

Current Opinion in **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

Vedoucí redaktoři:

Doc. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

Prof. MUDr. Jiří Widimský, jr., CSc.

 Lippincott
Williams & Wilkins
a Wolters Kluwer business

Vychází za podpory
edukačního grantu

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in **Nephrology and Hypertension**

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 25 Úloha vitaminu D v léčbě chronického onemocnění ledvin**
Steven Cheng a Daniel Coyne
- 31 Možnosti léčby prehypertenze**
Shawna D. Nesbitt
- 37 Nové poznatky o mikroalbuminurii jako biologickém markeru renálních a kardiovaskulárních onemocnění**
Hiddo J. Lambers Heerspink, Jacqueline W. Brinkman, Stephan J. L. Bakker, Ron T. Gansevoort a Dick de Zeeuw
- 43 Nadváha jako rizikový faktor zhoršené funkce ledvin**
Stephanie Nguyen a Chi-yuan Hsu

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

 **Abbott**
A Promise for Life

Current Opinion in Nephrology and Hypertension
© 2007 Lippincott Williams & Wilkins

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: červen 2007

Periodicita: třikrát ročně

Šéfredaktor: Mgr. Jaroslav Hořejší

Redakce: Mgr. René Prahel a Mgr. Hana Kučerová

Grafická úprava a zlom: Radka Pojkarová

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.

Požívatelství kopíí 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.

Redakce neodpovídá za obsah uveřejněné reklamy.

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

© 2007 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827

Registrováno pod č. MK ČR E 17375

Úloha vitaminu D v léčbě chronického onemocnění ledvin

Steven Cheng a Daniel Coyne

Význam přehledu

Prevalence deficitu vitaminu D u osob s chronickým onemocněním ledvin je vysoká. Ve snaze o zmírnění škodlivých účinků tohoto deficitu na funkci kostí a metabolismus minerálů se těmto pacientům vitamin D často podává. Účinky této léčby však mohou být potlačovány zvyšováním sérových koncentrací kalcia a fosforu. Tento článek shrnuje základní fyziologické údaje o vitaminu D v organismu, údaje o přežití pacientů léčených vitaminem D a současné dilema ohledně přínosu podávání vitaminu D při chronickém onemocnění ledvin.

Aktuální výsledky

Studie z poslední doby prokázaly příznivý vliv podávání vitaminu D na přežití pacientů i přes případné zvýšení sérových koncentrací kalcia a fosforu navozené aktivací receptorů pro vitamin D ve střevě. Mechanismus tohoto možného přínosu zatím není znám, ale podávání vitaminu D může – kromě již dříve popsanych účinků týkajících se metabolismu minerálů – působit prostřednictvím aktivace receptorů pro vitamin D v různých tkáních organismu.

Souhrn

Současné znalosti naznačují, že podávání vitaminu D zlepšuje přežití dialyzovaných pacientů. Mechanismus tohoto působení zatím nebyl zcela objasněn. Stále lépe poznávanou úlohu aktivace receptorů pro vitamin D, která se uplatňuje zejména v kalcifikaci cévní stěny, a účinky různých forem vitaminu D musí upřesnit další výzkum.

Klíčová slova

chronické onemocnění ledvin, metabolismus minerálů, vitamin D, výsledný stav pacientů

Úvod

Podávání vitaminu D je základem léčby sekundární hyperparatyreózy u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD). Pro nefrology však již dlouho představuje velký problém způsob, jak vyvážit účinky aktivace receptorů pro vitamin D (vitamin D receptor, VDR). Převáží přínos podávání vitaminu D – snížená produkce parathormonu (parathyroid hormone, PTH) a ochrana struktury a neporušenosti kostí – nebo potenciální rizika v podobě hyperkalcémie a hyperfosfatémie? A jak ovlivňuje aktivace VDR v různých tělesných tkáních dialyzované pacienty? Definitivní odpovědi se teprve hledají, přičemž se stále zlepšuje poznávání dlouhodobých účinků léčby hemodialyzovaných pacientů vitaminem D i možných mechanismů, na nichž je tento přínos založen. Tento článek podává přehled základních principů fyziologických účinků vitaminu D a dosavadních výsledků léčby vitaminem D u pacientů s CKD.

Syntéza a principy působení vitaminu D

Vitamin D je naprosto nezbytný pro regulaci metabolismu minerálů a správnou funkci kostí. Na rozdíl od ostatních vitaminů se vitamin D tvoří v kůži, i když malá část zásob vitaminu D v těle pochází z jeho příjmu ve stravě. Mezi zdroje vitaminu D ve stravě patří mléko, některé druhy chleba a obilovin posílené o ergokalciferol (vitamin D₂) jakožto formu vitaminu D vzniklou ozařováním hub. V kůži se tvoří další forma vitaminu D – cholekalciferol (vitamin D₃), který vzniká přeměnou 7-dehydrocholesterolu. Tento děj vyžaduje fotoizomerizaci slunečním světlem. Oba produkty se vážou na protein vázající vitamin D (vitamin D-binding protein) a jsou přeneseny do jater, kde probíhá jejich hydroxylace na pozici 25 za vzniku 25-hydroxyvitaminu D. Zatímco účinky 25-hydroxyvitaminu D v kostech a ve střevě jsou omezené, jeho aktivace na 1,25-dihydroxyvitamin D působením 1- α -hydroxylázy v ledvinách vede ke vzniku aktivní formy vitaminu D.

Terminologie používaná k popisu různých forem hydroxylovaného vitaminu D může být matoucí. Pro 25-hydroxyvitamin D₃ se často používá označení kalcidiol, zatímco pro 1,25-dihydroxyvitamin D₃ je to kalcitriol. Tato terminologie ovšem nezahrnuje D₂-formy hydroxylovaného vitaminu D. Abychom předešli nedorozuměním, budeme hydroxylované formy vitaminu D₂ a D₃ označovat jednoduše jako 25-hydroxyvitamin D a 1,25-dihydroxyvitamin D. Termíny kalcidiol a kalcitriol budou vyhrazeny pouze pro specifické formy vitaminu D₃ používané k léčebným účelům.

Vzájemným působením s VDR v řadě tkání zprostředkovává 1,25-dihydroxyvitamin D širokou škálu účinků. Jeho hlavní úlohou je však udržování homeostázy kalcia. 1,25-dihydroxyvitamin D stimuluje syntézu kalciových vazačů (cal-

Vitamin D and outcomes in chronic kidney disease
Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:77–82
© 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Division of Nephrology, Washington University School of Medicine,
Saint Louis, Missouri, USA

Adresa pro korespondenci: Daniel Coyne, MD, Division of Nephrology,
Washington University School of Medicine, 660 South Euclid Avenue,
Box 8129, Saint Louis, MO 63110-1010, USA
E-mail: dcoyne@im.wustl.edu

Zkratky

BMP-2	kostní morfogenní protein 2 (bone morphogenic protein-2)
CBFA1	faktor α 1 vázající buněčné jádro (core binding factor α 1)
CKD	chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)
IL	interleukin
PTH	parathormon (parathyroid hormone)
VDR	receptor pro vitamin D (vitamin D receptor)

bindings) a zvyšuje dostupnost kalciových kanálů (CaT1 a ECaC) ve střevech – tímto způsobem usnadňuje přesun kalcia z lumen duodena do enterocytů [1,2]. Snižuje také vylučování kalcia a fosforu ledvinami a spolu s příštítnými tělísky se intenzivně spolupodílí na regulaci uvolňování kalcia z kostních zásob.

Deficit vitaminu D

Deficit vitaminu D se projevuje u řady vnímavých populací. Mezi tradiční rizikové faktory patří nedonošenost, pigmentovaná kůže, nedostatečná expozice slunečnímu záření, obezita, malabsorpce, CKD a vyšší věk [3]. Deficit v kterémkoli bodu metabolické syntézy a aktivace vitaminu D může vyústit v pokles zásob vitaminu D. Například vstřebávání vitaminu D střevem a endogenní syntéza vitaminu D v kůži působením slunečního záření se s přibývajícím věkem významně snižují [4] a přispívají tak k vysoké prevalenci deficitu vitaminu D v populaci starších jedinců. Syntéza vitaminu D v kůži citlivě reaguje na značné výkyvy v intenzitě slunečního záření během jednotlivých ročních období [5]. Ke sníženému vstřebávání vitaminu D dochází u pacientů s malabsorpčními syndromy a po chirurgických výkonech v oblasti trávicího ústrojí, například u pacientů po gastrektomii nebo bariatrických operacích [6]. K deficitu aktivní formy vitaminu D může přispívat i neschopnost organismu hydroxylovat prekursory aktivní formy vitaminu D u jedinců se sníženou hmotou funkčního renálního parenchymu.

Prevalence deficitu 25-hydroxyvitaminu D a 1,25-dihydroxyvitaminu D v populaci s CKD je vysoká. Tato skutečnost byla prokázána v řadě studií u pacientů v období před zahájením dialýzy i u pacientů na hemodialýze a na peritoneální dialýze. V jedné průřezové kohortové studii s 201 pacienty [7] byla dostatečná koncentrace 25-hydroxyvitaminu D (definovaná jako koncentrace vyšší než 30 ng/ml) zjištěna pouze u 29% pacientů se středně těžkou CKD a u 17% pacientů s pokročilou CKD. Průměrné koncentrace byly bez ohledu na místo bydliště z geografického hlediska nižší než 30 ng/ml. Podobné výsledky přinesla studie Gonzaleze a spol. [8], kteří zjistili nedostatečnou koncentraci 25-hydroxyvitaminu D (<30 ng/ml) u 86% pacientů v období před zahájením dialýzy. Nedostatečné koncentrace vitaminu D nebo jeho deficit byly v této studii zjištěny u 97% pacientů v pravidelném dialyzačním programu. Další studie [9] prokázaly vysokou prevalenci deficitu 25-hydroxyvitaminu D i u malé skupiny pacientů na peritoneální dialýze.

Příčina deficitu 25-hydroxyvitaminu D u pacientů s CKD zatím není přesně známa. U pacientů s proteinurií v nefrotickém rozmezí může ke vzniku deficitu vitaminu D přispívat vylučování proteinů močí, a to včetně proteinu vázajícího vitamin D [10]. Tímto mechanismem se však nevysvětluje deficit u pacientů bez manifestního nefrotického syndromu. Další možnost představuje malnutrice a nízký příjem vitaminu D. Nízký příjem vitaminu D může nepřímo souviset s dietou s nízkým obsahem fosforu omezující příjem mléka

obohaceného vitaminem D, která se předepisuje pacientům s CKD. Schopnost kůže syntetizovat vitamin D může být také snížena urémií [11]. U jedinců bez poruchy funkce ledvin zůstává syntéza 1,25-dihydroxyvitaminu D zachována i při deficitu 25-hydroxyvitaminu D v důsledku stimulace 1- α -hydroxylázy parathormonem. Ztráta funkční ledvinové tkáně při CKD však vede ke značnému omezení schopnosti udržet potřebnou koncentraci 1,25-dihydroxyvitaminu D. Navíc je koncentrace enzymu 1- α -hydroxylázy funkčně potlačena hyperfosfatémií [12], hyperurikémií [13], metabolickou acidózou [14] a dalšími uremickými toxiny [15], k jejichž hromadění při CKD dochází. Deficit 1,25-dihydroxyvitaminu D spolu se zadržováním fosforu a s hypokalcémií jsou hlavní faktory podílející se na rozvoji sekundární hyperparatyreózy u pacientů s CKD.

Účinky deficitu vitaminu D u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Za normálních okolností reguluje 1,25-dihydroxyvitamin D transkripci „pre-pro-messenger“ RNA v příštítných tělískách. Deficit 1,25-dihydroxyvitaminu D při CKD vede k omezení účinnosti regulačních pochodů v příštítných tělískách a je zčásti odpovědný za nadměrné vylučování PTH. Parathormon reaguje mobilizováním kalcia z kostních zásob a aktivací resorpce kosti s následným rozvojem onemocnění s vysokým kostním obratem. Chronické zvýšení koncentrace PTH je spojeno nejen se zvýšeným rizikem onemocnění kostí, ale i s řadou kardiovaskulárních onemocnění, jako jsou ischemická choroba srdeční [16] a hypertrofie levé komory [17]. Přibývá důkazů naznačujících, že deficit vitaminu D může u těchto komplikací hrát přímou úlohu vzhledem ke snížené aktivaci VDR v řadě tkání.

Vzájemným působením s VDR zprostředkovává vitamin D velkou škálu účinků. Obzvláště zajímavá je skutečnost, že aktivace VDR může hrát významnou úlohu v ochraně pacientů před kardiovaskulárními komplikacemi, které jsou příčinou úmrtí většiny pacientů s CKD. Je známo, že aktivace VDR se významně podílí na regulaci zánětlivého procesu jako nezbytného faktoru v patogenezi aterosklerózy [18]. Proces rozvoje aterosklerózy je podporován pomahačskými T-lymfocyty 1. typu (Th1), interleukinem (IL) 1B, IL-6 a tumor-nekrotizujícím faktorem. Všechny tyto působky zvyšují „nábor“ monocytů do místa léze. Tyto proaterosklerotické faktory mají protiváhu v působení IL-4 a jeho účincích na protiaterogenní vlastnosti Th2-lymfocytů, které zase potlačují další aktivaci makrofágů prostřednictvím IL-10 [19]. Je známo, že aktivace VDR zvyšuje populaci Th2-lymfocytů a stimuluje tvorbu IL-4 a IL-10 [20]. Snížení aktivace VDR při nedostatku vitaminu D může účinky těchto ochranných mechanismů omezit; proto jsou pacienti s CKD náchylnější ke vzniku aterosklerotických lézí.

Pacienti s CKD jsou obzvláště vnímaví k jiné formě cévního onemocnění – ke kalcifikaci média (mediokalcinóze). Úloha vitaminu D v procesu kalcifikace cévní stěny na sebe dnes soustřeďuje značný zájem, přestože údaje, které jsou

zatím k dispozici, naznačují, že vitamin D se podílí současně na rozvoji i na inhibici tohoto procesu. Hyperkalcemický a hyperfosfatemický účinek 1,25-dihydroxyvitaminu D byl dříve považován za příčinu ukládání minerálů v cévní stěně v důsledku nadbytku minerálů, tedy vysokého kalcio-fosfatového součinu. Přestože dnešní teorie se soustřeďují na přeměnu buněk hladkého svalstva cév na faktor podporující růst kostní hmoty, studie *in vitro* [21,22] prokázaly, že expozice vysokým koncentracím kalcia a fosforu může vést v kulturách buněk hladkého svalstva cév k mineralizaci. Někteří odborníci [23,24] vyslovili domněnku, že 1,25-dihydroxyvitamin D stimuluje kalcifikaci cévní stěny inhibicí endogenně produkovaného peptidu příbuzného parathormonu (parathyroid hormone-related peptide, PTH-rP), který obvykle působí jako inhibitor kalcifikace. Ve studii *in vitro* tuto autoři [23] prokázali, že kalcitriol zvýšil kalcifikaci a aktivitu alkalické fosfatázy při současném snížení exprese PTH-rP v buňkách hladkého svalstva cév skotu, a to v závislosti na dávce.

Jiné důkazy nasvědčují tomu, že aktivace VDR v buňkách hladkého svalstva cév omezuje vznik kalcifikací cévní stěny. Předpokládá se, že u pacientů s CKD hrají vysoké koncentrace močoviny a fosforu zásadní úlohu v aktivaci transkripčních faktorů, které podporují kalcifikaci cévní stěny [25,26]. Mezi tyto faktory patří faktor $\alpha 1$ vázající buněčné jádro (core binding factor $\alpha 1$, CBFA1) a kostní morfogenetický protein-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2). Tento protein stimuluje tvorbu kolagenu typu 1 a přeměňuje buňky hladkého svalstva cév na buňky, které spíše připomínají buňky tvořící kost, podobné osteoblastům [27]. Bylo zjištěno, že BMP-2 [28,29] spouští signální kaskádu, v níž se exprese Wnt a Msx2 podílí na podpoře kalcifikace médie tepen. Je prokázáno, že kalcitriol chrání cévní stěnu před kalcifikací potlačováním syntézy CBFA1 vzájemným působením s prvkem regulační odpovědi vitamínu D v promotorní oblasti CBFA1 [30] a inhibicí tvorby BMP-2 [31]. Nedávno publikované práce [32] také prokázaly, že podávání kalcitriolu snižuje produkci kolagenu 1. typu, který v procesu kalcifikace slouží jako „lešení“. I v jiných studiích *in vitro* se prokázalo, že podávání kalcitriolu vede ke zvýšení koncentrací inhibitorů kalcifikace cévní stěny, například osteopontinu a matrixového proteinu Gla.

Kromě možné úlohy v aktivaci aterosklerózy a v kalcifikaci cévní stěny může aktivace VDR snižovat kardiovaskulární riziko i jinými mechanismy. Je známo, že účinky VDR ovlivňují i osu renin-angiotensin a mohou příznivě ovlivňovat regulaci krevního tlaku a hypertrofii levé komory [34]. Několik autorů vyslovilo hypotézu, že aktivace VDR zmírňuje hypertrofii a remodelaci srdce prostřednictvím down-regulace receptorů pro endotelin v určitých buněčných liniích [35]. Ať už je mechanismus jakýkoli, může snížená aktivace VDR při deficitu vitamínu D připravovat pacienty o výše uvedené kardioprotektivní funkce a pravděpodobně přispívá k nadměrně vysoké kardiovaskulární morbiditě a mortalitě pacientů s CKD.

