry (1971–2000). *Kidney Int* 2002;61:668–675.
 3. McDonald S, McCredie M, Williams S, Stewart J. Factors influencing reported rates of treated end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:32–38.
 4. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med* 2007;146: 177–183.
 - Studie sledující sekulární trendy v zahájení dialýzy u velmi starých osob popisuje rychlý nárůst zahájení dialyzační léčby u velmi starých osob, zatímco medián očekávané délky života je současně poměrně krátký.
 5. Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Shlipak MG. The incidence of end-stage renal disease is increasing faster than the prevalence of chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2004;141:95–101.
 6. Muntner P, Coresh J, Powe NR, Klag MJ. The contribution of increased diabetes prevalence and improved myocardial infarction and stroke survival to the increase in treated end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1568–1577.
 7. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. The incidence and prognostic significance of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:227–236.
 8. Pascual J, Orofino L, Liano F, *et al.* Incidence and prognosis of acute renal failure in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:25–30.
 9. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, *et al.* Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007;72:208–212.
 10. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, *et al.* Declining mortality in patients with acute renal failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1143–1150.
 11. Schmitt R, Coca S, Kanbay M, *et al.* Recovery of kidney function after acute kidney injury in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:262–271.
 - Metaanalýza 17 studií akutního poškození ledvin (AKI) ukazuje, že u starších pacientů se s větší pravděpodobností rozvine AKI a s menší pravděpodobností se u nich následně obnoví funkce ledvin.
 12. Langhofer S. What lies ahead in 2008. *Nephrol News Issues* 2008;22: 34–35.
 13. Chandna SM, Schulz J, Lawrence C, *et al.* Is there a rationale for rationing chronic dialysis? A hospital based cohort study of factors affecting survival and morbidity. *BMJ* 1999;318:217–223.
 14. Joly D, Anglicheau D, Alberti C, *et al.* Octogenarians reaching end-stage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1012–1021.
 15. Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, *et al.* Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1955–1962.
 - Autoři studie porovnávají přežití mezi staršími pacienty léčenými dialýzou a pacienty léčenými bez použití dialýzy docházejí k závěru, že dialyzační léčba nevede k delšímu přežití pacientů se závažnými komorbiditami.
 16. Burns A, Carson R. Maximum conservative management: a worthwhile treatment for elderly patients with renal failure who choose not to undergo dialysis. *J Palliat Med* 2007;10:1245–1247.
 17. De Biase V, Tobaldini O, Boaretti C, *et al.* Prolonged conservative treatment for frail elderly patients with end-stage renal disease: the Verona experience. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1313–1317.
 18. Smith C, Da Silva-Gane M, Chandna S, *et al.* Choosing not to dialyze: evaluation of planned nondialytic management in a cohort of patients with end-stage renal failure. *Nephron Clin Pract* 2003;95:c40–c46.
 19. Wong CF, McCarthy M, Howse ML, Williams PS. Factors affecting survival in advanced chronic kidney disease patients who choose not to receive dialysis. *Ren Fail* 2007;29:653–659.
 20. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, *et al.* Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis* 2007;49:569–580.
 - Malá randomizovaná studie hodnotí bezpečnost omezení příjmu bílkovin ve stravě v kombinaci s opožděným zahájením dialýzy v porovnání s okamžitým zahájením dialýzy u jinak zdravých starších pacientů s ESRD, kteří nemají diabetes.
 21. Beddhu S, Samore MH, Roberts MS, *et al.* Impact of timing of initiation of dialysis on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2305–2312.
 22. Friedman AN. New evidence for an old strategy to help delay the need for dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:563–565.
 23. Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, *et al.* Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet* 2000;356:1543–1550.
 24. Unruh ML, Newman AB, Larive B, *et al.* The influence of age on changes in health-related quality of life over three years in a cohort undergoing hemodialysis. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1608–1617.
 - Studie hodnotí u rozsáhlé reprezentativní kohorty účastníků studie HEMO, zda se liší změny v kvalitě života u starších a mladších dialyzovaných pacientů v průběhu dlouhodobého sledování.
 25. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int Suppl* 2006:S3–S11.

