

Current Opinion in
**Nephrology
and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktori:

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

 Wolters Kluwer | Lippincott
Health Williams & Wilkins

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 49 Onemocnění ledvin u starších osob – přehled nové literatury**
Kellie Hunter Campbell a Ann M. O'Hare
- 55 Nefrolitiáza jako systémové onemocnění**
Khashayar Sakhaee
- 61 Nové aspekty systému renin–angiotensin: angiotensin-konvertující enzym 2 jako potenciální cíl léčby hypertenze a diabetické nefropatie**
Daniel Batlle, María José Soler a Jan Wysocki
- 68 Příjem soli, krevní tlak a klinické výsledky**
Nancy R. Cook

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension

© 2008 Lippincott Williams & Wilkins

www.co-nephrolhypertens.com

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.: 224 916 916, fax: 224 922 436; e-mail: mt@medical-tribune.cz, www.medical-tribune.cz

Datum vydání: říjen 2008

Periodicita: třikrát ročně

Výkonný ředitel: 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.

© 2008 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827

Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Onemocnění ledvin u starších osob – přehled nové literatury

Kellie Hunter Campbell^a a Ann M. O'Hare^b

^aSection of Geriatrics, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA, a ^bUniversity of Washington, VA Puget Sound Healthcare System, Seattle, Washington, USA

Adresa pro korespondenci: Ann M. O'Hare, MD, MA, VA Puget Sound Healthcare System, Seattle, Washington, USA
E-mail: Ann.OHare@va.gov

Kidney disease in the elderly: update on recent literature

Curr Opin Nephrol Hypertens

2008;17:298–303

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Podáváme přehled literatury z poslední doby o epidemiologii a výsledcích léčby chronického onemocnění ledvin u starších osob a zabýváme se jejich dopadem na péči o tyto pacienty.

Nové poznatky

Chronické onemocnění ledvin se u starších jedinců vyskytuje často a je spojeno s významnou morbiditou a mortalitou. Prognostický význam dané hodnoty vypočítané glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR) se přitom s věkem významně mění. Odhady prevalence chronického onemocnění ledvin na úrovni populace a výpočty výše glomerulární filtrace na úrovni jedince jsou velmi závislé na metodách použitých k získání těchto odhadů. V současné době neexistuje jednoznačná shoda ohledně způsobu výpočtu glomerulární filtrace u starších jedinců v klinických podmínkách. Důkazy, které jsou dnes k dispozici pro léčbu chronického onemocnění ledvin, pocházejí především ze studií provedených u mladších jedinců. Není jasné, do jaké míry lze výsledky těchto studií extrapolovat na starší osoby s chronickým onemocněním ledvin.

Souhrn

Při uplatňování současných doporučených postupů pro péči o velký počet 70letých a starších pacientů s chronickým onemocněním ledvin doporučujeme opatrnost. Ideální by bylo tuto péči individuálně upravit, přičemž by byla součástí léčby dalších komorbidit a zároveň by odpovídala přáním samotného pacienta.

Klíčová slova

chronické onemocnění ledvin, stárnutí, starší osoby

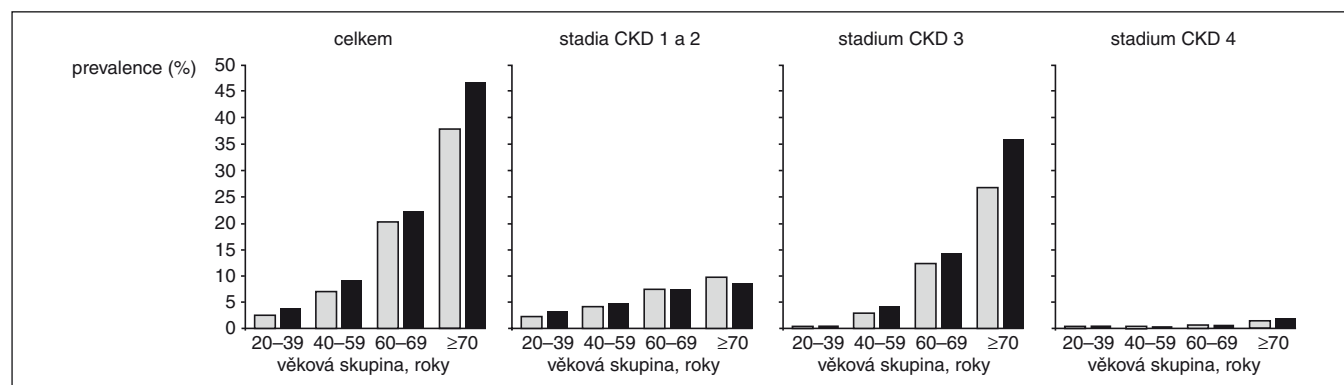
Úvod

V posledním desetiletí si stále více uvědomujeme vysokou prevalenci a významné klinické důsledky chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) v USA. CKD středně těžkého stupně postihuje asi 8 % populace USA, tedy přes 16 milionů osob [1]. Starší osoby tvoří velký a stále rostoucí podíl populace s CKD. Tento článek přináší přehled literatury z poslední doby o epidemiologii a výsledcích léčby CKD (nezávislé na dialýze) u starších osob a posuzuje vhodnost uplatňování současných doporučených postupů v této skupině.

Prevalence

Podle nejnovějších odhadů průzkumu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004) má více než jedna třetina 70letých a starších osob celkové populace středně těžké CKD [1]. Tento odhad představuje 10% zvýšení oproti předchozímu desetiletí (obr. 1). Prevalence CKD uváděná pro méně reprezentativní kohorty se poměrně liší, nejspíše v důsledku nejednotných vstupních kritérií. Například ve studii HABC (Health, Aging and

Body Composition Study), což byla prospektivní kohortová studie s dospělými samostatně bydlícími jedinci ve věku 70–79 let při vstupu do studie, byla prevalence středně těžkého CKD 20 % [CKD definováno vypočítanou glomerulární filtrací (estimated glomerular filtration rate, eGFR) pod 60 ml/min/1,73 m² podle vzorce MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)] [2]. V podskupině 4663 účastníků studie CHS (Cardiovascular Health Study) (kohorta samostatně bydlících jedinců ve věku 65 let při zahájení studie a účastníků systému zdravotního pojištění Medicare) dosahovala celková prevalence eGFR (vypočítané podle vzorce MDRD) pod 60 ml/min/1,73 m² hodnoty 22 % [3]. Z účastníků další komunitní studie Jerusalem Seventy Year Olds Longitudinal Study jich 35 % mělo hodnotu eGFR (vypočítanou podle vzorce MDRD) nižší než 60 ml/min/1,73 m² [4]. Pokud se týče prevalence středně těžké CKD v kohortách pacientů (oproti kohortám jedinců žijících samostatně), byla zjištěna tendence k hodnotám blízkým se údajům pro celkovou populaci. Například v celostátní kohortě válečných veteránů bylo alespoň středně těžké CKD zjištěno přibližně u 30 % pacientů ve věku 75–84 let a u 50 % pacientů ve věku 85–100 let [5]. V celostátním vzorku 65letých a starších obyvatel kanadských domů s pečovatelskou službou dosáh-

Obrázek 1 Prevalence středně závažného chronického onemocnění ledvin podle věkových skupin v přehledu National Health and Nutrition Examination Survey v obdobích 1988–1994 a 1999–2004

Převzato se svolením z [1].

la prevalence eGFR s hodnotou pod 60 ml/min/1,73 m² téměř 40% [6].

Odhady prevalence CKD jsou nesmírně citlivé jak na způsob výpočtu hodnoty glomerulární filtrace (glomerular filtration rate, GFR), tak i na změny v definici CKD. Garg a spol. ve studii se staršími jedinci z kanadských domů s pečovatelskou službou [6] zjistili, že u 95letých a starších pacientů byla prevalence vypočítané hodnoty clearance kreatininu pod 60 cm³/min téměř 100%, přičemž prevalence eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² vypočítané podle vzorce MDRD byla přibližně 50%. Z účastníků studie Jerusalem Seventy Year Olds Longitudinal Study byla vypočítaná hodnota clearance kreatininu nižší než 60 cm³/min přítomna u 51% osob, přičemž hodnotu eGFR (vypočítanou podle vzorce MDRD) nižší než 60 ml/min/1,73 m² mělo 35% osob [4]. Rozdíly v hodnotách sérového kreatininu mezi laboratořemi (a rozdíly v čase v rámci jedné laboratoře) patrně nejvíce ovlivňují výpočet GFR při hodnotách blízkých 60 ml/min/1,73 m² a vyšších. K rozdílu v odhadech prevalence mezi studiemi mohou přispívat i odlišnosti ve způsobu měření hodnot kreatininu mezi studiemi a neprovádění kalibrace se společnou laboratoří [7].

Odhlédneme-li od otázek měření, nemůže používání fixních a poněkud arbitrárně stanovených mezních hodnot GFR v definici CKD vysvětlit možnost snižování GFR jako důsledku fyziologického stárnutí ani skutečnost, že by podobné hodnoty eGFR mohly mít u pacientů různých věkových skupin různý prognostický význam. K významným změnám ve velikosti populace starších osob s tímto onemocněním by mohly vést malé změny v prahových hodnotách eGFR (nebo sérového kreatininu, SCr) používané k definici středně těžkého CKD, a to z následujících důvodů: Za první, počet postižených jedinců se zvyšuje exponenciálně se zvyšující se středně vysokou hodnotou eGFR (tj. 30–59 ml/min/1,73 m²) [5,8,9]. Za druhé, starší osoby představují velké procento pacientů se středně těžkým CKD [1,5,9]; například v celkové populaci je více než polovina osob se středně těžkým nebo těžkým CKD ve věku 70 let a více [1]. Ačkoli tato otázka nebyla konkrétně u star-

ších osob zkoumána, mohou se odhady prevalence CKD lišit i v závislosti na trvání onemocnění naplňujícího definici CKD [10].

Arbitrární povaha současné definice CKD vedla některé odborníky k definování CKD u starších osob spíše podle rizika v souvislosti s CKD než pouze podle GFR nebo eGFR. Někteří odborníci například pochybují o tom, zda by měli být starší pacienti s velmi malým snížením hodnoty eGFR (např. 45–59 ml/min/1,73 m²) považováni za jedince s CKD, protože u těchto nemocných není riziko úmrtí v porovnání s jejich vrstevníky významně zvýšené [11]. Další autoři zase zastávají názor, že cystatin C by bylo možno použít k vyhledávání pacientů s eGFR 60 ml/min/1,73 m² a vyšší, u nichž je přítomno „preklinické“ stadium onemocnění ledvin, a to na základě zjištění, že riziko úmrtí, kardiovaskulárních příhod a poklesu eGFR se v této skupině mění s koncentrací cystatinu C [3]. Použitelnost jakékoli dané definice CKD bude nakonec záviset na tom, jak bude tato definice použita při klinickém rozhodování a zda bude přínosem pro pacienty.

Výpočet glomerulární filtrace

Měření glomerulární filtrace podle zlatého standardu není v klinických podmínkách ani ve většině studií prakticky příliš proveditelné, a proto se funkce ledvin obvykle hodnotí na základě jednoduše stanovitelných sérových markerů. V současné době se již obecně uznává, že SCr není přesným ukazatelem GFR, zejména u starších osob, protože jeho hodnota je ovlivněna věkem, etnickým původem, pohlavím a množstvím svalové hmoty. Proto současná doporučení (guidelines) navrhuji počítat GFR v klinických podmínkách podle vzorce MDRD nebo Cockcroftovy-Gaultovy rovnice [12]. Oba výpočty ovšem mohou u jedné osoby přinést značně odlišné hodnoty ledvinové funkce. Rozdílnost takto získaných hodnot při použití uvedeného vzorce a uvedené rovnice neovlivňuje pouze odhad prevalence CKD v populaci, jak bylo uvedeno výše, ale může i komplikovat léčbu pacientů. Například Gill a spol. [13] prokázali, že při použití

Cockcroftovy-Gaultovy rovnice bylo v 60 % případů u starších pacientů stanoveno jiné stadium CKD než při použití vzorce MDRD. Tito autoři uvedli, že při stanovení eGFR pomocí vzorce MDRD místo výpočtu clearance kreatininu pomocí Cockcroftovy-Gaultovy rovnice by se o snížení dávky amantadinu uvažovalo u počtu pacientů nižšího o 20 %. V současné době neexistuje shoda ohledně optimálního způsobu stanovení GFR u starších osob v klinických podmínkách. Porovnání přesnosti současných postupů u starších jedinců a vypracování nových postupů – snad založených na použití sérových hodnot jiných ukazatelů, než je kreatinin (jako například cystatin C) – si vyžádá provedení dalších studií.

Korelace

Obecně se CKD u starších osob vyskytuje pouze vzácně bez přítomnosti dalších chronických přidružených onemocnění. Mnohé z komorbidit vyskytujících se ve spojení s CKD, například aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, městnavé srdeční selhání, hypertenzi, diabetes mellitus a kognitivní poruchy, lze zjišťovat i u starších jedinců [14,15]. Absolutní prevalence mnoha těchto onemocnění a celková zátěž komorbiditami je ve skutečnosti u starších jedinců mnohem vyšší než u mladších pacientů s CKD [9*,16]. Studie u kohort starších jedinců navíc prokázaly průřezové asociace CKD se špatnou funkcí dolních končetin a celkově chabým zdravotním stavem [17,18]. Rozsah těchto korelací vykazuje tendenci ke zvyšování závažnosti CKD. Specifický vztah mezi eGFR a každým hodnoceným parametrem se patrně zčásti liší podle konkrétního sledovaného parametru.

Dlouhodobé hodnoty sledovaných parametrů

S CKD u starších osob jsou spojeny nepříznivé hodnoty řady sledovaných parametrů, přičemž hlavní z nich představuje mortalita a progresse základního onemocnění ledvin.

Mortalita

Přítomnost CKD je spojena se zvýšenou celkovou i kardiovaskulární mortalitou ve všech věkových kategoriích [19]. Při porovnání rizika úmrtí v souvislosti s CKD ve všech věkových skupinách se relativní riziko úmrtí na každé úrovni funkce ledvin zdálo být u starších osob sniženo. Přitom absolutní riziko úmrtí pacientů s podobnými hodnotami eGFR je u starších osob vyšší [5,20–22]. Toto zjištění nejspíše odráží jak vysoké celkové riziko úmrtí, tak nižší průměrnou hodnotu eGFR u starších jedinců. Jistou úlohu mohou hrát i věkové rozdíly ovlivňující přesnost vyšetření funkce ledvin založeného na stanovení hodnot kreatininu. V komunitní studii s kohortou osob s CKD, přičemž onemocnění bylo definováno hodnotou SCr 1,7 mg/dl (150 μ mol/l) nebo vyšší po dobu více než šesti měsíců, uvedli Drey a spol. [20] standardní hodnoty mortality (standard

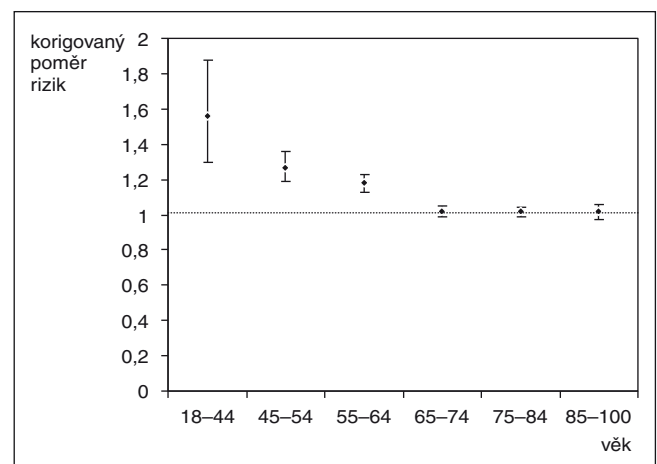
mortality ratios) v souvislosti s CKD pohybující se v rozmezí od 36násobku u osob ve věku 16–49 let do pouhého dvojnásobku u 65letých a starších jedinců. John a spol. [21] popsali podobný jev u komunitní kohorty jedinců se středně těžkým až těžkým CKD, kteří nebyli odesláni na vyšetření k nefrologovi. V celostátní kohortě téměř 3 milionů válečných veteránů, o nichž padla zmínka již výše, zjistili O'Hare a spol. [5], že u 65letých a starších pacientů neznamenal pokles eGFR na hodnotu 50–59 ml/min/1,73 m² zvýšení korigovaného rizika úmrtí oproti referenční skupině s hodnotou eGFR 60 ml/min/1,73 m² nebo vyšší (obr. 2). Podobný jev byl popsán v anglické komunitní kohortě, v níž 75leté a starší osoby s mírným až středně těžkým CKD nevykazovaly zvýšené relativní riziko úmrtí oproti referenční skupině s hodnotou eGFR 60 ml/min/1,73 m² nebo vyšší [22].

Zatímco relativní riziko úmrtí spojené s CKD bývá u starších pacientů spíše nižší, absolutní riziko úmrtí u starších pacientů s CKD může být značně vysoké, zejména u jedinců s významně sníženou hodnotou eGFR. Například v celostátní kohortě válečných veteránů dosahovala u 85letých a starších pacientů s eGFR pod 15 ml/min/1,73 m² roční mortalita hodnoty 35 % oproti 4 % u pacientů mladších 45 let s podobnou hodnotou eGFR [5]. U 80letých a starších jedinců z kohorty popsané Dreyem a spol. [20] činila střední doba přežití 26 měsíců.

