

# Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

**Vedoucí redaktor:**

Prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN

 Wolters Kluwer

 **MEDICAL TRIBUNE** CZ

ČLEN  
SKUPINY



Süddeutscher Verlag

Vychází za podpory  
edukačního grantu

**abbvie**

# Current Opinion in Nephrology and Hypertension

ČESKÉ VYDÁNÍ

- 25**      **Nové metody magnetické rezonance používané k diagnostice onemocnění ledvin**  
Takamune Takahashi, Feng Wang a Christopher C. Quarles
- 31**      **Tělesné složení při chronickém onemocnění ledvin**  
Kirsten L. Johansen a Carol Lee
- 38**      **Těhotenství u žen s pokročilým chronickým onemocněním ledvin a s terminálním selháním ledvin**  
Ahd Alkhunaizi, Nir Melamed a Michelle A. Hladunewich
- 45**      **Abstrakta**

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**  
ČLEN SKUPINY SV Süddeutscher Verlag

**abbvie**

**Current Opinion in Nephrology and Hypertension**

© 2015 Wolters Kluwer Health, Inc.

<http://journals.lww.com/co-nephrohypertens>

Impact factor: 3,862

**Editor:** Barry M. Brenner, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

**Redakční rada:** C. E. Alpers, University of Washington Medical Center, Seattle, USA; K. F. Badr, American University of Beirut, Bejrút, Libanon; B. J. Ballermann, University of Alberta, Edmonton, Kanada; D. G. Bichet, University of Montreal, Montreal, Kanada; T. M. Coffman, Duke University Medical Center, Durham, USA; M. Cooper, University of Melbourne, Melbourne, Austrálie; R. Correa-Rotter, National Medical Science and Nutrition Institute Salvador Zubirán, Mexico City, Mexiko; D. de Zeeuw, University Hospital, Groningen, Nizozemsko; J. Feehally, Leicester General Hospital, Leicester, Velká Británie; D. Ganten, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlín, Německo; I. Ichikawa, Tokai University School of Medicine, Isehara, Japonsko; T. F. Lüscher, UniversitätsSpital, Curych, Švýcarsko; P. A. Marsden, University of Toronto, Toronto, Kanada; W. E. Mitch, Baylor College of Medicine, Houston, USA; C. E. Mogensen, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dánsko; E. G. Neilson, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA; H.-H. Parving, Steno Diabetes Center, Gentofte, Dánsko; G. Remuzzi, L'Istituto Mario Negri, Bergamo, Itálie; B. Rodríguez-Iturbe, University Hospital of Maracaibo, Maracaibo, Venezuela; P. M. Ronco, Hôpital Tenon, Paříž, Francie; S. H. Sacks, King's College London, Londýn, Velká Británie; K. Skorecki, Technion - Israel Institute of Technology, Haifa, Izrael; R. D. Toto, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA; L. A. Turka, University of Pennsylvania Medical Center, Filadelfie, USA; C. Wanner, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Německo; D. G. Warnock, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, USA

České vydání. Licence poskytnuta vydavatelstvím Wolters Kluwer Health, Inc., Lippincott Williams & Wilkins.

**Výběr článků a odborná redakce:** prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

**Vydavatel:** MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Třebohostická 9, 100 00 Praha 10

IČ: 26158299; tel.: 224 916 916; e-mail: [info@tribune.cz](mailto:info@tribune.cz), [www.tribune.cz](http://www.tribune.cz)

**Periodicita:** dvakrát ročně

**Datum vydání:** srpen 2015

**Redakce:** Mgr. Hana Kučerová

**Grafická úprava a zlom:** David Weil, Radka Pojkarová

Vychází za podpory edukačního grantu společnosti AbbVie 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.

Požítování kopií jakéhokoli článku nebo jeho části a jejich šíření v jakékoli formě bez předchozího souhlasu nakladatelství Wolters Kluwer Health, Inc., Lippincott Williams & Wilkins, a MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., je zakázáno.

Články obsažené v této publikaci jsou názorem autorů a MEDICAL TRIBUNE CZ ani AbbVie neodpovídají za jejich obsah.

MEDICAL TRIBUNE CZ neodpovídá za obsah reklamy.

© 2015 MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

ISSN 1802-3827. Registrováno pod č. MK ČR E 17375

# Nové metody magnetické rezonance používané k diagnostice onemocnění ledvin

Takamune Takahashi<sup>a</sup>, Feng Wang<sup>b,c</sup> a Christopher C. Quarles<sup>b,c</sup>

## Účel přehledu

Během posledního desetiletí byla vyvinuta a zavedena do praxe řada vyšetřovacích metod magnetické rezonance (MR), které je možné využít v diagnostice onemocnění ledvin. Tyto metody jsou velkým příslibem pro neinvazivní posouzení struktury ledvinového parenchymu, funkce ledvin a jejich poškození. Tento přehledový článek přibližuje současné metody funkční diagnostiky onemocnění ledvin pomocí MR a naznačuje budoucí vývoj v této oblasti.

## Nové poznatky

Mnoho patologických změn (funkčních i strukturálních) nebo znaků onemocnění ledvin může být posouzeno pomocí nových, složitějších metod MR. Jsou to např. metody určující strukturu a funkci cév (MR s použitím kontrastní látky, arteriální spinové značení), okysličení tkání (MR zobrazení závislé na úrovni okysličení krve), poškození ledvinové tkáně a fibrózu (zobrazení difuzního nebo magnetizačního transferu, MR elastografie), metabolismus ledvin (přenos saturace prostřednictvím chemické výměny, spektroskopické zobrazení), počet nefronů (kontrastní zobrazení s použitím kationtů), koncentraci sodíku (<sup>23</sup>Na-MR) a molekulární uspořádání (cílené kontrastní zobrazení).

## Souhrn

Současné pokroky v zobrazení pomocí MR umožňují provádět neinvazivní diagnostiku onemocnění ledvin. Další rozvoj, vyhodnocení a uplatnění nových metod MR může napomoci hlubšímu pochopení onemocnění ledvin a jejich kvalitnější diagnostice a vývoj nových zobrazovacích biomarkerů umožní intenzifikovanou léčbu populace s vysokým rizikem a rychlejší zavádění nových léčiv a léčebných protokolů.

## Klíčová slova

funkce ledvin, glomerulární zobrazení, magnetická rezonance (MR), onemocnění ledvin, zobrazení ledvin

## ÚVOD

Onemocnění ledvin je komplexní proces o několika stadiích, během něhož dochází k poklesu fyziologické regulace a k narušení interakcí mezi poškozenými buňkami a okolní tkání. Je nezbytné vyvinout metody, které nám umožní zkoumat poškození ledvin v přirozeném prostředí a provádět opakovaná měření v průběhu onemocnění, abychom pochopili jeho patogenezi a možnosti ovlivnění jeho průběhu. Neinvazivní a kvantitativní zobrazovací metody představují jedinečnou příležitost zkoumat poškození ledvin u živých jedinců v průběhu času. Magnetická rezonance (MR) je velmi rozšířená technologie, která poskytuje vynikající anatomické zobrazení s vysokým kontrastem a náležitým rozlišením. Funkční MR technologie se stále častěji využívají k posouzení funkce ledvin a stupně poškození ledvinového parenchymu. Jde např. o metody zobrazující perfuzi a difuzi a o zobrazení závislé na úrovni okysličení krve (blood oxygen level dependent, BOLD) [1–3]. Anatomickým změnám předcházejí funkční, molekulární a buněčné změny. Funkční MR umožňuje časně odhalení onemocnění ledvin a prohlubuje vědomosti o patogenezi onemocnění, což může přispívat k vývoji nových léčebných postupů a ke zlepšení prognózy pacientů s tímto onemocněním.

Tyto metody mohou také kompenzovat některé nedostatky současně používaných vyšetření funkce ledvin. Funkční MR může být efektivně využívána při stanovení diagnózy onemocnění ledvin. Tento přehledový článek se zaměřuje na současné uplatnění funkční MR diagnostiky a nastiňuje budoucí vývoj v této oblasti.

## POSOUZENÍ PERFUZE A OKYSLIČENÍ LEDVIN

K poruchám perfuze a okysličení dochází u mnoha onemocnění ledvin. Tyto fyziologické parametry umožňuje

<sup>a</sup> Division of Nephrology and Hypertension, <sup>b</sup> Department of Radiology and Radiological Sciences, <sup>c</sup> Vanderbilt University Institute of Imaging Science, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA

Adresa pro korespondenci: Takamune Takahashi, MD, PhD, Division of Nephrology and Hypertension, Vanderbilt University, S-3223, MCN, Nashville, TN 37232, USA  
E-mail: takamune.takahashi@vanderbilt.edu

Current MRI techniques for the assessment of renal disease

*Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24:217–223

© 2015 Wolters Kluwer Health, Inc.

**TABULKA 1.** Současné metody MR zobrazení a jejich využití v diagnostice onemocnění ledvin

MR metoda	Využití
BOLD	zásobení kyslíkem, cévní reaktivita
qBOLD	lokální saturace kyslíkem
DCE	perfuze glomerulární filtrace objem krve velikost cév cévní reaktivita
ASL	perfuze
DWI, DTI	perfuze, tkáňové poškození, fibróza
IVIM	perfuze
MT	buněčná smrt, retence moči, fibróza
MRE	fibróza
MRSI	metabolismus
CEST	metabolity, pH
CF-MR	počet a velikost glomerulů funkce glomerulární bariéry glomerulární léze
cílený SPIO	molekulární zobrazení
<sup>23</sup> Na-MR	homeostáza tekutin, funkce a poškození ledvin

ASL (arterial spin labelling) – arteriální spinové značení; BOLD (blood oxygen level dependent) – zobrazení závislé na úrovni okysličení krve; CEST (chemical exchange saturation transfer) – přenos saturace prostřednictvím chemické výměny; CF (cationized ferritin) – kationizovaný feritin; DCE (dynamic contrast-enhanced) – dynamické kontrastem zesílené zobrazení; DTI (diffusion tensor imaging) – zobrazení tenzorů difuze; DWI (diffusion-weighted imaging) – difuzně vážené zobrazení; IVIM (intravoxel incoherent motion) – inkoherentní pohyb ve voxelu; MRE – magneticko-rezonanční elastografie; MRSI (magnetic resonance spectroscopic imaging) – magneticko-rezonanční spektroskopické zobrazení; MT – magnetizační transfer; qBOLD (quantitative blood oxygen level-dependent) – kvantitativní zobrazení závislé na úrovni okysličení krve; SPIO (superparamagnetic iron oxide) – superparamagnetický oxid železa

zobrazit řada MR metod. BOLD-MR je intenzivně zkoumaná metoda, pomocí níž se zobrazuje distribuce kyslíku v krvi v ledvinném parenchymu [4,5]. Metoda BOLD je založena na rozdílném magnetickém poli mezi krevními cévami a okolní tkání a je kvantifikována pomocí míry transversální relaxace ( $R_2^*$ ). Velikost tohoto rozdílu a její vliv na  $R_2^*$  závisejí na lokální saturaci krve kyslíkem, na geometrii cévního zásobení, na krevním průtoku, na hematokritu a na objemu krve. Tato komplexní závislost na několika příbuzných, ale fyziologicky rozdílných parametrech potenciálně komplikuje interpretaci signálu BOLD při rovnovážném stavu a při změnách po podání léčiva [6]. Přes tento komplexní biofyzikální základ představuje BOLD-MR potenciál jako biomarker funkce ledvin a hypoxie. Saad a spol. [7<sup>•</sup>] nedávno prokázali, že zvýšení procenta  $R_2^*$  nad hodnotu  $30 \text{ s}^{-1}$  v celé ledvině přináší možnost zobrazení frakční tkáňové hypoxie u pacientů se stenózou renální tepny. Frakční tkáňová hypoxie inverzně koreluje s krevním průtokem, perfuzí a glomerulární filtrací. Milman a spol. [8<sup>•</sup>] prokázali, že pomocí změn v signálu

**KLÍČOVÉ BODY**

- Aktuální pokroky v technologii MR umožňují odhalit patologické změny (funkční i strukturální) při onemocnění ledvin na molekulární a buněčné úrovni.
- Pomocí MR zobrazení je možné zjistit různé patologické změny a stavy při onemocnění ledvin, včetně renální perfuze, okysličení, poškození, fibrózy, metabolismu, počtu nefronů a molekulární exprese.
- Využití těchto MR metod by mělo prohloubit naše chápání onemocnění ledvin, zkvalitnit jejich diagnostiku, urychlit vývoj nových zobrazovacích biomarkerů a umožnit intenzifikovanou léčbu skupin pacientů s vysokým rizikem.

BOLD po hyperkapnickém a hyperoxygenačním podnětu je možné zobrazit hemodynamické změny a posoudit charakter reaktivity cév bez použití kontrastní látky. Měření perfuze s použitím dopplerovského ultrazvukového vyšetření potvrdilo, že reaktivita cév myši s akutním poškozením ledvin (acute kidney injury, AKI) byla v porovnání s kontrolní skupinou myši významně oslabena. Hueper a spol. [9] prokázali použitelnost BOLD při stanovení reaktivity cév na inhibici oxidem dusnatým v ledvinách myši s diabetem. Klinická využitelnost technik BOLD se bude rozšiřovat, pokud budou lépe objasněny nedostatky metody a její biofyzikální základ. Podobná snaha o neurologické zobrazení vedla ke vzniku metody kvantitativního BOLD (qBOLD), která umožňuje kvantifikaci rovnovážného stavu lokální saturace krve kyslíkem [10,11].

Dynamická kontrastem zesílená (dynamic contrast-enhanced, DCE) MR (DCE-MR) může být využita k charakterování renální perfuze a cévního zásobení. Ve studiích s tímto zaměřením byly použity dvě třídy kontrastních látek – nanočástice oxidu železnatého, které se považují za primárně intravaskulární, a látky s malou molekulovou hmotností založené na gadolinu, jež jsou volně filtrovány. Látky s oxidem železnatým mohou měnit magnetické pole v krevních cévách a měnit hodnoty  $R_2^*$ . Stejně jako u BOLD s použitím kontrastní látky, odráží změna velikosti  $R_2^*$  lokální krevní objem a geometrii cévního krevního řečiště. Kontrastní látky na bázi gadolinia se většinou používají ke změně míry longitudinální relaxace ( $R_1$ ) v tkáni, což je přímější účinek, neboť změny signálu závisejí primárně na lokální koncentraci kontrastní látky. Ke sledování pasáže kontrastní látky ledvinou se může použít rychlé zobrazení (v řádu sekund). Při správné kinetické analýze může být pomocí těchto metod MR posuzován krevní průtok, glomerulární filtrace, celkový nebo kapilární průtok krve ledvinami (nebo distribuční objem) a plazmatické nebo tubulární průměrné tranzitní časy [12–15]. Intravaskulární látky s oxidem železnatým mohou být využity k posouzení dynamických cévních změn, které následují po farmakologických intervencích [16], nebo k posouzení průchodnosti a architektury cévního řečiště po transplantaci ledviny [17<sup>•</sup>]. Při zobrazování nádorů jsou látky s gadoliniem a oxidem železnatým využívány ke kvantifikaci (mapování) průměrné velikosti cév a cévní architektury [18,19]. Tato metoda může být použita k charakterování cévního zásobení ledvin a může poskytnout nový pohled

na onemocnění ledvinných cév. Kromě DCE-MR může být použito k posouzení renální perfuze také arteriální spinové značení (arterial spin labelling, ASL) [1,2].

## POSOUZENÍ POŠKOZENÍ LEDVIN A FIBRÓZY

Difuzně vážené zobrazení (diffusion-weighted imaging, DWI) je MR metoda, která zachycuje pohyb molekul vody v tkáních [20,21]. DWI kvantifikuje pohyb objemu vody, který je přítomen v krevní mikrocirkulaci, a Brownův pohyb molekul vody v tkáních a zachycuje změny difuze vody v důsledku poškození ledvin. Koeficient zjevné difuze (apparent diffusion coefficient, ADC) se používá jako kvantitativní parametr DWI. Zobrazení tenzorů (vektorů) difuze (diffusion tensor imaging, DTI) je přesnější metoda, pomocí které se hodnotí směr vodního pohybu (frakční anizotropie) a jeho velikost (ADC) [20,21]. Inkoherentní pohyb ve voxelu (objemovém elementu) (intravoxel incoherent motion, IVIM) představuje jiný přístup k zobrazení pokročilé difuze, který odlišuje pohyb vody vlivem perfuze a difuze [20,21]. Většina publikací potvrzuje, že pokles ADC nebo snížení frakční anizotropie koreluje se zhoršenou funkcí ledvin u mnoha onemocnění ledvin u lidí i zvířat, včetně chronického onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) [22,23], AKI [9,24] a po transplantaci ledviny [25,26]. Kromě toho nedávno provedené studie prokazují, že hodnoty ADC v ledvinách korelují s histologickým obrazem fibrózy u pacientů s CKD a při experimentálním poškození ledvin [22,27–29]. Také IVIM zobrazení se v současné době používá k posouzení změn v renální perfuzi, tubulárním toku a tkáňové difuzi, které souvisejí s poškozením struktury ledvin [30,31]. Výsledky ukazují, že při progresi onemocnění ledvin je renální perfuze snížena dříve a postižena více než molekulární difuze. Proto je difuzní MR slibná metoda, která by mohla sloužit k diagnostice onemocnění ledvin. V poslední době byl k posouzení mikrostrukturálních variací na subcelulární a supracelulární úrovni cíleně vyvinut nový postup, nazvaný difuzní časová spektroskopie (diffusion temporal spectroscopy) [32]. Ačkoli jeho využití v diagnostice onemocnění ledvin ještě musí být prozkoumáno, jeho vysoká senzitivita k intracelulárním strukturám, jako je jádro, by mohla umožnit podrobnější specifikaci onemocnění ledvin a poskytnout jedinečný pohled na tato onemocnění.

