

*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

---

- 25 Metabolismus vitamínu D a glukózy při chronickém onemocnění ledvin**  
Ian H. de Boer
- 32 Rýsující se možnosti využití eikosanoidů u onemocnění ledvin**  
Niels O. S. Câmara, Joilson O. Martins, Richardt G. Landgraf  
a Sonia Jancar
- 39 Jsou (pro)reninové receptory biologicky významné?**  
A. H. Jan Danser
- 44 Nové látky k léčbě diabetické nefropatie**  
Basil O. Burney, Rigas G. Kalaitzidis a George L. Bakris

 **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](mailto:lipovskak@tribune.cz), [www.tribune.cz](http://www.tribune.cz)

**Datum vydání:** červen 2009

**Periodicita:** třikrát ročně

**Šéfredaktor nakladatelství:** Mgr. Jaroslav Hořejší

**Redakce:** Mgr. René Prahel a Mgr. Hana Kučerová

**Grafická úprava a zlom:** David Weil

**Tisk:** TISKÁRNA REPROPRINT, s. r. o.

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti Abbott Laboratories, s. r. o.

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

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

# Metabolismus vitamínu D a glukózy při chronickém onemocnění ledvin

Ian H. de Boer

Division of Nephrology, University of Washington, Seattle, Washington, USA

Adresa pro korespondenci: Ian H. de Boer, MD, MS, Box 356521, 1959 NE Pacific Street, Seattle, WA 98195, USA  
E-mail: deboer@u.washington.edu

Vitamin D and glucose metabolism in chronic kidney disease

*Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:566–572  
© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Deficit vitamínu D je spojován s poruchou metabolismu glukózy, která je prokázáným rizikovým faktorem kardiovaskulárních onemocnění. Účinky vitamínu D mohou být obzvláště významné u chronického onemocnění ledvin, protože při něm je metabolismus vitamínu D podstatnou měrou narušen. Tento přehledový článek zkoumá potenciální úlohu vitamínu D při zlepšování metabolismu glukózy a výsledných klinických parametrů při chronickém onemocnění ledvin.

## Nové poznatky

Poruchy metabolismu glukózy se u chronického onemocnění ledvin vyskytují zcela běžně. Krátkodobé studie u pacientů v pravidelném hemodialyzačním programu prokázaly, že léčba vitamínem D zlepšuje sekreci inzulínu i senzitivitu k němu. Intervenční studie u jedinců bez terminálního selhání ledvin nepřinesly jednoznačné výsledky. Přibývající důkazy z observačních studií spojují léčbu vitamínem D se sníženou mortalitou.

## Souhrn

Léčba vitamínem D je slibná ve smyslu zlepšení výsledků léčby jedinců s chronickým onemocněním ledvin. Jedním z možných mechanismů, jejichž prostřednictvím vyvíjí vitamin D příznivé účinky, je zlepšení metabolismu glukózy. Ověření, zda má vitamin D dlouhodobé klinicky významné účinky na metabolismus glukózy a výsledný stav pacientů, si však vyžádá další klinické studie.

## Klíčová slova

glukózová intolerance, chronické onemocnění ledvin, inzulínová rezistence, vitamin D

## Úvod

Jedinci s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) vykazují výrazně zvýšenou mortalitu. Jejich výsledný zdravotní stav by mohlo zlepšit podávání vitamínu D. V poslední době přitahují stále větší pozornost – kromě již tradičně známého působení na udržování zdravého stavu kostí – i potenciální pleiotropní účinky vitamínu D. Jedním z těchto pleiotropních účinků vitamínu D by mohlo být zlepšení metabolismu glukózy, které by zase mohlo snižovat morbiditu a mortalitu z kardiovaskulárních příčin. Účelem tohoto přehledového článku je shrnout poznatky podporující význam léčby vitamínem D pro zlepšování metabolismu glukózy při chronickém onemocnění ledvin a zdůraznit pokrok dosažený v této oblasti během posledního roku.

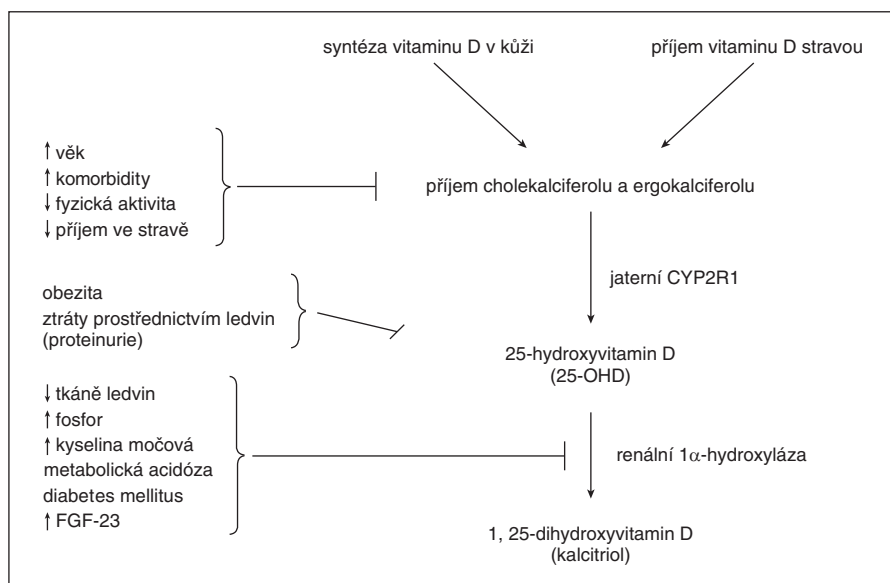
## Deficit vitamínu D u chronického onemocnění ledvin

U zdravých jedinců je hlavním zdrojem vitamínu D jeho syntéza v kůži a v menší míře organismus získává vitamin D ze stravy [1]. Cholekalciferol a ergokalciferol z uvedených

zdrojů jsou v játrech přeměňovány na 25-hydroxyvitamin D (25-OHD). Koncentrace 25-OHD v oběhu odpovídá syntéze vitamínu D v kůži a příjmu ze stravy. 25-OHD je filtrován v glomerulech a aktivně se znovu vstřebává do buněk ledvinných tubulů endocytózou zprostředkovanou megalinem a cubulinem [2]. V tubulárních buňkách je 25-OHD působením enzymu 1 $\alpha$ -hydroxylázy přeměňován na 1,25-dihydroxyvitamin D (kalcitriol), který je nejúčinnější formou vitamínu D.

Při CKD vykazuje metabolismus vitamínu D četné poruchy [v tomto přehledovém článku se – pokud není uvedeno jinak – termínem „CKD“ označují všechna stadia onemocnění: CKD 1.–5. stadia a terminální selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD)]. Poruchy metabolismu vitamínu D začínají již v časných stadiích CKD, tedy počínaje již třetím nebo nižším stadiem, a progredují s klesající funkcí ledvin [3]. Hlavním znakem tohoto děje je pokles koncentrace kalcitriolu v oběhu, který nastává časně v důsledku redukce množství a aktivity 1 $\alpha$ -hydroxylázy (obr. 1) [3,4]. Ačkoli CKD není nezávislým rizikovým faktorem nedostatku 25-OHD, je jasné, že nízká koncentrace 25-OHD je ve všech stadiích CKD běžná [5\*,6\*,7]. K tomuto sta-

Obrázek 1 Metabolismus vitamínu D a mechanismy jeho poruch u chronického onemocnění ledvin



FGF-23 (fibroblast growth factor-23) – fibroblastový růstový faktor 23

vu mohou přispívat mimo jiné faktory jako snížená syntéza vitamínu D v kůži (v důsledku vyššího věku, komorbidit a snížené fyzické aktivity), snížený příjem obohacených mléčných výrobků ze stravy, obezita a konečně i ztráty 25-OHD ledvinami, které jsou nejvýraznější při těžké proteinurii [4,8,9]. Snížená aktivita 1 $\alpha$ -hydroxylázy je pravděpodobně nejvýznamnější příčinou snížené koncentrace kalcitriolu při CKD. Se sníženou aktivitou 1 $\alpha$ -hydroxylázy jsou spojeny i hyperfosfatémie, hyperurikémie, metabolická acidóza a diabetes mellitus [3,4,10–12]. Zvýšená koncentrace fibroblastového růstového faktoru 23, která při poklesu glomerulární filtrace udržuje fosfatémii, účinně potlačuje aktivitu 1 $\alpha$ -hydroxylázy [13,14].

### Deficit vitamínu D a jeho důsledky

Pacienti s CKD vykazují výrazně vyšší mortalitu, především v důsledku zvýšeného rizika rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (KVO) [15,16]. Na špatném výsledném zdravotním stavu postižených jedinců se může podílet i nedostatek vitamínu D. Nedávno bylo zjištěno, že nízká koncentrace 25-OHD a kalcitriolu v krevním oběhu je u pacientů zahajujících pravidelnou hemodialyzační léčbu spojena se zvýšeným rizikem krátkodobé mortality [6\*]. V obecné populaci byla nízká koncentrace 25-OHD v oběhu spojena se zvýšeným dlouhodobým rizikem kardiovaskulárních příhod [17\*]. Podle řady kohortových studií je navíc podávání kalcitriolu nebo aktivovaného analogu vitamínu D u jedinců s CKD spojeno se snížením rizika kardiovaskulárních příhod a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Konkrétně tři velké studie popsaly přibližně 20% snížení rizika úmrtí u pacientů v pravidelném hemodialyzačním programu léčených intravenózně podávaným kalcitriolem či jeho analogy [18–20]. Dvě stu-

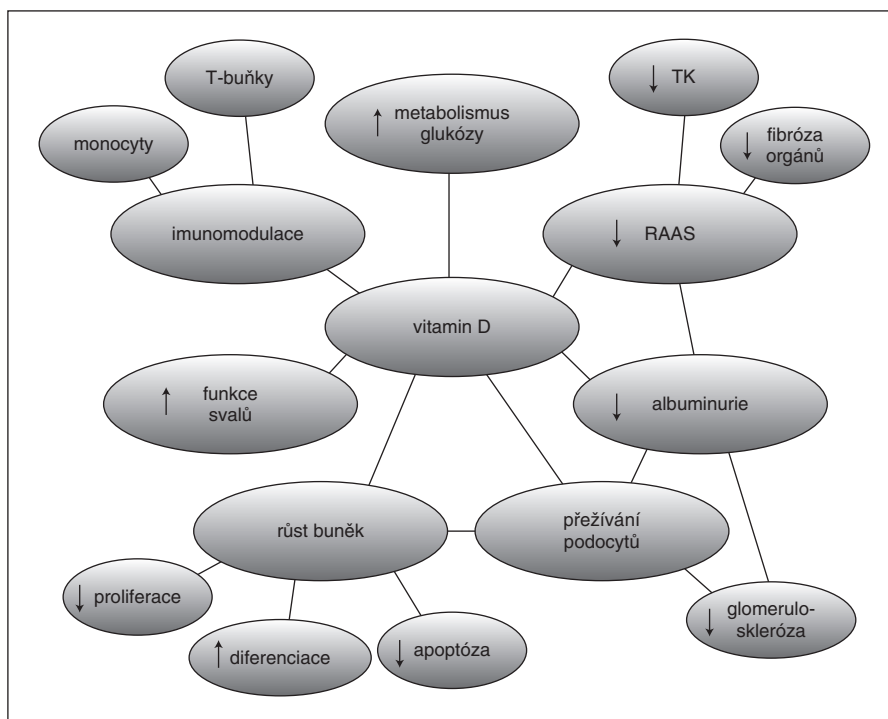
die zjistily o 26 %, resp. 65 % nižší riziko úmrtí u pacientů s CKD v 3.–5. stadiu léčených perorálně podávaným kalcitriolem [21\*,22\*]. Byla vyslovena i domněnka, že vitamin D může zpomalit progresi CKD [22\*,23], i když dosud provedené studie tuto možnost nepotvrdily [21\*].

Proč má vitamin D tak rozsáhlé příznivé účinky na zdravotní stav? Receptory pro vitamin D se vyskytují v různých tkáních celého organismu a struktury navozující odpověď na vitamin D (vitamin D response elements) jsou obsaženy ve stovkách lidských genů [24]. U vitamínu D byly kromě již tradičně známého působení na udržování zdravého stavu kostí popsány další pleiotropní účinky (obr. 2) [24]. Mezi tyto účinky patří potlačení aktivity systému renin–angiotensin–aldosteron, snížení krevního tlaku a také ovlivnění imunity a proliferace buněk [24–27]. Mezi další příznivé účinky ještě před rozvojem ESRD možná patří ovlivnění přežívání podocytů, snížení albuminurie a prevence rozvoje glomerulosklerózy [28–30]. Tyto významné potenciální mechanismy překračují rámec tohoto přehledového článku, který je zaměřen na možný příznivý vliv vitamínu D na metabolismus glukózy u pacientů s CKD.

### Metabolismus glukózy u chronického onemocnění ledvin

Obecně může být porucha metabolismu glukózy důsledkem poruchy sekrece inzulinu ( $\beta$ -buňkami pankreatu) nebo poruchy senzitivity (svalů nebo jater) k inzulinu, popřípadě kombinace obou možností. Každá z uvedených poruch či jejich kombinace může vést k rozvoji hyperglykémie [zvýšené hodnoty glykémie či glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>) nalačno] a ke snížené toleranci glukózy (zvýšená koncentrace glukózy po orálních či intravenózním provokačním tes-

**Obrázek 2** Potenciální pleiotropní účinky vitamínu D (kromě klasických účinků na udržování koncentrace kalcia a fosforu a na udržování kostní homeostázy)



RAAS – systém renin–angiotensin–aldosteron; TK – krevní tlak

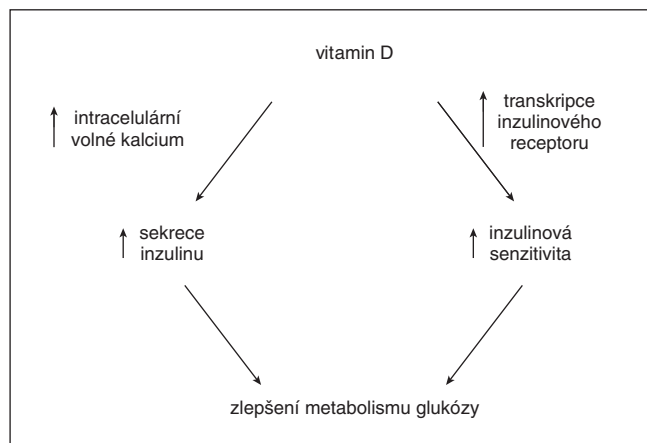
tu s glukózou). Proto se v diagnostice klinických forem poruch metabolismu glukózy, například diabetu 2. typu, rutinně provádí měření glykémie nalačno a orální glukózový toleranční test [31]. K určení základního patofyziologického mechanismu se používají – obvykle pro výzkumné účely – invazivnější diagnostické testy [32]. Mezi tato vyšetření patří metoda clampu a intravenózní glukózový toleranční test (intravenous glucose tolerance test, ivGTT). Ve velkých epidemiologických studiích je možné k odhadu inzulínové senzitivity za bazálních podmínek navíc použít stanovení koncentrace inzulínu nalačno nebo ukazatelů vypočítávaných z hodnot inzulínu a glukózy nalačno, například pomocí indexu inzulínové senzitivity HOMA (homeostasis model assessment) [33].

Za zlatý standard kvantifikace inzulínové senzitivity se považuje hyperinzulinemický euglykemický clamp [32,34]. V průběhu podávání exogenního inzulínu se titruje rychlost infuze glukózy tak, aby se udržela koncentrace glukózy v periferní krvi nalačno na fyziologické hodnotě. V tomto stavu se rychlost infuze glukózy rovná rychlosti utilizace glukózy jako míry inzulínové senzitivity. Při hyperglykemickém clampu se měří sekrece inzulínu v odpověď na stabilní vysokou koncentraci glukózy udržovanou titrovanou infuzí glukózy. Inzulínovou senzitivitu lze rovněž vypočítat pomocí hyperglykemického clampu stanovením poměru rychlosti infuze glukózy a koncentrace inzulínu. Během ivGTT jsou koncentrace glukózy a inzulínu sledovány po podání standardního intravenózního bolusu inzulínu. Odpověď inzulínu odráží jeho sekreci, zatímco pomocí modelu poměru spo-

třebované glukózy a koncentrace inzulínu lze vypočítat inzulínovou senzitivitu [35].

U CKD je porucha metabolismu glukózy častá [36]. Jak prokázali deFronzo a spol. [34] pomocí euglykemického a hyperglykemického clampu, je porucha inzulínové senzitivity (tj. inzulínová rezistence) zřejmě nejzávažnější poruchou při ESRD. Konkrétně charakteristickým znakem ESRD je snížené vychytávání glukózy v kosterním svalu zprostředkované inzulínem [37]. Někteří pacienti s ESRD dokáží kompenzovat inzulínovou rezistenci zvýšenou sekrecí inzulínu, nicméně u ESRD jsou časté i poruchy sekrece inzulínu [34,38]. V nedávno publikované epidemiologické studii pracující s údaji z průzkumu NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) bylo uvedeno, že inzulínová rezistence (zvýšené hodnoty inzulínu nalačno, zvýšené hodnoty glykovaného hemoglobinu a zvýšené skóre poměru index HOMA / inzulínová rezistence) je již rovněž spojena s časnými stadii CKD [39]. Není jasné, zda porucha metabolismu glukózy přispívá k patogenezi a progresi CKD (v nepřítomnosti manifestního diabetu), nebo zda porucha funkce ledvin vede k poruše metabolismu glukózy, nebo zda působí oba mechanismy společně.