Incidence a progresse chronického onemocnění ledvin

Kromě vyšší pravděpodobnosti přítomnosti CKD u starších osob existuje s přibývajícím věkem i vyšší pravděpodobnost rozvoje CKD. U účastníků Framingham Heart Study byl věk jedním z hlavních rizikových faktorů náhodně zjištěného CKD [23]. Vliv věku na míru progresse již přítomného CKD je o něco složitější. V norské populační studii pacientů se středně těžkým CKD zjistili Eriksen a Ingebreetsen, že průměrná míra změn

Obrázek 2 Korigované riziko úmrtí spojené s vypočítanou hodnotou glomerulární filtrace 50–59 ml/min/1,73 m² v porovnání s vypočítanou hodnotou glomerulární filtrace nad 60 ml/min/1,73 m² u pacientů z celostátní kohorty Veterans Affairs (záležitosti válečných veteránů)



Převzato z údajů z [5].

hodnot eGFR, vypočítaných z opakovaných měření kreatininu, byla u starších pacientů vyšší než u pacientů mladších i přes nižší výskyt terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) ve skupině starších osob [24]. U samostatně žijících dospělých Kanaďanů ve věku 66 let a starších popsali Hemmelgarn a spol. [25] poměrně nízkou míru poklesu eGFR, pohybující se v rozmezí od 0,8 ml/min/1,73 m² za rok u nediabetiků do 2,7 ml/min/1,73 m² za rok u mužů-diabetiků. Ve výše popsané kohortě válečných veteránů s CKD se míra poklesu eGFR při hodnotách eGFR pod 45 ml/min/1,73 m² snižovala s věkem, ale při vyšších hodnotách se naopak míra poklesu eGFR s věkem zvyšovala [9^{*}]. Není jasné, proč se vztah mezi věkem a změnou eGFR u středně těžkého a těžšího CKD liší. Mezi možná vysvětlení patří ovlivnění přesnosti výsledku při použití vzorce MDRD věkovými rozdíly při hodnotách kolem 60 ml/min/1,73 m², rozdíly v podílu pacientů s náhodně zjištěným CKD oproti pacientům s již přítomnou CKD nebo věkové rozdíly v počtu opakovaných měření nebo délce pozorování.

U pacientů s CKD je ESRD mnohem méně častým výsledným stavem než úmrtí a kardiovaskulární příhody [8,9^{*},26,27]. Tato skutečnost platí zvláště u starších pacientů s CKD. Několik studií prokázalo, že u pacientů s CKD se relativní riziko progresu do ESRD snižuje s věkem [9^{*},20,21,24,28]. I přes vyšší prevalenci CKD u starších příslušníků komunitní kohorty například Drey a spol. [20] zjistili, že náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT) se prováděla pouze u 1,5 % osob starších 60 let oproti 21 % mladších osob. Eriksen a Ingebrechtsen [24] prokázali, že po korekci na pohlaví a eGFR existovala u starších jedinců se středně těžkým CKD – oproti mladším jedincům – vyšší pravděpodobnost úmrtí a nižší pravděpodobnost dosažení ESRD. Podobná zjištění byla popsána u švédské populační kohorty osob ve věku 18–74 let (při zahájení studie) s pokročilejším CKD [SCr u mužů přes 3,4 mg/dl (301 μmol/l) a u žen přes 2,8 mg/dl (248 μmol/l)] [28]. V celostátní kohortě válečných veteránů s hodnotou eGFR trvale nižší než 60 ml/min/1,73 m² po dobu alespoň tří měsíců pozorovali O'Hare a spol. [9^{*}] podobný trend zvyšujícího se relativního rizika úmrtí a snižujícího se relativního rizika ESRD s přibývajícím věkem. U mladších pacientů této kohorty překročilo riziko ESRD riziko úmrtí až při hodnotách eGFR 30–44 ml/min/1,73 m², zatímco u pacientů ve věku 75–84 let překročilo riziko ESRD riziko úmrtí pouze u pacientů s hodnotou eGFR pod 15 ml/min/1,73 m². U 85letých a starších pacientů bylo riziko úmrtí vždy vyšší než riziko ESRD.

Při interpretaci ESRD jako sledovaného parametru u starších osob je třeba mít na paměti, že se v podstatě jedná o výsledek rozhodnutí o způsobu léčby. Některým starším pacientům nemusí být dialýza nabídnuta nebo ji mohou odmítnout. Kurella a spol. [29^{**}] popsali nepoměrný nárůst incidence ESRD v USA v letech 1996–2003 u osmdesátníků a osob ve věku 90–100 let. Tento trend může naznačovat, že jsme časem přijali liberálnější přístup k zahajování dialýzy pacientů velmi pokročilého věku.

Další sledované parametry

Stále přibývá publikací popisujících v souvislosti s CKD u starších osob méně tradiční klinické sledované parametry. Fried a spol. [30] popsali vztah mezi CKD a nekardiovaskulární mortalitou u účastníků studie CHS. Ve studii HABC byly zvyšující se hodnoty SCr spojeny s větším úbytkem tukuprosté svalové hmoty u mužů (ne však u žen) v čase [31]. Ve studii CHS byly kvartily cystatinu C spojeny se snižováním hustoty kostního minerálu u mužů, ne však u žen [2]. Ve stejné kohortě byla vyšší koncentrace cystatinu C statisticky významně spojena se zlomeninou kyčle u žen [poměr rizik (hazard ratio, HR): 1,16 na 1 směrodatnou odchylku zvýšení koncentrace cystatinu C; 95% CI: 1,01–1,33], ne však u mužů (HR: 1,14; 95% CI: 0,86–1,52) [32]. U 66letých a starších žen zařazených do studie Study of Osteoporotic Fractures byla zaznamenána odstupňovaná korelace mezi hodnotou eGFR a rizikem zlomeniny kyčle, i když stupeň této korelace byl podstatným způsobem ovlivněn korekcí na možné zkreslující faktory [33]. A konečně u pacientů zařazených do studie HABC bylo zjištěno, že u jedinců s koncentrací cystatinu C v nejvyšším kvartilu existovala přibližně o 40 % vyšší pravděpodobnost rozvoje funkčního omezení postupem doby [34].

Péče o nemocné

Péče o nemocné s CKD je náročná, zčásti i proto, že se dosud uskutečnilo jen málo randomizovaných kontrolovaných studií (RKS), které by hovořily ve prospěch uplatňování strategie specifické péče [35]. Dokonce i v oblastech, pro které existují důkazy z RKS, byl patrný trend nezařazovat do těchto studií starší pacienty. Například většina studií zabývajících se klinickými otázkami péče o nemocné s CKD, jako jsou optimální cílová hodnota krevního tlaku a výhody podávání inhibitorů angiotensin-konvertujícího enzymu a blokátorů receptorů pro angiotensin pacientům s CKD, pacienty starší 70 let buď výslovně vyřadila, nebo jich zařadila málo [36–56]. To je příčinou značných nesrovnalostí mezi věkovým rozložením populace s CKD a populace, pro kterou existují důkazy z RKS, které by napomáhaly při vedení takové péče.

Výsledky RKS provedených u mladších pacientů s CKD zřejmě není možné aplikovat u starších pacientů s CKD, a to z různých důvodů. Za prvé, korelace mezi eGFR a klinicky významnými sledovanými parametry, jako jsou úmrtí, rozvoj ESRD a změny eGFR, se systematicky mění s věkem [9^{*},24]. Za druhé, u starších pacientů s CKD je rovněž přítomna vyšší zátěž ve smyslu dalších komorbidit souvisejících s věkem, jako jsou demence a celkově chabý zdravotní stav. Tyto komorbidity zkracují očekávanou délku života a mohou komplikovat rozhodování o poskytnutí péče. Za třetí, možné škody spojené s postupy určenými ke snížení rizika úmrtí, zpomalení progresu CKD a přípravě na ESRD u starších pacientů s CKD zatím nebyly do velké míry vymezeny.

Nicméně současná doporučení zastávají jednotný, věkově neutrální přístup k CKD, založený především na stadiu onemocnění [57]. Vzhledem k tomu, že se očekávaná rizika a přínosy současně doporučovaných postupů u CKD mohou u pacientů různých věkových kategorií významně lišit, tyto postupy je podle našeho názoru nutno u starších pacientů s CKD provádět s opatrností. Péče o tyto pacienty by se nejlépe měla provádět individuálně a měla by se respektovat přání pacienta. Optimální péče o starší pacienty s CKD si nakonec může vyžádat vypracování nových modelů péče, které by byly uzpůsobeny podle specifických potřeb této skupiny pacientů [58,59**].

Závěr

Prevalence CKD u 70letých a starších osob je mimořádně vysoká, přičemž tato skupina tvoří významný podíl celkové populace s CKD: v celkové populaci osob se středně těžkým nebo těžkým CKD je více než polovina osob ve věku 70 let a starších [1]. Ačkoli u starších i u mladších pacientů s CKD existuje zvýšené riziko řady nepříznivých ukazatelů, může naprosto stejná hodnota eGFR znamenat u starších a u mladších nemocných značně odlišnou prognózu. U mnoha starších pacientů pouze s mírným poklesem eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² není riziko úmrtí vyšší než u jejich vrstevníků s vyšší hodnotou eGFR. U starších osob s větším poklesem eGFR je riziko úmrtí mnohem vyšší, pokles eGFR pozvolnější a výskyt ESRD nižší než u mladších pacientů. Vzhledem k nedostatku jednoznačných důkazů použitelných pro vedení péče o pacienty s CKD ve věku nad 70 let doporučujeme péči individualizovat tak, aby se stala součástí léčby dalších komorbidit a zároveň respektovala přání nemocného.

Poděkování

Autoři děkují Josefu Coreshovi a Alejandro Castrovi za interpretaci výsledků uvedených v odkazu [1].

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–2047.
2. Fried LF, Shlipak MG, Stehman-Breen C, *et al.* Kidney function predicts the rate of bone loss in older individuals: the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:743–748.
3. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, *et al.* Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237–246.
- Práce popisuje souvislost mezi koncentrací cystatinu C a úmrtím (kardiovaskulárním a nekardiovaskulárním), kardiovaskulárními příhodami a nově zjištěným CKD u členů komunitní kohorty starších osob – pojištěnců amerického systému Medicare – s hodnotou eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m².
4. Maaravi Y, Bursztyn M, Hammerman-Rozenberg R, *et al.* Moderate renal insufficiency at 70 years predicts mortality. *QJM* 2006;99:97–102.
5. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, *et al.* Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:846–853.

6. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, *et al.* Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int* 2004;65:649–653.
7. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, *et al.* Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002;39:920–929.
8. 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.
9. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, *et al.* Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2758–2765.
- Práce popisuje vliv věku na riziko úmrtí a nástup léčené ESRD a změny eGFR v národní kohortě válečných veteránů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m².
10. Eriksen BO, Ingebrechtsen OC. In chronic kidney disease staging the use of the chronicity criterion affects prognosis and the rate of progression. *Kidney Int* 2007;72:1242–1248.
- Práce popisuje vliv různých časových období k definování přítomnosti CKD na prevalenci a prognostický význam CKD.
11. Coresh J, Rule AD. Debates in renal disease: are there eight million people with CKD stages 3–5 in the US? [abstrakt]. In: *Renal Week 2007: American Society of Nephrology Annual Meeting*; 31 October–5 November 2007; San Francisco 2007. Washington, DC: American Society of Nephrology; 2007.
12. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1.
13. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O, Levin A. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multiethnic group: a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2894–2899.
14. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, *et al.* Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2127–2133.
15. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, *et al.* Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002;62:997–1004.
16. Gullion CM, Keith DS, Nichols GA, Smith DH. Impact of comorbidities on mortality in managed care patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:212–220.
17. Odden MC, Chertow GM, Fried LF, *et al.* Cystatin C and measures of physical function in elderly adults: the Health, Aging, and Body Composition (HABC) Study. *Am J Epidemiol* 2006;164:1180–1189.
18. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, *et al.* The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;43:861–867.
19. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, *et al.* Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034–2047.
20. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:677–684.
21. John R, Webb M, Young A, Stevens PE. Unreferred chronic kidney disease: a longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:825–835.
22. Raymond NT, Zehnder D, Smith SC, *et al.* Elevated relative mortality risk with mild-to-moderate chronic kidney disease decreases with age. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3214–3220.
23. Fox CS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844–850.
24. Eriksen BO, Ingebrechtsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006;69:375–382.
25. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, *et al.* Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006;69:2155–2161.
26. Foley RN, Murray AM, Li S, *et al.* Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:489–495.
27. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, *et al.* Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659–663.
28. Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, *et al.* The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis* 2005;46:863–870.
29. Kurella M, Covinsky KE, Collins AJ, Chertow GM. Octogenarians and nonagenarians starting dialysis in the United States. *Ann Intern Med* 2007;146:177–183.
- Publikace popisuje trendy v zahajování dialýzy u osmdesátníků a osob ve věku 90–100 let v USA a poukazuje na omezenou očekávanou délku života těchto pacientů nejvyšší věkové kategorie zahajujících chronickou dialýzu.
30. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, *et al.* Kidney function as a predictor of non-cardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3728–3735.
31. Fried LF, Boudreau R, Lee JS, *et al.* Kidney function as a predictor of loss of lean mass in older adults: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1578–1584.
32. Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, *et al.* Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:282–286.
33. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, *et al.* Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007;167:133–139.
34. Fried LF, Lee JS, Shlipak M, *et al.* Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:750–756.
35. Strippoli GF, Craig JC, Schena FP. The number, quality, and coverage of randomized controlled trials in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:411–419.
36. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857.

37. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
38. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
39. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, *et al.* The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with noninsulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645–652.
40. Ferder L, Daccordi H, Martello M, *et al.* Angiotensin converting enzyme inhibitors versus calcium antagonists in the treatment of diabetic hypertensive patients. *Hypertension* 1992;19:11237–11242.
41. Hommel E, Parving HH, Mathiesen E, *et al.* Effect of captopril on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:467–470.
42. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135:73–87.
43. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, *et al.* The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:877–884.
44. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 1995;99:497–504.
45. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
46. 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.
47. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, *et al.* Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 1988;297:1092–1095.
48. Maschio G, Alberti D, Janin G, *et al.* Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:939–945.
49. Mathiesen ER, Hommel E, Giese J, Parving HH. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *BMJ* 1991;303:81–87.
50. Nielsen FS, Rossing P, Gall MA, *et al.* Long-term effect of lisinopril and atenolol on kidney function in hypertensive NIDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997;46:1182–1188.
51. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, *et al.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878.
52. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in noninsulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286–289.
53. Ruggenti P, Perna A, Loriga G, *et al.* Blood-pressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939–946.
54. Viberti G, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. European Microalbuminuria Captopril Study Group. *JAMA* 1994;271:275–279.
55. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, *et al.* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421–2431.
56. Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, *et al.* Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992;42:452–458.
57. Levey AS, Coresh J, Balk E, *et al.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.
58. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Zhang J, *et al.* Association between multidisciplinary care and survival for elderly patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:993–999.
59. Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, *et al.* Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1955–1962.
- Autoři porovnali přežití 129 pacientů ve věku 75 let a starších s eGFR pod 15 ml/min/1,73 m², kteří byli sledováni na multidisciplinárních klinikách prediální péče. Pacienti byli léčeni buď dialýzou, nebo konzervativně (bez dialýzy). Jednoleté přežití činilo ve skupině s dialýzou (*n* = 52) 84 %, resp. 76 %, a ve skupině s konzervativní léčbou (*n* = 77) 68 %, resp. 47 %. U pacientů s vysokým skóre komorbidit tato výhoda v přežití vymizela, zejména v případech, že mezi komorbiditami byla i ischemická choroba srdeční.

Nefrolitiáza jako systémové onemocnění

Khashayar Sakhaee

Charles and Jane Pak Center for Mineral Metabolism and Clinical Research, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

Adresa pro korespondenci: Dr Khashayar Sakhaee, Professor of Internal Medicine, Charles and Jane Pak Center for Mineral Metabolism and Clinical Research, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, TX 75290-8885, USA
E-mail: Khashayar.Sakhaee@utsouthwestern.edu

Nephrolithiasis as a systemic disorder

Curr Opin Nephrol Hypertens

2008;17:304–309

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Nefrolitiáza patří celosvětově k významným problémům zdravotnictví. Představuje značnou zátěž pro zdraví lidí a je spojena s vysokými finančními náklady. Četné epidemiologické studie popsaly významný vztah mezi nefrolitiázou, obezitou, hypertenzí a chronickým onemocněním ledvin. Tento přehled upozorňuje na výsledky novějších studií a osvětluje význam pohledu na nefrolitiázu jako na systémové onemocnění.

Nové poznatky

Vztah mezi ledvinovými kameny a metabolickým syndromem prokázalo několik průřezových retrospektivních studií. V poslední době získáváme stále více informací o různých klinicky němých projevech metabolického syndromu, mezi něž patří diabetes mellitus 2. typu, zvýšený index tělesné hmotnosti, hypertenze a dyslipidémie, které jsou nezávisle spojené se zvýšeným rizikem tvorby ledvinových kamenů.

Souhrn

Naše přesnější poznání mechanismů uplatňujících se ve vztahu mezi nefrolitiázou a metabolickým syndromem povede k uplatňování účinnějších preventivních a léčebných opatření.

Klíčová slova

hypertenze, ledvinové kameny, metabolický syndrom, obezita

Úvod

Nefrolitiáza byla tradičně vnímána jako izolované, benigní a bolestivé onemocnění. V posledních letech však došlo ke zvýšení prevalence ledvinových kamenů souběžně s rozšířením epidemií obezity a diabetes mellitus (DM) 2. typu [1–4]. Metabolický syndrom je charakterizován přítomností poruch či onemocnění, mezi něž patří dyslipidémie, hyperglykémie, hypertenze, obezita a inzulinová rezistence [5,6]. V přehledu se zaměříme převážně na epidemiologické studie zkoumající některé méně známé patofyziologické aspekty nefrolitiázy a jejího potenciálního vztahu k metabolickému syndromu.

Epidemiologie nefrolitiázy

Mnohé průřezové studie prokázaly, že prevalence nefrolitiázy celosvětově pozvolna roste. Jedna z těchto studií, provedená v japonské populaci, ukázala, že roční výskyt ledvinových kamenů se za období 30 let zdvojnásobil [7]. K obdobným závěrům o postupném zvyšování prevalence nefrolitiázy za posledních 20 let dospěla i populační studie zahrnující přes 15 000 pacientů z průzkumů NHANES (US Health and Nutrition Examination Survey) II a III [8].