Charakteristickým znakem progresivního onemocnění ledvin je renální fibróza, jejíž hodnocení je zásadní pro posouzení poškození ledvin, včetně stanovení prognózy a sledování po léčbě. Kromě DWI se k diagnostice renální fibrózy používají následující metody MR. Zobrazení pomocí magnetizačního transferu (magnetization transfer imaging) je metoda, která je senzitivní k velkým imobilním makromolekulám distribuovaným v tkáni a umožňuje posoudit patologické procesy, jež jsou doprovázeny změnami makromolekul, jako jsou apoptóza a fibróza [33]. Zobrazení pomocí magnetizačního transferu využívá off-rezonanční radiofrekvenční pulsy k saturaci protonů makromolekul a k příjmu protonového signálu z volné vody v době dostatečné pro výměnu protonů mezi dvěma protonovými pooly. Pokles vodního signálu následující po výměně nepřímo poskytuje informace o makromolekulách. Magnetizační transfer umožňuje detekci fibrózy ve stěvě

a pankreatu [34–36] a apoptotické buněčné smrti [37]. Dále jsme nedávno prokázali, že s použitím zobrazení pomocí magnetizačního transferu lze posoudit progresivní poškození ledvin (buněčnou smrt, retenci moči a fibrózu) v myších ledvinách s obstrukcí ureteru [38]. Zobrazení pomocí magnetizačního transferu má potenciál kvantitativně posoudit renální fibrózu. Korsmo a spol. [39] popsali na prasečím modelu, že renální medulární fibrózu způsobenou stenózou renální tepny je možné zobrazit pomocí MR elastografie (MRE). MRE je nová metoda MR, která může neinvazivním způsobem kvantifikovat a vizualizovat elasticitu tkáně. V uvedené studii medulární ztuhlost zjištěná pomocí MRE korelovala se stupněm fibrózy u stenotických ledvin, což bylo potvrzeno histologicky. Xie a spol. [40] nedávno ve své studii úspěšně zachytili pomocí kvantitativního mapování vnímavosti (quantitative susceptibility mapping, QSM) *ex vivo* malé (~ 50 μm) renální léze způsobené zánětem a fibrózou u myší s deficitem receptoru pro angiotensin 1. Tato metoda je vysoce senzitivní ke změnám v diamagnetickém složení hmoty ve tkáních, což se může měnit při změně obsahu proteinů, lipidů a minerálů. Pokroky v metodologii MR mohou v budoucnosti přinést posun v neinvazivní diagnostice renální fibrózy. Bude důležité určit senzitivitu a reprodukovatelnost těchto metod (např. jaký rozsah fibrózy je možné zachytit) a zpřesnit detekci fibrózy, včetně jejího odlišení od jiných patologických stavů.

## POSOUZENÍ METABOLISMU LEDVIN

MR spektroskopické zobrazení (MR spectroscopic imaging, MRSI) umožňuje detekci konkrétních metabolitů v tkáních. Hyperpolarizace <sup>13</sup>C-značených molekul významně zvyšuje jeho senzitivitu a umožňuje neinvazivní vyšetření dynamických metabolických procesů v tkáni. Laustsen a spol. [41,42] prokázali pomocí hyperpolarizovaného 1-<sup>13</sup>C-pyruvátu, že snížení objemu vdechovaného kyslíku zvyšuje tvorbu laktátu a alaninu v ledvinách u myší s diabetem. Tento účinek nebyl pozorován u kontrolních myší bez diabetu, což naznačuje, že snížená dostupnost kyslíku ovlivňuje energetický metabolismus ledvin při diabetu. Keshari a spol. [43] popsali oxidační stres v ledvinách myší s diabetem pomocí hyperpolarizovaného 1-<sup>13</sup>C-dehydroaskorbátu (DHA), což je nový endogenní redoxní senzor, a prokázali, že redoxní kapacita je snížena v ledvinách při diabetu dříve, než jsou patrné histologické známky nefropatie, a že inhibice angiotensin-konvertujícího enzymu upravuje redoxní stav ledvin u myší s diabetem. Clatworthy a spol. [44] pomocí této metody popsali metabolismus fumarátu v ledvinách myší při AKI navozeném kyselinou listovou a prokázali, že tvorba 1,4-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>-malátu, což je metabolit fumarátu, v ledvinách je v časně fázi AKI zvýšená. Vychytávání fumarátu v životaschopných buňkách je omezené, ale v nekrotických buňkách je zvýšené, a proto může být MRSI hyperpolarizovaného 1,4-<sup>13</sup>C<sub>2</sub>-fumarátu použito k detekci časně tubulární nekrózy. Publikace z poslední doby přinášejí důkazy o velkém potenciálu MRSI v posuzování metabolických změn při onemocnění ledvin.

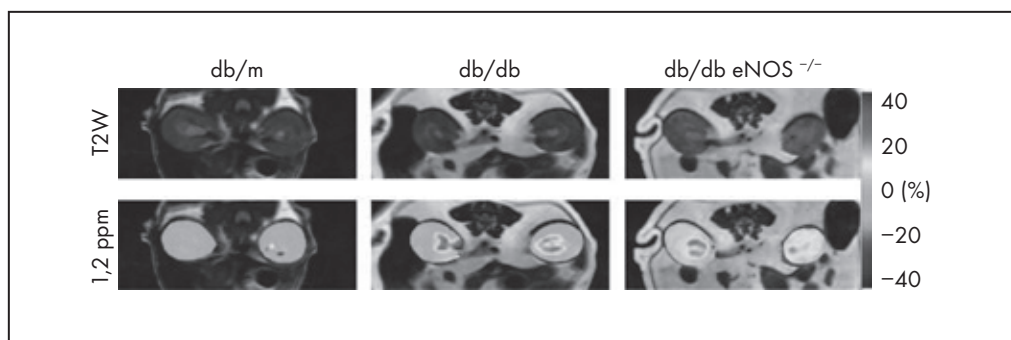
Přenos saturace prostřednictvím chemické výměny (chemical exchange saturation transfer, CEST) je pokročilá

metoda MR s velkým potenciálem uplatnění, protože je schopná určit komplexní molekulární vztahy [45]. Kontrastní mechanismy CEST nepřímo detekují vyměnitelné rozpuštěné protony, které rezonují při jiných frekvencích než voda. Tyto rozpuštěné protony jsou selektivně saturovány úzkopásmovým radiofrekvenčním zářením a saturace je přenášena do protonů vody cestou chemické výměny, což vede k oslabení měřeného vodního protonového signálu. Pomocí CEST-MR se zobrazují interakce mezi protony solutů a vody, které rezonují na specifických spektrálních frekvencích a jsou schopné detekovat metabolity v nízké koncentraci. Tato metoda byla použita k mapování koncentrací glukózy, glykogenu, glykosaminglykanu, amidového proteinu a pH v postižených orgánech [46]. Longo a spol. [47] pomocí těchto metod určili hodnotu pH na myších modelech AKI a prokázali, že AKI způsobuje významné zvýšení hodnot pH v ledvinách. Kromě toho jsme tuto metodu použili k diagnostice diabetické nefropatie u myší a zjistili jsme, že hydroxylové skupiny (-OH) metabolitů, které mají vrchol při 1,2 ppm, jsou zvýšené v db/db eNOS<sup>-/-</sup> ledvinách, jež vykazují progresivní diabetickou nefropatii (obr. 1). To značí zvýšení depozice glukózy a glykogenu v takových ledvinách. Tuto metodu je tedy možné používat při stanovování renálních metabolitů.

Existuje stále více důkazů o tom, že akumulace lipidů, včetně triglyceridů, cholesterolu a mastných kyselin, v ledvinách významně přispívá k rozvoji poškození ledvin, zejména u diabetické nefropatie [48]. Toto zjištění ukazuje, že k lepší diagnostice onemocnění ledvin je potřeba neinvazivní stanovení ukládání lipidů v ledvinách. V této souvislosti je tedy MR a spektroskopické zobrazení velmi zajímavé, jelikož tyto metody jsou schopné detekovat a posoudit depozita lipidů v tkáni [49,50]. Peng a spol. [51] použili selektivní zobrazení chemického posunu (chemical shift selective imaging) k hodnocení depozit lipidů u db/db myších ledvin a prokázali vyšší koncentrace lipidů v těchto ledvinách [52]. Dále Wagner a spol. [53] prokázali, že tuk v okolí cév renálního sinu může souviset s mikroalbuminurií u lidí. Je třeba pokračovat ve výzkumu, ale z uvedených zjištění již vyplývá, že diagnostika ukládání tuků v ledvinách a v jejich okolí pomocí MR může být prospěšná k posouzení rizika nebo stupně onemocnění ledvin.

## POSOUZENÍ POČTU GLOMERULŮ

Celkový počet glomerulů, který je úzce spojen s počtem nefronů, se mezi jednotlivci v běžné populaci významně liší. Tato skutečnost je klinicky velmi významná, protože malý počet glomerulů je spojen s rozvojem hypertenze a CKD [54]. Experimentální studie na zvířatech prokazují, že snížení počtu glomerulů (např. nefrektomie, hypoplastická ledvina) predisponuje k závažnějšímu poškození ledvin. Počet glomerulů předpovídá riziko CKD a ovlivňuje rozvoj onemocnění ledvin. Neinvazivní měření počtu glomerulů by mohla napomoci cílené a intenzifikované léčbě v populaci pacientů s vysokým rizikem. V poslední době byly k tomuto účelu vyvinuty nové metody MR [55,56<sup>•</sup>]. Bennett a spol. [57] popsali, že kationizovaný feritin se po intravenózním podání váže na aniontové proteoglykany v bazální membráně glomerulů a v povrchovém glykokalyxu glomerulárního endotelu. Jeho akumulace v glomerulech může být detekována jako černá tečka pomocí T<sub>2</sub>-váženého a T<sub>2</sub>\*-váženého zobrazení [55,56<sup>••</sup>]. S použitím trojrozměrného *ex vivo* zobrazení byl měřen počet glomerulů a jejich velikost v potkaních ledvinách propláchnutých kationizovaným feritinem a byla potvrzena shoda s histologickými nálezy [58,59]. Dále se diskutovalo o možnosti využití metod MR s kationizovaným feritinem k posouzení glomerulární bariérové funkce a poruch, které mohou měnit způsob akumulace kationizovaného feritinu v glomerulech (např. glomerulární hypertrofie, segmentální nebo globální glomeruloskleróza) [56<sup>••</sup>,57,60]. Stále však existuje několik technických problémů, které brání používání kationizovaného feritinu v praxi *in vivo*, včetně např. relaxivity kationizovaného feritinu a odlišení pozadí od krve. Přesto zmíněné studie jasně prokazují potenciál MR při zjišťování počtu, funkce a poruch glomerulů. V této souvislosti je třeba zmínit, že Qian a spol. [61<sup>•</sup>] nedávno prokázali, že individuální potkaní glomeruly mohou být rozpoznány jako vysoce intenzivní oblasti (s vysokým krevním průtokem) pomocí MR *in vivo*, pokud je senzitivita MR posílena implantabilním bezdrátovým detektorem NMR (Wireless Amplified NMR Detector, WAND). V této studii autoři také prokázali, že WAND umožňuje detekci glomerulů značených kationizovaným feritinem *in vivo*. Kromě toho bylo v této studii zjištěno, že Mn<sup>2+</sup>-značený kontrast je možné použít k rozlišení



**OBRAZEK 1.** Přenos saturace prostřednictvím chemické výměny (chemical exchange saturation transfer, CEST) pomocí MR zobrazení u myší s diabetem. Šestnáct týdnů staré db/m, db/db a db/db eNOS<sup>-/-</sup> myši byly vyšetřeny pomocí CEST-MR. Asymetrickou analýzou spektra CEST byly vytvořeny mapy renální MTR<sub>asym</sub> (1,2 ppm RF offset). Horní panely ukazují korespondující T<sub>2</sub>-vážené (T<sub>2</sub>-weighted, T2W) obrazy. Červená barva označuje velké renální cévy. U db/db eNOS<sup>-/-</sup> ledvin je CEST-kontrast při 1,2 ppm RF offset zvýšený.

(Barevná verze obrázku je na vnitřní straně zadní obálky.)

ledvinných tubulů a glomerulů. Ačkoli senzitivita, reprodukovatelnost, přesnost a variabilita uvedených postupů v detekci počtu glomerulů u živých jedinců musí být dále přezkoumána, je zřejmé, že MR může být v budoucnu používána ke zjištění počtu glomerulů.

## MOLEKULÁRNÍ ZOBRAZENÍ

Pomocí MR s použitím kontrastních látek s cíleným superparamagnetickým oxidem železa (superparamagnetic iron oxide, SPIO) mohou být zobrazeny specifické molekulární situace. Akhtar a spol. [62] konjugovali monoklonální protilátku proti adhezni molekule VCAM-1 s 1 μm mikročásticemi oxidu železa a vizualizovali a definovali trojrozměrnou distribuci exprese VCAM-1 na ischemicko-reperfučním potkáním modelu poškození ledvin. Sargsyan a spol. [63] konjugovali rekombinantní protein, který obsahuje C3d-vazebnou oblast komplementového receptoru 2 (CR2), se 70nm SPIO a monitorovali ukládání C3 v ledvinách (v kůře a ve vnější i vnitřní dřeni) na MRL/lpr modelu lupusové nefritidy [64,65\*]. Je třeba zmínit, že metoda SPIO může být využita k detekci buněčné infiltrace (např. SPIO-značené makrofágy) nebo k posouzení akumulace makrofágů v ledvinové tkáni [65\*].

## Jiné techniky

Renální koncentrační gradient sodíku v kortikomedulární ose představuje homeostázu tekutin a železa v ledvinách. Proto může být kvantitativní sodíková (<sup>23</sup>Na) MR, která zobrazuje změny v kortikomedulárním sodíkovém gradientu, využita k posouzení renální tekutinové homeostázy, životnosti tkání a funkce ledvin [66,67]. Studie z poslední doby popisují možnou využitelnost <sup>23</sup>Na-MR kůře nebo svalů k posouzení rizika rozvíjející se hypertenze a CKD [68\*,69].

## ZÁVĚR

MR zobrazení ledvin je využitelné a má velký potenciál při neinvazivním vyšetření stavu ledvin u jednotlivců (viz tab. 1). Využívá fyziologické a patologické informace získané běžnými testy. Využití MR metod by mělo zlepšit naše porozumění onemocnění a hodnocení patologických procesů v ledvinách, urychlit vývoj nových zobrazovacích biomarkerů a umožnit intenzifikovanou léčbu a klinické studie u skupin pacientů s vysokým rizikem.

## Prohlášení

Autoři děkují Rayi Harrisovi, Agnes Fogo a Johnu Goreovi za trvalou podporu.

Financování bylo poskytnuto z těchto zdrojů: National Institutes of Health DK79341 a CA68485.

## Finanční podpora a sponzorství

Tato práce byla podpořena granty z National Institutes of Health (DK79341 a CA68485) a dále ji podpořily Vanderbilt O'Brien Mouse Kidney Physiology and Disease Center a Center for Small Animal Imaging at Vanderbilt University Institute of Imaging Science.

## Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

## ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

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

- = významné,
- = mimořádně významné.

1. Artunc F, Rossi C, Boss A. MRI to assess renal structure and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:669–675.
2. Zhang JL, Morrell G, Rusinek H, et al. New magnetic resonance imaging methods in nephrology. *Kidney Int* 2014; 85:768–778.
3. Ebrahimi B, Textor SC, Lerman LO. Renal relevant radiology: renal functional magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:395–405.
4. Zhang JL, Morrell GR, Lee VS. Blood oxygen level-dependent MR in renal disease: moving toward clinical utility. *Radiology* 2013; 268:619–621.
5. Neugarten J, Golestaneh L. Blood oxygenation level-dependent MRI for assessment of renal oxygenation. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7:421–435.
6. Michaely HJ, Metzger L, Haneder S, et al. Renal BOLD-MRI does not reflect renal function in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81:684–689.
7. Saad A, Crane J, Glockner JF, et al. Human renovascular disease: estimating fractional tissue hypoxia to analyze blood oxygen level-dependent MR. *Radiology* 2013; 268:770–778.
- Práce zdůrazňuje význam spíše heterogenity  $R_2^*$  v celé ledvině než spolehlání se na průměrné regionální hodnoty, např. jen v kůře nebo dřeni. Ukazuje, že procento ledviny s hodnotami  $R_2^*$  vyššími než  $30 \text{ s}^{-1}$  (ukazatel frakční tkáňové hypoxie) koreluje s chronicky sníženým krevním průtokem a glomerulární filtrací u pacientů s aterosklerotickou stenózou renální tepny.
8. Milman Z, Heyman SN, Corchia N, et al. Hemodynamic response magnetic resonance imaging: application for renal hemodynamic characterization. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1150–1156.
- Preklinická studie popisuje zobrazení hemodynamické odpovědi na myším modelu AKI. Tento přístup zahrnuje porovnání údajů BOLD-MR před hyperkapnickou a hyperkapnicko-hyperoxickou zátěží a po ní za účelem posouzení abnormální reaktivity cév bez použití potenciálně toxické kontrastní látky.
9. Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, et al. Assessment of impaired vascular reactivity in a rat model of diabetic nephropathy: effect of nitric oxide synthesis inhibition on intrarenal diffusion and oxygenation measured by magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305:F1428–F1435.
10. Wang X, Sukstanskii AL, Yablonskiy DA. Optimization strategies for evaluation of brain hemodynamic parameters with qBOLD technique. *Magn Reson Med* 2013; 69:1034–1043.
11. Christen T, Lemasson B, Pannetier N, et al. Evaluation of a quantitative blood oxygenation level-dependent (qBOLD) approach to map local blood oxygen saturation. *NMR Biomed* 2011; 24:393–403.
12. Dujardin M, Sourbron S, Luybaert R, et al. Quantification of renal perfusion and function on a voxel-by-voxel basis: a feasibility study. *Magn Reson Med* 2005; 54:841–849.
13. Sourbron SP, Michaely HJ, Reiser MF, Schoenberg SO. MRI-measurement of perfusion and glomerular filtration in the human kidney with a separable compartment model. *Invest Radiol* 2008; 43:40–48.
14. Wang F, Jiang RT, Tantawy MN, et al. Repeatability and sensitivity of high resolution blood volume mapping in mouse kidney disease. *J Magn Reson Imaging* 2014; 39:866–871.
15. Zhang JL, Rusinek H, Chandarana H, Lee VS. Functional MRI of the kidneys. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37:282–293.
16. Storey P, Ji L, Li LP, Prasad PV. Sensitivity of USPIO-enhanced R2 imaging to dynamic blood volume changes in the rat kidney. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33:1091–1099.
17. Bashir MR, Jaffe TA, Brennan TV, et al. Renal transplant imaging using magnetic resonance angiography with a nonnephrotoxic contrast agent. *Transplantation* 2013; 96:91–96.
- První klinická studie, která prokazuje, že ferumoxytol může být použit jako intravaskulární a nefro-netoxická kontrastní látka k angiografickému vyšetření ledvin a k posouzení průchodnosti cév transplantované ledviny.
18. Emblem KE, Mouridsen K, Bjornerud A, et al. Vessel architectural imaging identifies cancer patient responders to antiangiogenic therapy. *Nat Med* 2013; 19:1178–1183.
19. Lemasson B, Valable S, Farion R, et al. In vivo imaging of vessel diameter, size, and density: a comparative study between MRI and histology. *Magn Reson Med* 2013; 69:18–26.
20. Notohamiprodjo M, Reiser MF, Sourbron SP. Diffusion and perfusion of the kidney. *Eur J Radiol* 2010; 76:337–347.
21. Binsler T, Thoeny HC, Eisenberger U, et al. Comparison of physiological triggering schemes for diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidneys. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:1144–1150.

