

Stanovení kotininu v moči jako objektivní ukazatel kouření cigaret u nemocných s chronickým onemocněním ledvin

Jones-Burton C, Vessal G, Brown J, Dowling TC, Fink JC. Urinary cotinine as an objective measure of cigarette smoking in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1950–1954.

Sohledem na nepříznivou prognózu nemocných s chronickým onemocněním ledvin je nezbytné odhalit faktory vedoucí k jeho vzniku a progresi. V dřívějších pracích bylo prokázáno, že kouření cigaret negativně ovlivňuje průběh onemocnění u pacientů s diabetem i bez něj, a že může rovněž přispět ke vzniku proteinurie a poklesu renálních funkcí (Orth, 2002). Zda se ukončení kouření či pokles intenzity kouření skutečně příznivě odrazí na průběhu onemocnění ledvin však objasněno dosud nebylo. Důležitým předpokladem pro objektivní posouzení vztahu mezi kouřením a chronickým onemocněním ledvin je volba vhodného ukazatele konzumace cigaret. Je známo, že sebe-hodnocení kuřákem z hlediska kuřáckých návyků a spotřeby má svá závažná omezení. Stanovení množství oxidu uhelnatého ve vydechovaném vzduchu (eCO) představuje sice objektivní ukazatel spotřeby cigaret, avšak vzhledem ke krátkému poločasů lze tak získat pouze informaci o recentní expozici cigaretovému kouři (Crowley, 1989). Dalším objektivním ukazatelem se ukázal být kotinin, metabolit nikotinu, který lze měřit v tělesných tekutinách (slinách, plazmě, moči). Díky svému dlouhodobějšímu poločasů představuje objektivní kvantitativní parametr informující o několikadenní expozici tabáku, a vhodně tak doplňuje krátkodobý parametr, jakým je eCO (Hukkanen, 2005). Zatímco u běžné populace bylo množství kotininu vyloučené do moči použito jako kvantitativní objektivní parametr k posouzení kuřáctví, nebyl metabolismus nikotinu u nemocných s různým stupněm onemocnění ledvin studován a význam této metody není jistý (Lawson, 1998). Cílem této studie bylo posoudit přínos 24hodinového vylučování kotininu do moči (U_{cot}), jakožto dalšího z objektivních parametrů

expozice cigaretovému kouří u souboru nemocných s chronickým onemocněním ledvin.

Metody: Šlo se o průřezovou studii provedenou u nemocných s chronickým onemocněním ledvin stupně 1–4 (dle definice K-DOQI/NKF), vedenou v období od října 2004 do ledna 2006. Po získání informovaného souhlasu byli do studie zařazeni (na podkladě sebe-hodnocení) kuřáci a nekuřáci – v poměru 2 : 1. Vyřazeni byli pacienti léčení imunosupresivy, transplantovaní nemocní a pacienti bezprostředně před zahájením chronické dialyzační léčby. Během první návštěvy u nemocných byl vyplněn dotazník kouření a o závislosti na nikotinu (Fagerstrom Test for Nicotine Dependency – FTND). Byl rovněž vyšetřen obsah eCO ve vydechovaném vzduchu a v průběhu jednoho měsíce od zahájení studie byl proveden odběr moči na stanovení kotininu, bílkovin a kreatininu. U menší části souboru bylo vyšetření U_{cot} zopakováno s cílem posoudit intraindividuální variabilitu. Základní údaje zahrnovaly demografické údaje, krevní tlak a komorbidity. Údaje o kuřáctví zahrnovaly 14 otázek (+ dodatečných šest u kuřáků). Na podkladě dotazníku FTND (a dosaženého skóre) byli kuřáci rozřazeni do pěti podskupin závislosti. ECO byl měřen na přístroji EC50 Micro III Smokerlyzer (hodnoceno v ppm – počet částí na 1 milion). Sběr moči byl uskutečněn za 24 hodin a bylo stanoveno množství vyloučené bílkoviny, kreatininu a kotininu (měření metodou HPLC). Na podkladě rovnice MDRD byla odhadnuta glomerulární filtrace (eGF).

Výsledky: Do studie bylo zahrnuto 49 nemocných, z toho 38 kuřáků a 10 nekuřáků. Obě skupiny se v základních parametrech nelišily. Ve skupině kuřáků byl relativně nízký počet vykouřených cigaret (12 ± 7) v souladu se zjištěným relativně nízkým stupněm závislosti na nikotinu (dle testu FTND). Průměrná hodnoty eGF (47 ± 25 ml/min/1,73 m²) a proteinurie ($1,33 \pm 1,57$ g/24 h) u kuřáků se nelišily od hodnot vyšetřených u nekuřáků. Mezi skupinami kuřáků a nekuřáků byly výrazné rozdíly v průměrných hodnotách eCO ($12,5 \pm 6,9$ ppm vs. $1,3 \pm 1,1$ ppm) a U_{cot} ($1685,87 \pm 922,77$ µg/den vs. $134,18 \pm 445,03$ µg/den), $p < 0,001$. U_{cot} slabě korelovalo s eGF ($R = 0,40$; $p = 0,005$), nikoli však s proteinurií ($R = 0,09$; $p = 0,54$). Při mnohorozměrové analýze byly denní spotřeba cigaret a eCO jedinými signifikantními prediktory U_{cot} (v obou případech $p < 0,05$).

