

i chronické protilátkami zprostředkované rejekce. Nyní se zdá, že imunoabsorpce nebude mít v této diagnóze svoje místo, především proto, že je ekonomicky nákladnější než plazmaferézy. Jako obvykle ale platí, že bez kontrolovaných randomizovaných studií nebudeme mít ani v případě léčby akutní humorální rejekce správnou odpověď. Navíc se zdá, že beze změny financování léčby rizikových nemocných nebudeme moci postoupit kupředu.

Literatura

Rostaing L, Guilbeau-Frugier C, Kamar N. Rituximab for humoral rejection after kidney transplantation: an update. *Transplantation* 2009;87:1261.

Slatinska J, Honsova E, Burgelova M, Slavcev A, Viklicky O. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience. *Ther Apher Dial* 2009;13:108–112.

Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242–251.

Příjem fruktózy a vitamínu C neovlivňuje riziko vzniku hypertenze

Forman JP, Choi H, Curhan GC. Fructose and vitamin C intake do not influence risk for developing hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:863–871.

Četné prospektivní observační studie dokládají, že zvýšená koncentrace kyseliny močové může představovat závažný nezávislý rizikový faktor pro rozvoj hypertenze, a tedy i pro rozvoj kardiovaskulárního onemocnění, a spolu s proteinurií i velmi významný faktor progresu CKD. Experimentální data získaná u potkanů prokázala, že dieta obohacená fruktózou vedla k rozvoji mírné a střední hyperurikémie, následně ke zvýšenému krevnímu tlaku a k projevům endoteliální dysfunkce. Po farmakologické redukci koncentrace kyseliny močové vymizely známky endoteliální dysfunkce a následně i indukované hypertenze.

Také některé studie v humánní medicíně zjistily, že vyšší příjem fruktózy podaný v infuzní podobě či při perorálním příjmu významně lineárně koreloval se zvýšením koncentrace kyseliny močové v séru, zatímco vyšší příjem vitamínu C byl naopak spojen s jejím snížením. Vyšší příjem fruktózy byl tak spojen se zvýšeným rizikem rozvoje dny, zatímco vyšší příjem vitamínu C toto riziko významně snižoval.

Autoři studie si proto položili klíčovou otázku, zda zvýšený příjem fruktózy v dietě na straně jedné a vitamínu C na straně druhé může též – zprostředkovaně při změnách koncentrace kyseliny močové – významně ovlivnit incidenci hypertenze v populaci. Některé modelové situace při léčbě nemocných s metabolickým syndromem předpokládaly, že omezení příjmu fruktózy v dietě může přímo ovlivnit spolu s inzulinovou rezistencí a závažnost hypertenze. Na druhé straně je též známo, že kyselina močová představuje účinný antioxidant a také infuze obsahující kyselinu močovou u lidí – na rozdíl od experimentálních studií – neprokázaly nepříznivý účinek na endoteliální funkci (u diabetiků či kuřáků bylo dokonce zjištěno mírné zlepšení parametrů endoteliální dysfunkce). Z tohoto pohledu jsou zajímavé studie s podáváním allopurinolu, který blokádu xantinoxidázy redukuje tvorbu samotné kyseliny močové, ale ovlivňuje též antioxidační kapacitu séra. Analogický efekt nebyl prokázán při podávání urikosurika probenecidu.

V této dlouhodobé prospektivní studii byl sledován vztah mezi uvedenými dvěma nutrienty diety (fruktóza a vitamin C) ve vztahu k sérové koncentraci kyseliny močové a riziku rozvoje hypertenze ve třech velkých kohortních studiích souhrnně sledujících více než 200 000 účastníků (The Nurses Health Study 1, NHS1; The Nurses

