

■ 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 A₂, 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 α (TNF α) 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

části genu TNFA na frekvenci výskytu alel A1 a A2, a zda lze najít kauzální vztah mezi genotypem a fenotypem nemocných. Předpokládali, že alela A2, která se zvýšeně vyskytuje spolu s haplotypem A1/B8/DR17/DQ2 (významný marker autoimunity), by mohla být určitým prediktorem horšího průběhu onemocnění. Kromě tohoto polymorfismu vyšetřovali ještě tzv. mikrosatelitní polymorfismus alely d TNF. Tento polymorfismus je charakterizován různými variantami opakování dinukleotidu GA a vytváří celkem sedm variant (alely d1–d7), přičemž bylo prokázáno, že především přítomnost alely d3 je spojena se signifikantně vyššími sérovými koncentracemi TNF α .

Do studie bylo zařazeno celkem sto nemocných s IMN (67 % muži) a 232 osob tvořilo kontrolní skupinu zdravé populace (74 % muži). U nemocných s IMN byla vyloučena sekundární příčina nefropatie, jako virové infekce, malignity, abúzus rizikových léků.

Vliv polymorfismu TNF α na vývoj IMN. Při vyšetřování frekvence výskytu alely A1 (guanin) a A2 (adenin) u polymorfismu G/A na pozici -308 byl zaznamenán významně odlišný genotyp mezi nemocnými s IMN a kontrolami ($p = 0,0003$). Pokud šlo o výskyt alely A2 mezi nemocnými s IMN v porovnání s kontrolami (28 % vs. 15,3 %; $\chi^2 = 14,57$; $p = 0,0001$), byl významně zvýšen. Pacientů, kteří byli nositeli alespoň jedné alely A2, bylo ve skupině s IMN 51 %, zatímco v kontrolní skupině jen 28 % ($\chi^2 = 16,24$; $p < 0,0001$). Pokud šlo o analýzu výskytu podtypů alel d, byl u většiny alel zaznamenán rozdíl mezi nemocnými s IMN a kontrolami. Překvapivě byla u nemocných s IMN významně snížena frekvence výskytu alely d3 oproti kontrolám ($\chi^2 = 27,3$; $p < 0,0001$), naopak zvýšeně se vyskytovala alela d2 ($\chi^2 = 29,95$; $p < 0,0001$). Při kombinaci těchto dvou polymorfismů byla u nemocných s IMN nejčastější frekvence alely A2 a/nebo d2 (52 % vs. 30 % u kontrol; $\chi^2 = 14,34$; $p = 0,0002$).

Vztah mezi polymorfismy TNF α a přítomností haplotypu B8/DR3/DQ2. Autoři vyhodnocovali závislost mezi přítomností alely A2 a d2 a přítomností rizikového haplotypu. Pozitivní haplotyp B8/DR3/DQ2 mělo 54 % nemocných s IMN. Všichni nositelé alely A2A2 měli současně pozitivní rizikový haplotyp. Vztah mezi přítomností alespoň jedné alely A2 a rizikovým haplotypem byl signifikantní ($p < 0,001$), stejně tak mezi d2 a B8/DR3/DQ2 ($p < 0,003$). Pokud se zohlednil kombinovaný genotyp A2 a/nebo d2, pak byla asociace s rizikovým haplotypem ještě významnější (75,9 % vs. 23,9 %; $p < 0,0001$).

Vliv polymorfismu TNF α na progresi onemocnění. Autoři neprokázali žádnou signifikantní závislost mezi genotypem (přítomností alel A2 a d2 samostatně ani v kombinaci) a mezi rychlostí progresse onemocnění do renálního selhání či dokonce rizika smrti. V mnoho-rozměrové analýze byly jako jediné faktory, které ovlivňovaly progresi renální insuficience či úmrtí, detekovány pohlaví (mužské) a proteinurie.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Idiopatická membranózní glomerulonefritida (IMN) je onemocnění významně ovlivněné imunitní výbavou organismu. Někteří autoři prokázali asociaci mezi haplotypem HLA a výskytem IMN (Berthoux et al., 1984). Určitým rizikem pro vývoj onemocnění je přítomnost haplotypu B8 a DR17 (DR3). U nositelů antigenu DR3 byl výskyt MN asociován s podáváním soli zlata až 32krát vyšší než v ostatní populaci. Významně vyšší produkce TNF α jak in vivo, tak in vitro, byla popsána u nositelů haplotypu B8/DR3. TNF α se

zvýšeně exprimuje viscerálními epiteliálními buňkami u jedinců s IMN (Neale et al., 1995) a zvýšené hodnoty TNF α v moči korelovaly se zvýšenou aktivitou některých leukocytárních antigenů v renálním intersticiu (Honkanen et al., 1998). TNF α může hrát negativní roli i v tom, že vede k disociaci nefrinu od aktininu, a tím může ovlivňovat funkci podocyty. U nemocných s IMN byla také zaznamenána zvýšená produkce TNF α makrofágy či periferními cirkulujícími monocyty.