Vztah mezi obezitou, zvýšením tělesné hmotnosti, diabetes mellitus a rizikem nefrolitiázy

Významná prospektivní epidemiologická studie sledující více než 250 000 osob zjistila, že obezita a růst tělesné hmotnosti zvyšuje riziko tvorby ledvinových kamenů [4]. Během sledování trvajících celkem 46 let bylo popsáno 4 827 nově vzniklých ledvinových kamenů [3]. Relativní riziko tvorby ledvinových kamenů (1,44) bylo u mužů o hmotnosti přes 100 kg statisticky významně vyšší ($p = 0,002$) než u mužů vážících 68,2 kg. U žen byl nárůst rizika nefrolitiázy se vzrůstající hmotností dokonce ještě vyšší [9]. Ačkoli vztah mezi tělesnou hmotností a kalciovou nefrolitiázou dosud nebyl jasně vymezen, urátové kameny i kameny spojené s infekcí jednoznačně souvisejí jak se zvýšenou tělesnou hmotností, tak i s parametry inzulinové rezistence. Tyto nálezy naznačují, že obezita možná nehraje pouze klíčovou úlohu při tvorbě ledvinových kamenů [3,10,11], ale že má i systémový účinek ovlivňující všechny funkce ledvin.

Vztah mezi DM 2. typu a rizikem tvorby ledvinových kamenů lze navíc nalézt ve významné průřezové studii tří rozsáhlých kohort ze studií NHS (Nurses Health Study) I (zahrnující starší ženy), NHS II (zahrnující mladší ženy)

a Health Professionals Follow-up Study (zahrnující muže). Relativní riziko tvorby ledvinových kamenů u diabetiků v porovnání s jedinci bez DM bylo ve skupině starších žen 1,38, ve skupině mladších žen 1,6 a ve skupině mužů 1,31 [4]. Prospektivní relativní riziko nově vzniklé nefrolitiázy u diabetiků oproti osobám bez DM bylo ve skupině starších žen 1,29, ve skupině mladších žen 1,6 a v kohortě mužů 0,81. Relativní riziko rozvoje DM u osob s ledvinovými kameny v anamnéze v porovnání s jedinci bez nefrolitiázy v anamnéze bylo ve všech třech sledovaných populacích rovněž vyšší [3]. Výsledky těchto studií naznačují, že nefrolitiázu lze považovat za systémové onemocnění spojené s metabolickým syndromem.

Vztah mezi metabolickým syndromem a nefrolitiázou

Metabolický syndrom má řadu složek, které zvyšují riziko rozvoje DM 2. typu, aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění a dyslipidémie [5,6,12,13]. Kromě souvislosti s rizikem rozvoje DM 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění byl metabolický syndrom nedávno popsán i v souvislosti s chronickým onemocněním ledvin a nefrolitiázou [3,4,10,14,15**]. Protože metabolický syndrom postihuje čtvrtinu populace nejen v USA, je velmi zajímavá představa, že zvyšující se prevalence tvorby ledvinových kamenů je novou složkou metabolického syndromu [16]. Mnohé epidemiologické studie sice přinesly jasné důkazy o vztahu mezi nefrolitiázou, tělesnou hmotností a DM, ale podstatným nedostatkem těchto studií je, že zatím nebyl přesně určen typ urolitiázy.

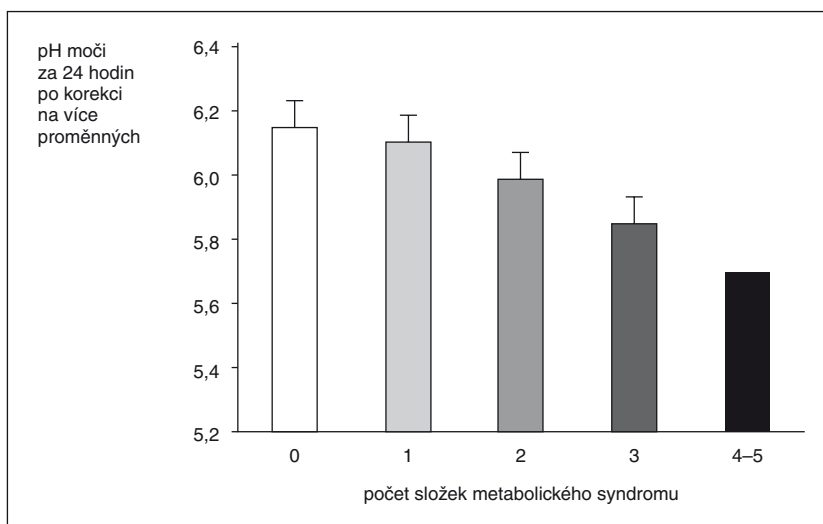
Urátové kameny a jejich vztah k diabetu

Statisticky významně vyšší prevalenci DM, poruchy glukózové tolerance a zvýšené sérové koncentrace triglyceridů u pacientů s urátovou nefrolitiázou v porovnání se zdravou populací prokázala jako první prospektivní longitudinální studie [10]. Retrospektivní studie z registru led-

vinových kamenů v Dallasu následně odhalila u nemocných s DM 2. typu více než pětinasobné zvýšení prevalence urátové nefrolitiázy – 33,9% z 59 jedinců s DM 2. typu s nefrolitiázou v porovnání s 6,2% pacientů s nefrolitiázou bez DM [17]. Další studie s velkým počtem pacientů s nefrolitiázou potvrdila výsledky výše uvedené studie zjištěním, že urátové kameny se vyskytují u podstatně vyššího procenta diabetiků v porovnání s pacienty bez DM (28,5% oproti 13%; $p < 0,0001$), přičemž rozdíl byl ještě výraznější u žen (35,8% oproti 9,7%) než u mužů (24,9% oproti 14,7%) [9]. Retrospektivní studie u obézních pacientů s nefrolitiázou [18] navíc zjistila, že přibližně dvě třetiny analyzovaných kamenů tvoří uráty. Francouzská studie [19] prokázala, že podíl urátových kamenů se postupně zvyšoval (až na čtyřnásobek) se zvyšující se hodnotou indexu tělesné hmotnosti (body mass index, BMI): 7,1% osob s normální hodnotou BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$) a 28,7% obézních pacientů ($\text{s BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ($p < 0,0001$). Tento vztah byl zachován u obou pohlaví.

Výsledky výše uvedených studií následně potvrdila i retrospektivní studie provedená u 4883 pacientů na dvou amerických pracovištích zabývajících se léčbou nefrolitiázy. Tato studie prokázala, že pH moči (neměnný znak urátové nefrolitiázy) negativně koreluje s tělesnou hmotností [20]. Průřezová studie u 148 zdravých jedinců, která zkoumala vztah mezi kyselostí moči a četnými složkami metabolického syndromu, navíc dospěla k závěru, že jedinci se znaky metabolického syndromu, jako jsou BMI, krevní tlak, sérové koncentrace triglyceridů, glykémie a HDL-cholesterol, mají významně nižší hodnotu pH moči sebrané za 24 hodin než jedinci bez přítomnosti známek metabolického syndromu. Tento vztah zůstal zachován i po korekci na věk, pohlaví, clearance kreatininu, koncentraci sulfátů v moči a BMI. Průměrná hodnota pH moči sebrané za 24 hodin korigovaná na tyto různé zkreslující faktory klesala z 6,15 na 6,10 a následně přes 5,99 a 5,85 až na 5,69 se zvyšujícím se počtem přítomných složek metabolického syndromu (obr. 1) [15**].

Obrázek 1 Závislost průměrné hodnoty pH moči sebrané během 24 hodin (korigované na věk, pohlaví, clearance kreatininu a vylučování sulfátů moči za 24 hodin) na počtu přítomných složek metabolického syndromu



Sloupce značí průměr $\pm$ SEM (standardní chyba průměru). Pro lineární trend je $p < 0,005$.
Převzato z [15**].

Výsledky citovaných studií naznačují, že urátová nefrolitiáza je systémovou poruchou a že její prevalence se zvyšuje se zvyšující se tělesnou hmotností a s přítomností DM. Lze tedy shrnout, že predispozici k tvorbě urátových kamenů může ovlivnit společný základní mechanismus, například inzulinová rezistence [14]. Výsledky epidemiologických studií spojujících metabolický syndrom s urátovou nefrolitiázou byly podpořeny experimentálními pracemi zkoumajícími vztah mezi periferní inzulinovou rezistencí, přílišnou kyselostí moči a vylučováním kationtu amoniaku pomocí hyperinzulinemického euglykemického clampu [20]. Tato metabolická studie, provedená u zdravých štíhlých jedinců, prokázala statisticky významný vzestup vylučování amoniaku během hyperinzulinémie [20]. Hromadění tuku v netukových tkáních je známým patogenetickým mechanismem u non-inzulin-dependentního DM ve zvířecích modelech i ve studiích u lidí [21–27]. Je možné, že u pacientů s metabolickým syndromem a urátovými kameny dochází k rozvoji steatózy ledvin, která přispívá ke změně inzulinových signálních drah. Taková porucha může ovlivnit tvorbu amoniaku v ledvinách, protože inzulin může působit jako faktor stimulující tvorbu amoniaku v ledvinách [28,29]. Je rovněž možné, že periferní inzulinová rezistence ovlivňuje endogenní tvorbu kyselin. Kombinace zvýšené endogenní tvorby kyselin a poruchy amoniogeneze by tak mohly mít za následek přílišnou kyselost moči a větší sklon k tvorbě urátových kamenů.

Kalciové kameny a jejich vztah k diabetu

V běžné populaci se nejčastěji vyskytují kalcium-oxalátové kameny [30,31]. Dvě velké retrospektivní studie prokázaly těsný vztah mezi tělesnou hmotností a DM na jedné straně a prevalencí nefrolitiázy na straně druhé [3,4]. Ačkoli hypotéza, že kalcium-oxalátové kameny se mohou vyskytovat i u osob se zvýšeným BMI a s DM, je lákavá, ani jedna z těchto studií nezkoumala typ kamenů. Jedna studie prováděná u francouzské populace mužů a žen potvrdila, že u obou pohlaví se nejčastěji vyskytují kalcium-oxalátové kameny. Rovněž se zjistilo, že kalcium-oxalátové kameny se u osob bez DM vyskytují častěji než u diabetiků s nefrolitiázou.

Vztah mezi hyperinzulinémií a vylučováním kalcia ledvinami prokázal pouze omezený počet prací. V jedné z nich, provedené u pacientů s idiopatickou kalciovou urolitiázou, byl zjištěn vztah mezi postprandiální inzulinémií a zvýšeným vylučováním kalcia a fosforu močí [32]. Výsledek této studie byl dále podpořen závěry nedávno publikované práce, porovnávající zdravé jedince s jedinci s idiopatickou hyperkalciurií. Tato velmi pečlivě provedená studie přinesla důkazy o tom, že postprandiální snížení reabsorpce kalcia v ledvinách ovlivňuje vylučování kalcia ledvinami u pacientů s idiopatickou hyperkalciurií významněji než u zdravých jedinců [33*]. Výsledky těchto prací znamenají, že postprandiální hyperinzulinémie u jedinců s idiopatickou hyperkalciurií může hrát zásadní fyziologickou úlohu v regulaci reabsorp-

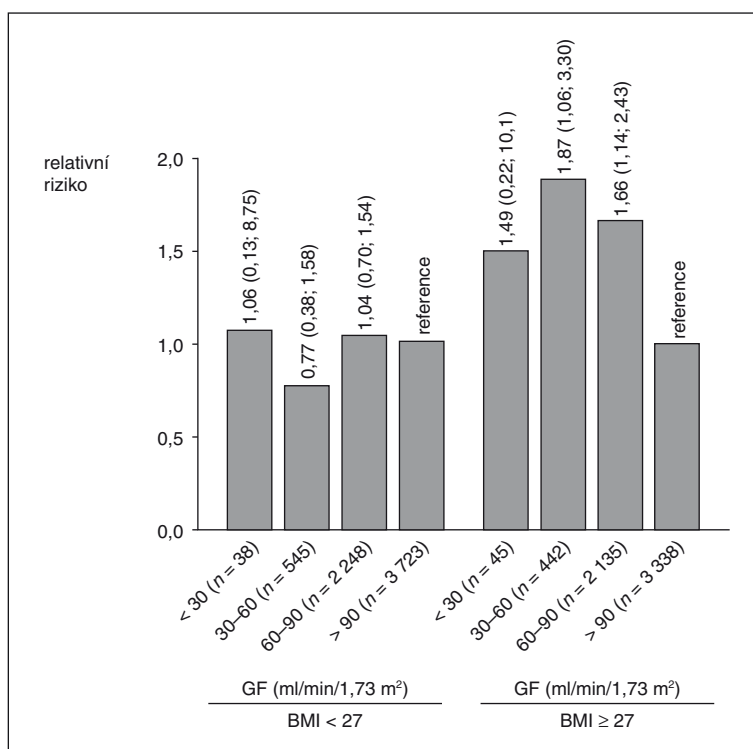
ce kalcia v renálních tubulech i jeho následného vylučování ledvinami.

Nefrolitiáza a riziko hypertenze

Vztah mezi nefrolitiázou a krevním tlakem prokázaly četné průřezové studie [34–38]. Švédská studie provedená u 895 mužů, v níž byl krevní tlak měřen pouze jednou, prokázala zvýšení prevalence nefrolitiázy z 1,1 % u pacientů s nejnížší hodnotou krevního tlaku na 13,3 % u jedinců s nejvyšším krevním tlakem [34]. Další průřezová kohortová studie u dospělých Italů popsala vyšší prevalenci nefrolitiázy u jedinců v nejvyšším kvintilu diastolického krevního tlaku v porovnání s jedinci v nižších kvintilech (5,22 % oproti 3,36 %; $p = 0,009$) [36]. V jedné studii provedené u 688 mužů v předměstské části Neapole dosáhla prevalence nefrolitiázy korigovaná na věk u normotenzních jedinců 14 % a u neléčených i léčených hypertenziků 18–29 %. Průřezová studie sledující více než 1 167 009 mužů a žen v USA zjistila vyšší prevalenci nefrolitiázy u hypertenziků oproti normotenzním [10,2–8,2 % (poměr šancí korigovaný na věk a etnický původ: 1,2; 95 % interval spolehlivosti: 1,2–1,3)] [38]. Výsledky těchto studií potvrzuje velká prospektivní studie u mužů, která prokázala souvislost mezi hypertenzí a nefrolitiázou. Během jejího osmiletého trvání byla u 17,4 % jedinců s nefrolitiázou v anamnéze a u 13,1 % jedinců bez nefrolitiázy v anamnéze nově diagnostikována hypertenze. Tento vztah platil i po korekci na zkreslující faktory, jako jsou věk, BMI, příjem sodíku, draslíku a hořčíku ve stravě a spotřeba alkoholu [39].

Někteří autoři vyslovili domněnku, že v rozvoji nefrolitiázy i hypertenze mohou hrát jistou úlohu poruchy metabolismu kalcia [40,41]. Ze skutečnosti, že u osob s kalciovou nefrolitiázou je nejčastější metabolickou poruchou hyperkalciurie, odvozují někteří autoři, že tato abnormalita by mohla být pojátkem mezi tvorbou ledvinových kamenů a rozvojem hypertenze [40–43]. Hyperkalciurie se navíc vyskytuje častěji u osob s esenciální hypertenzí [44–46]. Kromě toho experimentální důkazy dokládají změny v metabolismu kalcia včetně hyperkalciurie u potkanů se spontánní hypertenzí [47–49]. Studie NHS nabídla další možnou souvislost mezi přítomností citrátu v moči a prevalencí hypertenze [50]. Jelikož metabolismus citrátu v ledvinách je ovlivněn změnami acidobazické rovnováhy, může být hypocitraturie, která se běžně vyskytuje u osob s kalciovou nefrolitiázou, spojena s rozvojem hypertenze [51–56]. Výsledky těchto epidemiologických studií byly potvrzeny i údaji získanými u potkanů se spontánní hypertenzí, u nichž byla prokázána metabolická acidóza [51,52]. Při porovnání s kontrolním kmenem necitlivým na sůl bylo u Dahlových potkanů citlivých na sůl [53] – stejně jako u jedinců citlivých na sůl [54,57] – pozorováno zvýšené vylučování kyselin močí. Existují přesvědčivé důkazy o vztahu mezi hyperurikémií, která je běžným nálezem u jedinců s urátovou litiázou, a rozvojem hypertenze [58].

Obrázek 2 Relativní riziko ukazující nižší glomerulární filtraci u pacientů s nefrolitiázou a BMI < 27 kg/m² v porovnání s osobami s BMI ≥ 27 kg/m²



Převzato z [65].

Nefrolitiáza a rozvoj chronického onemocnění ledvin

Dosud byl vztah mezi nefrolitiázou a progredujícím zhoršováním funkce ledvin vedoucím k terminálnímu selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) ve velké míře přehlížen. Za hlavní příčinu nefrolitiázy spojené s rozvojem ESRD však byl považován infikovaný odliťkový kámen (staghorn calculus) vyvolávající tvorbu kamenů [59–61]. Podle jedné francouzské epidemiologické studie je prevalence nefrolitiázy spojené s ESRD přibližně 3,1 případů na milion osob za rok [62]. Přestože se v posledních 20 letech výskyt této kombinace snížil, přičítá se klesající prevalence převážně léčbě infekčních kamenů antibiotiky a léčbě základních metabolických abnormalit ovlivňujících tvorbu vápenatých kamenů.

Na druhé straně zůstal výskyt urátové nefrolitiázy a geneticky podmíněné nefrolitiázy nezměněn [62]. Výsledek uvedených studie je v souladu s údaji z databáze US Renal Data System, zahrnující více než 200 000 bělochů, u nichž byla v letech 1993–1997 zahájena dialýza. Podle této databáze je nefrolitiáza příčinou ESRD přibližně ve 1,2 % případů [63]. V této studii nebyl zjišťován typ ledvinových kamenů, ale za hlavní příčinu rozvoje progredujícího selhání ledvin byly označeny obstrukce močových cest a dna. Pečlivě provedená studie typu „případ–kontrola“ s 548 hospitalizovanými pacienty a kontrolními osobami srovnatelného věku, pohlaví a etnického původu prokázala, že 16,8 % „případů“ a 6,4 % „kontrol“ má v anamnéze nefrolitiázu. U pacientů s nefrolitiázou bylo relativní riziko rozvoje chronic-

kého onemocnění ledvin 1,9, relativní riziko rozvoje diabetické nefropatie 2,5 a relativní riziko rozvoje intersticiální nefritidy 3,4 [64,65].