Porucha metabolismu glukózy je prokázaným rizikovým faktorem rozvoje morbidita a mortality z kardiovaskulárních příčin, a proto představuje u CKD významný potenciální cíl léčby. U nediabetických účastníků studie Modification of Diet in Renal Disease s CKD ve 3.–4. stadiu byla vyšší hodnota glykovaného hemoglobinu (převážně odpovídající chronické mírné hyperglykémii) během dlouhodobé-

**Obrázek 3** Mechanismus zlepšení metabolismu glukózy při léčbě vitamínem D u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

ho sledování spojena s vyšší mortalitou [40]. Většina studií provedených u diabetiků s ESRD uvedla, že vyšší hodnoty glykovaného hemoglobinu jsou spojeny se zvýšenou mortalitou [41–45]. Inzulínová rezistence a klinicky manifestní hyperglykémie mohou vést – prostřednictvím endotelální dysfunkce, aktivace systému renin–angiotensin–aldosteron, zvýšené tvorby volných kyslíkových radikálů, dyslipidémie a systémového zánětu – k vyšší kardiovaskulární morbiditě a mortalitě [36].

### Metabolismus vitamínu D a glukózy

Je známo, že vitamin D může mít příznivé účinky na sekreci inzulínu i na senzitivitu k němu (obr. 3). V klíčové práci Normana a spol. [46] zvýšilo podávání cholekalciferolu potkanům s deficitem vitamínu D více než dvakrát sekreci inzulínu z izolovaného perfundovaného pankreatu. Následné studie naznačily možný mechanismus tohoto účinku – zvýšené uvolňování inzulínu prostřednictvím stimulace volného kalcia uvnitř buněk [47]. Dalším mechanismem by mohla být modulace imunitního systému, jehož prostřednictvím by

mohl vitamin D dlouhodobě udržovat funkci  $\beta$ -buněk (a zabraňovat rozvoji diabetu 1. typu). Vitamin D by mohl rovněž potenciálně chránit  $\beta$ -buňky ovlivněním jejich proliferace, diferenciací a apoptózy [24]. Působením na inzulínový receptor může vitamin D ovlivňovat i inzulínovou senzitivitu. V promotorové oblasti genu pro lidský inzulínový receptor byly popsány struktury navozující odpověď na vitamin D a v kultivovaných lidských promonocytech byly popsány exprese inzulínového receptoru a reaktivita inzulínu na transport glukózy stimulované kalcitriolem [48–50].

Souvislost mezi deficitem vitamínu D a poruchou metabolismu glukózy byla prokázána v celé řadě průřezových studií u lidí. Byla například zjištěna přímá korelace mezi koncentrací 25-OHD na straně jedné a glukózovou tolerancí, funkcí  $\beta$ -buněk a inzulínovou senzitivitou, měřenou orálním glukózovým tolerančním testem a hyperglykemickým clampem, na straně druhé [51,52]. V průzkumu NHANES III byla nižší koncentrace 25-OHD v oběhu nezávisle spojena s vyšším skóre poměru index HOMA / inzulínová rezistence, s metabolickým syndromem a s manifestním diabetem [5\*,53,54]. Tyto průřezové studie naznačily, že účinky vitamínu D na sekreci inzulínu nebo na inzulínovou senzitivitu, pozorované v experimentálních studiích se zvířaty, by mohly být z klinického hlediska významné. Přestože neprokazují příčinnou souvislost, nastolují důležitou otázku – zda podávání vitamínu D zlepšuje u lidí metabolismus glukózy. Touto otázkou se musí zabývat klinické studie.

### Klinické studie hodnotící vztah mezi léčbou vitamínem D a metabolizmem glukózy

Klinické studie s vitamínem D u pacientů s CKD se primárně zaměřily na parathormon, kalcium a fosfor. Nicméně v četných menších studiích prováděných u pacientů v pravidelném hemodialyzačním programu (tab. 1) byl jako parametr hodnocen i metabolismus glukózy [55–63]. V každé z těchto studií se k průkazu zlepšení metabolismu glukózy i po poměrně krátkodobé léčbě kalcitriolem provedlo porovnání před léčbou a po ní. Ve studiích, v nichž osoby srovnávaly

**Tabulka 1** Klinické studie hodnotící účinek léčby kalcitriolem na metabolismus glukózy u hemodialyzovaných pacientů

Odkaz	n	Dávka kalcitriolu	Trvání studie	Výsledky (způsob ověření)
Quesada a spol. [55]	9	0,5 $\mu\text{g}/\text{den}$	2 týdny	↑ sekrece inzulínu (oGTT)
Mak [56]	11	2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	jedna dávka	↑ glukózová tolerance (ivGTT), ↑ sekrece inzulínu (hyperglykemický clamp)
Mak [57]	7	2 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	jedna dávka	↑ inzulínová senzitivita (hyperglykemický clamp)
Allegra a spol. [58]	17	0,5 $\mu\text{g}/\text{den}$	3 týdny	↑ sekrece inzulínu (ivGTT)
Lin a spol. [59]	15	2 $\mu\text{g}$ 3× týdně	8 týdnů	↑ glukózová tolerance, ↑ sekrece inzulínu (oGTT)
Kautzky-Willer a spol. [60]	10	průměrně 1 $\mu\text{g}$ 3× týdně <sup>a</sup>	12 týdnů	↑ inzulínová senzitivita (časté odběry během ivGTT)
Mak [61]	8	1,5–2,5 $\mu\text{g}$ 3× týdně <sup>a</sup>	4 týdny	↑ glukózová tolerance (oGTT), ↑ inzulínová senzitivita (euglykemický clamp)
Khajehdehi a Taheri [62]	48	0,030 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 2× týdně	3 měsíce	↓ glykémie nalačno
Strozecki a spol. [63]	8	1–2 $\mu\text{g}$ 3× týdně <sup>a</sup>	12 týdnů	↓ HbA <sub>1c</sub> , beze změny v glykémii nebo inzulínemii nalačno

HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin; ivGTT (intravenous glucose tolerance test) – intravenózní glukózový toleranční test; oGTT (oral glucose tolerance test) – orální glukózový toleranční test

<sup>a</sup> titrovaná dávka

skupiny neměly onemocnění ledvin, byly hodnoty parametrů metabolismu glukózy podstatně horší právě u hemodialyzovaných pacientů; tyto hodnoty se po léčbě kalcitriolem vrátily nebo alespoň přiblížily k normě [56–61,63]. Zmiňované studie vcelku potvrzují princip, že léčba vitamínem D zlepšuje u pacientů s ESRD metabolismus glukózy. Zatím však není jasné, jaké jsou dlouhodobé účinky vitamínu D na metabolismus glukózy u pacientů s ESRD nebo s CKD v časnějších stádiích a jak se tyto účinky projeví na výsledném klinickém stavu pacientů.

V současné době jsou k dispozici další údaje sledující vliv podávání vitamínu D na metabolismus glukózy v obecné populaci, který byl předmětem nedávno publikovaného přehledu [64]. V letech 1984–2005 byly hodnoceny účinky látek obsahujících vitamín D na metabolismus glukózy v pěti kontrolovaných studiích. Tyto studie byly poměrně malé ( $n = 14–151$ ) a byly do nich zařazeny populace s různými hodnotami výchozí koncentrace vitamínu D a s přítomností nebo nepřítomností diabetu. Účastníci studií dostávali různé látky po různé dlouhou dobu (4 dny až 2 roky); metabolismus glukózy se u nich hodnotil pomocí různých metod, a proto nebyly výsledky studií jednoznačné a nepřinesly jasné závěry.

Další údaje poskytly tři nedávno provedené studie s jedinci bez CKD. V prvním případě se jednalo o metaanalýzu klinických studií celkem s 57 311 účastníky, převážně postmenopauzálními ženami; podle této metaanalýzy byla suplementace vitamínu D (cholecalciferolu nebo ergocalciferolu) spojena se statisticky významným, 7% poklesem celkové mortality [65\*]. Účinky vitamínu D na metabolismus glukózy se však nesledovaly pro účely hodnocení jako možného mediátora. Ve druhé studii byl hodnocen vliv suplementace cholecalciferolu (700 jednotek denně) a kalcia (500 mg denně) na metabolismus glukózy u 314 postmenopauzálních žen jako dodatečná (*post hoc*) analýza tříleté studie zaměřené na kostní parametry [66]. Příznivé účinky ve smyslu změn hodnot glykémie nalačno a inzulínové senzitivity (hodnocené pomocí indexu HOMA) byly pozorovány u 92 žen s poruchou glykémie nalačno při výchozím vyšetření, nikoli však u žen s fyziologickou hodnotou glykémie nalačno při výchozím vyšetření. Ve třetí studii se hodnotil účinek suplementace cholecalciferolu (400 jednotek denně) a kalcia (1 000 mg denně) na riziko rozvoje diabetu vyžadujícího farmakologickou léčbu během sedmiletého sledování 33 951 postmenopauzálních žen, které se účastnily studie Calcium/Vitamin D Trial (CaD) pořádané WHI (Women's Health Initiative) [67\*]. Výsledky této studie byly přesvědčivě nulové, s poměrem rizik (hazard ratio, HR) 1,01 [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 0,94–1,10] a žádný účinek nebyl pozorován ani v podskupinách, analýzách senzitivity či v analýzách hodnot glykémie a inzulínu nalačno. Nízká použitá dávka vitamínu D je potenciálním nedostatkem studie WHI.

Shrnutí nesoúrodě údaje z různých klinických studií zaměřených na metabolismus vitamínu D a glukózy je velmi náročné, přesto můžeme učinit některé závěry. Údaje získané

od populace hemodialyzovaných pacientů opakovaně nasvědčují tomu, že po podávání kalcitriolu dochází u pacientů s ESRD ke zlepšení krátkodobé sekrece inzulínu a senzitivity k němu. Údaje týkající se dlouhodobého výsledného stavu pacientů jsou dostupné pouze pro obecnou populaci, u které může suplementace vitamínu D vést k malému, ale statisticky významnému snížení mortality, i když – podle zatím největší studie (WHI) – nejspíše nezabrání rozvoji diabetu. Jedním z možných vysvětlení je, že pro pacienty s CKD je vzhledem k výraznějšímu deficitu vitamínu D při výchozím vyšetření léčba vitamínem D přínosnější. Léčba vitamínem D může být obzvláště účinná při velmi snížené vnitřní (intrinsické) aktivitě  $1\alpha$ -hydroxylázy. K ověření této hypotézy je třeba provést další dlouhodobé klinické studie u pacientů s CKD [68]. Důležitá může být i forma podávaného vitamínu D. Není jasné, zda a kdy je třeba podávat kalcitriol nebo aktivní analoga vitamínu D místo cholecalciferolu či ergocalciferolu. Cholecalciferol a ergocalciferol mohou maximálně zesílit parakrinní nebo autokrinní účinky vitamínu D, ale u pacientů s CKD možná nedochází k jejich přeměně na kalcitriol v množství potřebném k optimalizaci systémových endokrinních účinků.

## Závěr

Soudě podle výsledků observačních studií a experimentálních studií se zdá, že podávání vitamínu D pacientům s CKD z hlediska zlepšení jejich výsledného stavu perspektivní. Jedním z potenciálních mechanismů příznivého působení vitamínu D může být zlepšení metabolismu glukózy. K zodpovězení otázky, zda má vitamín D klinicky významné dlouhodobé účinky na metabolismus glukózy a na celkový výsledný stav pacientů (což je ještě důležitější), je třeba získat další údaje z klinických studií u lidí.

## Poděkování

Vydání tohoto článku bylo umožněno díky grantu 1KL2RR025015-01 od National Center for Research Resources (NCRR), které je součástí National Institutes of Health (NIH) a NIH Roadmap for Medical Research. Za obsah této práce odpovídají výhradně autoři a zveřejněné názory nemusí nutně představovat oficiální stanovisko NCRR či NIH.

## Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes FaNB, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
2. Christensen EJ, Birn H. Megalin and cubilin: synergistic endocytic receptors in renal proximal tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F562–F573.
3. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31–38.

4. Andress DL. Vitamin D treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005;18:315–321.
5. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007;71:134–139.
  - Podle této studie jsou nezávislémi rizikovými faktory inzulinové rezistence v populaci USA nízká koncentrace 25-OHD a vypočítaná glomerulární filtrace (eGFR) nižší než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
6. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, *et al.* Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004–1013.
  - U pacientů zahajujících hemodialýzu byly nízká koncentrace 25-OHD a v menší míře nízká koncentrace kalcitriolu spojeny s vyšším rizikem úmrtí ze všech příčin do tří měsíců. Toto riziko bylo sníženo léčbou vitamínem D (nerandomizovaná intervence).
7. Schmidt-Gayk H, Grawunder C, Tschope W, *et al.* 25-hydroxy-vitamin-D in nephrotic syndrome. *Lancet* 1977;2:105–108.
8. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, *et al.* Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690–693.
9. Sato KA, Gray RW, Lemann J Jr. Urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in health and the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1982;99:325–330.
10. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984;73:1580–1589.
11. Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)2D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1035–1038.
12. Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K. Metabolic acidosis suppresses 25-hydroxyvitamin in D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in the rat kidney. Distinct site and mechanism of action. *J Clin Invest* 1982;70:135–140.
13. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, *et al.* Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205–2215.
14. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1637–1647.
15. US Renal Data System. USRDS 2005 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2005.
16. 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.
17. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, *et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–511.
  - V dlouhodobém sledování kohorty potomků účastníků Framinghamské studie (Framingham Offspring) byla nízká koncentrace 25-OHD spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních příhod.
18. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, *et al.* Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–1125.
19. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, *et al.* Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70:1858–1865.
20. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, *et al.* Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006;70:351–357.
21. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, *et al.* Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 [publikace elektronické verze před tiskem].
  - V této velmi dobře uspořádané kohortové studii u pacientů s CKD ve 3. a 4. stadiu byla perorální léčba kalcitriolem spojena s 26% snížením mortality ze všech příčin.
22. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008;168:397–403.
  - Perorální léčba kalcitriolem byla spojena s 65% snížením predialyzační mortality pacientů s CKD ve 3.–5. stadiu.
23. Coen G, Mazzaferro S, Manni M, *et al.* No acceleration and possibly slower progression of renal failure during calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1520.
24. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8–F28.
25. Li YC, Kong J, Wei M, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–238.
26. Lind L, Lithell H, Skarfors E, *et al.* Reduction of blood pressure by treatment with alphacalcidol. A double-blind, placebo-controlled study in subjects with impaired glucose tolerance. *Acta Med Scand* 1988;223:211–217.
27. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, *et al.* Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89–90:387–392.
28. Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotally nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F526–F533.
29. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007;50:69–77.
30. Agarwal R, Acharya M, Tian J, *et al.* Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823–2828.
31. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2007. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl 1):S4–S41.
32. Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998;16:895–906.
33. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419.
34. deFronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R. Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1978;62:425–435.
35. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1979;236:E667–E677.
36. Siew ED, Ikizler TA. Determinants of insulin resistance and its effects on protein metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2008;161:138–144.
37. deFronzo RA, Alvestrand A, Smith D, *et al.* Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981;67:563–568.
38. Allegra V, Mengozzi G, Martimbiano L, Vasile A. Glucose-induced insulin secretion in uremia: effects of aminophylline infusion and glucose loads. *Kidney Int* 1990;38:1146–1150.
39. Chen J, Muntner P, Hamm LL, *et al.* Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:469–477.
40. Menon V, Greene T, Pereira AA, *et al.* Glycosylated hemoglobin and mortality in patients with nondiabetic chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3411–3417.
41. Lin-Tan DT, Lin JL, Wang LH, *et al.* Fasting glucose levels in predicting 1-year all-cause mortality in patients who do not have diabetes and are on maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2385–2391.
42. Oomichi T, Emoto M, Tabata T, *et al.* Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006;29:1496–1500.
43. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, *et al.* A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2007;30:1049–1055.
44. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, *et al.* Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia* 2007;50:1170–1177.
45. Williams ME, Lacson E Jr, Teng M, *et al.* Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 2006;70:1503–1509.
46. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209:823–825.
47. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology* 1995;136:2852–2861.
48. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47:383–391.
49. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84:223–230.
50. Maestro B, Molero S, Bajo S, *et al.* Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002;20:227–232.
51. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344–347.
52. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820–825.
53. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005;28:1228–1230.
54. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813–2818.
55. Quesada JM, Martin-Malo A, Santiago J, *et al.* Effect of calcitriol on insulin secretion in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:1013–1017.
56. Mak RH. Intravenous 1,25 dihydroxycholecalciferol corrects glucose intolerance in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1992;41:1049–1054.
57. Mak RH. Amelioration of hypertension and insulin resistance by 1,25-dihydroxycholecalciferol in hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 1992;6:345–348.
58. Allegra V, Luisetto G, Mengozzi G, *et al.* Glucose-induced insulin secretion in uremia: role of 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>. *Nephron* 1994;68:41–47.
59. Lin SH, Lin YF, Lu KC, *et al.* Effects of intravenous calcitriol on lipid profiles and glucose tolerance in uremic patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Sci (Lond)* 1994;87:533–538.
60. Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, *et al.* Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. *Kidney Int* 1995;47:200–206.
61. Mak RH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 1998;53:1353–1357.
62. Khajehdehi P, Taheri S. Effect of oral calcitriol pulse therapy on the lipid, calcium, and glucose homeostasis of hemodialysis-patients: its safety in a combination with oral calcium carbonate. *J Ren Nutr* 2003;13:78–83.
63. Strozec P, Kretowicz M, Odrowaz-Sypniewska G, Manitus J. The influence of intravenous 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> therapy on glucose metabolism in hemodialyzed patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail* 2004;26:345–348.
64. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017–2029.
65. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730–1737.
  - Suplementace cholecalciferolu nebo ergocalciferolu v této rozsáhlé metaanalýze studií prováděných u obecné populace snížila mortalitu ze všech příčin statisticky významně – o 7 %.

66. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;30:980–986.
67. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31:701–707.
- V dosud nejrozsáhlejší klinické studii s vitamínem D neovlivnila suplementace cholekalciferolu a kalcia u postmenopauzálních žen riziko rozvoje diabetu s nutností farmakoterapie.
68. de Boer IH, Kestenbaum B. Vitamin D in chronic kidney disease: is the jury in? *Kidney Int* (v tisku).

