

na dietě s vysokým obsahem AGE.

- Parametry oxidačního stresu – TBARS a AOPP – měřeny v homogenátu renálního kortexu byly u nefrektomovaných zvířat významně zvýšeny a GSHPx sníženo. Obsah AGE v ledvině koreloval významně pozitivně s TBARS a AOPP a negativně s GSHPx.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

Produkty pokročilé glykace (AGE), látky vzniklé neenzymatickou glykací a vlivem oxidačního a karboxylového stresu, hrají významnou roli v patogenezi řady chronických onemocnění a jejich závažných, často fatálních komplikací, např. diabetes mellitus, kardiovaskulárních onemocnění či chronického selhání ledvin. Tkáňová akumulace AGE má řadu toxických účinků. AGE mohou přímo poškodit strukturu extracelulární matrix, zesílit proteiny, změnit jejich fyzikální a chemické vlastnosti a metabolismus, nebo mohou působit přes specifické receptory, především RAGE (receptor pro AGE), a indukovat tak oxidační stres, prozátnělivou odpověď a up-regulovat protrombotické cesty s následným tkáňovým poškozením. Solubilní RAGE (sRAGE) je přirozeně se vyskytující inhibitory patologických účinků přes RAGE.

AGE byly nejprve studovány potravinovými chemiky (Maillard, 1912), jejich spoluúčast v různých patologických stavů byla popsána teprve o několik desítek let později. Ukazuje se, že v poškození organismu mají význam jak AGE vzniklé přímo v organismu, tak exogenní AGE a jejich prekursorů – jejich zdrojem je především potrava a tabákový kouř. Přitom je v současné době všeobecně uznáváno, že jen malá část AGE z požití potravy (cca 10 %, především nízkomolekulární látky) je absorbována do cirkulace a z nich asi 30 % je vylučováno močí a stolicí (Faist a Ebersdobler, 2000).

Výsledky v komentované experimentální práci jasně ukazují, že strava bohatá na AGE urychluje progresi renální insuficience v modelu subtotální nefrektomie. Na druhou stranu omezení AGE v potravě zpomaluje fibrotizaci v ledvině a zhoršování funkce ledviny, pravděpodobně cestou snížení oxidačního stresu a zánětu. Potrava bohatá na AGE může totiž zvyšovat akumulaci AGE v ledvině a může potencovat intrarenální oxidační stres a zánět, což může následně zvýšit endogenní tvorbu AGE. Pokud tato hypotéza skutečně platí, a to nejen v experimentu, ale především u člověka, pak restrikce AGE v potravě může zpomalit progresi chronických onemocnění ledvin, a proto by dietní intervence měla být zvážena u všech pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Na druhou stranu je vhodné konstatovat, že množství AGE v potravě se zvyšuje při jejím tepelném zpracování (především smažení a grilování) a takováto strava má často také lepší chuť. Snaha snížit AGE v potravě by neměla být za cenu malnutrice, která by pak negativně ovlivnila prognózu nemocného.

Ledviny mají důležitou funkci ve vylučování AGE, a jak ukazují výsledky studie, u kontrolních laboratorních zvířat na normální stravě

Chronické selhání ledvin u příjemců ledvinného štěpu

Ansell D, Udayaraj UP, Steenkamp R, Dudley CRK. Chronic renal failure in kidney transplant recipients. Do they receive optimum care? Data from the UK renal registry. Am J Transplant 2007;7:1167–1176.

NKF vydala v roce 2002 doporučení pro klasifikaci chronických renálních onemocnění (CKD) podle odhadnuté glomerulární filtrace (GFR) pomocí jednoho ze vzorců ze studie MDRD nebo pomocí vzorce Cockcrofta a Gaulta. Podle těchto doporučení by neměli být nemocní, kteří mají GFR > 1,0 ml/s (60 ml/min)/1,73 m² a přitom nemají známky renálního postižení, klasifikováni jako pacienti s chronickým onemocněním ledvin. Současná modifikace těchto doporučení (Kidney Disease: Improving Global Outcomes – KDIGO) doporučuje pro nemocné s funkční transplantovanou ledvinou používat vždy označení CKD bez ohledu na jejich GFR. Navíc je doporučeno použít u nemocných po transplantaci ledviny písmeno T za stadium chronických onemocnění ledvin (např. 5T). Ze studií je známo, že nemocní vracející se do dialyzační léčby po transplantaci mají nižší hodnoty hematokritu, albuminu i GFR než nemocní s nativními neuropatiemi. Nikdy také nebyl vyšetřen vztah mezi funkcí štěpu pomocí odhadnuté GFR a sociální deprivací. Tato komentovaná studie zkoumala výskyt komplikací vyplývajících z chronických onemocnění ledvin (štěpu) ve velké multicentrické kohortě nemocných ve stadiu 4T a 5T při použití dat z UK Renal Registry. Tento registr spravuje data od dialyzovaných nemocných a od nemocných po transplantaci ledviny. Autoři sledovali vývoj GFR a hodnoty hemoglobinu u nemocných v různých transplantáčnických centrech a rovněž analyzovali vztah mezi funkcí štěpu a sociální deprivací.

