

jelikož jich bylo velmi málo a jejich sledování nebylo cílem studie. Jedním z vysvětlení pro zvýšenou incidenci koronárních příhod může být nikoli vlastní snížení krevního tlaku jako takové, ale nízký tlak může mít příčinu v celkově neuspokojivém stavu těchto pacientů z důvodu těžké aterosklerózy koronárního řečiště. V těchto případech je nízký tlak krve asociován se závažnou srdeční dysfunkcí a selháváním funkce levé komory, což nepochybně vede ke zvýšení kardiovaskulární mortality. Podobně dopadla i metaanalýza provedená u nemocných starších než 80 let, která sledovala vliv antihypertenzní léčby na výskyt CMP a celkovou kardiovaskulární mortalitu (Gueyffier, 1999). Výsledky studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) ale naopak ukázaly, že snižování krevního tlaku u nemocných starších než 80 let vede nejen k poklesu incidence CMP, ale i dalších kardiovaskulárních příhod včetně akutního infarktu myokardu. Cílové hodnoty TK zde ale byly stanoveny výrazně výše, než u mladší populace, a sice $sTK < 150$ mm Hg a $dTK < 80$ mm Hg (Beckett, 2008).

I když komentovaná studie zahrnovala velké množství nemocných, má celou řadu limitací. Jednou z nich je fakt, že snížení rizika CMP bylo posuzováno u nemocných, kteří měli již anamnézu prodělané cévní mozkové příhody, a tedy měli podstatně větší pravděpodobnost recidivy. Není tedy jisté, zda by se snižování krevního tlaku projevilo pozitivně i u populace nemocných, kteří mají CKD, ale zatím neprodělali cévní mozkovou příhodu. Lze předpokládat, že ano, jak naznačují i některé další studie (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, 2003). Další určitou slabinou studie je fakt, že nemocných se závažnější CKD ($GF < 0,5$ ml/s, tedy CKD stadia 4) bylo ve studii jen velmi málo, ostatní měli GF vyšší. Není tedy příliš zřejmé, jak by se uplatňovalo výraznější snížení GF na riziko recidivy CMP. Navíc hodnoty kreatininu byly měřeny lokálně dle zvyklostí jednotlivých laboratoří a GF kalkulována dle Cockcrofta-Gaulta, nelze tedy předpokládat přílišnou přesnost těchto sledovaných parametrů. V neposlední řadě by bylo pro výsledky studie velmi vhodné, kdyby byl posuzován také účinek snižování TK na hodnoty proteinurie či mikroalbuminurie. Je totiž z řady studií

Porucha glykosylace IgA se vyskytuje i u příbuzných pacientů s familiární i sporadickou IgA nefropatií

Gharavi A, Moldoveanu Z, Wyatt RJ, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1008–1014.

IgA nefropatie se sice nejčastěji vyskytuje jako sporadické onemocnění, familiární výskyt IgA nefropatie s autosomální dědičností s neúplnou penetrancí byl ale také opakovaně pozorován. U pacientů s IgA nefropatií byla popsána porucha glykosylace IgA1. Zatímco u zdravých osob jsou O glykosidicky vázané glykany v oblasti ohybu molekuly IgA1 tvořeny N-acetylgalaktosaminem s $\beta 1,3$ vázanou galaktózou (oba tyto cukerné zbytky mohou být sialylovány, u pacientů s IgA nefropatií není část molekul IgA terminálně galaktosylována. Cirkulující molekuly IgA1 s chybějící terminální galaktózou (Gd-IgA1) reagují s přirozenými protilátkami proti N-acetylgalaktosaminu a imunitní komplexy obsahující Gd-IgA1 se zvýšeně ukládají v glomerulárním mesangiu. Moldoveanu a spol. (2007) nedávno prokázali pomocí testu ELISA s využitím lektinu z *Helix aspersa*, který reaguje s Gd-IgA1, že 76 % pacientů s IgA nefropatií má významně zvýšené koncentrace Gd-IgA1. V komentované studii se autoři zaměřili na studium koncentrace Gd-IgA1 u příbuzných nemocných s IgA nefropatií, s cílem zjistit, zda se porucha glykosylace IgA1 dědí, nebo zda ji pacienti získávají během života.