Metabolismus minerálů a mortalita u dialyzovaných pacientů

Kalcitriol se používá u dialyzovaných pacientů v léčbě sekundární hyperparatyreózy. Jak již bylo uvedeno dříve, vitamin D reguluje syntézu a vylučování PTH. Proto se považuje za přirozenou vhodnou látku pro léčbu sekundární hyperparatyreózy, zejména při známém deficitu 1,25-dihydroxyvitaminu D u této populace. Aktivace VDR ve střevě však vede ke zvýšenému vstřebávání kalcia a fosforu, což u pacientů s CKD omezuje léčebné účinky kalcitriolu. Byla vyvinuta novější analoga vitamínu D, u nichž byla zachována schopnost potlačovat tvorbu PTH v příštích tělískách při současně minimální aktivaci receptorů na jiných místech organismu. Vedle však schopnost snížit koncentrace PTH na cílové hodnoty podáváním vitamínu D (nebo jeho analog) k celkovému zlepšení výsledných ukazatelů léčby? Nebo snad chráníme správnou funkci a stav kostí za cenu ektopických kalcifikací?

Především údaje vztahující metabolismus minerálů k mortalitě jsou rozporné. V roce 1998 publikovali Block a spol. [36] souhrnné údaje od převážně dialyzovaných pacientů z celých USA. Prokázali, že zvýšená koncentrace fosforu ($>6,5$ mg/dl) byla spojena s 27% nárůstem relativního rizika úmrtí a zvýšená koncentrace kalcio-fosfatového součinu (>72 mg²/dl²) byla spojena s 34% nárůstem relativního rizika úmrtí. Při jednom měření kalcémie však nebyla zjištěna souvislost mezi sérovými koncentracemi kalcia a úmrtím [36]. Foley a spol. [37] naopak uvedli, že nízká koncentrace sérového kalcia ($<8,8$ mg/dl) s mortalitou souvisela. Následná analýza [38] údajů od 40 538 hemodialyzovaných pacientů v roce 2004 zkoumala stejné souvislosti mezi metabolismem minerálů a mortalitou; ve studii byl použit současný vzorek pacientů a širší spektrum údajů. Výsledky potvrdily, že koncentrace fosforu nad 5,0 mg/dl, středně těžká až těžká hyperparatyreóza (>600 pg/ml) a vyšší korigované sérové koncentrace kalcia byly spojeny se zvýšeným relativním rizikem úmrtí. V analýze provedené zmíněnými autory však byly použity okamžité koncentrace kalcia a fosforu a nebralo se v úvahu podávání vitamínu D [38].

Podávání vitamínu D a přežití dialyzovaných pacientů

Kalcitriol a analoga vitamínu D mohou zvyšovat sérové koncentrace kalcia a fosforu, což by naznačovalo, že kalcitriol a analoga vitamínu D mohou lepší hodnoty přežití zhoršovat. Přesto poslední studie prokázaly významně zlepšené přežití dialyzovaných pacientů v případě, že se vzalo v úvahu podávání vitamínu D. Japonská observační studie [39] byla jednou z prvních, které popsaly tento zjevný rozdíl v přežití pacientů. Do studie bylo zařazeno 242 dialyzovaných pacientů, z nichž 162 dostávalo vitamin D ve formě 1- α -hydroxyvitaminu D₃ (α -kalcidiolu), zatímco 80 zbývajících pacientů α -kalcidiol nedostávalo. Žádné jiné formy vitamínu D v dané studii nebyly podávány. Analýza křivek podle Kaplan-Meiera prokázala nižší riziko mortality z kar-

diovaskulárních příčin ve skupině pacientů s vitamínem D ($p = 0,013$). Statisticky významný rozdíl v mortalitě z ne-kardiovaskulárních příčin prokázán nebyl ($p = 0,492$).

Na základě těchto výsledků byla provedena mnohem větší studie hodnotící rozdíly v přežití u pacientů, kteří dostávali jakoukoli formu vitamínu D, a u nemocných bez léčby vitamínem D. Teng a spol. [40**] provedli tuto historickou kohortovou studii s pacienty z celých USA, u nichž se v období mezi lednem 1996 a prosincem 1999 prováděla dialýza v dialyzačních střediscích provozovaných společností Fresenius Medical Care. Celkem bylo zařazeno 51 037 pacientů, kteří přežívali na chronické hemodialýze po dobu nejméně 90 dní od zahájení dialýzy. V průběhu studie dostávalo některou formu vitamínu D celkem 37 173 pacientů a zbývajících 13 864 pacientů vitamín D nedostávalo. Přes 95 % pacientů, jimž byl vitamín D aplikován injekčně, dostávalo parikalcitol nebo kalcitriol a malé procento dostávalo jiné formy vitamínu D. Skupina pacientů léčená vitamínem D vykazovala mortalitu z kardiovaskulárních příčin 7,6 na 100 osoboroků, zatímco ve skupině bez vitamínu D byla zjištěna hodnota 14,6 na 100 osoboroků ($p < 0,001$). Celková mortalita ve skupině s vitamínem D dosáhla 13,8 na 100 osoboroků a ve skupině bez vitamínu D 28,6 na 100 osoboroků ($p < 0,001$). Při použití Coxovy analýzy proporcionálních rizik byla po dvou letech mortalita pacientů léčených některou formou vitamínu D o 20 % nižší než u nemocných bez léčby vitamínem D. Opakované analýzy s použitím marginálních strukturovaných modelů ve snaze o korigování na časově závislé proměnné prokázaly přežití lepší o 26 % u pacientů léčených injekční formou vitamínu D.

Cílem stratifikované analýzy pacientů ve studii bylo zjistit, jak podávání vitamínu D ovlivňuje výsledné ukazatele léčby u pacientů při různých koncentracích kalcia, fosforu a PTH. Pacienti byli rozděleni do kvintilů podle sérových koncentrací sledovaných veličin. Pacienti se zvýšenými koncentracemi kalcia, fosforu nebo PTH vykazovali – v porovnání s pacienty s fyziologickými sérovými koncentracemi v každém kvintilu – vyšší mortalitu. Pacienti užívající vitamín D však zásadně vykazovali nižší mortalitu než osoby bez léčby.

Autoři nedávno provedené studie [41**] se pokusili znovu posoudit schopnost jednotlivých markerů metabolismu minerálů předpovědět přežití, přičemž brali v úvahu časová hlediska a způsob podávání vitamínu D. Do studie bylo zahrnuto 58 058 pacientů dlouhodobě hemodialyzovaných v dialyzačních jednotkách společnosti DaVita v celých USA. Vzhledem k tomu, že koncentrace různých sérových markerů se měnily v čase v souvislosti s intervencí lékaře, například při podávání vitamínu D nebo při rozvoji syndromu malnutrice–záněť–kachexie (malnutrition–inflammation–cachexia syndrome, MICS), byly k analýze použity Coxovy modely jak časově závislé, tak i s pevnými spoluproměnnými. Význam zasazení každé proměnné do příslušného klinického kontextu lze doložit zjištěním studie, že souvislost hypokalcémie a hypofosfatémie se zvýšeným rizikem úmrtí

se stala významně méně těsnou po korekci na ukazatele MICS. Hyperkalcémie a hyperfosfatémie však korelovaly s vyšším rizikem úmrtí jak v modelu s pevnými spoluproměnnými, tak i v časově závislém modelu. Analýza změn kalcémie, fosfatémie a kalcio-fosfátového součinu přinesla křivky tvaru U, prokazující vyšší mortalitu spojenou s nadměrným zvýšením i snížením oproti základním sérovým koncentracím. K odhadu celkového vlivu podávání vitamínu D na přežití pacientů posuzovali autoři vliv parikalcitolu a zjistili, že podávání jakékoli dávky tohoto analoga vitamínu D bylo spojeno se zlepšeným přežitím v časově závislém modelu. Žádné jiné formy vitamínu D nebyly v jejich studii hodnoceny.

Různé vlivy podávání vitamínu D

Zlepšené hodnoty přežití vyplývají z údajů získaných při hledání různých souvislostí bez prokázání kauzálního vztahu. Zatím není znám žádný mechanismus, s jehož pomocí by bylo možno uvedené pozorování úplně vysvětlit. Protože účinky podávání vitamínu D výrazně přesahují jeho již dříve známou úlohu v regulaci sekrece PTH při sekundární hyperparatyreóze, lze se oprávněně domnívat, že jistá část jeho potenciálního přínosu je zprostředkována aktivací VDR v jiných tkáních. Jak již bylo uvedeno dříve, aktivaci VDR se přisuzuje úloha v regulaci kalcifikace cévní stěny a aterosklerózy, což jsou dva pochody, které u pacientů s CKD a s výrazným deficitem vitamínu D bezpochyby přispívají k vysoké kardiovaskulární morbiditě a mortalitě. V různých studiích již bylo prokázáno, že podávání vitamínu D ovlivňuje celou řadu fyziologických pochodů, včetně těch, které souvisejí s kardiovaskulárním systémem. Údaje z observačních studií [42,43] prokázaly, že podávání kalcitriolu při sekundární hyperparatyreóze zlepšuje u dialyzovaných pacientů se zvýšenou koncentrací PTH srdeční funkci a vede k regresi hypertrofie myokardu. V jedné malé studii [44] s 25 hemodialyzovanými pacienty se sekundární hyperparatyreózou se zjistilo, že tito nemocní měli po zahájení léčby kalcitriolem statisticky významně nižší index hmoty levé komory ($p < 0,01$) a menší rozptýl intervalu QT v porovnání s kontrolní skupinou dialyzovaných pacientů odpovídajícího věku, pohlaví a indexu tělesné hmotnosti (BMI) se sekundární hyperparatyreózou. Přínos podávání kalcitriolu se však obtížně odděluje od následného účinku na potlačení koncentrací PTH. Studie se zvířaty [34] prokázaly, že kalcitriol reguluje expresi reninu nezávisle na svém účinku na metabolismus minerálů. Myši bez VDR vykazují sedminásobně vyšší tvorbu reninu a angiotensinu II, což vede ke vzniku hypertenze a srdeční hypertrofie a ke zvýšenému příjmu vody. Z tohoto vyplývá, že vitamín D hraje významnou úlohu v udržování krevního tlaku a rovnováhy tekutin, i když tyto skutečnosti zatím nebyly u člověka prokázány. Rovněž bylo prokázáno, že analoga vitamínu D zachovávají renální funkci. V modelu se zvířaty [45] zabránilo podávání kalcitriolu – inhibicí transformujícího růstového faktoru β a indukci hepatocytárního růstového fakto-

ru – rozvoji renální intersticiální fibrózy. Zachování renální funkce bylo pozorováno i u pacientů s CKD v období před zahájením dialýzy, u nichž došlo po podávání analogu vitamínu D ke snížení proteinurie [46].

Protože vitamin D má velmi široké spektrum účinků, vyvstává nutně otázka, zda by některá analoga vitamínu D mohla – vzhledem k selektivitě interakcí vitamínu D s konkrétními VDR – nabízet nějaké výhody oproti jiným analogům vitamínu D. V modelech se zvířaty [47] jsou jistá analoga vitamínu D – látky nazývané „gemini compounds“ (látky-blíženci) se dvěma postranními řetězci na pozici uhlíku 20 – v porovnání s kalcitriolem 10krát až 100krát účinnější v potlačování aktivity reninu. Již jsme uvedli, že v klinické praxi prokázala studie Kalantar-Zadeha a spol. [41**], že podávání parikalcitolu je u dialyzovaných pacientů spojeno s lepšími celkovými výslednými ukazateli léčby. Jedna starší observační studie [48] porovnávala přežití pacientů léčených kalcitriolem s přežitím při léčbě parikalcitolem. Statisticky významně lepší přežití při užívání parikalcitolu bylo pozorováno po 12 měsících ($p < 0,001$) a zlepšovalo se s časem. Korigovaná mortalita byla ve skupině léčené parikalcitolem o 16 % nižší a dvouleté přežití pacientů, kteří byli převedeni z kalcitriolu na parikalcitol, bylo lepší v porovnání pacienty převedenými z parikalcitolu na kalcitriol ($p = 0,04$). Podávání parikalcitolu bylo spojeno i s lepšími ukazateli hospitalizace v porovnání s podáváním kalcitriolu [49]. V této studii, do níž bylo zařazeno 11 443 hemodialyzovaných pacientů, bylo u nemocných léčených parikalcitolem zjištěno o 14 % nižší riziko hospitalizace ($p < 0,0001$), tito pacienti vykázali méně hospitalizací za rok ($p < 0,001$) a méně dní strávených v nemocnici za rok ($p < 0,001$). Někteří autoři se domnívají, že tento zjevný dodatečný přínos ve smyslu přežití může být důsledkem selektivní aktivity VDR analogy vitamínu D, jako například parikalcitolem. K vyhodnocení těchto nálezů bude třeba provést další studie a rovněž bude nutno provést prospektivní randomizované studie porovnávající výsledky podávání jednotlivých forem vitamínu D.

Závěry

Vitamin D hraje zásadní úlohu v metabolismu minerálů v organismu, ale jeho účinky mohou zasahovat mnohem dále. Distribuce VDR v nejrůznějších tkáních umožňuje, aby vitamin D zprostředkovával několik různých účinků, které zdánlivě nemají nic společného s jeho tradiční úlohou ve funkcích kostí a v homeostáze minerálů. Deficit vitamínu D u pacientů s CKD aktivaci VDR snižuje a může u této populace pacientů přispívat k vysoké morbiditě a mortalitě z kardiovaskulárních příčin.

Podávání vitamínu D pacientům s CKD při léčbě sekundární hyperparatyreózy je zřejmě přínosné i přes možné nežádoucí účinky, jako je hyperkalcémie a hyperfosfatémie. V řadě studií bylo při podávání vitamínu D prokázáno zlepšené přežití pacientů, a to při nejvyšších koncentracích kalcia a fosforu. Je možné, že tento přínos je spojen s aktivací

VDR, které regulují zánětlivé procesy, kalcifikaci cévní stěny, hypertenzi, hypertrofii srdce a fibrózu ledvinové tkáně. Přesný mechanismus přínosu vitamínu D pro zlepšení přežití však zůstává neobjasněn.

Stále ještě zůstává nezodpovězeno několik otázek ohledně používání vitamínu D a jeho možných účinků. K tomu, aby bylo možno vyhodnotit úlohu vitamínu D při vzniku kalcifikací cévní stěny, zjistit, zda má podávání kalcidiolu přímé příznivé účinky, a stanovit různé účinky analog vitamínu D, je nutno získat další údaje. Ačkoli přesnou podstatu přínosu podávání vitamínu D dialyzovaným pacientům dosud neznáme, aktuální poznatky naznačují, že jeho používání u těchto nemocných je oprávněné.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Peng JB, Brown EM, Hediger MA. Apical entry channels in calcium-transporting epithelia. *New Physiol Sci* 2003;18:158–163.
 2. Hoenderop JG, Nilius B, Nindels RJ. ECAC: the gate keeper of transepithelial Ca^{2+} transport. *Biochem Biophys Acta* 2002;1600:6–11.
 3. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4–8.
 4. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76:1536–1538.
 5. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373–378.
 6. Johnson JM, Maher JW, Demaria EJ, *et al.* The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg* 2006;243:701–705.
 7. LeClair RE, Hellman RN, Karp SL, *et al.* Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026–1033.
 8. Gonzalez E, Sachdeva A, Oliver D, Martin K. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2004;24:503–510.
 9. Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25: 362–366.
 10. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994;41:290–296.
 11. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987;32:912–929.
 12. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984;73:1580–1589.
 13. Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effects of uric acid on plasma levels of 1,25(OH) $_2$ D $_3$ in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1023–1038.
 14. Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K. Metabolic acidosis suppresses 25-hydroxyvitamin D $_3$ -1 α -hydroxylase in the rat kidney. *J Clin Invest* 1982;70:135–140.
 15. Hsu CH, Vanholder R, Patel S, *et al.* Subfractions in uremic plasma ultrafiltrate inhibit calcitriol metabolism. *Kidney Int* 1991;40:868–973.
 16. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, *et al.* The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependant, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2762–2769.
 17. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003;24:2054–2060.
 18. Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat Med* 2002;8:1235–1242.
 19. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, *et al.* In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4 $^{+}$ T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (TH1) and TH2-inducing cytokines. *J Exp Med* 2002;195:603–616.
 20. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, *et al.* 1-alpha-25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4 $^{+}$ T cells to enhance development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167:4974–4980.
 21. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extra-cellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004;66:2293–2299.
 22. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, *et al.* Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857–2867.
 23. Jono S, Nishizawa Y, Shiota A, Morii H. Parathyroid hormone-related peptide as a local regulator of vascular calcification: its inhibitory action on in vitro calcification by bovine vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1135–1142.

24. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998;98:1302–1306.
25. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM. Phosphorus and uremic serum upregulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002;62:1724–1731.
26. Moe SM, Duan D, Doehle BP, *et al.* Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003;63:1003–1011.
27. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, *et al.* *Osf2/cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997;89:747–754.
28. Shao J, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1423–1430.
29. Rowardi G, Vayssiere B, Dunn F, *et al.* BMP2 control alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. *J Bone Miner Res* 2003;18:1842–1853.
30. Drissi H, Pouliot A, Kooloos C, *et al.* 1,25-(OH)₂-vitamin D3 suppresses the bone-related Runx2/Cbfa1 gene promoter. *Exp Cell Res* 2002;274:323–333.
31. Virdi AS, Cook LJ, Oreffo RO, Triffitt JT. Modulation of bone morphogenic protein-2 and bone morphogenic protein-4 gene expression in osteoblastic cell lines. *Cell Mol Biol* 1998;44:1237–1246.
32. Bellows CG, Reimers SM, Heersche JN. Expression of mRNAs for type I collagen, bone sialoprotein, osteocalcin and osteopontin at different stages of osteoblastic differentiation and their regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D. *Cell Tissue Res* 1999;297:249–259.
33. Fraser JD, Otawara Y, Price PA. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates the synthesis of gamma-carboxyglutamic acid protein by osteosarcoma cells: mutually exclusive expression of vitamin K-dependent bone proteins in clonal osteoblastic cell lines. *J Biol Chem* 1988;263:911–916.
34. Li YC, Kong J, Wei M, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229–238.
35. Nambi P, Wu HL, Lipshutz D, Prabhakar U. Identification and characterization of endothelin receptors on rat osteoblastic osteosarcoma cells: down-regulation by 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *Mol Pharmacol* 1995;47:266–271.
36. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, *et al.* Association of serum phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–616.
37. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, *et al.* Hypocalcemia, morbidity, and mortality in end stage renal disease. *Am J Nephrol* 1996;16:386–393.
38. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, *et al.* Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–2218.
39. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, *et al.* Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1-alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:179–184.
40. Teng M, Wolf M, Ofsthun N, *et al.* Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–1125.
- Významná studie prokazující souvislost mezi podáváním vitamínu D a přežitím.
41. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, *et al.* Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771–780.
- Analýza možnosti předpovídat přežití v případě, že se vezmou v úvahu různé časové faktory a podávání vitamínu D.
42. Park CW, Oh YS, Shin YS, *et al.* Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:73–81.
43. Lemilla S, Saha H, Virtanen V, *et al.* Effects of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998;18:404–410.
44. Kim HW, Park CW, Shin YS, *et al.* Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006;102:c21–c29.
45. Li Y, Sparato B, Yang J, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression. *Kidney Int* 2005;68:1500–1510.
46. Agrawal R, Acharya M, Tian J, *et al.* Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823–2828.
47. Qiao G, Kong J, Uskokovic M, Li YC. Analogs of 1-alpha-25-dihydroxyvitamin D3 as novel inhibitors of renin biosynthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;96:59–66.
48. Teng M, Wolf M, Lowrie E, *et al.* Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;249:446–456.
49. Dobrez D, Mathes A, Amdahl M, *et al.* Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1174–1181.

Možnosti léčby prehypertenze

Shawna D. Nesbitt

Význam přehledu

Prehypertenze je definované stadium hodnoty krevního tlaku, pro něž zatím nebyly vypracovány léčebné postupy. Tento přehled je zaměřen na různá hlediska léčby prehypertenze.

Aktuální výsledky

Dosavadní přístupy k léčbě prehypertenze se zaměřovaly pouze na použití nefarmakologických postupů. Nedávno publikovaná studie TROPHY (Trial of Preventing Hypertension) je první studií zabývající se farmakologickou terapií u této kategorie krevního tlaku.

Souhrn

Studie TROPHY zmapovala nová místa v oblasti farmakologické léčby prehypertenze. Bezpečnost a dobrá snášenlivost léčby blokátory receptorů pro angiotensin, které byly v této studii prokázány, nabízejí lékařům v klinické praxi nový způsob předcházení závažným důsledkům hypertenze u jejich pacientů. Zároveň byly vymezeny směry dalšího výzkumu různých možností léčby prehypertenze.

Klíčová slova

blokátor receptorů pro angiotensin, candesartan-cilexetil, prehypertenze, úprava životosprávy, vyšší normální krevní tlak

Treatment options for prehypertension

Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:250–255

© 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

Adresa pro korespondenci: Shawna D. Nesbitt, MD, MS, University of Texas Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd, CS 8.102, Dallas, TX 75390-8899, USA

E-mail: Shawna.Nesbitt@utsouthwestern.edu

Zkratky

ARB	blokátor receptorů pro angiotensin (angiotensin receptor blocker)
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
DASH	Dietní opatření k zamezení hypertenze (Dietary Approaches to Stop Hypertension)
DTK	Diastolický krevní tlak
JNC-7	Sedmá zpráva Celonárodní spojené komise pro prevenci, detekci, hodnocení a léčbu hypertenze (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)
NHANES	Národní průzkum stavu zdraví a výživy (National Health and Nutrition Examination Survey)
STK	systolický krevní tlak
TOHP	Studie prevence hypertenze (Trial of Hypertension Prevention)
TROPHY	Studie prevence hypertenze (Trial of Preventing Hypertension)

Úvod

V roce 2003 zavedla Sedmá zpráva Celonárodní spojené komise pro prevenci, detekci, hodnocení a léčbu hypertenze (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC-7) v USA [1] „prehypertenzi“ jako samostatnou kategorii v klasifikaci krevního tlaku. Toto rozhodnutí vzešlo z výsledků metaanalýz, které prokázaly trvalý vztah mezi hodnotou krevního tlaku a mírou kardiovaskulárního rizika [2]. Již několik let předtím však byla ve studii Tecumseh Blood Pressure [3] pozorována korelace mezi „hraničním krevním tlakem“ či „vyšším normálním krevním tlakem“, jak se tento stav dříve označoval, a zvýšeným rizikem v porovnání s normálním krevním tlakem ve zdravé populaci. V současné době je prehypertenze definována jako systolický krevní tlak (STK) 120–139 mmHg nebo diastolický krevní tlak (DTK) 80–89 mmHg [1]. Přes existenci nové nomenklatury jsou léčebná doporučení stále omezena na nefarmakologické postupy. Přestože jsou tyto nefarmakologické postupy v experimentu úspěšné, jejich uplatňování v klinické praxi je spojeno s mnoha problémy. Je proto nutno prozkoumat farmakologickou léčbu a následně ji vhodně zařadit do léčebného schématu. Tento přehled se zabývá současným stavem prehypertenze v USA a nejnovějšími údaji z hlediska léčebných možností.

Epidemiologie prehypertenze

Prevalence prehypertenze v USA dosahuje 31 %, u hypertenze 29 % a u normotenze 39 %. To znamená, že 60 % dospělých v USA má prehypertenzi a hypertenzi [4]. Ve skupině mladších dospělých (20–39 let) vykazují nejvyšší prevalenci – 37,4 % – Afroameričané, zatímco u bělochů činí tato hodnota 32,2 % a u Američanů hispánského původu 30,9 %. Ve věkové skupině 40–59 let a ve skupině nad 60 let věku je situace opačná – prevalence prehypertenze je u bělochů a Američanů hispánského původu vyšší než u Afroameričanů. Prevalence prehypertenze po korekci na věk je u mužů (39 %) vyšší než u žen (23,1 %) [5]. Riziko vzniku hypertenze pro jedince, kteří se dnes v USA dožijí 75 let, činí přibližně 90 % [6]. Ačkoli nejnovější údaje průzkumu NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey – Národní průzkum stavu zdraví a výživy) naznačují statisticky nevýznamný trend zlepšování úpravy krevního tlaku, prevalence hypertenze neklesá [7]. To svědčí o jednoznačné potřebě nových způsobů prevence hypertenze.

Důvody pro léčbu prehypertenze

Existují dva hlavní důvody, proč by se mělo uvažovat o léčbě prehypertenze – pravděpodobnost progresu prehypertenze do hypertenze a souvislost mezi prehypertenzí a zvýšeným výskytem kardiovaskulárních onemocnění.

Již v minulosti byla progresse prehypertenze do hypertenze popsána ve Framinghamské studii a ve studiích TOHP (Trial of Hypertension Prevention). Současná definice prehypertenze zahrnuje poměrně široké rozmezí hodnot krevního tlaku. To ztěžuje vypracování léčebných postupů pro postižené jedince, protože rychlost progresse do hypertenze se významně liší. Prehypertenze zahrnuje dřívejší definici „vyššího normálního krevního tlaku“ (STK 130–139 mmHg nebo DTK 85–89 mmHg) a „normálního krevního tlaku“ (STK 120–130 mmHg nebo DTK 80–85 mmHg). Teoreticky je snížení celkové hypertenzní zátěže v populaci přínosné, ale konkrétní způsob léčby musí být přizpůsoben rychlosti progresse hypertenze. Na základě Framinghamské studie a studií TOHP dosahuje míra progresse do hypertenze u osob s vysokým normálním krevním tlakem do čtyř let přibližně 40 % (37,3–49,5 %) [8]. Tato čtyřletá míra progresse se liší podle věku a je podstatně vyšší než u jedinců s krevním tlakem 120–130/80–85 mmHg, u nichž ve věkové skupině 35–64 let dosahuje 17,6 % a ve věkové skupině 65–94 let 25,5 % [9,10]. Tyto hodnoty byly korigovány na pohlaví, věk, index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) a výchozí hodnotu krevního tlaku. Nejnovější zveřejněné výsledky studie TROPHY prokázaly čtyřletou míru progresse u skupiny účastníků s „vyšší normální“ prehypertenzí, kteří 4 roky užívali placebo, ve výši 63 %. To znamená, že osoby s prehypertenzí v horní polovině rozmezí (130–139/85–89 mmHg) vykazují vysokou čtyřletou míru progresse (40–63 %) a může tedy u nich existovat větší potřeba razantnější léčby než u osob s hodnotou krevního tlaku v dolní polovině rozmezí (120–130/80–85 mmHg).

Prehypertenze kromě hrozby progresse do hypertenze již sama o sobě znamená zvýšené kardiovaskulární riziko. Vasan a spol. [11] prokázali, že riziko kardiovaskulárních příhod u mužů s vyšším normálním krevním tlakem je v porovnání s optimálním krevním tlakem (<120/80 mmHg) 1,6krát vyšší. U žen je toto riziko vyšší 2,5krát. Riziko kardiovaskulárních příhod je rovněž vyšší ve skupině s vyšším normálním tlakem v porovnání s jedinci s normálním krevním tlakem (120–130/80–85 mmHg). Míra rizika kardiovaskulárních příhod pro skupinu dříve označovanou za osoby s normálním krevním tlakem (120–130/80–85 mmHg) prokázala pozitivní trend, výsledky však nedosáhly statistické významnosti. V populaci studie Strong Heart Study [12] zvyšovala prehypertenze riziko kardiovaskulárních příhod 1,8krát v porovnání s normotenzní populací; v absolutních hodnotách se jednalo o zvýšení o šest příhod na 1 000 osoboroků. Podobné výsledky byly získány ve studii Atherosclerotic Risk in Communities Study (ARIC) [13], ve které byl zdůrazněn výraznější vliv prehypertenze na výskyt kardiovaskulárních příhod u Afroameričanů v porovnání s bělochy. Podle výsledků Framinghamské studie je k zabránění vzniku jedné kardiovaskulární příhody u jedné osoby s vysokým normálním krevním tlakem ve věkové kategorii nad 65 let nutno léčit 5 let 24–71 mužů a 34–102 žen. U mladších osob jsou odpovídající čísla 73–218 mužů

a 143–429 žen [10]. Současné odhady dopadu prehypertenze na počet hospitalizací a úmrtí naznačují, že zabránění vzniku prehypertenze by snížilo počet hospitalizací o 3,4 % a počet úmrtí o 9,1 % [14]. To komplikuje provádění hromadných léčebných postupů u celé skupiny jedinců s prehypertenzí. Úspěšnost léčby u této skupiny pacientů se zvýší zpřesněním definice osob s rizikem.

Možnosti léčby

Ačkoli důkazy o možnosti léčby hovoří jednoznačně, problémem zůstává volba konkrétního způsobu léčby. Důkazů o úspěšnosti obou hlavních způsobů léčby – nefarmakologické i farmakologické – je dostatek.

Nefarmakologické postupy

Hlavním způsobem léčby podle doporučení (guidelines) JNC-7 pro jedince v kategorii prehypertenze je úprava životosprávy, zatímco farmakologická léčba je vyhrazena pro osoby s jednoznačnými indikacemi, jako jsou onemocnění ledvin, diabetes mellitus a srdeční selhání [1]. Doporučení JNC-7 uvádějí snížení tělesné hmotnosti (BMI 18,5–24,9) a dodržování zásad podle studie DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension – Dietní opatření k zamezení hypertenze), tedy snížení příjmu sodíku pod 100 mEq/l (2,4 g sodíku nebo 6 g chloridu sodného), zvýšení tělesné aktivity (minimálně 30 minut denně po většinu dní v týdnu) a omezení spotřeby alkoholu pod 30 ml etanolu.

Ve studii DASH [15] vedla konzumace zdravé stravy s vysokým obsahem vlákniny a nízkým obsahem tuku a potravin obohacených vápníkem a hořčíkem k průměrnému snížení STK o 6 mmHg a DTK o 3 mmHg. Ještě výraznější snížení příjmu sodíku, než se doporučuje ve studii DASH, krevní tlak dále snižovalo. Výsledky nedávné krátkodobé studie [16] s úpravou stravování podle studie DASH naznačily, že náhrada sacharidů proteiny nebo mononenasycenými tuky může snížit krevní tlak ještě více. Důležitou okolností těchto studií však je skutečnost, že jejich účastníkům bylo po celou dobu podáváno hotové připravené jídlo. Přestože studie DASH tedy na jednu stranu dokazuje účinnost tohoto typu stravy, na druhou stranu nedokazuje, že osoby žijící v běžných podmínkách jsou schopny uvedený způsob stravování úspěšně praktikovat a řídit se jím. Klinická studie PREMIER [17] byla provedena s cílem posoudit účinek behaviorální terapie na výši krevního tlaku. Behaviorální terapie spočívala v absolvování 18 sezení v průběhu 6 měsíců při současném dodržování zásad stravování podle DASH nebo bez něj. Tento postup byl porovnán s výsledky ve skupině, které se dostalo běžné péče a která byla pouze poučena o změně životosprávy a o zásadách stravování podle DASH ve 30minutových sezeních na začátku studie a po 6 měsících. U všech tří skupin došlo po 6 měsících ke snížení krevního tlaku a prevalence hypertenze. Při výchozím vyšetření činila prevalence hypertenze pro celou populaci studie 38 %, po 6 měsících byla prevalence ve skupině, která byla pouze poučena, 26 %, ve skupině

s behaviorální terapií 17 % a ve skupině s behaviorální terapií a s dodržováním zásad stravování podle DASH 12 %. Výsledky ve skupině s behaviorální terapií a ve skupině s behaviorální terapií a s dodržováním zásad stravování podle DASH byly statisticky příznivější než ve skupině s pouhým poučením, avšak mezi oběma skupinami s behaviorální terapií statisticky významný rozdíl nebyl. Terapie pokračovala až do 18. měsíce, s pravidelnými měsíčními sezeními účastníků v průběhu 7. až 18. měsíce. Účastníci skupin s behaviorální terapií si udrželi statisticky významný úbytek tělesné hmotnosti, který byl vyšší než ve skupině s pouhým poučením. Kromě toho došlo ve všech léčebných skupinách k poklesu prevalence hypertenze, ale toto snížení bylo v porovnání se skupinou s pouhým poučením statisticky významné pouze v případě skupiny s behaviorální terapií a s dodržováním zásad stravování podle DASH (22 % oproti 32 %) [18*]. Ačkoli tato studie prokazuje úspěšnost behaviorální terapie s úpravou stravy, její trvání je omezeno na 18 měsíců.

V první fázi studie TOHP byli účastníci s vyšším normálním tlakem zařazeni do 18měsíčního programu s podporou intenzivního hubnutí, který zahrnoval 90minutové sezení jednou týdně po dobu 14 týdnů. Tito účastníci zhubli průměrně o 3,5 kg a došlo ke snížení STK o 5,8 mm Hg a DTK o 3,2 mm Hg. Ve druhé skupině účastníků studie byl snížen příjem sodíku a účastníci zároveň absolvovali 90minutové sezení jednou týdně po dobu 10 týdnů. Po 18 měsících dosáhla tato skupina v porovnání se skupinou kontrolní snížení STK o 3,3 mm Hg a DTK o 1,7 mm Hg. O sedm let později nebyl při porovnání s kontrolními skupinami přítomen žádný rozdíl v tělesné hmotnosti ani ve vylučování sodíku. Ve skupině se sníženou tělesnou hmotností však byla sedmiletá incidence hypertenze 18,9 %, zatímco v kontrolní skupině činila 40,5 % ($p = 0,02$), a incidence hypertenze ve skupině se sníženým příjmem sodíku byla 22,4 % v porovnání s 32,4 % v kontrolní skupině ($p = 0,19$) [19]. V těchto i dalších studiích [15–17, 18*, 19–21] byla dále prokázána nejvyšší úspěšnost behaviorální a dietní podpory (tab. 1). Přestože je obtížné vytrvat v úpravě životosprávy a samotná úprava může vyžadovat rozsáhlé sociální i jiné změny, musí u jedinců s prehypertenzí zůstat součástí léčebného postupu.