26. Jaar BG, Coresh J, Plantinga LC, *et al.* Comparing the risk for death with peritoneal dialysis and hemodialysis in a national cohort of patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2005;143:174–183.
27. Collins AJ, Weinhandl E, Snyder JJ, *et al.* Comparison and survival of hemodialysis and peritoneal dialysis in the elderly. *Semin Dial* 2002;15:98–102.
28. Couchoud C, Moranne O, Frimat L, *et al.* Associations between comorbidities, treatment choice and outcome in the elderly with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3246–3254.
29. Winkelmayer WC, Glynn RJ, Mittleman MA, *et al.* Comparing mortality of elderly patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: a propensity score approach. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2353–2362.
30. Cook WL, Jassal SV. Functional dependencies among the elderly on hemodialysis. *Kidney Int* 2008;73:1289–1295.
31. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2960–2967.
32. Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1863–1869.
33. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, *et al.* Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006;67:216–223.
34. Li M, Porter E, Lam R, Jassal SV. Quality improvement through the introduction of interdisciplinary geriatric hemodialysis rehabilitation care. *Am J Kidney Dis* 2007;50:90–97.
 - Studie popisuje úspěšné zavedení geriatrického hemodialyzačního rehabilitačního programu a jeho výsledky.
35. Reddy NC, Korbet SM, Wozniak JA, *et al.* Staff-assisted nursing home hemodialysis: patient characteristics and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1399–1406.
 - Studie popisuje první zkušenosti se zavedením dialyzačního programu v domech s ošetrovatelskou péčí.

Vitamin D ve výživě – výhody suplementace

David A. Bushinsky^a a Justin Silver^b

^aUniversity of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York, USA, a ^bMinerva Center for Calcium and Bone Metabolism, Nephrology Services, Hadassah Hebrew University Medical Center, Jeruzalém, Izrael

Adresa pro korespondenci: David A. Bushinsky, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, 601 Elmwood Ave, Box 675 Rochester, NY 14642, USA
E-mail: David_Bushinsky@URMC.Rochester.edu

Nutritional vitamin D: the benefits of supplementation
Curr Opin Nephrol Hypertens 2008;17:345–347
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Podle definice nejsou vitaminy v organismu syntetizovány v dostatečném množství a musejí být tedy přijímány stravou. Nicméně vitamin D se ve formě D₃ u člověka snadno vytváří po expozici ultrafialovému záření B [1]. V minulosti, dávno předtím, než se lidé chránili oděvem a opalovacími krémy a než bylo sluneční záření zablokováno znečištěným ovzduším, byl člověk schopen syntetizovat značné množství endogenního vitaminu D₃. Ve skutečnosti jsou koncentrace vitaminu D₃ v neprůmyslových oblastech několikrát vyšší než u dnešních průměrných Američanů [2]. V současnosti je většina z nás pouze málo vystavena přímému slunci. Bydlení v chladných klimatických podmínkách stejně jako obava z nádorů kůže a z jejího urychleného stárnutí nás nutí chránit a přikrývat exponovanou kůži. Vitamin D se tak stal vitamínem, jenž musí být téměř úplně získáván ze stravy [3].

Jaké jsou následky nedostatku vitaminu D? V dětství je jeho nejvýznamnějším důsledkem vznik křivice s deformací kostí [4]. S postupným soustředěním obyvatelstva do měst a uvolňováním emisí absorbujících světlo do atmosféry se incidence křivice snižovala. Na základě výsledků pitev se prokázalo, že koncem 80. a začátkem 90. let minulého století bylo v americkém Bostonu a v Nizozemsku postiženo křivicí až 90 % dětí [5]. Lékaři v té době uvítali možnost prevence, a dokonce léčby křivice expozicí slunečnímu záření, specifickým typům umělého světla, jako jsou rtuťové obloukové lampy, a konzumací určitých potravin obsahujících olej z tresčích jater [4,5].