22. Inoue T, Kozawa E, Okada H, et al. Noninvasive evaluation of kidney hypoxia and fibrosis using magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1429–1434.
23. Lu L, Sedor JR, Gulani V, et al. Use of diffusion tensor MRI to identify early changes in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2011; 34:476–482.
24. Cheung JS, Fan SJ, Chow AM, et al. Diffusion tensor imaging of renal ischemia reperfusion injury in an experimental model. *NMR Biomed* 2010; 23:496–502.
25. Lanzman RS, Ljmani A, Pentang G, et al. Kidney transplant: functional assessment with diffusion-tensor MR imaging at 3T. *Radiology* 2013; 266:218–225.
26. Thoeny HC, De Keyser F. Diffusion-weighted MR imaging of native and transplanted kidneys. *Radiology* 2011; 259:25–38.
27. Zhao J, Wang ZJ, Liu M, et al. Assessment of renal fibrosis in chronic kidney disease using diffusion-weighted MRI. *Clin Radiol* 2014; 69:1117–1122.
28. Feng Q, Ma Z, Wu J, Fang W. DTI for the assessment of disease stage in patients with glomerulonephritis: correlation with renal histology. *Eur Radiol* 2015; 25:92–98.
29. Togao O, Doi S, Kuro-o M, et al. Assessment of renal fibrosis with diffusion-weighted MR imaging: study with murine model of unilateral ureteral obstruction. *Radiology* 2010; 255:772–780.
30. Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, et al. Intravoxel incoherent motion imaging of the kidney: alterations in diffusion and perfusion in patients with renal dysfunction. *Magn Reson Imaging* 2013; 31:414–417.
31. Notohamiprodjo M, Chandarana H, Mikheev A, et al. Combined intravoxel incoherent motion and diffusion tensor imaging of renal diffusion and flow anisotropy. *Magn Reson Med* 2015; 73:1526–1532.
32. Gore JC, Xu J, Colvin DC, et al. Characterization of tissue structure at varying length scales using temporal diffusion spectroscopy. *NMR Biomed* 2010; 23:745–756.
33. Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed* 2001; 14:57–64.
34. Adler J, Swanson SD, Schmiedlin-Ren P, et al. Magnetization transfer helps detect intestinal fibrosis in an animal model of Crohn disease. *Radiology* 2011; 259:127–135.
35. Martens MH, Lambregts DM, Papanikolaou N, et al. Magnetization transfer ratio: a potential biomarker for the assessment of postradiation fibrosis in patients with rectal cancer. *Invest Radiol* 2014; 49:29–34.
36. Li W, Zhang Z, Nicolai J, et al. Quantitative magnetization transfer MRI of desmoplasia in pancreatic ductal adenocarcinoma xenografts. *NMR Biomed* 2013; 26:1688–1695.
37. Bailey C, Desmond KL, Czarnota GJ, Stanisz GJ. Quantitative magnetization transfer studies of apoptotic cell death. *Magn Reson Med* 2011; 66:264–269.
38. Wang F, Jiang R, Takahashi K, et al. Longitudinal assessment of mouse renal injury using high-resolution anatomic and magnetization transfer MR imaging. *Magn Reson Imaging* 2014; 32:1125–1132.
39. Korsmo MJ, Ebrahimi B, Eirin A, et al. Magnetic resonance elastography noninvasively detects in vivo renal medullary fibrosis secondary to swine renal artery stenosis. *Invest Radiol* 2013; 48:61–68.
  - První studie, která prokazuje, že MR elastografie (MRE) může být použita k posouzení renální medulární fibrózy.
40. Xie L, Sparks MA, Li W, et al. Quantitative susceptibility mapping of kidney inflammation and fibrosis in type 1 angiotensin receptor-deficient mice. *NMR Biomed* 2013; 26:1853–1863.
41. Laustsen C, Lycke S, Palm F, et al. High altitude may alter oxygen availability and renal metabolism in diabetics as measured by hyperpolarized [1-(13)C]pyruvate magnetic resonance imaging. *Kidney Int* 2014; 86:67–74.
  - Studie prokazuje pomocí MR s použitím hyperpolarizovaného  $^{13}\text{C}$ -pyruvátu, že snížená dostupnost kyslíku mění energetický metabolismus v ledvinách při diabetu, což se projevuje zvýšenou tvorbou laktátu a alaninu. Tento účinek nebyl pozorován u kontrolních ledvin (v nepřítomnosti diabetu).
42. Laustsen C, Ostergaard JA, Lauritzen MH, et al. Assessment of early diabetic renal changes with hyperpolarized [1-(13)C]pyruvate. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29:125–129.
43. Keshari KR, Wilson DM, Sai V, et al. Noninvasive in vivo imaging of diabetes-induced renal oxidative stress and response to therapy using hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  dehydroascorbate magnetic resonance. *Diabetes* 2015; 64:344–352.
44. Clatworthy MR, Kettunen MI, Hu DE, et al. Magnetic resonance imaging with hyperpolarized [1,4-(13)C]fumarate allows detection of early renal acute tubular necrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:13374–13379.
45. Dula AN, Smith SA, Gore JC. Application of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI for endogenous contrast at 7 Tesla. *J Neuroimaging* 2013; 23:526–532.
46. Vinogradov E, Sherry AD, Lenkinski RE. CEST: from basic principles to applications, challenges and opportunities. *J Magn Reson* 2013; 229:155–172.
47. Longo DL, Busato A, Lanzardo S, et al. Imaging the pH evolution of an acute kidney injury model by means of iopamidol, a MRI-CEST pH-responsive contrast agent. *Magn Reson Med* 2013; 70:859–864.
48. Bobulescu IA. Renal lipid metabolism and lipotoxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19:393–402.
49. Bley TA, Wieben O, Francois CJ, et al. Fat and water magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:4–18.
50. Hammer S, de Vries AP, de Heer P, et al. Metabolic imaging of human kidney triglyceride content: reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopy. *PLoS One* 2013; 8:e62209.
51. Peng XG, Bai YY, Fang F, et al. Renal lipids and oxygenation in diabetic mice: noninvasive quantification with MR imaging. *Radiology* 2013; 269:748–757.
52. Morrell GR, Zhang JL, Lee VS. Science to practice: Renal hypoxia and fat deposition in diabetic neuropathy – new insights with functional renal MR imaging. *Radiology* 2013; 269:625–626.
53. Wagner R, Machann J, Lehmann R, et al. Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55:2054–2058.
54. Puelles VG, Hoy WE, Hughson MD, et al. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20:7–15.
55. Bennett KM, Bertram JF, Beeman SC, Gretz N. The emerging role of MRI in quantitative renal glomerular morphology. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304:F1252–F1257.
56. Charlton JR, Beeman SC, Bennett KM. MRI-detectable nanoparticles: the potential role in the diagnosis of and therapy for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20:479–487.
  - Vynikající aktuální přehled o MR s kationizovaným feritinem a o možnostech jejího využití v diagnostice CKD.
57. Bennett KM, Zhou H, Sumner JP, et al. MRI of the basement membrane using charged nanoparticles as contrast agents. *Magn Reson Med* 2008; 60:564–574.
58. Beeman SC, Zhang M, Gubhaju L, et al. Measuring glomerular number and size in perfused kidneys using MRI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300:F1454–F1457.
59. Heilmann M, Neudecker S, Wolf I, et al. Quantification of glomerular number and size distribution in normal rat kidneys using magnetic resonance imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:100–107.
60. Beeman SC, Cullen-McEwen LA, Puelles VG, et al. MRI-based glomerular morphology and pathology in whole human kidneys. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306:F1381–F1390.
61. Qian C, Yu X, Pothayee N, et al. Live nephron imaging by MRI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307:F1162–F1168.
  - Studie prokazuje dostupnost zobrazení nefronů pomocí MR, které umožňuje detekci jednotlivých glomerulů. Studie také ukazuje, že přidání  $\text{Mn}^{2+}$  umožňuje současnou detekci glomerulů a ledvinných tubulů, což naznačuje, že jejich dynamické zobrazení by mohlo umožnit pozorování funkce nefronů *in vivo*.
62. Akhtar AM, Schneider JE, Chapman SJ, et al. In vivo quantification of VCAM-1 expression in renal ischemia reperfusion injury using non-invasive magnetic resonance molecular imaging. *PLoS One* 2010; 5:e12800.
63. Sargsyan SA, Serkova NJ, Renner B, et al. Detection of glomerular complement C3 fragments by magnetic resonance imaging in murine lupus nephritis. *Kidney Int* 2012; 81:152–159.
64. Serkova NJ, Renner B, Larsen BA, et al. Renal inflammation: targeted iron oxide nanoparticles for molecular MR imaging in mice. *Radiology* 2010; 255:517–526.
65. Thurman JM, Serkova NJ. Nanosized contrast agents to noninvasively detect kidney inflammation by magnetic resonance imaging. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013; 20:488–499.
  - Výborný současný článek shrnuje využití kontrastní látky s oxidem železa v hodnocení zánětu ledvin.
66. Madelin G, Regatte RR. Biomedical applications of sodium MRI in vivo. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38:511–529.
67. Haneder S, Michaely HJ, Schoenberg SO, et al. Assessment of renal function after conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy by functional  $^1\text{H}$ -MRI and  $^{23}\text{Na}$ -MRI. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:1146–1154.
68. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al.  $^{23}\text{Na}$  magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 2013; 61:635–640.
  - Studie prokazuje, že  $^{23}\text{Na}$ -MR zobrazení svalů nebo kůže, které kvantifikuje ukládání  $\text{Na}^+$  v tkáni, může být použito v diagnostice hypertenze u člověka.
69. Titze J. Sodium balance is not just a renal affair. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23:101–105.

## Účel přehledu

Cílem tohoto přehledového článku je shrnutí aktuálních poznatků o tělesném složení u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a zhodnocení jeho souvislosti s výslednými klinickými ukazateli.

## Nové poznatky

Výskyt obezity v populaci pacientů s terminálním selháním ledvin (ESRD) stoupá a její prevalence je při hodnocení přímým měřením tloušťky tukové tkáně vyšší než při použití indexu tělesné hmotnosti (BMI). Vysoká hodnota BMI není spojena s lepším přežitím pacientů s CKD v časných stadiích ani pacientů po transplantaci ledviny, což patrně svědčí o tom, že nadměrné množství tukové tkáně má nejvyšší ochranný účinek u pacientů s nejzávažnějším onemocněním. Přes pozitivní spojitost mezi BMI a přežitím pacientů s ESRD souvisí viscerální tuková tkáň s kalcifikací koronárních tepen a s nežádoucími kardiovaskulárními účinky. U pacientů s CKD je nápadná atrofie svalů, která je patrná dokonce i za současné přítomnosti obezity. Obezita a ubývání svalové hmoty jsou spjaty s horší fyzickou výkonností. Ukazatele malého množství svalové hmoty a malé svalové síly jsou spojeny s vyšší mortalitou. Určitá opatření mohou ovlivnit tělesné složení, ovšem to, zda ovlivní i přežití, nebylo dosud prokázáno.

## Souhrn

Z nedávno zveřejněných studií vyplývá, že vysoká hodnota BMI nepůsobí jako ochrana pro všechny pacienty s CKD a že souvisí se špatnou fyzickou výkonností a s fyzickou věchostí. Viscerální tloušťka je spojena s nežádoucími výslednými kardiovaskulárními ukazateli. U pacientů s ESRD se často vyskytuje sarkopenie, která je spojena s horší fyzickou výkonností a s vyšší mortalitou.

## Klíčová slova

fyzická výkonnost, obezita, sarkopenie, věchost, viscerální tuk

## ÚVOD

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) se často vyskytuje obezita a úbytek svalové hmoty, které zřejmě významně ovlivňují přežití, fyzickou výkonnost a jiné výsledné ukazatele. Index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI), definovaný jako tělesná hmotnost v kilogramech dělená druhou mocninou výšky v metrech, byl poprvé popsán v roce 1832 [1,2], nicméně označení BMI získal až v roce 1972 [3]. BMI je užitečným nástrojem pro screening obezity v obecné populaci a pro hodnocení podvýživy v rozvojových zemích [4]. Spojitost BMI s přežitím bývá popisována křivkou tvaru J nebo U, přičemž u obou hraničních bodů je vyšší mortalita [4].

Stanovení hodnoty BMI u pacientů s CKD prokázalo její významnou spojitost s přežitím [5–8]. Pacienti s nízkým BMI mají vyšší riziko mortality v porovnání s pacienty s BMI ve fyziologickém rozmezí, avšak u pacientů s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD) není, na rozdíl od obecné populace, vysoká hodnota BMI spojena s vyšší mortalitou [5–8]. Nedávno zveřejněné studie odhalily limity BMI v populaci pacientů s CKD a posunuly stávající poznatky nad rámec samotného BMI, směrem k pochopení vlivu tělesného složení na přežití a další významné výsledné ukazatele, včetně fyzické výkonnosti a kvality života. Tento přehledový článek se zabývá pokroky v oblasti určení tělesného složení u pacientů s CKD

a pokroky v chápání souvislostí tělesného složení s výslednými ukazateli.

## BLIŽŠÍ POHLED NA VZTAH MEZI TĚLESNÝM SLOŽENÍM A PŘEŽITÍM

Průměrná hodnota BMI a prevalence obezity v populaci incidentních dialyzovaných pacientů v průběhu posledních 15 let stabilně stoupají (obr. 1 a 2) [9,10]. V roce 2002 trpěla obezitou téměř třetina dospělých incidentních dialyzovaných pacientů [9] a v roce 2009 byla průměrná hodnota BMI nad 29 kg/m<sup>2</sup>, tedy téměř v rozmezí odpovídajícím obezitě [10]. Nové poznatky naznačují, že dokonce i tato ohromující čísla podhodnocují reálnou prevalenci obezity v populaci pacientů s ESRD. Nedávno zveřejněná studie s 284

Division of Nephrology, University of California, San Francisco, Kalifornie, USA

Adresa pro korespondenci: Kirsten L. Johansen, MD, Nephrology Section, Box 111J, San Francisco VA Medical Center, 4150 Clement Street, San Francisco, CA 94121, USA  
E-mail: Kirsten.johansen@ucsf.edu

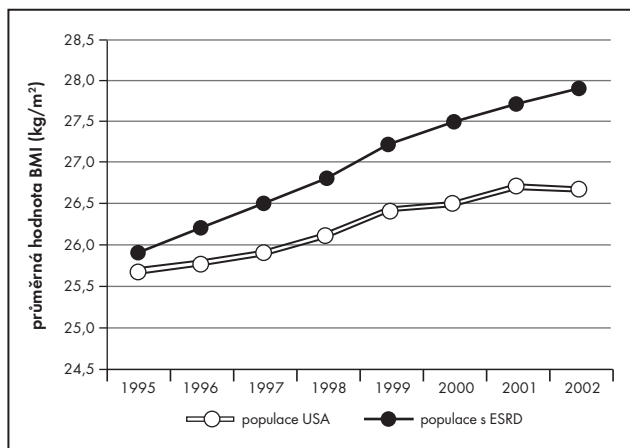
Body composition in chronic kidney disease  
**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2015; 24:268–275  
© 2015 Wolters Kluwer Health, Inc.

## KLÍČOVÉ BODY

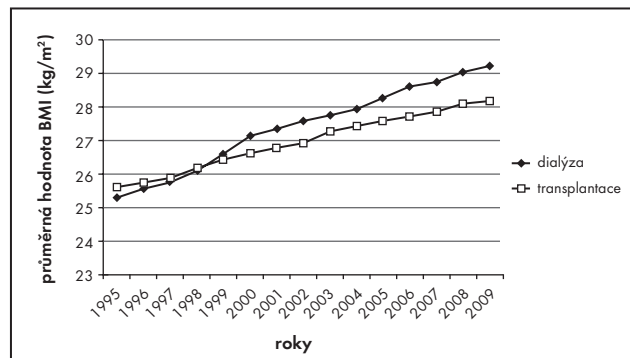
- Vysoká hodnota BMI nepůsobí jako ochrana u všech pacientů s CKD a je spojena se špatnou fyzickou výkonností a s fyzickou věchostí.
- Viscerální tloušťka souvisí s nepříznivými výslednými kardiovaskulárními ukazateli.
- U pacientů s ESRD je běžná sarkopenie, která je spojena s horší fyzickou výkonností a s vyšší mortalitou.

incidentními a 209 prevalentními dialyzovanými pacienty ze Švédska porovnávala prevalenci obezity stanovené na základě hodnoty BMI vyšší než 30 kg/m<sup>2</sup> s prevalencí obezity hodnocené antropometricky [11••]. Přestože obvyklé definici obezity na základě BMI vyhovovalo pouze 9 % incidentních a 10 % prevalentních pacientů, na základě procentuálního zastoupení tělesného tuku bylo obézních až 65 % pacientů z obou skupin. Tyto údaje poukazují na limity BMI z hlediska hodnocení tělesného složení a autoři upozorňují na to, že hodnota BMI překračující 30 kg/m<sup>2</sup> je sice vysoce specifická, avšak pro hodnocení nadměrného množství tělesného tuku málo senzitivní. Autoři navíc poznamenali, že pacienti s BMI vyšším než 30 kg/m<sup>2</sup> (s těžkou obezitou) měli větší svalové a tukové zásoby a při subjektivním globálním hodnocení se jejich stav výživy jevil lepší než u pacientů neobézních. Toto pozorování podporuje názor, že vyšší přežití obézních pacientů s ESRD zřejmě souvisí s ochranným vlivem proti úbytku svalové hmoty v případě akutního onemocnění nebo chronického zánětu.

Studie u rozsáhlé kohorty veteránů s CKD nevyžadujících dialyzační léčbu zkoumala spojitost mezi BMI a výslednými ukazateli v jednotlivých kategoriích podle hodnoty odhadované glomerulární filtrace [12••]. Souhrnně lze říci, že nalezená spojitost byla popsána jako křivka tvaru U, přičemž při nízké i vysoké hodnotě BMI byla vyšší mortalita. Souvislost mezi nízkou hodnotou BMI a vyšší úmrtností byla poměrně stálá napříč jednotlivými kategoriemi odhadované glomerulární filtrace, spojitost vysoké hodnoty BMI s vyšší mortalitou však v pokročilejších stádiích CKD postupně slábla a u pacientů s CKD 4. nebo 5. stadia úplně chyběla.



**OBRÁZEK 1.** Průměrná hodnota BMI u incidentních dialyzovaných pacientů a u obecné populace v letech 1995–2002 ESRD (end-stage renal disease) – terminální selhání ledvin. Převzato se svolením z [9].



**OBRÁZEK 2.** Průměrná hodnota BMI u incidentních dialyzovaných pacientů a u pacientů po transplantaci ledviny v letech 1995–2009

Převzato se svolením z [10].

Možným vysvětlením tohoto zjištění je podle autorů teorie, že vyšší obsah svalové hmoty nebo tělesného tuku vytváří nutriční rezervu, která má ochranný vliv a je dočasně výhodná v podmínkách ohrožení organismu. Lze předpokládat, že tento ochranný vliv je významnější u pacientů s CKD v nejpokročilejším stadiu, kteří jsou nejvíce zatíženi komorbiditami a mají kratší očekávanou délku dožití [12••].