Farmakologické postupy

Studie TROPHY je první klinickou studií farmakologické terapie prehypertenze [22,23]. Jedná se o randomizovanou, placebem kontrolovanou, dvojitě slepou klinickou studii, která byla uspořádána s cílem zjistit, zda dvouletá léčba blokátorem receptorů pro angiotensin (angiotensin receptor blocker, ARB) candesartan-cilexetilem v dávce 16 mg denně potlačí nebo oddálí rozvoj hypertenze, a to jak během dvou let léčby, tak i v průběhu dalších dvou let po vysazení léčby. Je třeba podotknout, že kritéria zvolená pro rozmezí krevního tlaku ve studii zahrnovala „vyšší normální tlak“ neboli horní polovinu stadia prehypertenze podle JNC-7

(STK 130–139 mm Hg nebo DTK 85–89 mm Hg při třech screeningových měřeních před randomizací). Osmi stům devíti osobám bylo dva roky randomizovaně podáváno placebo nebo nízká dávka candesartan-cilexetilu a následně další dva roky placebo. Jedinci s poškozením cílových orgánů nebo s přítomností přidružených onemocnění, jako například s diabetem, ischemickou chorobou srdeční nebo s onemocněním ledvin, byli ze studie vyloučeni. Při výchozím vyšetření byly demografické parametry a charakteristiky účastníků studie v obou randomizovaných skupinách podobné. Celkově se jednalo o osoby středního věku (průměrný věk 49 let), převážně bělochy (80 % běloši, 10 % Afroameričané, 4 % Asijci, 3 % jiná etnika), s nadváhou (průměrný BMI 29), přibližně 60 % z nich byli muži. Přestože se původně plánovalo zařadit do studie zdravé osoby s vysokým normálním krevním tlakem (prehypertenzí), vykazovala tato skupina více kardiovaskulárních rizik, než se očekávalo. Při hodnocení rizik pomocí jak tradičních rizikových faktorů, tak i hodnot inzulinu, srdeční frekvence a hematokritu, tedy parametrů, které byly ověřeny jako ukazatele zvýšeného kardiovaskulárního rizika, vykazovali účastníci studie TROPHY s vysokým normálním tlakem (průměr $134 \pm 4/85 \pm 4$ mm Hg) zvýšený počet kardiovaskulárních rizikových faktorů [24–26]. V porovnání se skupinou normotenzních účastníků průzkumu NHANES podobného věku byli jedinci ve skupině studie TROPHY obéznější, měli vyšší hodnoty cholesterolu, triglyceridů, glykémie, inzulinu a hematokritu. Pětadevadesát procent osob ve skupině mělo minimálně jeden další rizikový faktor, 80 % jich mělo dva nebo více a 31 % mělo čtyři a více rizikových faktorů [27]. Primárním výsledným ukazatelem studie byl rozvoj hypertenze podle klinických kritérií nebo vznik poškození cílových orgánů nebo rozvoj diabetu. Konkrétně bylo za rozvoj hypertenze považováno naměření hodnoty krevního tlaku $\geq 140/90$ mm Hg při třech kontrolních návštěvách v průběhu čtyř let studie, hodnoty $\geq 160/100$ mm Hg při jedné návštěvě nebo hodnoty $\geq 140/90$ mm Hg při poslední návštěvě.

Studie TROPHY prokázala, že farmakologická léčba může zabránit rozvoji hypertenze nebo ho oddálit, přičemž incidence hypertenze byla v průběhu prvních dvou let snížena v porovnání s placebem o 66,3 % a na konci dvouletého období činilo absolutní snížení 26,8 %. V průběhu čtyř let dosáhlo snížení incidence hypertenze 15,6 % v porovnání s placebem a absolutní snížení činilo 9,8 % (obr. 1) [28**]. Současně byl zjištěn rozdíl v trvání období bez hypertenze v délce 1,1 roku mezi placebovou skupinou [2,2 roku; 95% interval spolehlivosti (confidence interval, CI): 2,0–2,5] a skupinou s candesartanem (3,3 roky; 95% CI: 3,0–3,8]. Tyto výsledky byly shodné v různých podskupinách a nebyly ovlivněny výskytem pacientů, kteří od studie odstoupili nebo nedodrželi její protokol. Léčba candesartan-cilexetilem v dávce 16 mg denně byla nejen bezpečná, ale i dobře snášena; byl hlášen pouze nízký počet nežádoucích účinků, takže se tato skupina významně nelišila od placebové skupiny.

Tabulka 1 Vliv úpravy životosprávy na krevní tlak v nedávno provedených studiích nefarmakologické léčby

Kontrolovaná studie	Léčebný postup	Délka léčby	Výchozí hodnota krevního tlaku (mm Hg)	Vliv na krevní tlak (95% CI)
DASH ^a	Strava typu DASH + + sodík 150 mmol/den	30 dní připravené jídlo	134/86	STK –5,9 (–8,0 až –3,7) DTK –2,9 (–4,3 až –1,5)
DASH ^a	Strava typu DASH + + sodík 100 mmol/den	30 dní připravené jídlo	134/86	STK –5,0 (–7,6 až –2,5) DTK –2,5 (–4,1 až –0,8)
DASH ^a	Strava typu DASH + + sodík 50 mmol/den	30 dní připravené jídlo	134/86	STK –2,2 (–4,4 až –0,1) DTK –1,0 (–2,5 až –0,4)
PREMIER ^b	Běžná péče, pouze poučení	2 sezení, 30 minut, 6 měsíců	134/84	6 měsíců: STK –6,6 (–24,6 až 11,4) DTK –3,8 (–16,1 až 8,5) 18 měsíců: STK –7,4 (–28,6 až 13,8) DTK –5,2 (–20,3 až 9,9)
PREMIER ^b	Behaviorální sezení (skupinové a individuální)	6 měsíců: 18 (90min.) sezení 18 měsíců: celkem 32 sezení	135/85	6 měsíců: STK –10,5 (–30,3 až 9,3) DTK –5,5 (–18,6 až 7,6) 18 měsíců: STK –8,6 (–32,3 až 14,1) DTK –6,0 (–20,3 až 8,3)
PREMIER ^b	Behaviorální sezení + + strava typu DASH (skupinové a individuální)	6 měsíců: 18 (90min.) sezení 18 měsíců: celkem 32 sezení	135/85	6 měsíců: STK –11,1 (–30,5 až 8,3) DTK –6,4 (–19,7 až 6,9) 18 měsíců: STK –9,5 (–30,7 až 11,7) DTK –6,2 (–21,5 až 9,1)
TOHP I ^c	Snížení tělesné hmotnosti	18 měsíců: celkem 14 (90min.) sezení jednou týdně a 14 sezení jednou měsíčně 7 let sledování	122/84	18 měsíců: STK –6,9 (–19,4 až 5,6) DTK –8,6 (–17,8 až 0,6) 7 let: STK +2,0 (–22,3 až 26,3) DTK –6,5 (–21,2 až 8,2)
TOHP I ^c	Snížený příjem sodíku	18 měsíců: celkem 10 (90min.) sezení jednou týdně a 16 sezení 7 let sledování	123/84	18 měsíců: STK –5,7 (–18,4 až 7,0) DTK –7,2 (–16,2 až 1,8) 7 let: STK –1,6 (–23,7 až 20,5) DTK –7,5 (–22,2 až 7,2)
TOHP II ^d	Snížení tělesné hmotnosti (skupinové a individuální sezení)	36 měsíců: průměrně 30 (90min.) sezení	128/86	6 měsíců: STK –3,7 (–4,7 až –2,8) DTK –2,7 (–3,5 až 2,0) 18 měsíců: STK –1,8 (–2,7 až –0,9) DTK –1,3 (–2,0 až –0,6) 36 měsíců: STK –1,3 (–2,4 až –0,3) DTK –0,9 (–1,7 až 0,0)

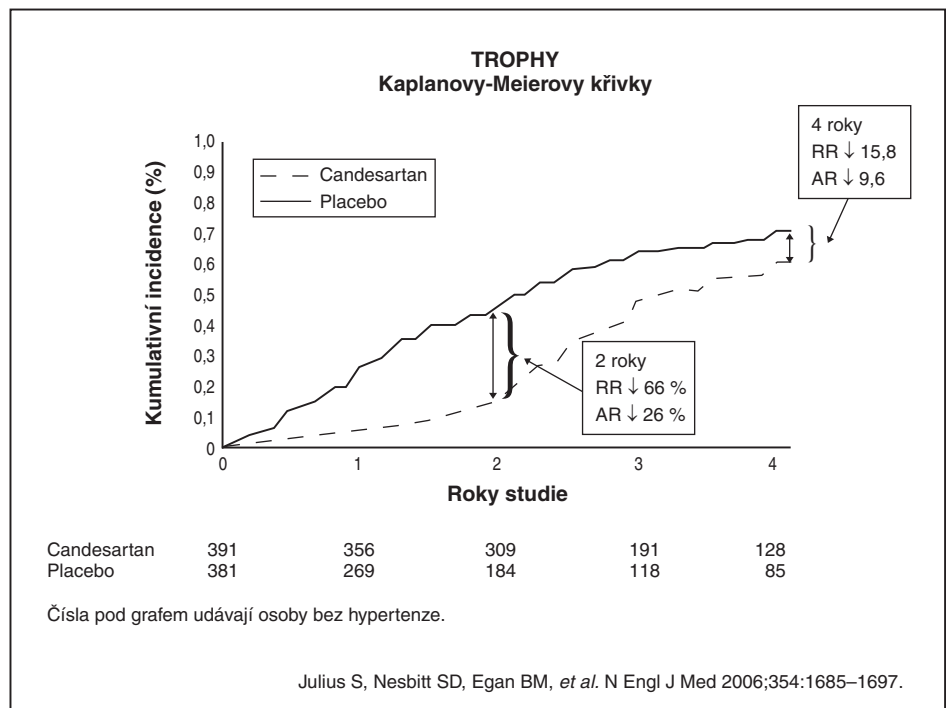
^a DASH – Dietary Approaches to Hypertension [15]; ^b PREMIER – upraveno [17,18]*; ^c TOHP I – upraveno [19]; ^d TOHP II [21]

Ve studii TROPHY byly kritéria pro zařazení stejně i definice způsobů léčby voleny velmi pozorně, aby odpovídaly situaci v klinické praxi. Osoby s prehypertenzí (s vysokým normálním tlakem) tak mají hodnoty velmi blízké současné prahové hodnotě pro léčbu hypertenze. Ve snaze zvýšit hranici pro dosažení stavu vyžadujícího zahájení léčby se farmakologická léčba oficiálně nezahajovala, dokud účastníci nedosáhli průměrné hodnoty krevního tlaku vyšší než 140/90 mmHg při třech samostatných měřeních nebo hodnoty 160/99 mmHg a vyšší při jednom vyšetření. Tato kritéria jsou přísnější než požadavek průměrného krevního tlaku nad 140/90 při mmHg při dvou nebo více měřeních, který klade JNC-7 [1]. V současné době znovu analyzujeme své výsledky při použití méně

přísných kritérií pro hypertenzi; závěry budou zveřejněny v nejbližší době.

V průběhu studie TROPHY došlo ve skupině s aktivní farmakologickou léčbou v porovnání s placebem v prvních dvou letech ke snížení STK o 10 mm Hg a DTK o 5,9 mm Hg; tyto rozdíly byly na konci čtvrtého roku méně výrazné: –2,0 mmHg (STK) a –1,1 mmHg (DTK) [28**]. Zmenšující se rozdíl v hodnotách krevního tlaku během druhé poloviny studie je jednoznačně ovlivněn ztrátou jedinců, kteří dosáhli prahové hodnoty krevního tlaku pro zahájení terapie. Proto nelze při daném uspořádání studie pozorovat dlouhodobý rozdíl v hodnotách krevního tlaku mezi skupinami, dokud by nebyla léčba na celou dobu studie vysazena, což však klinické standardy zdravotní péče neumožňují.

Obrázek 1 Studie TROPHY – Kaplanovy-Meierovy křivky ukazují sníženou incidenci hypertenze v průběhu čtyř let



AR – absolutní riziko; RR – relativní riziko.
Upraveno se svolením [28*].

Otázky pro další výzkum

Ačkoli studie TROPHY na jedné straně poskytuje odpovědi na závažné otázky ohledně důsledků farmakologické léčby prehypertenze, na druhé straně vyvolává několik dalších otázek. Důvodem pro provedení této studie byla představa o změnách cévní stěny spuštěných inhibicí účinku angiotensinu II na receptory AT1. Experimentální údaje naznačují, že angiotensin II stimuluje růst hladkého svalstva rezistentních tepen, přičemž tento účinek se inhibicí angiotensinu II oslabuje. Kromě toho se při pokusech se zvířaty prokázalo, že tyto cévní změny zprostředkovávají trvalé snížení krevního tlaku ještě dlouho po ukončení léčby. Tento účinek je patrně výraznější, pokud je léčba zahájena v časném stadiu onemocnění. Studie TROPHY prokázala, že dvouletá léčba blokátorem receptorů pro angiotensin candesartan-cilexiletem snižuje incidenci hypertenze po dobu čtyř let, neodlišila však účinek podávání ARB na cévní změny od ovlivnění krevního tlaku. Tuto otázku mohou pomoci objasnit další studie porovnávající účinnost ARB a jiných léků.

Populace studie TROPHY byla středního věku, s nadváhou a s přidruženými rizikovými faktory. Údaje z animálních studií, které podpořily možný vliv ARB na cévy, však naznačují, že tyto účinky jsou výraznější, pokud jsou cévní změny v počátečním stadiu. Proto by snad příznivé výsledky pozorované ve studii TROPHY mohly být u mladších jedinců ještě výraznější. Není pochyb o tom, že je nutné pokračovat v dalším výzkumu prehypertenze u mladých osob.

Další otázka, která se nabízí, je optimální délka preventivní léčby. Randomizovaná léčba ve studii TROPHY trvala dva roky, avšak tuto dobu by snad bylo možné u jed-

né populace zkrátit a u jiné zase prodloužit. Délka léčby může záviset na mechanismech cévních účinků. Tyto okolnosti by mohly pomoci objasnit budoucí mechanistické studie.

Závěr

Trvalý vztah krevního tlaku a kardiovaskulárních rizikových faktorů a vysoká míra progresu prehypertenze do hypertenze představují nejsilnější argumenty pro použití razantnějšího přístupu k prehypertenzi. Současná klinická doporučení pro prehypertenzi jsou omezena pouze na úpravu životosprávy. Ačkoli existuje několik studií prokazujících přínos úpravy životosprávy na hodnotu krevního tlaku a incidenci hypertenze, nadále přetrvává problém jejího používání v širokém měřítku a dlouhodobé compliance pacientů. Těmto faktorům je třeba se věnovat na úrovni celé společnosti. Přesto musí uvedená doporučení zůstat součástí postupů pro léčbu prehypertenze. Nové důkazy ze studie TROPHY naznačují, že farmakologická léčba může znamenat další přínos v zabránění rozvoje hypertenze, zejména u osob s krevním tlakem v horní polovině prehypertenzního rozmezí (130–139/85–89 mm Hg). Sice ještě není k dispozici dostatečné množství údajů, které by podpořily rutinní zahajování farmakologické léčby prehypertenze, nicméně u pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, s onemocněním ledvin nebo s diabetem je časně zahájení léčby blokátorem receptorů pro angiotensin odůvodněné. Další důsledné sledování těchto pacientů v tříměsíčních intervalech v kombinaci s domácím monitorováním krevního tlaku umožní zachytit první známky progresu a pomůže tak lékařům zabránit dalšímu rozvoji onemocnění.

Poděkování

Tato práce byla podpořena NIH/NHLBI:R01 HL72427-01. Děkuji za přispění a podporu k tomuto výzkumu dr. Stevu Juliusovi.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.*, for the Joint National Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC-7 Report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
2. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
3. Julius S, Jamerson K, Mejia A, *et al.* The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk: Tecumseh Blood Pressure Study. *JAMA* 1990;264:354–358.
4. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee Guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med* 2005;164:2126–2134.
5. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999–2000. *Arch Intern Med* 2004;164:2113–2118.
6. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, *et al.* Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003–1010.
7. Ong KL, Cheung MY, Man YB, *et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007;49:1–7.
8. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure in overweight people with high normal blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:657–667.
9. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001;358:1682–1686.
10. Vasan RS. Rates of progression to hypertension among nonhypertensive subjects: implications for blood pressure screening. *Eur Heart J* 2002;23:1067–1070.
11. Vasan RS, Larson MG, Leip MS, *et al.* Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Eng J Med* 2001;345:1291–1297.
12. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, *et al.* Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006;47:410–414.
- Tento článek přináší údaje ze studie Strong Heart Study, v níž je prokázán vliv prehypertenze na riziko kardiovaskulárních onemocnění v přítomnosti

diabetu nebo bez něj. Zdůrazňuje přídatný vliv prehypertenze na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění.

13. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, *et al.* Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:133–141.
14. Russell LB, Valiyeva E, Cardon JL. Effects of prehypertension on admissions and deaths: a simulation. *Arch Intern Med* 2004;164:2119–2124.
15. 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 Eng J Med* 2001;344:3–10.
16. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, *et al.*, for the OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart Randomized Trial. *JAMA* 2005;294:2455–2464.
17. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289:2083–2093.
18. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, *et al.* Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485–495.
- Tento článek popisuje vliv úpravy životosprávy na krevní tlak v průběhu 18 měsíců. Studie prokázala metody nezbytné pro účinné snížení krevního tlaku úpravou životosprávy v průběhu 18 měsíců.
19. He J, Whelton PK, Appel LJ, *et al.* Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000;35:544–549.
20. Langford HG, Davis BR, Blaufox D, *et al.*, for the TAIM Research Group. Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure. *Hypertension* 1991;17:210–217.
21. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, *et al.*, For the Trials of Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Ann Intern Med* 2001;134:1–11.
22. Nesbitt SD, Julius S. Prehypertension: a possible target for antihypertensive medication. *Curr Hypertension Rep* 2000;2:356–361.
23. Julius S, Nesbitt S, Egan B, *et al.*, for The TROPHY study group. Trial of Preventing Hypertension: design and 2-year progress report. *Hypertension* 2004;44:146–151.
24. King DE, Everett CJ, Mainous AG, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:796–800.
25. Smith S, Julius S, Jamerson K, *et al.* Hematocrit levels and physiologic factors in relationship to cardiovascular risk in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1994;12:455–462.
26. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension: a moving target. *Am J Hypertens* 1996;9:113S–120S.
27. Nesbitt SD, Egan BM, Leonard D, Julius S. Low risk hypertension: fact or fiction. *Am J Hypertension* 2005;18:980.
28. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, *et al.* Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–1697.
- Tento článek uvádí hlavní výsledky studie TROPHY, prokazující účinek krátkodobé nízkodávkové terapie ARB na pacienty s prehypertenzí.