Postupem času došlo k zavedení metod ke stanovení vitaminu D a také parathormonu (PTH), kalcia a fosforu. Vitamin D je biologicky inertní a musí být nejdříve hydroxylován na 25-(OH)D, jenž je také biologicky inertní, dokud nedojde k jeho hydroxylaci enzymem 25-(OH)-1 α -hydroxylázou na 1,25-(OH)₂D, který je již účinným stimulatorem střevní absorpce kalcia [6]. Nedostatek vitaminu D vede mimo jiné ke snížení sérové koncentrace kalcia s následnou stimulací sekrece PTH, tedy k poruše označované jako „sekundární hyperparatyreóza“. S využitím bílkoviny vázající vitamin

D byly vyvinuty metody ke stanovení sérových koncentrací prvního metabolitu – 25-(OH)D [6]. Sérová koncentrace 25-(OH)D 30 ng/ml (75 nmol/l) nebo vyšší byla hodnocena jako dostačující, jelikož obecně zajišťovala prevenci vzniku sekundární hyperparatyreózy [7]. Ke stanovení statusu vitaminu D v organismu je stanovení sérové koncentrace 25-(OH)D, který má několikátý denní poločas, mnohem výhodnější než stanovení 1,25-(OH)₂D s velmi krátkým poločasem 4–6 hodin, jehož koncentrace může být i při deficitu vitaminu D zcela fyziologická, protože zvýšené hodnoty PTH stimulují 25-(OH)-1 α -hydroxylázu ke zvýšení sérové koncentrace 1,25-(OH)₂D [4]. S cílem dosáhnout dostatečné koncentrace vitaminu 25-(OH)D k prevenci sekundární hyperparatyreózy byla vyvinuta dietní doporučení pro denní příjem 200 IU vitaminu D od narození do věku 50 let, 400 IU/den ve věku 51–70 let a 600 IU/den ve věku nad 70 let [8].

Vitamin D je přítomen jako D₂ nebo jako D₃. Vitamin D₂ je získáván z konzumace droždí a bylin, zatímco vitamin D₃ je vytvářen v kůži ultrafialovým zářením B a je také přítomen v potravinách, jako jsou tučné ryby a olej z tresčích jater [1]. V USA je vitamin D₂ dostupný pouze na předpis (ergokalciferol, Drisdol®), zatímco vitamin D₂ (kalciferol) a vitamin D₃ (cholecalciferol) jsou volně prodejná. Uváděné sérové koncentrace 25-(OH)D jsou obecně součtem 25-(OH)D₂ a 25-(OH)D₃ [6]. Jednotlivá dávka perorálně podaného vitaminu D₃ se ukázala jako účinnější v udržení fyziologických koncentrací 25-(OH)D v průběhu následujících 28 dnů v porovnání s odpovídající dávkou vitaminu D₂, což naznačuje přednostní postavení vitaminu D₃ mezi výživovými doplňky [9], přestože poslední údaje popisují stejnou účinnost D₂ i D₃ v udržení koncentrací 25-(OH)D [10].

Co se týče potřeby vitaminu D, v USA je v podobě vitaminu D₃ obvykle přidáván do mléčných výrobků. Je tato suplementace přiměřená jako prevence nedostatku vitaminu D? Ve skutečnosti všechny studie naznačují, že u mnoha Američanů nejsou koncentrace vitaminu D dostatečné [11]. Thomas a spol. [12] popsali, že u více než 50 % z 290 hospitalizovaných pacientů byly koncentrace 25-(OH)D 15 ng/ml nebo nižší, tedy menší než poloviční současné doporučené dostatečné hodnoty vitaminu D. Prokázalo se, že alespoň 40 % mužů a žen vyššího věku má deficit vitaminu D [13]. Nedávná studie [14] zjistila deficit vitaminu D u 78 % dialyzovaných pacientů, přičemž měli sérové koncentrace vitaminu 25-(OH)D 30 ng/ml nebo nižší, a 18 % pacientů mělo závažnou nedostatečnost s koncentracemi pod 10 ng/ml.