V komentované práci autoři vyšetřili koncentrace Gd-IgA1 ve dvou velkých rodinách s familiární IgA nefropatií (z Alabamy a Kentucky) u celkem pěti pacientů s biopticky potvrzenou IgA nefropatií a jejich 64 příbuzných a dále u 84 pacientů se sporadickou IgA nefropatií a jejich 202 příbuzných a u 141 zdravých kontrol. Věkově se od sebe jednotlivé skupiny nelišily a více než 90 % pacientů byli běloši.

Koncentrace Gd-IgA1 měly u zdravých kontrol normální distribuci. Všechny pět pacientů s familiární IgA nefropatií mělo koncentrace Gd-IgA1 nad 95% percentilem zdravých kontrol. Příbuzní pacientů s familiární IgA nefropatií měli ve srovnání s kontrolami a nepříbuznými (příženěnými či přivdanými) členy rodiny také významně vyšší koncentrace Gd-IgA1. Koncentrace Gd-IgA1, ale nikoli koncentrace celkového IgA, segregovaly v rodinách s rizikem IgA nefropatie. Rozdíly v koncentracích celkového IgA mezi pacienty s familiární IgA nefropatií, jejich příbuznými a zdravými kontrolami nebyly (v souladu s popsanou nízkou senzitivitou koncentrace celkového IgA jako screeningového testu pro IgA nefropatii – Moldoveanu et al., 2007) statisticky významné.

Také pacienti se sporadickou IgA nefropatií měly koncentrace Gd-IgA1 významně vyšší než zdravé kontroly, 78 % pacientů se sporadickou IgA nefropatií mělo koncentrace Gd-IgA1 vyšší než 95% percentil zdravých kontrol. Pacienti se sporadickou IgA nefropatií s vysokými a nízkými koncentracemi Gd-IgA1 se nelišily věkem, krevním tlakem, proteinurií, hematurií, ani glomerulárními filtrací. Podobně jako u familiární IgA nefropatie byly koncentrace Gd-IgA1 u pokrevních příbuzných pacientů s IgA nefropatií významně vyšší než u zdravých kontrol, 25 % pokrevních příbuzných překročilo 95% percentil kontrolních osob. Zastoupení osob s vysokými koncentracemi Gd-IgA1 bylo vyšší u příbuzných prvního stupně (28 %) než u příbuzných druhého stupně (17 %). I když by normální koncentrace Gd-IgA1 u 22 % pacientů s IgA nefropatií mohly být způsobeny i kolísáním koncentrace Gd-IgA1 v čase (intraindividuální variabilitou), pravděpodobněji je (dle autorů), že koncentrace Gd-IgA1 segregují pacienty s IgA nefropatií do dvou odlišných subpopulací (s vysokými a nízkými koncentracemi Gd-IgA1). Celkem 33 % příbuzných pacientů s vysokými koncentracemi Gd-IgA1 mělo také vysoké koncentrace Gd-IgA1, zatímco mezi příbuznými pacientů s normálními koncentracemi Gd-IgA1 se vysoké koncentrace Gd-IgA1 vyskytly pouze v 10 %.

Na základě dostupných dat autoři ukázali, že dědivost závisí pouze na přítomnosti IgA nefropatie a koncentracích celkového IgA. Dědivost byla vysoká v rodinách pacientů s vysokými koncentracemi Gd-IgA1, naproti tomu nebyla statisticky významná v rodinách pacientů s koncentrací Gd-IgA1 < 95% percentilem zdravých kontrol. Segregační analýza Gd-IgA1 vyloučila modely založené čistě na zevních vlivech, sporadický výskyt i čistě mendelovskou dědičnost. Nakonec byl jako nejpravděpodobnější vyhodnocen model hlavního dominantního genu s přídatnou polygenní komponentou, méně pravděpodobnou (ale ne zcela vyloučenou) variantou je polygenní model s vlivy zevního prostředí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Autoři již v předchozí práci (Moldoveanu et al., 2007) prokázali těsnou asociaci mezi koncentracemi Gd-IgA1 a IgA nefropatií. Současná práce zejména přispěla k odpovědi na otázku, zda jsou zvýšené koncentrace Gd-IgA1 v příčinné souvislosti se vznikem IgA nefropatie (jak ukazují prezentované výsledky), nebo zda jsou spíše jejím důsledkem. Koncentrace Gd-IgA1 mají pro diagnózu IgA nefropatie při srovnatelné specifitě (90 %) podstatně větší senzitivitu (76 % vs. 33 %) než koncentrace celkového IgA.