Nové poznatky o mikroalbuminurii jako biologickém markeru renálních a kardiovaskulárních onemocnění

Hiddo J. Lambers Heerspink^a, Jacoline W. Brinkman^a, Stephan J. L. Bakker^b,
Ron T. Gansevoort^c a Dick de Zeeuw^a

Význam přehledu

Prodiskutovat nově publikované články ve smyslu možného využití albuminurie jako předpovědního ukazatele kardiovaskulárních a renálních onemocnění.

Aktuální výsledky

Z nejnovějších studií vyplývá, že vyšetřování na přítomnost mikroalbuminurie by mohlo být přínosné z hlediska zjišťování a prevence kardiovaskulárních a renálních onemocnění nejen u diabetiků, ale i v obecné populaci. Zatím ovšem není známo, která metoda by byla pro tento účel nejvhodnější. Ukázalo se, že koncentrace albuminu se ve vzorcích čerstvé moči stanoví lépe než ve zmrazených vzorcích. Navíc byl pro stanovení albuminu vyvinut nový test, který umožňuje zjišťovat jeho složku nevykazující imunologickou reaktivitu, jež zůstávala klasickými imunochemickými vyšetřeními na rozdíl od imunoreaktivního albuminu nerozpoznána. Článek se zabývá výhodami a nevýhodami tohoto testu.

Souhrn

Stanovení koncentrace albuminu v moči představuje levný, neinvazivní a snadno hodnotitelný ukazatel míry rizika, jenž sám o sobě nevyžaduje návštěvu lékaře nebo zdravotnického zařízení. Vzhledem k tomu je slibným kandidátem pro screening umožňující rozpoznávání osob s vysokým rizikem kardiovaskulárních a renálních onemocnění, i kdyby se neprokázalo, že albuminurie je nezávislá na dalších ukazatelích míry rizika.

Klíčová slova

albuminurie, biologický marker, kardiovaskulární onemocnění, renální onemocnění

Ohlédnutí na využití mikroalbuminurie jako ukazatele míry rizika v minulosti

Termín „mikroalbuminurie“ se začal používat v roce 1981, kdy bylo zjištěno, že hodnoty koncentrace albuminu v moči nezjistitelné standardními diagnostickými proužky předpovídají u diabetiků rozvoj manifestní proteinurie [1,2]. O několik let později, v roce 1984, bylo prokázáno, že nízká koncentrace albuminu v moči je u diabetiků rovněž předpovědním ukazatelem mortality [3,4]. Ačkoli klinické využití mikroalbuminurie zůstává dosud do značné míry omezeno na oblast diabetologie, brzy se ukázalo, že předpovědní schopnosti mikroalbuminurie jdou až za hranice tohoto oboru. Koncem 80. let 20. století bylo prokázáno, že mikroalbuminurie je předpovědním ukazatelem mortality a výskytu cévních onemocnění i u nediabetiků v obecné populaci [5,6]. V posledním desetiletí již nebylo pochyb o tom, že mikroalbuminurie představuje nezávislý předpovědní ukazatel mortality ze všech příčin a mortality na kardiovaskulární onemocnění (KVO), jakož i morbiditu z kardiovaskulárních příčin u diabetiků, hypertoniků i jedinců v obecné populaci [7–16].

Screening a sledování mikroalbuminurie

Vyplatí se provádět screening a/nebo sledování mikroalbuminurie? U diabetiků jistě ano. Bylo prokázáno, že časné zjištění terminálního stadia onemocnění ledvin u diabetiků vykazujících makroalbuminurii/proteinurii a zahájení jejich léčby antihypertenzivy, zejména léky ovlivňujícími systém renin–angiotensin–aldosteron, přinejmenším oddaluje rozvoj tohoto postižení nebo mu možná dokonce úplně zabrání [17,18]. Podle dodatečné (*post hoc*) analýzy jedné ze zmíněných studií, provedené pod názvem RENAAL, bylo snížení albuminurie dosažené během 6 měsíců léčby významným předpovědním ukazatelem dlouhodobých výsledných stavů z hlediska funkce ledvin [19]. Kromě významu snížení albuminurie byla zjištěna těsná souvislost mezi reziduální albuminurií během léčby a rychlostí zhoršování renálních funkcí [19]. Jiná studie zjistila, že přibližně totéž platí pro snižování proteinurie [20*]. Zdá se, že snížení albuminurie dosažené léčbou je důležité i z hlediska kardiovaskulárního systému. Jak prokázala jiná *post hoc* analýza výsledků studie RENAAL, každé 50% snížení albuminurie je spojeno s 18% poklesem kardiovaskulárního rizika a s 27% poklesem rizika srdečního selhání [21]. Novější studie naznačují, že renoprotektivní účinek uvedené léčby u diabetiků přesahuje až do rozmezí hodnot mikroalbuminurie [22] a dokonce i normoalbuminurie [23]. Je zajímavé, že v Nizozemsku byl v posledních letech popsán postupný pokles výskytu případů terminální-

Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease

Curr Opin Nephrol Hypertens 2006;15:631–636

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

^a Department of Clinical Pharmacology, ^b Department of Internal Medicine
a ^c Department of Nephrology, University Medical Center Groningen,
University of Groningen, The Netherlands

Adresa pro korespondenci: H. J. Lambers Heerspink, MSc, Department
of Clinical Pharmacology, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen,
The Netherlands
E-mail: h.j.lambers.heerspink@med.umcg.nl

Zkratky

ACR	poměr mezi koncentrací albuminu a koncentrací kreatininu (albumin : creatinine ratio)
HPLC	vysoce výkonná kapalinová chromatografie (high-performance liquid chromatography)
KVO	kardiovaskulární onemocnění

ho stadia onemocnění ledvin v důsledku diabetes mellitus 1. typu, i když se incidence diabetu 1. typu každých 20 let zdvojnásobila [24]. Tentýž jev byl pozorován v USA [25]. Pravděpodobně jej lze vysvětlit zvyšující se tendencí k časnému zahájení renoprotektivní léčby u diabetiků.

K dispozici je málo informací o tom, zda by mohla časná detekce mikroalbuminurie prospívat i nediabetikům v obecné populaci. Z pohledu časné prevence nastupující epidemie terminálního stadia onemocnění ledvin, podmíněné západním způsobem života a dlouhověkostí, by bylo možné uvažovat o populačním screeningu [26[•],27]. Totéž by mohlo platit z hlediska kardiovaskulárního systému [27]. Výhodou pátrání po albuminurii v porovnání se screeningem dalších rizikových faktorů je skutečnost, že je k němu třeba pouze vzorek moči, který by bylo možno dokonce zaslat poštou, a nikoli drahé návštěvy u lékaře nebo ve zdravotnickém zařízení, ať již s odběrem krve ze žíly či bez něj. V tomto smyslu není ani nutné, aby mikroalbuminurie byla nezávislým rizikovým faktorem, neboť by mohlo být finančně výhodné používat ji pouze jako screeningový nástroj pro vyhledávání rizikových jedinců. Atthobari a spol. [28] s pomocí údajů získaných v intervenční studii PREVENT (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease) zkoumali poměr mezi náklady a přínosem při použití takového postupu. Podle jejich výpočtů z hlediska nizozemského zdravotnictví je screening obecné populace na albuminurii a následná léčba osob vykazujících mikroalbuminurii inhibítorem ACE rentabilnější než neprovádění screeningu. Tyto povzbudivé údaje však musí být ještě potvrzeny ve větších multicentrických studiích a u dalších populací.

Jak provádět screening na mikroalbuminurii?

Vylučování albuminu vykazuje cirkadiánní rytmicitu, a proto se za „zlatý standard“ metod pro zjišťování mikroalbuminurie považuje 24hodinový sběr moči [29]. Tato metoda však vyžaduje, aby pacient sbíral moč po celých 24 hodin, což danou metodu činí poněkud nepraktickou a potenciálně nepřesnou v důsledku chyb při sběru moči.

Dosud se diskutuje o tom, zda lze jako alternativní způsoby vyšetření používat stanovení koncentrace albuminu nebo poměr mezi koncentrací albuminu a koncentrací kreatininu (albumin : creatinine ratio, ACR) ve vzorku ranní moči, a pokud ano, který z použitelných postupů je nejlepší [30–32]. Uvedené alternativy mají své výhody i nevýhody. Koncentrace albuminu závisí na objemu moči a její hodnocení bez korekce na ředění může znamenat nižší specifitu a senzitivitu pro zjišťování a předpovídání rozvoje onemocnění než vylučování albuminu do moči za 24 hodin. Stanovení ACR, při němž se koncentrace albuminu vydělí koncentrací kreatininu v moči, čímž se koriguje variabilita objemu moči, je spojeno s dalším měřením a tedy s další variabilitou a vyššími náklady. Je třeba mít na paměti, že vylučování kreatininu močí nezávisí pouze na stupni koncentrace moči, ale také na množství svalové hmoty a tedy i na pohlaví,

věku a rase. Proto se doporučuje, aby v případě ACR byla mikroalbuminurie definována na základě mezních hodnot specifických pro obě pohlaví, popřípadě i pro různé věkové skupiny [33,34]. Zavádění různých mezních hodnot pro různé podskupiny přitom pochopitelně omezuje možnosti praktického využití ACR.

Mnohé studie, z nichž některé byly publikovány teprve nedávno, porovnávaly spolehlivost stanovení koncentrace albuminu v moči, ACR a používání testovacích proužků pro semikvantitativní stanovení albuminu s 24hodinovou albuminurií [30–32]. Ovšem jak ve svém přehledu zaznamenal Bakker, do většiny těchto studií byl zařazen poměrně malý počet nemocných, používaly se různé referenční postupy (sběr za 24 hodin oproti časovanému nočnímu sběru), různé mezní hodnoty pro daný referenční postup a různé druhy vzorků moči (vzorek první ranní moči oproti vzorku moči získaném náhodně kdykoli během dne) [35]. Tím je omezena možnost přímého porovnávání jednotlivých studií. V dosud největší studii porovnávali Gansevoort a spol. [36] schopnost předpovídat mikroalbuminurii v následných 24hodinových sběrech moči na základě koncentrace albuminu a ACR. Pro účely této studie dodalo 2 527 osob svou první ranní moč, v níž byly stanoveny koncentrace albuminu a ACR. Tyto vzorky byly analyzovány s cílem získat odpověď na otázku, zda je lepším předpovědním ukazatelem přítomnosti mikroalbuminurie ve sběru moči za 24 hodin – představujícím „zlatý standard“ a prováděném o několik týdnů později – koncentrace albuminu v moči, nebo ACR. Analýza údajů pomocí ROC (receiver-operating characteristic) křivek prokázala, že mezi koncentrací albuminu v moči a ACR nebyl z hlediska schopnosti předpovídat mikroalbuminurii téměř žádný rozdíl. Plochy pod oběma křivkami byly uspokojivé a navíc podobné (0,92 oproti 0,93; p = statisticky nevýznamné). Zmíněné údaje naznačují, že screening založený na stanovení koncentrace albuminu nebo ACR v jediném vzorku moči lze provádět. Je však třeba vzít na vědomí, že mezní hodnoty použité v této studii k definování mikroalbuminurie na základě koncentrace albuminu a ACR vedly při předpovídání přítomnosti mikroalbuminurie v následných 24hodinových sběrech moči k získání značného počtu falešně negativních výsledků. Mohli bychom namítnout, že pro účely screeningu je nutno používat nižší mezní hodnoty, přičemž jako optimální byla doporučena koncentrace albuminu těsně nad hodnotou 10 mg/l [36]. Toto doporučení je ovšem třeba potvrdit. Dříve než bude možno rozhodnout o nahrazení zlatého standardu 24hodinové albuminurie stanovením koncentrace albuminu nebo ACR v jediném vzorku moči, je třeba vyřešit i další otázky. Za prvé je nutné zjistit, která z metod hodnocení albuminurie vykazuje nejnižší variační koeficient u jednoho pacienta. Tato metoda se pak stane velmi užitečnou pro dlouhodobější sledování pacientů. Za druhé je třeba zjistit, který ze způsobů hodnocení albuminurie je nejspolehlivějším předpovědním ukazatelem kardiovaskulárních a renálních onemocnění.

Skladování moči před vyšetřením

Ve velkých epidemiologických a klinických studiích jsou vzorky biologických materiálů před vyšetřením běžně zmrazovány, a to jak kvůli jejich pohodlnějšímu skladování, tak i ve snaze provádět vyšetření co nejrychleji s ohledem na dosažení co nejmenší variability výsledků vyšetření. Je otázkou, zda lze zmrazování považovat za optimální postup i v případě stanovování koncentrace albuminu v moči. Hodnocením vlivu delšího skladování zmrazených vzorků se zabývalo pouze několik málo studií; donedávna se jednalo pouze o studie malého rozsahu a o vzorky v rozmezí makroalbuminurie. Nedávno provedená studie je dosud největší co do počtu vzorků ($n = 1\,785$) a nejdelší co do doby jejich skladování (až 2 roky při zmrazení na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$), přičemž většina vyšetřovaných vzorků spadala do rozmezí normoalbuminurie a mikroalbuminurie [37*]. V této studii se zjistilo nejen to, že pro dosažení optimálních výsledků má velký význam promíchávání vzorků krouživým pohybem a ruční obracení nádob se vzorky, ale i to, že jisté míře jejich znehodnocení nelze zabránit, zejména pokud se jedná o vzorky v normoalbuminurickém a mikroalbuminurickém rozmezí. Ke znehodnocení docházelo i u vzorků v rozmezí makroalbuminurickém, jeho míra však byla významně nižší než u ostatních vzorků. Pevně daná míra znehodnocení by ve studiích hodnotících změny vyvolané léčbou nebo vznikající v čase nebyla na závadu. Zdálo se ovšem, že jednotlivé vzorky reagují dosti rozdílně na zmrazení. V uvedené práci nebylo výslovně uvedeno, že se prováděla analýza vždy dvou vzorků moči od 310 jedinců, které byly získány ve dvou po sobě jdoucích dnech. Při vyšetření vzorků čerstvé moči bylo vypočteno, že variabilita mezi jednotlivými dny dosahovala u jedinců s vylučováním albuminu do moči v normoalbuminurickém rozmezí 20,2 % ($n = 114$), zatímco pro rozmezí mikroalbuminurické činila 19,5 % ($n = 175$). Pomocí vzorce $CV^2_{\text{celkový}} = CV^2_{\text{analytický}} + CV^2_{\text{biologický}} + CV^2_{\text{zmrazení}}$ se zjistilo, že cyklus dlouhodobého zmrazení a následného rozmrazování byl spojen s dodatečným variačním koeficientem (coefficient of variation, CV), jenž pro normoalbuminurické rozmezí odpovídal hodnotě 20,6 % a pro rozmezí mikroalbuminurické hodnotě 15,3 %. Přídavný variační koeficient podmíněný zmrazováním je tedy stejného řádu jako biologické výkyvy mezi jednotlivými dny. Tento vliv zmrazení závažným způsobem ohrožuje interpretaci longitudinálních studií, ve kterých se hodnotí význam albuminurie z hlediska předpovídání výsledných klinických ukazatelů, ale v nichž se používají dlouhodobě skladované zmrazené vzorky moči.

Nový způsob stanovení koncentrace albuminu v moči

Albumin v moči není jednoduchou látkou a vyskytuje se v řadě forem. V současné době neexistuje shoda ohledně způsobu měření koncentrace albuminu v moči. Tradiční způsoby vyšetření jsou založeny na použití imunochemických metod, jako je imunoelektroforéza, imunonefelomet-

rie, radioimunoanalýza (radioimmunoassay, RIA) a imuno-turbidimetrie, přičemž v některých případech se mohou použít i protilátky vytvořené proti albuminu v séru, nikoli v moči. Tyto tradiční metody zjišťují imunoreaktivní albumin a další látky s imunoreaktivitou albuminu, jako jsou polymerové shluky albuminu a jeho fragmenty $> 12\text{ kDa}$ [38–40]. Nedávno byla vyvinuta nová metoda využívající vysoce výkonné kapalinové chromatografie (high-performance liquid chromatography, HPLC), která v moči rozpoznává albumin podle jeho velikosti. Ve studiích provedených u zvířat a lidí bylo pomocí této metody HPLC hodnotící vylučování podle velikosti molekul prokázáno, že moč obsahuje jak imunoreaktivní část albuminu, tak i další části albuminu bez imunoreaktivity, které klasické imunoanalytické metody nezjistí [41,42]. Byla vyslovena hypotéza, podle níž imunochemicky nereaktivní albumin představuje intaktní, i když porušený protein s naštěpenými peptidovými řetězci. Zmíněná hypotéza považuje za příčinu tohoto naštěpení expozici albuminu lyzozomálním enzymům. V uvedeném scénáři drží celá molekula pohromadě díky nekovalentním disulfidovým vazbám. Vzhledem ke ztrátě peptidových řetězců nejsou molekuly albuminu imunochemickými metodami rozpoznatelné, avšak metodou HPLC jsou tyto molekuly zjištěitelné [43].