Podle výše uvedeného výkladu bychom očekávali, že obezita bude představovat vyšší riziko pro příjemce transplantované ledviny, kteří tvoří nejzdravější podskupinu pacientů s ESRD. Nedávno zveřejněná studie zkoumala tuto otázku u více než 30 000 příjemců transplantované ledviny s využitím údajů z databáze United Network for Organ Sharing [13•]. U pacientů s morbidní obezitou (BMI 35–40 kg/m<sup>2</sup>) zaznamenali mírně vyšší tříletou mortalitu, která nebyla nezávislá na diabetu a funkční závislosti, jež byly u osob s morbidní obezitou zastoupeny častěji. V metaanalýze věnované této otázce [14•] autoři hodnotili 10 studií, z nichž čtyři měly dostatek numerických údajů pro provedení metaanalýzy. Tři menší studie zahrnuté do metaanalýzy nenalezly spojitost mezi obezitou a vyšší mortalitou, avšak největší studie, poskytující do metaanalýzy 94 % všech pacientů, prokázala významnou spojitost, stejně tak jako samotná metaanalýza. Nadále tedy není zřejmé, zda je obezita spojena s vyšší mortalitou po transplantaci ledviny.

Několik studií poukázalo na to, že z hlediska mortality jsou změny tělesné hmotnosti významnější než prosté měření BMI, přičemž vyšší mortalita je u pacientů s úbytkem hmotnosti nebo tukové tkáně a nižší mortalita u těch, jejichž hmotnost a množství tukové tkáně se zvyšuje [15,16]. Avšak významným nedostatkem těchto observačních studií byla nemožnost odlišit úmyslný a neúmyslný pokles hmotnosti, což vede ke zkreslení výsledků studie zdravotním stavem účastníků, jelikož více nemocní pacienti jsou ve vyšším riziku úbytku hmotnosti. Nedávno zveřejněný článek z rozsáhlé evropské mezinárodní observační studie hodnotil spojitost mezi změnami suché hmotnosti v průběhu šesti měsíců a přežitím [17••]. Úbytek hmotnosti (pokles o > 1 %) a přibývání na hmotnosti (vzestup o > 1 %) byly porovnány se stabilní hmotností (± 1 %). Přestože v celé kohortě byl pokles hmotnosti spojen s vyšší mortalitou a vzestup hmotnosti s nižší mortalitou, souvislost mezi poklesem hmotnosti a mortalitou byla slaběji vyjádřená a u obézních pacientů nebyla statisticky významná (poměr rizik [hazard ratio,

HR]: 1,28; 95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI]: 0,74–2,14). Navíc u obézních pacientů nebyl zaznamenán příznivý vliv zvýšení hmotnosti na přežití (HR: 0,98; 95% CI: 0,59–1,62). Tyto údaje patrně rovněž podporují teorii o uplatnění „nutriční rezervy“ ve vyšším přežití pacientů s ESRD a s vyšším BMI.

## VZTAH MEZI OBEZITOU A FYZICKOU VÝKONNOSTÍ

U mnoha pacientů s ESRD lze zaznamenat vyšší než očekávané množství tuku s ohledem na hodnotu BMI [11<sup>••</sup>], které patrně odráží menší množství svalové hmoty. Tento stav jistě není u dialyzovaných pacientů výjimečný a označuje se jako „sarkopenická obezita“ [18,19]. Stoupající hodnota BMI v populaci dialyzovaných pacientů nevylučuje svalovou atrofii, která může mít ve spojení s vyšším podílem tělesného tuku nepříznivý vliv na fyzickou výkonnost pacientů s ESRD.

Martinson a spol. [20<sup>••</sup>] zkoumali souvislost tělesných rozměrů a tělesného složení s fyzickou výkonností a kvalitou života u prevalentních hemodialyzovaných pacientů. Pomocí magnetické rezonance stanovili u 105 pacientů množství svalové hmoty v oblasti stehna a množství nitrobřišní tukové tkáně a prokázali, že pacienti s vyšším BMI měli vyšší obsah svalové hmoty a vyšší podíl nitrobřišního tuku. Hodnota BMI negativně korelovala se vzdáleností, kterou účastníci ušli v průběhu šesti minut bez korekce na svalovou hmotu a tato závislost byla zřetelnější po korekci na větší množství svaloviny u obézních pacientů. Větší objem tukové tkáně a větší obvod pasu negativně korelovaly s fyzickou výkonností. Naproti tomu větší podíl svalové hmoty byl spojen s lepší výkonností.

Další dvě studie použily podobnou metodu; hodnotily spojitost mezi množstvím tělesného tuku a svalové hmoty, stanoveným bioelektrickou impedanční spektroskopii (BIS), a fyzickou vetčostí [21<sup>•</sup>,22]. Mezi 638 prevalentními hemodialyzovanými pacienty byla vetčnost definována splněním alespoň tří z následujících charakteristik: pokles hmotnosti, vyčerpání, malá fyzická aktivita, slabost a pomalá chůze [21<sup>•</sup>]. Pacienti s vyšším podílem tukové tkáně častěji vykazovali známky vetčnosti a z výše uvedených kritérií častěji splňovali kritérium slabosti a pomalé chůze, zatímco u osob s vyšším podílem svalové hmoty se vetčnost vyskytovala méně. Podobná spojitost byla pozorována i u 80 dobře definovaných účastníků klinické studie [22]. Celkem vzato, výše uvedené studie naznačují, že vyšší hodnota BMI je spojena s vyšším podílem tukové i svalové tkáně, avšak celkový dopad vysokého BMI na fyzickou výkonnost je nepříznivý. Spojitost mezi vyšším podílem tukové tkáně s vyšší pravděpodobností vetčnosti a s horší fyzickou výkonností se jeví být v rozporu s lepším přežitím dialyzovaných pacientů s vyšším BMI; patrně lze usoudit, že tuk není prospěšný obecně nebo že ne každý tuk je dobrý.

## ROZLOŽENÍ TĚLESNÉHO TUKU JE PATRNĚ VÝZNAMNÉ

V obecné populaci je tuková tkáň považována za důležitý orgán s vnitřní sekrecí, produkující prozánětlivé cytokiny, jako jsou interleukin 6, tumor-nekrotizující faktor  $\alpha$  a leptin,

stejně tak i několik málo protizánětlivých cytokinů, např. adiponektin [23,24]. Při ESRD dochází k hromadění leptinu i adiponektinu, ale studie u populace pacientů s ESRD přinesly rozporuplné výsledky ohledně spojitosti mezi adiponektinem a výslednými ukazateli [25–27]. Nedávno zveřejněné údaje potvrzují, že u pacientů léčených hemodialýzou [28] a peritoneální dialýzou [29] lze zaznamenat negativní korelaci mezi množstvím viscerálního tuku a sérovou koncentrací adiponektinu. Kromě toho Zoccali a spol. [28] zaznamenali pozoruhodnou skutečnost, že obvod pasu ovlivňuje vztah mezi sérovou koncentrací leptinu a adiponektinu a kardiovaskulární mortalitou a mortalitou ze všech příčin, a sice v tom smyslu, že závislosti uvedených mortalit u pacientů s větším obvodem pasu jsou shodné s obecnou populací, přičemž u pacientů s menším obvodem pasu je vztah mortalit opačný. Tyto údaje svědčí o tom, že adipokiny uplatňují své účinky, dokud nejsou odrazem přítomnosti proteinové malnutrice, a patrně tak vysvětlují předchozí odlišná pozorování.

V porovnání s podkožní tukovou tkání je viscerální tuková tkáň významněji spjata s komplikacemi obezity, např. s metabolickým syndromem [30]. Několik nedávno zveřejněných studií zkoumalo spojitost mezi množstvím viscerálního tukové tkáně a výslednými ukazateli [31,32<sup>•</sup>,33<sup>••</sup>]. Ve studii, do které bylo zahrnuto 65 pacientů z Brazílie s CKD 3. a 4. stadia [31,32<sup>•</sup>], bylo množství viscerálního a podkožního tukové hmoty vypočteno z výsledků vyšetření břicha pomocí výpočetní tomografie. Vyšší poměr viscerálního tuku k tuku podkožnímu v porovnání s mediánem svědčil pro viscerální obezitu a viscerální obezita souvisela s vyšším skóre kalcifikace koronárních tepen [31] a s vyšším rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod [32<sup>•</sup>]. Prospektivní analýza zahrnující větší počet pacientů potvrdila, že větší množství viscerálního tukové tkáně je spojeno s klinicky významnými koronárními kalcifikacemi, a popsala, že obvod pasu jako ukazatel viscerálního tuku rovněž souvisí s koronárními kalcifikacemi [33<sup>••</sup>]. Tyto údaje poukazují na skutečnost, že u pacientů s ESRD je rozložení tukové hmoty důležitým ukazatelem a že nepříznivé metabolické důsledky nadměrného množství břišního tuku jsou zachovány i přes prokázanou spojitost vyšší hodnoty BMI s lepším přežitím u populace s ESRD.

## PREVALENCE SARKOPENIE

Nehledě na vysokou prevalenci obezity u pacientů s ESRD se v této populaci běžně vyskytuje i proteinová malnutrice [34] a úbytek svalové hmoty [35]. Sarkopenie byla původně definována jako úbytek svalové hmoty spojený s věkem [36,37]. Přednedávnm však Evropská pracovní skupina pro sarkopenii u starších lidí (European Working Group on Sarcopenia in Older People) doporučila v diagnostice sarkopenie hodnotit jak nízký podíl svalové hmoty, tak malou svalovou funkčnost (sílu nebo výkonnost). Důvodem pro toto doporučení je přesvědčení, že svalová síla nezávisí pouze na množství svalové hmoty [38]. Nedávno zveřejněné studie zkoumaly prevalenci sarkopenie u pacientů s CKD na základě definovaných hranic [39–42,43<sup>•</sup>] (tab. 1). Jedna průřezová studie prokázala vyšší prevalenci sarkopenie při nižší hodnotě odhadované glomerulární filtrace u účastníků průzkumu National Health and Nutrition Examination Survey

TABULKA 1. Souhrn nedávno zveřejněných článků o prevalenci sarkopenie

Odkaz	Populace <sup>a</sup>	Metoda měření	Hranice	Prevalence (%)
Foley a spol. [39]	13 770 dospělých účastníků průzkumu NHANES z USA; 45,8 % ve věku 20–39 let	jednofrekvenční BIA	index kosterní hmoty k celkové tělesné hmotě (%) < 2 SD pod hodnotami u mladých dospělých	4,5
	8 923 osob s eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			3,8
	4 338 osob s eGFR 60–89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			5,3
	509 osob s eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			9,4
Kim a spol. [40]	95 hemodialyzovaných pacientů z Koreje; věk 63,9 ± 10 let; 57,2 % žen	bioelektrická impedanční spektroskopie	index netukové tkáňové hmoty k tělesnému povrchu (kg/m <sup>2</sup> ) ≤ 2 SD pod průměrnými hodnotami podle pohlaví u mladých osob + síla stisku ruky < 30 kg u mužů nebo < 20 kg u žen	33,7
Rosenberger a spol. [41]	748 hemodialyzovaných pacientů ze Slovenské republiky; věk 63 (54–73) let; 46 % žen	bioelektrická impedanční spektroskopie	index netukové tkáně k druhé mocnině výšky (kg/m <sup>2</sup> ) < 10 % fyziologické hodnoty	42,5
Kang a spol. [42]	534 pacientů z Koreje léčených CAPD; 53,2 ± 14,1 let; 46,4 % žen	DEXA	index kosterního svalstva končetin k druhé mocnině výšky (kg/m <sup>2</sup> ) ≤ 2 SD pod průměrné hodnoty podle pohlaví v mladých referenčních skupinách.	43 <sup>b</sup>
Isoyama a spol. [43 *]	330 incidentních dialyzovaných pacientů ze Švédska; věk 53 ± 13 let; 38 % žen	DEXA	index kosterního svalstva končetin k druhé mocnině výšky (kg/m <sup>2</sup> ) ≤ 2 SD pod průměrnými hodnotami podle pohlaví v referenční skupině mladých + síla stisku ruky < 30 kg u mužů nebo < 20 kg u žen	20
Lamarca a spol. [44 **]	102 hemodialyzovaných pacientů z Brazílie; 70,7 ± 7 let; 26,5 % žen	jednofrekvenční BIA	LBMI k druhé mocnině výšky (kg/m <sup>2</sup> ) < 20. percentil podle průzkumu NHANES + slabý stisk ruky	51
		jednofrekvenční BIA	LBMI < 2 SD pod průměrnými hodnotami u mladých dospělých z průzkumu NHANES + slabý stisk ruky	13,7
	49 hemodialyzovaných pacientů	DEXA	ALMI k druhé mocnině výšky (kg/m <sup>2</sup> ) ≤ 20. percentil podle průzkumu NHANES + slabý stisk ruky	73,5
	49 hemodialyzovaných pacientů	DEXA	ALMI < 2 SD pod průměrnými hodnotami u mladých osob z průzkumu NHANES + slabý stisk ruky	32,7
	102 hemodialyzovaných pacientů	tloušťka kožní řasy	LBMI < 20. percentil u mladých osob	44,1
	102 hemodialyzovaných pacientů	tloušťka kožní řasy	LBMI < 2 SD pod průměrnými hodnotami u mladých osob	3,9
	102 hemodialyzovaných pacientů	MAMC	MAMC < 90 % standardních hodnot + slabý stisk ruky	34,7

ALMI (appendicular lean mass indexed) – index kosterní svalové (netukové) hmoty; BIA – bioelektrická impedanční analýza; CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) – kontinuální ambulantní peritoneální dialýza; DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) – duální rentgenová absorpciometrie; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – odhadovaná glomerulární filtrace; LBMI (lean body mass indexed) – index svalové (netukové) hmoty; MAMC (midarm muscle circumference) – obvod svaloviny ve střední části paže; NHANES – průzkum National Health and Nutrition Examination Survey

<sup>a</sup>Věk je uveden jako průměr ± směrodatná odchylka (standard deviation, SD) nebo medián (25., 75. percentil) v závislosti na údajích z původní publikace.

<sup>b</sup>Vypočteno na základě informací z původního článku, jelikož hodnota v procentech nebyla uvedena.

III [39], z čehož lze usuzovat, že s poklesem funkcí ledvin dochází k prohloubení úbytku svalové hmoty.

V souladu s tímto předpokladem mnoho mezinárodních studií v uplynulém roce zaznamenalo u pacientů s ESRD prevalenci sarkopenie nebo úbytku svalové hmoty v rozsahu od 20 do 44 % [40–42,43\*] (viz tab. 1). Všechny tyto studie hodnotily množství svalové hmoty pomocí indexu vztaženého k tělesným rozměrům a použily definované hranice pro malé množství svalové hmoty založené na normách s rozlišením pohlaví. Všechny studie popsaly vyšší prevalenci sarkopenie, než jaká je typicky přítomná u pacientů s CKD časnějšího stadia nebo u zdravé populace. Mezi jednotlivými kohortami však byly významné rozdíly. Některé rozdíly v zaznamenané prevalenci sarkopenie jsou patrně zapříčiněny odlišnostmi v populacích pacientů, jako jsou země původu, věkové rozmezí, léčba hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou a trvání dialýzy. Významným faktorem mohou být rovněž metodologické odlišnosti a pochopení vlivu použitých metodologických postupů na zjištěnou prevalenci je důležité z hlediska možnosti porovnání napříč jednotlivými populacemi a z hlediska zhodnocení možného vlivu sarkopenie na výsledné ukazatele. K tomuto účelu se Lamarca a spol. [44\*\*] rozhodli vyhodnotit rozdíly v prevalenci sarkopenie na základě použití odlišných definic. Hodnotili 102 brazilských hemodialyzovaných pacientů z hlediska sarkopenie s použitím kritérií pro malé množství svalové hmoty na základě duální rentgenové absorpciometrie (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA), bioelektrické impedanční analýzy, tloušťky kožní řasy a obvodu svaloviny ve střední části paže [44\*\*]. Osmdesát pět procent pacientů bylo slabých a prevalence sarkopenie kolísala od 4 do 63 %, v závislosti na metodě a kritické hraniční hodnotě určující malé množství svalové hmoty (viz tab. 1).

## SPOJITOST SVALOVÝCH INDIKÁTORŮ S VÝSLEDNÝMI UKAZATELI

Isoyama a spol. [43\*] zkoumali souvislost mezi malým množstvím svalové hmoty a svalovou silou a mortalitou u 330 švédských pacientů zahajujících dialýzu. Malé množství svalové hmoty (na základě měření kosterního svalstva končetin pomocí DEXA, hodnocené v indexu k druhé mocnině výšky) i svalová slabost byly jednotlivě spojeny s vyšší mortalitou, avšak při společném hodnocení v rámci jedné analýzy byla spojitost s mortalitou silnější u svalové slabosti (HR: 1,79; 95% CI: 1,09–2,94;  $p = 0,02$ ) než u malého množství svalové hmoty (HR: 1,17; 95% CI: 0,73–1,87;  $p = 0,51$ ). Tato zjištění poukazují na vztah mezi množstvím svalové hmoty a přežitím u pacientů léčených hemodialýzou a upozorňují na případnou nezávislou spoluúčast jiných faktorů souvisejících s fyzickou silou a výkonností, zahrnujících např. neutrální aktivaci nebo svalovou strukturu [45].

Nedávno zveřejněná studie Wilsona a spol. [46] předložila nové důkazy o tom, že kvalita svalstva je zřejmě stejně důležitá nebo dokonce důležitější než množství svalové hmoty. Autoři u účastníků studie Chronic Renal Insufficiency Cohort Study hodnotili vylučování kreatininu za 24 hodin a množství beztukové tělesné hmoty (fat-free mass, FFM), stanovené pomocí jednofrekvenční bioelektrické impedanční analýzy, a jako ukazatele svalové hmoty použili svalovou hmotu končetin (appendicular lean mass, ALM),

stanovenou pomocí DEXA jako zlatého standardu [46]. Popsali významnější korelaci mezi FFM a ALM ( $\rho = 0,91$ ) než mezi vylučováním kreatininu močí a FFM ( $\rho = 0,50$ ) nebo ALM ( $\rho = 0,47$ ). Avšak FFM nebyla spojena s mortalitou, zatímco vyšší vylučování kreatininu močí (urinary creatinine, UCr) vyjádřené v indexu na výšku bylo spojeno s nižší mortalitou (HR vylučování UCr vztaženého na výšku vyšší o 1 SD: 0,93; 95% CI: 0,72–0,97). Na základě pozorování, že UCr a poměr UCr/FFM byly nižší u pacientů s nižší glomerulární filtrací, zvažovali autoři možnost, že UCr a poměr UCr/FFM odráží jak kvalitu svaloviny, tak množství svalové hmoty.