Registr UKRR sbírá data od nemocných po transplantaci po čtvrt roce elektronickým způsobem, zadávají se demografické a základní biochemické údaje. Registr spravoval údaje o 13 369 nemocných sledovaných ve 49 centrech v letech 2004–2006. Do studie nebyly zahrnuty údaje o nemocných s neuvedeným etnikem a s chybějící hodnotou sérového kreatininu. GFR byla odhadnuta pomocí vzorce MDRD, i když je známo, že u nemocných po transplantaci ledviny není tento vzorec přesný. Podobně je tomu ale i u jiných metod odhadu GFR po transplantaci. Měření sociální deprivace spočívalo ve zjištění výskytu nezaměstnanosti, domácností bez auta, vlastního bytu nebo v obývání jednoho bytu více rodinami. K těmto údajům byly čtvrtletně sbírány údaje o krevním tlaku, kalcium, fosforu, iPTH, cholesterolu, hemoglobinu, bikarbonátu apod. Studie také analyzovala proporce nemocných, kteří měli laboratorní výsledky odpovídající doporučením UK Renal Association a DOQI,

Nakonec bylo do studie zahrnuto 9 542 nemocných, převažovali muži, průměrný věk byl 50 let, medián selhání ledvin 9,8 roku a doby po transplantaci byl 6,4 roku. Tři procenta nemocných měla eGFR < 15 ml/min a dalších 15,7 % pak eGFR mezi 15–29 ml/s. Medián eGFR celého souboru byl 45,7 ml/min. Nemocní s chronickým selháním ledvin stupně 4 a 5 měli nestabilní funkci štěpu s rychlým poklesem GFR oproti nemocným ve 3. stupni onemocnění.

Zajímavým zjištěním byl fakt, že mezi jednotlivými transplantacími centry existovaly výrazné rozdíly ve výskytu anémie. Medián hemoglobinu byl 129 g/l, průměrný hemoglobin u nemocných ve stupni CKD 1–2T byl 138 g/l, kdežto ve stupni 5T byl jen 109 g/l, což kontrastuje s průměrným hemoglobinem 117 g/l u dialyzovaných nemocných. Přitom hodnota ferritinu se zvýšila z 84 ng/ml ve stupni 1–2T na 199 ng/ml ve stupni 5T a jenom 22 % nemocných mělo optimální krevní tlak (< 130/80 mm Hg). Rovněž nemocní s nižší eGFR měli krevní tlak vyšší. Hodnoty iPTH stoupaly proporcionálně ke stupni CKD a nakonec 42 % nemocných ve stupni 5T mělo iPTH > 300 pg/ml. Podobně v této skupině nemocných mělo 57 % nemocných hladiny albuminu < 40 g/l a téměř 50 % nemocných mělo acidózu. Míra sociální deprivace se mezi jednotlivými stupni CKD nelišila.

Tato velká studie ukázala, že téměř 76 % nemocných má eGFR < 60 ml/min. Mnoho nemocných ve stupni 4T a 5T má řadu uremických komplikací a navíc ani nedosahují cílových hladin parametrů doporučených u dialyzovaných nemocných a mají velké riziko ztráty štěpu.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato rozsáblá studie měla za cíl popsat uremické komplikace u nemocných v různých stupních dysfunkce transplantované ledviny. Jejím přínosem je, že ukazuje na nesoulad mezi dodržováním doporučení standardů léčby u dialyzovaných nemocných a u nemocných po transplantaci. K tomu, aby tato práce mohla vůbec vzniknout, bylo třeba analyzovat data z celostátního registru. Ve Velké Británii jsou v takovém registru vedeni nemocní léčení dialyzačními metodami, ale i nemocní po transplantaci ledviny. Je to velmi logické. Nemocní mají jednu chorobu, nezvratné selhání ledvin a liší se jen způsobem terapie.