K podobným závěrům ohledně výskytu jednotlivých polymorfismů v genu TNFA dospěli i jiní autoři (Bantis et al., 2006). V jejich práci byla alela s adeninem označena jako A (odpovídá alele A2 v komentované práci) a alela s guaninem jako G (odpovídá alele A1 v komentované práci). Zjistili, že nositelé alely A se ve skupině s IMN vyskytovali výrazně častěji než ve zdravé populaci ($p < 0,001$) a že měli i vyšší sérové koncentrace TNF α . Tito jedinci se také o poznání častěji vyskytovali ve skupině tzv. rychlých progresorů (nemocní s rychlejší progresí renální insuficience), ale toto zvýšení nedosáhlo statistické významnosti. Naopak přítomnost alely d3 lze do značné míry považovat za protektivní z hlediska vývoje IMN.

Polymorfismus genu TNFA zřejmě může ovlivňovat nejen IMN, ale i jiné primární glomerulonefritidy. Skupina stejných autorů, kteří napsali komentovaný článek, zkoumala tyto polymorfismy i u nemocných s IgA nefropatií (IgAN) (Tuglular et al., 2003). IgAN se zvýšeně vyskytovala u nemocných s genotypem non-d3/non-d3 a současně nositelů alely non-A2. Naopak u nositelů alely A2 a současně d3 byla zaznamenána vyšší frekvence výskytu chronické renální insuficience a současně měli kratší dobu do renálního selhání (36,6 vs. 22,9 %).

Existují data o vlivu výše zkoumaného polymorfismu na průběh i dalších diagnóz, jiných než nefrologických. U nemocných s Crohnovou chorobou byla u nositelů genotypu A1A2 zaznamenána významně vyšší sérová koncentrace TNF α než u nositelů A1A1.

Závěry komentované práce a především fakt, že v některých studiích byla přítomnost alely d3 doprovázená zvýšením plazmatických koncentrací TNF α , nás musí vést k úvaze, že blokáda TNF α by mohla být jedním z možných terapeutických postupů v léčbě IMN. V současné době máme k dispozici několik léků, které interferují s TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab). Je třeba si ale uvědomit, že IMN je onemocnění s velkou interindividuální variabilitou; 25–33 % nemocných může vyvinout spontánní remisi, a naopak kolem 20 % může rychle progredovat do terminálního renálního selhání. Z tohoto pohledu je velká škoda, že právě určitá genetická vybava nemocných ve většině studií nekoreluje s rychlostí progresse renální insuficience. Je pouze prediktorem přítomnosti/nepřítomnosti IMN. Není vyloučeno, že kdyby bylo možné uspořádat větší studie o tisících nemocných, závislost těchto faktorů by mohla být významnější.

Literatura

- Bantis C, Heering PJ, Aker S, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene G-308A polymorphism is a risk factor for development of membranous glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2006;26:12–15.
- Berthoux FC, Laurent B, Le Petit JC, et al. Immunogenetics and immunopathology of human primary membranous glomerulonephritis: HLA-A B DR antigens; functional activity of splenic macrophage Fc-receptors and peripheral blood T-lymphocyte subpopulations. *Clin Nephrol* 1984;22:15–20.
- Honkanen E, vonWillebrand E, Teppo AM, et al. Adhesion molecules and urinary tumor necrosis factor-alpha in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998;53:909–917.
- Neale TJ, Ruger BM, Macaulay H, et al. Tumor necrosis factor-alpha is expressed by glomerular visceral epithelial cells in human membranous nephropathy. *Am J Patol* 1995;146:1444–1455.
- Tuglular S, Berthoux P, Berthoux F. Polymorphisms of the tumor necrosis factor alpha gene at position -308 and TNF α microsatellite in primary IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:724–731.