Incidence chronické renální nedostatečnosti se však v posledních 30 letech postupně zvyšuje. V USA se prevalence nefrolitiázy zvýšila z 3,8 % v 70. a 80. letech 20. století na 5,2 % v 80. a 90. letech [8]. Ve studii NHANES III byly porovnávány hodnoty glomerulární filtrace (GF) celkem u 876 osob s nefrolitiázou v anamnéze a u 14 129 jedinců bez ledvinových kamenů [65]. Studie prokázala souvislost mezi nefrolitiázou v anamnéze, vypočítanou GF a BMI. Po korekci na zkreslující faktory byla vypočítaná GF u osob s nefrolitiázou a s BMI ≥ 27 kg/m² statisticky významně nižší než u jedinců bez nefrolitiázy ($p = 0,005$); ve vypočítané hodnotě GF u jedinců s BMI ≤ 27 kg/m² však nebyl zjištěn žádný rozdíl (obr. 2) [64].

Nefrolitiáza a riziko rozvoje ischemické choroby srdeční

Různí autoři vyslovili hypotézu, že nefrolitiáza hraje jistou úlohu v rozvoji ischemické choroby srdeční. Nedávno provedená studie Health Professionals Follow-up Study, zahrnující více než 40 000 mužů, prokázala přibližně 15 % nárůst rizika rozvoje srdečních onemocnění u pacientů s ledvinovými kameny v anamnéze. Po korekci na zkreslující faktory, jako jsou věk, BMI, užívání thiazidových diuretik, antihypertenziv a hypolipidemik, nikotinismus, dna, hypertenze a DM v anamnéze a vlivy stravování, byla nefrolitiáza v anamnéze spojena se zvýšením

rizika infarktu myokardu o 16%, anginy pectoris o 27% a nutnosti provedení koronárního bypassu o 15% [66**]. Výsledky této studie jsou ve shodě s předchozím výzkumem prováděným u 181 pacientů s kalcium-oxalátovou nefrolitiázou a 187 kontrolních osob. Pacienti s nefrolitiázou měli v anamnéze ischemickou chorobu srdeční, zatímco žádná z kontrolních osob toto onemocnění v anamnéze neměla [67].

Závěr

Závěrem lze obecně shrnout, že chorobný proces u pacientů s nefrolitiázou je spojen se statisticky významným zvýšením prevalence jednotlivých složek metabolického syndromu. Řečeno ještě konkrétněji, urátová nefrolitiáza je nejčastěji spojena s metabolickým syndromem a s diabetes mellitus 2. typu. Tyto nálezy podporují představu, že nefrolitiázu nelze považovat pouze za onemocnění s tvorbou ledvinových kamenů, ale že se jedná o projev systémového onemocnění. V rozpoznání nefrolitiázy jako systémového onemocnění sehrály zásadní úlohu epidemiologické studie, které umožnily další podrobné mechanistické zkoumání těchto vztahů. Lepší porozumění základním patofyziologickým mechanismům zase připraví půdu pro účinnější léčebné postupy v budoucnosti.

Poděkování

Podporu pro napsání přehledu poskytly National Institutes of Health (P01-DK20543). Autor by rád poděkoval za pomoc paní Hadley Armstrongové.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Wild S, Roglic G, Green A, *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–1053.
 2. Deitel M. Overweight and obesity worldwide now estimated to involve 1.7 billion people. *Obes Surg* 2003;13:329–330.
 3. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones. *JAMA* 2005;293:455–462.
 4. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68:1230–1235.
 5. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415–1428.
 6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
 7. Yoshida O, Terai A, Ohkawa T, Okada Y. National trend of the incidence of urolithiasis in Japan from 1965 to 1995. *Kidney Int* 1999;56:1899–1904.
 8. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, *et al.* Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney Int* 2003;63:1817–1823.
 9. Daudon M, Lacour B, Jungers P. High prevalence of uric acid calculi in diabetic stone formers. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:468–469.
 10. Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002;62:971–979.

11. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, *et al.* Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int* 2004;65:1422–1425.
12. Reaven GM. The kidney: an unwilling accomplice in syndrome X. *Am J Kidney Dis* 1997;30:928–931.
13. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–553.
14. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, *et al.* Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1422–1428.
15. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, *et al.* Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:883–888.
- První studie ukazující postupné snižování hodnoty pH moči s přibývajícím počtem složek metabolického syndromu.
16. Ritz E. Metabolic syndrome: an emerging threat to renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:869–871.
17. Pak CY, Sakhaee K, Moe O, *et al.* Biochemical profile of stone-forming patients with diabetes mellitus. *Urology* 2003;61:523–527.
18. Ekeruo WO, Tan YH, Young MD, *et al.* Metabolic risk factors and the impact of medical therapy on the management of nephrolithiasis in obese patients. *J Urol* 2004;172:159–163.
19. Daudon M, Lacour B, Jungers P. Influence of body size on urinary stone composition in men and women. *Urol Res* 2006;34:193–199.
20. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, *et al.* The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65:386–392.
21. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, *et al.* Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of noninsulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10878–10882.
22. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, *et al.* Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E462–E468.
23. Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, *et al.* Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2001;50:2579–2584.
24. McGavock JM, Victor RG, Unger RH, *et al.* Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med* 2006;144:517–524.
25. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, *et al.* Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med* 2003;49:417–423.
26. McGarry JD. Banting Lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:7–18.
27. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, *et al.* Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387–1395.
28. Krivosikova Z, Spustova V, Dzurik R. Participation of P-dependent and P-independent glutaminases in rat kidney ammoniogenesis and their modulation by metabolic acidosis, hippurate and insulin. *Physiol Res* 1998;47:177–183.
29. Chobanian MC, Hammerman MR. Insulin stimulates ammoniogenesis in canine renal proximal tubular segments. *Am J Physiol* 1987;253:F1171–F1177.
30. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, *et al.* Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int* 1979;16:624–631.
31. Coe FL, Strauss AL, Tembe V, Le Dun S. Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int* 1980;17:662–668.
32. Schwille PO, Schmiedl A, Herrmann U, Wipplinger J. Postprandial hyperinsulinaemia, insulin resistance and inappropriately high phosphaturia are features of younger males with idiopathic calcium urolithiasis: attenuation by ascorbic acid supplementation of a test meal. *Urol Res* 1997;25:49–58.
33. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP, *et al.* Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F66–F75.
- Nedávno publikovaná studie popisující postprandiální snížení reabsorpce kalcia v renálních tubulech.
34. Tibblin G. High blood pressure in men aged 50 – a population study of men born in 1913. *Acta Med Scand Suppl* 1967;470:1–84.
35. Robertson WG, Peacock M, Baker M, *et al.* Studies on the prevalence and epidemiology of urinary stone disease in men in Leeds. *Br J Urol* 1983;55:595–598.
36. Cirillo M, Laurenzi M. Elevated blood pressure and positive history of kidney stones: results from a population-based study. *J Hypertens* 1988;6 (Suppl 4): S484–S486.
37. Cappuccio FP, Strazzullo P, Mancini M. Kidney stones and hypertension: population based study of an independent clinical association. *BMJ* 1990;300:1234–1236.
38. Soucie JM, Coates RJ, McClellan W, *et al.* Relation between geographic variability in kidney stones prevalence and risk factors for stones. *Am J Epidemiol* 1996;143:487–495.
39. Madore F, Stampfer MJ, Rimm EB, Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:46–53.
40. Strazzullo P, Mancini M. Hypertension, calcium metabolism, and nephrolithiasis. *Am J Med Sci* 1994;307 (Suppl 1):S102–S106.
41. Strazzullo P, Nunziata V, Cirillo M, *et al.* Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1983;65:137–141.
42. Coe FL, Parks JH. Nephrolithiasis: pathogenesis and treatment. Chicago: Year Book Medical;1988.
43. McCarron DA, Pingree PA, Rubin RJ, *et al.* Enhanced parathyroid function in essential hypertension: a homeostatic response to a urinary calcium leak. *Hypertension* 1980;2:162–168.

44. McCarron DA, Morris CD. Epidemiological evidence associating dietary calcium and calcium metabolism with blood pressure. *Am J Nephrol* 1986;6 (Suppl 1):3–9.
45. Cutler JA, Brittain E. Calcium and blood pressure. An epidemiologic perspective. *Am J Hypertens* 1990;3:137S–146S.
46. McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984;224:1392–1398.
47. McCarron DA, Yung NN, Ugoretz BA, Krutzik S. Disturbances of calcium metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1981;3: 1162–1167.
48. Schedl HP, Miller DL, Pape JM, *et al.* Calcium and sodium transport and vitamin D metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest* 1984;73:980–986.
49. Hsu CH, Chen PS, Smith DE, Yang CS, *et al.* Pathogenesis of hypercalciuria in spontaneously hypertensive rats. *Miner Electrolyte Metab* 1986;12:130–141.
50. Taylor EN, Mount DB, Forman JP, Curhan GC. Association of prevalent hypertension with 24-h urinary excretion of calcium, citrate, and other factors. *Am J Kidney Dis* 2006;47:780–789.
51. Lucas PA, Lacour PA, McCarron DA, Drüeke T. Disturbance of acid–base balance in the young spontaneously hypertensive rat. *Clin Sci (Lond)* 1987;73:211–215.
52. Lucas PA, Lacour B, Comte L, *et al.* Abnormal parameters of acid–base balance in genetic hypertension. *Kidney Int Suppl* 1988;25:S19–S22.
53. Batlle DC, Sharma AM, Alsheikha MW, *et al.* Renal acid excretion and intracellular pH in salt-sensitive genetic hypertension. *J Clin Invest* 1993;91:2178–2184.
54. Sharma AM, Kribben A, Schattenfroh S, *et al.* Salt sensitivity in humans is associated with abnormal acid–base regulation. *Hypertension* 1990;16:407–413.
55. Sharma AM, Distler A. Acid–base abnormalities in hypertension. *Am J Med Sci* 1994;307 (Suppl 1):S112–S115.
56. Resnick LM, Gupta RK, Sosa RE, *et al.* Intracellular pH in human and experimental hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:7663–7667.
57. Sharma AM, Cetto C, Schorr U, *et al.* Renal acid–base excretion in normotensive salt-sensitive humans. *Hypertension* 1993;22:884–890.
58. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, *et al.* Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005;45:34–38.
59. Streem SB. Long-term incidence and risk factors for recurrent stones following percutaneous nephrostolithotomy or percutaneous nephrostolithotomy/extracorporeal shock wave lithotripsy for infection related calculi. *J Urol* 1995;153:584–587.
60. Teichman JM, Long RD, Hulbert JC. Long-term renal fate and prognosis after staghorn calculus management. *J Urol* 1995;153:1403–1407.
61. Worcester E, Parks JH, Josephson MA, *et al.* Causes and consequences of kidney loss in patients with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003;64:2204–2213.
62. Jungers P, Joly D, Barbey F, *et al.* ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention. *Am J Kidney Dis* 2004;44:799–805.
63. United States Renal Data System. Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1998;32(2 Suppl 1): S38–S49.
64. Vupputuri S, Soucie JM, McClellan W, Sandler DP. History of kidney stone as a possible risk factor for chronic kidney disease. *Ann Epidemiol* 2004;14:222–228.
65. Gillen DL, Worcester EM, Coe FL. Decreased renal function among adults with a history of nephrolithiasis: a study of NHANES III. *Kidney Int* 2005;67:685–690.
66. Eisner BH, Cooperberg MR, Curhan GC, *et al.* Nephrolithiasis and the risk of cardiovascular disease. *J Urol* 2007;177:449.
- Nedávno publikovaná studie prokazující zvýšené riziko ICHS u osob s nefrolitiázou.
67. Hamano S, Nakatsu H, Suzuki N, *et al.* Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease. *Int J Urol* 2005;12:859–863.

Nové aspekty systému renin–angiotensin: angiotensin-konvertující enzym 2 jako potenciální cíl léčby hypertenze a diabetické nefropatie

Daniel Batlle^a, María José Soler^b a Jan Wysocki^a

^aDivision of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA, a ^bDepartment of Nephrology, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Španělsko

Adresa pro korespondenci: Daniel Batlle, MD, Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, 320 E. Superior, Chicago, IL 60611, USA
E-mail: d-batlle@northwestern.edu

New aspects of the renin-angiotensin system: angiotensin-converting enzyme 2 – a potential target for treatment of hypertension and diabetic nephropathy

Curr Opin Nephrol Hypertens

2008;17:250–257

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Zatímco angiotensin-konvertující enzym podporuje tvorbu angiotensinu II, angiotensin-konvertující enzym 2 napomáhá rozkladu angiotensinu II na angiotensin (1–7). Nabízíme přehled studií z poslední doby, které se zabývají angiotensin-konvertujícím enzymem 2 u onemocnění ledvin a u hypertenze, a zamýšlíme se nad možným léčebným přínosem zvyšování aktivity angiotensin-konvertujícího enzymu 2 v léčbě těchto onemocnění.

Nové poznatky

V glomerulech diabetických myší dochází ke snížení exprese angiotensin-konvertujícího enzymu 2 a farmakologická inhibice angiotensin-konvertujícího enzymu 2 vede ke zhoršení albuminurie, zvýšenému ukládání mesangióvní matrix a k expresi fibronektinu. Delece genu pro angiotensin-konvertující enzym 2 u myší vede ke zhoršení hypertenze indukované angiotensinem II a bylo rovněž prokázáno, že u starších myších samců způsobuje glomerulosklerózu.

Souhrn

Angiotensin-konvertující enzym 2 je klíčový enzym systému renin–angiotensin, který podporuje rozklad angiotensinu I a angiotensinu II. Inhibice angiotensin-konvertujícího enzymu 2 pomocí farmakologických látek a genové delece zhoršuje u diabetických myší onemocnění ledvin. Strategie zaměřené na zvýšení aktivity angiotensin-konvertujícího enzymu 2 (a tedy zrychlení rozkladu angiotensinu II) mohou představovat nový léčebný cíl v rámci systému renin–angiotensin a doplnit současný přístup inhibice tvorby a působení angiotensinu II. Zesílení aktivity angiotensin-konvertujícího enzymu 2 může být přínosné v léčbě hypertenze a onemocnění ledvin.

Klíčová slova

angiotensin-konvertující enzym, angiotensin-konvertující enzym 2, diabetická nefropatie, hypertenze

Úvod

Systém renin–angiotensin (renin-angiotensin system, RAS) v klasickém pojetí sestává z kaskády enzymatických reakcí, jejichž hlavním cílem je vznik angiotensinu (Ang) II – peptidu, který je z celého systému nejúčinnější a jehož vlastnosti byly zatím nejdůkladněji prozkoumány. Angiotensin-konvertující enzym (ACE) 2 působí jako karboxypeptidáza, která z C-konce svých substrátů odstraňuje jednotlivé aminokyseliny, zatímco ACE působí jako peptidyldipeptidáza, která z C-konce odstraňuje dipeptidy. ACE-2 usnadňuje přeměnu Ang II na Ang-(1–7) a přeměnu Ang I na Ang-(1–9) [1–3]. Ang-(1–7) je heptapeptid, který je díky svým vazodilatačním, antifibrotickým a natriuretickým účinkům stále častěji považován za potenciálně významný peptid [4–6].

Zpočátku se předpokládalo, že ACE-2 je přítomen pouze v ledvinách, v srdci a ve varlatech. Další studie však prokázaly,

že tento enzym se vyskytuje v celém organismu [7–12], což podnítilo výzkum možné úlohy ACE-2 u různých chorobných stavů. Zajímavé je zjištění, že ACE-2 chrání myši před těžkým akutním poškozením plic vyvolaným vdechnutím kyselelin, před sepsí a rozvojem těžkého akutního respiračního syndromu (severe acute respiratory syndrome, SARS) [8,13]. Naše skupina jako první indikovala, že ACE-2 může mít renoprotektivní účinky, obzvláště v kombinaci s nízkou koncentrací ACE [14]. V tomto přehledu se budeme zabývat novými studiemi, které zkoumaly expresi ACE-2 v ledvinách a možnou úlohu změn tohoto enzymu u onemocnění ledvin a u hypertenze.

Angiotensin-konvertující enzym 2 a jeho homology

ACE-2 je integrální membránový protein 1. typu, který je ze 42 % homologní s metaloproteázovými katalytickými doménami,

nami ACE [2]. ACE-2 obsahuje pouze jednu doménu s aktivním místem (active site domain) a je tvořen 805 aminokyselinami [2,3]. Odhalení trojrozměrné struktury extracelulární domény ACE-2 [15] prokázalo, že katalytický mechanismus ACE-2 je velmi podobný katalytickému mechanismu ACE. Vazebná místa („kapsy“) pro substrát (substrate-binding pockets) se však významně liší [15], což vysvětluje rozdíly ve specifitě substrátu mezi těmito dvěma enzymy i neschopnost inhibitorů ACE navázat se na ACE-2 a inhibovat ho [16]. Byly popsány i další savčí homology ACE, jako collectrin a ještě později také ACE-3 [17,18*]. ACE-2 je však jediným známým homologem ACE s enzymatickou aktivitou [3,19]. Nové studie *in vitro* a *in vivo* prokázaly zajímavé fyziologické funkce collectrinu v souvislosti se sekrecí inzulinu, se vznikem primárních cilií, se vznikem ledvinových cyst a s transportem aminokyselin [20*,21*]. Jak naznačují dva nedávno publikované články zabývající se úlohou „collectrinu“ v transportu aminokyselin v proximálním tubulu [22*,23], hlavním faktorem v patogenezi aminoacidurie u Fanconioho syndromu může být ztráta funkce tohoto nového proteinu [24]. U několika živočišných druhů ACE-3 jako zinková metaloproteáza patrně vykazuje nedostatek katalytické aktivity [18*]. Navíc neexistuje důkaz o tom, že by u člověka docházelo k expresi genu pro *Ace3*. Přítomnost deletcí a inzercí v sekvenci nasvědčuje tomu, že u člověka je ACE-3 pseudogenem [18*].