Porucha O-glykosylace v ohybové oblasti molekuly IgA1, přítomnost aberantně glykosylovaného IgA v imunitních komplexech a jeho depozice v glomerulárním mesangiu, byla v minulosti popsána v různých kohortách pacientů s IgA nefropatií (např. Tomana et al., 1999, Allen et al., 2001). Porucha glykosylace, kterou lze nyní klinicky dostupně identifikovat pomocí autory zavedeného testu

ELISA s *Helix aspersa* (Moldoveanu et al., 2007) měřícího koncentrace Gd-IgA1 v krvi, je zřejmě dědičným faktorem disponujícím ke vzniku IgA nefropatie. Vzhledem k tomu, že většina příbuzných pacientů s IgA nefropatií s vysokými koncentracemi Gd-IgA1 neměla IgA nefropatii, je zřejmé, že porucha glykosylace IgA není zřejmě sama o sobě dostačujícím důvodem vzniku onemocnění, na jehož vývoji se pravděpodobně podílejí další genetické vlivy i vlivy zevního prostředí. Faktorem důležitým pro vznik onemocnění a depozici nefritogenních imunokomplexů v glomerulárním mesangiu může být např. poměr mezi antigenem (Gd-IgA1) a antiglykanovými protilátkami (přirozeně se vyskytujícími protilátkami proti N-acetylgalaktosaminu – Mestecky et al., 2008). Další možnou variantou je kombinace vrozeného defektu glykosylace IgA se somatickými mutacemi genu, které se na glykosylaci IgA podílejí.

Nevýhodou komentované studie je její průřezový charakter. Teprve dlouhodobé sledování kohort osob s vysokými koncentracemi Gd-IgA1 ukáže, zda jsou vysoké koncentrace Gd-IgA1 významným rizikovým faktorem vývoje IgA nefropatie. Vyšetření Gd-IgA1 také může pomoci k identifikaci osob se sklonem k IgA nefropatii v genetických studiích rodin s familiární IgA nefropatií s cílem identifikovat geny primárně zodpovědné za toto onemocnění (Beerman et al., 2007). Pochopení patogeneze familiární IgA nefropatie by pochopitelně mělo zásadní význam i pro porozumění mechanismům vzniku a progresu sporadické IgA nefropatie. Velmi zajímavým pozorováním je identifikace podskupiny nemocných s IgA nefropatií, kteří mají koncentrace Gd-IgA1 nízké a u nichž zřejmě onemocnění nesouvisí s poruchou glykosylace IgA1. Ukazuje se, že IgA nefropatie bude velmi pravděpodobně představovat klinicko-laboratorní syndrom rozpadající se do (zřejmě několika) etiopatogenetických skupin, které mohou mít i odlišný klinický průběh (včetně prognózy a odpovědi na terapii). I když tedy komentovaná studie přinesla možná více otázek než odpovědí, dává naději na brzkou možnost neinvazivní identifikace pacientů v riziku IgA nefropatie a v delším horizontu i zásadní pokrok v poznání etiopatogeneze a event. i účinné terapie této nejčastější glomerulonefritidy.

Literatura

- Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, et al. Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. *Kidney Int* 2001;60: 969–973.
- Beerman I, Novak J, Wyatt RJ, et al. The genetics of IgA nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:325–338.
- Mestecky J, Tomana M, Moldoveanu Z, et al. Role of aberrant glycosylation of IgA1 molecules in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31:29–37.
- Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007;71:1148–1154.
- Tomana M, Novak J, Julian BA, et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999;104:73–81.

Inhibitor reninu – aliskiren – snižuje proteinurii u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií, kteří jsou léčeni maximální dávkou losartanu

Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433–2446.

Mikroalbuminurie progredující do proteinurie (makroalbuminurie) určuje renální (riziko vývoje terminálního selhání ledvin) i kardiovaskulární prognózu pacientů s diabetickou nefropatií. Redukce nefropatie je spojena se snížením renálního