

v posledních dvou letech široce diskutovány na mezinárodních kongresech, ale byla publikována teprve nyní, v předposledním loňském čísle *New England Journal of Medicine*. Studie ELITE-Symphony je velkou prospektivní, multicentrickou a randomizovanou studií, která měla za cíl ověřit na velkém souboru nemocných zkušenosti z menších studií a z klinické praxe o výhodnosti použití nízkých dávek inhibitorů kalcineurinu a plyných dávek mykofenolát mofetilu. V případě použití indukční imunosuprese bylo dosaženo akceptovatelného výskytu akutních rejekcí při minimu nežádoucích účinků. Přitom tacrolimus byl účinnější než cyklosporin A; to je ale pozorováno i v běžné klinické praxi při normálním dávkování obou preparátů. Jedním z hlavních poselství této studie je také potvrzení nevýhodnosti kombinace mykofenolát mofetilu a sirolimu bezprostředně po transplantaci. I když byla použita indukce monoklonální protilátkou proti receptoru pro interleukin-2, měli nemocní léčení touto kombinací vyšší výskyt akutních rejekcí, stejně jako nežádoucích účinků, které vedly ke změně léčebného režimu, a tak vlastně k selhání terapie. Toto pozorování není náhodné, je často potvrzeno i v klinické praxi a definitivně vyvrací názory Flechnera a spol. (2007). Ukazuje se tak, že kombinace MMF a sirolimu by v současné době neměla být po transplantaci ledviny používána minimálně po dobu tří měsíců (v tzv. akomodačním období). Role sirolimu spočívá spíše v pozdějších verzích u nemocných s prokazatelnou nefrotoxicitou inhibitorů kalcineurinu, nebo v případě výskytu tumorů. Na druhé straně MMF je možno považovat za univerzální preparát, který lze kombinovat jak s cyklosporinem, tak s tacrolimem. Výhody indukce monoklonálními protilátkami proti receptoru pro interleukin-2 spočívají ve sníženém výskytu a oddálení rejekcí. Jejich nežádoucí účinky jsou minimální a nemocní je dobře tolerují (Wiseman, 1999). Na druhou stranu nejsou vzhledem k ceně ve většině center paušálně používány jako další aditivní imunosupresivum.

Nížejší dávkování tacrolimu při dávkách MMF 2 g/den se již používá u řady nemocných s projevy funkční nefrotoxicity po transplantaci ledviny. Otázku bezpečnosti a adekvátnosti vyšších dávek MMF může při pochybnostech zodpovědět změření expozice MMF pomocí zkrácené plochy pod křivkou, tak jako bylo komentováno v předchozích číslech *Postgraduální nefrologie*. Studie ELITE-Symphony se nepochybně dočká stovek citací v odborné literatuře. Již v době publikování abstrakt a jejich předběžných výsledků ovlivnila rozhodování mnoha transplantatních profesionálů.

Literatura

Flechner SM, Goldfarb D, Solez K, et al. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. *Transplantation* 2007;83: 883–892.

Wiseman LR, Faulds D. Daclizumab: a review of its use in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients. *Drugs* 1999;58:1029–1042.

Vztah mezi markery malnutrice a mortalitou u nemocných na peritoneální dialýze

Dong J, Li Y-J, Lu X-h, Gan H-p, Zuo L, Wang H-y. Correlations of lean body mass with nutritional indicators and mortality in patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2008;73:334–340.

Časná detekce malnutrice představuje jeden z rozhodujících činitelů pro dlouhodobou prognózu nemocných v CAPD. Lean body mass (LBM [překládána většinou jako tukuprostá svalová tkáň]) představuje svalové depo organismu, které bývá vztažováno k nutričnímu indexu dialyzovaných nemocných. Hodnotu LBM lze zjistit více postupy, ale vždy hraje významnou roli objem celkové tělesné vody v organismu (CTV). Při tzv. zlatém standardu

vyšetření pomocí antipyrinového distribučního objemu je k výpočtu LBM hodnota CTV násobena koeficientem 0,73. Jak už to bývá se zlatými metodami, jsou sice přesné, ale náročné na laboratorní zpracování, a proto určené pro speciální, hlavně výzkumné účely. Proto se v klinické praxi užívají metody nepřímé.

