

Nové velmi účinné látky z hlediska ovlivnění aktivity sympatiku jsou i látky selektivně se vážící na imidazolinové receptory I₁.

Z těchto léčiv je třeba individuálně volit při dlouhodobé léčbě nemocných s hypertenzí a MS. Výhodné jsou i jejich lékové kombinace.

Literatura

Black HR, Davis B, Barzilay J, et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension (ALLHAT). *Diabetes Care* 2008;31:353–360.

Kostis JB, Wilson AC, Fruehdenberger RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29–35.

Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;168:207–217.

Zvýšená koncentrace kyseliny močové v séru je u osob s chorobami ledvin riziková

Obermayr RP, Temml Ch, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407–2413.

Incidence terminálního selhání ledvin (ESRD) a tím i počtu pacientů vyžadujících náhradu funkce ledvin má dlouhodobě vzestupný trend. Hledají se proto všechny faktory, kterou se mohou samostatně či v kombinaci na tomto trendu podílet. Nepochybně jsou to samostatně kardiovaskulární rizikové faktory, diabetes mellitus a hypertenze. Pokud jde o zvýšené koncentrace kyseliny močové, byla dosud uváděna u nefrologických nemocných především v kombinaci s dalšími rizikovými faktory. Je velmi častá u nemocných s hypertenzí a metabolickým syndromem (ve spojení s dyslipidemií a inzulinovou rezistencí). Hyperurikémie se považuje v běžné populaci za rizikový faktor pro rozvoj hypertenze a v experimentálních studiích u potkanů prokazatelně vede k proteinurii. Je tedy zřejmé, že hyperurikémie je jedním z významných rizikových faktorů ovlivňujících nejenom progresi již přítomného renálního onemocnění, ale i vznik samotného ledvinového onemocnění de novo. K těmto závěrům docházejí i recentní epidemiologické a experimentální studie. Hyperurikémie není jen známkou pokročilé renální insuficience, ale sama o sobě je kauzální příčinou další progresy renálního onemocnění. Ve všech dosavadních studiích však byla hyperurikémie brána jako jeden z rizikových faktorů, ne však jako faktor samostatný a nezávislý.

K vysvětlení negativní role zvýšené koncentrace kyseliny močové slouží nálezy z experimentálních studií a studií na tkáňových kulturách ukazující toxický vliv hyperurikémie na adhezivitu trombocytů, na aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron a systém cyklooxygenázy-2 vedoucí ke zvýšení počtu a hustoty receptorů pro angiotensin-1 v buňkách hladkého svalstva v cévách. Hyperurikémie může ovlivnit glomerulární hypertenzi a hypertrofii, sklerózu aferentních arteriol a infiltraci makrofágy. Dále může indukovat arteriopatii v preglomerulárních kapilárách, která poruchou autoregulačního mechanismu ovlivňuje aferentní arterioly a vede ke glomerulární hypertenzi, zesílení cévní stěny s těžkou renální hypoperfuzí. Přímá depozice urátů v endoteliích a buňkách hladké svaloviny stěny cévní působí lokální inhibici hodnot endoteliální NO s následnou stimulací proliferace buněk hladkého svalstva cévní stěny a zvýšením prozánětlivých cytokinů.

Cílem této studie byl epidemiologický průkaz vlivu hyperurikémie jako nezávislého rizikového faktoru na vznik renálního onemocnění v obecné populaci. Vložená data byla získána z projektu Vienna Health Screening. Od ledna 2007 byla vyšetřeno celkem