Expresí angiotensin-konvertujícího enzymu 2 v ledvině je buněčně specifická

Imunohistochemická analýza distribuce ACE-2 v ledvině ukázala, že největší intenzita imunoznačení je přítomna v ledvinových tubulech [14,25,26]. Semikvantitativní reverzní transkripce PCR-segmentů nefronu při mikropitvě potkanů zjistila, že mRNA ACE-2 je bohatě exprimovaná, s poměrně vysokými koncentracemi v proximálních přímých tubulech [27]. ACE-2 byla v ledvinném preparátu a v kultivovaných polarizovaných epitelových buňkách lokalizována převážně na apikálním povrchu [14,28], kde může dojít k regulované proteolytické degradaci [29].

Ve stabilně transfekovaných polarizovaných psích ledvinových buňkách (Madine Darby canine kidney, MDCKII) je ACE-2 lokalizován převážně na apikální membráně (92 %), na rozdíl od ACE, který se nachází na apikálním (55 %) i na bazolaterálním povrchu (45 %) [28]. Vysoká koncentrace obou enzymů – ACE a ACE-2 – v buňkách proximálních tubulů může udržováním rovnováhy v tvorbě (ACE) a rozkladu (ACE-2) lokálního Ang II přímo vyvažovat koncentraci lokálního Ang II. V ledvinách potkanů byly ACE-2 a Ang-(1–7) imunohistochemicky kolokalizovány v proximálním tubulu [30]. Navíc byla v buňkách proximálního tubulu potkanů prokázána přítomnost Mas-receptoru, který je receptorem pro Ang-(1–7) [31].

ACE-2 je přítomen i v glomerulech, i když v myších ledvinách je intenzita exprese v porovnání s ledvinovými tubuly nízká [14]. Naše laboratoř zjistila, že ACE-2 je kolokali-

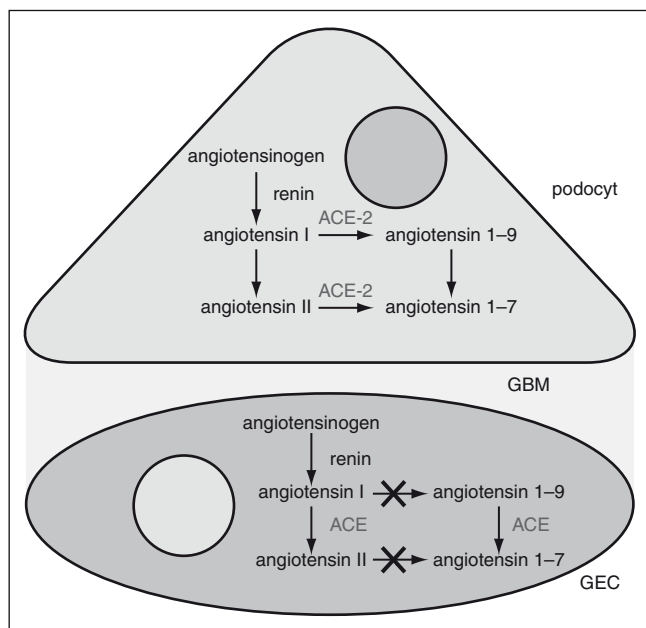
zován s markery epitelových buněk glomerulů (podocytů) a jeho přítomnost v komplexu podocyty/štěrbínová membrána (podocyte/slit diaphragm complex) byla potvrzena imunoznačením částicemi zlata [14]. Naproti tomu glomerulární ACE nebyl kolokalizován s markery podocytů, jako jsou synaptopodin, podocin a nefrin [14]. V glomerulech zdravých myší jsme ACE-2 značením markery endotelových buněk ani imunoznačením částicemi zlata nenašli, ale při použití markeru mesangiálních buněk jsme pozorovali mírné zabarvení glomerulu [14]. Tato zjištění prokázala přítomnost ACE-2 v podocytech a v mesangiálních buňkách, ne však v endotelových buňkách glomerulů.

Přítomnost ACE-2 byla doložena i v imortalizovaných kulturách myších podocytů [32*,33]. Tyto studie zkoumaly také zpracování substrátů angiotensinu [32*,33]. Wysoc ki a spol. [33] prokázali, že přidání inhibitoru ACE-2 – látky MLN-470 – zvyšuje obsah peptidů Ang I a II, což ukazuje na význam ACE-2 v metabolismu těchto peptidů. Velez a spol. [32*] prokázali, že podocyty exprimují funkční vnitřní RAS charakterizovaný aktivitou neprilysinu, aminopeptidázy A, ACE-2 a reninu, které většinou vedou k tvorbě Ang-(1–7) a Ang-(1–9). Nadbytek ACE-2 v podocytech a jeho anatomická lokalizace v bariéře glomerulární filtrace v těsné blízkosti endotelových buněk glomerulu mohou hrát významnou úlohu v regulaci koncentrace Ang II prostřednictvím rozkladu lokálního Ang II nebo podpory přeměny filtrovaného Ang II na Ang-(1–7) (obr. 1) [14]. Velez a spol. [32*] zjistili mírnou aktivitu ACE v podocytech, i když až po inkubaci buněk s vyšší koncentrací Ang I. V kulturách myších podocytů nebyla v naší laboratoři pozorována exprese proteinu ACE ani při použití metody Western blot nebo imunofluorescence [33]. Domníváme se proto, že podocyt určitě produkuje Ang II cestou nezávislou na ACE. Domníváme se rovněž, že ACE-2 v podocytech je hlavním enzymem pro přeměnu Ang II na Ang-(1–7) (viz obr. 1). ACE-2 navíc rozkládá i Ang I [33]. Angiotensinové peptidy tak mohou být poměrně účinně rozkládány v podocytech. Pokud dojde v případě některých onemocnění, například při diabetické nefropatii, ke snížení koncentrace ACE-2 v glomerulech, může být výsledkem pomalejší rozklad Ang II a jeho následné hromadění v glomerulu.

Tkáňový angiotensin-konvertující enzym 2 – orgánové a druhové rozdíly

Úroveň aktivity ACE-2 v kůře ledviny u myší je přibližně 10–20krát vyšší než v srdci, zatímco v séru lze aktivitu ACE-2 sotva zjistit [34]. Ke stanovení aktivity ACE-2 se používají různé metody, například vysoce účinná kapalinová chromatografie (high-performance liquid chromatography, HPLC) [35], hmotnostní spektrometrie [27,36] nebo fluorimetrie [34,37–40]. K měření aktivity ACE-2 v srdeční membráně [35] a v dalších tkáních a tělesných tekutinách [41*] byla použita metoda založená na principu HPLC. Další metoda, která rovněž používá Ang II jako substrát ACE-2, využívá hmotnostní spektrometrii typu SELDI-TOF (surface-enhanced

Obrázek 1 Hlavní prvky bariéry glomerulární filtrace: podocyty, bazální membrána glomerulu a endotelová buňka glomerulu



Podle naší představy je ACE-2 přítomen v podocytech, ne však v GEC. Přeměna Ang II na Ang-(1–7) proto závisí na ACE-2 v podocytech, nikoli na ACE-2 v GEC. Naopak ACE je přítomen v GEC, ne však v podocytech.

ACE (angiotensin-converting enzyme) – angiotensin-konvertující enzym; Ang – angiotensin; GEC (glomerular endothelial cell) – endotelová buňka glomerulu; GBM (glomerular basement membrane) – bazální membrána glomerulu

ced laser desorption/ionization time-of-flight) s technologií ProteinChip Array [36]. Ke stanovení aktivity ACE-2 se nejčastěji používají metody využívající substráty fluorogenního peptidu, jako jsou Mca-YVADAPK(Dnp) a Mca-APK(Dnp) [34,37–40]. Fluorescenční signál Mca-YVADAPK(Dnp) je částečně potlačen specifickými inhibitory ACE a ACE-2 [40]. Wysocki a spol. [34] využili té výhody, že Mca-YVADAPK je štěpen ACE i ACE-2, a vyvinuli metodu, která měří aktivitu ACE a ACE-2 současně. Dalším užitečným substrátem pro měření aktivity ACE-2 je látka Mca-APK(Dnp), jejíž kvalita však podle našich zkušeností velmi závisí na dodavateli látky. Například v naší předchozí studii [34] jsme nedokázali v myší ledvině tkáni změřit aktivitu ACE-2 pomocí fluorogenního peptidu syntetizovaného na zakázku (Genemed Synthesis, South San Francisco, Kalifornie, USA), protože štěpení substrátu nedokázaly zastavit ani inhibitor mACE-2 (MLN-4760), ani EDTA. Při použití Mca-APK(Dnp) z jiného zdroje (AnaSpec, San Jose, Kalifornie, USA) jsme již byli schopni stanovit aktivitu ACE-2 v ledvinách myši i potkanů. U potkaních ledvin, v nichž jsou hodnoty aktivity ACE-2 mnohem nižší než u myších ledvin, byl tento substrát navíc mnohem citlivější než substrát 7-Mca-YVADAPK(Dnp) (Wysocki a spol., nepublikováno).

Aktivita ACE-2 je v plazmě myši velmi nízká nebo nedetekovatelná [36,39]. I u člověka je koncentrace ACE-2 nedetekovatelná nebo velmi nízká, alespoň u zdravých jedinců [42]. Aktivita a protein ACE-2 se zjišťovaly v moči zdravých osob [28] a aktivita ACE-2 se měřila v moči a séru ovcí [41].

Zajímavé by bylo stanovit koncentraci ACE-2 v moči (ideálně spolu s aktivitou ACE) u nemocných, například u pacientů s diabetickou nefropatií. Je důležité poznamenat, že typ exprese ACE a ACE-2 v glomerulech diabetických myši je přesným opakem nálezu v kortikálních tubulech [25]. Proto je třeba brát v úvahu, že celková diuréza nemusí ukazovat na stav té části nefronu, kde došlo k hlavní změně exprese těchto enzymů [43].

Gembardt a spol. [44] analyzovali expresi ACE-2 v různých tkáních myši a potkanů. Exprese mRNA ACE-2 byla u obou živočišných druhů nejvyšší v ileu. U myši byla exprese ACE-2 v ledvinách a v tlustém střevě vyšší než u potkanů [44]. Ve shodě s údaji o mRNA byla i aktivita ACE-2 v ileu a v ledvinách u myši vysoká, ale u potkanů byla nižší. Aktivita ACE-2 v plicích byla u obou živočišných druhů relativně nízká. Lely a spol. [45] v bioptických vzorcích odebraných z lidských ledvin zjistili expresi ACE-2 v epitelu tubulů a glomerulů stejně jako v hladkém svalstvu cévní stěny a endotelu interlobulárních tepen.

Expresí angiotensin-konvertujícího enzymu 2 v modelech diabetického onemocnění ledvin u hlodavců

V naší laboratoři bylo prokázáno, že imunoznačení ACE-2 v glomerulech je u osmítýdenních myši *db/db* snižené [14]. Naproti tomu exprese ACE v glomerulech diabetických myši *db/db* je v porovnání se stejně starými kontrolními myši bez diabetu zvýšená [14]. U potkanů s diabetem indukovaným streptozocinem (STZ) byl nález opačný [26]. Důvod tohoto zjištění není jasný, ale bude zřejmě spočívat v druhových rozdílech. V glomerulech lidských a myších ledvin je značení ACE-2 slabší než značení v tubulech, zatímco u potkanů je značení v glomerulech patrně výraznější [14,44,45]. V přímém protikladu s uvedeným nálezem v glomerulech je zvýšená exprese ACE-2 v kůře ledvin modelů *db/db* a STZ u diabetických myši [14,34,46**]. Wong a spol. [47**] zjistili u modelu diabetických myši Akita zvýšenou úroveň exprese ACE-2 a sníženou úroveň exprese ACE v kůře ledvin, což je v souladu s naším nálezem u myši *db/db* a u myši, jimž byl podáván STZ [14,34,46**].

V poslední době se hodnotí účinek podávání specifického inhibitoru ACE-2 – látky MLN-4760 – na vylučování albuminu ve dvou modelech diabetických myši [14,46**]. Podávání MLN-4760 po dobu 16 týdnů vedlo ke zhoršení albuminurie u myši *db/db* a bylo spojeno se zvýšenou glomerulární expresí fibronektinu [14]. Souběžné podávání telmisartanu, který je specifickým blokátorem receptorů pro Ang II 1. typu (AT₁-blokátorem), úplně zabránilo zhoršení albuminurie spojenému s použitím inhibitoru ACE-2. Z toho lze usuzovat, že účinky inhibitoru ACE-2 jsou zprostředkovány působením Ang II na receptor pro AT₁. Po podávání látky MLN-4760 myším, které dostávaly STZ, zjistili Soler a spol. [46**] zvýšenou albuminurii spojenou se zvýšenou expanzí glomerulárního mesangia a tloušťkou cév. Zajíma-

vá je skutečnost, že exprese ACE byla u myši, které dostávaly STZ, zvýšena v glomerulu a v cévním systému (ne však v tubulech) ledvin a po podání látky MLN-4760 se exprese ACE dále zvýšila [46**]. Na základě těchto zjištění předpokládáme, že při chronické inhibici ACE-2 funguje v glomerulu a v cévním systému ledvin dvojí mechanismus aktivity RAS – snížený rozklad Ang II jako důsledek snížené aktivity (down-regulace) ACE-2 a zvýšená tvorba Ang II jako důsledek zvýšené aktivity ACE [46**]. Tato kombinace by mohla sama o sobě být plně odpovědná za negativní účinek down-regulace ACE-2, což vede za jistých patologických okolností k hromadění Ang II. Deficit ACE-2 na úrovni podocytů může vést ke zvýšené propustnosti glomerulů v důsledku hromadění Ang II. Down-regulace ACE může mít navíc kvůli snížené přeměně Ang II na Ang-(1–7) další negativní účinky v důsledku snížené tvorby Ang-(1–7) (viz obr. 1).

V souladu s naší dřívější hypotézou [14,46**] je nedávno popsán zvýšený diabetické poškození glomerulů při delecí genu pro *Ace2* [47**]. V této studii byly myši s delecí genu pro *Ace2* zkříženy s myši Akita jako modelem diabetu 1. typu. Diabetické myši s delecí genu pro *Ace2* (*Ace2*-/*yIns2WT*/*C96Y*) vykazovaly v porovnání s myši Akita bez delecí genu pro *Ace2* dvakrát vyšší vylučování albuminu močí. Zvýšená skóre mesangální matrix a tloušťka bazální membrány glomerulu u myši *Ace2*-/*yIns2WT*/*C96Y* byla doprovázena zvýšeným značením fibronektinu a α -aktinu hladkého svalstva v glomerulech. Ačkoli v ledvinách diabetických myši nebylo pozorováno zvýšení koncentrace Ang II, vedlo podávání blokátoru receptorů pro Ang II (Ang II receptor blocker, ARB) u myši *Ace2*-/*yIns2WT*/*C96Y* ke snížení vylučování albuminu močí, což znamená, že rychlejší průběh poškození glomerulů byl u těchto myši zprostředkován Ang II [47**].

Nediabetické onemocnění ledvin

Ve studiích se zvířaty s genetickou ablací ACE-2 došlo k rozvoji glomerulárních lézí, avšak pouze u stárnoucích myších samců [48]. V tomto modelu genetické ablaci ACE-2 bylo časné hromadění fibrilárního kolagenu v glomerulárním mesangiu následováno rozvojem glomerulosklerózy ve věku 12 měsíců. Podávání AT₁-blokátoru irbesartanu těmto strukturálním změnám v glomerulech myších samců s mutací ACE-2 zabránilo [48]. Tato studie tak prokázala, že alespoň u stárnoucích myších samců vede absolutní nedostatek ACE-2 ke glomerulárnímu onemocnění. V biotických vzorcích pacientů s různými primárními a sekundárními onemocněními ledvin (s hypertenzní nefropatií, IgA-glomerulopatií, nefropatií s minimálními změnami, fokální glomerulosklerózou, vaskulitidou a membranózní glomerulopatií) a v biotických vzorcích transplantovaných ledvin nebyly zjištěny žádné rozdíly v expresi ACE-2 [45]. Zajímavé je zjištění, že v endotelu glomerulů a peritubulárních kapilár byla zjištěna neoexprese ACE-2 [45].

Ve studii s potkany po jednostranné nefrektomii s náloží hovězího sérového albuminu jako modelem proteinurického poškození ledvin byla snížená exprese proteinu ACE-2, která byla spojena s poškozením tubulárního intersticia. Aktivace inhibice renálního nukleárního faktoru κ B odstranila sníženou expresi ACE-2, což znamená, že v tubulárních buňkách ledvin dochází *in vivo* k down-regulaci ACE-2 nukleárním faktorem κ B [49]. V modelu akutního selhání ledvin (acute renal failure, ARF) a endotoxémie po podání lipopolysacharidu v porovnání s ledvinami kontrolních potkanů prokázali Gupta a spol. [50] sníženou expresi genu pro *Ace2* v ledvině tkáni. Zajímavé bylo zjištění, že injekční aplikace aktivovaného proteinu C (activated protein C, APC) vedla v modelu ARF k ovlivnění RAS snížením koncentrací ACE a angiotensinu a zvýšením koncentrace mRNA ACE-2 v ledvinách. Z toho lze vyvozovat, že potenciálně ochranná úloha APC u ledvin může být částečně zprostředkována zvýšenou expresí ACE-2 v ledvinách.