Cílem této studie bylo srovnat hodnoty LBM zjištěné pomocí kinetiky kreatininu (LBM-CK), bioelektrické impedance (LBM-BEI) a antropometricky (LBM-A) a dále zjistit, zda tyto veličiny korelují s nutričním stavem, tj. rozvojem malnutrice a také s dlouhodobou prognózou nemocných. (Pro stanovení LBM se v klinické praxi užívají i metody DEXA či MRI, což je ovšem finančně náročnější.)

Nečetné předchozí studie měly rozporné výsledky. Zatímco Keshaviah a spol. (1994) prokazovali dobrou korelaci mezi LBM-CK a sérovou koncentrací albuminu, kreatininu a nPCR (katabolický protein standardizovaný k celkové tělesné vodě) a zařadili parametr LBM mezi nutriční parametry první volby, další autoři (Szeto, 2000 či Heimburger, 2000) tento náleznepotvrdili. Naopak, prokazovali špatnou korelaci mezi LBM-A i LBM-CK s hodnotou albuminu, především ve skupině pacientů léčených peritoneální dialýzou.

Zatímco vztah mezi nutričními parametry a přežíváním nemocných na CAPD je považován za prokázaný, při stanovení LBM tomu tak dosud není a chybějí studie korelující tento vztah při stanovení LBM-BEI či dokonce LBM-A. Jedním z hlavních problémů je standardizace výsledků měření k objemu tělesných tekutin, pohlaví (ženy mají fyziologicky méně svalové hmoty) a markerům probíhajícího zánětu.

Studie byla uskutečněna u 210 nemocných na chronické CAPD (86 mužů a 124 žen), průměrného věku 60,3 roku a BMI 23,5 kg/m². Sledování bylo zahájeno třetí měsíc po zahájení léčby a trvalo 29 ± 12 měsíců. Z celkového počtu bylo vyřazeno celkem 45 nemocných, z nichž 30 zemřelo, 11 bylo transplantováno a čtyři přešli na hemodialyzační léčeni.

Při hodnocení dotazníků SGA (Subjective Global Assessment) při vstupu do studie bylo 36 nemocných (17,4 %) se známkami malnutrice. Na základě tohoto vyšetření byli nemocní rozděleni do dvou skupin dle hodnoty vysoce senzitivního CRP: první skupina zahrnuje 74 nemocných s hodnotou CRP ≥ 3 mg/l, zatímco ve druhé skupině bylo 136 nemocných s hodnotou CRP < 3 mg/l. V první skupině autoři zjistili signifikantně nižší hodnoty denního příjmu energie a proteinů (obě hodnoty standardizované na kg tělesné hmotnosti). Rozdíly v koncentraci albuminu, prealbuminu, transferinu, ale ani v dynamometricky měřené síle stisku pravé a levé ruky, nebyly signifikantní (HGS-R a L).

Při hodnocení výsledků měření LBM-CK, LBM-BEI a LBM-A byla prokázána signifikantní korelace pouze k HGS, překvapivě větší u levé, většinou nedominantní ruky. Při krokové analýze byly prokázány korelace LBM-CK, středního arteriálního tlaku a korigovaného Ca-P produktu k riziku úmrtí. Korelace byla méně významná při stanovení LBM bioimpedancí či antropometrií. Jedno z možných vysvětlení je, že vzhledem k metodice stanovení kinetiky kreatininu a výpočtu LBM-CK dle Blakeovy rovnice s ohledem na stupeň hydratace je hodnota svalové hmoty nižší, než odpovídá ostatním stanovením (rozdíl může přesahovat až 10 %), proto „podhodnocená LBM“ představuje vyšší rizikový faktor než hodnoty nadhodnocené především bioimpedancí.