22 441 zdánlivě zdravých dobrovolníků (46,5 % žen s věkovým rozmezím 20–84 let, mužů 20–89 let). Při základním vyšetření bylo u 367 účastníků zjištěna GF < 60 ml/min/1,73 m² (kalkulace pomocí zkrácené MDRD formule), kteří byli následně vyloučeni ze sledování. Další 599 účastníků, kteří byli vyřazeni pro nespůlupráci, nevykazovalo již známky významnější renální léze. Medián sledování činil sedm let. Pro výpočty bylo užito celkem 21 475 bazálních vyšetření a 73 015 vyšetření následujících. Kyselina močová byla stanovena enzymaticky (UA plus, Roche Diagnostics GmbH, Vienna, Austria) na přístroji Hitachi (Hitachi Europe Ltd, Maidenhead, UK). Dle zjištěných hodnot kyseliny močové (UA) byly vyšetřené osoby rozděleny do tří skupin: 1. referenční skupina s hodnotou UA < 7 mg/dl (354 μmol/l), 2. skupina SEUAG s hodnotou UA 7–8,9 mg/dl (413–525 μmol/l) a 3. skupina EUAG s hodnotou UA > 9 mg/dl (531 μmol/l). Pro hodnocení renální funkce byl užita zkrácená verze MDRD rovnice:

$GF (ml/min/1,73 m^2) = 186,3 \times S_{kr}^{-1,154} \times věk^{-0,203} \times (0,724 \text{ u žen}).$

Kreatinin byl stanoven kinetickou Jaffeovou metodou na přístroji Hitachi 917 a k adjustaci hodnot byla dále užita korekční formule: MDRD kreatinin (mg/dl) = -0,215 + 1,08 × změřený kreatinin.

Výsledky: v referenční skupině 1 bylo vyšetřeno celkem 19 466 nemocných (UA < 7 mg/dl (413 μmol/l), ve skupině 2 SEUAG 1 821 nemocných a ve skupině 3 EUAG 186 pacientů. Při podrobném statistickém hodnocení a standardizaci vzhledem k hodnotám GF, pohlaví a věku byly signifikantní rozdíly mezi skupinami v hodnotách proteinurie, středního arteriálního tlaku, obvodu pasu, hyperglykémie a dyslipidémie (vše nejvyšší ve skupině 3). Analogický výsledek byl získán při korelaci k metabolickému syndromu. Procentní zastoupení mužů ve skupině 3 činilo 93,6 %, ve skupině 2 pak 79 % ve srovnání s referenční skupinou 1 55,4 %.

Je proto zřejmé, že normalizace zvýšených koncentrací kyseliny močové v séru dietními opatřeními a allopurinolem může významně přispět ke zpomalení progresy renálních onemocnění.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Kyselina močová představuje u člověka významný konečný metabolit metabolismu purinů. Z chemického hlediska jde o 2,6,8-trioxypurin. V biologickém prostředí tělesných tekutin je její reaktivita významně závislá na pH. Hodnota pH moči má na rozdíl od krve významně vyšší variabilitu ovlivňující její saturační konstantu. Např. při hodnotě pH moči 5 („kyselá moč“) je saturační konstanta významně nižší než u moči alkalické a může dojít k vysrážení ve formě krystalurie až mikrolitiázy či depozici ve formě mikrotofů v intersticiu ledviny. (Při pH moči 5 se rozpustí přibližně 150 mg kyseliny močové v jednom litru moči, při hodnotě pH moči 7, kdy je tato látka přítomna v moči ve formě mononatrium urátu, je to již 2 000 mg.)

Za podmínek tzv. bezpurinové diety jsou normální hodnoty kyseliny močové vyloučené do moči 600 mg (3,6 mmol) za den a při standardní nemocniční dietě jsou kolem 800 mg (5,0 mmol) za den a nižší. Normální hodnota clearance kyseliny močové (C_{km}) je 7–10 ml/min (0,12–0,17 ml/s). Normální hodnota frakční exkrece kyseliny močové (FE_{km}) činí 7–12 %. V ledvinách je kyselina močová prakticky ve 100 % ultrafiltrována glomeruly, neboť není vázána na plazmatické proteiny. V proximálním úseku nefronu je z 99 % aktivním transportním mechanismem zpětně resorbována. Následně dochází ve stejném úseku tubulu k její sekreci a poté opět k tzv. postsekreční resorpci. Tento čtyřstupňový mechanismus renálního vylučování urátů je důvodem pro to, aby se při krystalurii a urolitiáze u kyselém pH moči nepodávala

urikosurika. Může totiž paradoxně dojít ke zvýšené intraluminální koncentraci kyseliny močové, hypersaturaci a precipitaci.