Přítomnost jak receptorů pro vitamin D, tak i 25-(OH)-1 α -hydroxylázy v četných tkáních organismu naznačuje, že vitamin D zastává ve fyziologii člověka více funk-

cí než pouze úlohu v regulaci metabolismu minerálů [1]. Ačkoli byla vypracována dietní doporučení pro příjem vitamínu D k prevenci sekundární hyperparatyreózy jako biochemické odpovědi, mnoho klinických vědců je toho názoru, že tato doporučení a vyplývající koncentrace 25-(OH)D nejsou dostatečné pro ostatní důležité funkce tohoto vitamínu [13]. Retrospektivní analýzy prokázaly prospěšnost zvýšeného příjmu vitamínu D ve stravě, a to nejen z hlediska prevence sekundární hyperparatyreózy. Nedávno byla tato retrospektivní pozorování potvrzena kontrolovanými prospektivními klinickými studiemi hodnotícími vyšší nasycenost vitamínem D v porovnání se současnými doporučeními. Dále byly s poslední dobou zveřejněny údaje o prevenci zlomenin, o lepší hybnosti dolních končetin, a dokonce o prevenci nádorů při vyšším nasycení vitamínem D.

Co se týče kostí, u mladších i starších dospělých osob různého etnického původu bylo v retrospektivních analýzách popsáno zjevné zvýšení kostní hustoty se stoupající koncentrací 25-(OH)D, a to až k hodnotě 90 nmol/l [15]. Iniciální studie o substituci vitamínu D ale neprokázaly sníženou incidenci zlomenin se zvýšením zásob vitamínu D. Rozsáhlá studie Women's Health Initiative popsala, že suplementace vitamínem D v dávce 400 IU/den spolu s 1 g elementárního kalcia za den vedla ke zvýšení hustoty kyčelní kosti již ve třetím roce a tento účinek trval po dobu sledování, tedy přibližně sedm let [16]. Na kostní hustotu páteře a celého těla neměla suplementace žádný vliv. S použitím analýzy podle léčebného záměru nebyl při této úrovni suplementace prokázán žádný vliv na kyčle, klinické zlomeniny páteře, ani na zlomeniny dolní části ramene či zápěstí. Je zajímavé, že ve skupině pacientů, jimž byla podávána suplementace vitamínem D a kalcium, bylo pozorováno méně pádů. Až po vyřazení nespolutracujících pacientů po šesti měsících analýzy bylo pozorováno snížení výskytu kyčelních zlomenin. Nicméně z následných studií je zřejmé, že dávka vitamínu D podávaná v rámci studie Women's Health Initiative byla prostě příliš nízká. Analýza výsledků několika studií prokázala, že suplementace vitamínem D v dávce 700–800 IU/den snížila výskyt kyčelních a jiných zlomenin (mimo zlomeniny obratlů), zatímco analýza výsledků studií využívajících dávku pouze 400 IU/den potvrdila nedostatečné účinky této nižší dávky vitamínu D [17]. Je zjevné, že je třeba uskutečnit další randomizované placebem kontrolované studie, které budou hodnotit prevenci zlomenin u pacientů užívajících dostatečnou dávku vitamínu D.

Z hlediska prevence nádorů byl v retrospektivních analýzách u vyšších koncentrací 25-(OH)D opakovaně popsán nižší výskyt nádorů [18]. Údaje získané ze studie Women's Health Initiative demonstrovaly, že bazální koncentrace 25-(OH)D nižší než 58 nmol/l byly spojeny se zvýšenou incidencí malignit [19]. Suplementace kalcium a vitamínem D v dávce 400 IU/den ale neovlivnila další vývoj diagnostikovaných nádorů. Je zajímavé, že v léčené skupině bylo zvýšené riziko vzniku ledvinných kamenů. Následná studie Lappeho a spol. [20] porovnávala podávání 1 400–1 500 mg elementárního kalcia denně společně s 1 100 U vitamínu D₃