# Rýsující se možnosti využití eikosanoidů u onemocnění ledvin

Niels O. S. Câmara, Joilson O. Martins, Richardt G. Landgraf a Sonia Jancar

Department of Immunology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, SP, Brazilie

Adresa pro korespondenci: Sonia Jancar, PhD, Department of Immunology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, Av. Prof. Lineu Prestes 1730, 05508-900 São Paulo, SP, Brazil  
E-mail: sojancar@icb.usp.br

Emerging roles for eicosanoids in renal diseases  
*Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:21–27  
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Eikosanoidy jsou produkty metabolismu kyseliny arachidonové a mají významnou úlohu v udržování homeostázy ledvin i v patogenezi onemocnění ledvin. V posledních letech vedl vývoj genetické úpravy zvířat a nových léků zaměřených na enzymy syntetizující eikosanoidy a na receptory pro eikosanoidy k objevení nových forem působení eikosanoidů na funkci ledvin. Tento článek podává ucelený přehled o biologické syntéze eikosanoidů a o jejich receptorech a zároveň se zabývá novými poznatky o jejich úloze v patogenezi akutního a chronického onemocnění ledvin a u transplantace ledvin.

## Nové poznatky

Produkty drah cyklooxygenázy, 5-lipoxygenázy a cytochromu P450 v metabolismu kyseliny arachidonové působí prostřednictvím svých receptorů lokalizovaných v různých částech nefronu. Kromě jejich úlohy ve fyziologii a hemodynamice ledvin se eikosanoidy aktivně podílejí na patogenezi akutního a chronického onemocnění ledvin a mají imunoregulační účinky u transplantace ledvin.

## Souhrn

Nové objevy ohledně úlohy eikosanoidů ve funkci ledvin a vývoj léků zaměřených na syntézu eikosanoidů a jejich účinky by mohly pomoci při vypracovávání nových léčebných postupů u pacientů s onemocněním ledvin.

## Klíčová slova

akutní poškození ledvin, eikosanoidy, hypertenze, terminální selhání ledvin, transplantace

## Úvod

Odpověď buněk na různé podněty vede k aktivaci lipáz s následnou rychlou remodelací membránových fosfolipidů. Současně dochází k tvorbě biologicky aktivních lipidů, které mohou působit jako mediátory intracelulárních či extracelulárních příhod. Kritický krok v syntéze těchto mediátorů představuje aktivace fosfolipáz, jelikož fosfolipázy štěpí membránové fosfolipidy za vzniku kyseliny arachidonové. Kyselina arachidonová je esenciální mastná kyselina s 20 uhlíkovými atomy a se čtyřmi dvojnými vazbami, která se může různými metabolickými cestami dále přeměňovat na eikosanoidy. Mezi nejznámější kaskády patří kaskáda enzymu cyklooxygenázy (COX), která přeměňuje kyselinu arachidonovou na prostanoidy, kaskáda enzymu 5-lipoxygenázy (5-LO), která přeměňuje kyselinu arachidonovou na leukotrieny, a kaskáda enzymů z komplexu cytochromu P450 (CYP450), v níž vzniká kyselina epoxyeikosatrienová a kyselina 20-hydroxyeikosatetraenová.

Prostanoidy vznikají působením COX nebo prostaglandin-H-syntázy (PGH-syntázy), která do kyseliny arachidonové zabudovává molekulu kyslíku za vzniku PGH<sub>2</sub>. Ten

je dále biosyntetizován syntázami prostanoidů (PGES, PGIS, PGDS, PGFS a TXS), odpovědnými za biosyntézu PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD, PGF<sub>2α</sub>, resp. TXA<sub>2</sub>. Byly identifikovány tři PGES: mikrosomální PGES1 a PGES2 a cytosolická PGES. Syntéza PGES1 je navozena zánětlivými cytokiny a mediátory, zatímco mPGES2 a cPGES jsou exprimovány konstitutivně.

Poměrně podrobně jsou popsány dvě izofomy COX, z nichž dříve popsaná byla konstitutivní COX-1, původně nalezená v prostatě skotu. Ferreira a spol. v roce 1971 navrhli mechanismus protizánětlivého účinku nesteroidních antirevmatik zahrnující inhibici syntézy prostaglandinů [1]. Po objevení COX-2 navozené zánětlivými podněty v roce 1990 byly vyvinuty další látky s větší selektivitou vůči tomuto enzymu. Polypeptidové sekvence COX-1 a COX-2 jsou přibližně ze 60 % shodné, i když jejich regulace je zcela odlišná [2]. Nicméně později bylo objeveno, že COX-2 je v některých tkáních (endotel cév, epitel dýchacích cest a centrální nervový systém) exprimována konstitutivně a odpovídá tak za syntézu prostanoidů při udržování homeostázy. Třetí izoforma, označená jako COX-3, byla popsána u hlodavců a její funkce zatím není známa.

Tabulka 1 Lokalizace a hlavní fyziologické funkce cyklooxygenáz (COX), syntáz prostanoidů a receptorů v nefronu

	Lokalizace exprese	Fyziologická funkce
<b>Cyklooxygenázy</b>		
COX-1	ve velké míře exprimována ve sběrných kanálcích	syntéza PGE <sub>2</sub> v kůře a dřeni ledvin
COX-2	dřeňové intersticiální buňky, kortikální tlustá část vzestupného raménka a macula densa	syntéza PG během stresu a vývoje ledvin
COX-3	ve velké míře exprimována v ledvinách hladavců	neznámá
<b>Syntázy</b>		
mPGES1	ve velké míře exprimována ve sběrných kanálcích a v macula densa	místní syntéza PGE <sub>2</sub>
mPGES2	kůra ledvin	neznámá
cPGES	epitelové buňky	neznámá
L-PGDS	kůra a zevní dřeň	neznámá
H-PGDS	sběrné kanálky	neznámá
TXS	glomeruly	vysoce účinný vazokonstriktor, zvyšuje intracelulární Ca <sup>2+</sup>
PGIS	spojena zejména s renální vaskulaturou a glomeruly	regulátor hemodynamiky ledvin a významný mediátor uvolňování reninu
<b>Receptory prostaglandinů</b>		
EP1	převážně ve vnitřní dřeni a ve sběrných kanálcích	facilituje vazokonstrikci zprostředkovanou angiotensinem II a inhibuje reabsorpci sodíku a vody
EP2	nejasná lokalizace	úloha při vylučování soli
EP3	převážně v tlusté části vzestupného raménka a v hlouběji uložených sběrných kanálcích	inhibuje vstřebávání vody a soli
EP4	převážně v glomerulech	regulace glomerulární hemodynamiky
DP	renální exprese pochybná	neznámá
FP	převážně v povrchových sběrných kanálcích	inhibuje absorpci vody v ledvinách
IP	aferentní arteriola a glomeruly	renální hemodynamika a sekrece reninu
TP	glomeruly	zvyšuje glomerulární rezistenci a snižuje glomerulární filtraci

U člověka probíhají fyziologické pochody, pro které jsou jednotlivé izoformy COX specifické (např. COX-1 pro shlukování krevních destiček; COX-2 pro ovulaci, implantaci blastocytů, ústup zánětu, perinatální vývoj ledvin a hojení vředů), zatímco na jiných pochodech se podílejí shodně obě izoformy (např. karcinogeneze a zánět). V některých fyziologických situacích se mohou izoformy v případě chybění jedné z nich vzájemně zastupovat (např. při porodu a při remodelaci ductus arteriosus) [3]. Komhoff a spol. [4] našli izoformu COX-1 ve sběrných kanálcích, v intersticiálních buňkách, v endotelových buňkách a v buňkách hladkých svalů preglomerulárních a postglomerulárních cév ledvin dospělého člověka. Expresí COX-2 je v buňkách endotelu a hladkých svalů tepen a žil i v podocytech konstitutivní [4]. Podrobnější lokalizace jednotlivých izoform COX a syntáz prostanoidů v ledvinách je uvedena v tabulce 1.

Prostanoidy jsou rychle biotransformovány – především v plicích a v játrech – pochodem, při němž dochází k jejich aktivnímu vychytávání. PGI<sub>2</sub> a TXA<sub>2</sub> jsou nestálé, s poločasem 2–3 minuty, resp. 30 sekund, za fyziologického pH a teploty, a přeměňují se na neúčinné metabolity 6-keto-PGF<sub>1α</sub> a TXB<sub>2</sub>. Biologické účinky prostanoidů závisí na jejich interakci se specifickými receptory. Každý prostanoid působí na specifické receptory spřažené s G-proteinem, které se nacházejí na povrchu buněk, nebo působí na nuk-

leární receptory, jako jsou například receptory aktivované proliferátory peroxisomů – PPAR-α, PPAR-γ a PPAR-δ [5–7]. Mezi receptory pro prostanoidy patří receptory pro D-prostanoid (DP), E-prostanoid (EP), F-prostanoid (FP), I-prostanoid (IP) a T-prostanoid (TP), na které se váží PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub>, resp. TXA<sub>2</sub> [8]. Byly naklonovány čtyři podtypy EP: EP1, EP2, EP3 a EP4 [9]. Receptory pro IP, DP, EP2 a EP4 jsou spřaženy se stimulačním G-proteinem (G<sub>s</sub>) a zvyšují koncentraci cAMP, zatímco receptory pro TP, FP a EP1 ve většině tkání vyvolávají mobilizaci kalcia a receptor pro EP3 je spřažen s inhibičním G-proteinem (G<sub>i</sub>) a snižuje syntézu cAMP (přehledy v [10] a [11•]). V tabulce 1 jsou uvedeny exprese a fyziologické funkce jednotlivých receptorů v ledvinách.

Leukotrieny jsou metabolity kyseliny arachidonové a vznikají působením enzymu 5-LO, který okysličuje kyselinu arachidonovou v pozici C-5. Tento enzym působí ve spolupráci s proteinem aktivujícím 5-LO (5-LO-activating protein, FLAP), který sice nevykazuje vlastní enzymatickou aktivitu, ale zvyšuje schopnost 5-LO reagovat s kyselinou arachidonovou. V klidových leukocytech je 5-LO lokalizována v cytoplasmě nebo v jádře. Po aktivaci buňky dochází k translokaci enzymů PLA2 a 5-LO do membrány jádra. PLA2 následně hydrolyzuje membránové fosfolipidy za vzniku volné kyseliny arachidonové, která se váže na FLAP a stává se v tomto stavu citlivou vůči pů-

sobení 5-LO [12]. 5-LO je na rozdíl od COX v klidových buňkách neaktivní. Po aktivaci vzniká meziproduct  $LTA_4$ , který může být dále rozložen na  $LTB_4$  nebo může dojít k jeho konjugaci s glutathionem za vzniku cysteinyl-LT (CysLT),  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  a  $LTE_4$ . Leukotrieny se vyskytují v jádře, v cytoplasmě nebo mohou být pomocí specifických transportních proteinů exportovány z buňky [12]. Zjištění, že leukotrieny i 5-LO se vyskytují v jádře, je nesmírně zajímavé a nastoluje nové otázky ohledně úlohy těchto látek ve funkci buněk.

Leukotrieny jsou syntetizovány převážně neutrofilů, eozinofilů, monocytů/makrofágů, žírnými buňkami a dendritickými buňkami, nikoli však lymfocyty. Nicméně leukotrieny dokáží tvořit i jiné typy buněk, a to dějem nazvaným „transcelulární biosyntéza“, během něhož mohou buňky bez vlastní 5-LO vychytávat prekursor  $LTA_4$  produkovaný leukocyty a biotransformují ho na leukotrieny [13]. Leukotrieny působí vazbou na specifické receptory umístěné v plazmatické membráně leukocytů a strukturálních buněk. Spuštění receptorů pro leukotrieny aktivuje G-proteiny, následně zvyšuje koncentraci intracelulárního kalcia a vede ke snížení koncentrace cAMP. Byly popsány dva podtypy receptorů pro  $LTB_4$ :  $BLT_1$  je receptor s vysokou afinitou, který zprostředkovává adhezi leukocytů k cévnímu endotelu, zatímco  $BLT_2$  je receptor s nízkou afinitou, zprostředkovávající degranulaci leukocytů a uvolňování enzymů (přehledový článek [14]).

Produkty cytochromu P450 (CYP450) jsou často označovány za třetí cestu metabolismu kyseliny arachidonové. Enzymy CYP450 jsou vázány na membránu a fungují jako multienzymatický komplex, který působí na několik endogenních substrátů, včetně kyseliny arachidonové, za vzniku kyseliny 20-hydroxyeikosatetraenové (20-HETE) a kyselin 11,12-epoxyeikosatrienových (EET). Tyto sloučeniny mají zásadní úlohu v regulaci funkce ledvin, plic a srdce. Kyselina 20-HETE má silné vazokonstrikční účinky, které se uplatňují v regulaci svalového tonu, zatímco kyseliny EET jsou obecně spojovány s vazodilatací a ovlivňováním angiogeneze a zánětu. Tyto metabolity kyseliny arachidonové jsou rovněž významnými nitrobuněčnými signálními molekulami. Koncentrace kyselin EET uvnitř buněk jsou důsledně regulovány: jedním z nejdůležitějších metabolických enzymů kyselin EET je rozpustná epoxid-hydroláza. Po inhibici tohoto enzymu bychom tedy mohli očekávat vyšší nitrobuněčné koncentrace kyselin EET a tím i prodloužení jejich vazodilatačních účinků. Naopak nadměrná exprese tohoto enzymu by měla podporovat rozvoj hypertenze [15].

Peroxidace kyseliny arachidonové katalyzovaná volnými radikály nezávisle na enzymové aktivitě COX vede ke vzniku jedinečné skupiny látek podobných prostaglandinům, které se nazývají izoprostany. I když tato problematika již přesahuje rámec tohoto přehledového článku, je třeba uvést, že izoprostany jsou ukazateli oxidačního stresu a látkami se silnými vazokonstrikčními účinky v různých cévních řečištích, včetně ledvin [16,17].

## Eikosanoidy a hypertenze

Vliv metabolitů kyseliny arachidonové na regulaci krevního tlaku (TK) se zkoumá již řadu let [18,19]. Souvislost mezi ledvinnými enzymy COX, 5-LO a CYP450 a změnami hemodynamiky ledvin, která by mohla přispívat k rozvoji hypertenze, byla popsána v posledních desetiletích [19]. COX-2 je patrně zapojena do udržování vylučování sodíku, glomerulární filtrace a průtoku krve ledvinami [20]. Existují důkazy o tom, že COX-2 je odpovědná za syntézu  $PGE_2$  a  $PGI_2$  s vazodilatačními účinky a že COX-1 katalyzuje syntézu  $TXA_2$  [20]. V ledvinách se prostaglandiny významnou měrou podílejí na udržování cévního tonu a rovnováhy sodíku a vody a na uvolňování reninu [20].

Produkty působení COX mohou mít antihypertenzní i prohypertenzní vlastnosti v závislosti na profilu tvořených prostanoidů a na modelu hypertenze. Inhibitory COX mohou ve skutečnosti zvyšovat TK a potlačovat účinky antihypertenziv [20]. Snížená tvorba prostaglandinů může u hypertenze přispívat ke zvýšení renální vaskulární rezistence. Neschopnost vazodilatačních prostaglandinů působit proti odpovědi cév ledvin na angiotensin II zřejmě přispívá ke zvýšené cévní rezistenci u hypertenze vyvolané angiotensinem a u potkanů kmene SHR (se spontánní hypertenzí – spontaneously hypertensive rat) [21,22]. Qi a spol. [22] hodnotili odpověď TK na angiotensin u myši s deficitem COX-1 a COX-2 a zjistili, že myši s deficitem COX-2 nebo myši, kterým byl formou infuze aplikován inhibitor COX-2, vykazovaly zesílenou odpověď, zatímco u myši s deficitem COX-1 byla odpověď TK na angiotensin oslabená. Myši bez receptorů pro  $PGI_2$  vykazovaly po vyvolání hypertenze Goldblattova typu (two-kidney, one-clip hypertension) statisticky významně menší vzestup TK, což naznačuje, že receptory pro  $PGI_2$  nepůsobí u renovaskulární hypertenze proti vysokému TK, ale naopak k němu přispívají [23]. Látka SC-58125, která je selektivním inhibitorem  $PGI_2$ , rovněž významně snížila zvýšenou aktivitu reninu v plazmě a expresi mRNA reninu u nemutovaných („wild-type“) myši se stenózou ledvinné tepny, avšak u myši bez receptoru pro  $PGI_2$  nebyly tyto účinky pozorovány [23]. Po aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron deplecí sodíku otupila látka SC-58125 odpověď u nemutovaných myši, ale nikoli u myši bez receptoru pro  $PGI_2$ .

U hypertenze vyvolané angiotensinem aktivace receptoru pro  $TXA_2$  rovněž přispívá k vyšší renální vaskulární rezistenci a TK [24]. Studie prováděné na myších bez receptoru pro  $TXA_2$  prokázaly, že pomalá tlaková odpověď na angiotensin je chyběním tohoto receptoru oslabena a že k ní došlo částečně v důsledku poklesu renální vaskulární rezistence [24,25].

Tyto nálezy zdůrazňují rozmanité formy regulace a účinků metabolitů COX a problémy při předpovídání jejich účasti na renální vaskulární rezistenci a úpravě TK.