Podle údajů některých epidemiologických studií je výskyt hyperurikémie geograficky značně proměnný, závislý významně též na stravovacích zvyklostech (příjem purinů ve formě tmavých mas, zvláště v kombinaci, příjem tekutin) a klimatických podmínkách (ztráty tekutin pocením či celkově nízký příjem tekutin). Prevalence hyperurikémie se v populaci pohybuje kolem 10 % s významnou převahou mužů. Hyperurikémie je často spojena s výskytem metabolického syndromu a arteriální hypertenze.

Sérová koncentrace kyseliny močové je ovlivňována intenzitou biosyntézy kyseliny močové „de novo“, katabolismem vlastních tkáňových nukleoproteinů, příjmem purinů v potravě a velikostí exkrece kyseliny močové (renální cestou cca 75 %, GIT kolem 20 %).

Podrobnější vyšetření metabolismu kyseliny močové je indikováno při diagnostice perzistující hyperurikémie a hyperurikosurie a urolitiázy.

Vedle primární hyperurikémie dané metabolickou poruchou se setkáváme u nefrologických pacientů ve stadiu CKD 3–5 s tzv. sekundární hyperurikémií související především se sníženou hodnotou glomerulární filtrace. V některých případech se na ní též podílejí změny tubulární resorpce, které mohou být i důsledkem podávání větších dávek diuretik.

Poruchy metabolismu kyseliny močové jsou spojeny v klinické praxi především s rozvojem akutní či chronické tubulointericiální nefritidy, s obstrukční uropatií a dnou, s cévním postižením a hypertenzí. Postižení může probíhat akutně a vést až k akutnímu selhání ledvin (např. akutní hyperurikémie při léčbě hematologických onemocnění cytostatiky) či chronicky s postupnou progresí renálního postižení.

Komentovaná studie prokazuje přesnou stupňovou matematicko-statistickou analýzou ve velké epidemiologické studii u středoevropského obyvatelstva (za analogických stravovacích a klimatických podmínek jako v naší republice) fakt, že i samostatně zjištěná významná hyperurikémie představuje nezávislý rizikový faktor pro rozvoj CKD (a také kardiovaskulárních onemocnění). V přítomnosti hypertenze, proteinurie a metabolického syndromu, zvláště při již přítomné lehce snížené hodnotě GF, prokazuje současně nárůst kombinovaného rizika. Neboli, hyperurikémií s hodnotou vyšší než je norma, je vždy nutno léčit, a to dlouhodobě.

Literatura

- Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006;73:1059–1064.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricaemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642–650.
- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role of uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2888–2897.
- Nakagawa T, Mazzali M, Kang HD, et al. Uric acid: A uremic toxin? *Blood Purif* 2006;24:67–70.

Je suplementace kalcidiolu při chronických onemocněních ledvin přínosná, nebo riziková?

Okša A, Spustová V, Krivošíková Z, Gazdíková K, Fedelešová V, Lajdová I, Štefíková K, Bernasovská G, Žilinská Z, Dzúrik R. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:322–329.

Autoři prospektivně sledovali dopad 12měsíční léčby vitamínem D3 (cholecalciferol) na kostní a minerálový metabolismus (sérovou koncentraci kalcia, fosforu; močové ztráty kalcia a fosforu; kalcidiol – 25-hydroxycholecalciferol [25-D], kalcitriol

[1,25-D] parathormon – PTH) u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia CKD2–4 (clearance kreatininu v rozmezí 0,25–1,49 ml/s, stanovení podle rovnice MDRD ve zkrácené formuli, stabilní hodnota nejméně při dvou vyšetřeních před vstupem do studie). Studie byla otevřená (nezaslepená) a randomizovaná – pacienti byli náhodně přiřazeni do dvou skupin (všem byl podáván vitamin D, avšak rozdíl byl v podávané dávce). Vyloučení byli nemocní s nestabilní renální funkcí, malignitami a významnou minerálovou poruchou, dále ti, kteří užívali léky ovlivňující minerálový a kostní metabolismus (s výjimkou kalcium karbonátu, v maximální dávce 1,5 g prvkového kalcia). Celkem bylo zařazeno 87 pacientů (průměrný věk 68 let, 33 mužů; 62 % pacientů s hypertenzí, 20,7 % diabetiků). Jedna skupina byla léčena dávkou 5 000 IU týdně, druhá dávkou 20 000 IU týdně (dávka 200 IU odpovídá 5 µg). Laboratorní kontroly se uskutečnily před zahájením sledování („baseline“), dále po 4, 8 a 12 měsících.