Při hodnocení vzorků moči metodou HPLC by bylo třeba klasifikovat značně velké procento pacientů, kteří byli původně označeni za normoalbuminurické, jako jedince s mikroalbuminurií. Ve studii zahrnující 97 diabetiků bylo prokázáno, že 33 % jedinců, kteří byli na základě imunochemických vyšetření klasifikováni jako normoalbuminurictí, spadalo při vyšetření metodou HPLC do mikroalbuminurického rozmezí [42]. Rovněž ve vybrané části kohorty ze studie PREVEND, v níž byla zaznamenána vysoká prevalence mikroalbuminurie, bylo nutno na základě vyšetření metodou HPLC přeradit 34,2 % osob původně označených za normoalbuminurické do kategorie mikroalbuminurických [44]. Podobné výsledky byly popsány v australské kohortě 10 010 jedinců představujících obecnou populaci. Po vyšetření metodou HPLC bylo 17,4 % osob z celé kohorty přerazeno ze skupiny normoalbuminurické do skupiny mikroalbuminurické [45]. Je třeba poznamenat, že v posledních dvou zmíněných studiích se zdálo, že rozdíly mezi oběma způsoby vyšetření byly nápadně vyjádřeny právě v oblasti nižších koncentrací albuminu v moči. Slabá korelace mezi oběma metodami u nižších koncentrací albuminu, která byla v obou studiích zjištěna, prokázala, že neexistuje konstantní množství nebo podíl albuminu bez imunoreaktivity, jehož přičtením k množství imunoreaktivního albuminu by bylo možno stanovit celkovou hodnotu vyloučeného albuminu. V diskusích o tom, zda by měla být metoda HPLC upřednostňována před imunochemickými metodami, často zaznívá tvrzení, že metodou HPLC lze u pacientů s diabetem 1. typu odhalit vznik mikroalbuminurie o 3,9 roku dříve a u osob s diabetem 2. typu o 2,4 roku dříve než imunologickými meto-

dami [46] a umožňuje tak dříve podniknout preventivní opatření.

Přestože se autoři několika studií domnívají, že metoda HPLC je lepší než imunochemická detekce, byly i u HPLC prokázány jisté nedostatky. Sviridov a spol. [47**] prokázali, že metodou HPLC nelze od albuminu oddělit významné složky moči se stejnou velikostí molekuly, například transferrin, α_1 -kyselé glykoprotein a inhibitor α_1 -proteinázy. Vzhledem k tomu, že maximální hodnoty byly navzájem velmi blízko, některé větší proteiny se s albuminem překrývaly a také je nebylo možno oddělit. Další nedostatek metody HPLC spočívá v tom, že někdy je obtížné správně integrovat maximum albuminu. Někdy je třeba pouze „odhadovat“, kde se na chromatogramu nachází skutečná hodnota pro toto maximum [47**]. Podle našich zkušeností [44] to představuje problém zejména v oblasti nízkých koncentrací albuminu. Sviridov a spol. [47**] vypočetli, že 20–30 % maxima albuminu tvoří globuliny v moči. Na druhou stranu Clavant a spol. [48**] prokázali, že úloha dalších proteinů v moči není významná. Tato na první pohled rozporuplná pozorování dokazují, že spolehlivost a citlivost metody HPLC hodnotící vylučování podle velikosti molekul je nutno teprve stanovit.

Co je třeba z těchto údajů vyvodit? Zdá se, že je přesně prokázáno, že moč vedle imunoreaktivního albuminu skutečně obsahuje také kolísavé množství albuminu bez imunoreaktivity. Tento albumin bez imunoreaktivity a snad i další proteiny navíc zjišťované metodou HPLC pravděpodobně rovněž předpovídají výskyt renálních a kardiovaskulárních příhod. Tento předpoklad je nutné ověřit nejlépe v prospektivní studii s použitím vzorků čerstvé moči. V takové studii by se mělo prokázat, že předpovědním ukazatelem rozvoje renálního a kardiovaskulárního onemocnění je rozdíl mezi výsledky obou metod, popřípadě že hodnoty albuminu stanovené imunochemicky a pomocí metody HPLC jsou nezávislými předpovědními ukazateli rizika.

Je k definování mikroalbuminurie nutná nižší mezní hodnota?

V současnosti používané definice mikroalbuminurie jsou uvedeny v tabulce 1. Shody ohledně definic vycházejících

z vylučování albuminu a z jeho koncentrací bylo dosaženo v polovině 90. let 20. století [49,50], zatímco doporučení týkající se používání různých mezních hodnot pro ACR u mužů a u žen se objevila později [33,34]. V polovině 90. let 20. století měly nejcitlivější diagnostické proužky pro zjišťování albuminurie prahové hodnoty 20 mg/l [50]. Po vynásobení prahové hodnoty 20 mg/l průměrným množstvím 1,5 litru moči vyloučeným za den byla pro definici mikroalbuminurie zvolena dolní hranice 30 mg/24 h. Horní hranice 200 mg/l a 300 mg/24 h byly určeny skutečností, že se citlivost starších diagnostických proužků pro zjišťování albuminu pohybovala právě v rozmezí 100–300 mg/l [1,2]. V současnosti používané mezní hodnoty tedy byly zvoleny spíše arbitrárně (dohodou) a nebyly stanoveny na základě výsledků prospektivních studií, kde by byly definovány nejlepší mezní hodnoty.

Jak bylo prokázáno v nejnovějších studiích, mezi vylučováním albuminu a kardiovaskulárním rizikem existuje kontinuální vztah. Ještě významnější je skutečnost, že u jedinců s mírným nárůstem vylučováním albuminu moči ve fyziologickém rozmezí byl doložen vzestup rizika kardiovaskulární morbidity a mortality a navíc i mortality ze všech příčin [9,10,12,15,51–54,55*]. U jedinců s vysokým rizikem KVO, kteří byli zařazeni do studií LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) a HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), vykazovalo riziko kardiovaskulární morbidity a mortality stálý nárůst kopírující vzestup ACR [12,15]. Ve studii HOPE začalo riziko kardiovaskulárních příhod a mortality ze všech příčin stoupat od ACR v hodnotě 1,9 mg/g, tedy hluboko pod mezní hodnotou pro mikroalbuminurii. Totéž platilo pro riziko závažných kardiovaskulárních příhod, které se s každým nárůstem ACR o 3,5 mg/g zvyšovalo o 6 %. Ve studii LIFE byl vzestup rizika patrný počínaje ACR v hodnotě 2,2 mg/g. Každému 10násobnému vzestupu ACR odpovídal 55% nárůst kardiovaskulární mortality a mortality ze všech příčin, výskytu cévních mozkových příhod a infarktu myokardu.

V nedávno publikované studii bylo prokázáno, že rozvoj KVO předpovídá u pacientů s nízkým rizikem také albuminurie pod prahovou hodnotou stanovenou pro mikroalbuminurii [55*]. Ze souboru studie Framingham Heart Study byli vybráni jedinci středního věku netrpící diabetem

Tabulka 1 Definice a klasifikace albuminurie

	Sběr moči za 24 hodin	Časovaný noční sběr	Jediný vzorek (ranní) moči			
			Albumin (mg/l)	Poměr albumin : kreatinin		
				(mg/mmol)	(mg/g)	
Fyziologická hodnota	< 30	< 20	< 20	Muži:	< 2,5	< 20
				Ženy:	< 3,5	< 30
Mikroalbuminurie	30–300	20–200	20–200	Muži:	2,5–25	20–200
				Ženy:	3,5–35	30–300
Makroalbuminurie	> 300	> 200	> 200	Muži:	> 25	> 200
				Ženy:	> 35	> 300

ani hypertenzi. Po korekci na známé faktory kardiovaskulárního rizika se prokázalo, že muži s $\text{ACR} \geq 3,9 \text{ mg/g}$ a ženy s $\text{ACR} \geq 7,5 \text{ mg/g}$ mají v porovnání s jedinci, jejichž hodnoty ACR nedosahují střední hodnoty specifické pro příslušné pohlaví, trojnásobně zvýšené riziko KVO.

Klaussen a spol. [53] navrhli, aby se běžná definice způsobila nižším hodnotám, než jaké se v současné době používají. V dopise uveřejněném v reakci na tento článek bylo zdůrazněno, že dolní mezní hodnotu mikroalbuminurie nelze definovat, protože riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin se plynule zvyšuje spolu se zvyšujícím se vylučováním albuminu močí [56]. K vysvětlení tohoto jevu může přispět analogie s krevním tlakem. S rostoucími hodnotami diastolického a systolického krevního tlaku rovněž dochází k plynulému vzestupu rizika. Proč tedy nestanovit pro hypertenzi nižší hranici než současnou hodnotu 140/90 mm Hg, která se doporučuje v dokumentu JNC 7 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)? Tato mezní hodnota byla definována na základě výsledků prospektivních, placebem kontrolovaných intervenčních studií, v nichž antihypertenzní léčba osob s krevním tlakem přesahujícím tuto mezní hodnotu vede k cennému snížení absolutního rizika a vykazuje přijatelný poměr mezi náklady na léčbu a jejím přínosem. Domníváme se, že dolní mezní hodnotu mikroalbuminurie je rovněž nutno znovu definovat, a to na základě výsledků klinických studií, které prokazují, že pokud je po překročení této hranice nasazena léčba s předpokládaným ochranným účinkem, zajistí se tak v porovnání s neprováděním léčby prokazatelná ochrana ledvin a kardiovaskulárního systému, a to opět při přijatelném poměru mezi náklady a přínosem [56].

Závěr

Není známo, zda vylučování albuminu močí představuje rizikový faktor, nebo zda je pouze ukazatelem míry rizika. Na tuto otázku nebude snadné odpovět, neboť většina léčebných postupů snižujících albuminurii ovlivňuje i krevní tlak. Informace o tom, zda má snížení albuminurie samo o sobě skutečně ochranný vliv, mohou poskytnout pouze studie neovlivňující další faktory kardiovaskulárního a renálního rizika, jakými jsou krevní tlak nebo sérová koncentrace cholesterolu. V tomto ohledu je zajímavé, že nedávno byl dán k dispozici pro klinický výzkum glykosaminoglykan sulodexid. Pilotní studie prokázaly, že tato látka snižuje albuminurii, aniž by současně ovlivňovala tradiční kardiovaskulární rizikové faktory. V poslední době bylo zahájeno několik studií fáze III, jejichž cílem je posoudit, zda může léčba albuminurie sulodexidem u pacientů s diabetem 2. typu nezávisle na změnách krevního tlaku navodit regresi mikroalbuminurie k normoalbuminurii a zda má vliv na časový odstup, s nímž se u pacientů trpících diabetem 2. typu, hypertenzi a manifestní nefropatií poprvé projeví terminální stadium onemocnění ledvin.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, *et al.* Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;1:1430–1432.
 2. Svendsen PA, Oxenboll B, Christiansen JS. Microalbuminuria in diabetic patients – a longitudinal study. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1981;242:53–54.
 3. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89–93.
 4. Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A, *et al.* Microalbuminuria predicts mortality in noninsulin-dependent diabetics. *Diabet Med* 1984;1:17–19.
 5. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, *et al.* Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Br Med J* 1990;300:297–300.
 6. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in nondiabetic subjects Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988;2:530–533.
 7. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, *et al.* Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *Br Med J* 1996;313:779–784.
 8. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, *et al.* Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1992–1997.
 9. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, *et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777–1782.
 10. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, *et al.* Microalbuminuria and all-cause mortality in 2089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003;42:466–473.
 11. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, *et al.* Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898–903.
 12. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, *et al.* Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901–906.
 13. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, *et al.* Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:617–624.
 14. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E, *et al.* Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 1996;312:871–874.
 15. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, *et al.* Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *J Am Med Assoc* 2001;286:421–426.
 16. Bakker SJ, Gansevoort RT, Stuveling EM, *et al.* Microalbuminuria and C-reactive protein: similar messengers of cardiovascular risk? *Curr Hypertens Rep* 2005;7:379–384.
 17. 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.
 18. 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.
 19. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, *et al.* Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309–2320.
 20. Atkins RC, Brigganti EM, Lewis JB, *et al.* Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281–287.
 - Tato studie prokázala, že pro renoprotektivní vliv zprostředkovaný zásahem do systému renin–angiotensin–aldosteron je určující stupeň snížení proteinurie, čímž potvrdila starší nálezy získané ve studii RENAAL.
 21. De Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, *et al.* Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921–927.
 22. 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.
 23. Ruggenenti P, Fassi A, Iliev AP, *et al.* Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.
 24. Gansevoort RT, van der Heij B, Stegeman CA, *et al.* Trends in the incidence of treated end-stage renal failure in The Netherlands: hope for the future? *Kidney Int Suppl* 2004;S7–S10.
 25. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, *et al.* Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:A5–A7.
 26. McClellan WM. The epidemic of renal disease – what drives it and what can be done? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1461–1464.
 - Obsáhlý přehledový článek o počínající epidemii terminálního stadia onemocnění ledvin v souvislosti se západním způsobem života a stárnutím populace.

27. Gansevoort RT, Bakker SJ, de Jong PE. Early detection of progressive chronic kidney disease: is it feasible? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1218–1220.
28. Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, *et al.* Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent foscipril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT). *Clin Ther* 2006;28:432–444.
29. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1004–1010.
30. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, *et al.* Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2402–2407.
31. Parikh CR, Fischer MJ, Estacio R, *et al.* Rapid microalbuminuria screening in type 2 diabetes mellitus: simplified approach with Micral test strips and specific gravity. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1881–1885.
32. Meinhardt U, Ammann RA, Fluck C, *et al.* Microalbuminuria in diabetes mellitus: efficacy of a new screening method in comparison with timed overnight urine collection. *J Diabetes Complications* 2003;17:254–257.
33. Warram JH, Gearin G, Laffel L, *et al.* Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:930–937.
34. Houlihan CA, Tsalamandris C, Akdeniz A, *et al.* Albumin to creatinine ratio: a screening test with limitations. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1183–1189.
35. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999;22:307–313.
36. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, *et al.* The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int Suppl* 2005;S28–S35.
37. Brinkman JW, de Zeeuw D, Duker JJ, *et al.* Falsely low urinary albumin concentrations after prolonged frozen storage of urine samples. *Clin Chem* 2005;51:2181–2183.
- Jde o dosud nejrozsáhlejší studii s nejdelší dobou sledování, která se zabývala vlivem skladování zmrazených vzorků moči na hodnocení koncentrace albuminu v moči u velké skupiny osob s normoalbuminurií a mikroalbuminurií.
38. Greive KA, Balazs ND, Comper WD. Protein fragments in urine have been considerably underestimated by various protein assays. *Clin Chem* 2001;47:1717–1719.
39. Eppel GA, Nagy S, Jenkins MA, *et al.* Variability of standard clinical protein assays in the analysis of a model urine solution of fragmented albumin. *Clin Biochem* 2000;33:487–494.
40. Wiggins RC, Kshrisagar B, Kelsch RC, *et al.* Fragmentation and polymeric complexes of albumin in human urine. *Clin Chim Acta* 1985;149:155–163.
41. Greive KA, Eppel GA, Reeve S, *et al.* Immuno-unreactive albumin excretion increases in streptozotocin diabetic rats. *Am J Kidney Dis* 2001;38:144–152.
42. Comper WD, Osicka TM, Jerums G. High prevalence of immuno-unreactive intact albumin in urine of diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:336–342.
43. Osicka TM, Comper WD. Characterization of immunochemically nonreactive urinary albumin. *Clin Chem* 2004;50:2286–2291.
44. Brinkman JW, Bakker SJ, Gansevoort RT, *et al.* Which method for quantifying urinary albumin excretion gives what outcome? A comparison of immunonephelometry with HPLC. *Kidney Int Suppl* 2004;S69–S75.
45. Polkinghorne KR, Su Q, Chadban SJ, *et al.* Population prevalence of albuminuria in the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study: immunonephelometry compared with high-performance liquid chromatography. *Am J Kidney Dis* 2006;47:604–613.
46. Comper WD, Osicka TM, Clark M, *et al.* Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay. *Kidney Int* 2004;65:1850–1855.
47. Sviridov D, Meilinger B, Drake SK, *et al.* Coelution of other proteins with albumin during size-exclusion HPLC: Implications for analysis of urinary albumin. *Clin Chem* 2006;52:389–397.
- Tato studie prokazuje, že nová metoda – vysoce výkonná kapalinová chromatografie – nezjišťuje pouze albumin bez imunoreaktivitu a imunoreaktivní albumin, ale i jiné proteiny.
48. Clavant SP, Sastra SA, Osicka TM, *et al.* The analysis and characterisation of immuno-unreactive urinary albumin in healthy volunteers. *Clin Biochem* 2006;39:143–151.
- Tento článek si víceméně protřečší s nálezy získanými v předchozí studii.
49. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, *et al.* Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995;346:1080–1084.
50. American Diabetes Association and the National Kidney Foundation. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994;17:1357–1361.
51. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, *et al.* A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population: the EPIC-Norfolk study. *Am J Epidemiol* 2004;159:284–293.
52. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *J Am Med Assoc* 2005;293:1609–1616.
53. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, *et al.* Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004;110:32–35.
54. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, *et al.* Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005;111:1370–1376.
55. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, *et al.* Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:969–975.
- Uvedená studie dokládá, že albuminurie pod mezní hodnotou stanovenou pro mikroalbuminurii je již předpovědním ukazatelem kardiovaskulárních onemocnění.
56. Brantsma AH, de Zeeuw D, Hillege HL. Letter regarding article by Klausen *et al.*, 'very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes'. *Circulation* 2005;111:e110–e111.

Errata:

V minulém čísle byl na str. 21 omylem vytištěn chybný popis k obr. 1, za což se čtenářům omlouváme. Správné znění popisku je následující:
Obrázek 1 Srovnatelný pokles krevního tlaku a incidence výsledných cerebrovaskulárních ukazatelů ve studiích LIFE [42] a MOSES [52]

Nadváha jako rizikový faktor zhoršené funkce ledvin

Stephanie Nguyen^a a Chi-yuan Hsu^b

Význam přehledu

Vzrůstající incidence terminálního stadia onemocnění ledvin a epidemie obezity představují závažné zdravotní problémy současné populace. V tomto článku shrnujeme nedávné epidemiologické důkazy toho, že nadváha je významným rizikovým faktorem chronického onemocnění ledvin a terminálního stadia onemocnění ledvin.