## LZE OVLIVNIT ÚBYTEK SVALOVÉ HMOTY NEBO PŘEMÍRU TĚLESNÉHO TUKU?

Postupy směřující k zachování množství svalové hmoty a její funkčnosti nebo ke snížení přebytečného tělesného tuku, především viscerálního, mohou být pro populaci pacientů s CKD velice přínosné. Nedávno zveřejněné údaje z observačních studií prokazují spojitost mezi vyšší fyzickou aktivitou a větším množstvím svalové hmoty u dialyzovaných pacientů [21\*,47]. Tato pozorování svědčí o možném příznivém vlivu tělesného cvičení. Několik nedávno provedených studií o odporovém tréninku v průběhu dialyzační léčby [48–50] jednotně popsalo zvýšení množství svalové hmoty a svalové síly nebo fyzické výkonnosti, a to v souladu s předchozími studiemi vycházejícími z podobných postupů [51–53].

Nedávno zveřejněná randomizovaná kontrolovaná studie (RKS) porovnávala účinek 12týdenního aerobního tréninkového cvičení ve fitness centru na tělesné složení a fyzickou výkonnost u 27 mužů s CKD 3. nebo 4. stadia [54\*\*]. V obou cvičících skupinách byl zaznamenán pokles množství viscerálního tuku měřeného vyšetřením břicha pomocí výpočetní tomografie v porovnání s kontrolní skupinou. Navíc jedinci v obou cvičících skupinách zlepšili svou výkonnost v testu sed–stoj a osoby ve skupině cvičící ve fitness centru zvýšily objem svalové hmoty v nohou. Aerobní cvičení se tak jeví jako slibný přístup ke snížení objemu viscerálního tuku a také ke zvýšení množství svalové hmoty a k zlepšení fyzické kondice. V současné době probíhá RKS zkoumající jízdu na kole v průběhu dialyzační léčby a její vliv na proteinovou malnutrici [55].

Při zvyšování objemu svalové hmoty a snižování objemu tělesného tuku u pacientů s ESRD byly prokázány jako účinné vyšší než fyziologické dávky androgenů [51,56,57]. Studie nedávno prokázaly přímou korelaci mezi sérovou koncentrací celkového testosteronu a svalovou hmotou u mužů léčených hemodialýzou [58,59] nebo s CKD v časnějších stadiích [60]. Tyto údaje svědčí o tom, že vliv na množství svalové hmoty mohou mít i rozdíly v koncentraci testosteronu v rámci fyziologického rozmezí. Jedna RKS nedávno hodnotila účinky perorálně podávaného androgenu oxymetholonu u mužů a žen léčených hemodialýzou [61\*\*]. Byly zjištěny anabolické účinky s patrným zvýšením FFM a síly stisku ruky, avšak problémem byla jaterní toxicita, projevující se přechodným zvýšením sérových koncentrací aspartátamino-transferázy a alaninaminotransferázy. Pro další studie hodnotící dlouhodobou bezpečnost a anabolické účinky těchto látek se proto zdají být vhodnější volbou intramuskulárně nebo transdermálně aplikované androgeny.

Aby bylo možné vyhodnotit, zda zavedení určitých postupů zaměřených na změnu tělesného složení, včetně úmyslného hubnutí u obézních pacientů, povede k dlouhodobému zlepšení kvality života, fyzické funkce a přežití, je třeba provést další studie.

## ZÁVĚR

U pacientů s CKD je tělesné složení často určitým způsobem modifikováno, přičemž přítomnost obezity a úbytku svalové hmoty jsou běžné jevy, občas se vyskytující současně. Hodnota BMI neodráží věrně celkové množství tuku a neodlišuje podíl viscerálního tuku, jenž je spojen s nepříznivými výslednými ukazateli, od podkožního tuku, který může působit jako ochrana proti chřadnutí a katabolismu v podmínkách ESRD, především pak v přítomnosti přidruženého onemocnění. Tělesné cvičení a anabolické steroidy patrně příznivě ovlivňují tělesné složení a fyzickou výkonnost, ale chybějí údaje z dlouhodobého sledování.

## Prohlášení

Žádné.

## Finanční podpora a sponzorství

K. L. Johansen je podporována grantem DK085153 z National Institutes of Health / National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. C. Lee byla podpořena spolkem pro nefrologický výzkum z Department of Veterans Affairs.

## Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

## ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

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

- = významné,
  - = mimořádně významné.
1. Eknoyan G, Adolphe Quetelet (1796–1874): the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:47–51.
  2. Carrero JJ. Misclassification of obesity in CKD: appearances are deceptive. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:2025–2027.
  3. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, et al. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972; 25:329–343.
  4. WHO Expert Committee on Physical Status. WHO Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. Contract No.: WHO technical report series 854.
  5. Kopple JD, Zhu X, Lwe NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56:1136–1148.
  6. Johansen KL, Young B, Kaysen GA, Chertow GM. Association of body size with outcomes among patients beginning dialysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:324–332.
  7. Leavey S, Strawderman R, Jones C, et al. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:997–1006.
  8. Port F, Ashby V, Dhingra R, et al. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1061–1066.
  9. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1453–1459.
  10. Johansen KL. Obesity and body composition for transplant wait-list candidacy: challenging or maintaining the BMI limits? *J Renal Nutr* 2013; 23:207–209.
  11. Gracia-Igual C, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28 (Suppl 4):iv175–iv181.

- Studie porovnávala prevalenci obezity hodnocené na základě hodnoty BMI vyšší než 30 kg/m<sup>2</sup> s prevalencí obezity hodnocené na základě procentuálního zastoupení tělesného tuku, měřeno bioelektrickou impedancí. Autoři popsali, že mnohem více pacientů splnilo kritéria obezity hodnocené na základě množství tělesného tuku než na základě BMI. Toto pozorování svědčí o tom, že přemíra tukové hmoty je častější, než vyplývá z hodnoty BMI, a zdůrazňuje skutečnost, že objem svalové hmoty je u dialyzovaných pacientů nižší, než by se očekávalo na základě hodnoty BMI.
- 12. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, et al. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:2088–2096.
- Studie zkoumala spojitost mezi BMI a výslednými ukazateli ve velmi rozsáhlé kohortě amerických veteránů a popsala, že vysoká hodnota BMI je spojena s vyšší mortalitou u pacientů s CKD stadií 3A a 3B, ne však u pacientů s CKD 4. a 5. stadia. Zjevně zmírnění nepříznivého dopadu obezity při progresujícím CKD podporuje teorii, že vysoká hodnota BMI je ochráněná v podmínkách přidružených onemocnění a zánětů.
- 13. Pieloch D, Dombrowskiy V, Osband AJ, et al. Morbid obesity is not an independent predictor of graft failure or patient mortality after kidney transplantation. *J Renal Nutr* 2014; 24:50–57.
- Studie zahrnující více než 30 000 pacientů po transplantaci ledviny v USA, která zaznamenala, že obezita u těchto pacientů není spojena s vyšší mortalitou ze všech příčin, nezávisle na diabetu a funkční závislosti.
- 14. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, et al. Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014; 40:315–324.
- Metaanalýza hodnotící spojitost mezi BMI a přežitím po transplantaci ledviny ukazuje, že vyšší hodnota BMI byla spojena s vyšší mortalitou po transplantaci.
- 15. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2011; 11:725–736.
- 16. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Wu DY, et al. Associations of body fat and its changes over time with quality of life and prospective mortality in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:202–210.
- 17. Cabezas-Rodriguez O, Carrero JJ, Zoccali C, et al. Influence of body mass index on the association of weight changes with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1725–1733.
- Studie, která jako první hodnotila vliv BMI na spojitost mezi změnami hmotnosti a přežitím. Výsledky naznačují, že v přítomnosti obezity nemá pokles hmotnosti nepříznivé důsledky a vzestup hmotnosti nemá ochranný vliv. Studie disponuje významnou výhodou oproti jiným observačním studiím, které nezohlednily výchozí hodnotu BMI a naopak popsaly, že úbytek hmotnosti je spojen s vyšší mortalitou.
- 18. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, et al. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18:388–395.
- 19. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11:693–700.
- 20. Martinson M, Ikizler TA, Morrell G, et al. Associations of body size and body composition with functional ability and quality of life in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1082–1090.
- Studie kromě hodnocení BMI zkoumala samostatně spojitost množství tělesného tuku a svaloviny s funkčními schopnostmi a kvalitou života hemodialyzovaných pacientů. Vysoká hodnota BMI byla spojena s horší výkonností; tato souvislost byla založena na spojení většího množství tělesného tuku s horší výkonností a byla zřejmá přes spojitost většího množství svalové hmoty s lepší výkonností.
- 21. Johansen KL, Dalrymple LS, Delgado C, et al. Association between body composition and frailty among prevalent hemodialysis patients: a US Renal Data System special study. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:381–389.
- Ve studii bylo popsáno, že větší množství tělesného tuku a menší množství svalové hmoty bylo spojeno s vyšší pravděpodobností větchosti v poměrně rozsáhlé kohortě prevalentních hemodialyzovaných pacientů.
- 22. Delgado C, Doyle JW, Johansen KL. Association of frailty with body composition among patients on hemodialysis. *J Renal Nutr* 2013; 23:356–362.
- 23. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol* 2013; 33:2–13.
- 24. Ronti T, Lupatelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006; 64:355–365.
- 25. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:134–141.
- 26. Ohashi N, Kato A, Misaki T, et al. Association of serum adiponectin levels with all-cause mortality in hemodialysis patients. *Intern Med* 2008; 47:485–491.
- 27. El-Shafey EM, Shalan M. Plasma adiponectin levels for prediction of cardiovascular risk among hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2014; 18:185–192.
- 28. Zoccali C, Postorino M, Marino C, et al. Waist circumference modifies the relationship between the adipose tissue cytokines leptin and adiponectin and all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *J Intern Med* 2011; 269:172–181.

29. Bazanelli AP, Kamimura MA, Canziani MEF, et al. Waist circumference as a predictor of adiponectin levels in peritoneal dialysis patients: a 12-month follow-up study. *Perit Dial Int* 2013; 33:182–188.
30. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med* 2005; 165:777–783.
31. Aouki C, Cuppari L, Kamimura MA, Canziani MEF. Increased visceral adiposity is associated with coronary artery calcification in male patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67:610–614.
32. Kamimura MA, Carrero JJ, Canziani MEF, et al. Visceral obesity assessed by computed tomography predicts cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23:891–897.
- Studie prokázala spíše spojitost mezi množstvím viscerální tukové tkáně a kardiovaskulárními příhodami než s rizikovými faktory nebo zástupnými ukazateli kardiovaskulárního rizika.
33. Cordeiro AC, Qureshi AR, Lindholm B, et al. Visceral fat and coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013; (28 Suppl 4):iv152–iv159.
- Studie ukázala, že viscerální tuková tkáň byla spojena s rizikem klinicky významné kalcifikace koronárních tepen u 232 pacientů s CKD 3.–5. stadia neléčených dialýzou. Důležitým poznatkem bylo, že obvod pasu rovněž souvisel s kalcifikací koronárních tepen, což vypovídá o tom, že obvod pasu je logickým zástupným ukazatelem objemu viscerální tukové tkáně u pacientů s CKD.
34. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73:391–398.
35. Johansen KL, Shubert T, Doyle J, et al. Muscle atrophy in patients receiving hemodialysis: effects on muscle strength, muscle quality, and physical function. *Kidney Int* 2003; 63:291–297.
36. International Working Group on Sarcopenia. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12:249–256.
37. Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr* 1993; 123 (2 Suppl):465–468.
38. Cruz-Jentof AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39:412–423.
39. Foley RN, Wang C, Ishani A, et al. Kidney function and sarcopenia in the United States general population: NHANES II. *Am J Nephrol* 2007; 27:279–286.
40. Kim JK, Choi SR, Choi MJ, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease. *Clin Nutr* 2014; 33:64–68.
41. Rosenberger J, Kissova V, Majernikova M, et al. Body composition monitor assessing malnutrition in the hemodialysis population independently predicts mortality. *J Renal Nutr* 2014; 24:172–176.
42. Kang SH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Limb/trunk lean mass ratio as a risk factor for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Renal Nutr* 2013; 23:315–323.
43. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1720–1728.
- Studie zkoumala nezávislou spojitost mezi svalovou hmotou a svalovou silou s přežitím u hemodialyzovaných pacientů a popsala, že obojí je spojeno s přežitím, ale spojitost svalové síly je silnější v případě, že je hodnoceno společně se svalovou hmotou.
44. Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JC, et al. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients: the impact of different diagnostic criteria. *J Nutr Health Aging* 2014; 18:710–717.
- Studie pečlivě zaznamenala výskyt sarkopenie v kohortě hemodialyzovaných pacientů s použitím svalové slabosti v kombinaci s několika navzájemnými měřeními svědčícími pro pokles svalové hmoty a prokázala vysokou, ale mimořádně proměnlivou prevalenci sarkopenie, závislou na její definici. Studie zdůrazňuje význam jasného a konzistentního definování toho, zda je prevalence sarkopenie porovnáována napříč populacemi, a význam definice hodnocené klinické významnosti.
45. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:337–351.
46. Wilson FP, Xie D, Anderson AH, et al. Urinary creatinine excretion, bioelectrical impedance analysis, and clinical outcomes in patients with CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:2095–2103.
47. Morishita Y, Kubo K, Miki A, et al. Positive association of vigorous and moderate physical activity volumes with skeletal muscle mass but not bone density or metabolism markers in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2014; 46:633–639.
48. Mihaescu A, Avram C, Bob F, et al. Benefits of exercise training during hemodialysis sessions: a prospective cohort study. *Nephron Clin Pract* 2013; 124:72–78.
49. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, et al. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels in hemodialysis patients. *Horm Metab Res* 2013; 45:900–904.
50. Kirkman DL, Mullins P, Junglee NA, et al. Anabolic exercise in haemodialysis patients: a randomised controlled pilot study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5:199–207.
51. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, et al. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2307–2314.
52. Segura-Orti E, Kouidi E, Lison JF. Effect of resistance exercise during hemodialysis on physical function and quality of life: randomized controlled trial. *Clin Nephrol* 2009; 71:527–537.
53. Cheema B, Abas H, Smith B, et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): a randomized controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1594–1601.
54. Baria F, Kamimura MA, Aoike DT, et al. Randomized controlled trial to evaluate the impact of aerobic exercise on visceral fat in overweight kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:857–864.
- První RKS specificky hodnotící účinek tělesného cvičení na množství viscerálního tuku u dialyzovaných pacientů. Cvičení vedlo ke snížení objemu viscerálního tuku, svědčícímu o jeho možném vlivu na pokles výskytu kardiovaskulárních příhod nebo na zlepšení přežití v této populaci.
55. Magnard J, Deschamps T, Cornu C, et al. Effects of a six-month intradialytic physical ACTivity program and adequate NUTritional support on protein-energy wasting, physical functioning and quality of life in chronic hemodialysis patients: ACTINUT study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Nephrol* 2013; 14:259.
56. Johansen KL, Mulligan K, Schambelan M. Anabolic effects of nandrolone decanoate in patients receiving dialysis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:1275–1281.
57. Macdonald JH, Marcora SM, Jibani MM, et al. Nandrolone decanoate as anabolic therapy in chronic kidney disease: a randomized phase II dose-finding study. *Nephron Clin Pract* 2007; 106:c125–c135.
58. Bello AK, Stenvinkel P, Lin M, et al. Serum testosterone levels and clinical outcomes in male hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:268–275.
59. Kojo G, Yoshida T, Ohkawa S, et al. Association of serum total testosterone concentration with skeletal muscle mass in men under hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2014; 46:985–991.
60. Cigarran S, Pousa M, Castro MJ, et al. Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass in men with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013; 23:e89–e95.
61. Supasyndh O, Satirapoj B, Aramwit P, et al. Effect of oral anabolic steroid on muscle strength and muscle growth in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:271–279.
- RKS hodnotící účinek perorálně podávaného androgenu na množství svalové hmoty a svalovou sílu. Studie potvrdila anabolický účinek androgenů, ale vznesla obavy ohledně jejich jaterní toxicity, vedoucí k důraznému doporučení, aby se ve studiích s androgeny v této populaci nepoužívaly perorální přípravky.

# Těhotenství u žen s pokročilým chronickým onemocněním ledvin a s terminálním selháním ledvin

Ahd Alkhunaizi<sup>a</sup>, Nir Melamed<sup>b</sup> a Michelle A. Hladunewich<sup>a,b</sup>

## Účel přehledu

Tento článek shrnuje dostupnou literaturu na téma výskyt, výsledné ukazatele a léčba těhotných s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD) a terminálním selháním ledvin (ESRD) vyžadujících náhradu funkce ledvin.

## Nové poznatky

Pokročilé CKD a ESRD mohou u těhotných závažně zhoršovat výsledné ukazatele u matky i plodu, ačkoli se tyto v posledních letech zlepšily, pravděpodobně v důsledku uplatňování intenzifikovaných dialyzačních režimů. Intenzivnější dialýza umožňuje šetrné odstranění tekutin, solutů a uremických toxinů, což teoreticky vede u těhotných pacientek k téměř fyziologické funkci ledvin, ke zlepšení průtoku krve placentou a vytvoření příznivějšího prostředí pro růst a vývoj plodu. Vzhledem k tomu, že léčba těchto žen je komplexní, měla by být mezi specializovaným porodnickým týmem a nefrology velmi úzká spolupráce.

## Souhrn

Těhotenství při léčbě dialýzou se stává reálnou volbou pro ženy s pokročilým CKD a ESRD, které nemají bezprostřední přístup k transplantaci.

## Klíčová slova

dialýza, chronické onemocnění ledvin, těhotenství, terminální selhání ledvin

## ÚVOD

Těhotenství se stává stále větší výzvou pro mladé ženy s progredujícím chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD). Možné nepříznivé výsledné ukazatele zahrnují progresi přítomné renální dysfunkce, zhoršení proteinurie a hypertenze, stejně jako nepříznivou prognózu pro plod, zahrnující nitroděložní růstovou retardaci a předčasný porod. Je známo, že tato rizika rostou se stupněm renální insuficience a dále se zvyšují se současně přítomnou hypertenzí a proteinurií [1]. Proto může těhotenství mladých žen s pokročilou renální insuficiencí (CKD 4. a 5. stadia) jako takové vést k významnému snížení kvality života matky i plodu.