Průměrné vstupní koncentrace minerálů (fosforu a kalcia) byly ve všech sledovaných intervalech ve fyziologickém rozmezí a během sledování se neměnily. Počet pacientů s hyperkalcemií mírně vzrostl při vyšší dávce vitaminu D, avšak celkově se kalcie statisticky významně nezměnily.

Vstupní vyšetření hodnot vitaminu D ukázalo, že 72 osob (83 %) má deficit či nedostatek vitaminu D v organismu (hodnoty 25-D < 30 ng/ml). Dva pacienti měli hodnoty 25-D dokonce nižší než 5 ng/ml a 36 nemocných mělo střední deficit (5–15 ng/ml). Tyto nálezy nelze považovat „jen za laboratorní“.

Po roce suplementace se počet pacientů s nízkou koncentrací 25-D snížil na 43 %, tj. téměř o polovinu. Koncentrace 25-D se podle očekávání zvýšily více u pacientů suplementovaných vyšší dávkou, přitom však tato dávka byla bezpečná (i když v přepočtu představovala téměř 3000 IU denně).

Koncentrace 25-D v séru při vstupu do studie korelovala s funkcí ledvin ($p < 0,005$). Střední hodnota (medián) byla 20 ng/ml pro stadium CKD2, 16 ng/ml pro stadium CKD3 a 10 ng/ml pro stadium CKD4. S klesající funkcí ledvin se tedy deficit 25-D prohluboval. Proč mají pacienti s poruchou funkce ledvin nedostatek nativního vitaminu D, není dosud objasněno (zvažují se stravovací návyky a doporučení, ale i dosud neznámá metabolická cesta vitaminu D v organismu).

Jaké byly vstupní koncentrace 1,25-D a jak se měnily? Vstupní koncentrace kalcitriolu významně souvisely s funkcí ledvin – ve stadiu CKD2 byla střední hodnota 38 pg/ml, avšak ve stadiu CKD4 již jen 11 pg/ml, tedy pouze třetinová. Přitom koncentrace 1,25-D výrazně korelovala s glomerulární filtrací ($p < 0,0001$) a současně s koncentrací 25-D. Stejně jako koncentrace 25-D i koncentrace 1,25-D se při suplementaci postupně zvyšovaly, a to opět více u těch pacientů, kteří dostávali vyšší dávku. Zatímco sérová koncentrace 25-D stoupala průběžně od vstupu až do 12. měsíce, koncentrace 1,25-D se zvyšovala pouze do 8. měsíce a dále již nikoli. Mechanismus tohoto vedlejšího nálezu studie není přesně vysvětlen. Znamená to, že se mohla snížit aktivita 1 α -hydroxylázy (vlivem FGF-23? Jiným mechanismem?).

Při vstupu do studie byly zjištěny vyšší koncentrace PTH, a to zejména při nižší funkci ledvin. Současně byla zjištěna i korelace mezi PTH a kalcidiolem. Během suplementační léčby se koncentrace PTH snižovala, a to přibližně stejně v obou podskupinách, tj. pokles PTH nebyl závislý na tom, zda byla podávána dávka 5 000 IU či 20 000 IU týdně.

Pro praxi je důležité zjištění, že po suplementaci se hodnoty 25-D zvýšily (významně více a častěji ve skupině léčené vyššími dávkami, hodnoty > 30 ng/ml dosáhlo po jednom roce celkem 17 osob při léčbě 5 000 IU týdně a 32 osob při léčbě 20 000 IU týdně), a to bez nápadných změn v koncentracích kalcia a fosforu.