Metabolity tvořené CYP450-epoxygenázou se podílejí na regulaci průtoku krve ledvinami a na dlouhodobé

úpravě arteriálního TK rozšiřováním cév a vyvoláváním natriurézy [18,19]. Přibývá důkazů, na jejichž základě se lze domnívat, že syntéza kyseliny 20-HETE v cévním řečišti ledvin má prohypertenzní účinek, zatímco tvorba kyseliny 20-HETE v renálních tubulech zvyšuje vylučování sodíku a může TK vlastně snižovat [18,19]. Toto zvýšení tvorby kyseliny 20-HETE v ledvinách bylo poprvé popsáno u potkanů kmene SHR a vysvětlovala se jím úloha kyseliny 20-HETE v rozvoji hypertenze [18], kdy kyselina 20-HETE patrně přispívá k růstu TK zvyšováním renální vaskulární rezistence. Prokázalo se tak, že inhibice tvorby kyseliny 20-HETE snižuje rezistenci cév v dřeni ledvin a snižuje TK u potkanů kmene SHR [18,19]. Metabolity kyselin EET vzniklé působením enzymu CYP2C působí vazodilatačně a solubilní enzym epoxid-hydroláza je může přeměnit na neaktivní dioly [26]. U hypertenzních potkanů akutní zvýšení koncentrací kyselin EET zrušilo zvýšenou reaktivitu aferentních arteriol vůči angiotensinu [27]. Podávání aktivátoru PPAR- $\alpha$  fenofibrátu vedlo ke zvýšené expresi CYP2C23 v ledvinách, k nižšímu TK a k ochraně před poškozením ledvin u hypertenzních dvojité transgenických myši s geny pro lidský renin a angiotensinogen [28].

Jedinci s esenciální hypertenzí (citliví na příjem soli) vykazují porušenou renální natriuretickou odpověď na furosemid kvůli sníženému vylučování kyseliny 20-HETE v moči [29]. U hypertenziků se v porovnání s normotenzní bělošskou populací častěji vyskytuje funkční varianta CYP4A-hydroxylázy – CYP4A11, která kóduje monooxygenázu s nižší aktivitou 20-HETE-syntázy [30].

Incidence esenciální hypertenze se zvyšuje s obezitou, avšak mechanismy spojující obezitu s hypertenzí nejsou úplně jasné. Bylo prokázáno, že kyseliny HETE, kyseliny EET a kyseliny dihydroxyeikosatrienové (DHET) vzniklé působením CYP450 v ledvinách přispívají u obézních a diabetických pacientů k poškození ledvin [27,31]. Obézní hypertenzici vykazují nižší hodnoty vylučování kyseliny 20-HETE v moči, což je spojeno se zvýšenou plazmatickou koncentrací inzulínu [29]; to naznačuje, že inzulín má inhibiční účinek na expresi CYP4A.

## Eikosanoidy a akutní poškození ledvin

Již dávno bylo popsáno, že inhibice COX nesteroidními antirevmatiky je spojena s akutním poškozením ledvin, jelikož může vést k prudkému snížení glomerulární filtrace (GF) [20]. Zatímco při normovolémii ovlivňují prostanoidy hodnotu GF pouze v malé míře, při hypovolémii je zachování fyziologické funkce ledvin na prostanoidech již závislé [20,32–34]. Studie provedené u lidí i u zvířat podporují představu, že pro renální hemodynamiku jsou důležité obě izoformy COX [35–38]. Expresce COX-2 v macula densa je odpovědná za tvorbu PGE<sub>2</sub> a PGI<sub>2</sub>, které udržují GF dilatací aferentní arterioly převážně prostřednictvím vazby na receptory EP4, EP2 a IP [39–41]. Metabolity kyseliny arachidonové jsou vnitřně spojeny s an-

giotensinem a s konstrikcí ledvinných cév vyvolanou endotelinem, která je charakteristickou známkou akutního poškození ledvin [42]. Prostaglandiny syntetizované v macula densa mohou zvýšit sekreci reninu přeměnou angiotensinu I na angiotensin II, který zase zvyšuje tlak uvnitř glomerulů udržující GF vazokonstrikcí eferentní arterioly [43,44].

K zesílené vazokonstrikční odpovědi ledvinných cév na angiotensin v modelu renálního selhání přispívají rovněž metabolická dráha CYP450 a lipoxiny vytvořené lipoxigenázou [42]. Syntetických analog lipoxinů však lze dobře využít v léčbě akutního ischemického poškození ledvin [45,46]. LXA<sub>4</sub> a lipoxiny, jejichž syntéza je spouštěna kyselinou acetylsalicylovou, mohou blokovat vazokonstrikci a zánětlivou odpověď zprostředkovanou leukotrieny [45,46]. Ohledně přínosu inhibice kaskády COX v modelech akutního renálního poškození jsou k dispozici protichůdné údaje. Někteří autoři prokázali, že selektivní i neselektivní blokáda je spojena se zlepšením funkce ledvin prostřednictvím snížení zánětlivé odpovědi a tvorby reaktivních kyslíkových radikálů, zatímco jiní autoři tento ochranný účinek nepozorovali [47,48,49\*].

## Eikosanoidy a chronické onemocnění ledvin

Experimentální a klinické údaje zdůrazňují význam eikosanoidů u chronického onemocnění ledvin (CKD) i jako látek podílejících se na progresi selhání ledvin nebo jako ukazatelů systémového oxidačního stresu a zánětu. V modelu potkana se zbytkovou nefrektomií (remnant nephrectomy) dochází po fibróze ledvin ke zvýšení exprese COX-2 [50], převážně v macula densa, s významnou negativní korelací s funkcí ledvin. V modelu CKD u potkana došlo po devíti týdnech podávání agonisty receptoru EP4 (CP-043,305-02) ke zvýšení GF a ke snížení glomerulosklerózy a tubulární atrofie [51]. U člověka léčba analogem PGI<sub>2</sub> [52] a kombinovaná léčba inhibitorem ACE a analogem PGE<sub>1</sub> [53] zpomalila progresi CKD.

U pacientů s CKD a u dialyzovaných pacientů je dráha 5-LO aktivována v periferních mononukleárních buňkách [54]. Na této aktivaci se podílejí prozánětlivé cytokiny a reaktivní kyslíkové radikály; tyto látky jsou těsně spjaty s biokompatibilitou dialyzační membrány. Dialyzační membrány vyrobené z kuprofanu jsou ve skutečnosti spojeny s vyššími koncentracemi LTB<sub>4</sub> a LTC<sub>4</sub> než polyakrylonitrilové membrány [55–57]. U těchto pacientů byla suplementace  $\omega$ -3 mastných kyselin spojena s nižším oxidačním stresem a expresí 5-LO [58]. Podávání olejů s vysokým obsahem mastných kyselin s dlouhým řetězcem snížilo u pacientů s CKD koncentraci LTB<sub>4</sub> a zmírnilo klinické příznaky [59]. U hemodialyzovaných pacientů vedlo podávání vitamínu E rovněž k inhibici 5-LO [60,61].

Hemodialýza i peritoneální dialýza jsou spojeny s lipoperoxidací a se systémovým zánětem, což je hlavní příčinou vyššího kardiovaskulárního rizika pozorovaného u těchto pacientů v porovnání se zdravými kontrolními osobami.

S těmito parametry jsou těsně spojeny koncentrace izoprostanů v plazmě a v dialyzátu [62–64]. V poslední době bylo prokázáno, že u nemocných s CKD je koncentrace 15-F(2 $\tau$ )-izoprostanu zvýšená a že koreluje s pokročilými stadii onemocnění [65].

## Eikosanoidy a transplantace ledvin

O možné úloze různých prostanoidů v transplantované ledvině jsou k dispozici další údaje, i když dosud nepodrobněji byly popsány účinky prostaglandinu E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) a TXA<sub>2</sub> [66]. Foegh a spol. [67] pozorovali zvýšené koncentrace metabolitů TXA<sub>2</sub> v moči pacientů s rejeckí ledvinového štěpu. Titůž autoři i další skupiny následně prokázali úlohu TXA<sub>2</sub> v rejeckí štěpu v modelech se zvířaty [68–70]. Rocha a spol. [71] prokázali delší přežití ledvinového štěpu u myši bez receptoru pro TP oproti nemutovaným myším.

U člověka byla exprese izoforem COX-1 a COX-2 prokázána u aloštěpů ledvin při akutní a chronické rejeckní nefropatii [72]. Rangel a spol. [73,74] popsali, že obě izoformy korelují se závažností akutní rejeckce ledvinového štěpu, totiž že dochází k nárůstu exprese COX-2 ze stupně IB na stupeň III v cévách, v zánětlivých infiltrujících buňkách v intersticiu a v glomerulech, zatímco hraniční stupeň a stupeň IA vykazovaly střední míru exprese.

Protože však PGE<sub>2</sub> má snahu inhibovat nebo potlačovat imunitní odpověď, podání jeho analog inhibuje rejeckci a prodlužuje přežití [66]. Analoga PGE<sub>1</sub>, misoprostol a enisoprost byly zkoumány u příjemců ledvinových štěpů, kteří byli léčeni cyklosporinem, ale nebylo prokázáno žádné zlepšení funkce štěpu [75–77].

Ještě méně poznatků máme o úloze leukotrienů (LT) u transplantace ledvin. Inhibice peptidových LT má na funkci ledvin pouze malý vliv a pro rejeckci byla podle všeho nutná geneticky ovlivněná tvorba LTB<sub>4</sub> [78,79]. Kromě toho by k rejeckci mohl přispívat i CysLT, protože koncentrace LTC<sub>4</sub> byly v případě rejeckce ledvinového štěpu u potkanů zvýšené a korelovaly s rozvojem buněčných infiltrátů [79].

Goulet a spol. [80] prokázali kratší přežití ledvinových štěpů u myši s deficitem 5-LO. Toto zjištění znamená nový pohled na možnou imunomodulační úlohu produktů 5-LO. Honing a spol. [81] pozorovali, že FTY720 – imunosupresivum podporující cestování („homing“) T-lymfocytů ze sleziny a z periferní krve do lymfatických uzlin – vyvolává uvolňování CysLT, který nakonec zesiluje chemotaxi vyvolanou CCL19 a CCL21.

Chybění krevního zásobení spouští sekreci izoprostanů buňkami renálních tubulů a po delší studené ischémii tak přispívá k vazokonstrikci a dysfunkci štěpu. Po ischémii a reperfuzi ledvin byl skutečně pozorován statisticky významný vzestup plazmatické koncentrace F(2)-izoprostanu [16]. Navíc podání deferoxaminu (látky používané ve velké míře k léčbě přetížení železem jako chelatačního činidla) nebo propofolu (anestetika s antioxidačními vlastnostmi) během studeného uchování štěpu zlepšilo v modelu transplanta-

ce u potkanů funkci ledvin a snížilo uvolňování izoprostanů [82,83]. Izoformy izoprostanů se rovněž používají jako ukazatele oxidace a zánětu po transplantaci [84,85]. Vykazují dobrou korelaci s prozánětlivými cytokiny a s proteiny akutní fáze; po transplantaci proto jejich koncentrace oproti dialýze klesají.

## Závěr

Používání geneticky upravených zvířat a léků cílených na dráhy syntézy eikosanoidů a jejich účinek představilo novou úlohu těchto látek v patogenezi onemocnění ledvin. Rozmanitost enzymů a receptorů pro eikosanoidy, nacházejících se ve všech strukturách ledvin, zdůrazňuje složitost tohoto systému za fyziologických i patologických podmínek. V tomto smyslu začíná být stále jasnější, že eikosanoidy by mohly představovat cíl stejně jako léčebný prostředek u onemocnění ledvin ve snaze zlepšit orgánovou funkci a výsledný stav pacientů.

## Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
  - = mimořádně významné.
1. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nat New Biol* 1971;231:237–239.
  2. Appleby SB, Ristimaki A, Neilson K, *et al.* Structure of the human cyclooxygenase-2 gene. *Biochem J* 1994;302 (Pt 3):723–727.
  3. Smith WL, Langenbach R. Why there are two cyclooxygenase isozymes. *J Clin Invest* 2001;107:1491–1495.
  4. Komhoff M, Grone HJ, Klein T, *et al.* Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol* 1997;272:F460–F468.
  5. Devchand PR, Keller H, Peters JM, *et al.* The PPAR $\alpha$ -leukotriene B<sub>4</sub> pathway to inflammation control. *Nature* 1996;384:39–43.
  6. Gupta RA, Tan J, Krause WF, *et al.* Prostacyclin-mediated activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13275–13280.
  7. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, *et al.* 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J<sub>2</sub> is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 1995;83:803–812.
  8. Pierce KL, Regan JW. Prostanoid receptor heterogeneity through alternative mRNA splicing. *Life Sci* 1998;62:1479–1483.
  9. Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E receptors. *J Biol Chem* 2007;282:11613–11617.
  10. Vane JR, Bakke YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97–120.
  11. Hao CM, Breyer MD. Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu Rev Physiol* 2008;70:357–377.
  - Vynikající přehled fyziologických a hemodynamických funkcí prostanoidů v ledvinách. Autoři podávají ucelený popis distribuce receptorů pro prostanoidy v nefronech a jejich působení při udržování funkce ledvin, homeostázy tělesných tekutin a krevního tlaku.
  12. Peters-Golden M, Canetti C, Mancuso P, Coffey MJ. Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune responses. *J Immunol* 2005;174:589–594.
  13. Folco G, Murphy RC. Eicosanoid transcellular biosynthesis: from cell-cell interactions to in vivo tissue responses. *Pharmacol Rev* 2006;58:375–388.
  14. Tager AM, Luster AD. BLT1 and BLT2: the leukotriene B(4) receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;69:123–134.
  15. Fleming I. Vascular cytochrome p450 enzymes: physiology and pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:20–25.
  16. Badr KF, Abi-Antoun TE. Isoprostanes and the kidney. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:236–243.
  17. Basu S. F<sub>2</sub>-isoprostanes in human health and diseases: from molecular mechanisms to clinical implications. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:1405–1434.

18. Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev* 2002;82:131–185.
19. Capdevila JH, Falck JR. The CYP P450 arachidonic acid monooxygenases: from cell signaling to blood pressure regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:571–576.
20. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension. *Hypertension* 2004;43:525–530.
21. Ruan X, Chatziantoniou C, Arendshorst WJ. Impaired prostaglandin E(2)/prostaglandin I(2) receptor-G(s) protein interactions in isolated renal resistance arterioles of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999;34:1134–1140.
22. Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, *et al.* Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest* 2002;110:61–69.
23. Fujino T, Nakagawa N, Yuhki K, *et al.* Decreased susceptibility to renovascular hypertension in mice lacking the prostaglandin I2 receptor IP. *J Clin Invest* 2004;114:805–812.
24. Wilcox CS, Welch WJ. Thromboxane synthase and TP receptor mRNA in rat kidney and brain: effects of salt intake and ANG II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F525–F531.
25. Kawada N, Dennehy K, Solis G, *et al.* TP receptors regulate renal hemodynamics during angiotensin II slow pressor response. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F753–F759.
26. Kim IH, Morisseau C, Watanabe T, Hammock BD. Design, synthesis, and biological activity of 1,3-disubstituted ureas as potent inhibitors of the soluble epoxide hydrolase of increased water solubility. *J Med Chem* 2004;47:2110–2122.
27. Imig JD, Zhao X, Falck JR, *et al.* Enhanced renal microvascular reactivity to angiotensin II in hypertension is ameliorated by the sulfonamide analog of 11,12-epoxyeicosatrienoic acid. *J Hypertens* 2001;19:983–992.
28. Muller DN, Theuer J, Shagdarsuren E, *et al.* A peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activator induces renal CYP2C23 activity and protects from angiotensin II-induced renal injury. *Am J Pathol* 2004;164:521–532.
29. Laffer CL, Laniado-Schwartzman M, Wang MH, *et al.* 20-HETE and furosemide-induced natriuresis in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2003;41:703–708.
30. Gainer JV, Bellamine A, Dawson EP, *et al.* Functional variant of CYP4A11 20-hydroxyeicosatetraenoic acid synthase is associated with essential hypertension. *Circulation* 2005;111:63–69.
31. Dey A, Williams RS, Pollock DM, *et al.* Altered kidney CYP2C and cyclooxygenase-2 levels are associated with obesity-related albuminuria. *Obes Res* 2004;12:1278–1289.
32. Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003;253:643–652.
33. DiBona GF. Prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Effects on renal hemodynamics. *Am J Med* 1986;80:12–21.
34. Antillon M, Cominelli F, Lo S, *et al.* Effects of oral prostaglandins on indomethacin-induced renal failure in patients with cirrhosis and ascites. *J Rheumatol Suppl* 1990;20:46–49.
35. Castrop H, Schweda F, Schumacher K, *et al.* Role of renocortical cyclooxygenase-2 for renal vascular resistance and macula densa control of renin secretion. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:867–874.
36. Rodriguez F, Llinas MT, Gonzalez JD, *et al.* Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake. *Hypertension* 2000;36:276–281.
37. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, *et al.* Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:76–84.
38. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, *et al.* Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:735–741.
39. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, *et al.* Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994;94:2504–2510.
40. Breyer MD, Breyer RM. G protein-coupled prostanoid receptors and the kidney. *Annu Rev Physiol* 2001;63:579–605.
41. Imig JD. Eicosanoids and renal vascular function in diseases. *Clin Sci (Lond)* 2006;111:21–34.
42. Newaz MA, Oyekan AO. Contribution of renal oxygenases to glycerol-induced acute renal failure in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:834–841.
43. Ichikawa I, Brenner BM. Importance of efferent arteriolar vascular tone in regulation of proximal tubule fluid reabsorption and glomerulotubular balance in the rat. *J Clin Invest* 1980;65:1192–1201.
44. Edwards RM. Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am J Physiol* 1983;244:F526–F534.
45. Kieran NE, Maderna P, Godson C. Lipoxins: potential anti-inflammatory, proresolution, and antifibrotic mediators in renal disease. *Kidney Int* 2004;65:1145–1154.
46. Leonard MO, Hannan K, Burne MJ, *et al.* 15-Epi-16-(para-fluorophenoxy)-lipoxin A(4)-methyl ester, a synthetic analogue of 15-epi-lipoxin A(4), is protective in experimental ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1657–1662.
47. Feitoza CQ, Camara NO, Pinheiro HS, *et al.* Cyclooxygenase 1 and/or 2 blockade ameliorates the renal tissue damage triggered by ischemia and reperfusion injury. *Int Immunopharmacol* 2005;5:79–84.
48. Hossain MA, Wakabayashi H, Izuishi K, *et al.* The role of prostaglandins in liver ischemia-reperfusion injury. *Curr Pharm Des* 2006;12:2935–2951.
49. Hamada T, Tsuchihashi S, Avanesyan A, *et al.* Cyclooxygenase-2 deficiency enhances Th2 immune responses and impairs neutrophil recruitment in hepatic ischemia/reperfusion injury. *J Immunol* 2008;180:1843–1853.
- Studie podporuje představu, že COX-2 se podílí na patogenetických dějích při ischemickém poškození jater.
50. Horiba N, Kumano E, Watanabe T, *et al.* Subtotal nephrectomy stimulates cyclooxygenase 2 expression and prostacyclin synthesis in the rat remnant kidney. *Nephron* 2002;91:134–141.
51. Vukicevic S, Simic P, Borovecki F, *et al.* Role of EP2 and EP4 receptor-selective agonists of prostaglandin E(2) in acute and chronic kidney failure. *Kidney Int* 2006;70:1099–1106.
52. Fujita T, Fuke Y, Satomura A, *et al.* PGI2 analogue mitigates the progression rate of renal dysfunction improving renal blood flow without glomerular hyperfiltration in patients with chronic renal insufficiency. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:223–227.
53. Nakayama Y, Nonoguchi H, Kiyama S, *et al.* Long-term renoprotective effect of combination therapy with prostaglandin E1 and angiotensin-converting enzyme inhibitor in patients with chronic renal failure. *Hypertens Res* 2005;28:733–739.
54. Menegatti E, Roccatello D, Rossi D, *et al.* 5-Lipoxygenase gene expression in hemodialysis. *Artif Organs* 1998;22:140–142.
55. Hornych A, Remy P, Luong N, *et al.* Biocompatibility of haemodialysis membranes: haemodialysis-related leukotriene B4 and C4 generation. *France. Nephron* 1996;74:11–18.
56. Jorres A, Jorres D, Gahl GM, *et al.* Leukotriene release from neutrophils of patients on hemodialysis with cellulose membranes. *Int J Artif Organs* 1992;15:84–88.
57. Strasser T, Schiffel H. Generation of leukotriene B4 by hemodialyzer membranes: a novel index of biocompatibility. *Klin Wochenschr* 1991;69:808–812.
58. Friedman A, Moe S. Review of the effects of omega-3 supplementation in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:182–192.
59. Begum R, Belury MA, Burgess JR, Peck LW. Supplementation with n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids: effects on lipoxygenase activity and clinical symptoms of pruritus in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2004;14:233–241.
60. Maccarrone M, Manca-di-Villahermosa S, Meloni C, *et al.* Arachidonate cascade, apoptosis, and vitamin E in peripheral blood mononuclear cells from hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40:600–610.
61. Maccarrone M, Meloni C, Manca-di-Villahermosa S, *et al.* Vitamin E suppresses 5-lipoxygenase-mediated oxidative stress in peripheral blood mononuclear cells of hemodialysis patients regardless of administration route. *Am J Kidney Dis* 2001;37:964–969.
62. Dolegowska B, Stepniewska J, Ciechanowski K, *et al.* Does glucose in dialysis fluid protect erythrocytes in patients with chronic renal failure? *Blood Purif* 2007;25:422–429.
63. Kim KM, Jung BH, Paeng KJ, *et al.* Alteration of plasma total F2-isoprostanes before and after hemodialysis in end-stage renal disease patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:475–478.
64. Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R, *et al.* Elevated plasma F2-isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 2001;59:1960–1966.
65. Karamouzis I, Sarafidis PA, Karamouzis M, *et al.* Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008;28:397–404.
66. Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest* 2001;108:15–23.
67. Foegh ML, Winchester JF, Zmudka M, *et al.* Urine i-TXB2 in renal allograft rejection. *Lancet* 1981;2:431–434.
68. Coffman TM, Yarger WE, Klotman PE. Functional role of thromboxane production by acutely rejecting renal allografts in rats. *J Clin Invest* 1985;75:1242–1248.
69. Khirabadi BS, Foegh ML, Ramwell PW. Urine immunoreactive thromboxane B2 in rat cardiac allograft rejection. *Transplantation* 1985;39:6–8.
70. Tannenbaum JS, Anderson CB, Sicard GA, *et al.* Prostaglandin synthesis associated with renal allograft rejection in the dog. *Transplantation* 1984;37:438–443.
71. Rocha PN, Plumb TJ, Crowley SD, Coffman TM. Effector mechanisms in transplant rejection. *Immunol Rev* 2003;196:51–64.
72. Hoffmann U, Banas B, Kruger B, *et al.* Expression of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human renal allograft rejection: a prospective study. *Transpl Int* 2006;19:203–212.
73. Rangel EB, Moura LA, Franco MF, Pacheco-Silva A. Up-regulation of cyclooxygenase-2 in different grades of acute human renal allograft rejection. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007;76:235–243.
74. Rangel EB, Moura LA, Franco MF, Pacheco-Silva A. Up-regulation of cyclooxygenase-2 during acute human renal allograft rejection. *Clin Transplant* 2005;19:543–550.
75. Pollak R, Knight R, Mozes MF, *et al.* A trial of the prostaglandin E1 analogue, enisoprost, to reverse chronic cyclosporine-associated renal dysfunction. *Am J Kidney Dis* 1992;20:336–341.
76. Adams MB. Enisoprost in renal transplantation. The Enisoprost Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1992;53:338–345.
77. Moran M, Mozes MF, Maddux MS, *et al.* Prevention of acute graft rejection by the prostaglandin E1 analogue misoprostol in renal-transplant recipients treated with cyclosporine and prednisone. *N Engl J Med* 1990;322:1183–1188.
78. Gignac MR, Chatlos LJ, Hoffman RA, *et al.* Genetically determined leukotriene B4 production is not required for cytotoxic effector cell development during allograft rejection. *Transplant Proc* 1997;29:1052.
79. Spurney RF, Ibrahim S, Butterly D, *et al.* Leukotrienes in renal transplant rejection in rats. Distinct roles for leukotriene B4 and peptidoleukotrienes in the pathogenesis of allograft injury. *J Immunol* 1994;152:867–876.
80. Goulet JL, Griffiths RC, Ruiz P, *et al.* Deficiency of 5-lipoxygenase accelerates renal allograft rejection in mice. *J Immunol* 2001;167:6631–6636.
81. Honig SM, Fu S, Mao X, *et al.* FTY720 stimulates multidrug transporter- and cysteinyl leukotriene-dependent T cell chemotaxis to lymph nodes. *J Clin Invest* 2003;111:627–637.

82. Huang H, He Z, Roberts LJ 2nd, Salahudeen AK. Deferoxamine reduces cold-ischemic renal injury in a syngeneic kidney transplant model. *Am J Transplant* 2003;3:1531–1537.
83. Salahudeen A, Nawaz M, Poovala V, *et al.* Cold storage induces time-dependent F2-isoprostane formation in renal tubular cells and rat kidneys. *Kidney Int* 1999;55:1759–1762.
84. Lauzurica R, Pastor MC, Bayes B, *et al.* F2-isoprostanes in kidney transplant patients: relationship with inflammatory markers. *Transplant Proc* 2005;37:3842–3843.
85. Simmons EM, Langone A, Sezer MT, *et al.* Effect of renal transplantation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients. *Transplantation* 2005;79:914–919.

# Jsou (pro)reninové receptory biologicky významné?

A. H. Jan Danser

Division of Pharmacology, Vascular and Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, Rotterdam, Nizozemsko

Adresa pro korespondenci: A. H. Jan Danser, PhD, Division of Pharmacology, Vascular and Metabolic Diseases, Room EE1418b, Department of Internal Medicine, Erasmus MC, Dr Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam, The Netherlands  
E-mail: a.danser@erasmusmc.nl

(Pro)renin receptors: are they biologically relevant? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:74–78  
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Nedávné zavedení inhibitoru reninu aliskirenu do klinické praxe oživilo zájem o renin a jeho prekursor prorenin. Navíc byl nalezen receptor vázající renin a prorenin, který nejen aktivuje prorenin, ale rovněž navozuje signalizaci nezávislou na angiotensinu. Tento přehledový článek se zabývá otázkou, zda je uvedený receptor významný z biologického hlediska.

## Nové poznatky

Prorenin je preferenční agonista (pro)reninového receptoru. Po navázání na receptor prodělává prorenin konformační změnu, která mu umožňuje vyvíjet plnou enzymatickou aktivitu. Aktivace receptoru reninem/proreninem spouští signální dráhu mitogenem aktivované proteinkinázy / extracelulárním signálem regulované kinázy 1/2. U transgenních potkanů s lidským (pro)reninovým receptorem dochází touto aktivací navzdory nepřítomnosti změn týkajících se reninu nebo angiotensinu k rozvoji glomerulosklerózy a hypertenze. Aliskiren zabraňuje tomu, aby se působením proreninu vázaného na receptor tvořil angiotensin I, avšak signalizaci neblokuje. Při použití „peptidu manipulační oblasti“ (handle region peptide, HRP) – předpokládaného antagonisty (pro)reninového receptoru – bylo dosaženo rozporných výsledků, což nasvědčuje tomu, že jeho účinnost závisí na podmínkách pokusů.

## Souhrn

Ačkoli je lákavé spekulovat o tom, že (pro)reninový receptor představuje chybějící článek, díky němuž lze vysvětlit úlohu proreninu v tvorbě tkáňového angiotensinu, vzhledem k rozporným výsledkům dosaženým za použití HRP a k absenci klinických studií s blokátory (pro)reninových receptorů nebyla taková úloha dosud jednoznačně potvrzena.

## Klíčová slova

inhibitor reninu, prorenin, (pro)reninový receptor, systém renin–angiotensin, transformující růstový faktor  $\beta_1$

## Úvod: co je to (pro)reninový receptor?

Obecně se má za to, že k příznivým účinkům blokátorů systému renin–angiotensin (renin–angiotensin system, RAS) přispívá interference s lokálně tvořenými angiotensiny. Taková lokální tvorba závisí, zejména u orgánů, které nesyntetizují renin lokálně (např. srdce a cévní stěna), na cirkulujícím (tj. z ledvin pocházejícím) reninu [1,2]. Podle této představy se předpokládá, že tkáň získává renin například prostou difuzí nebo prostřednictvím vazby na receptor [3–5]. K produkci tkáňového angiotensinu by mohl eventuálně přispívat inaktivní prekursor reninu prorenin, a to především díky tomu, že jeho plazmatická koncentrace je mnohem vyšší než plazmatická koncentrace reninu [6]. Pokud je tomu skutečně tak, měl by existovat lokální mechanismus přeměny proreninu na renin, který by umožnil proreninu vyvíjet aktivitu v oblastech tkání. Po infuzích proreninu se však žádný renin neobjevoval [7], a tak se úloha proreninu po řadu let jevila jako nepravděpodobná. Nedáv-

no však byl popsán (pro)reninový receptor [8], který nejen váže renin a prorenin, ale rovněž aktivuje prorenin: vazba vyvolává konformační změnu v molekule proreninu, díky níž může tato látka projevit svou plnou enzymatickou aktivitu, aniž by docházelo k jejímu proteolytickému štěpení na renin [8,9<sup>\*\*</sup>,10<sup>\*</sup>,11]. Renin a prorenin rovněž překvapivě působily jako agonisté tohoto receptoru, navozující účinky nezávislé na angiotensinu [8,12<sup>\*</sup>,13,14<sup>\*\*</sup>]. Tento přehledový článek popisuje vazebnou kinetiku uvedeného receptoru, jeho signální dráhy a potenciální interakci s inhibitory reninu a na závěr se zabývá otázkou, zda má tento receptor z biologického hlediska nějaký význam.

## (Pro)reninový receptor – základní vlastnosti a regulace

(Pro)reninový receptor je protein tvořený 350 aminokyselinami s jedinou transmembránovou doménou. Ačkoli byl poprvé popsán u kultivovaných lidských mesangiálních buněk

[8], C-terminální část receptoru byla v minulosti charakterizována jako fragment o velikosti 8,9 kDa asociovaný s vakuolární H<sup>+</sup>-ATPázou [15]. Tato část je u savčích i nesavčích druhů vysoce homologní, což nasvědčuje tomu, že má významnou a z hlediska vývoje neměnnou funkci [16]. Inaktivace genu kódujícího (pro)reninový receptor před ukončením embryogeneze je u dania pruhovaného (*Brachydanio rerio*) skutečně letální [17]. Extracelulární část receptoru vázající prorenin a renin si uchovává vysokou podobnost pouze v rámci třídy savců [16]. Tato část (pro)reninového receptoru se tak mohla vyvinout až v pozdější fázi evoluce například proto, že její schopnost vázat prorenin nebo renin přináší určité výhody [18]. Je zajímavé, že v patologických podmínkách zřejmě dochází k nárůstu exprese (pro)reninového receptoru; platí to například v oblastech srdeční tkáně u spontánně hypertenzních potkanů náchylných ke vzniku cévních mozkových příhod a živých potravou s vysokým obsahem soli [19] nebo u Goldblattových potkanů po uzavření jedné ledvinné tepny svorkou [20].

## Prorenin

Plazmatický prorenin vzniká především v juxtaglomerulárních buňkách ledvin, nicméně je vytvářen a uvolňován i hlavními orgány, nadledvinami, očními tkáněmi a podčelistními žlázami [21,22]. K uvolňování proreninu dochází konstitutivně a koncentrace proreninu v lidské krevní plazmě je přibližně 10krát vyšší než koncentrace reninu [6]. Prorenin není na rozdíl od reninu uchováván v sekrečních granulích. Koncentrace reninu a proreninu spolu vzájemně vysoce korelují, ne vždy však dochází k jejich změnám souběžně [6], což je alespoň zčásti důsledkem toho, že renin se na rozdíl od proreninu netvoří mimo ledviny. Proto po nefrektomii lze v krevní plazmě zjišťovat pouze prorenin [22].

Z neznámých důvodů je koncentrace proreninu zvýšena u pacientů s diabetes mellitus s mikrovaskulárními komplikacemi [23]. Ve skutečnosti toto zvýšení zřejmě vzniku uvedených komplikací předchází [24]. Výsledky nedávno provedené studie nasvědčují tomu, že zdrojem zvýšené koncentrace proreninu při diabetes mellitus je sběrný kanálek [25]. Na tomto místě angiotensin II nečekaně stimuluje syntézu proreninu [25,26], zatímco v juxtaglomerulárním aparátu ji naopak inhibuje. Navíc bylo zjištěno, že koncentrace proreninu v plazmě diabetiků koreluje s renovaskulární odpovědí na captopril [27].

U diabetiků je koncentrace reninu v krevním oběhu hraničně snížena [6,27]. Blokátory RAS jsou přitom u diabetu vysoce účinné a vykazují příznivé účinky zasahující nad rámec jejich schopnosti snižovat krevní tlak [28,29]. To ukazuje na zvýšenou aktivitu tkáňového RAS u diabetiků, například v ledvinách, z čehož vyplývá, že při diabetes mellitus dochází k nesouladu mezi systémovým a tkáňovým RAS [30]. Je lákavé spekulovat o tom, že látkou zprostředkující tuto zvýšenou aktivitu tkáňového RAS je prorenin [31]. Důkazy svědčící o lokální úloze proreninu pocházejí ze studií provedených u transgenních hlodavců s (navoditelnou) ex-

presí proreninu v játrech. Tato zvířata vykazují zvýšenou tkáňovou koncentraci angiotensinu a nezávisle na hypertenzi se u nich vyskytují onemocnění srdce a ledvin [32,33].

## Vazebná kinetika (pro)reninového receptoru

Poté, co je lidský (pro)reninový receptor exprimován v buňkách hladkých svalů cév potkanů, váže prorenin s  $K_d$  o velikosti 6 nmol/l a prorenin vazbou na něj získává schopnost projevit plně svou enzymatickou aktivitu [9]. Vazba proreninu na lidský (pro)reninový receptor nebyla patrná při teplotě 4 °C, nejspíše proto, že většina (>90 %) (pro)reninových receptorů je lokalizována uvnitř buňky [34], přičemž k výměně mezi intracelulárním prostorem a buněčným povrchem dochází pouze při teplotě 37 °C. Po proplachu kyselínou prorenin spojený s buňkami vymizel [10], což nasvědčovalo tomu, že se prorenin převážně – ne-li výlučně – váže na receptory na povrchu buněk. Nelze zcela vyloučit vazbu proreninu na intracelulární (pro)reninové receptory, i když tato možnost se nejeví jako pravděpodobná vzhledem k tomu, že by tato vazba vyžadovala mechanismus vychytávání proreninu, o němž v současnosti neexistují žádné důkazy. *De novo* syntetizovaný prorenin je navíc za normálních okolností konstitutivně uvolňován, aniž by docházelo k jeho hromadění uvnitř buněk.

Nadměrná exprese lidského (pro)reninového receptoru v buňkách hladkých svalů cév potkanů nevedla k významnému nárůstu vazby reninu. Jak vyplývá z několika předchozích studií, lidský renin v koncentraci 10–100 nmol/l [8,35] vyvolává účinky prostřednictvím tohoto receptoru; nejpravděpodobnější vysvětlení popsaného nálezu spočívá v tom, že renin se váže na receptor s nižší afinitou než prorenin. Podle Nabihy a spol. [11] má  $K_d$  lidského (pro)reninového receptoru pro renin skutečně hodnotu 20 nmol/l, takže je třikrát vyšší než námi zjištěná hodnota  $K_d$  pro prorenin a o více než čtyři řády převyšuje fyziologickou koncentraci reninu v lidské plazmě (0,5 pmol/l) [6]. U proreninu se nárůst vazby navozený lidským (pro)reninovým receptorem stal zjevným při koncentraci 5 nmol/l a vyšší. Ačkoli koncentrace proreninu v krvi odpovídá přibližně desetinásobku koncentrace reninu, koncentrace proreninu 5 nmol/l je v porovnání s fyziologickou plazmatickou koncentrací proreninu stále o tři řády vyšší. Proto k významné vazbě proreninu na (pro)reninový receptor *in vivo* dochází s největší pravděpodobností pouze ve tkáních, v nichž se prorenin tvoří lokálně, tedy v ledvinách, vaječnicích, varlatech, nadledvinách a v očích [21]. Vysoká koncentrace reninu potřebná k vyvolání účinků závislých na (pro)reninovém receptoru je pravděpodobně přítomna pouze v ledvinách.