Z výsledků studie autoři dovozují, že hodnotu LBM nelze u nemocných na CAPD jednoznačně akceptovat jako nutriční marker. Dále, že neexistuje přímá korelace mezi velikostí LBM a stanovovanými nutričními parametry. S výjimkou metodiky

LBM-CK nelze ani přímo predikovat prognózu nemocných z hlediska přežívání. Všechny vypočtené hodnoty LBM je třeba standardizovat k objemu tělesných tekutin, pohlaví a probíhajícímu zánětu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Problematice tělesné hmotnosti u nemocných v dialyzačním léčení se věnuje již dlouhodobě velká pozornost. V posledních letech byl znovu potvrzen klinicky známý paradox, že nemocní s vyšší hodnotou body mass indexu (BMI) mají lepší výsledky přežívání při dlouhodobé léčbě, a to i přes vyšší obsah tukové tkáně v těle. Není pochyb o tom, že především viscerální tuk je zdrojem řady proinflamačních faktorů a že adipocytokiny přispívají k progresi endoteliální dysfunkce u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Viscerální tuk také velmi významně přispívá k rozvoji inzulinové rezistence, která zhoršuje využitelnost glukózy na buněčné úrovni.

Na druhé straně, tuková tkáň představuje energetické depo, z něhož se v zátěžových situacích uvolňují mastné kyseliny používané jako vydatný zdroj energie. Jak ukázaly některé studie u starších nemocných, zřejmě hlavní významný přínos vyššího BMI je větší objem svalové tkáně, tedy větší aerobní a metabolická kapacita reagovat na katabolismus a stresové situace. Tloušťka se svaly je na tom z tohoto hlediska lépe než štíhlý jedinec s menší svalovou hmotou.

I když se ve studii jednalo o asijskou populaci s obecně nižšími hodnotami BMI (průměrná hodnota ve studii kolem 23 kg/m²), byl potvrzen pohlavní dimorfismus při hodnocení. Zatímco u mužů byl pokles LBM spojen s poklesem svalové síly a zhoršenou prognózou, u žen takovýto nález prokázán nebyl. Proto musejí být hodnoty LBM zkorigovány vzhledem k pohlaví. Dosud nezodpovězenou otázkou zůstává, zda pohlavní rozdíly přetrvávají i ve vyšších věkových kategoriích, kdy je patrný pokles svalové hmoty u obou pohlaví. Stenvinkel a spol. (2002) potvrdili, že vztah mezi svalovou silou měřenou stiskem ruky přímo koreloval při výpočtu LMB-CK u mužů i s vybranými metabolickými parametry (albumin), zatímco u žen s menší svalovou hmotou prokázán nebyl.

Dalším velmi důležitým ukazatelem je přítomnost chronického zánětu. Z předchozích klinických studií je známo, že nemocní při peritoneální dialýze ztrácejí denně 5–8 g viscerálních proteinů a při peritonitidě mohou ztráty dosáhnout i 20 g. Ztracené, převážně transportní proteiny jsou doplňovány vystupňovanou proteosyntézou v játrech. Pokud však chybí substrát, tj. především rozvětvené aminokyseliny leucin, isoleucin a valin a také energetické krytí, nastupuje proces proteolýzy s odbouráváním vlastních svalů. Zde hraje významnou roli metabolická acidóza, neboť při vyrovnaném pH vnitřního prostředí stačí i skutečně využitelný příjem proteinů (tj. rozdíl mezi příjmem skutečným a všemi ztrátami) kolem 0,75 g/kg tělesné hmotnosti za den. Za tohoto předpokladu klesá též tzv. metabolicko-dynamický účinek přijatých proteinů pod 10 % (tj. metabolické využití je spojeno s minimální ztrátou tvorbu tepelné energie).

Pokud je přítomen chronický zánětlivý proces, prokazatelný většinou vyššími hodnotami hsCRP, rozvíjí se též metabolická acidóza a pH optimum se posouvá od proteosyntézy k proteinové degradaci. Proto musejí být nejprve sníženy hodnoty proinflamačních markerů, abychom mohli použít hodnotu LBM jako prediktivního faktoru.

