

se lze inspirovat z doporučení American College of Rheumatology (ACR) (ACR, 2001): suplementace kalcie a vitamínem D (1 500 mg/den, resp. 800 IU/denně), podání bisfosfonátů (alendronát 35 mg/týdně pro prevenci, 70 mg/týdně pro léčbu; risedronát 35 mg/týdně pro prevenci i léčbu), nábrada androgenních steroidů u mužů v případě jejich deficitu, podání kalcitoninu v případě intolerance či kontraindikace bisfosfonátů. V případě vzniku bolestivých fraktur může být přínosným podání kalcitoninu nasální formou (v dávce 200 IU/den). Pacient by měl být sledován dlouhodobě s kontrolami, zda ztráty kosti pokračují. Vhodným doplňkem je pohybový a cvičební režim. V případě hyperkalciurie (vylučování kalcia močí > 400 mg/denně) lze použít thiazidová diuretika spolu s restrikcí soli. Kromě těchto již existujících opatření lze do budoucna spatřovat naději i ve vývoji nových látek či postupů (např. ovlivnění sekrece parathormonu manipulací s extracelulárním kalcium-senzitivním receptorem).

Závěrem lze shrnout, že při vhodném přístupu k obroženým nemocným s postižením ledvin, kteří jsou léčeni imunosupresivy, se lze vyrovnávat rozvoji destruktivních kostních změn či dosáhnout jejich (alespoň částečné) úpravy.

#### Literatura

de Deus RB, Ferreira AC, Kirsztajn GM, Heilberg IP. Osteopenia in patients with glomerular diseases requiring long-term corticosteroid therapy. *Nephron Clin Pract* 2003;94:c69-74.

Libanati, CS, Baylink, DS. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. A pathogenetic perspective. *Chest* 1992;102:1426-1435.

Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-1953.

Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, NIH Consensus Statement. 2000;17:1-45.

Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-1503.

## Vyšší koncentrace sérových lipidů prodlužují přežívání dialyzovaných nemocných

Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:293-303.

**M**ortalita chronicky dialyzovaných pacientů je celosvětově extrémně vysoká. V USA, kde je v současné době na dialýze asi 350 000 pacientů (a do roku 2010 se očekává jejich nárůst na půl milionu), jich každoročně umírá více než 20 %, dvě třetiny z nich pak umírají do pěti let od zařazení do dialyzačního léčení. Příčiny úmrtí jsou různorodé, nicméně kolem 50 % představují kardiovaskulární onemocnění (KV). Přes tato zjištění ale paradoxně z řady populačních studií vyplývá, že chronicky dialyzovaní nemocní, kteří mají vyšší hodnoty sérového cholesterolu, přežívají déle než ostatní. V práci Liu et al. (2004) se tento vztah vysvětloval tím, že nemocní s nižším celkovým cholesterolem trpí syndromem MICS (malnutrition – inflammation – cachexia syndrome), který je spojen s horším přežíváním. Současně německá studie 4D (Wanner et al, 2005) neprokázala lepší přežívání u skupiny dialyzovaných nemocných s diabetem léčených atorvastatinem.

Autoři tohoto článku si tedy položili otázku, zda kromě zvýšeného cholesterolu jsou s lepším přežíváním spojeny i vyšší sérové koncentrace LDL a HDL cholesterolu a triglyceridů (TG). Zaměřili se i na posouzení etnického vlivu na celkové přežívání v závislosti na hodnotách sledovaných parametrů.