Aktuální výsledky

Kohortová studie s více než 300 000 dospělými a osmi miliony let sledování prokázala, že zvýšení indexu tělesné hmotnosti (BMI) je statisticky významným rizikovým faktorem terminálního stadia onemocnění ledvin. Tato souvislost byla zjevná od hodnoty BMI vyšší než 25 a přetrvávala i po korekci na přítomnost hypertenze a diabetes mellitus. V populační studii případů a kontrol bylo prokázáno, že hodnota BMI 25 a vyšší ve věku 20 let byla statisticky významně spojena s rozvojem pokročilých stadií chronického onemocnění ledvin. To platilo i pro jedince bez diabetu nebo hypertenze.

Souhrn

Nadváha je běžným, významným a ovlivnitelným rizikovým faktorem chronického onemocnění ledvin a terminálního stadia onemocnění ledvin. Toto riziko je přítomné rovněž u jedinců, kteří nejsou zjevně obézní. Kromě ovlivnění hypertenze a diabetu přispívá nadváha také k chronickému onemocnění ledvin a k terminálnímu stadiu onemocnění ledvin. Snížení tělesné hmotnosti může představovat nový terapeutický postup směřující ke snížení rizika chronického onemocnění ledvin, jeho rozvoje a progresu.

Klíčová slova

albuminurie, epidemiologie, chronické onemocnění ledvin, obezita, proteinurie, terminální stadium onemocnění ledvin

Zkratky

BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
CKD	chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)
ESRD	terminální stadium onemocnění ledvin (end-stage renal disease)
GFR	glomerulární filtrace (glomerular filtration rate)
MDRD	úprava stravy u onemocnění ledvin (Modification of Diet in Renal Disease)
NHANES II	Second National Health and Nutrition Examination Survey (Druhý národní průzkum stavu zdraví a výživy)

Úvod

Více než dvě třetiny dospělých Američanů mají nadváhu nebo jsou obézní [1]. Zdravotní důsledky nadváhy, jako například hypertenze, diabetes mellitus a kardiovaskulární onemocnění, jsou dobře známy. Vzhledem k tomu, že mnoho komplikací obezity přímo ovlivňuje funkci ledvin, stoupá zájem o obezitu jakožto rizikový faktor chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD). Až donedávna však pouze málo epidemiologických studií prokázalo, že nadváha je skutečně rizikovým faktorem CKD. Dosud také není jasné, zda jsou vůbec některé pozorované souvislosti mezi obezitou a zhoršenou funkcí ledvin důsledkem skutečnosti, že u pacientů s vyšším indexem tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) je větší pravděpodobnost současného výskytu diabetu a hypertenze – dvou dobře známých rizikových faktorů CKD. V tomto článku hodnotíme poslední epidemiologické důkazy, které kladou do souvislosti obezitu a CKD i terminální stadium onemocnění ledvin (end-stage renal disease, ESRD), a zabýváme se potenciálním zkrslujícím vlivem diabetes mellitus a hypertenze.

Uznání obezity jako nezávislého rizikového faktoru CKD je významné, protože by to jednoznačně znamenalo, že snížení tělesné hmotnosti by mohlo být novým postupem snižujícím riziko rozvoje a progresu CKD vedle dnes již zavedených způsobů léčby, jako jsou úprava glykémie, úprava krevního tlaku a inhibice angiotensinu.

Nadváha jako rizikový faktor chronického onemocnění ledvin ve starších studiích

Nadváhou jako rizikovým faktorem CKD se zabývalo několik starších studií (tab. 1) [2–4,5**]. S použitím údajů ze studie Framingham Offspring Study prokázali Fox a spol. [2] 23% vzestup pravděpodobnosti rozvoje CKD na každé zvýšení BMI o jednu směrodatnou odchylku po korekci údajů na věk, pohlaví, výchozí hodnotu glomerulární filtrace (glomerular filtration rate, GFR), kuřáctví a diabetes. Chronické onemocnění ledvin bylo definováno pomocí rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) se zjištěnou hodnotou GFR u mužů 59 ml/min/1,73 m² nebo nižší a u žen 64 ml/min/1,73 m² nebo nižší. Kramer a spol. [3] použili údaje ze studie Hypertension Detection and Follow-

Excess weight as a risk factor for kidney failure
Curr Opin Nephrol Hypertens 2007;16:71–76
© 2007 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

^a Division of Pediatric Nephrology a ^b Division of Nephrology, University of California, San Francisco, California, USA

Adresa pro korespondenci: Chi-yuan Hsu, MD, MSc, Division of Nephrology, University of California, San Francisco, 513 Parnassus Avenue, 672 HSE, Box 0532, San Francisco, CA 94143-0532, USA
E-mail: hsuchi@medicine.ucsf.edu

Tabulka 1 Nadváha jako rizikový faktor chronického onemocnění ledvin

Autor	Uspořádání	Populace	n	Výsledný ukazatel
Fox a spol. (2004) [2]	Kohorta	Framingham Offspring Study	2 585	Muži: zGFR $\leq$ 64 ml/min na 1,73 m ² Ženy: zGFR $\leq$ 59 ml/min na 1,73 m ²
Kramer a spol. (2005) [3]	Kohorta	Hypertension Detection and Follow-up Program	5 307	$\geq$ 1 + proteinurie nebo zGFR $<$ 60 ml/min na 1,73 m ²
Gelber a spol. (2005) [4]	Kohorta	Physician's Health Study	11 104	zGFR $<$ 60 ml/min na 1,73 m ² nebo kreatinin $\geq$ 1,5 mg/dl
Ejerblad a spol. (2006) [5**]	Případ–kontrola	Švédský národní populační registr	926 případů	Muži: kreatinin $>$ 3,4 mg/dl Ženy: kreatinin $>$ 2,8 mg/dl

CI (confidence interval) – interval spolehlivosti; DM – diabetes mellitus; GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace; IM – infarkt myokardu; TK – krevní tlak; zGFR – zjištěná glomerulární filtrace

-up Study a zjistili, že mezi účastníky bez diabetu nebo CKD při výchozím vyšetření existovala u jedinců s nadváhou nebo obézních osob statisticky významně vyšší pravděpodobnost rozvoje proteinurie 1+ nebo vyšší odečtené z měřicí tyčinky nebo hodnoty GFR menší než 60 ml/min/1,73 m² získané pomocí rovnice MDRD [poměr šancí (odds ratio, OR): 1,22 oproti 1,38]. Analýza údajů ze studie Physician's Health Study autorů Gelbera a spol. [4] prokázala, že v porovnání s jedinci v nejnižším kvintilu BMI ($<22,7$) dosáhl u jedinců v nejvyšším kvintilu ($>26,6$) – po korekci na diabetes, hypertenzi a řadu dalších potenciálně zkreslujících faktorů – OR 1,26 pro zjištěnou hodnotu GFR méně než 60 ml/min/1,73 m² pomocí rovnice MDRD. Jedním z nedostatků analýzy byla skutečnost, že nebyly k dispozici údaje o výchozí funkci ledvin.

Při hodnocení poměrně malého snížení funkce ledvin, s nímž se lze setkat pouze v patofyziologii obezity, je však ošidné se spoléhat výhradně na hodnotu sérového kreatininu. Jedním problémem je známá souvislost mezi obezitou a glomerulární hyperfiltrací vedoucí k „nadnormálním“ absolutním hodnotám GFR. Druhým problémem je skutečnost, že u obézních osob může být zvýšená produkce kreatininu, která zkresluje změny v jeho sérových koncentracích. Třetí problém spočívá v tom, že zřejmě není vhodné používat rovnice, jako je rovnice MDRD, podle nichž se GFR počítá jako hodnota normalizovaná na velikost povrchu těla, přičemž se porovnávají skupiny osob s nejružnějším tělesným povrchem. Tyto problémy názorně ilustruje starší studie od Brochner-Mortensena a spol. [6] u pacientů, kterým byl proveden intestinální bypass a u nichž byla snížena tělesná hmotnost průměrně o 49 kg. Hodnota GFR byla zjištěna přímo pomocí úbytku kyseliny etylendiamintetraoctové značené ⁵¹Cr (⁵¹Cr-EDTA) před výkonem a po něm. Byla zjištěna průměrná absolutní hodnota GFR před opera-

cí 153 ± 16 ml/min a po výkonu 123 ± 27 ml/min ($p < 0,02$). Po normalizaci na velikost povrchu těla se průměrná hodnota GFR statisticky významně nezměnila (114 ± 17 oproti 110 ± 19 ml/min/1,73 m²). Zajímavé bylo zjištění poklesu hodnoty sérového kreatininu z $0,9 \pm 0,2$ mg/dl na $0,7 \pm 0,1$ mg/dl ($p < 0,02$). Těmto problémům by bylo možné se vyhnout ve studiích, které by hodnotily jako výsledný ukazatel pokročilejšího stadia CKD nebo ESRD.

Nadváha jako rizikový faktor chronického onemocnění ledvin v nové studii

Nedávno provedli Ejerblad a spol. [5**] velkou celostátní populační studii případů a kontrol hodnotící nadváhu jako rizikový faktor pokročilého stadia CKD. „Případy“ se vyhledávaly ve Švédském národním populačním registru, což je registr populace dospělých rodilých Švédů žijících ve Švédsku v letech 1996 až 1998. „Případy“ ($n = 926$) byly definovány nově zjištěným zvýšením sérové koncentrace kreatininu (u mužů $> 3,4$ mg/dl; u žen $> 2,8$ mg/dl) a potvrzeny při druhém měření sérového kreatininu alespoň o tři měsíce později. Ze studie byly vyloučeny osoby s prerenálními nebo postrenálními příčinami zhoršené funkce ledvin nebo jedinci po transplantaci ledvin. V tomtéž období byly vybrány kontrolní osoby srovnatelného věku a pohlaví ($n = 998$). Studie se zúčastnilo 78 % „případů“ a 75 % „kontrol“. Účastníci byli požádáni o uvedení své tělesné výšky a hmotnosti v různém věku, nejvyšší tělesné hmotnosti, stupně vzdělání a informací o spotřebě alkoholu a intenzitě kouření tabáku. K ověření osobní anamnézy byl proveden osobní rozhovor.

Po korekci na věk, vzdělání, kuřáctví, spotřebu alkoholu a užívání analgetik dosáhl OR rozvoje pokročilého stadia CKD u mužů s hodnotou BMI 25 a vyšší ve věku 20 let hodnoty 3,1 [95% interval spolehlivosti (confidence interval,

Proměnné ve víceproměnných analýzách	Prediktor	Poměr rizik (95% CI)	
Věk, pohlaví, výchozí GFR, kuřáctví a DM	BMI na jednotku SD	1,23 (1,08–1,41)	
Věk, pohlaví, etnikum, výchozí diastolický TK, strmost diastolického TK, antihypertenzní medikace, převedení na odbornou péči	BMI 18,5–24,9	Referenční	
	BMI 25,0–29,9	1,22 (1,05–1,43)	
	BMI ≥ 30	1,38 (1,17–1,63)	
Věk, kuřáctví, alkohol, tělesná aktivita, rodinná anamnéza výskytu IM, zvýšená hodnota cholesterolu, kardiovaskulární onemocnění, DM a hypertenze	BMI < 22,7	Referenční	
	BMI 22,7–23,7	1,13 (0,92–1,38)	
	BMI 23,8–25,0	1,15 (0,94–1,41)	
	BMI 25,1–26,6	1,32 (1,09–1,61)	
	BMI > 26,6	1,26 (1,03–1,54)	
Věk, vzdělání, kuřáctví, alkohol, užívání analgetik	BMI ve 20 letech	Muži	Ženy
	< 25	Referenční	Referenční
	≥ 25	3,1 (2,1–4,8)	3,0 (1,4–6,1)
	Nejvyšší BMI	Muži	Ženy
	< 25	Referenční	Referenční
	25,0–29,9	1,4 (1,0–1,9)	1,2 (0,8–1,8)
	30,0–34,9	2,7 (1,9–4,0)	1,4 (0,8–2,4)
	≥ 35	4,4 (2,4–8,2)	3,1 (1,6–6,1)

CI): 2,1–4,8] a u žen s hodnotou BMI 25 a vyšší ve věku 20 let hodnoty 3,0 (95% CI: 1,4–6,1). Index tělesné hmotnosti byl definován jako tělesná hmotnost dělená druhou mocninou tělesné výšky (kg/m²); prahová hodnota 25 byla zvolena proto, že představuje obecně přijatou hranici mezi normální hmotností a nadváhou. Se zvýšeným rizikem dosažení pokročilého stadia CKD byla spojena i nejvyšší hodnota BMI dosažená v průběhu života, nikoli však současná hodnota BMI. Chybění souvislosti mezi pokročilým stadiem CKD a současnou hodnotou BMI může být důsledkem úbytku hmotnosti při progredující CKD.

Aby autoři zjistili, zda byla souvislost mezi BMI a CKD ovlivněna přítomností diabetu, nebo přítomností hypertenze, provedli stratifikované analýzy (tab. 2). Bylo prokázáno, že souvislost mezi BMI ve věku 20 let a incidencí pokročilého stadia CKD byla pozorována rovněž u jedinců bez diabetu a hypertenze. Navíc tato souvislost přetrvávala, když

byli hodnoceni samostatně pacienti s CKD na podkladě diabetické nefropatie, nefrosklerózy nebo glomerulonefritidy.

Mezi přednosti této studie patří její populační uspořádání a vysoká míra účasti vybraných osob. Z epidemiologického hlediska významně zaplňuje stávající mezeru mezi studiemi časného stadia onemocnění ledvin (shrnuť výše) a studiemi terminálního stadia onemocnění ledvin (popsáno dále) [7].

Nadváha jako rizikový faktor terminálního stadia onemocnění ledvin ve starších studiích

V porovnání se změnami sérové koncentrace kreatininu nebo zjištěné GFR je rozvoj ESRD „tvrdým“ výsledným ukazatelem. Nevýhoda tohoto přístupu však spočívá v tom, že ESRD se vyskytuje mnohem méně často. Dřívější studie se neshodly v tom, zda je obezita rizikovým faktorem ESRD a zda je rizikovým faktorem ESRD navíc vedle již prokázané souvislosti se současně přítomným diabetem a hypertenzí (tab. 3). Perry a spol. [8] identifikovali 11 912 válečných veteránů-mužů na klinikách zapojených do programu Veterans Administration Hypertension Screening and Treatment Program a vztah mezi BMI a ESRD nezjistili. Stengel a spol. [9] použili výsledky průzkumu NHANES II (Second National Health and Nutrition Examination Survey – Druhý národní průzkum stavu zdraví a výživy) a zjistili, že zvýšené riziko ESRD vyžadujícího léčbu nebo zvýšené riziko úmrtí v souvislosti s chronickým onemocněním ledvin bylo přítomno pouze u jedinců s morbidní obezitou (BMI ≥ 35). Toto úmrtí bylo definováno pomocí klasifikace kódů úmrtí a jeho výskyt překvapivě převyšoval počet případů ESRD vyžadujícího léčbu (145 případů oproti 44 případům). Po korekci na výchozí spoluproměnné diabetes a hypertenzi přestala být tato souvislost statisticky významná (viz tab. 3) [8–10,11•]. Iseki a spol. [10] nejdříve dospěli k závěru, že v jejich kohortě 100 000 mužů a žen, kteří se zúčastnili hro-

Tabulka 2 Stratifikované analýzy v podskupinách pacientů v Ejerbladově studii případů a kontrol

Expozice je BMI ≥ 25 ve věku 20 let	Poměr šancí incidence pokročilého stadia chronického onemocnění ledvin (95% CI)
Stratifikace podle přidružených onemocnění	
Bez DM	2,4 (1,6–3,6)
Bez hypertenze	3,6 (1,8–7,1)
Bez DM nebo hypertenze	3,0 (1,4–6,4)
Stratifikace podle podtypu chronického onemocnění ledvin	
Diabetická nefropatie	5,2 (3,2–8,4)
Nefroskleróza	3,0 (1,6–5,5)
Glomerulonefritida	3,0 (1,8–4,9)
Ostatní	2,1 (1,2–3,6)

BMI (body mass index) – index tělesné hmotnosti – hodnoty uvedeny v kg/m²; CI (confidence interval) – interval spolehlivosti; DM – diabetes mellitus. Upraveno se svolením [5**].

Tabulka 3 Nadváha jako rizikový faktor terminálního stadia onemocnění ledvin

Autor	Uspořádání	Populace	n	Výsledný ukazatel
Perry a spol. (1995) [8]	Kohorta	Veterans Administration Hypertension Screening and Treatment Program	11 912	Léčba ESRD
Stengel a spol. (2003) [9]	Kohorta	NHANES II	9 082	Léčba ESRD nebo úmrtí v souvislosti s CKD
Iseki a spol. (2004) [10]	Kohorta	Okinawa Health Screening	100 753	Léčba ESRD
Hsu a spol. (2006) [11**]	Kohorta	Prohlídky dobrovolníků – pojištěnců zdravotní pojišťovny Kaiser Permanente 1964–1985	320 252	Léčba ESRD

CI (confidence interval) – interval spolehlivosti; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; DM – diabetes mellitus; ESRD (end-stage renal disease) – terminální stadium onemocnění ledvin; GFR (glomerular filtration rate) – glomerulární filtrace; IM – infarkt myokardu; NHANES II (Second National Health and Nutrition Examination Survey) – Druhý národní průzkum stavu zdraví a výživy; TK – krevní tlak

madného screeningového programu v japonské Okinawě, neexistuje souvislost mezi BMI a rizikem ESRD [12]. Po prodloužení doby sledování a zařazení dalších případů ESRD (ze 187 na 404) však zjistili významné zvýšení rizika ESRD u mužů, ne však u žen (viz tab. 3). Tato souvislost u mužů však po korekci na přítomnost diabetu u mužů vymizela (korigovaný OR: 0,99; 95% CI: 0,74–1,33) [10].