Jiným, velmi závažným činitelem, a to i z hlediska přímého stanovení LBM, je stav hydratace a rozložení tělesných tekutin. Za standardních podmínek je u zdravého člověka obsah vody ve svalu kolem 70 %, zatímco v tukové tkáni pouze kolem 20 %. Stav se může významně měnit u nemocných s renálním selháním: od značné hyperhydratace až k latentní dehydrataci při nesprávně určené suché hmotnosti. Jak auto-

ři uvedli, stav hydratace přímo ovlivňuje výpočet LBM-CK, které bylo zmíněno jako možný prediktor přežívání u mužů. Tento náález byl nověji zpochybněn faktem, že při srovnání s výpočtem užívajícím anti-pyrinový distribuční prostor jako standardní hodnotu LBM, byly vypočtené hodnoty LBM-CK v průměru o 6,9 kg nižší. Lze tedy uvést, že hodnota LBM-CK významně podhodnocuje skutečné množství svalů, a tedy že tento rozdíl mohl být u mužů i větší.

Na druhé straně, použití bioimpedančních metod je také velmi významně ovlivněno rozložením tělesných tekutin. (Elektrická vodivost tkáně je přímo úměrná její hydrataci.) A protože výpočet u CAPD pacientů se provádí z celkové tělesné vody, většinou je hodnota LBM-BEI nadhodnocena, a proto nemusí přesně korelovat ani se sledovanými nutričními parametry. Překvapením bylo zjištění, že přesné antropometrické vyšetření užité k výpočtu LBM také neposkytlo dostatečně prediktivní výsledek pro prognózu nemocných. Tato zjištění u nemocných s chronickým onemocněním ledvin ve studii je v protikladu s obecně přijatými závěry z intenzivní medicíny považující měření kožní řasy a výpočet objemu bicepsu za základní prediktivní znamení. Je také známo, že ve zdravé populaci přesně provedené antropometrické vyšetření má velmi těsnou korelaci k vyšetřením MR.

Studie měla své limity dané délkou sledování, tím že nebyla přesně intraindividuálně definována hydratace a že šlo o populaci s již nižší vstupní hodnotou BMI. Nepochybně však přispěla k objasnění prediktivního významu lean body mass stanovené pomocí kinetiky kreatininu, bioimpedancí a antropometrií.

Literatura

- Heimbürger O, Quereshi AR, Blazer WS, et al. Hand-grip muscle strength, lean body mass, and plasma proteins as markers of nutritional status in patients with chronic renal failure close to start dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1213–1225.
- Keshaviah PR, Nolph KD, Moore HL, et al. Lean body mass estimated by creatinine kinetics. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1475–1485.
- Stenvinkel P, Barany P, Chung SH, et al. A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1266–1274.
- Szeto CC, Kong J, Alan KL, et al. The role of lean body mass as a nutritional index in Chinese peritoneal dialysis patients – comparison of creatinine. *Perit Dial Int* 2000; 20:708–714.

Obezita a choroby ledvin

Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2008;73: 19–33.

Cílem studie bylo analyzovat výsledky 247 článků uvedených v databázi PubMed v letech 1980–2006 a dalších studií a ka-suistik a definovat riziko spojené s obezitou ve vztahu k onemocněním ledvin. Při hodnocení byly soubory nemocných rozděleny dle BMI indexu do tří základních kategorií: 1) BMI 18,5–25 normální tělesná hmotnost, 2) BMI 25–30 nadváha, 3) BMI > 30 závažná obezita. Pro každou skupinu byly vypočítány parametry relativního rizika (RR) a intervalu spolehlivosti (IS). U jedinců skupiny II ve srovnání se skupinou I bylo RR 1,4 (IS 1,3–1,4). Ve skupině III však již byly tyto parametry rizika významně vyšší: RR 1,83 u mužů a 1,92 u žen (p < 0,001). Ve 25 zkoumaných kohortních studiích bylo riziko zjištěno u 24,2 % mužů a 33 % žen při hodnocení americké populace a u 13,8 % mužů a 24,9 % žen v jiných industrializovaných zemích světa.

Obezita představuje v současné době jedno z hlavních epidemiologických rizik pro stárnoucí populaci nefrologických nemocných. Prevalence ESRD v USA se v posledním desetiletí zdvojnásobila a v roce 2010 se předpokládá 650 000 nemocných nároku-jících 28 miliard dolarů na lékařskou péči.