Health Study 2, NHS2; Health Professional follow-up study, HPFS). Hypotetický předpoklad byl, že vyšší příjem fruktózy v dietě bude spojen s vyšším rizikem rozvoje hypertenze, zatímco zvýšený příjem vitamínu C s rizikem sníženým. Ve studii NHS1 byl medián věku 49 let a BMI 23,4 kg/m². Medián příjmu fruktózy vyjádřený procentem denního příjmu energie činil 9,3 %. Medián příjmu vitamínu C byl 190 mg/den. V kohortě NHS2 byl medián věku 36 let, medián BMI 23,0 kg/m². Medián příjmu fruktózy činil 9,1 % a vitamínu C 156 mg/den. Ve studii HPFS byl medián věku 52 let a medián BMI 24,8 kg/m². Medián příjmu fruktózy pak 9,3 % a vitamínu C 225 mg. Všechny tyto studie byly zahájeny v letech 1984 až 1991. Během dvacetiletého sledování při celkem 2 502 357 kontrolách bylo zjištěno celkem 58 162 případů nově zjištěné hypertenze (ve studii NHS1 31 107 případů, ve studii NHS2 15 863 případů a ve studii HPFS 11 192 případů). Při analýze stravovacích zvyklostí byli při sekundární analýze vyloučeni nemocní, kteří užívali vitamin C navíc v rámci multivitaminové podpory. Příjem fruktózy byl ve formě pevné (potrava) či tekuté (nealkoholické, většinou ovocné nápoje i nápoje s kolou).

Vztahy mezi příjmem fruktózy, vitamínu C, koncentrací kyseliny močové, rozvojem a závažností hypertenze byly hodnoceny vícerozměrnou analýzou. Nemocní, kteří měli větší energetické zastoupení fruktózy (především v souvislosti se slazenými nápoji), měli v průměru signifikantně vyšší koncentraci kyseliny močové. Již krátce po požití fruktózy se urikémie zvyšuje a přetrvává v závislosti na dávce fruktózy několik hodin. Tento účinek nebyl prokázán při podání glukózy či jiných jednoduchých cukrů. Účinek vitamínu C není tak bezprostřední, nicméně u mužů s příjmem vyšším než 1 000 mg vitamínu C za den byl zaznamenán pokles kyseliny močové na 336 μmol/l ve srovnání s hodnotou 366 μmol/l při příjmu nižším než 250 mg za den. Podobně Huang a spol. v randomizované studii u mužů i u žen středního věku s příjmem vitamínu C vyšším než 500 mg po dobu osmi týdnů zjistili pokles kyseliny močové o 30 μmol/l. Snížení sérové koncentrace kyseliny močové se realizuje nejspíše prostřednictvím urikosurického účinku, neboť jak vitamin C, tak kyselina močová jsou reabsorbovány transportními mechanismy v proximálním tubulu. Vyšší koncentrace vitamínu C v tubulární moči může kompetitivně inhibovat resorpci kyseliny močové tubulem. Molekulárně genetické studie transportních mechanismů podporují představu, že změna transportu kyseliny močové souvisí s cis-inhibicí natrium-dependentního ko-transporteru SLC5A8/A12. Navíc, větší příjem vitamínu C může zvyšovat samotnou glomerulární filtraci a tím potencionovat urikosurický účinek.

V komentované studii byl také sledován výskyt dny. V HPFS souboru bylo prokázáno signifikantně zvýšené riziko ($p < 0,001$) při zvýšeném příjmu fruktózy a sníženém příjmu vitamínu C. Tento nálezný nebyl signifikantní v ostatních dvou studiích, kde byly zastoupeny převážně ženy mladších věkových kategorií.