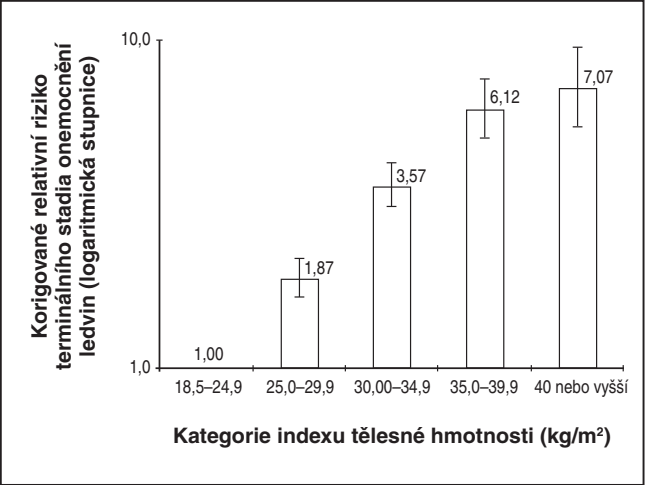
Nadváha jako rizikový faktor terminálního stadia onemocnění ledvin v nové studii

Nedávno publikovali Hsu a spol. [11**] výsledky velké historické kohortové studie zkoumající obezitu jako rizikový faktor ESRD. Autoři vyhodnotili údaje 320 252 dobrovolných dospělých účastníků americké zdravotní pojišťovny Kaiser Permanente, kteří v letech 1964 až 1985 souhlasili s absolvováním preventivní prohlídky. Výchozí hodnota BMI byla zjištěna během vyšetření. Pacienti byli rozděleni do těchto kategorií: normální tělesná hmotnost (BMI 18,5–24,9), nadváha (BMI 25–29,9), obezita 1. stupně (BMI 30–34,9), obezita 2. stupně (BMI 35–39,9), obezita 3. stupně (BMI ≥ 40). Terminální stadium onemocnění ledvin bylo definováno jako progrese onemocnění s nutností udržovací hemodialýzy nebo transplantace ledvin zaznamenané v registru US Renal Data System do roku 2000. Úmrtí bylo ověřeno prostřednictvím databáze California Automated Mortality Linkage System.

Výskyt ESRD korigovaný na věk, pohlaví a etnikum činil u jedinců s normální tělesnou hmotností 10/100 000 osoboroků. U jedinců s nadváhou vzrostla tato hodnota na

20/100 000 osoboroků a u jedinců s obezitou 3. stupně na 108/100 000 osoboroků. Po korekci na věk, pohlaví, etnikum, vzdělání, kuřáctví, infarkt myokardu v anamnéze, sérovou koncentraci cholesterolu, proteinurii, hematurii a sérovou koncentraci kreatininu zůstalo relativní riziko ESRD u jedinců s nadváhou vysoké a se zvyšující se kategorií BMI se od výchozí hodnoty 25 stupňovitě zvyšovalo (obr. 1). Nadváha zůstala výrazným a statisticky významným rizikovým faktorem ESRD i po korekci na výchozí hodnotu

Obrázek 1 Korigované relativní riziko ESRD podle výchozí hodnoty indexu tělesné hmotnosti v kohortové studii Hsua a spol.



Model korigovaný na věk, pohlaví, etnikum, stupeň vzdělání, kuřáctví, anamnézu infarktu myokardu, sérovou koncentraci cholesterolu, proteinurii, hematurii a sérovou koncentraci kreatininu. Chybové sloupce představují 95% intervaly spolehlivosti. Upraveno se svolením [11**].

Proměnné ve víceproměnných analýzách	Prediktor	Poměr rizik (95% CI)
Žádné	BMI ≤ 24	Referenční
	BMI > 24–26	0,94 (0,63–1,42)
	BMI > 26–30	0,58 (0,40–0,86)
	BMI > 30	0,92 (0,63–1,35)
Tělesná aktivita, kuřáctví, alkohol, BMI na věk, pohlaví, etnikum, DM, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, systolický TK, sérový cholesterol a výchozí GFR	BMI 18,5–24	Referenční
	BMI 25–29	0,7 (0,4–1,3)
	BMI 30–34	0,7 (0,4–1,4)
	BMI ≥ 35	1,7 (0,6–4,5)
Věk, systolický TK a proteinurie	Muži	
	BMI < 21	Referenční
	BMI 21,0–23,1	1,79 (1,12–2,85)
	BMI 23,2–25,4	1,95 (1,23–3,09)
	BMI ≥ 25,5	2,39 (1,53–3,74)
	Ženy	
	BMI < 21	Referenční
	BMI 21,0–23,1	1,25 (0,78–2,00)
	BMI 23,2–25,4	0,88 (0,54–1,45)
	BMI ≥ 25,5	0,96 (0,60–1,51)
Věk, pohlaví, etnikum, vzdělání, kuřáctví, anamnéza IM, cholesterol, proteinurie, hematurie, sérový kreatinin, TK a DM	BMI 18,5–24,9	Referenční
	BMI 25,0–29,9	1,72 (1,50–1,96)
	BMI 30,0–34,9	2,98 (2,54–3,49)
	BMI 35,0–39,9	4,68 (3,79–5,79)
	BMI ≥ 40	4,99 (3,77–6,60)

krevního tlaku a na kompenzaci diabetu (viz tab. 3). Rovněž u jedinců s prokázanou hypertenzí a diabetem při výchozím vyšetření zůstalo BMI spolehlivým prediktorem ESRD [11**].

Mezi přednosti této studie patří její rozmanitost ve smyslu etnika a pohlaví, objektivní potvrzení výsledného ukazatele a její rozsah – jde o kohortovou studii ESRD s nejvyšším počtem osoboroků pozorování. Možnost, že by její závěry byly zkreslené, je vzhledem k velkému rozsahu pozorovaných účinků malá.

Několik poznámek k obezitě, onemocnění ledvin a k epidemiologickým studiím

Obezita byla poprvé zmíněna v souvislosti se zvýšenou celkovou mortalitou – na základě aktuariálních údajů ze studie Metropolitan Life Insurance Study – již před více než 50 lety [13,14]. Teprve nedávno epidemiologické studie prokázaly, že nadváha je spojena se zvýšeným rizikem zhoršené funkce ledvin. To je částečně způsobeno problémy, s nimiž se musí epidemiologové při výzkumu pokročilých stadií CKD a ESRD potýkat.

Vzhledem k poměrně nízké incidenci ESRD nebo pokročilého stadia CKD a dlouhého období latence vykazují prospektivní kohortové studie všeobecně nedostatečný počet výsledných ukazatelů a nemají dostatečnou statistickou sílu. Dvě výše uvedené studie dokumentují dvě dodatečná epidemiologická řešení tohoto problému. Ejerdal a spol. [5**] použili uspořádání typu „případ–kontrola“ (case–control), který je vhodný pro studie se vzácným výskytem sledované

hojevu, neboť vědci začínají s „případy“ a teprve pak pátrají po předchozích expozicích [15]. Velké populační studie případů a kontrol mají výhodu v menším počtu zkreslujících chyb při sběru vzorků, protože všechny pocházejí ze stejné populace. Chyby při zjišťování, zpětném vybavování a vyhledávání přežívajících osob jsou samozřejmě stále významnými zkreslujícími faktory.

Alternativním přístupem, který použili Hsu a spol. [11**], je historické („nesoučasné“) uspořádání. Pomocí této metody, podobně jako v prospektivních kohortových studiích, předchází zjištění expozice rozvoji výsledného ukazatele [16]. Jak expozice, tak i výsledný ukazatel však proběhly ještě před zahájením studie. Toto uspořádání je možné díky existenci jedinečného komplexního registru US ESRD (srovnatelné celostátní registry terminálního stadia onemocnění ledvin nebo plic nikde neexistují). Vzhledem k tomu, že historické kohortové studie mohou probíhat velmi dlouho, vyvstávají problémy v důsledku rozdílů ve způsobech měření prediktoru nebo výsledného ukazatele, změn v léčebných postupech a změn ve zjišťování přidružených onemocnění.

Při odlišování souvislosti mezi expozicemi, výslednými ukazateli, zkreslujícími proměnnými a potenciálními zprostředkovateli účinků je často odvážené se spoléhat výhradně na epidemiologické metody. Existuje několik možných důvodů, proč by nadváha mohla být rizikovým faktorem zhoršené funkce ledvin. Jeden z nich spočívá v tom, že u jedinců s nadváhou je vyšší pravděpodobnost přítomnosti diabetu nebo hypertenze – dvou dobře známých rizikových faktorů ESRD. V nedávno provedených studiích, které po-

užily víceproměnné modely a stratifikační analýzu, se prokázalo, že tato skutečnost uvedenou souvislost nevysvětluje. Další možností je, že u jedinců se zvýšeným BMI při výchozím vyšetření je vyšší pravděpodobnost budoucího vzniku nových případů diabetu a hypertenze a že tato onemocnění jsou stupni na „kauzálním schodišti“ vedoucím od zvýšené hodnoty BMI k ESRD. Třetí možností je, že vysoký BMI vede k zhoršené funkci ledvin jinými mechanismy než těmi, které jsou spojeny s diabetem a hypertenzí. Epidemiologické poznatky je třeba uvést do kontextu s klinickými zkušenostmi a se studiemi u lidí a zvířat [17–19]. Ty jasně ukazují, že u obézních pacientů existuje vyšší riziko zvětšení glomerulů (glomerulomegalie) a rozvoje sekundární fokální segmentární glomerulosklerózy, což je léze renálního parenchymu, která je zcela odlišná od diabetické nefropatie nebo hypertenzní nefrosklerózy. Tyto již známé skutečnosti je nutno vzít při interpretaci epidemiologických údajů v úvahu. Možnými patofyziologickými drahami spojujícími nadváhu s onemocněním ledvin se podrobně zabývá nedávno publikovaný přehled Prahy a Moralese [20].

Snížení tělesné hmotnosti jako léčba onemocnění ledvin?

Uznání obezity jako nezávislého rizikového faktoru CKD je důležité, protože by to jednoznačně znamenalo, že pokles tělesné hmotnosti by mohl být novým postupem v léčbě snižující riziko rozvoje a progresu CKD vedle dnes již zavedených terapeutických způsobů, jakými jsou úprava glykémie, úprava krevního tlaku a inhibice angiotensinu.

Bylo provedeno několik studií, které hodnotily, jak může funkci ledvin ovlivnit snížení tělesné hmotnosti dietou [21–23], bariatrickými operacemi [6,24–27] nebo užíváním farmak, například orlistatu [28]. Tyto studie byly obecně malé a opíraly se o náhradní výsledný ukazatel, jako je například změna albuminurie. Interpretaci těchto výsledků bohužel komplikují potenciálně zkreslující faktory, například omezení příjmu proteinů stravou, souběžná léčba pomocí antihypertenziv, jako jsou inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu, a hemodynamicky zprostředkovaná úprava glomerulární hyperfiltrace.

K posouzení účinnosti snížení tělesné hmotnosti jakožto možnosti léčby onemocnění ledvin je nepochybně třeba provést další studie.

Závěr

Nedávné epidemiologické důkazy prokázaly, že nadváha je běžným, významným a ovlivnitelným rizikovým faktorem chronického onemocnění ledvin a terminálního stadia onemocnění ledvin. Toto riziko je přítomné rovněž u jedinců, kteří mají pouze nadváhu (BMI 25–30) a kteří nejsou zjevně obézní. Kromě ovlivnění hypertenze a diabetu přispívá nadváha také k chronickému onemocnění ledvin a k terminálnímu stadiu onemocnění ledvin. Snížení tělesné hmotnosti by tedy mělo u jednotlivých pacientů zpomalit progre-

si onemocnění ledvin, přičemž potlačování epidemie obezity by mělo zmenšit riziko vzniku CKD a ESRD.

Odkazy a doporučená literatura

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

- = významné,
 - = mimořádně významné.
1. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, *et al.* Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006;295:1549–1555.
 2. Fox CS, Larson MG, Leip EP, *et al.* Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004;291:844–850.
 3. Kramer H, Luke A, Bidani A, *et al.* Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis* 2005;46:587–594.
 4. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, *et al.* Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005;46:871–880.
 5. Ejerblad E, Forde CM, Lindblad P, *et al.* Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695–1702.
 - Tato populační studie případů a kontrol prokázala, že hodnota BMI 25 a vyšší ve věku 20 let byla statisticky významně spojena s rozvojem pokročilého stadia chronického onemocnění ledvin. To se potvrdilo dokonce u osob bez diabetu nebo hypertenze.
 6. Brochner-Mortensen J, Rickers H, Balslev I. Renal function and body composition before and after intestinal bypass operation in obese patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:695–702.
 7. Chertow GM, Hsu CY, Johansen KL. The enlarging body of evidence: obesity and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1501–1502.
 8. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, *et al.* Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;25 (4 Pt 1):587–594.
 9. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, *et al.* Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003;14:479–487.
 10. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, *et al.* Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004;65:1870–1876.
 11. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, *et al.* Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21–28.
 - Tato kohortová studie s více než 300 000 dospělými a 8 miliony lety sledování prokázala, že zvýšená hodnota BMI byla statisticky významným rizikovým faktorem rozvoje ESRD. Tento vztah byl zjevný od hodnoty BMI 25 a přetrvával i po korekci na hypertenzi a diabetes.
 12. Iseki K, Ikemiya Y, Fukuyama K. Predictors of end-stage renal disease and body mass index in a screened cohort. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S169–S170.
 13. Dublin LI. Relation of obesity to longevity. *N Engl J Med* 1953;248:971–974.
 14. Dublin LI, Marks HH. Mortality among insured overweights in recent years. *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am* 1951;35:235–266.
 15. Hsu CY, Feldman HI. Clinical research methods in CJASN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1115–1116.
 16. Thadhani R, Tonelli M. Cohort studies: marching forward. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1117–1123.
 17. Cohen AH. Massive obesity and the kidney: a morphologic and statistical study. *Am J Pathol* 1975;81:117–130.
 18. Kasiske BL, Crosson JT. Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986;146:1105–1109.
 19. Praga M, Hernandez E, Herrero JC, *et al.* Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000;58:2111–2118.
 20. Praga M, Morales E. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:481–486.
 21. Morales E, Valero M, Leon M, *et al.* Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003;41:319–327.
 22. Praga M, Hernandez E, Andres A, *et al.* Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity. *Nephron* 1995;70:35–41.
 23. Solerte SB, Fioravanti M, Schifano N, Ferrari E. Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. *Int J Obes* 1989;13:203–211.
 24. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, *et al.* The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1480–1486.
 25. Palomar R, Fernandez-Fresnedo G, Dominguez-Diez A, *et al.* Effects of weight loss after biliopancreatic diversion on metabolism and cardiovascular profile. *Obes Surg* 2005;15:794–798.
 26. Serra A, Granada ML, Romero R, *et al.* The effect of bariatric surgery on adipocytokines, renal parameters and other cardiovascular risk factors in severe and very severe obesity: 1-year follow-up. *Clin Nutr* 2006;25:400–408.
 27. Stokholm KH, Hoilund-Carlsen PF, Brochner-Mortensen J. Glomerular filtration rate after jejunioileal bypass for obesity. *Int J Obes* 1981;5:77–80.
 28. Tong PC, Lee ZS, Sea MM, *et al.* The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002;162:2428–2435.

III. strana obálky

VAKÁT



Esenciální a selektivní terapie sHPT



- Působí selektivně na příštítná tělíska¹⁻³
- Minimální vliv na hladiny Ca a P¹
- Rychlý a dlouhodobý účinek na snížení PTH¹⁻³
- O 16% vyšší přežívání pacientů v porovnání s kalcitriolem⁴

Zkrácená informace o přípravku Zemplar 5 µg/ml

Složení: Paricalcitolum 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 PTH: Úvodní dávka (µg) = výchozí hladina iPTH [pg/ml]/ 80 a podá se i.v., ne častěji než obden. **Titrační dávka:** hladina PTH stejná nebo rostoucí: zvýšení dávky o 2-4 µg; pokles PTH o < 30%: zvýšení dávky o 2-4 µg; pokles PTH o > 30%, < 60%: dávka beze změn; pokles PTH o > 60%: snížení o 2-4 µg; hladina PTH 1,5-3x víc než horní hranice normy: dávka beze změn. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Akutní předávkování paricalcitolem 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. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S paricalcitolem 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. **Těhotenství a kojení:** Zemplar se smí používat v těhotenství pouze pokud přínos léčby převládá nad potenciálními riziky pro plod. Při podávání kojícím ženám je nutná opatrnost. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji: hyperkalcémie, hyperfosfatémie, porucha příštítných tělísek, pruritus a puchů. **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:** 29. 12. 2004. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění.

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

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

1. Martin KJ et al J Am Soc Nephrol 1998;9:1427-1432.
3. Martin KJ et al Am J Kidney Dis 2001;38 (suppl 5):S57-S63.

2. Lindberg J et al Clin Nephrol 2001;56:315-323.
4. Teng M et al N Engl J Med 2003;349:446-456.