Do tříletého sledování v letech 2001–2004 bylo celkem zařazeno 15 859 nemocných léčených chronickou hemodialyzační terapií

v řetězci společnosti DaVita (druhý největší poskytovatel dialyzační péče v USA). Parametry tukového metabolismu byly sledovány čtvrtletně. Nemocní byli rozděleni i podle etnického původu (běloši, černoši, Asiati, indiáni a ostatní). Z databáze společnosti DaVita byla získána data o nemocných týkající se kouření, kardiovaskulárních a ostatních onemocnění v předchorobí. V mnoho-rozměrové analýze bylo také zohledněno, zda nemocný je dialyzovaný na centrální žilní katétr či AVF, čtvrtletně byla kalkulována suchá váha po HD a BMI. Většina laboratorních parametrů byla odebírána před dialýzou a vyšetřována centrálně v jedné laboratoři. Jako parametry vypovídající o nutričním a zánětlivém stavu organismu byly vybrány: sérový albumin, nPNA (parametr denního příjmu proteinů), TIBC, ferritin, sérový kreatinin (jako parametr svalové masy), počet periferních leukocytů, procento lymfocytů v periferním KO (považováno za nutriční parametr, který je nezávislým parametrem mortality), hemoglobin a sérový bikarbonát.

Statistická analýza byla prováděna pomocí tří modelů mnoho-rozměrové analýzy: 1) neadjustovaný model zahrnující jen koncentrace lipidů a mortalitu s ohledem na kvartální sledování; 2) case-mix-adjustovaný model zohledňující věk, pohlaví a etnikum, diabetes, rodinný stav, typ pojištění, kouření, reziduální renální funkci a Kt/V; 3) case-mix-adjustovaná varianta zohledňující výše zmíněné parametry zánětu a nutriční a zahrnující také BMI.

Průměrný věk ve skupině nemocných, která měla dostatečný počet měření koncentrací cholesterolu, aby mohla být zařazena do hodnocení, byl 61 let. Nemocných starších 65 let bylo 44 %. Žen bylo v této skupině 47 % a diabetiků 49 %. Běloši tvořili 37 % a černoši 31 % z celkového počtu nemocných. BMI byl 26,9 kg/m<sup>2</sup> a průměrný cholesterol 3,9 mmol/l. Hlavní komorbiditou v této skupině bylo chronické srdeční selhání u 26 % nemocných, ICHS u 18 %, ischemická choroba periferních tepen (především DK) u 10 %, překvapivě jen 5 % nemocných udávalo v anamnéze kouření. Velmi podobná data byla získána u podskupiny, u které byly vyhodnocovány také koncentrace LDL, HDL a TG. Při posuzování korelace mezi koncentracemi lipidů a všeobecnými demografickými parametry byla nalezena korelace pouze mezi BMI a TG ( $r = 0,21$ ). Celková i kardiovaskulární mortalita vykazovala tendenci být vyšší u skupiny nemocných s nižšími hodnotami celkového cholesterolu i LDL. Nejvyšší mortalita byla zaznamenána u skupiny pacientů s celkovým cholesterolem < 2,38 mmol/l (38% celková a 14% KV mortalita během sledovaného období). Naopak nejmenší mortalita byla zaznamenána ve skupině nemocných s celkovým cholesterolem v rozmezí 5,8–6,2 mmol/l (19 % celkem a 7 % na KV příhody). Jelikož u nemocných s nejnižším cholesterolem byla naměřena i nejnižší sérová koncentrace albuminu (zhruba o 3 g/l nižší), předpokládá se, že u této skupiny nemocných je zvýšená aktivita MICS, který je nezávislým rizikovým faktorem celkové i KV mortality. Podobné výsledky byly zaznamenány i u LDL cholesterolu. Zde byla detekována jako nejuvhodnější koncentrace LDL cholesterolu > 3,6 mmol/l (14 % celková a 4 % KV mortalita; v porovnání s 26% celkovou a 8% KV mortalitou u skupiny s LDL < 1 mmol/l). Pokud jde o koncentrace HDL cholesterolu a TG, nevykazovaly významné korelace mezi absolutními hodnotami a celkovou i KV mortalitou (i když u TG určitý trend k lepšímu KV přežívání byl u nemocných s TG v rozmezí 2,3–2,9 mmol/l). Tyto paradoxní výsledky (v porovnání s populací nedialyzovaných nemocných) se ještě zvýrazní za situace, kdy sledovaní jedinci mají nižší sérové koncentrace albuminu (< 38 g/l) či nízký příjem proteinů (< 1 g/kg/den). Jedinou výjimku z této závislosti představují pacienti černošského původu, kde je koncentrace LDL > 2,6 mmol/l spojena s výrazně vyšší celkovou mortalitou (HR 1,94;  $p = 0,02$ ).

## ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Komentovaná studie i přes své určité nedostatky (chybí stanovení CRP; pouze tříleté sledování) rozšířila náš obzor o poznatek, že nejenom vyšší koncentrace celkového cholesterolu, ale i vyšší koncentrace LDL cholesterolu a TG jsou u dialyzovaných nemocných spojeny s lepším dlouhodobým přežíváním. Naopak žádná závislost nebyla prokázána mezi HDL cholesterolem a přežíváním, i když právě u této veličiny bychom podobný vztah předpokládat mohli (stejně jako u zdravé populace). Z tohoto pohledu se zdá být do značné míry nepřiznivě, že v komentované studii byla (v porovnání se zdravou populací) průměrná hodnota celkového cholesterolu dosti nízká – 3,9 mmol/l a skoro polovina nemocných zařazených do studie měla hodnotu cholesterolu < 1,8 mmol/l. Určitým „paradoxem v paradoxu“ bylo ale zjištění, že lepší přežívání spojené s vyšší hodnotou LDL cholesterolu neplatí pro černošskou populaci. Zde vyšší koncentrace LDL představovaly zvýšené riziko celkové mortality. V ostrém kontrastu s tímto nálezem je ale fakt, že celková mortalita černochů v PDL je v USA podstatně nižší než u bělošské populace (18 % vs. 28 %). Které faktory tedy odlišují tato etnika a hraje roli v celkové mortalitě bude zřejmě nutné teprve postupně odhalovat. Nicméně se určitě nabízí, že právě skupina černošských nemocných by výrazně profitovala z terapie statiny.

Tato práce, stejně jako studie 4D, dává poněkud překvapující výsledky, které jsou v rozporu se závěry jiných pozorování. Ve studii CARDS (studie u diabetiků 2. typu s renální insuficiencí, ale ne selháním) bylo podávání atorvastatinu spojeno se snížením rizika výskytu akutní koronární příhody o 36 %, koronární revaskularizace o 31 %, iktu o 48 % a celkového úmrtí o 27 % (Colhoun et al., 2004). Proč tedy ve studii 4D byla redukce LDL cholesterolu o 41 % spojena s poklesem celkové mortality „jen“ o 8 %? Autoři to kromě vysokého výskytu MICS u dialyzovaných nemocných vysvětlují i možností, že nemocní již léčení dialýzou mají podstatně vyšší výskyt a pokročilejší stadia KV onemocnění, a terapie statiny u nich byla zahájena příliš pozdě, aby se mohl plně uplatnit její vliv.

Určitou zajímavostí může být fakt, že vyšší koncentrace cholesterolu jsou spojeny nejen s lepším přežíváním nemocných v PDL, ale překvapivě i s lepším přežíváním pacientů trpících srdečním selháním. Celá řada studií ukazuje, že hyperlipidémie je u těchto nemocných spojena s lepší prognózou. Jedním z možných vysvětlení je „endotoxin-lipoproteinová“ hypotéza (Rauchhaus et al., 2000). Ta předpokládá, že lipoproteiny váží ve zvýšené míře bakteriální toxiny, které mají možný patogenetický vliv na rozvoj aterosklerózy a srdečního selhání. Tento protizánětlivý účinek byl v nedávné době podpořen výsledky in vitro studií, kdy vyšší koncentrace cholesterolu snižovaly produkci prozánětlivých cytokinů v krvi.