Kromě toho je pokročilé CKD velmi účinným způsobem antikoncepce. Při selhávání ledvin dochází u mladých žen k celé řadě hormonálních změn, které snižují plodnost [2]. Většina dialyzovaných žen trpí amenoreou a u těch, u kterých jsou menstruační cykly zachovány, jsou tyto cykly obvykle anovulační. U nemocných s CKD se také velmi často vyskytují sexuální dysfunkce, primárně z důvodu sníženého zájmu o sexuální aktivitu, pravděpodobně v důsledku kumulativního vlivu deprese, únavy, nežádoucích účinků léčby a změněné představy o vlastním těle – tedy faktorů zcela běžných u nemocných s terminálním selháním ledvin (end-stage renal disease, ESRD) [3–5]. Proto tedy mladé ženy, u nichž se v průběhu reprodukčního období vyvine ESRD, často ztrácejí možnost mít vlastní dítě, pokud bezprostředně nepodstoupí transplantaci, neboť transplantace je stále nejvhodnější metodou volby pro nemocné s ESRD,

včetně podskupiny žen zvažujících těhotenství. V porovnání s dialyzovanými ženami se u žen po transplantaci obnovuje plodnost a vyskytuje se u nich více úspěšných těhotenství s menším počtem komplikací [6,7]. Limitující však bývá dlouhá doba na čekací listině pro transplantaci, zvláště u mladých žen s omezenou délkou reprodukčního období, která ženám znemožňuje mít vlastní dítě.

Dialýza proto zůstává nejdostupnější metodou náhrady funkce ledvin, avšak publikací zabývajících se těhotenstvím dialyzovaných žen je velmi málo a péče o tyto těhotné pacientky je dlouhodobě považována za velkou výzvu. V poslední době se ukazuje, že intenzivní hemodialýza zlepšuje plodnost a těhotenskou prognózu a může představovat léčebnou strategii pro mladé ženy s pokročilým CKD a ESRD. V tomto článku shrnujeme incidenci těhotenství a výsledné ukazatele u dialyzovaných těhotných žen, přičemž zahrnujeme i vlastní zkušenosti a doporučení pro léčbu této rizikové skupiny mladých žen. Nakonec

<sup>a</sup> Division of Nephrology, Department of Medicine, a <sup>b</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Sunnybrook Health Sciences Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Kanada

Adresa pro korespondenci: Michelle A. Hladunewich, MD, BSc, MSc, FRCP, Sunnybrook Health Sciences Centre A139 2075 Bayview Avenue, Toronto, ON M4N 3M5, Canada  
E-mail: michelle.hladunewich@sunnybrook.ca

Pregnancy in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease

*Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24:252–259

© 2015 Wolters Kluwer Health, Inc.

**KLÍČOVÉ BODY**

- Těhotenství žen s pokročilou renální insuficiencí může vést k významnému zhoršení výsledných ukazatelů u matky i plodu.
- Péče o těhotné s pokročilou renální insuficiencí vyžaduje spolupráci mezi nefrology a specializovaným porodnickým týmem.
- Reziduální funkce ledvin vede k vyšší míře přežití novorozenců.
- Nové údaje poskytují důkazy o tom, že intenzifikovaná dialýza u těhotných žen s ESRD zlepšuje objemový a uremický stav matky, což má příznivý vliv na porod a gestační věk, stejně jako na růst a vývoj plodu.
- Dialyzační režim by měl být individuálně upravován podle reziduální funkce ledvin, aby se zabránilo potenciálně zatěžující dlouhé dialyzační době.

se zabýváme potenciálními problémy, které vyžadují pokračující multicentrickou spolupráci k lepšímu pochopení rizik a léčebných strategií.

## **INCIDENCE TĚHOTENSTVÍ U ŽEN S POKROČILÝM CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN A TERMINÁLNÍM SELHÁNÍM LEDVIN**

S ohledem na sníženou plodnost a zvýšený výskyt sexuálních dysfunkcí, které progredují u mladých žen se stupněm selhávání ledvin, nepřekvapuje, že incidence těhotenství je v této skupině nízká. Neexistují populační registry, které by byly schopné postihnout incidenci těhotenství u mladých žen s pokročilým CKD, a bylo by velmi obtížné vyhodnotit v této populaci plodnost při absenci prospektivně sledované kohorty. U dialyzovaných žen s ESRD jsou údaje o otěhotnění získávány z registru a jsou často neúplné. Navíc vzhledem k nepravidlostem menstruačního cyklu obvyklým v této populaci není snadné diagnostikovat těhotenství a časné potraty mohou velmi pravděpodobně zůstat nediodagnostikované. I bez ohledu na tyto skutečnosti je těhotenství nápadně méně časté v porovnání s věkově odpovídající obecnou populací, která prodělala transplantaci [8\*], s doloženou incidencí v rozmezí od méně než 1 % až po přibližně 7 % [9–14].

Existují údaje, které naznačují, že se počty těhotenství časem zvyšují, což možná souvisí se širokým používáním látek stimulujících erytropoezu a intenzivnějších hemodialyzačních režimů v posledních desetiletích. Během čtyřleté doby sledování (1992–1995) otěhotnělo mírně více hemodialyzovaných žen (2,4 %) [12] v porovnání se staršími údaji ze stejné skupiny, kde v průběhu dvouletého období (1990–1992) otěhotnělo pouze 1,5 % žen [13]. Obdobné údaje o všech těhotenstvích, ke kterým došlo u dialyzovaných pacientek v rozmezí let 1966–2008, publikoval registr ANZDATA (australský a novozélandský dialyzační a transplantační registr) – do roku 1976 nebyla hlášena žádná těhotenství, s následným pomalým nárůstem počtu těhotenství na 0,54 těhotenství na 1 000 osoboroků v letech 1976–1985, na 0,67 v letech 1986–1995 až na 3,3 v letech 1996–2008 [8\*]. Nepřekvapuje, že těhotenství byla nejčastější ve věkové skupině 25–29 let

(5,61 těhotenství na 1 000 osoboroků) a také že k nim s vyšší pravděpodobností došlo u žen, u nichž byla příčinou ESRD glomerulonefritida, než u žen, u nichž byla příčina ESRD jiná, zvláště diabetes (2,67, resp. 1,87 a 0,88 těhotenství na 1 000 osoboroků). Ovšem naše vlastní údaje ukazují nejvyšší hlášené počty otěhotnění (přibližně 15–20 %), neboť na našem pracovišti zvyšujeme clearance intenzivnější noční dialýzou [15,16\*]. Většina těchto žen byla předtím léčena klasickou hemodialýzou, avšak žádná z nich neotěhotněla, což naznačuje, že plodnost lze zlepšit pomocí intenzivnější clearance.

Ačkoli příslušné údaje byly shromažďovány systematicky v několika studiích, zdá se, že potenciál otěhotnění je při léčbě peritoneální dialýzou významně nižší než při hemodialýze. V dialyzačním registru USA, který zahrnoval údaje z 930 dialyzačních center týkajících se 1 699 žen ve fertilním věku léčených peritoneální dialýzou, dosáhla četnost těhotenství pouze 1,1 % [12]. Obdobné údaje z registru ANZDATA hovoří o celkovém počtu 1,06 těhotenství na 1 000 osoboroků u žen léčených peritoneální dialýzou v porovnání s 2,54 těhotenstvími na 1 000 osoboroků u žen léčených hemodialýzou [8\*]. Příčiny snížené plodnosti u pacientek s ESRD zahrnují kromě výše zmíněných hormonálních a funkčních změn podle spekulací expertů v této oblasti další příčiny snížené četnosti otěhotnění u žen léčených peritoneální dialýzou, včetně vlivu velkého objemu hypertonického roztoku v intraperitoneálním prostoru, který může interferovat s transportem vajíčka z ovarií do vejcovodů či může vést k porušené nidaci [17,18].

## **VÝSLEDNÉ UKAZATELE TĚHOTENSTVÍ U ŽEN S POKROČILÝM CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN A TERMINÁLNÍM SELHÁNÍM LEDVIN**

Informace o výsledných ukazatelích těhotenství u pacientek léčených náhradou funkce ledvin pocházejí historicky z kazuistik a malých sérií případů z jednotlivých pracovišť. V poslední době byly publikovány údaje z větších registrů, pokrývajících několik desetiletí. Nicméně stále máme k dispozici více informací o výsledných ukazatelích těhotenství u hemodialyzovaných žen než u žen léčených peritoneální dialýzou, což nyní shrneme.

### **Hemodialýza**

V nedávno publikované italské studii byly porovnávány výsledné ukazatele těhotenství u dialyzovaných žen s výslednými ukazateli u osob, které prodělaly transplantaci ledviny, a obecné populace a bylo zjištěno, že u žen léčených dialýzou je 10krát nižší pravděpodobnost, že porodí živé dítě, než u žen po transplantaci, u nichž je 10krát nižší pravděpodobnost, že porodí živé dítě, než u obecné populace [7]. Těhotenská prognóza se však naštěstí s postupem času zlepšuje, obdobně jako v průběhu desetiletí vzrostla incidence těhotenství.

Confortini a spol. [19] popsali v roce 1971 první úspěšné těhotenství u žen léčených chronickou hemodialýzou. S výjimkou potřeby opakovaných transfuzí bylo těhotenství v zásadě bez komplikací a žena porodila v termínu zdravé dítě o hmotnosti 1 950 g. Avšak pozdější poznatky společnosti European Dialysis and Transplant Association byly méně

povzbudivé, neboť byla zaznamenána vysoká četnost elektivního ukončení těhotenství a porod živého dítěte pouze v 23 % [9]. Následné údaje z USA, kde bylo předčasné ukončení těhotenství nepravděpodobné, nevypovídaly o výrazně příznivějších výsledných ukazatelích – četnost narození živého dítěte činila v 80. letech 20. století 37 % a u těhotenství vzniklých po roce 1990 se zvýšila na 52 % [13]. O tomto vlivu období opět svědčí údaje shromážděné registrem ANZDATA, podle kterých došlo k vzestupu četnosti narození živého dítěte z 0,54 těhotenství na 1 000 osoboroků (1976–1985) na 0,67 (1986–1995) a na 1,84 (1996–2008), třebaže tyto rozdíly nedosáhly statistické významnosti [8<sup>•</sup>]. Studie publikované v poslední době však zaznamenaly mnohem vyšší četnost narození živého dítěte, v současné době dokonce 85 % [20,21], a to v souvislosti s tím, že intenzifikovaná dialýza se stala standardní praxí.

Úspěch těhotenství má patrně přímou spojitost se zvýšenou clearance močoviny a dalších solutů. Ve starší studii – z doby před širokým zavedením dialýzy – fetální mortalita přímo souvisela s koncentrací dusíku močoviny v krvi (blood urea nitrogen, BUN), a pokud hodnota BUN přesáhla 60 mg/dl (21,4  $\mu$ mol/l), nebylo doloženo žádné úspěšné těhotenství [22]. Navíc byl zaznamenán konzistentní rozdíl mezi výslednými ukazateli u žen, u nichž byla zahájena dialýza během těhotenství, a u těch, které otěhotněly v průběhu léčby dialýzou, přičemž většina úspěšných těhotenství byla spojena s reziduální funkcí ledvin. Podle údajů registru USA dosáhlo přežití dětí matek, které otěhotněly při léčbě dialýzou, 40,2 %, zatímco u žen, které otěhotněly před zahájením hemodialýzy, děti přežily v 73,6 % [12]. Obdobný rozdíl v prognóze mezi pacientkami léčenými dialýzou (narození živého dítěte v 50 %) a těmi, u nichž byla zahájena dialýza až po otěhotnění (narození živého dítěte v 80 %), byl zaznamenán také v belgickém registru [10]. Tato studie navíc zmiňuje korelaci mezi porodní hmotností a dialyzační dávkou. Nové údaje z registru ANZDATA, který zahrnul 77 těhotenství v letech 2001–2011, také ukazují vyšší četnost narození živého dítěte ženám, které otěhotněly před zahájením dialýzy, v porovnání se ženami, které byly dialyzované již v době otěhotnění (91 % oproti 63 %;  $p = 0,03$ ) [23<sup>•</sup>]. Studie dále uvádí, že tento významný rozdíl v narození živého dítěte vznikl sekundárně v důsledku časných potratů (< 20 týdnů gestace) u pacientek s již zavedenou léčbou dialýzou. Ovšem po 20. týdnu gestace byl vývoj těchto těhotenství obdobný, bez významných rozdílů v gestačním věku či porodní hmotnosti dítěte.

Není-li přítomna reziduální funkce ledvin, nabývá náležitá dialýza na významu. Ve studii zahrnující 28 těhotných žen léčených hemodialýzou s 18 přeživšími dětmi byla prokázána významná negativní korelace mezi BUN a porodní hmotností ( $r = -0,533$ ;  $p = 0,016$ ) i gestačním věkem ( $r = -0,504$ ;  $p = 0,023$ ) [24]. Porodní hmotnosti nejméně 1 500 g bylo dosaženo při hodnotě BUN nižší než 49 mg/dl (17,9  $\mu$ mol/l) a gestačního věku alespoň 32 týdnů při hodnotě BUN nižší než 48 mg/dl (17,1  $\mu$ mol/l). Autoři proto doporučují náležitou intenzifikaci dialýzy k dosažení hodnoty BUN nižší než 48 mg/dl. Porovnávali jsme výsledné ukazatele 21 těhotenství z kanadského registru Toronto Pregnancy and Kidney Disease (PreKid) Clinic and Registry (2000–2012) se 71 těhotenstvími z amerického registru American Registry of Pregnancy in Dialysis Patients (1990–2011) [16<sup>•</sup>]. Celková

četnost narození živého dítěte byla v kanadské kohortě významně vyšší než v kohortě americké – 85,7 % oproti 61,4 % ( $p = 0,038$ ). Rozdíl v četnosti narození živého dítěte mezi kohortami byl ještě výraznější u žen, které v době otěhotnění již trpěly ESRD – 82 % oproti 53 % ( $p = 0,028$ ). Kanadské pacientky s ESRD byly významně intenzivněji dialyzovány v porovnání s americkými (43  $\pm$  6 hodin týdně oproti 17  $\pm$  5 hodinám týdně). Kromě toho bylo trvání těhotenství u intenzivněji dialyzované kanadské kohorty delší (36 týdnů; 32–38) než u americké kohorty (27 týdnů; 21–35) ( $p = 0,001$ ) a v kanadském registru byl trend k vyšší porodní hmotnosti dětí. Závislost mezi intenzitou dialýzy a těhotenskou prognózou se projevila na četnosti narození živého dítěte v 48 % u žen, které byly hemodialyzovány méně než 20 hodin týdně, s nárůstem na 73 % u žen hemodialyzovaných 21–36 hodin týdně a na 85 % u žen dialyzovaných až 36 hodin týdně ( $p = 0,027$ ).

Přes zvyšující se četnost narození živého dítěte v průběhu času je třeba pojímat těhotenství mladých žen léčených dialýzou komplexně. Ve starších studiích byla prognóza pro matku i plod velmi špatná – referovaly o úmrtích rodiček, o vysokém výskytu závažné nekontrolované hypertenze, eklampsie, syndromu HELLP (hemolýza, zvýšené hodnoty jaterních enzymů a nízký počet trombocytů) a o nutnosti častých transfuzí, stejně jako o vysoké četnosti předčasných porodů, růstové retardace, polyhydramnionů a narození mrtvého dítěte [9,10,13]. Dokonce i ve studii s nejvyšší doloženou četností narození živého dítěte [20] byl uváděný průměrný gestační věk pouze 32,7  $\pm$  3,1 týdne a průměrná porodní hmotnost 1 554  $\pm$  663 g. Navíc byl hlášen významný výskyt komplikací, zahrnujících preeklampsii (19 %), polyhydramnion (40 %), nutnost transfuze (25 %) a hypertenzi (70 %). Ačkoli v intenzivně dialyzované torontské kohortě PreKid byla četnost narození živého dítěte obdobná (86 %), těhotenské komplikace byly méně časté a zvládnutelné [15,16<sup>•</sup>].

### Peritoneální dialýza

Ačkoli je úspěšné těhotenství při léčbě peritoneální dialýzou jistě možné, zvláště u žen s významnou reziduální funkcí ledvin, v literatuře se uvádí výrazně méně případů v porovnání s ženami léčenými intermitentní hemodialýzou [18,25]. Mohli bychom předpokládat, že peritoneální dialýza bude minimálně ekvivalentní, ne-li účinnější než hemodialýza jako léčebná metoda volby vzhledem k zachování reziduální funkce ledvin a také z důvodu méně drastických metabolických změn a přesunů tekutin, které vedou v menší míře k hypotenzii, společně s obecnou tendencí k vyšším koncentracím hemoglobinu. Ovšem peritoneální dialýza je spojena s dalšími možnými specifickými riziky. Byly popsány pocit plného břicha, diskomfort, obtíže s drenáží katétru a polyhydramnion, které vyžadují progresivní snížení plicních objemů [25–30]. Krvavý dialyzát může indikovat porodnickou katastrofu včetně abrupce placenty [31] nebo se může objevit při poranění rostoucí dělohy katétrem [30,32], a jak bylo popsáno, má závažné následky v podobě významné morbiditativy matek se ztrátou plodu [32,33]. Jako následek peritonitidy byly také popsány předčasný porod, předčasná ruptura vaku blan a narození mrtvého dítěte [34–36]. Dokonce i v nedávno provedené malé studii zahrnující pět žen

s pokročilým CKD, kterým byla peritoneální dialýza doporučena z důvodu posílení clearance, byly zaznamenány komplikace, zahrnující infekce v místě vstupu katétru do dutiny, chybná pozice katétru a peritonitida [37]. V případě, že by byla peritoneální dialýza jedinou dostupnou volbou náhrady funkce ledvin, zdá se vhodné zvýšit frekvenci dialýzy, aby lépe odpovídala nárokům zvýšeného metabolismu u nastávající matky a kompenzovala ztrátu reziduální funkce ledvin, ke které může s postupujícím těhotenstvím dojít. Publikace z poslední doby poskytují návod na účinnou péči ve třetím trimestru těhotenství, která může zahrnovat snížení vyměňovaného objemu za současného zvýšení frekvence výměn či použití metody „tidal“ výměn k posílení clearance a ke zmírnění břišních příznaků [38,39].

## PÉČE O PACIENTKY LÉČENÉ INTENZIVNÍ HEMODIALÝZOU

Vzhledem k nízkému výskytu těhotenství u žen s ESRD bude mít jen málo klinických lékařů možnost pečovat o tuto

populaci pacientek. I přes významné zvýšení četnosti narození živého dítěte, k němuž v poslední době došlo, jsou rizika pro matku i plod stále vysoká. Proto je spolupráce mezi nefrologem a porodnickým týmem klíčová a těmto pacientkám se dostane nejlepší péče na klinickém pracovišti, kde jsou k dispozici nefrolog, neonatolog a zkušený porodník, dále multidisciplinární tým zdravotních sester seznámených s péčí o dialyzované pacientky a rovněž dietolog a farmakolog. Péče o plod zahrnuje pečlivý screening vrozených abnormalit a sledování růstu plodu a funkce placenty. Sledovány by měly být také množství plodové vody a stav děložního hrdla. Péče o matku zahrnuje pravidelnou kontrolu medikace, pečlivé sledování elektrolytů, vitamínů a minerálů a jejich suplementaci, léčbu anémie a sledování a úpravu objemového stavu a krevního tlaku (tab. 1).