Vzhledem k vyšší afinitě proreninu (oproti reninu) k lidskému (pro)reninovému receptoru lze logicky předpokládat, že vazbu usnadňuje prosegment, aniž by samozřejmě byl její jedinou determinantou. Peptidoví antagonisté byli vytvořeni na základě představy, podle které prosegment proreninu obsahuje „manipulační oblast“ vázající se na receptor, díky čemuž se prorenin může stát katalyticky aktivním

[36]. Tyto „peptidy manipulační oblasti“ (handle region peptides, HRP) napodobují „manipulační oblast“, a tak se kompetitivně váží na receptor, čímž zabraňují aktivaci proreninu zprostředkované receptorem a snižují aktivitu tkáňového RAS. Tuto představu podpořila zkušenost, že infuze HRP normalizovala zvýšený obsah angiotensinu II v ledvinách potkanů s diabetem [36] i obsah angiotensinu II v srdci spontánně hypertenzních potkanů náchylných ke vzniku cévních mozkových příhod, aniž by přitom ovlivnila krevní tlak [19]. Protein HRP však neovlivnil vazbu proreninu v buňkách hladkých svalů cév potkanů nadměrně exprimujících lidský (pro)reninový receptor ani tvorbu angiotensinu I v těchto buňkách navozenou proreninem, a to ani když byl použit v koncentraci 1  $\mu\text{mol/l}$ . Proto je HRP zřejmě buď poměrně slabým antagonistou, který pro vyvolání inhibičních účinků v buňkách hladkých svalů cév potkanů potřebuje koncentraci vyšší než 1  $\mu\text{mol/l}$ , nebo k účinkům spouštějícím ve snížení koncentrace angiotensinu *in vivo*, jež se u tohoto léku dříve uváděly [19,36], dochází jiným, dosud neznámým způsobem, na němž se nepodílí (pouze) (pro)reninový receptor.

### Signalizace (pro)reninového receptoru

Vazba (pro)reninu spouští aktivaci signální dráhy mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK) / extracelulárním signálem regulované kinázy (ERK) 1/2 [8]. Studie následující po tomto výchozím objevu potvrdily fosforylaci ERK 1/2 a prokázaly, že ji lze přičíst ERK a že podněcuje fosforylaci genu podobného Ets (Ets-like, *Elk*) [12\*,13,14\*\*,37]. Aktivace ERK 1/2 navíc vedla k nárůstu exprese genu kódujícího transformující růstový faktor  $\beta_1$  (transforming growth factor  $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ), k následnému zvýšení exprese genů kódujících profibrotické molekuly, jako jsou inhibitor aktivátoru plazminogenu 1, fibronektin a kolageny, a k indukci šíření mesangiálních buněk [12\*,13]. Dráha ERK 1/2 nepředstavuje jedinou signální dráhu spojenou s (pro)reninovým receptorem, protože tento receptor zřejmě aktivuje kaskádu MAPK p38 / proteinu teplotního šoku 27 [34,38] a dráhu fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) / p85 [35]. Je nutno uvést, že posledně uvedená dráha má za následek nukleární translokaci promyelocytického transkripčního faktoru s motivem „zinkových prstů“, což vede ke snížení exprese samotného (pro)reninového receptoru [35,39\*]. Jinými slovy, vysoká koncentrace (pro)reninu potlačuje expresi (pro)reninového receptoru, a zabraňuje tak jeho nadměrné aktivaci.

Výsledky získané ze studií prováděných *in vivo* s transgenními potkany nadměrně exprimujícími lidský (pro)reninový receptor jsou v souladu s představou (pro)reninem navozených účinků nezávislých na angiotensinu [40\*\*,41]. Lidský (pro)reninový receptor váže potkaní prorenin, ale neaktivuje jej [40\*\*], a proto potkaní prorenin vyvolává signalizaci pouze prostřednictvím lidského (pro)reninového receptoru. Plazmatická i tkáňová koncentrace angiotensinu u transgenních potkanů nadměrně exprimujících lidský (pro)reninový receptor skutečně zůstala nezměněna. Tato zvířata však vy-

kazovala zvýšenou koncentraci aldosteronu v krevní plazmě a cyklooxygenázy 2 v kůře ledvin. Kromě toho u nich ve věku od sedmi měsíců docházelo k rozvoji hypertenze, proteinurie a/nebo glomerulosklerózy. Glomeruloskleróza byla provázena zvýšenou fosforylací MAPK p42/p44 a expresí TGF- $\beta_1$ . Rozvoji glomerulosklerózy zabraňoval HRP [40\*\*].

V rozporu s těmito poznatky nedošlo k rozvoji glomerulosklerózy u transgenních potkanů s navoditelnou expresí proreninu, přestože u těchto potkanů byl po indukci zaznamenán 200násobný nárůst plazmatické koncentrace proreninu a byla u nich přítomna hypertenze [42\*]. HRP navíc neblokoval signalizaci v monocytech U937 navozenou (pro)reninem [14\*\*]. Byl rovněž neúčinný u dvojité transgenních potkanů exprimujících lidský renin i lidský angiotensinogen [43\*]. Proto stále není jasné, do jaké míry lze příznivé účinky HRP *in vivo* přičíst výhradně blokádě proreninu. Je možné, že účinnost HRP je omezena na zvířecí modely s vysokým poměrem prorenin/renin (jako např. u diabetu).

### Interakce s inhibitory reninu

V současnosti používané blokátory RAS [tj. inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) a blokátory receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II (ARB, tzv. sartany) působí v rámci systému RAS dále „po proudu“ (downstream) než tam, kde dochází k tvorbě angiotensinu I. Nedávno byly do klinické praxe zavedeny inhibitory reninu. Tyto léky působí přímo na začátku kaskády tvorby angiotensinu a vyvstává otázka, zda budou účinnější než dnes používané blokátory RAS. Podle prvních klinických výsledků získaných při použití aliskirenu, který je v současnosti jediným dostupným inhibitorem reninu, se lze domnívat, že tomu tak bude. Kromě zajištění optimální anti-hypertenzní léčby (včetně blokády receptoru AT<sub>1</sub>) u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a s nefropatií snižovalo podávání aliskirenu albuminurii [28\*\*] a zvyšovalo průtok krve ledvinami mnohem více než jakýkoli jiný blokátor RAS [44\*\*]. Pro vysvětlení těchto příznivých účinků je třeba předpokládat, že inhibitory reninu buď blokují RAS účinněji, nebo vyvolávají dodatečné nepředvídané účinky, například účinky spojené s (pro)reninovým receptorem.

Studie *in vitro* zatím neprokázaly, že by aliskiren inhiboval přímé účinky reninu/proreninu zprostředkované jejich receptorem. Aliskiren neovlivňoval vazbu reninu/proreninu na receptor ani jejich signální kaskádu spuštěnou aktivací receptoru [10\*,14\*\*,45\*], avšak blokoval tvorbu angiotensinu proreninem vázaným na receptor [10\*]. Inhibitory reninu navíc potlačují důsledky nárůstu koncentrace reninu, k němuž dochází v odpovědi na všechny typy blokátorů RAS. Tento nárůst koncentrace reninu vede v průběhu souběžné inhibice ACE a blokády receptorů AT<sub>1</sub> k tvorbě významného množství angiotensinu I, což umožňuje „únik“ angiotensinu II během inhibice ACE a stimulaci receptorů non-AT<sub>1</sub> během blokády receptorů AT<sub>1</sub> [46\*]. Pokračující přítomnost inhibitoru reninu během inhibice reninu však takové tvorbě

angiotensinu I zabraňuje [47], a proto zůstává koncentrace angiotensinu nízká [44\*\*]. Podstata účinnosti aliskirenu, zejména je-li podáván v kombinaci s maximálními dávkami jiných blokátorů RAS, tedy patrně spočívá především v tom, že inhibitory reninu umožňují účinnější blokádu RAS.

Blokátory RAS způsobují nejen zvýšení koncentrace reninu, ale i zvýšení koncentrace proreninu (byl v menším rozsahu) [48\*\*]. Největší nárůst koncentrace (pro)reninu byl dosud zaznamenán během léčby aliskirenem [49\*], buď proto, že tento lék zajišťuje účinnější blokádu RAS (a maximálně tak interferuje s negativní zpětnou vazbou mezi angiotensinem II a uvolňováním reninu), nebo proto, že vazba inhibitoru reninu na renin i prorenin zvyšuje jejich stabilitu, a prodlužuje tak jejich poločas *in vivo* [10\*]. Bylo by možno tvrdit, že takový nárůst by vedl ke zvýšené aktivaci (pro)reninového receptoru, čímž by potenciálně vyvolával nepříznivé účinky. V průběhu mnoha klinických studií s blokátory RAS však nebyly žádné škodlivé účinky zaznamenány. To může souviset s výše uvedeným snížením exprese (pro)reninového receptoru při vysoké koncentraci (pro)reninu [35,39\*]. Přesně podle tohoto mechanismu zpětné vazby byl u potkanů s diabetem, jimž byl podáván aliskiren, skutečně zjištěn pokles exprese (pro)reninového receptoru [45\*].

### Závěr: jaký je význam (pro)reninového receptoru z biologického hlediska?

Význam (pro)reninového receptoru z biologického hlediska zůstává sporný. Lidské (pro)reninové receptory přednostně váží prorenin, což nasvědčuje tomu, že prekursor reninu je endogenním agonistou tohoto receptoru. Ačkoli vazba proreninu vedla k tvorbě angiotensinu I, jednalo se o vazbu s nízkou afinitou. Proto se koncentrace proreninu potřebná k tvorbě angiotensinu závislé na (pro)reninovém receptoru pravděpodobně vyskytuje pouze ve tkáních, které syntetizují prorenin lokálně, například v ledvinách a nadledvinách. To by mohlo vysvětlovat, proč u potkanů snižoval HRP *in vivo* koncentraci angiotensinu II v ledvinách, nikoli však v oběhu [36], a proč nadměrná exprese lidského (pro)reninového receptoru vedla k rozvoji glomerulosklerózy a ke zvýšení koncentrace aldosteronu [16,40\*\*,50].

Dráha proreninu / (pro)reninového receptoru / MAPK může konečně osvětlit úlohu „neaktivního“ prekursoru reninu. To má význam zvláště u diabetu provázaného mikrovaskulárními komplikacemi – vzhledem k vysoké koncentraci proreninu (a nízké koncentraci reninu) zaznamenané u tohoto onemocnění. Je třeba teprve zjistit, proč nejdříve dochází ke zvýšení koncentrace proreninu a zda má u lidí, stejně jako u potkanů [25\*\*], původ ve sběrném kanálku. Prorenin spolu s (pro)reninovým receptorem by mohly být oním „chybějícím článkem“ vysvětlujícím vysokou aktivitu tkáňového RAS a nízkou aktivitu plazmatického RAS u diabetu.

Inhibitory reninu účinně blokují veškerou tvorbu angiotensinu I proreninem vázaným na receptor [10\*], což by mohlo vysvětlovat, proč vykazují účinky nad rámec optimální léčby „klasickými“ blokátory RAS, jako jsou inhibi-

tory ACE a blokátory receptoru AT<sub>1</sub>. Inhibitory reninu neinterferují s přímými, na angiotensinu nezávislými účinky proreninu zprostředkovanými (pro)reninovým receptorem, mohou však nepřímo vést ke snížení exprese receptoru. Bylo by možno očekávat, že blokátory (pro)reninových receptorů budou mít v porovnání s inhibitory reninu širší spektrum účinků – mohly by například vyvolávat (další) pokles aktivity MAPK a koncentrace TGF-β<sub>1</sub>. Ačkoli první výsledky dosažené při použití těchto blokátorů, zejména u zvířat s diabetem, vypadají opravdu slibně [19,36,40\*\*], absence účinku HRP, zaznamenaná dalšími odborníky [14\*\*,43\*], nasvědčuje tomu, že je třeba pokračovat ve výzkumu a/nebo vyvinout dokonalejší blokátory. V současné době nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se těchto léků. Teprve až budou takové údaje k dispozici, bude možné vyvodit jednoznačné závěry ohledně významu (pro)reninového receptoru z biologického hlediska.

### Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- \*\* = mimořádně významné.

1. Danser AHJ. Local renin-angiotensin systems: the unanswered questions. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:759–768.
2. van Kesteren CAM, Saris JJ, Dekkers DHW, *et al.* Cultured neonatal rat cardiac myocytes and fibroblasts do not synthesize renin or angiotensinogen: evidence for stretch-induced cardiomyocyte hypertrophy independent of angiotensin II. *Cardiovasc Res* 1999;43:148–156.
3. van den Eijnden MMED, de Bruin RJA, de Wit E, *et al.* Transendothelial transport of renin-angiotensin system components. *J Hypertens* 2002;20:2029–2037.
4. de Lannoy LM, Danser AHJ, van Kats JP, *et al.* Renin-angiotensin system components in the interstitial fluid of the isolated perfused rat heart. Local production of angiotensin I. *Hypertension* 1997;29:1240–1251.
5. Admiraal PJJ, van Kesteren CAM, Danser AHJ, *et al.* Uptake and proteolytic activation of prorenin by cultured human endothelial cells. *J Hypertens* 1999;17:621–629.
6. Danser AHJ, Derckx FHM, Schalekamp MADH, *et al.* Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in humans. *J Hypertens* 1998;16:853–862.
7. Lenz T, Sealey JE, Maack T, *et al.* Half-life, hemodynamic, renal, and hormonal effects of prorenin in cynomolgus monkeys. *Am J Physiol* 1991;260:R804–810.
8. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, *et al.* Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002;109:1417–1427.
9. Batenburg WW, Krop M, Garrelts IM, *et al.* Prorenin is the endogenous agonist of the (pro)renin receptor. Binding kinetics of renin and prorenin in rat vascular smooth muscle cells overexpressing the human (pro)renin receptor. *J Hypertens* 2007;25:2441–2453.
- Studie dokazuje, že (pro)reninový receptor přednostně váže prorenin a že tato vazba proreninu umožňuje tvorbu angiotensinu I.
10. Batenburg WW, de Bruin RJA, van Gool JMG, *et al.* Aliskiren-binding increases the half life of renin and prorenin in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1151–1157.
- Studie ukazuje, že vazba aliskirenu na renin nebo prorenin pozměňuje jejich metabolický osud.
11. Nabi AHMN, Kageshima A, Uddin MN, *et al.* Binding properties of rat prorenin and renin to the recombinant rat renin/prorenin receptor prepared by a baculovirus expression system. *Int J Mol Med* 2006;18:483–488.
12. Huang Y, Noble NA, Zhang J, *et al.* Renin-stimulated TGF-beta1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int* 2007;72:45–52.
- Studie přináší detailní pohled na signalizaci v mesangálních buňkách navozenou reninem.
13. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, *et al.* Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006;69:105–113.
14. Feldt S, Batenburg WW, Mazak I, *et al.* Prorenin and renin-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. *Hypertension* 2008;51:682–688.
- Studie přesvědčivě dokládá, že aliskiren ani „peptid manipulační oblast“ (HRP) neinterferují se signalizací v monocitech navozenou (pro)reninem.