Je jistým faktem, že u nemocných s dysfunkcí transplantované ledviny přispívá k uremickým komplikacím toxicita imunosupresiv. Kalcineurinové inhibitory přispívají k rychlejší progresi do terminálního selhání, kdežto mykofenolát mofetil či azathioprin se uplatňují především v anémii svým myelotoxickým působením. Kortikoidy zase mohou přispívat k poruchám kalciumfosfátového metabolismu. Jiným vysvětlením ale může být i fakt, že na nemocné s transplantovanou ledvinou je nahlíženo tak, jako kdyby neměli chronické onemocnění ledvin. Přitom jak ukázala tato studie, většina nemocných je ve stupni CKD 3T. Je jasné, že dodržování evropských doporučení nebo doporučení NKF KDOQI povede k dramatickému nárůstu již tak velkých ekonomických nákladů spojených s jejich léčbou. Není pochyb o tom, že kvalita života nemocných po transplantaci je obecně vyšší než u nemocných léčených dialýzou. Je ale otázkou, zda toto platí i pro nemocné ve stupních 4T a 5T. Špatně kompenzovaná anémie, přehlížení kostní nemoci a pozdní návrat do dialyzační léčby jsou jen vrcholem ledovce. Možná právě to je jedním z vysvětlení, proč nemocní vracejí se po transplantaci do dialyzační léčby mají velkou pravděpodobnost úmrtí v prvním půlroce po znovuzaběhnutí dialyzační léčby (Rao et al., 2007). Jiným vysvětlením je i ochota nemocných podstoupit řadu experimentálních zákroků s cílem prodloužit funkci transplantované ledviny (Girardi et al., 2004) a rovněž odkládání znovuzaběhnutí dialyzační

léčby ze strany pacientů, které je ošetřujícími lékaři akceptováno. Data z této studie ukazují, že nejde o žádný specifický problém České republiky ale že se s ním potýkají také jinde. Vysvětlení může spočívat také v tom, že o nemocné po transplantaci ledviny často nepečují lékaři zkušení v léčbě komplikací nezvratného selhání ledvin.

Literatura

Girardi V, Schaedeli F, Marti HP, et al. The willingness of patients to accept an additional mortality risk in order to improve renal graft survival. *Kidney Int* 2004;66: 375–382.
Rao PS, Schaubel DE, Jia X, et al. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis* 2007;49: 294–300.

Potransplantační diabetes mellitus – srovnání cyklosporinu A a tacrolimu

Vincenti F, Friman S, Schuermann E, Rostaing L, Nenesen T, Campistol JM, et al., on behalf of the DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral® C2 Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. Am J Transplant 2007;7:1506–1514.

Nově vzniklý diabetes mellitus po transplantaci (NODAT) nebo zvýšená glykémie nalačno představují riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací, ischemické choroby dolních končetin, selhání štěpu i úmrtí nemocných. Problémem většiny studií u nemocných po transplantaci ledviny sledujících nový výskyt diabetu je jeho definice. Výskyt diabetu po transplantaci je podceňován, protože naprostá většina dosud provedených studií nepoužívala recentně akceptované doporučení American Diabetes Association (ADA) nebo WHO.

Známé rizikové faktory pro vznik diabetu po transplantaci ledviny představují vyšší věk, obezita, černošské nebo hispánské etnikum, rodinná zátěž, hepatitida C, cytomegalovirus, léčba steroidy anebo typ kalcineurinového inhibitoru. Zatímco steroidy zvyšují inzulinovou rezistenci, tacrolimus snižuje i produkci inzulinu. Dlouho je známo, že tacrolimus je spojen s vyšším výskytem NODAT. Dosud ale nebyla provedena žádná prospektivní randomizovaná studie, která by porovnávala imunosupresiva s primárním cílem popsat výskyt NODAT.

Studie DIRECT měla právě tento cíl. Primárním kombinovaným cílem byl vznik NODAT a poruchy glykémie nalačno. Dalšími cíli byly výskyt biopticky ověřené akutní rejeckce, ztráty štěpu nebo úmrtí nemocných.

Studie DIRECT trvala půl roku, byla otevřená, randomizovaná a multicentrická a týkala se nemocných s první nebo druhou transplantací ledviny, kteří byli randomizováni 1 : 1 k léčbě mikroemulzí cyklosporinu A (Sandimmun Neoral) nebo tacrolimu (Prograf). Důvodem nezařazení do studie byly kombinované transplantace, transplantace ledviny od dárců s nebijícím srdcem anebo s hepatitidami.

Cyklosporin A byl nasazen během prvního dne v dávce 10 mg/kg/den s cílem dosáhnout hodnoty 1 600 ng/ml (1 400–1 800 ng/ml) během prvního měsíce, 1 400 ng/ml během 2.–3. měsíce a 1 000 ng/ml mezi 4. a 6. měsícem. Tacrolimus byl nasazen v úvodní dávce 0,2 mg/kg během prvního potransplantačního dne s cílovými údojnými hodnotami 10–15 ng/ml během prvních tří měsíců a 5–10 ng/ml mezi 4. a 6. měsícem. Úvodní steroid představoval methylprednisolon 500 mg podaný i.v. s následnou redukcí p.o. podávaného prednisonu z dávek 100–200 mg podaného první den na 5–10 mg/den od třetího měsíce. Všichni nemocní byli léčení mykofenolát mofetilem nebo