### Péče v časném těhotenství

Těhotenství u žen s pokročilým CKD a ESRD je velkou výzvou. Těhotenství je u těchto pacientek často diagnostikováno pozdě, neboť tyto ženy mají nepravidelnou menstruaci a běžné příznaky těhotenství, jako jsou nauzea a zvracení,

**TABULKA 1.** Strategie poskytování péče pacientkám s ESRD léčených intenzivní hemodialýzou

Oblast péče	Postup
anémie	cílová hodnota hemoglobinu 110–120 g/l s použitím látek stimujících erythropoezu udržovací týdenní či bolusová léčba intravenózním podáváním železa k udržení saturace transferinu > 30 % a koncentrace feritinu > 300 µg/l
krevní tlak	ukončení léčby inhibitory ACE či ARB a nepoužívání diuretik léky volby: methyl dopa, blokátory kalciových kanálů, hydralazin, labetalol cílový krevní tlak po dialýze < 140/90 mm Hg, zabránění intradialyzační hypotenzi
kostní metabolismus	zvýšení množství kalcia v dialyzátu (1,5 mmol/l) může být potřebné přidání fosforečnanu sodného do dialyzátu suplementace neaktivním vitamínem D korigovaná na koncentraci PTH a ALP (podle KDOQI)
krevní oběh	měsíční (v 1. a 2. trimestru), později týdenní (ve 3. trimestru) hodnocení objemu s následnou úpravou cílové ultrafiltrace
dieta a vitamíny	příjem proteinů 1,5–1,8 g/kg/den zdvojnásobení denní dávky multivitaminu denně perorální podávání folátu 5 mg, zvláště v časném těhotenství
dialýza	použití biokompatibilních dialyzátorů trvání dialýzy 36 hodin týdně průtok krve a dialyzátu, jak umožní krevní tlak nefrakcionovaný heparin k prevenci sražení filtru
elektrolyty a acidobazická rovnováha	obsah kalia v dialyzátu typicky 3 mEq/l obsah bikarbonátu v dialyzátu 25 mEq/l
monitorování plodu	prvotrimestrální screening (nuchální translucence, PAPP-A, β-hCG) v 9.–13. týdnu sérový screening těhotných žen (AFP, celkový hCG, inhibin A, nekonjugovaný estriol) v 15.–18. týdnu sonografické měření délky děložního hrdla a vyhodnocení abnormalit v 18.–20. týdnu sonografické vyšetření placenty s dopplerovským vyšetřením v 22. týdnu sonografické a biometrické vyšetření v týdenních intervalech od 26. týdne do porodu
další sledování	klinické i laboratorní hodnocení v týdenních intervalech

ACE – angiotensin-konvertující enzym; AFP – alfa-fetoprotein; ALP – alkalická fosfatáza; ARB – blokátor receptoru AT<sub>1</sub> pro angiotensin II; β-hCG – lidský choriogonadotropin; KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; PAPP-A – protein A v plazmě související s těhotenstvím; PTH – parathormon

jsou doprovodnými projevy pokročilého CKD. Přibližně 30 % lidského choriogonadotropinu (hCG) je odstraňováno ledvinami, zatímco zbývající část je metabolizována [40], a proto byly u žen s pokročilým CKD popsány falešně pozitivní výsledky těhotenských sérových testů [41]. Navíc je třeba velmi opatrně interpretovat prvotrimestrální screeningové testy na Downův syndrom, neboť je známo, že hodnoty obou sledovaných ukazatelů ( $\beta$ -hCG a proteinu A v plazmě souvisejícího s těhotenstvím – PAPP-A) jsou u žen s pokročilým CKD zvýšené [42,43]. Při nejasných výsledcích testů může být zapotřebí amniocentéza. Také by měla být zrevidována veškerá chronická medikace, měla by být ukončena nebo změněna léčba kontraindikovaná v těhotenství a měla by být zahájena suplementace vysokými dávkami kyseliny listové společně s dostatečným přívodem ve vodě rozpustných vitaminů. Ačkoli se kyselina acetylsalicylová ukázala jako účinná ve snížení rizika časné závažné preeklampsie u žen s onemocněním ledvin [44], neexistují žádné důkazy o tom, že by byl obdobný příznivý vliv přítomen u specifické skupiny dialyzovaných pacientek. Navíc může kyselina acetylsalicylová zvýšit riziko krvácení vzhledem k možné dysfunkci trombocytů a současnému užívání heparinu, který je obecně považován za dobře snášený v těhotenství.

### Předporodní péče

Intenzifikovaná dialýza umožňuje lepší a přesnější ovlivnění objemu a solutů, které vede ke snížení přírůstků hmotnosti mezi dialýzami a k udržení stabilního normálního krevního tlaku s méně častými epizodami hypotenze a menší potřebou antihypertenzní medikace. Také by hypoteticky mohla minimalizovat přesuny v intravaskulárním objemu u matky a zlepšovat fetoplacentární průtok krve. Vyšší dialyzační dávky také vedou k razantnímu snížení koncentrací močoviny a uremických toxinů, což společně s lepší kontrolou objemu snižuje výskyt polyhydramnionů, o kterých se dlouho předpokládalo, že vedou k vyšší diuréze solutů plodem a k jeho přetížení tekutinami. Kontrola polyhydramnionů povede sekundárně k menšímu výskytu předčasné ruptury vaku blan a předčasného porodu. A konečně se také ukázalo, že intenzivní dialýza zlepšuje funkci endotelu, což může být zásadní pro správnou funkci placenty [45]. Na základě našich předchozích prací, které prokázaly zvýšení četnosti narození živého dítěte, prodloužení gestačního věku a lepší růst plodu u razantněji dialyzovaných žen, se snažíme u mladých pacientek s ESRD provádět hemodialýzu v délce trvání alespoň 36 hodin týdně [16<sup>•</sup>]. Přínos intenzivnější hemodialýzy však může být méně vyjádřen u mladých žen, u kterých se dialýza zahajuje v průběhu těhotenství a které pravděpodobně mají stále významnou reziduální funkci ledvin. V naší práci totiž nebyly prokázány významné rozdíly v četnosti narození živého dítěte, v gestačním věku ani v hmotnosti plodu v porovnání s americkou kohortou, přestože jsme prováděli hemodialýzu významně více hodin za týden [16<sup>•</sup>], z čehož vyplývá, že je důležité individuálně upravovat dialyzační dávky s ohledem na reziduální funkci ledvin a současně se vyhýbat potenciálně obtěžujícímu počtu hodin trvání dialýzy. Rutinní odběry krve by měly zahrnovat screening anémie, která je spojována s nepříznivými výslednými ukazateli těhotenství u dialyzovaných pacientek [20]; anémie by měla být léčena náležitou substitucí

železa a významně vyšší dávkou látek stimulujících erythropoezu. Substituci typicky vyžadují kalcium a fosfát. Dieta může být uvolněná, aby se docílilo náležitého příjmu energie a proteinů.

Pokračující sledování před porodem by mělo být zaměřeno na stratifikaci rizika placentární dysfunkce pomocí biochemických ukazatelů a zhodnocení placentární morfologie a vyhodnocení výsledků dopplerovského vyšetření děložní tepny. Opakované ultrazvukové kontroly jsou důležité pro časnou detekci růstové retardace plodu, poruch objemu plodové vody a délky děložního hrdla pro predikci inkompetence děložního hrdla či předčasného porodu, což je v naší práci doložený problém z nejasných příčin [16<sup>•</sup>]. Jednou z výzev těhotenství komplikovaného CKD, s hemodialýzou či bez ní, je kontrola zhoršující se hypertenze zřejmě z důvodu superponované preeklampsie, ale také sekundárně z důvodu objemového přetížení. Rozlišení těchto jednotek je zásadní, neboť falešná diagnóza preeklampsie může vést ke zbytečně vyvolanému porodu a k iatrogenní prematuritě plodu. Na druhou stranu však léčba hypertenze ultrafiltrací při předpokládaném objemovém přetížení jako příčině hypertenze může vést k hypoperfuzi cílových orgánů (včetně placentární hypoperfuze). Nicméně rozlišení mezi těmito různými příčinami je obtížné vzhledem k tomu, že mnoho těchto pacientek má preexistující hypertenzi a že přítomnost proteinurie (jako ukazatele preeklampsie) nemůže být použita z důvodu anurie. Místo toho by nejpravděpodobnější příčina hypertenze měla být založena na klinickém zhodnocení hydratace a na laboratorních známkách syndromu HELLP. V současné době navíc existují důkazy o tom, že diagnózu preeklampsie můžeme založit na jednom či opakovaném měření sérových koncentrací angiogenních ukazatelů, jako jsou solubilní tyrosinkináza 1 podobná fms (sFlt-1) a placentární růstový faktor (PlGF), a také na neinvazivním hodnocení hemodynamických proměnných, např. periferní vaskulární rezistence, avšak tyto parametry zatím nejsou široce dostupné [46].

### Péče při porodu

S ohledem na termín porodu se domníváme, že v případě náležitého sledování bez podezření na komplikace u matky či plodu může dojít k vyvolání porodu po 37. týdnu gestace. Co se týče způsobu vedení porodu, upřednostňujeme vaginální porod; císařský řez by měl být vyhrazen pro obvyklé porodnické indikace. Z těchto důvodů a také proto, že peroperační průběh pacientek léčených hemodialýzou mohou komplikovat metabolické a hemodynamické poruchy, se doporučuje předoperační posouzení situace anesteziologem. Zvláštní opatrnost je zapotřebí při intravenózním podávání magnezium-sulfátu (jako profylaxe křečí u pacientek se závažnou preeklampsií nebo jako neuroprotektce plodu při předčasném porodu – tedy dvou stavů u těchto pacientek častějších) vzhledem k absenci renálního vylučování magnezia. Neonatologický tým by se měl seznámit s rodiči optimálně před porodem, aby se usnadnilo náležité zhodnocení a monitorování novorozence, u kterého se může vyskytnout zvýšená koncentrace kreatininu a močoviny a vyšší riziko dehydratace z důvodu osmotické diurézy. A konečně naše pacientky mohou plně kojit; opatrnosti je třeba při příliš razantní ultrafiltraci a dehydrataci, které mohou bránit laktaci.

## ZÁVĚR

Souhrnně můžeme říci, že incidence a výsledné ukazatele těhotenství u žen s pokročilým CKD a ESRD se v průběhu let zlepšují. Intenzivní dialýza a řádná multidisciplinární péče mohou snížit morbiditu matek i plodů. Je však třeba uskutečnit další studie, které by tuto praxi potvrdily jako dlouhodobě bezpečnou. Pacienti s ESRD mají sníženou očekávanou délku života, což se prokázalo mezi mladými ženami, které zemřely v průběhu sledování v registru ANZDATA, zatímco jejich děti byly ještě docela malé [8\*]. Těhotenství je také potenciální příčinou senzibilizace [47], která může být problémem při budoucí transplantaci. Intenzifikovaná hemodialýza se neobjede bez zvýšených rizik, zvláště bakteriémie, problémů s cévním přístupem a ztráty reziduální funkce ledvin [48]. V současné době máme málo poznatků o dalším vývoji dětí narozených v době léčby matky dialýzou. Abychom mohli těmto specifickým pacientům zajistit kvalitnější péči, je třeba pokračovat ve společném výzkumu.

## Prohlášení

Žádné.

## Finanční podpora a sponzorství

Žádné.

## Střet zájmů

Autoři neuvedli žádný střet zájmů.

## ODKAZY A DOPORUČENÁ LITERATURA

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

- = významné,
  - = mimořádné významné.
1. Piccoli GB, Fassio F, Attini R, et al. Pregnancy in CKD: whom should we follow and why? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (Suppl 3):111–118.
  2. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med* 1980; 93:21–27.
  3. Strippoli GF, Vecchio M, Palmer S, et al. Sexual dysfunction in women with ESRD requiring hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:974–981.
  4. Mor MK, Sevick MA, Shields AM, et al. Sexual function, activity, and satisfaction among women receiving maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:128–134.
  5. Bailie GR, Elder SJ, Mason NA, et al. Sexual dysfunction in dialysis patients treated with antihypertensive or antidepressive medications: results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1163–1170.
  6. Pertuz W, Castaneda DA, Rincon O, Lozano E. Sexual dysfunction in patients with chronic renal disease: does it improve with renal transplantation? *Transplant Proc* 2014; 46:3021–3026.
  7. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy: an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:1578–1586.
  8. Shahir AK, Briggs N, Katsoulis J, Levidiotis V. An observational outcomes study from 1966–2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry. *Nephrology (Carlton)* 2013; 18:276–284.
  - Článek shrnuje údaje o těhotenství z registru ANZDATA v rozmezí let 1966–2008.
  9. The Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87:839–845.
  10. Bagon JA, Vernaev H, De Muylder X, et al. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:756–765.
  11. Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, et al. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1511–1516.
  12. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:766–773.
  13. Hou SH. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:60–63.
  14. Souqiyeh MZ, Huraib SO, Saleh AG, Aswad S. Pregnancy in chronic hemodialysis patients in the Kingdom of Saudi Arabia. *Am J Kidney Dis* 1992; 19:235–238.
  15. Barua M, Hladunewich M, Keunen J, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:392–396.
  16. Hladunewich MA, Hou S, Odutayo A, et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1103–1109.
  - Práce porovnáva výsledné ukazatele těhotenství mezi kohortami z Kanady a USA a zmiňuje lepší výsledné ukazatele u kanadských pacientek léčených intenzivnější dialýzou.
  17. Dimitriadis CA, Bargman JM. Gynecologic issues in peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2011; 27:101–105.
  18. Hou S. Conception and pregnancy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2001; 21:S290–S294.
  19. Confortini P, Galanti G, Ancona G, et al. Full term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic hemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1971; 8:74–80.
  20. Luders C, Castro MC, Titan SM, et al. Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis: a case series. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:77–85.
  21. Haase M, Morgera S, Bamberg C, et al. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients: the importance of an intensified haemodiafiltration protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2537–2542.
  22. Mackay EV. Pregnancy and renal disease: a ten-year survey. *Aus New Zealand J Obstet Gynaecol* 1963; 3:21–34.
  23. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:143–149.
  - Studie, využívající údaje z registru ANZDATA, porovnáva výsledné ukazatele těhotenství u pacientek, které otěhotněly v době léčby dialýzou, s výslednými ukazateli u těch, u nichž bylo po otěhotnění třeba zahájit dialýzu, a ukazuje lepší výsledné ukazatele u žen s reziduální funkcí ledvin.
  24. Asamiya Y, Otsubo S, Matsuda Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Int* 2009; 75:1217–1222.
  25. Redrow M, Cherem L, Elliott J, et al. Dialysis in the management of pregnant patients with renal insufficiency. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:199–208.
  26. Schneider K, Ferenczi S, Vas S, Papp Z. Pregnancy and successful full-term delivery in a patient on peritoneal dialysis: one center's experience and review of the literature. *Dial Transplant* 2007; 36:438–444.
  27. Bennett-Jones DN, Aber GM, Baker K. Successful pregnancy in a patient treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4:583–585.
  28. Lew SQ, Watson JA. Urea and creatinine generation and removal in a pregnant patient receiving peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1992; 8:131–135.
  29. Gómez Vázquez JA, Martínez Calva IE, Mendiola Fernández R, et al. Pregnancy in end-stage renal disease patients and treatment with peritoneal dialysis: report of two cases. *Perit Dial Int* 2007; 27:353–358.
  30. Smith WT, Darbari S, Kwan M, et al. Pregnancy in peritoneal dialysis: a case report and review of adequacy and outcomes. *Int Urol Nephrol* 2005; 37:145–151.
  31. Elliott JP, O'Keefe DF, Schon DA, Cherem LB. Dialysis in pregnancy: a critical review. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46:319–324.
  32. Chou CY, Ting IW, Hsieh FJ, Lee CN. Haemoperitoneum in a pregnant woman with peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1454–1455.
  33. Lew SQ. Persistent hemoperitoneum in a pregnant patient receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2006; 26:108–110.
  34. Gadallah MF, Ahmad B, Karubian F, Campese VM. Pregnancy in patients on chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:407–410.
  35. Tison A, Lozowy C, Benjamin A, et al. Successful pregnancy complicated by peritonitis in a 35-year old CAPD patient. *Perit Dial Int* 1996; 16:S489–S491.
  36. Jakobi P, Ohel G, Szymlan P, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis as the primary approach in the management of severe renal insufficiency in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79:808–810.
  37. Jefferys A, Wyburn K, Chow J, et al. Peritoneal dialysis in pregnancy: a case series. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13:380–383.
  38. Batarse R, Steiger RM, Guest S. Peritoneal dialysis prescription during the third trimester of pregnancy. *Perit Dial Int* 2015; 35:128–134.

39. Chang H, Miller MA, Bruns FJ. Tidal peritoneal dialysis during pregnancy improves clearance and abdominal symptoms. *Perit Dial Int* 2002; 22: 272-274.
40. Wehmann RE, Amr S, Rosa C, Nisula BC. Metabolism, distribution and excretion of purified human chorionic gonadotropin and its subunits in man. *Ann Endocrinol (Paris)* 1984; 45:291-295.
41. Buckner CL, Wilson L, Papadea CN. An unusual cause of elevated serum total beta hCG. *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37:186-191.
42. Shenhav S, Gemer O, Sherman DJ, et al. Midtrimester triple-test levels in women with chronic hypertension and altered renal function. *Prenat Diagn* 2003; 23:166-167.
43. Coskun A, Bicik Z, Duran S, et al. Pregnancy-associated plasma protein A in dialysis patients. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:63-66.
44. Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, et al. U.S. Preventive Services Task Force evidence syntheses, formerly systematic evidence reviews. In: Low-dose aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
45. Chan CT, Harvey PJ, Picton P, et al. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension* 2003; 42:925-931.
46. Cornelis T, Spaanderman M, Beerenhout C, et al. Antiangiogenic factors and maternal hemodynamics during intensive hemodialysis in pregnancy. *Hemodial Int* 2013; 17:639-643.
47. Hyun J, Park KD, Yoo Y, et al. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in solid organ transplantation patients. *Transplant Proc* 2012; 44:222-225.
48. Tennankore K, Nadeau-Fredette AC, Chan CT. Intensified home hemodialysis: clinical benefits, risks and target populations. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:1342-1349.

# Sledované parametry v klinických studiích zaměřených na onemocnění ledvin

Misghina Weldegiorgis, Dick de Zeeuw a Hiddo J. Lambers Heerspink

## Účel přehledu

V klinických studiích zabývajících se chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease, CKD) představují silné sledované parametry rozvoj terminálního selhání ledvin (end-stage renal disease, ESRD) a zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu. V současné době je však jejich používání předmětem diskusí, jelikož jejich přesnost není zpravidla optimální a jsou přítomny až v pozdní fázi progresu CKD, a vyžadují tedy provedení rozsáhlých a komplexních studií. Cílem tohoto přehledového článku je zhodnotit odůvodněnost a správnost zavedených renálních sledovaných parametrů, a to porovnáním sledovaných parametrů hodnotících rozvoj ESRD, zahrnujících metody náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT – dialýzu nebo transplantaci ledviny), a sledovaných parametrů založených na hodnocení glomerulární filtrace, zahrnujících zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu.