denně s podobnou dávkou samotného kalcia nebo placeba u 1 179 pacientů po dobu čtyř let. Iniciální analýza odhalila, že jak ve skupině s kalcium a vitamínem D, tak i ve skupině se samotným kalcium došlo ke snížení výskytu malignit. Po vyloučení pacientů, u kterých byly během prvního roku studie diagnostikovány nádory, a tudíž je pravděpodobné, že k jejich vzniku došlo před zahájením studie, byl u pacientů užívajících vitamin D a kalcium pozorován nižší výskyt malignit v porovnání s dalšími dvěma skupinami. Vstupní údaje uváděly adekvátní koncentrace vitamínu D mírně nad 70 nmol/l ve všech skupinách. Ve skupinách s podáváním vitamínu D došlo k podstatnému, významnému vzestupu hodnot 25-(OH)D na 96 nmol/l, tedy na úroveň vyšší, než je aktuálně stanovená adekvátní koncentrace, zatímco ve zbývajících dvou skupinách nedošlo k žádné změně hodnot vitamínu D. K vyhodnocení významu perorálního podávání kalcia v prevenci nádorů, pokud se vůbec uplatňuje, jsou potřebné další studie.

Retrospektivní analýzy také naznačují, že vyšší koncentrace 25-(OH)D jsou spojeny se zlepšením výsledků v testech sed–stoj a v osmiminutových testech mobility [21]. Očekávají se další prospektivní studie s cílem zhodnotit, zda tyto hypotézy obstojí v testech randomizovaných kontrolovaných studií.

V observačních studiích s pacienty s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) bylo pozorováno zvýšené přežití pacientů, kterým byl podáván aktivovaný vitamin D (obecně analoga 1,25-(OH)₂D) [22,23]. Nicméně status vitamínu 25-(OH)D u těchto pacientů popsán nebyl. V nedávno publikované práci byly stanoveny koncentrace 25-(OH)D, přičemž nejnižší hodnoty 25-(OH)D byly spojeny s nejvyšší mortalitou [14].

U pacientů bez CKD se jeví nasycení vitamínem D klinicky důležité a podávání dávek vyšších než doporučených 400–600 IU dospělým je patrně rozumné [3]. Toxicita vyšších dávek – kolem 1 000 IU/den – se zdá být velmi nízká i vzhledem k tomu, že jako denní toxická dávka byla stanovena hodnota vyšší než 10 000 IU/den [24]. Otázka vhodnosti vyšší expozice slunečnímu záření, s vědomím známých rizik pro kůži, musí být pečlivě vyhodnocena z hlediska nebezpečí a prospěšnosti (analýzy rizika a přínosu). Vzhledem k tomu, že na rozdíl od známých rizik zvýšené expozice slunečnímu záření je perorální sytění vitamínem D celkem levné a bez významnějších rizik, ve většině případů bude jistě upřednostněna perorální substituce.

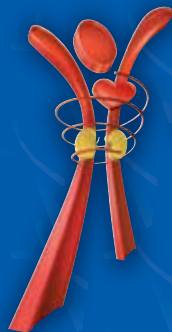
Co se týče pacientů s CKD, mělo by být také prováděno sytění vitamínem D? Doporučení Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) navrhuje provádět razantní sytění touto formou vitamínu D u pacientů před zahájením dialýzy s cílem poskytnout substrát pro hydroxylaci na aktivní formu vitamínu a zmírnit sekundární hyperparatyreózu [25]. Doporučení KDOQI se ale nezmiňují o podávání vitamínu D u dialyzovaných pacientů, pravděpodobně proto, že přítomnost jak receptoru pro vitamin D, tak 25-(OH)-1 α -hydroxylázy v jiných tkáních než v ledvinách nebyla v té době ještě dostatečně doceněna. Jako praktiku-

jící klinici jsme ale nuceni se rozhodovat, zda podávat nebo nepodávat vitamin D dialyzovaným pacientům i v současných podmínkách nedostatečných informací. V současnosti se zdá být rozumné podávání 25-(OH)D dialyzovaným pacientům – stejné jako u nedialyzovaných pacientů s CKD. Jakožto obec nefrologů bychom měli navrhnout placebem kontrolované studie k ověření hypotézy, že dostatečná substituce vitaminem D je pro naše dialyzované pacienty prospěšná. Předepisování vitaminu D snad povede ke zlepšení současného nepříznivého přežití pacientů s CKD [26] a dialyzovaných pacientů [27].