15. Ludwig J, Kerscher S, Brandt U, *et al.* Identification and characterization of a novel 9.2-kDa membrane sector-associated protein of vacuolar proton-ATPase from chromaffin granules. *J Biol Chem* 1998;273:10939–10947.
16. Burcklé C, Bader M. Prorenin and its ancient receptor. *Hypertension* 2006;48:549–551.
17. Amsteram A, Nissen RM, Sun Z, *et al.* Identification of 315 genes essential for early zebrafish development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:12792–12797.
18. Bader M. The second life of the (pro)renin receptor. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2007;8:205–208.
19. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, *et al.* Nonproteolytic activation of prorenin contributes to development of cardiac fibrosis in genetic hypertension. *Hypertension* 2006;47:894–900.
20. Krebs C, Hamming I, Sadaghiani S, *et al.* Antihypertensive therapy upregulates renin and (pro)renin receptor in the clipped kidney of Goldblatt hypertensive rats. *Kidney Int* 2007;72:725–730.
  - Studie proniká do podstaty průběhu regulace (pro)reninového receptoru v patologických podmínkách.
21. Krop M, Danser AHJ. Circulating versus tissue renin-angiotensin system: on the origin of (pro)renin. *Curr Hyp Rep* 2008;10:112–118.
  - Komplexní přehled tkání, v nichž se tvoří prorenin.
22. Krop M, de Bruyn JHB, Derckx FHM, *et al.* Renin and prorenin disappearance in humans postnephrectomy: evidence for binding? *Front Biosci* 2008;13:3931–3939.
  - Studie dokládá, že prorenin lze zjišťovat i u osob po nefrektomii.
23. Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, *et al.* Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 1985;312:1412–1417.
24. Deinum J, Ronn B, Mathiesen E, *et al.* Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1006–1010.
25. Kang JJ, Toma I, Sipes A, *et al.* The collecting duct is the major source of prorenin in diabetes. *Hypertension* 2008;51:1597–1604.
  - V této studii byla poprvé vyslovena domněnka, že při diabetu představuje sběrný kanálek zdroj zvýšené koncentrace proreninu.
26. Prieto-Carrasquero MC, Harrison-Bernard LM, Kobori H, *et al.* Enhancement of collecting duct renin in angiotensin II-dependent hypertensive rats. *Hypertension* 2004;44:223–229.
27. Stankovic AR, Fisher NDL, Hollenberg NK. Prorenin and angiotensin-dependent renal vasoconstriction in type 1 and type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3293–3299.
28. Parving HH, Persson F, Lewis JB, *et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.
  - Velmi důležitá klinická studie prokazující přínos přidání aliskirenu k maximálním dávkám losartanu u pacientů s hypertenzí, diabetem a albuminurií.
29. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
30. Gilbert RE, Krum H, Wilkinson-Berka J, *et al.* The renin-angiotensin system and the long-term complications of diabetes: pathophysiological and therapeutic considerations. *Diabet Med* 2003;20:607–621.
31. Danser AHJ, Deinum J. Renin, prorenin and the putative (pro)renin receptor. *Hypertension* 2005;46:1069–1076.
32. Véniant M, Ménard J, Bruneval P, *et al.* Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver. *J Clin Invest* 1996;98:1966–1970.
33. Prescott G, Silversides DW, Reudelhuber TL. Tissue activity of circulating prorenin. *Am J Hypertens* 2002;15:280–285.
34. Saris JJ, 't Hoen PAC, Garredts IM, *et al.* Prorenin induces intracellular signalling in cardiomyocytes independently of angiotensin II. *Hypertension* 2006;48:564–571.
35. Scheffe JH, Menk M, Reinemund J, *et al.* A novel signal transduction cascade involving direct physical interaction of the renin/prorenin receptor with the transcription factor promyelocytic zinc finger protein. *Circ Res* 2006;99:1355–1366.
36. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, *et al.* Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the “handle” region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004;114:1128–1135.
37. Sakoda M, Ichihara A, Kaneshiro Y, *et al.* (Pro)renin receptor-mediated activation of mitogen-activated protein kinases in human vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res* 2007;30:1139–1146.
38. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, *et al.* Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1950–1961.
39. Scheffe JH, Neumann C, Goebel M, *et al.* Prorenin engages the (pro)renin receptor like renin and both ligand activities are unopposed by aliskiren. *J Hypertens* 2008;26:1787–1794.
  - Studie prokazuje, že vysoká koncentrace proreninu vede ke snížení exprese (pro)reninového receptoru.
40. Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, *et al.* Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1789–1795.
  - Studie dokládá, že u transgenických potkanů exprimujících lidský (pro)reninový receptor blokuje „peptid manipulační oblasti“ (HRP) rozvoj glomerulosklerózy a proteinurie a aktivaci MAPK.
41. Burcklé CA, Danser AHJ, Müller DN, *et al.* Elevated blood pressure and heart rate in human renin receptor transgenic rats. *Hypertension* 2006;47:552–556.
42. Peters B, Grisk O, Becher B, *et al.* Dose-dependent titration of prorenin and blood pressure in Cyp1a1ren-2 transgenic rats: absence of prorenin-induced glomerulosclerosis. *J Hypertens* 2008;26:102–109.
  - Studie prokazuje, že 200násobný nárůst plazmatické koncentrace proreninu nevede k rozvoji glomerulosklerózy, ale vyvolává hypertenzi.
43. Feldt S, Maschke U, Dechend R, *et al.* The putative (pro)renin receptor blocker HRP fails to prevent (pro)renin signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:743–748.
  - Studie prokazuje, že „peptid manipulační oblasti“ (HRP) není u transgenického modelu „vysoká koncentrace reninu/vysoká koncentrace proreninu“ účinný.
44. Fisher NDL, Danser AHJ, Nussberger J, *et al.* Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008;117:3199–3205.
  - Důležitá klinická studie dokládající dosud nezaznamenané odpovědi ledvinné tkáně na podávání inhibitoru reninu.
45. Feldman D, Jin L, Xuan H, *et al.* Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mREN-2)-27 rats. *Hypertension* 2008;52:130–136.
  - Studie svědčí o tom, že léčba inhibitory reninu může vést ke snížení exprese (pro)reninového receptoru.
46. Danser AHJ. Novel drugs targeting hypertension: renin inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50:105–111.
  - Komplexní přehledový článek o mechanismu působení inhibitorů reninu.
47. Danser AHJ, Charney A, Feldman DL, *et al.* The renin rise with aliskiren: it's simply stoichiometry. *Hypertension* 2008;51:e27–e28.
48. Schalekamp MADH, Derckx FHM, Deinum J, *et al.* Newly developed renin and prorenin assays and the clinical evaluation of renin inhibitors. *J Hypertens* 2008;26:928–937.
  - Popis všech nových poznatků v oblasti laboratorních vyšetření reninu/proreninu, zaměřující se zvláště na artefakty spojené s léčbou inhibitory reninu.
49. Sealey JE, Laragh JH. Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens* 2007;20:587–597.
  - Přehledový článek nastolující otázku potenciálně škodlivých účinků aliskirenu zprostředkovaných zvýšenou koncentrací reninu.
50. Kaneshiro Y, Ichihara A, Takemitsu T, *et al.* Increased expression of cyclooxygenase-2 in the renal cortex of human prorenin receptor gene-transgenic rats. *Kidney Int* 2006;70:641–646.

# Nové látky k léčbě diabetické nefropatie

Basil O. Burney, Rigas G. Kalaitzidis a George L. Bakris

Hypertensive Diseases Unit, Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois, USA

Adresa pro korespondenci: George L. Bakris, MD, University of Chicago School of Medicine, 5841 S. Maryland Avenue, MC 1027, Rm. P-328, Chicago, IL 60637, USA  
E-mail: gbakris@gmail.com

Novel therapies of diabetic nephropathy  
**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2009;18:107–111  
© 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

## Účel přehledu

Mezi dnes používané léčebné postupy prokazatelně zpomalující progresi diabetické nefropatie patří blokáda systému renin–angiotensin (renin–angiotensin system, RAS) prostřednictvím inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu nebo blokátorů receptorů pro angiotensin. Díky stále dokonalejšímu poznání patofyziologie diabetické nefropatie se pozvolna začínají objevovat novější látky k léčbě tohoto onemocnění.

## Nové poznatky

Účinnost inhibitoru reninu aliskirenu při snižování albuminurie jako ukazatele progresu nefropatie dokládají studie prováděné u zvířat a jediná klinická studie. Na základě výsledků studií prováděných u zvířat se jako slibné nové látky pro léčbu nefropatie ukázaly i inhibitor pokročilé glykace pyridoxamin a inhibitor proteinkinázy C ruboxistaurin. Výsledky klinických studií však nebyly příliš uspokojivé. Glykosaminoglykan sulodoxid způsobuje pokles proteinurie patrně tím, že obnovuje již redukováné glykoproteiny přítomné v glomerulární bazální membráně. Ačkoli podobně jako jiné látky vypadal sulodoxid ve studiích se zvířaty slibně, v rozsáhlé multicentrické klinické studii (SUN-Micro-Trial) se při jeho podávání nepodařilo prokázat pokles albuminurie.

## Souhrn

Tento přehledový článek nabízí souhrn nových látek určených ke zpomalení progresu diabetické nefropatie. Na základě závěrů malých klinických studií lze aliskiren hodnotit jako slibný; očekáváme však výsledky multicentrické mezinárodní studie ALTITUDE, jež by měly být k dispozici zhruba v roce 2012. Kdybychom vycházeli pouze z výsledků studií, mohl by být při dalším zkoumání nadějný i pyridoxamin, ovšem ani to není jisté.

## Klíčová slova

diabetes, ledviny, mikroalbuminurie, nefropatie, proteinurie, renální

## Úvod

Pokročilá diabetická nefropatie představuje celosvětově hlavní příčinu rozvoje glomerulosklerózy a terminálního selhání ledvin [1]. Cílem léčby pokročilé nefropatie je snížit albuminurii nejméně o 30 % [2\*]. První klinická známka nefropatie spočívá v překročení hranice mezi mikroalbuminurií (definovanou únikem albuminu v množství > 30 mg/den) a makroalbuminurií (> 300 mg/den) směrem vzhůru. Řada klinických studií prokázala zpomalení poklesu funkce ledvin při použití blokátorů systému renin–angiotensin–aldosteron (renin–angiotensin–aldosterone system, RAAS) v kombinaci s diuretiky a blokátory kalciových kanálů [3].

## Patofyziologie diabetické nefropatie

Díky pokroku v poznání patofyziologie diabetické nefropatie byly stanoveny nové cíle její léčby, například ovlivnění konečných produktů pokročilé glykace a náboje na membráně [4\*\*]. Časnou hemodynamickou abnormalitu, která

však sama o sobě nepředpovídá rozvoj nefropatie, představuje glomerulární hyperfiltrace spojená s intraglomerulární hypertenzí [5]. K faktorům odpovědným za rozvoj intraglomerulární hypertenze se řadí aktivace různých vazomotorických systémů, jako jsou RAAS a endotelinový systém. V odpovědi na jejich aktivaci dochází k sekreci profibrotických cytokinů, jako je transformační růstový faktor  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), a k dalším hemodynamickým změnám, mezi něž se řadí zvýšený systémový a intraglomerulární tlak [4\*\*]. Postižení metabolických drah se projevuje perzistentní hyperglykemií vedoucí k neenzymatické glykosylaci, zvýšenou aktivitou proteinkinázy C (PKC) a uplatněním abnormální polyolové cesty metabolismu glukózy [4\*\*]. V rozvoji diabetické nefropatie hrají významnou úlohu také oxidační stres [6] a zvýšená sekrece cytokinů, růstových faktorů, metaloproteináz a dalších látek zánětlivými buňkami [7\*\*,8].

Na blokádu některých z výše uvedených mechanismů s cílem zpomalit progresi nefropatie se zaměřuje řada no-

vých studií. Ve studiích se posuzují účinky blokády různých drah a hledá se odpověď na otázku, zda ve vztahu k účinkům již zajištěné blokády RAAS působí přídatně. Výsledky uvedených studií jsou shrnuty v následujících částech této práce.

## Sulodexid

Sulodexid je perorálně podávaná látka, tvořená vysoce purifikovanou směsí glykosaminoglykanů. Obsahuje 80 % středněmolekulárního heparinsulfátu a 20 % dermatansulfátu a z hlediska léčby diabetiků je nejvíce prozkoumaným glykosaminoglykanem [9–11]. Co se týče chemického složení, velmi se podobá heparinu, ovšem při perorálním podávání nemá antikoagulační účinky. Sulodexid by potenciálně mohl najít uplatnění v léčbě diabetické nefropatie, neboť různé studie prokázaly při podávání glykosaminoglykanů pokles exkrece albuminu do moči [12–14].

Fyziologie sulodexidem zprostředkované nefroprotektce u diabetické nefropatie není přesně známa, bylo však popsáno několik mechanismů. Bylo prokázáno, že sulodexid *in vitro* inhibuje aktivitu heparinázy HPR-1 [15]. HPR-1, jejíž exprese při vysoké koncentraci glukózy stoupá, odpovídá za snižování obsahu proteoglykanů v glomerulární bazální membráně (GBM) způsobené degradací heparinsulfátových proteoglykanů. Vzhledem k tomu, že sulodexid představuje směs glykosaminoglykanů, napomáhá obnovovat glomerulární glykoproteiny přítomné v GBM a mesangiu. Jiný mechanismus spočívá v obnově záporného náboje heparinsulfátu na GBM působením sulodexidu a jemu příbuzných sloučenin. A konečně sulodexid potlačuje nadměrnou expresi TGF- $\beta_1$  navozenou vysokou koncentrací glukózy, která je odpovědná za zvýšenou expresi mesangiální matrix a kolagenů [16].

Účinnost sulodexidu u diabetu byla posuzována ve studii DiNAS [17], randomizované dvojité slepé placebem kontrolované studii. Bylo do ní bylo zařazeno 223 pacientů s mikroalbuminurií a makroalbuminurií, kteří měli diabetes 1. nebo 2. typu a jejichž krevní tlak byl stabilní. Pacienti byli randomizováni do skupin s podáváním sulodexidu v dávce 50, 100 či 200 mg/den nebo placebo po dobu čtyř měsíců se čtyřměsíční dobou sledování po vysazení léku. Po čtyřech měsících léčby sulodexidem došlo v porovnání s placebovou skupinou k poklesu albuminurie o 30 % (dávka 50 mg/den), 49 % (100 mg/den) a o 74 % (200 mg/den). Čtyři měsíce po vysazení hodnocené látky zůstala albuminurie u pacientů randomizovaných k podávání sulodexidu v dávce 200 mg/den o 69 % nižší než u pacientů randomizovaných k užívání placebo. Mezi dalšími (dvěma) skupinami a placebovou skupinou neexistovaly s tímto časovým odstupem žádné statistické rozdíly v poklesu albuminurie. Tato přetrvávající odpověď nasvědčovala tomu, že při léčbě sulodexidem došlo k určitým anatomickým nebo strukturálním změnám. Sulodexid byl dobře snášen a v této studii nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky.

Do nedávno provedené pilotní studie bylo zařazeno 149 pacientů s diabetem 2. typu a mikroalbuminurií, definovanou poměrem albumin/kreatinin (albumin/creatinine ratio, ACR) v rozmezí od 20 do 300 mg/g kreatininu. Tito pacienti byli randomizováni k podávání sulodexidu v dávce 200 nebo 400 mg nebo k podávání placebo. Primárním hodnoceným parametrem po šesti měsících od vstupu do studie bylo 50% snížení ACR nebo návrat k normoalbuminurii. Toho bylo dosaženo v 33,3 % (200 mg), 18,4 % (400 mg) a 15,4 % (placebo) případů [18\*\*]. Vzhledem k příznivým výsledkům těchto menších studií byla navržena větší studie zaměřená na vztah mezi sulodexidem a mikroalbuminurií (sulodexide microalbuminuria trial, SUN-Micro-Trial) [19], v níž byly posuzovány účinky sulodexidu u diabetické nefropatie. Jednalo se randomizovanou dvojité slepou placebem kontrolovanou studii, do níž bylo zařazeno 1 000 pacientů s diabetem a perzistentní mikroalbuminurií, kteří byli již v době vstupu do studie léčeni maximálními dávkami blokátorů RAAS. Primárním hodnoceným parametrem byl pokles koncentrace albuminu v moči, tohoto cíle však nebylo dosaženo. Vzhledem k tomu, že se v uvedené studii nepodařilo pokles albuminurie u diabetické nefropatie prokázat, byla zrušena další, již plánovaná studie 4. fáze s názvem SUN-Macro-Trial. Ve studii s dostatečnou statistickou silou se tak nepodařilo prokázat účinnost slibného léku hodnoceného v rané fázi vývoje z hlediska změn v ukazateli progresu nefropatie, jímž je mikroalbuminurie.

## Ruboxistaurin

Další klíčovou metabolickou dráhou podílející se na patogenezi diabetické nefropatie je nadměrná exprese PKC. PKC je rodina nejméně 12 izoform, které hrají důležitou úlohu v převodu signálů. PKC je aktivována v odpovědi na diacylglycerol, jehož koncentrace je při hyperglykémii zvýšena [4\*\*]. Aktivovaná PKC způsobuje poškození ledvin řadou mechanismů včetně tvorby oxidantů prostřednictvím aktivace NADPH-oxidázy vedoucí k oxidačnímu stresu [20] a signalizace TGF- $\beta$  za účelem indukce vytvoření extracelulární matrix [21]. Ruboxistaurin (RBX) je perorálně podávaný inhibitor PKC- $\beta$  a studie provedené u zvířat prokázaly, že normalizuje glomerulární hyperfiltraci, snižuje tvorbu proteinů extracelulární matrix a koncentraci TGF- $\beta_1$  a v konečném důsledku zmírňuje albuminurii [22].

Účastníci nedávno provedené pilotní studie, do níž bylo zařazeno 123 pacientů s diabetickou nefropatií a makroalbuminurií, byli randomizováni k podávání RBX v dávce 32 mg/den nebo placebo po dobu jednoho roku [23]. Pacienti v obou větvích po celou dobu trvání studie nadále užívali inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (angiotensin-converting enzyme, ACE) nebo blokátory receptorů pro angiotensin (angiotensin receptor blockers, ARB). Primárním hodnoceným parametrem studie bylo snížení vylučování albuminu močí. Po jednom roce byl u pacientů léčených RBX zaznamenán 24% pokles albuminurie oproti pacientům v placebové skupině. K tomuto poklesu albumi-

nurie došlo již po jednom měsíci od zahájení léčby. Ve skupině užívající RBX byla funkce ledvin posuzována na základě vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) stabilní, zatímco v placebové skupině byl zaznamenán pokles eGFR. Tato studie však vykazovala určité nedostatky. Neměla dostatečnou statistickou sílu na to, aby v ní bylo možno zjistit významné rozdíly v poměru albumin/kreatinin a v hodnotě eGFR. Další nedostatky této studie, které dále zpochybňovaly spolehlivost závěrů ohledně bezpečnosti podávání RBX, spočívaly v malém počtu zařazených jedinců a v omezené délce sledování pacientů.