Angiotensin-konvertující enzym 2 v modelu experimentálně navozené hypertenze

V několika potkaních modelech hypertenze byly zkoumány *Ace2*-mapy lidského chromosomu X a lokus kvantitativních znaků (quantitative trait locus, QTL) na chromosomu X [19]. Lokalizace genu pro *Ace2* v definovaném QTL na chromosomu X naznačuje, že gen pro *Ace2* může být kandidátním genem v lokusech spojených s rozvojem hypertenze [19]. Crackower a spol. [19] prokázali, že ve třech samostatných modelech potkanů se spontánní hypertenzí nebo s hypertenzí indukovanou potravou byly v ledvinách snížené koncentrace ACE-2 na úrovni genu i proteinu. V následující studii s modelem dospělých spontánně hypertenzních potkanů (spontaneous hypertensive rat, SHR) byla v porovnání s potkany kmene Wistar-Kyoto (WKY) exprese ACE-2 v ledvinách snížena [51]. Pozoruhodné bylo zjištění, že u potkanů SHR, jimž byla podávána kyselina retinová, došlo k významnému zvýšení exprese ACE-2 v srdci a ledvinách [51].

Později Tikellis a spol. [52] prokázali, že vývoj exprese ACE-2 v ledvinách potkanů SHR byl pozměněn ještě před rozvojem hypertenze. V průběhu vývoje ledvin se exprese ACE-2 v ledvinách potkanů SHR statisticky významně nezměnila, zatímco u kontrolních potkanů kmene WKY se zvýšila [52].

V jiném modelu experimentální hypertenze sledovali Ferrario a spol. [35] účinek podávání inhibitorů ACE a AT₁-blokátoru na expresi ACE-2. V této studii byli zkříženi renin-transgenní hypertoničtí potkani (mRen2)²⁷ s normotonicými potkany Lewis, čímž vznikl kongenní kmen Lew.Tg (mRen2) [53]. Podle očekávání vedlo u potkanů Lew.Tg (mRen2) snížení aktivity Ang II – buď omezením jeho syntézy, nebo zabráněním vazby ligandu na receptor pro AT₁ – k normalizaci krevního tlaku [53]. Podání inhibitoru ACE nebo AT₁-blokátoru potkanům Lew.Tg (mRen2) navíc ved-

lo ke zvýšení exprese genu pro *Ace2* a aktivity proteinů ve tkáni kůry ledvin [53].

U těhotenské hypertenze se mohou účinky ACE-2 měnit. Joyner a spol. [54•] zjistili, že při fyziologickém průběhu těhotenství dochází současně ke změnám účinků ACE-2 i Ang-(1–7), z čehož lze usuzovat, že ACE-2 má podíl na regulaci koncentrace Ang-(1–7) v ledvinách uprostřed a v pozdní fázi těhotenství. V kůře a dřeni hypertonických březích potkaních samic však zůstala aktivita ACE-2 nezměněná, zatímco koncentrace Ang-(1–7) se snížila. Toto zjištění vedlo k závěru, že pokles koncentrace Ang-(1–7) v ledvinách bez současného snížení ACE-2 je důsledkem působení jiných enzymů, které při hypertenzi v těhotenství vedou k tvorbě nebo rozkladu Ang-(1–7) [54•].

Fenotyp delece ACE-2, který zkoumali Gurley a spol. [55] a Crackower a spol. [19], neobsahuje manifestní hypertenzi. U myši C57BL/6 s genetickou zátěží byla nepřítomnost ACE-2 spojena s mírným zvýšením krevního tlaku, zatímco u myši 129/SvEv neměla nepřítomnost ACE-2 na výchozí hodnoty krevního tlaku žádný vliv [55]. Po podání Ang II však došlo u myši s deficitem ACE-2 k téměř trojnásobnému zvýšení plazmatické koncentrace Ang II oproti kontrolním myším. Hodnoty krevního tlaku byly navíc u myši s deficitem ACE-2 podstatně vyšší než u nemutovaných („wild-type“) myši [55]. U myši s deficitem ACE-2 bylo v ledvinách po infuzi vysoké dávky Ang II doloženo zvýšené hromadění Ang II [55]. Tato studie přinesla jednoznačné důkazy o tom, že naprostá nepřítomnost ACE-2 může za podmínek nadbytku Ang II zhoršit hypertenzi. U jiného kmene myši s delecí genu pro *Ace2* zjistili Oudit a spol. [56] dilatační kardiomyopatii závislou na věku ve spojení se zvýšeným oxidačním stresem. Kromě toho Yamamoto a spol. [57] prokázali, že u myši s delecí genu pro *Ace2* dochází v reakci na zvýšení tlaku k rozvoji srdeční hypertrofie a k dilataci srdce.

V bioptických vzorcích ledvinné tkáně byl poměr exprese genu pro *Ace* k expresi genu pro *Ace2* u hypertonických jedinců statisticky významně vyšší než u jedinců bez hypertenze [58]. Keidar a spol. [59] zjistili, že u jedinců ve stadiu prehypertenze vykazovaly makrofágy produkované monocyty v porovnání s hypertoniky vyšší aktivitu ACE-2. To může znamenat, že zvýšená aktivita ACE-2 má u jedinců ve stadiu prehypertenze ochranný účinek, zřejmě díky schopnosti tohoto enzymu působit proti vazopresorickému účinku Ang II [59]. Studie s lidmi zkoumaly možnou spojitost polymorfismu genu pro *Ace2* s hypertenzí [60–65]. Podle nedávno publikovaného přehledu nepřinesly tyto studie žádné jednoznačné závěry, snad z důvodu metodologických a etnických rozdílů mezi hodnocenými kohortami [43].

Léčebné možnosti amplifikace angiotensin-konvertujícího enzymu 2

Studie *in vitro* z poslední doby prokázaly, že nadměrná exprese ACE-2 inhibuje tvorbu kolagenu srdečními

fibroblasty indukovanou hypoxií [66]. Transdukce fibroblastů ACE-2 lentiviru vedla ke zvýšení aktivity ACE-2 v závislosti na dávce viru a byla spojena se statisticky významným snížením tvorby kolagenu fibroblasty, a to jak bazální tvorby, tak i tvorby indukované hypoxií/reoxygenací [66]. Bylo prokázáno, že ACE-2 ovlivňuje signalizaci inzulinu/Akt-endoteliální syntetázy oxidu dusnatého (nitric oxide synthase, NOS) v linii lidské endotelové buňky (EAhy926) [67]. Ang II snižoval inzulinem stimulovanou fosforylaci Akt, NOS i tvorbu oxidu dusnatého. Tyto účinky byly přenosem genu pro *Ace2* v endotelových buňkách potlačeny [67].

V rámci snah o zvýšení aktivity ACE-2 *in vivo* se zkoušelo podávání ACE-2 pomocí lentiviru [68,69] a nověji podávání rekombinantního ACE-2 [70•]. Nadměrná exprese ACE-2 vyvolaná pomocí lentiviru byla u hypertonických potkanů spojena s ochranou před rozvojem srdeční hypertrofie [68,69]. U potkanů SHR navíc vedlo podávání ACE-2 pomocí lentivirů k 18% zmenšení tloušťky stěny levé komory a ke statisticky významnému potlačení perivaskulární fibrózy [69]. Přetrvávající nadměrná exprese ACE-2 v rostrální ventrolaterální dřeni potkanů SHR po podání ACE-2 pomocí lentiviru vedla k významnému snížení krevního tlaku [71•].

Zjištění, že v experimentálním myším modelu diabetické nefropatie patrně dochází na úrovni glomerulu k down-regulaci ACE-2 a u hypertonických potkanů ke snížení koncentrace ACE-2 v kůře ledvin, naznačuje, že případné zvýšení aktivity ACE-2 by u těchto onemocnění mohlo mít léčebný účinek. Při zkoumání vlivu ACE-2 na krevní tlak a na metabolismus Ang II jsme nedávno podávali pomocí osmotických minipump rekombinantní ACE-2 spolu s infuzí Ang II nebo bez ní po dobu tří dnů [70•]. Souběžné podávání rekombinantního ACE-2 zabránilo zvýšení krevního tlaku samotným Ang II [70•]. Plazmatická koncentrace Ang II po podání infuze s Ang II byla navíc při aplikaci rekombinantního ACE-2 výrazně snižena, což dokazuje významnou úlohu tohoto enzymu v rozkladu Ang II [70•]. Toto zjištění naznačuje, že podání rekombinantního ACE-2 může hrát významnou úlohu v léčbě hypertenze závislé na Ang II a že zvýšení aktivity ACE-2 může nabídnout nový přístup ke snižování krevního tlaku.

Je třeba vzít v úvahu, že ACE-2 je jediný známý receptor pro koronavirus vyvolávající SARS (coronavirus causing SARS, SARS-CoV). Kromě toho bylo prokázáno, že ACE-2 je pro vyvolání infekce SARS-CoV *in vivo* naprosto nezbytný [13,72]. Lze si proto představit, že vysoká exprese ACE-2 na buněčné úrovni, zejména v dýchacích cestách, by mohla usnadnit vstup viru do organismu. V souladu s touto představou by byly myši s delecí genu pro *Ace2* před infekcí SARS poměrně chráněné [13], zatímco myši s nadměrnou expresí lidského rekombinantního ACE-2 by byly k infekci SARS-CoV náchylnější [73,74]. Na druhé straně po navázání k virovému proteinu Spike v plicích dochází k down-regulaci ACE-2, která je u myši spojena se zhoršením akutního respiračního selhání [13]. V souladu s tímto zjištěním bylo

prokázáno, že blokáda RAS a zavedení rekombinantního ACE-2 do plic chrání myši před rozvojem akutního respiračního selhání [8,13]. Proto byla vyslovena domněnka, že rekombinantní ACE-2 by mohl být použit k léčbě infekce SARS-CoV [72]. Náš nedávný výzkum prokázal, že podávání lidského rekombinantního ACE-2 vede u myši ke zvýšení úrovně aktivity cirkulujícího ACE-2 v závislosti na dávce [70]. Je proto docela dobře možné, že podávání exogenního rekombinantního ACE-2 by mohlo představovat účinný způsob, jak zabránit vstupu SARS-CoV do organismu a navázání na jeho buněčný receptor. Domníváme se, že zkoumání těchto potenciálních léčebných účinků rekombinantního ACE-2 by nemělo být omezováno obavami z potenciální expozice infekci SARS během nadměrné exprese ACE-2.

Závěr

Stále přibývá důkazů o tom, že na rozvoji různých chorobných stavů, jako jsou experimentálně vyvolané diabetické onemocnění ledvin a hypertenze, se může podílet změna ACE-2 jako jediného enzymaticky aktivního homologue ACE. Zkoumání úlohy ACE-2 u těchto velmi rozšířených onemocnění i toho, zda jsou jeho účinky zprostředkovány Ang II nebo Ang-(1–7) a dalšími biologicky aktivními peptidy, které jsou rovněž substráty ACE-2, otevírá cestu k vývoji nových možností léčby. Nový terapeutický přístup k zacílení RAS by měla představovat amplifikace aktivity ACE-2 – tedy zvýšení rozkladu Ang II, které by mohlo doplnit současnou strategii zaměřenou na inhibici tvorby a aktivity Ang II podáváním inhibitorů ACE, inhibitorů reninu a blokátorů Ang II. Rovněž je nutno se dále zabývat otázkou, zda může případný léčebný účinek amplifikace ACE-2 zčásti souviset se zvýšenou tvorbou Ang-(1–7).

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Vickers C, Hales P, Kaushik V, *et al.* Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838–14843.
2. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, *et al.* A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275:33238–33243.
3. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, *et al.* A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res* 2000;87:E1–E9.
4. Brosnihan KB, Li P, Ferrario CM. Angiotensin-(1–7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. *Hypertension* 1996;27:523–528.
5. Strawn WB, Ferrario CM, Tallant EA. Angiotensin-(1–7) reduces smooth muscle growth after vascular injury. *Hypertension* 1999;33:207–211.
6. Averill DB, Ishiyama Y, Chappell MC, Ferrario CM. Cardiac angiotensin-(1–7) in ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2003;108:2141–2146.
7. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, *et al.* Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin–angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;292:R373–R381.
8. Imai Y, Kuba K, Rao S, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112–116.
9. Valdes G, Neves LA, Anton L, *et al.* Distribution of angiotensin-(1–7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta* 2006;27:200–207.
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631–637.
11. Xie X, Chen J, Wang X, *et al.* Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006;78:2166–2171.
12. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, *et al.* Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut* 2005;54:1790–1796.
13. Kuba K, Imai Y, Rao S, *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875–879.
14. Ye M, Wysocki J, William J, *et al.* Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3067–3075.
15. Towler P, Staker B, Prasad SG, *et al.* ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis. *J Biol Chem* 2004;279:17996–18007.
16. Guy JL, Lambert DW, Warner FJ, *et al.* Membrane-associated zinc peptidase families: comparing ACE and ACE2. *Biochim Biophys Acta* 2005;1751:2–8.
17. Zhang H, Wada J, Hida K, *et al.* Collectrin, a collecting duct-specific transmembrane glycoprotein, is a novel homolog of ACE2 and is developmentally regulated in embryonic kidneys. *J Biol Chem* 2001;276:17132–17139.
18. Rella M, Elliot JL, Revett TJ, *et al.* Identification and characterisation of the angiotensin converting enzyme-3 (ACE3) gene: a novel mammalian homologue of ACE. *BMC Genomics* 2007;8:194.
19. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002;417:822–828.
20. Zhang Y, Wada J. Collectrin a homologue of ACE2, its transcriptional control and functional perspectives. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;363:1–5.
21. Zhang Y, Wada J, Yasuhara A, *et al.* The role for HNF-1beta-targeted collectrin in maintenance of primary cilia and cell polarity in collecting duct cells. *PLoS ONE* 2007;2:e414.
22. Homolog ACE-2 collectrin vytváří spolu s proteiny komplexu spojené s transportem a fúzí vezikul a reguluje polaritu buněk. Tato studie přinesla důkazy o tom, že množství collectrinu je v polycystických ledvinách sniženo, a naznačila jeho možnou úlohu při vytváření primárních cílů v epitelu ledvin.
23. Malakauskas SM, Quan H, Fields TA, *et al.* Aminoaciduria and altered renal expression of luminal amino acid transporters in mice lacking novel gene collectrin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F533–F544.
24. Danilczyk U, Sarao R, Remy C, *et al.* Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature* 2006;444:1088–1091.
25. Mount DB. Collectrin and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:427–429.
26. Ye M, Wysocki J, Naaz P, *et al.* Increased ACE 2 and decreased ACE protein in renal tubules from diabetic mice: a renoprotective combination? *Hypertension* 2004;43:1120–1125.
27. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, *et al.* Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:392–397.
28. Li N, Zimpelmann J, Cheng K, *et al.* The role of angiotensin converting enzyme 2 in the generation of angiotensin 1–7 by rat proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F353–F362.
29. Warner FJ, Lew RA, Smith AI, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), but not ACE, is preferentially localized to the apical surface of polarized kidney cells. *J Biol Chem* 2005;280:39353–39362.
30. Lambert MH, Blackburn RK, Seaton TD, *et al.* Substrate specificity and novel selective inhibitors of TNF-alpha converting enzyme (TACE) from two-dimensional substrate mapping. *Comb Chem High Throughput Screen* 2005;8:327–339.
31. Brosnihan KB, Neves LA, Joyner J, *et al.* Enhanced renal immunocytochemical expression of ANG-(1–7) and ACE2 during pregnancy. *Hypertension* 2003;42:749–753.
32. Su Z, Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1–7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006;69:2212–2218.
33. Velez JC, Bland AM, Arthur JM, *et al.* Characterization of renin–angiotensin system enzyme activities in cultured mouse podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F398–F407.
34. Tato studie popisuje tvorbu peptidů angiotensinu v kulturách podocytů.
35. Wysocki J, Soler MJ, Ye M, Batlle D. ACE2 is critically important for angiotensin II metabolism in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:293A.
36. Wysocki J, Ye M, Soler MJ, *et al.* ACE and ACE2 activity in diabetic mice. *Diabetes* 2006;55:2132–2139.
37. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, *et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605–2610.
38. Elased KM, Cunha TS, Gurley SB, *et al.* New mass spectrometric assay for angiotensin-converting enzyme 2 activity. *Hypertension* 2006;47:1010–1017.
39. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, *et al.* Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension* 2006;48:572–578.
40. Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, *et al.* The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology* 2004;145:4703–4711.
41. Donoghue M, Wakimoto H, Maguire CT, *et al.* Heart block, ventricular tachycardia, and sudden death in ACE2 transgenic mice with downregulated connexins. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:1043–1053.

40. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, *et al.* Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J* 2005;26:369–375; discussion 22–24.
41. Shaltout HA, Westwood BM, Averill DB, *et al.* Angiotensin metabolism in renal proximal tubules, urine, and serum of sheep: evidence for ACE2-dependent processing of angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F82–F91.
 - Tato práce přináší důkazy o tom, že v proximálním tubulu ovcí ACE-2 biotransformuje Ang II na Ang-(1–7). Naproti tomu ACE-2 neštěpí Ang I na Ang-(1–9). Tato studie rovněž prokazuje, že sérová a močová aktivita ACE-2 je u tohoto živočišného druhu detekovatelná.
42. Rice GI, Jones AL, Grant PJ, *et al.* Circulating activities of angiotensin-converting enzyme, its homolog, angiotensin-converting enzyme 2, and neprilysin in a family study. *Hypertension* 2006;48:914–920.
43. Wysocki J, Gonzalez-Pacheco FR, Batlle D. Angiotensin-converting enzyme 2: possible role in hypertension and kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2008;10:70–77.
44. Gembardt F, Sterner-Kock A, Imboden H, *et al.* Organ-specific distribution of ACE2 mRNA and correlating peptidase activity in rodents. *Peptides* 2005;26:1270–1277.
45. Lely AT, Hamming I, Van Goor H, Navis GJ. Renal ACE2 expression in human kidney disease. *J Pathol* 2004;204:587–593.
46. Soler MJ, Wysocki J, Ye M, *et al.* ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin-induced diabetic mice. *Kidney Int* 2007;72:614–623.
 - Tato studie ukazuje na intenzivnější poškození glomerulů po farmakologické inhibici ACE-2 u modelu diabetu vyvolaného aplikací streptozocinu (STZ). Podání inhibitoru ACE-2 diabetickým myším bylo spojeno se zvýšenou expresí ACE v glomerulech, což znamená, že na poškození glomerulu při inhibici ACE-2 by se mohly podílet snížená aktivita ACE-2 a zvýšená exprese ACE.
47. Wong DW, Oudit GY, Reich H, *et al.* Loss of angiotensin-converting enzyme 2 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. *Am J Pathol* 2007;171:438–451.
 - V modelu diabetických myší Akita zkříženém s delecí genu pro Ace2 došlo ke zvýšenému vylučování albuminu močí a poškození glomerulu bylo v porovnání s diabetickou myší bez deficitu ACE-2 rozsáhlejší. Tyto změny bylo možné přiznat ovlivnit podáním blokátoru angiotensinu.
48. Oudit GY, Herzenberg AM, Kassiri Z, *et al.* Loss of angiotensin-converting enzyme 2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2006;168:1808–1820.
49. Takase O, Marumo T, Imai N, *et al.* NF-kappaB-dependent increase in intrarenal angiotensin II induced by proteinuria. *Kidney Int* 2005;68:464–473.
50. Gupta A, Rhodes GJ, Berg DT, *et al.* Activated protein C ameliorates LPS-induced acute kidney injury and downregulates renal iNOS and angiotensin 2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F245–F254.
51. Zhong JC, Huang DY, Yang YM, *et al.* Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 by all-trans retinoic acid in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2004;44:907–912.
52. Tikellis C, Cooper ME, Bialkowski K, *et al.* Developmental expression of ACE2 in the SHR kidney: a role in hypertension? *Kidney Int* 2006;70:34–41.
53. Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, *et al.* Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H2166–H2172.
54. Joyner J, Neves LA, Granger JP, *et al.* Temporal-spatial expression of ANG-(1–7) and angiotensin-converting enzyme 2 in the kidney of normal and hypertensive pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R169–R177.
55. Gurley SB, Allred A, Le TH, *et al.* Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice. *J Clin Invest* 2006;116:2218–2225.
56. Oudit GY, Kassiri Z, Patel MP, *et al.* Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice. *Cardiovasc Res* 2007;75:29–39.
57. Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, *et al.* Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertension* 2006;47:718–726.
58. Wakahara S, Konoshita T, Mizuno S, *et al.* Synergistic expression of angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 in human renal tissue and confounding effects of hypertension on the ACE to ACE2 ratio. *Endocrinology* 2007;148:2453–2457.
59. Keidar S, Strizevsky A, Raz A, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 activity is increased in monocyte-derived macrophages from prehypertensive subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:597–601.
60. Zhong J, Yan Z, Liu D, *et al.* Association of angiotensin-converting enzyme 2 gene A/G polymorphism and elevated blood pressure in Chinese patients with metabolic syndrome. *J Lab Clin Med* 2006;147:91–95.
61. Niu W, Qi Y, Hou S, *et al.* Correlation of angiotensin-converting enzyme 2 gene polymorphisms with stage 2 hypertension in Han Chinese. *Transl Res* 2007;150:374–380.
62. Huang W, Yang W, Wang Y, *et al.* Association study of angiotensin-converting enzyme 2 gene (ACE2) polymorphisms and essential hypertension in northern Han Chinese. *J Hum Hypertens* 2006;20:968–971.
63. Fan X, Wang Y, Sun K, *et al.* Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:187–196.
64. Benjafield AV, Wang WY, Morris BJ. No association of angiotensin-converting enzyme 2 gene (ACE2) polymorphisms with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:624–628.
65. Lieb W, Graf J, Götz A, *et al.* Association of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) gene polymorphisms with parameters of left ventricular hypertrophy in men. Results of the MONICA Augsburg echocardiographic sub-study. *J Mol Med* 2006;84:88–96.
66. Grobe JL, Der Sarkissian S, Stewart JM, *et al.* ACE2 overexpression inhibits hypoxia-induced collagen production by cardiac fibroblasts. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:357–364.
67. Zhong JC, Yu XY, Lin QX, *et al.* Enhanced angiotensin converting enzyme 2 regulates the insulin/Akt signalling pathway by blockade of macrophage migration inhibitory factor expression. *Br J Pharmacol* 2008;153:63–74.
68. Huentelman MJ, Grobe JL, Vazquez J, *et al.* Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats. *Exp Physiol* 2005;90:783–790.
69. Diez-Freire C, Vazquez J, Correa de Adjoulian MF, *et al.* ACE2 gene transfer attenuates hypertension-linked pathophysiological changes in the SHR. *Physiol Genomics* 2006;27:12–19.
70. Ye M, Wysocki J, Rodriguez E, *et al.* Recombinant ACE2 attenuates angiotensin II induced hypertension. *Hypertension* 2007;50:LB10.
71. Yamazato M, Yamazato Y, Sun C, *et al.* Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in blood pressure in the spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2007;49:926–931.
72. Kuba K, Imai Y, Rao S, *et al.* Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med* 2006;84:814–820.
73. McCray PB Jr, Pewe L, Wohlford-Lenane C, *et al.* Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2007;81:813–821.
74. Yang XH, Deng W, Tong Z, *et al.* Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection. *Comp Med* 2007;57:450–459.

Příjem soli, krevní tlak a klinické výsledky

Nancy R. Cook

Division of Preventive Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Adresa pro korespondenci: Dr Nancy R. Cook, Brigham & Women's Hospital, 900 Commonwealth Ave. East, Boston, MA 02215, USA

Salt intake, blood pressure and clinical outcomes

Curr Opin Nephrol Hypertens

2008;17:310–314

© 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Účel přehledu

Již dlouho je známo, že u hypertoniků je krevní tlak ovlivněn příjmem soli, ale u jedinců bez manifestní hypertenze je tento vliv, podobně jako působení na samotné kardiovaskulární onemocnění, předmětem sporu. Tato práce hodnotí přehled důkazů o vlivu příjmu soli na krevní tlak a kardiovaskulární onemocnění, a to především u normotonických pacientů, přičemž zohledňuje i nové údaje z randomizovaných studií.

Nové poznatky

Studie Dietary Approaches to Stop Hypertension přinesla jednoznačné důkazy o krátkodobém účinku sodíku na krevní tlak u pacientů s hypertenzí a bez ní. Dlouhodobější studie s jedinci bez hypertenze naznačují spíše mírnější účinky opatření spočívajících v omezení příjmu sodíku – jako součástí změny životosprávy – na krevní tlak. Nedávno provedená následná studie Trials of Hypertension Prevention zjistila, že po omezení příjmu sodíku došlo ke snížení rizika rozvoje kardiovaskulárních onemocnění o 25 %, přestože změny krevního tlaku byly malé. Toto zjištění potvrzuje i studie u tchajwanských válečných veteránů, u nichž byla běžná sůl nahrazena solí obohacenou draslíkem. Na rozvoji hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění se mohou sodík a draslík podílet společně.

Souhrn

Průměrná spotřeba sodíku v populaci USA je nepřiměřeně vysoká, přesahující doporučené hraniční hodnoty. Protože sůl je z největší části obsažena v polotovarech a jídlech konzumovaných v restauracích, je ke snížení expozice nutno omezit příjem sodíku z těchto zdrojů, k čemuž nedávno vyzvala společnost American Medical Association.

Klíčová slova

draslík, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, krevní tlak, sodík

Úvod

Odhaduje se, že 24 % dospělých obyvatel USA čili 43 000 000 jedinců trpí hypertenzí [1], která je spojená se zvýšeným rizikem ischemické choroby srdeční (ICHS), cévních mozkových příhod (CMP) a onemocnění ledvin [2,3]. Publikované zprávy obecně potvrzují představu, že se stoupající hodnotou krevního tlaku (TK) se toto riziko průběžně zvyšuje, a vyšší riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění (KVO) bylo potvrzeno i u jedinců s vysokým normálním krevním tlakem [4]. Protože farmakologická léčba snižuje, avšak neodstraňuje riziko spojené s hypertenzí, soustřeďuje se pozornost zdravotnických odborníků na primární prevenci hypertenze. To se projevilo i v amerických doporučeních Joint National Committee-7 [5], která označují systolický TK 120–139 mm Hg nebo diastolický TK 80–89 mm Hg za stadium „prehypertenze“, představující zvýšené riziko.

Doporučení pro tuto velkou skupinu jedinců se soustřeďují na změnu životosprávy, zahrnující omezení příjmu sodíku ve stravě. Přestože krátkodobé účinky omezení příjmu sodíku na snížení TK u jedinců s hypertenzí a ve stadiu

prehypertenze byly prokázány [6], jeho dlouhodobé účinky na kardiovaskulární riziko jsou i nadále předmětem diskuse [7,8]. Vzhledem k vysokým nákladům a nutnosti dlouhé doby sledování jsou dlouhodobé intervenční studie hodnotící výsledky léčby KVO tak nákladné, že se vyplatí je provádět pouze u populací s vysokým rizikem.

Cílem této práce je poskytnout přehled důkazů ohledně souvislosti mezi příjmem sodíku a TK a mezi příjmem sodíku a následným rozvojem KVO.

Příjem soli u populace USA

Referenční hodnoty pro příjem soli ve stravě stanovil v roce 2004 americký Institute of Medicine [9]. Pro dospělé ve věku 19 až 50 let byla vhodná hodnota příjmu stanovena na 1 500 mg/den (65 mmol neboli 3,8 g chloridu sodného denně) s horní tolerovatelnou hranicí 2 300 mg/den (100 mmol nebo 5,8 g chloridu sodného denně). Hodnoty pro nižší i vyšší věkové kategorie byly nižší, zvláště u dětí. Směrnice ministerstva zemědělství USA (US Department of Agriculture) se s těmito doporučeními shodují a doporučují konzumaci

méně než 2300 mg sodíku denně, přičemž pro zvláštní populace, jako jsou hypertenici, černoši a osoby středního a vyššího věku, je hraniční hodnota 1500 mg/den [10].

Údaje z průzkumu National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000 v USA ukázaly, že průměrná střední spotřeba sodíku u dospělých jedinců bez vysokého TK je 3600 mg/den [11], což je hodnota značně vyšší, než je doporučená horní hranice, a ještě mnohem vyšší, než je biologická potřeba. Sůl konzumovaná v USA je z největší části obsažena v polotovarech – odhaduje se, že činí přibližně 77 % celkového příjmu sodíku [12]. Solení při konzumaci nebo přípravě jídla má na celkové spotřebě patrně jen malý podíl. Předpokládá se, že přitažlivost slané chuti je člověku vrozená, ačkoli již po 8–12týdenním omezení příjmu soli lidé méně slaným jídlům přivýkají [13].

Sodík a krevní tlak

Na základě množství údajů získaných pozorováním je zřejmá korelace mezi příjmem sodíku a TK v rámci jednotlivých populací i mezi různými populacemi. Ve studii Intersalt byl prokázán přímý stabilní vztah mezi vylučováním sodíku močí a hodnotou TK [14]; rozdíl 100 mmol v příjmu sodíku byl spojen se snížením systolického TK o 3,1 mm Hg [15].

Studie s omezením příjmu sodíku u normotonických a hypertonických jedinců tato pozorování potvrdily. Přehled 40 studií s omezením příjmem sodíku potvrdil přímý vztah s TK, přičemž u hypertoniků byl zjištěn pokles systolického/diastolického TK v průměru o 5,2/3,7 mm Hg a u normotoniků o 1,3/1,1 mm Hg [16]. Přehled provedený s použitím údajů z Cochranovy databáze omezil analýzu na studie s mírným snížením obsahu sodíku v moči (nejméně o 40 mmol), které trvaly déle než čtyři týdny. U hypertoniků klesl TK o 5,0/2,7 mm Hg a u normotoniků o 2,0/1,0 mm Hg [6]. Pokles TK závisel na dávce – při snížení obsahu sodíku v moči o každých 100 mmol se TK u hypertoniků snížil o 7,1/3,9 mm Hg a u normotoniků o 3,6/1,7 mm Hg.

Studie DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) přinesla nesporný důkaz o krátkodobých účincích důsledné konzumace stravy s nízkým obsahem sodíku na TK [17]. Na snižování TK se podílely druh stravy i omezení příjmu sodíku. Při porovnání skupin s vysokým a nízkým příjmem sodíku byly rozdíly v systolickém TK u jedinců s kontrolní stravou 6,7 mm Hg a u jedinců se stravou podle studie DASH 3,0 mm Hg, přičemž účinek byl výraznější u hypertoniků. Následné analýzy zjistily, že vliv omezeného příjmu sodíku byl přítomen u všech podskupin definovaných podle demografických charakteristik a základních údajů, jako jsou věk, index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) a vylučování sodíku močí [18]. Autoři studie rovněž zjistili, že individuální odpověď TK na výši příjmu sodíku nebyla v průběhu času jednotná, čímž se vysvětlovaly potíže s definováním citlivosti na příjem sodíku i za kontrolovaných podmínek [19].

Dlouhodobé účinky omezeného příjmu sodíku na TK, většinou u jedinců s vysokým normálním TK, sledovaly čty-

ři velké randomizované studie trvající minimálně jeden rok. Ve studii Hypertension Prevention Trial se čtyřmi způsoby změny životosprávy došlo ve skupině s omezeným příjmem sodíku během šesti měsíců k 13% snížení hodnoty vylučovaného sodíku a k průměrnému poklesu systolického TK o 1,7 mm Hg [20]. Tyto výsledky však již po třech letech neplatily.

Ve studii TOHP fáze I (Trials of Hypertension Prevention) došlo po 18 měsících ve skupině s omezeným příjmem sodíku ke snížení jeho vylučování o 44 mmol/den a k průměrnému poklesu systolického/diastolického TK o 1,7/0,9 mm Hg [21]. V téže studii fáze II bylo po 36 měsících pozorováno průměrné snížení vylučování sodíku o 40 mmol/24 h při přetrvávajícím významném snížení systolického TK o 1,2 mm Hg a 18% snížení výskytu hypertenze [22]. Ve studii TONE (Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly) s faktoriálním uspořádáním byli starší muži a ženy s léčenou hypertenzí randomizováni do skupin podle snížení tělesné hmotnosti nebo omezení příjmu sodíku, s pokusem o vysazení medikace [23]. Po střední době 29 měsíců došlo ve skupině s omezením příjmu sodíku ke snížení primárního sledovaného parametru rozvoje hypertenze nebo výskytu kardiovaskulární příhody o 32 %.

Sodík a kardiovaskulární onemocnění

Již mírné snížení TK může na úrovni populace znamenat významný přínos z hlediska KVO. Pokles diastolického TK o 2 mm Hg se promítne do 6% snížení rizika rozvoje ICHS a 15% snížení rizika vzniku CMP a transitorních ischemických atak [24]. Vzhledem k tomu, že všechny uvedené studie s omezením příjmem sodíku u normotoniků prokázaly alespoň krátkodobé snížení TK, bylo by možné očekávat, že snížení příjmu sodíku povede ke snížení kardiovaskulární morbidit. K dispozici je však jen málo údajů ohledně dlouhodobých účinků omezeného příjmu sodíku na morbiditu a mortalitu v důsledku KVO.

Několik ekologických studií ukázalo na přímou souvislost mezi vyšším příjmem sodíku nebo vylučováním sodíku močí na jedné straně a mortalitou na CMP na straně druhé [25,26]. Některé ekologických studií z Finska navíc naznačilo přímý populační účinek sníženého příjmu sodíku na výskyt KVO [27]. V průběhu let 1972–2002 došlo ve Finsku k radikálnímu poklesu příjmu soli, převážně díky úsilí médií, uvádění obsahu soli na obalech výrobků, spolupráci vlády a odborníků s potravinářským průmyslem i díky dostupnosti zdravějších náhražek soli. Pokles příjmu soli byl doprovázen radikálním snížením vysokého TK, výskytu CMP a infarktu myokardu (IM). Ačkoli k tomuto vývoji pravděpodobně přispěly i další změny ve stravovacích zvyklostech, například zvýšený příjem draslíku a vyšší spotřeba ovoce a zeleniny, nedošlo ke snížení počtu kuřáků, průměrné hodnoty BMI ani k poklesu konzumace alkoholu.

Ačkoli výsledky zmíněných ekologických studií jsou zajímavé, ve dvou prospektivních kohortových studiích neby-

la souvislost mezi příjmem sodíku a výskytem CMP nalezena [28,29]. Naopak Alderman a spol. [30] publikovali údaje z průzkumu NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey I), která prokázala zvýšené riziko celkové mortality i mortality na KVO u mužů a žen s nízkým příjmem sodíku, měřeným pomocí 24hodinového záznamu konzumace potravin. Po korekci na celkový počet kalorií však již negativní korelace se sodíkem nepřetrvávala. V samostatné analýze údajů z průzkumu NHANES I získaných od mužů a žen s nadváhou, ne však od osob s normální tělesnou hmotností, koreloval příjem sodíku během 19letého sledování se zvýšeným rizikem úmrtí na CMP, ICHS, KVO, s celkovou mortalitou [31] i s výskytem městnavého srdečního selhání [32]. Mezi dvěma analýzami výsledků průzkumů NHANES bylo několik metodologických rozdílů, například zařazení pacientů s převahou KVO a jedinců konzumujících stravu s velmi nízkým obsahem sodíku při výchozím vyšetření v první analýze, a také rozdílů ve způsobu zpracování statistických údajů. Významným nedostatkem průzkumu NHANES je měření příjmu sodíku pomocí 24hodinového záznamu konzumace potravin místo přesnějšího měření vylučování sodíku.

Pět studií se sledovaným parametrem KVO přímo měřilo vylučování sodíku močí. Alderman a spol. [33] zjistili zvýšené riziko IM u hypertonických mužů, ne však u žen, spojené s nízkou mírou vylučování sodíku močí. Relativní riziko vzniku IM u mužů v nejnižším kvartilu vylučování sodíku močí dosáhlo v porovnání s muži v nejvyšším kvartilu korigované hodnoty 4,3. U žen byl pozorován opačný, ale statisticky nevýznamný vztah, i když v této skupině se vyskytlo pouze devět případů IM. Uvedená studie má však několik metodologických nedostatků, které by mohly ovlivnit interpretaci výsledků [34,35], jako jsou předchozí užívání léků, omezení příjmu sodíku při výchozím vyšetření a možné reziduální zkreslení výsledků hodnotami TK nebo základním onemocněním.