## Nové poznatky

Nové údaje prokazují, že rozhodnutí o zahájení RRT nezávisí pouze na sérové koncentraci kreatininu, ale také na celé škále subjektivních faktorů, zahrnujících klinický stav pacienta, dostupnost metod RRT nebo místní doporučené postupy. Zahájení RRT tak neodráží spolehlivě samotný pokles (odhadované) glomerulární filtrace [estimated glomerular filtration rate, (e)GFR]. Naproti tomu zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu je známkou setrvalého poklesu GFR v porovnání s výchozí hodnotou. Nevýhodou sledovaných parametrů založených na ukazateli filtrace je skutečnost, že mnoho léčiv působí na GFR opačně. Zpočátku vyvolávají snížení GFR, které je následováno stabilizací poklesu GFR. Tento dvojnásobný účinek komplikuje interpretaci účinku daného léčiva, především v případě, že sledovaný parametr je založen na nižším poklesu GFR, např. o 30 % nebo o 40 %.

## Souhrn

Sledované parametry, jež jsou v současnosti ve studiích CKD využívány, odrážejí různé funkce ledvin. Je třeba, aby byl v budoucnu jasně určován cíl hodnocení účinku nového léčiva – buď určitý ukazatel filtrace ledvin, nebo skupina ukazatelů zahrnujících klinický stav pacienta, nebo kombinace těchto ukazatelů.

## Klíčová slova

glomerulární filtrace, nefrologie, onemocnění ledvin, randomizovaná kontrolovaná studie, sérová koncentrace kreatininu

## KLÍČOVÉ BODY

- ESRD a zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu jsou silnými sledovanými parametry používanými v klinických studiích CKD.
- Sledovaný parametr rozvoje ESRD zahrnuje RRT a nezávisí pouze na hodnotě GFR, ale i na klinickém stavu pacienta, dostupnosti metod RRT nebo místních doporučených postupech.
- Sledovaný parametr zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu závisí na filtrační schopnosti ledvin.
- Pro budoucí studie je třeba rozhodnout, zda chceme hodnotit účinek léčiva pouze pomocí ukazatele renální filtrace, nebo pomocí skupiny ukazatelů zahrnujících klinický stav pacienta, nebo pomocí kombinace těchto ukazatelů.

Department of Clinical Pharmacy and Pharmacology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Nizozemsko

Renal end points in clinical trials of kidney disease  
**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2015; 24:284–289  
 © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc.

# Variabilita krevního tlaku u chronicky dialyzovaných pacientů – nové poznatky

Jennifer E. Flythe<sup>a</sup> a Steven M. Brunelli<sup>b</sup>

## Účel přehledu

Tento přehledový článek se zabývá novými důkazy o spojitosti variability krevního tlaku (VTK) a nepříznivých výsledných klinických ukazatelů v populaci chronicky hemodialyzovaných pacientů.

## Nové poznatky

Obecně sílí přesvědčení o nepříznivém prognostickém významu VTK v běžné populaci a přibývá důkazů, které naznačují, že u chronicky dialyzovaných pacientů krátkodobá i dlouhodobá VTK souvisí s nežádoucími příhodami. V průběhu uplynulých 18 měsíců byla v několika studiích zjištěna spojitost mezi dlouhodobou VTK (hodnocenou od dialýzy k dialýze) a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou a morbiditou a mortalitou ze všech příčin. Podobné nálezy byly popsány i pro spojitost mezi krátkodobou (intradialyzační) VTK a výslednými klinickými ukazateli. Je třeba provést další studie, které by tato pozorování potvrdily a které by zkoumaly možné postupy ke snížení VTK. Dříve než bude možné zavést VTK jako rutinní složku klinické praxe, je také nezbytné mít k dispozici metodu hodnocení VTK, kterou by bylo možné snadno počítat a klinicky sledovat.

## Souhrn

Údaje z nedávno provedených observačních studií ukazují souvislost mezi krátkodobou i dlouhodobou VTK a nepříznivými výslednými ukazateli u chronicky hemodialyzovaných pacientů. K tomu, aby mohly být stanoveny postupy pro snížení tohoto rizika a aby mohly být tyto poznatky zavedeny do klinické praxe, je nezbytný další výzkum.

## Klíčová slova

hemodialýza, krevní tlak, variabilita krevního tlaku, výsledné kardiovaskulární ukazatele

## KLÍČOVÉ BODY

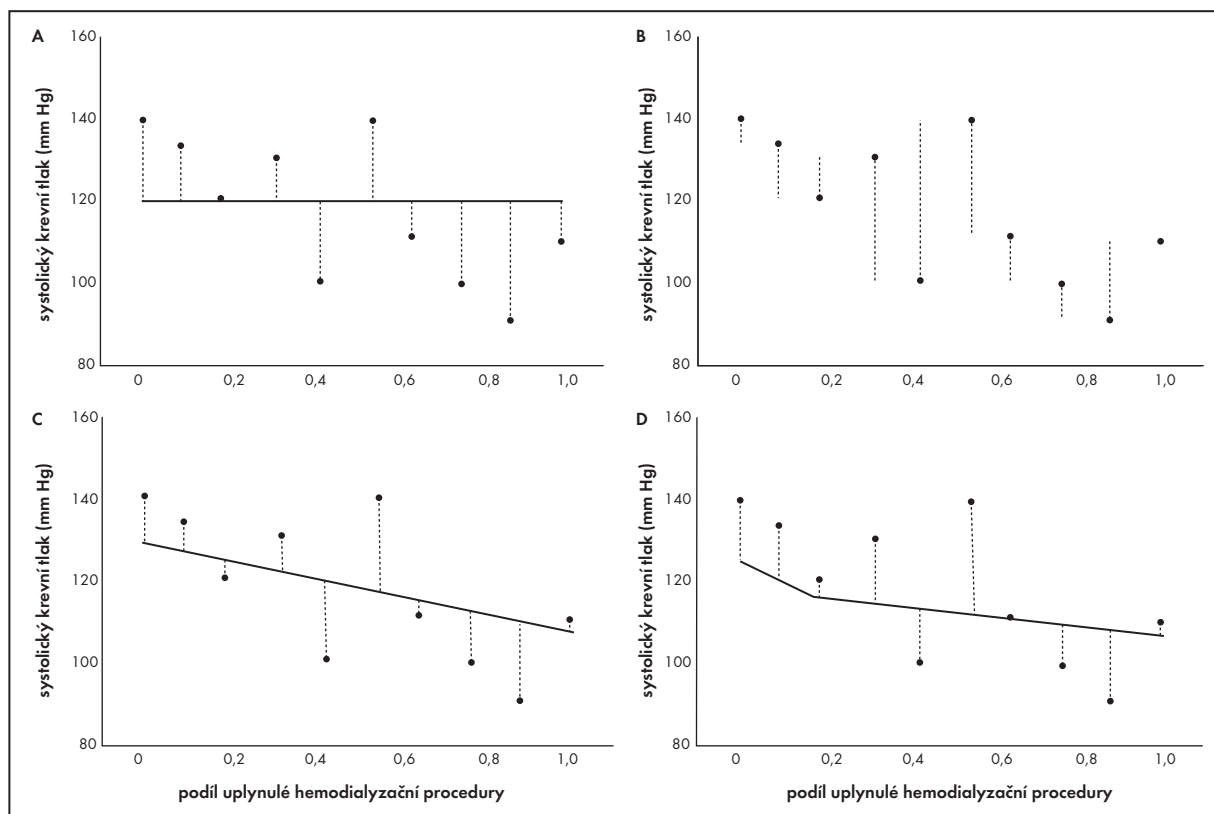
- Hemodialyzovaní pacienti jsou jednoznačně ohroženi rizikem poškození v důsledku VTK.
- Mezidialyzační a intradialyzační VTK je u dialyzovaných pacientů spojena s kardiovaskulární morbiditou a mortalitou a s morbiditou a mortalitou ze všech příčin.
- Je třeba provést studie zkoumající možné léčebné postupy ovlivňující VTK u chronicky dialyzovaných pacientů.

<sup>a</sup>Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, UNC School of Medicine, University of North Carolina Kidney Center, Chapel Hill, Severní Karolína, a <sup>b</sup>DaVita Clinical Research, Minneapolis, Minnesota, USA

Blood pressure variability among chronic dialysis patients: recent advances in knowledge

**Curr Opin Nephrol Hypertens** 2015; 24:163–169

© 2015 Wolters Kluwer Health, Inc.



**OBRÁZEK 1.** Vybraná měření variability systolického krevního tlaku (STK). V jednotlivých polích jsou uvedena jednotlivá měření STK provedená v průběhu trvání jedné hypotetické dialyzační procedury u jednoho pacienta. Obrázky nejsou zobrazeny v měřítku. **A:** Směrodatná odchylka STK. Průměrná hodnota STK v průběhu trvání dialyzační léčby je znázorněna plnou čarou a vzdálenost mezi jednotlivými měřeními STK a touto čarou je znázorněna přerušovanou čarou. **B:** Průměrná skutečná variabilita. Vzdálenost mezi každým měřením STK a dalším měřením je znázorněna přerušovanou čarou. **C:** Reziduální směrodatná odchylka pocházející z lineárního modelu smíšených účinků. Předpokládaný průběh STK v průběhu dialýzy je znázorněn nepřerušovanou čarou a vzdálenost mezi rezidui modelu a čarou je znázorněn přerušovanou čarou. Měřená variabilita krevního tlaku (VTK) odpovídá směrodatné odchylce těchto přerušovaných čar. **D:** Absolutní „spline-rezidua“ pocházející z modelu smíšených účinků se „spline-křivkou“ pro uplynulý čas dialyzační procedury. Předpokládaný průběh STK v průběhu dialýzy je znázorněn nepřerušovanou čarou (dva sklony křivky) a vzdálenost mezi rezidui modelu a touto čarou je znázorněna přerušovanou čarou. Měřená VTK odpovídá absolutní hodnotě těchto přerušovaných čar.

**TABULKA 2.** Souhrn nedávno zveřejněných důkazů o variabilitě krevního tlaku a výsledných ukazatelích u dialyzovaných pacientů

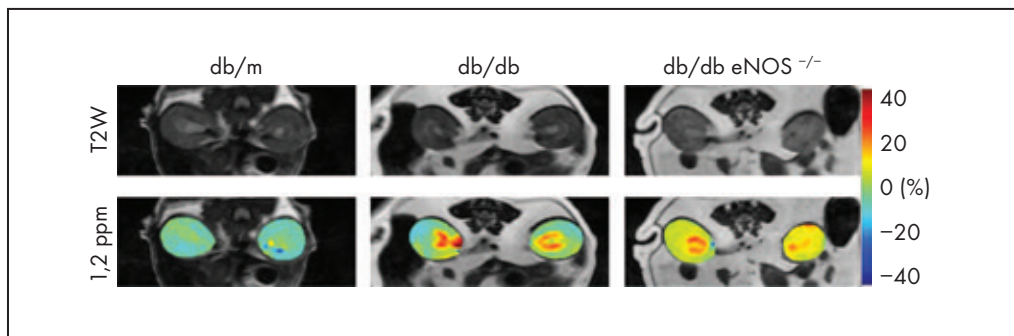
Odkaz	Typ VTK a způsob měření	Populace (n)	Výsledný ukazatel	Nálezy
Chang TI, Flythe JE, Brunelli SM, et al. Visit-to-visit systolic blood pressure variability and outcomes in hemodialysis. <i>J Hum Hypertens</i> 2014; 28:18–24	od dialýzy k dialýze variační koeficient průměrná skutečná variabilita	dospělí prevalentní hemodialyzovaní pacienti (n = 1 844)	mortalita ze všech příčin a z kardiovaskulárních příčin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ VTK: ↑ rizika mortality ze všech příčin</li> <li>• ↑ VTK: sklon (nevýznamný) ke ↑ rizika mortality z kardiovaskulárních příčin</li> <li>• VTK: spojitost s výslednými ukazateli významnější u pacientů s predialyzačním STK &lt; 140 mm Hg</li> </ul>
Shafi T, Sozio SM, Bandeen-Roche KJ, et al. Predialysis systolic BP variability and outcomes in hemodialysis patients. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2014; 25:799–809	od dialýzy k dialýze směrodatná odchylka regresních reziduí z lineárního modelu účinků	dospělí incidentní hemodialyzovaní pacienti (n = 11 291)	mortalita ze všech příčin a z kardiovaskulárních příhod	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ VTK: ↑ rizika mortality ze všech příčin</li> <li>• ↑ VTK: ↑ rizika mortality z kardiovaskulárních příčin</li> <li>• ↑ VTK: ↑ rizika kardiovaskulárních příhod</li> </ul>
Selvarajah V, Pasea L, Ojha S, et al. Predialysis systolic blood pressure-variability is independently associated with all-cause mortality in incident haemodialysis patients. <i>PLoS One</i> 2014; 9:e86514	od dialýzy k dialýze směrodatná odchylka variační koeficient variace nezávislá na průměru	dospělí incidentní hemodialyzovaní pacienti (n = 203)	mortalita ze všech příčin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTK: ↑ rizika mortality ze všech příčin</li> </ul>
Flythe JE, Inrig JK, Shafi T, et al. Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis. <i>Am J Kidney Dis</i> 2013; 61:966–974	intradialyzační absolutní regresní rezidua z lineárního modelu účinků se „spline-křivkou“	dospělí prevalentní hemodialyzovaní pacienti (n = 6 320)	mortalita ze všech příčin a z kardiovaskulárních příčin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ VTK: ↑ rizika mortality ze všech příčin</li> <li>• ↑ VTK: ↑ rizika mortality z kardiovaskulárních příčin</li> </ul>
Kuipers J, Usvyat LA, Oosthuis JK, et al. Variability of predialytic, intradialytic, and postdialytic blood pressures in the course of a week: a study of Dutch and US maintenance hemodialysis patients. <i>Am J Kidney Dis</i> 2013; 62:779–788	žádný <sup>a</sup>	dospělí prevalentní hemodialyzovaní pacienti (n = 913)	predialyzační, intradialyzační a podialyzační TK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• predialyzační, intradialyzační a podialyzační TK vyšší v průběhu první dialýzy v týdnu v porovnání s následnými dialýzami v týdnu</li> </ul>

TK – krevní tlak; VTK – variabilita krevního tlaku

<sup>a</sup> Sledovaným prediktorem byl den dialyzační léčby v týdnu a sledovaným výsledným ukazatelem byl TK (měřený jako kontinuální výsledný ukazatel).

# Nové metody magnetické rezonance používané k diagnostice onemocnění ledvin

Takamune Takahashi, Feng Wang a Christopher C. Quarles



**OBRÁZEK 1.** Přenos saturace prostřednictvím chemické výměny (chemical exchange saturation transfer, CEST) pomocí MR zobrazení u myši s diabetem. Šestnáct týdnů staré db/m, db/db a db/db eNOS<sup>-/-</sup> myši byly vyšetřeny pomocí CEST-MR. Asymetrickou analýzou spektra CEST byly vytvořeny mapy renální MTR<sub>asym</sub> (1,2 ppm RF offset). Horní panely ukazují korespondující T<sub>2</sub>-vážené (T<sub>2</sub>-weighted, T2W) obrázky. Červená barva označuje velké renální cévy. U db/db eNOS<sup>-/-</sup> ledvin je CEST-contrast při 1,2 ppm RF offset zvýšený.



## PREVENCE A LÉČBA SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZY U PACIENTŮ S CKD STÁDIA 3, 4 A 5

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU:

Zemplar 1 µg tobolky

Zemplar 2 µg tobolky

**Složení:** Paricalcitolum 1 nebo 2 µg v 1 měkké tobolce. Indikace: Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu u dospělých pacientů při chronické renální insuficienci a chronickém renálním selhání u pacientů na dialýze. **Dávkování: Chronická renální insuficience:** Přípravek se buď užívá jednou denně, nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den. **Úvodní dávka:** odvodí se podle výchozích hladin iPTH. Při hladině iPTH ≤ 500 pg/ml: 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. Při iPTH > 500 pg/ml: 2 µg denně nebo 4 µg třikrát týdně. **Titrační dávky:** vždy dle vztahu k výchozím hodnotám iPTH. 1) stejná a zvýšená hladina nebo snížení o < 30%: přidat 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. 2) snížení o ≥ 30% až ≤ 60%: bez úprav dávky. 3) snížení iPTH o > 60% či iPTH < 60 pg/ml: snížit o 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. **Chronické renální selhání:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den. **Úvodní dávka:** vypočte se podle výchozích hladin iPTH (v pg/ml) / 60 až do maximální úvodní dávky 32 µg. **Titrační dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se vzorec: Titrační dávka (µg) = aktuální hladina iPTH (pg/ml) / 60. Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia > 11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin Ca x P > 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (5,6 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) nebo iPTH ≤ 150 pg/ml je třeba snížit dávku o 2–4 µg oproti dávce vypočtené dle nejaktuálnějšího iPTH/60. **Pacienti po transplantaci ledviny** s chronickým onemocněním ledvin stádia 3 a 4 a sekundárním hyperparathyroidismem nebyli v klinických studiích fáze 3 studováni, počáteční dávka a algoritmus titrace dávky je stejný, jako u pacientů bez transplantace ledviny. Je třeba monitorovat sérové hladiny vápníku a fosforu. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na paricalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkoobratovému metabolickému kostnímu onemocnění. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vazače fosfátů, je vhodné snížení jejich dávek. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanými kalcifikacemi. U predialyzovaných pacientů může paricalcitol zvyšovat hladinu kreatininu v séru, avšak beze změny hodnot glomerulární filtrace. **Interakce:** Hyperkalcémie potencuje toxicitu digitalisu. S paricalcitem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitamínu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčičku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti (inhibice cytochromu P450). **Těhotenství a kojení:** Potenciální riziko u lidí není známo, proto nesmí být užíván, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je paricalcitol vylučován do lidského mateřského mléka, při podávání kojícím ženám je nutno vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem pro ženu. **Nežádoucí účinky:** časté: hyperkalcémie, hypokalcémie, snížení chuti k jídlu, závratě, bolesti břicha, průjem, gastroesofageální refluxní choroba, vyrážka, akné, bolestivost prsou, zvýšení kalcio-fosfátového produktu; méně časté: hypersenzitivita, dysgeuzie, zácpa, sucho v ústech, pruritus, kopřivka, svalová křeč, abnormální hodnoty jaterních enzymů, zvýšení kreatininu v krvi. **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalciurii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. Léčba spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušení léčby, snížení přísunu kalcia a vysazení kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchování:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blister, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** AbbVie s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C. **Datum poslední revize textu:** 1. 10. 2014. 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.*

AbbVie s.r.o.,

Hadovka Office Park, Evropská 2591/33d, 16000 Praha 6.

Tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

CZZEM140175