Bylo rovněž zjištěno, že RBX u pacientů se středně závažnou až závažnou diabetickou retinopatií po třech letech snížil ztrátu zraku o 40 % v porovnání s pacienty léčenými placebem [24,25]. Tato skutečnost byla zjištěna ve studii PKC-DRS2 (PKC Diabetic Retinopathy Study 2). V téže studii však autoři studie uváděli nežádoucí příhody spočívající ve výskytu „diabetické nefropatie“ častěji u pacientů, jimž byl podáván RBX, než u pacientů užívajících placebo [ $n = 7$  (2 %) oproti  $n = 0$ ;  $p = 0,015$ ]. V nedávno provedeném dlouhodobém rozsáhlém souhrnném hodnocení tří studií týkajících se diabetické retinopatie byly porovnávány účinky RBX a placebo na funkci ledvin [26\*\*]. Výsledky ukazují, že mezi placebem a aktivní léčbou neexistovaly rozdíly ve výskytu zvýšeného vylučování albuminu močí, v hodnotě eGFR ani v hodnocených parametrech týkajících se ledvin. Nedávno provedená analýza bezpečnosti léku [27] zahrnující pacienty z různých studií s RBX nepotvrdila zvýšený výskyt diabetické nefropatie, uváděný autory studie PKC-DRS2. Vzhledem k těmto nejednoznačným výsledkům z různých malých klinických studií zaměřených na léčbu pomocí RBX je třeba provést rozsáhlou randomizovanou prospektivní studii, která se bude zabývat přínosem a bezpečností léčby pomocí RBX u pacientů s diabetickou nefropatií. Kvůli výsledkům studie týkající se retinopatie bohužel americký Úřad pro kontrolu potravin a léků (Food and Drug Administration, FDA) požadoval další hodnocení a neschválil tento lék pro léčbu retinopatie, v důsledku čehož farmaceutická společnost produkt dále nevyvíjela.

## Pyridoxamin

Stále přibývá důkazů podporujících představu, že konečné produkty pokročilé glykace (advanced glycation end products, AGE) se podílejí na patogenezi diabetické nefropatie a jiných komplikací diabetu [28]. U diabetu jsou AGE tvořeny modifikací aminoskupin proteinů působením glukózy. Ke zvýšené tvorbě AGE dochází nejen nárůstem koncentrace oxidativního substrátu, jakým je u diabetu glukóza, ale i nárůstem koncentrace reaktivních karbonylových sloučenin a reaktivních forem kyslíku. Tato významná úloha AGE v patofyziologii diabetického onemocnění ledvin vedla k vývoji různých sloučenin včetně pimagedinu, hodnoceného v klinické studii a považovaného za účinnou látku, s nímž však byly spojeny problémy ohledně bezpečnosti [29], a později aktivního inhibitoru AGE pyridoxaminu

[30]. I když dosud není přesně známo, jak pyridoxamin působí, je pravděpodobné, že se tak děje třemi různými mechanismy: inhibicí rozkladu glykovaných proteinů (Amadoriho produktů), snižováním toxických účinků reaktivních forem kyslíku a „zametáním“ (scavenging) reaktivních karbonylových sloučenin [30].

Pyridoxamin byl rozsáhle zkoumán v modelech s potkaný. U dvou předchozích modelů diabetu 1. a 2. typu u potkanů zachovával pyridoxamin funkci ledvin [30–32]. Bezpečností a účinností pyridoxaminu se zabývala studie 2. fáze PYR-206. Celkem 128 pacientů s diabetickou nefropatií dostávalo po dobu šesti měsíců 50 mg pyridoxaminu nebo placebo [33\*\*]. Do jiné podobné studie 2. fáze – PYR-205/207 – bylo zařazeno 84 pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu [33\*\*]. V rámci těchto studií byli pacienti randomizováni k užívání 250 mg pyridoxaminu nebo placebo v kombinaci se standardní metodou léčby diabetické nefropatie. Vzhledem k podobnosti obou studií byly publikovány souhrnné soubory získaných údajů [33\*\*]. U skupiny pacientů, jimž byl podáván pyridoxamin, byl tímto způsobem zjištěn pokles výchozí sérové koncentrace kreatininu o 48 % oproti placebové skupině. U skupiny pacientů léčených pyridoxaminem rovněž došlo k poklesu vylučování TGF- $\beta$  močí oproti výchozímu stavu. U žádné ze skupin (tj. ani u skupiny s pyridoxaminem, ani u placebové skupiny) nebyla zaznamenána změna vylučování albuminu močí. Navíc ani u jedné ze skupin nedošlo ke změně vylučování albuminu močí v porovnání se stavem na začátku studie.

Výsledky této integrované studie svědčily o příznivých účincích pyridoxaminu ve smyslu zpomalení progresu diabetického onemocnění ledvin, čemuž u skupiny léčené pyridoxaminem odpovídalo zlepšení sérové koncentrace kreatininu oproti výchozímu stavu. Tyto studie 2. fáze dokazují, že pyridoxamin je pacienty dobře snášen a že má u pacientů s diabetickou nefropatií příznivý dopad na zachování funkce ledvin. Při interpretaci výsledků těchto malých studií je však třeba opatrnosti a k posouzení skutečného přínosu, pokud nějaký vůbec existuje, je třeba provést rozsáhlou studii podobnou té, která se týkala sulodexidu.

## Aliskiren

Aliskiren je velmi silný a v perorální formě účinný inhibitor reninu. Je odpovědný za inhibici reninu a tím i za snižování koncentrace angiotensinu I, angiotensinu II i aldosteronu. Aliskiren rovněž významně snižuje expresi TGF- $\beta$ , tedy proteinu, jenž spolu s angiotensinem II hraje významnou úlohu v progresi fibrózy ledvin u diabetické nefropatie [4\*\*]. Antihypertenzní účinky aliskirenu jsou zřejmé a v roce 2007 byl tento lék schválen pro léčbu hypertenze [34]. Při použití v kombinaci s dalšími antihypertenzivy byly navíc prokázány jeho přídavné antihypertenzní účinky [35\*].

U transgenních potkanů s geny kódujícími lidský renin a angiotensin zmírňuje aliskiren albuminurii, snižuje krevní tlak a normalizuje sérovou koncentraci kreatininu [36]. U jiného modelu snižoval aliskiren krevní tlak potkanů ve stej-

ném rozsahu jako perindopril, ovšem rozvoj tubulointerstiální fibrózy tlumil výrazněji, což je u diabetické nefropatie velmi důležitá okolnost [37\*]. Aliskiren rovněž snižoval albuminurii a glomerulosklerózu na úroveň podobnou té, již bylo dosaženo při užívání perindoprilu [37\*]. Feldman a spol. [38] učinili u jiného modelu s potkany podobná zjištění, pokud se týče snižování krevního tlaku a albuminurie i potlačení exprese TGF- $\beta$ .

V malé studii byl 15 diabetikům podáván aliskiren v dávce 300 mg [39]. V této studii došlo během 2–4 dnů ke snížení poměru albumin/kreatinin v moči (urinary albumin-creatinine ratio, UACR) o 17 % a po 28 dnech o 44 %. Odpovídajícím způsobem se snížil i krevní tlak. Tento zajímavý poznatek byl nedávno důkladně ověřován ve studii AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes), hodnotící dvojitou blokádu systému RAAS [40\*\*]. Jednalo se randomizovanou dvojitě slepou studii, do níž bylo zařazeno 599 pacientů. Účastníci studie absolvovali tříměsíční otevřenou fázi, v níž jim byly vysazeny všechny dříve užívané léky interferující s účinky RAAS s výjimkou beta-blokátorů. Léčba byla zahájena podáváním losartanu v dávce 100 mg všem účastníkům a poté byli pacienti randomizováni k podávání buď aliskirenu v dávce 150 mg po dobu tří měsíců s postupným zvyšováním dávky na 300 mg po dobu dalších tří měsíců, nebo placebo po celkovou dobu šesti měsíců. Primárním hodnoceným parametrem studie bylo snížení poměru albumin/kreatinin v moči. Ve skupině s aliskirenem bylo v porovnání s placebovou skupinou zaznamenáno 20% snížení poměru albumin/kreatinin v moči a zhruba u dvojnásobného počtu pacientů došlo k více než 50% poklesu albuminurie.

Výsledky těchto studií prováděných u zvířat a u lidí jsou velmi slibné a rovněž jsou očekávány výsledky rozsáhlé studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints), hodnotící výsledné klinické ukazatele u diabetické nefropatie [41]. Tato rozsáhlá randomizovaná placebem kontrolovaná studie porovnává účinky podávání aliskirenu v dávce 300 mg/den a účinky podávání placebo při klasické léčbě pacientů s diabetem 2. typu s vysokým rizikem mortality a morbidit z kardiovaskulárních a renálních příčin. Souhrnným primárním hodnoceným parametrem této studie bude zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, terminální selhání ledvin, úmrtí v souvislosti s kardiovaskulárním onemocněním, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda.

## Závěr

V současnosti uznávané metody léčby diabetické nefropatie vždy zahrnují snižování krevního tlaku na základě blokády RAAS pomocí inhibitorů ACE a ARB. Během posledních deseti let se objevily nové zajímavé látky zkoušené v souvislosti s různými patofyziologickými mechanismy diabetické nefropatie. Tyto nové látky byly zaměřeny na specifické mechanismy patogeneze diabetického onemocnění ledvin. Pokud se týče novějších léků, existují spolehlivé důkazy podpo-

rující inhibici reninu; údaje týkající se výsledných klinických ukazatelů jsou však teprve očekávány. U žádné z dalších nových látek se dosud nepodařilo jednoznačně prokázat přínos; v případě pyridoxaminu je třeba provést další studie. Společnost American Society of Hypertension na základě dostupných údajů získaných v klinických studiích nedávno zveřejnila aktualizované paradigma přístupu k pacientům s diabetickou nefropatií [42\*\*].

## Odkazy a doporučená literatura

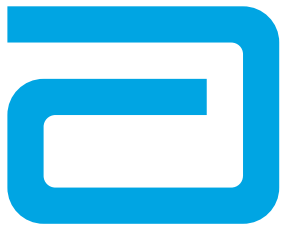
Zvláště významné práce zveřejněné během roku přípravy tohoto přehledového článku jsou označeny takto:

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Rossing P. Diabetic nephropathy: worldwide epidemic and effects of current treatment on natural history. *Curr Diab Rep* 2006;6:479–483.
2. Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2007;49:12–26.
  - Komplexní přehled antihypertenziv korigujících změny proteinurie v souvislosti s progresí onemocnění ledvin.
3. Khosla N, Bakris G. Lessons learned from recent hypertension trials about kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:229–235.
4. Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:444–452.
- Přehledový článek o mechanismech cytokinů a hormonů podílejících se na rozvoji diabetické nefropatie.
5. Forbes JM, Fukami K, Cooper ME. Diabetic nephropathy: where hemodynamics meets metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:69–84.
6. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Mechanisms of disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:216–226.
7. Ichinose K, Kawasaki E, Eguchi K. Recent advancement of understanding pathogenesis of type 1 diabetes and potential relevance to diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27:554–564.
- Přehledový článek hodnotící imunitní, zánětlivé a hormonální faktory přispívající k rozvoji nefropatie.
8. Raptis AE, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 (Suppl 2):S424–S437.
9. Achour A, Kacem M, Dibej K, *et al.* One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2005;18:568–574.
10. Dedov I, Shestakova M, Vorontzov A, Palazzini E. A randomized, controlled study of sulodexide therapy for the treatment of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2295–2300.
11. Solini A, Vergnani L, Ricci F, Crepaldi G. Glycosaminoglycans delay the progression of nephropathy in NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:819–823.
12. Myrup B, Hansen PM, Jensen T, *et al.* Effect of low-dose heparin on urinary albumin excretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1995;345:421–422.
13. Skřha J, Perusicova J, Pontuch P, Oksa A. Glycosaminoglycan sulodexide decreases albuminuria in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;38:25–31.
14. Sorrenti G, Grimaldi M, Canova N, *et al.* Glycosaminoglycans as a possible tool for micro- and macroalbuminuria in diabetic patients. A pilot study. *J Int Med Res* 1997;25:81–86.
15. Maxhimer JB, Somenek M, Rao G, *et al.* Heparanase-1 gene expression and regulation by high glucose in renal epithelial cells: a potential role in the pathogenesis of proteinuria in diabetic patients. *Diabetes* 2005;54:2172–2178.
16. Ceol M, Gambaro G, Sauer U, *et al.* Glycosaminoglycan therapy prevents TGF- $\beta$ 1 overexpression and pathologic changes in renal tissue of long-term diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2324–2336.
17. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A, *et al.* Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: the Di.N.A.S. randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1615–1625.
18. 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.
  - Výsledky klinické studie prokazující účinky sulodexidu u diabetické nefropatie.
19. Lambers Heerspink HJ, Fowler MJ, Volgi J, *et al.* Rationale for and study design of the sulodexide trials in Type 2 diabetic, hypertensive patients with microalbuminuria or overt nephropathy. *Diabet Med* 2007;24:1290–1295.
20. Hudson BI, Bucciarelli LG, Wendt T, *et al.* Blockade of receptor for advanced glycation endproducts: a new target for therapeutic intervention in diabetic complications and inflammatory disorders. *Arch Biochem Biophys* 2003;419:80–88.
21. Chu S, Bohlen HG. High concentration of glucose inhibits glomerular endothelial eNOS through a PKC mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F384–F392.

22. Koya D, Haneda M, Nakagawa H, *et al.* Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J* 2000;14:439–447.
23. Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, *et al.* The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2686–2690.
24. The PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes* 2005;54:2188–2197.
25. Aiello LP, Davis MD, Girach A, *et al.* Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:2221–2230.
26. 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.
  - Přehled studií hodnotících účinky inhibitoru PKC- $\beta$  ruboxistaurinu u diabetu.
27. McGill JB, King GL, Berg PH, *et al.* Clinical safety of the selective PKC-beta inhibitor, ruboxistaurin. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:835–845.
28. Forbes JM, Cooper ME, Oldfield MD, Thomas MC. Role of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S254–S258.
29. Bolton WK, Cattran DC, Williams ME, *et al.* Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32–40.
30. Voziyan PA, Hudson BG. Pyridoxamine as a multifunctional pharmaceutical: targeting pathogenic glycation and oxidative damage. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1671–1681.
31. Alderson NL, Chachich ME, Youssef NN, *et al.* The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits lipemia and development of renal and vascular disease in Zucker obese rats. *Kidney Int* 2003;63:2123–2133.
32. Degenhardt TP, Alderson NL, Arrington DD, *et al.* Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Kidney Int* 2002;61:939–950.
33. Williams ME, Bolton WK, Khalifah RG, *et al.* Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. *Am J Nephrol* 2007;27:605–614.
  - Výsledky klinických studií hodnotících podávání pyridoxaminu jedincům s diabetickou nefropatií.
34. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, *et al.* Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005;111:1012–1018.
35. Oparil S, Yarows SA, Patel S, *et al.* Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007;370:221–229.
  - Studie prokazující účinky inhibitoru reninu podávaného v kombinaci s blokátorem receptorů pro angiotensin ve smyslu snižování krevního tlaku.
36. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, *et al.* Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005;46:569–576.
37. Kelly DJ, Zhang Y, Moe G, *et al.* Aliskiren, a novel renin inhibitor, is renoprotective in a model of advanced diabetic nephropathy in rats. *Diabetologia* 2007;50:2398–2404.
  - Výsledky řady studií používajících zvířecí modely, které prokazují protizánětlivé a renoprotektivní účinky inhibitoru reninu.
38. Feldman DL, Jin L, Xuan H, *et al.* Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension* 2008;52:130–136.
39. Persson F, Rossing P, Schjoedt KJ, *et al.* Time course of the antiproteinuric and antihypertensive effects of direct renin inhibition in type 2 diabetes. *Kidney Int* 2008;73:1419–1425.
40. Parving HH, Persson F, Lewis JB, *et al.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.
  - Studie prokazující antiproteinurické účinky přidání inhibitoru reninu k blokátoru receptorů pro angiotensin u diabetu 2. typu.
41. Gaddam KK, Oparil S. Renin inhibition: should it supplant ACE inhibitors and ARBs in high risk patients? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:484–490.
42. Bakris G, Sowers JR, on behalf of the American Society of Hypertension: Treatment of Hypertension in Patients with Diabetes: An Update. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:707–710.
  - Aktualizovaný přístup k léčbě hypertenze u diabetické nefropatie uveřejněný společností American Society of Hypertension.

## **3. strana obálky**



# Selektivní, účinná a odlišná terapie

- Selektivní VDR aktivátor<sup>1</sup>
- Snižuje PTH s minimálním vlivem na hladiny Ca a P<sup>2</sup>



**ZEMPLAR**<sup>®</sup>  
PARIKALCITOL INJEKCE

## Zkrácená informace o přípravku: Zemplar 5 µg/ml

**Složení:** Parikalcitolium 5 µg v 1 ml přípravku. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu při chronickém selhání ledvin. **Dávkování:** obvykle centrální žilní linkou během hemodialýzy, u pacientů bez možnosti hemodialýzy se podá pomalou i.v. injekcí. **Úvodní dávka** se vypočte podle výchozích hladin iPTH: Úvodní dávka (µg) = výchozí hladina iPTH [v pg/ml] / 80 a podá se i.v., ne častěji než obden. **Titrační dávka:** hladina iPTH stejná nebo zvýšená: zvýšení dávky o 2-4 µg; pokles iPTH o < 30%: zvýšení dávky o 2-4 µg; pokles iPTH o > 30%, < 60%: dávka beze změn; pokles iPTH o > 60%: snížení o 2-4 µg; hladina iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml): snížení o 2-4 µg. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Akutní předávkování parikalcitolem může způsobit hyperkalcémii a vyžaduje okamžitou léčbu. Dlouhodobé podávání může přivodit hyperkalcémii, zvýšení součinu Ca x P a metastatické kalcifikace. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pacienti musí dostávat přiměřené dávky kalcia. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí do 5 let věku. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S parikalcitolem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitamínu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti. **Těhotenství a kojení:** Zemplar se smí používat v těhotenství pouze pokud přínos léčby převáží nad potenciálními riziky pro plod. Při podávání kojícím ženám je nutná opatrnost. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji: alergické reakce, \* porucha příštinných tělísek, pruritus, pachtě, hyperfosfatémie a hyperkalcémie. \* Léčba hyperkalcémie zahrnuje redukci dávek nebo přerušení léčby parikalcitolem a dietní opatření. **Podmínky uchování:** při teplotě do 30°. **Balení:** 5 ampulí à 1 ml nebo à 2 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** Abbott Laboratories s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** 56/198/04-C. **Datum poslední revize textu:** 12.12.2007. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění.

\*Všimněte si prosím změn v informacích o výrobku. *Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku.*

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