Údaje ze studie Scottish Heart Health Study [36] prokázaly u žen statisticky významnou korelaci mezi jedinou změřenou vstupní hodnotou vylučování sodíku a výskytem ICHS po průměrné době sledování 7,6 roku. Byla zjištěna negativní korelace se všemi případy úmrtí, která u mužů dosáhla hraniční významnosti. Na rozdíl od první analýzy byly do druhé analýzy zařazeny údaje jedinců s KVO, hypertenzí a diabetem v anamnéze. Všem těmto jedincům bylo možná vzhledem k jejich diagnóze doporučeno změnit příjem sodíku. Prospektivní finská studie s 2 436 muži a ženami zjistila, že vyšší obsah sodíku v moči za 24 hodin byl spojen se zvýšeným rizikem celkové mortality i mortality na ICHS [37]. Zvýšení vylučování sodíku v moči o každých 100 mmol bylo spojeno s poměrem rizik 1,51 [95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 1,14–2,00] pro ICHS, 1,45 (1,14–1,84) pro KVO a 1,26 (1,06–1,50) pro celkovou mortalitu. U mužů s nadváhou bylo vylučování sodíku patrně spolehlivějším prediktorem rizika než u mužů s normální hmotností. Vylučování sodíku nekorelovalo statisticky významně s rizikem vzniku CMP.

Později sledovala studie Rotterdam Study s uspořádáním typu „případ–kontrola“ (case-control) vliv míry vylučování sodíku při jediném celonočním sběru moči na mortalitu na IM, CMP, KVO a na celkovou mortalitu po dobu pěti let [38]. U mužů a žen ve věku 55 let a starších nezjistili autoři studie stabilní souvislost mezi příjmem sodíku a draslíku ani mezi poměrem sodíku a draslíku na jedné straně a výše uvedenými sledovanými parametry na straně druhé, a to ani u jedinců celkově, ani u jedinců po omezení příjmu, avšak bez KVO nebo hypertenze při výchozím vyšetření. Poměr sodíku a draslíku koreloval statisticky významně s celkovou mortalitou pouze u jedinců s hodnotou BMI 25 kg/m² nebo vyšší. Jediný celonoční sběr moči však umožňuje pouze přibližný odhad příjmu sodíku a pravděpodobně neukazuje na dlouhodobý příjem. Naopak v následné observační analýze osob nezařazených do skupiny s omezením příjmu sodíku ve studii TOHP byl vyšší poměr sodíku a draslíku v moči, zprůměrovaný z několika 24hodinových sběrů, spojen se zvýšeným rizikem následného rozvoje KVO a tato korelace byla těsnější než v případě samotného sodíku nebo draslíku [39].

Studie s omezením příjmu sodíku a kardiovaskulární onemocnění

V současné době je k dispozici pouze omezené množství údajů z randomizovaných studií s postupy zaměřenými na příjem sodíku. Ve studii na Tchaj-wanu [40•] bylo v zařízení pro válečné veterány pět kuchyní randomizováno k používání soli obohacené o draslík nebo k používání běžné soli; účastníci studie byli sledováni z hlediska mortality po dobu 31 měsíců. Ve skupině s intervencí došlo ke statisticky významnému 41% snížení mortality na KVO. Jedinci z této skupiny byli i výrazně méně hospitalizováni pro KVO.

Nedávno bylo provedeno prodloužení studie (follow-up study), zaměřené na dlouhodobé sledování jedinců zařazených do obou fází studie TOHP [41••]. Účastníci byli sledováni z hlediska následného rozvoje KVO, a to 15 let od skončení studie TOHP I a 10 let od skončení studie TOHP II. Ve skupinách s omezením příjmu sodíku došlo k 25% snížení rizika kardiovaskulárních příhod, přičemž výsledky byly v obou studiích podobné. Účinek byl stejný i po korekci na věk, pohlaví, etnický původ nebo hodnotu BMI. Údaje z popisných dotazníků naznačují, že jedinci ze skupin s intervencí dávali přednost spíše jídlům s nízkým obsahem soli nebo nesoleným jídlům a častěji konzumovali výrobky s nízkým obsahem sodíku.

Biologické účinky

Fyziologie příjmu soli u lidské hypertenze a kardiovaskulárního rizika je složitá; vysoké hodnoty TK a vysoký příjem sodíku se dlouho zkoumaly na zvířecích modelech. U Dahlových potkanů citlivých na sůl navíc dochází v průběhu stárnutí k většímu vzestupu TK, pokud jsou krmeni stravou

s vysokým obsahem soli, kterou obyvatelé USA běžně konzumují [42]. Ledviny se považují za základní článek mezi příjmem soli a arteriálním tlakem, přičemž základní mechanismus zřejmě spočívá v neschopnosti ledvin vylučovat velká množství soli [43]. Tato schopnost se snižuje s věkem, takže i malé zvýšení příjmu soli vede v průběhu stárnutí k vzestupu TK.

Nedávné studie naznačily, že hlavním faktorem v rozvoji hypertenze a v jejích důsledcích je vzájemné působení sodíku a draslíku. Zadržování sodíku a deficit draslíku působí na buňky hladké svaloviny cév a vazodilataci a strava s nízkým obsahem draslíku a vysokým obsahem sodíku může vést k zadržování sodíku v ledvinách a ke zvýšení TK [44•]. Ve studiích se zvířaty se zjistilo, že strava s vysokým obsahem draslíku snižuje vzestup TK vyvolaný vysokým příjmem sodíku [42]. Zvýšený přívod draslíku může rovněž snižovat zdánlivou citlivost na sodík u člověka [44•].

Kromě ovlivňování TK mohou mít sodík a draslík i další účinky na kardiovaskulární rizikové faktory, jako jsou tepenná trombóza a ateroskleróza [44•]. Sůl ve stravě zvyšuje hmotu levé komory a tloušťku i tuhost tepen [45] a může rovněž ovlivňovat shlukování krevních destiček [43]. Tyto účinky mohou zčásti vysvětlovat pozorované účinky na srdeční selhání [32] jakož i značné snížení výskytu KVO v následné studii TOHP, a to i přes mírné změny TK [41•].

Další onemocnění

S vysokým příjmem sodíku je spojeno i několik onemocnění jiné než kardiovaskulární etiologie, i když mnohé z předpokládaných souvislostí zatím nebyly potvrzeny. Vysoký příjem sodíku [46] a zvýšené vylučování sodíku močí [47] byly uvedeny v souvislosti s vyšším výskytem karcinomu žaludku. Vysoký příjem sodíku je rovněž spojen s vyšším vylučováním vápníku močí a může vést k častějšímu výskytu osteoporózy [48,49]. Poměry vylučování sodíku a draslíku močí přímo souvisí s tvorbou ledvinových kamenů [50] a příjem sodíku byl dán do souvislosti se závažností astmatu [51,52].

Závěr

Spor ohledně dlouhodobých účinků sníženého příjmu sodíku na výskyt KVO trval řadu let; některé studie dokonce naznačovaly možný nežádoucí účinek. I přes nejednoznačné výsledky observačních studií nedávné randomizované studie naznačují, že omezení příjmu sodíku by skutečně mohlo příznivě ovlivňovat výskyt samotných KVO. Společnost American Medical Association (AMA) doporučuje snížit obsah sodíku v polotovarech a jídlech konzumovaných v restauracích o 50% [53•]. Toto doporučení podpořily ve svých prohlášeních i American Heart Association [54•] a Světová zdravotnická organizace [55•]. Vzhledem k tomu, že nejvíce sodíku ve stravě obyvatel USA pochází z výše zmíněných zdrojů, je pro snížení expozice naprosto nezbytná spolupráce ze strany potravinářského průmyslu. Pokud nebudou dob-

rovolná opatření dostatečně účinná, bude třeba podle názoru AMA přijmout administrativní opatření. Úspěšné snížení hodnot ve Finsku dokazuje, že tohoto cíle lze na úrovni celé populace dosáhnout.

Poděkování

Vypracování přehledu bylo podpořeno grantem HL057915 od National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.

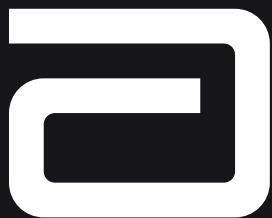
Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, *et al.* Prevalence of hypertension in the US adult population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995;25:305–313.
2. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, *et al.* Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13–18.
3. MacMahon S, Peto R, Cutler J, *et al.* Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291–1297.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
6. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochran Database Syst Rev* 2004;(1):CD004937.
7. Alderman MH. Salt, blood pressure and health: a cautionary tale. *Int J Epidemiol* 2002;31:311–315.
8. Elliot P, Stamler J. Commentary: Evidence on salt and blood pressure is consistent and persuasive. *Int J Epidemiol* 2002;31:316–319.
9. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Washington, DC: The National Academies Press; 2004.
10. Dietary Guidelines for Americans, 2005. US Department of Health and Human Services and the Department of Agriculture; 2005. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/document/pdf/DGA2005.pdf> [přístup 18. listopadu 2007].
11. Ajani UA, Dunbar SB, Ford ES, *et al.* Sodium intake among people with normal and high blood pressure. *Am J Prev Med* 2005;29 (5S1):63–67.
12. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991;10:383–393.
13. Mattes RD. The taste for salt in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65: 692S–697S.
14. Elliot P, Stamler J, Nichols R, *et al.* Intersalt revisited: further analyses of 24 h sodium excretion and blood pressure within and across populations. *Br Med J* 1996;312:1249–1253.
15. Dyer AR, Elliot P, Shipley M, for the INTERSALT Cooperative Research Group. Urinary electrolyte excretion in 24 h and blood pressure in the INTERSALT Study. II. Estimates of electrolyte-blood pressure associations corrected for regression dilution bias. *Am J Epidemiol* 1994;139:940–951.
16. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a meta-regression analysis of randomised trials. *J Human Hypertens* 2003;17:471–480.
17. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10.
18. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, *et al.* Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-Sodium Trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019–1028.
19. Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WM, *et al.* Individual blood pressure responses to changes in salt intake: Results from the DASH-Sodium Trial. *Hypertension* 2003;42:459–467.
20. Hypertension Prevention Trial Research Group. The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med* 1990;150:153–162.
21. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992;267:1213–1220.
22. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, Phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:657–667.

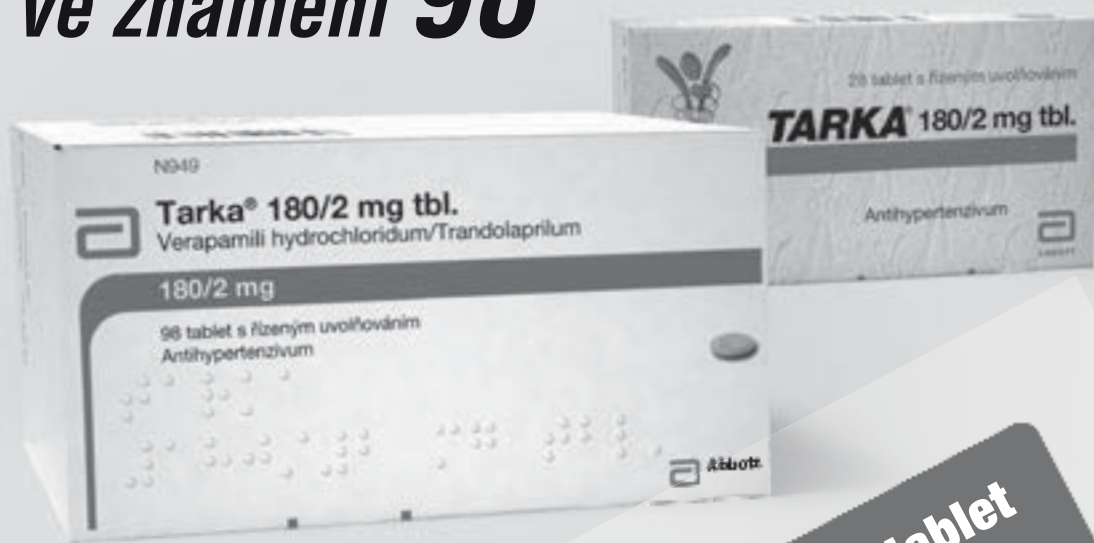
23. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, *et al.* Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *JAMA* 1998;279:839–846.
24. Cook NR, Cohen J, Hebert PR, *et al.* Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995;155:701–709.
25. Sasaki S, Zhang X-H, Kesteloot H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol, and stroke mortality. *Stroke* 1995;26:783–789.
26. Yamori Y, Nara Y, Mizushima S, *et al.* Nutritional factors for stroke and major cardiovascular diseases: international ecologic comparison of dietary prevention. *Health Reports* 1994;6:22–27.
27. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:59–75.
 - Přehled biologického principu vlivu konzumace soli na rozvoj hypertenze. Popisuje i zkušenosti s omezením příjmu sodíku ve Finsku a následným snížením výskytu kardiovaskulárních onemocnění.
28. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano K. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 1985;16:390–396.
29. Khaw K-T. Dietary potassium and stroke [letter]. *N Engl J Med* 1987;317:509–510.
30. Alderman MH, Cohen JD, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 1998;351:781–785.
31. He J, Ogden LG, Vupputuri S, *et al.* Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *J Am Med Assoc* 1999;282:2027–2034.
32. He J, Ogden LG, Bazzano LA, *et al.* Dietary sodium intake and incidence of congestive heart failure in overweight US men and women: first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002;163:1619–1624.
33. Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, *et al.* Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995;25:1144–1152.
34. Cook NR, Cutler JA, Hennekens CH. An unexpected result for sodium: causal or casual? *Hypertension* 1995;25:1153–1154.
35. MacGregor G. Low urinary sodium and myocardial infarction. *Hypertension* 1996;27:156.
36. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, *et al.* Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study. *BMJ* 1997;315:722–729.
37. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, *et al.* Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001;357:848–851.
38. Geleijnse JM, Witteman JC, Stijnen T, *et al.* Sodium and potassium intake and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2007;22:763–770.
39. Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, *et al.* Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: The Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Follow-up Study [abstract]. In: Presentations of 48th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention Conference; 13–15 March 2008; Colorado Springs. Dallas: AHA; 2008. Presentation 22.
40. Chang H-Y, Hu Y-W, Yue C-SJ, *et al.* Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1289–1296.
- „Clusterová“ randomizovaná studie u válečných veteránů na Tchaj-wanu, která zjistila snížení mortality z kardiovaskulárních příčin po nahrazení běžné soli solí obohacenou o draslík.
41. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, *et al.* The long-term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the Trials of Hypertension Prevention. *BMJ* 2007;334:885–888.
- Studie TOHP s dlouhodobým sledováním prokázala snížený výskyt kardiovaskulárních onemocnění u jedinců s omezeným příjmem sodíku.
42. Tobian L. Dietary sodium chloride and potassium have effects on the pathophysiology of hypertension in humans and animals. *Am J Clin Nutr* 1997;65 (Suppl):606S–611S.
43. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005;85:679–715.
44. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007;356:1966–1978.
- Vynikající přehled patofyziologické podstaty společného působení sodíku a draslíku na krevní tlak.
45. Frohlich ED, Varagic J. The role of sodium in hypertension is more complex than simply elevating arterial pressure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004;1:24–30.
46. Joossens JV, Hill MJ, Elliot P, *et al.* Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol* 1996;25:494–504.
47. Montes G, Cuello C, Correa P, *et al.* Sodium intake and gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985;109:42–45.
48. Devine A, Criddle RA, Dick IM, *et al.* A longitudinal study of the effects of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995;62:740–745.
49. McParland BE, Goulding A, Campbell AJ. Dietary salt affects biochemical markers of resorption and formation of bone in elderly women. *BMJ* 1989;299:834–835.
50. Cirillo M, Laurenzi M, Panarelli W, Stamler J. Urinary sodium to potassium ratio and urinary stone disease. *Kidney Int* 1994;46:113–119.
51. Carey OJ, Locke C, Cookson JB. Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men. *Thorax* 1993;48:714–718.
52. Knox AJ. Salt and asthma. *BMJ* 1993;307:1159–1160.
53. Dickinson BD, Havas S, for the Council on Science and Public Health AMA. Reducing the population burden of cardiovascular disease by reducing sodium intake: a report of the Council on Science and Public Health. *Arch Intern Med* 2007;167:1460–1468.
- Tato práce popisuje výzvu společnosti American Medical Association z června 2006 ke snížení obsahu sodíku v polotovarech a jídlech konzumovaných v restauracích.
54. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, *et al.* Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertens* 2006;47:296–308.
- Prohlášení společnosti American Heart Association doporučující změny ve stravování, včetně omezení příjmu soli, v prevenci a léčbě hypertenze.
55. World Health Organization. Reducing salt intake in populations: Report of a WHO Forum and Technical Meeting. Paris, France 5–7 October 2006. http://www.who.int/dietphysicalactivity/Salt_Report_VC_april07.pdf [přístup 18. listopadu 2007].
- Zpráva Světové zdravotnické organizace vyzývá k omezení příjmu soli ve spolupráci s potravinářským průmyslem na úrovni celé populace.



TARKA®

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

Rok 2008 ve znamení 98



**Novinka – 98 tablet
zvýhodněný doplatek**

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

Zkrácená informace o přípravku

Složení: verapamili hydrochloridum 180 mg, event. 240 mg a trandolaprilum 2 mg, event. 4 mg v jedné tabletě s řízeným uvolňováním.

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



Selektivní, účinná a odlišná terapie

- Selektivní VDR aktivátor¹
- Snižuje PTH s minimálním vlivem na hladiny Ca a P²



ZEMPLAR[®]
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, pachtutě, hyperfosfatémie a hyperkalcémie. * Léčba hyperkalcémie zahrnuje redukci dávek nebo přerušení léčby parikalcitolem a dietní opatření. **Podmínky uchovávání:** 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

1. Andress D Drugs 2007; 67 (14): 1999-2012.

2. Martin KJ et al J Am Soc Nephrol 1998;9:1427-1432.