Souhrnný závěr této velké prospektivní studie neprokázal jednoznačný vliv příjmu fruktózy a vitamínu C v dietě na rozvoj hypertenze ve sledovaných souborech.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Otázka vlivu hyperurikémie na rozvoj hypertenze a její závažnost není dosud objasněna. Ze 14 významnějších studií v poslední době pouze dvě jednoznačně dokumentovaly pozitivní korelace mezi hyperurikémií a hypertenzí. Hyperurikémie je zde také považována za nezávislý rizikový faktor rozvoje kardiovaskulárních onemocnění. Výsledky studií napovídají, že oproti experimentálním modelům hypertenze u potkanů je vznik hypertenze u lidské

populace multifaktoriální. Proto také nebyla v této studii prokázána přímá korelace mezi zvýšením koncentrace kyseliny močové způsobené nutrienty a hypertenzí. Jedním z možných vysvětlení je zjištění, že kyselina močová *per se* není přímo patogenní při vzniku hypertenze u lidí, a naopak může představovat významný pozitivní marker v procesu oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce, který by mohl být jako takový zahrnut do patogeneze hypertenze. Paradoxně infuze kyseliny močové – ve srovnání s analogickou studií v experimentu – zlepšovala endoteliální dysfunkci u kuřáků a nemocných s diabetem.

Studie má svá četná omezení. Především se jednalo o soubor mladých jedinců s převažujícím podílem žen a nízkou hodnotou BMI. Přes dlouhodobost sledování nebyla provedena přesná analýza změny hodnot BMI, nebyla zjištěna podrobnější anamnestické data a také nebyl vzat v potaz příjem NaCl v dietě. Zcela jiná situace může být u nemocných s již rozvinutým metabolickým syndromem, zvláště pak ve vyšších věkových kategoriích. V jiné významné studii publikované nedávno Navaneethanem a spol. v časopise *Nephrology Dialysis Transplantation* byl sledován rozdíl možného vlivu zvýšené koncentrace kyseliny močové na hypertenzi a kardiovaskulární onemocnění u nemocných s negativním nefrologickým nálezem ve srovnání s pacienty s chorobami ledvin. Jak známo, se snížením funkce ledvin sekundárně stoupá koncentrace kyseliny močové. Sledovaný soubor zahrnoval celkem 15 366 nemocných z databáze *Atherosclerotic Risk In Communities* (ARIC) v Utahu. Nemocní byli rozděleni dle úrovně eGFR a dále dle koncentrace kyseliny močové. Zvlášť byli vyčleněni nemocní s eGFR nižší než 60 ml/min a s koncentrací kyseliny močové u mužů přesahující 413 $\mu\text{mol/l}$ a u žen 354 $\mu\text{mol/l}$. Vícerozměrná analýza byla provedena i s ohledem na přítomný metabolický syndrom včetně hypertenze.

Paradoxně však korelace mezi zvýšenou koncentrací kyseliny močové a hypertenzí byla prokázána pouze u nemocných s metabolickým syndromem, ale bez nefrologické anamnézy. Hyperurikémie úzce korelovala s inzulinovou rezistencí a následnou kardiovaskulární mortalitou a morbiditou. Je tedy zřejmé, že při posuzování nutričního vlivu fruktózy a vitamínu C je třeba též zohlednit sníženou renální funkci. Rozvoj hypertenze za těchto podmínek je zdánlivě méně pravděpodobný. Zvýšené koncentrace kyseliny močové u nefrologických nemocných ale mohou být spojeny s rozvojem akutní či chronické tubulointerstiální nefritidy, obstrukční uropatií a dnou. Také histologické nálezy v biopsiích svědčí pro významnou roli urátových krystalů nejen při depozici v tubulech a intersticiu, ale i v souvislosti s cévním poškozením.

Na rozdíl od výsledků výše uvedené komentované studie údaje z *National Health and Nutrition Survey* (NHANES) dokládají rizikovost hyperurikémie v širší populaci nemocných ohrožených kardiovaskulárními chorobami.

Je tedy zřejmé, že hyperurikémie by měla být spolu s ostatními metabolickými poruchami upravována jak v širší populaci, tak u nefrologických nemocných.

Literatura

- Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension in men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287–292.
- Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, et al. The effect of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1843–1847.
- Krishan E, Kwoh CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298–303.
- Navaneethan SD, Buddhu S. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:1260–1266.