Diskuse: U nemocných s chronickým onemocněním ledvin 1. až 4. stupně (dle NKF/K-DOQI) korelovalo U_{cot} s běžně užívanými parametry hodnocení expozice nikotinu (kouření), přičemž bylo jen minimálně ovlivněno funkcí ledvin. Na podkladě těchto nálezu lze potvrdit, že U_{cot} může být užitečným objektivním ukazatelem pro hodnocení kouření (či ukončení kouření) u nemocných s funkčním poškozením ledvin.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Je známo, že nikotin je významně metabolizován v játrech na kotidin a další metabolity prostřednictvím enzymů vázaných na cytochrom P450. Molander a spol. hodnotili farmakokinetiku jedné dávky nikotinu u 24 osob s funkčním poškozením ledvin různého stupně a zjistili, že plazmatické koncentrace nikotinu byly vyšší u nemocných se závažnějším poškozením funkce ledvin, přičemž pouze minimální množství nikotinu (< 2 %) bylo vyloučeno do moči a renální clearance kotininu byla < 16 ml/min (Molander, 2000). Lze předpokládat, že při výrazné poruše funkce ledvin může dojít k omezení metabolické kapacity jater, a tím i k narušení farmakokinetického profilu nikotinu. Skutečnost, že funkce ledvin (resp. glomerulární filtrace) hraje pouze okrajovou roli při vylučování U_{cot} , se zdá být podpořena

výsledky z komentované studie, ve které byla zjištěna pouze slabá vazba mezi U_{cot} a eGF. Výsledky studie tak potvrzují, že U_{cot} je objektivním parametrem, umožňujícím kvantifikaci kouření (resp. spotřeby nikotinu) i u nemocných s funkčním poškozením ledvin. Velmi blízkou alternativou vůči stanovení U_{cot} je stanovení plazmatických koncentrací kotininu. Tato metoda byla použita v práci belgických autorů, zaměřené na identifikaci kuřáků v souboru transplantovaných nemocných, která byla publikována ve stejném čísle časopisu NDT jako komentovaná studie (Nguyen, 2007). Je nepochybné, že potřeba objektivního parametru pro klinické studie vztahující se ke kouření je vysoká, a to především s ohledem na aktuálnost problematiky kouření obecně a kouření coby jednoho z možných ovlivnitelných faktorů progresu renálního onemocnění zvláště. Že kouření (cigaret) a jeho zdravotní rizika představují mimořádně závažné téma, není patrně třeba zdůrazňovat. Vždyť celosvětový počet zemřelých z důvodu nadměrného abúzu nikotinu dosahoval dle WHO v roce 1996 tři milionů osob a předpokládaný počet úmrtí v roce 2020 má stoupnout až na 10 milionů osob, přičemž zhruba k 70 % z nich dojde v rozvojových zemích (Orth, 2001; Schrier, 2007). Poněkud v pozadí tohoto obecného problému zůstává dlíčí problematika účinku kouření na ledviny. Doklady o působení nikotinu na ledviny shrnul v přehledném článku Orth (2002). Zdůraznil, že poškození ledvin lze dokumentovat jak u pacientů bez primárního chronického onemocnění ledvin (např. vliv nikotinu v cigaretách na vývoj mikroalbuminurie u hypertonických pacientů), tak u nemocných s diabetem mellitem či s různým základním onemocněním ledvin nediabetického původu (zmíněny např. retrospektivní práce o možném vlivu kouření na progresi u polycystické choroby ledvin a IgA nefropatie). Orth rovněž rozebral různé mechanismy, jimiž se nikotin může na vývoji či zhoršení průběhu nefropatií uplatňovat (vzestupem sympatické nervové aktivity, vzestupem arteriálního krevního tlaku, narušením diurnálního rytmu arteriálního krevního tlaku, vzestupem renální vaskulární rezistence vedoucím k poklesu GF a průtoku plazmy ledvinami, arteriosklerózou, působením endotelinu-1, přímým toxickým účinkem na endotelální buňky, zvýšenou srážlivostí destiček, antidiurézou, vzestupem inzulinové rezistence atd.). Jones-Burton ve své recentní metaanalýze prací publikovaných na téma kouření a vývoj ledvinového onemocnění poukázala, že většina prací svědčí pro zvýšené riziko vzniku ledvinového onemocnění především u těžkých a dlouhodobých kuřáků mužského pohlaví (Jones-Burton, 2007).

Závěrem lze konstatovat, že je dosti dobrých důvodů k tomu, aby se nefrologové po boku dalších zdravotnických profesí všestranně zapojili do kampaně proti kouření, při vědomí možných dopadů kouření na ledviny. Volba tohoto tématu za hlavní heslo Světového dne ledvin v roce 2008 by jistě byla krokem správným směrem (Schrier, 2007).

Literatura

- Crowley TJ, Andrews AE, Cheney J, et al. Carbon monoxide assessment of smoking in chronic obstructive pulmonary disease. *Addict Behav* 1989;14:493–502.
- Hukkanen J, Jacob P III, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev* 2005;57:79–115.
- Jones-Burton CH, Seliger SL, Scherer RW, et al. Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2007;27:342–351.
- Lawson GM, Hurt RD, Dale LC, et al. Application of urine nicotine and cotinine excretion rates to assessment of nicotine replacement in light, moderate, and heavy smokers undergoing transdermal therapy. *J Clin Pharmacol* 1998;38:510–516.
- Molander L, Hansson A, Lunell E, et al. Pharmacokinetics of nicotine in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:250–260.
- Nguyen PTH, Galanti L, Pirson Y, et al. Identification of current smokers among renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1974–1978.
- Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* (2002) 13:1663–1672.
- Orth SR, Viedt CH, Ritz E. Adverse effects of smoking in the renal patient. *Tohoku J Exp Med* 2001;194:1–15.
- Schrier RW. Smoking: the most preventable disease. *Nature Clin Practice Nephrology* 2007;3:351.