Stejná skupina autorů sledovala vliv hyperlipidémie na celkovou a KV mortalitu také u skupiny 986 mužů se středně těžkou renální insuficiencí (GF kolem 0,6 ml/s) (Kovesdy et al., 2007). Muži byli vybráni z důvodu známé vyšší KV mortality, průměrný věk byl 67,4 let a černochů bylo 27 %. I v této skupině byla prokázána celkově vyšší mortalita u pacientů s hodnotami cholesterolu < 5,56 mmol/l ( $p < 0,001$ ). Riziko úmrtí u pacientů s koncentrací cholesterolu < 3,94 mmol/l bylo prakticky dvakrát vyšší než u skupiny s cholesterolem > 5,56 mmol/l. Tato významná závislost ztrácela na síle za předpokladu, že se v mnohorozměrové analýze zohlednily další parametry, jako etnikum, komorbidity a faktory případného MICS.

Závěrem lze tedy s určitou nadsázkou konstatovat, že u bělošské populace dialyzovaných nemocných platí: „čím větší tloušťka a cholesterol, tím lépe“. Jestli je tomu opravdu tak, na to by asi měly přinést odpověď rozsáhlejší randomizované a hlavně dlouhodobé (5–10 let) studie.

## Literatura

- Liu Y, Coresh J, Eustace S, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *J Am Med Assoc* 2004; 291:451–549.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 685–696.
- Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:304–311.
- Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930–933.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–248.

## Ovlivňují některé genové polymorfismy začátek a průběh idiopatické membranózní nefropatie?

Thibaudin D, Thibaudin L, Berthouix P, Mariat C, deFilippis JP, Laureat B, Alamartine E, Berthouix F. *TNFA2 and d2 alleles of tumor necrosis factor alpha gene polymorphism are associated with onset/occurrence of idiopathic membranous nephropathy. Kidney Int* 2007;71:1–7.

Membranózní glomerulonefritida (MN) je relativně častá primární glomerulonefritida, ale v kontextu běžných onemocnění jde o poměrně vzácnou chorobu. Lze ji zařadit mezi imunokomplexové, neproliferativní glomerulonefritidy. Onemocnění souvisí s aktivací humorální imunity, jejímž důsledkem je depozice IgG a komplementu na zevní straně glomerulární bazální membrány. Experimentálně na zvířecích modelech (Heymannova nefritida) lze prokázat tvorbu autoprotilátky namířené proti glykoproteinu 330 (megalín), který je lokalizován na apikálním povrchu pedicel podocytů. U lidí ale nedochází k exprimování megalitu, a tudíž se předpokládá, že se tvoří protilátky proti jiným podocytárním proteinům (např. neutrální endopeptidáze, která byla prokázána u kongenitální MN). Existují tři známé hypotézy patogeneze: 1) depozice cirkulujících imunokomplexů; 2) depozice cirkulující autoprotilátky reagující s přirozeným glomerulárním antigenem; 3) depozice autoprotilátek proti „extraglomerulárnímu“ antigenu. Zásadní roli v rozvoji podocytárního poškození pak hraje membranolytický komplex C5b-C9 komplementu. Tento komplex nevede sice k destrukci podocytů (jsou rezistentní k jeho lytickému účinku), ale slytickým působením aktivuje v podocytech produkci proteáz, fosfolipázy A<sub>2</sub>, cytokinů a pravděpodobně vede i k poškození jeho DNA. Výsledkem tohoto působení je pak porucha funkce podocytů doprovázená vznikem proteinurie. Existuje celá řada antigenů, které mohou spustit tuto reakci: mezi ně patří epitopy některých virů (hepatitida B), nádorů a toxinů (se vznikem sekundární MN). Převážná většina MN je ale idiopatická (IMN), bez možnosti detekce příslušného antigenu.

Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) je cytokin s prozánětlivým a antitumorózním účinkem. Působí jako aktivátor celé řady imunitních pochodů. Nabízí se tedy otázka, zda nemůže hrát roli (a popřípadě jakou) i v patogenezi IMN. Gen TNFA je lokalizován na krátkém raménku 6. chromosomu mezi komplexem genů kódujících systém HLA (mezi geny pro lokus HLA-B a HLA-DR).

Autoři práce se zaměřili na zjišťování, jaký je vliv jednonukleotidového polymorfismu (G/A) na pozici -308 v promotorové