Odkazy

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
- Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89–90:575–579.
- Vieth R, Bischoff-Ferrari HA, Boucher BJ, *et al.* The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr* 2007;85:649–650.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116:2062–2072.
- Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics* 2003;112:e132–e135.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2008; Mar 8 [publikace elektronické verze před tiskem].
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, *et al.* Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713–716.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387–5391.
- Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, *et al.* Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:677–681.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, *et al.* Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215–3224.
- Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, *et al.* Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777–783.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, *et al.* Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18–28.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, *et al.* Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004–1013.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634–639.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, *et al.*, the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669–683.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, *et al.* Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257–2264.
- Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, *et al.* A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1120–1129.
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, *et al.*, the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684–696.
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, *et al.* Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586–1591.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, *et al.* Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752–758.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, *et al.* Survival of patients undergoing hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446–456.
- Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, *et al.* Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70:1858–1865.
- Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J Bone Miner Res* 2007;22:V64–V68.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1–S201.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, *et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
- Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States renal data system. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2644–2648.

3. strana obálky



TARKA®

Trandolapril+Verapamil 180/2 mg, 240/4 mg



Tarka® 180/2 mg tbl., Tarka® 240/4 mg tbl.
Verapamil hydrochlorid, trandolapril

Zkrácená informace o přípravku

Složení: verapamili hydrochloridum 180 mg, event. 240 mg a trandolaprilum 2 mg, event. 4 mg v jedné tabletě s řízeným uvolňováním. **Indikace:** léčba esenciální hypertenze u pacientů, u kterých je vhodná kombinovaná terapie. **Dávkování:** jedna tableta přípravku Tarka® 180/2 mg nebo 240/4 mg jednou denně. **Kontraindikace:** přecitlivělost na trandolapril, jiný ACE inhibitor či verapamil, výskyt angioneurotického edému, kardiogenní šok, čerstvý IM s komplikacemi, AV blok II a III stupně bez pacemakeru, SA blok, sick sinus syndrom, městnavé srdeční selhání, fibrilace/flutter síní s akcesorními drahami, clearance kreatininu <10 ml/min, dialýza, jaterní cirhóza s ascitem, aortální nebo mitrální stenóza, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie, primární aldosteronismus, gravidita, laktace, dětský věk. **Zvláštní upozornění:** opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se stimulovaným systémem renin-angiotensin-aldosteron je zvýšené riziko vzniku symptomatické hypotenze. U sekundární hypertenze z renálních příčin se podání přípravku nedoporučuje, stejně jako u pacientů s těžkou poruchou jater. **Interakce:** přípravek Tarka® vykazuje řadu lékových interakcí, např. zvyšuje účinek jiných antihypertenziv, zvláště při podání diuretik. Kombinace s kalium šetřícími diuretiky se nedoporučuje. Tarka® může zvyšovat účinek anestetik a myorelaxancií, atd. **Nežádoucí účinky:** jsou totožné s těmi, které se vyskytují při samostatném užívání jednotlivých složek léku. Nejčastěji se vyskytují kašel, bolesti hlavy, zácpa, závratě a návaly. **Uchovávání:** při 15–25 °C. **Balení:** 28 nebo 98× 180/2 mg, 28 nebo 98× 240/4 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden, SRN. **Registrační čísla:** Tarka 180/2 mg tbl.: 58/160/06-C, Tarka 240/4 mg tbl.: 58/161/06-C. **Poslední revize textu:** 26. 4. 2006. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění a jeho výdej je vázán na lékařský předpis. Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Abbott Laboratories, s.r.o., Hadovka Office Park
Evropská 2590/33d, 160 00 Praha 6
tel.: +420 267 292 111, fax: +420 267 292 100
www.abbott.cz

 **Abbott**
A Promise for Life