

metabolická acidoza, proces dialýzy spolu s inkompatibilitou dialyzační membrány a chronické zánětlivé procesy s hormonální imbalancí. Také špatně kompenzovaný diabetes podporuje v situacích spojených s hypo- i hyperglykemií aktivitu proteáz vedoucí k odbourání svalových vláken či alespoň k jejich funkční insuficienci. Za těchto podmínek je absolutní či relativní „inzulinopenie“ spojena s negativní dusíkovou bilancí atrofí lean body mass (tj. beztukové tkáně) a hyperamino-acidemií. Hlavním mechanismem se jeví stimulace ubiquitin-proteasomového proteolytického systému zvýšenou aktivitou kaspázy-3.

Při úpravě inzulinémie se anabolický účinek inzulínu projevuje více v útlumu proteolýzy než ve vlastním anabolickém účinku.

Ve studiích dialyzovaných diabetiků 2. typu ve srovnání s nedialyzačními autoři studie prokázali zvýšenou degradaci proteinů ve svalu a úbytek svalové hmoty, a to jak z důvodu deficitu inzulínu, tak navíc významné inzulinorezistence.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Problematice sarkopenie, tj. úbytku aktivní svalové hmoty u starších osob a chronicky nemocných pacientů se v současné době věnuje velká pozornost. Buňky příčně pruhovaného svalového vlákna mají svoji geneticky definovanou funkční délku aktivity, která se rychleji utlumuje u starších jedinců ve věku nad 75 let. Částečně lze tento

Zvyšuje hyperurikémie mortalitu u pacientů s chronickým selháním ledvin?

Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. Am J Kidney Dis 2006;48:761-771.

Pacienti s renální insuficiencí mají v důsledku snížené renální clearance kyseliny močové vyšší urikémii než běžná populace. Kyselina močová je normálně vylučována ze dvou třetin ledvinami a z jedné třetiny gastrointestinálním traktem, u pacientů s renálním selháním je vylučování GIT zřejmě rozhodující formou eliminace kyseliny močové. Stále není jasné, zda je hyperurikémie nezávislým kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Je to způsobeno zejména tím, že hyperurikémie je často doprovázena dalšími (prokázanými nezávislými) kardiovaskulárními rizikovými faktory, jako je hypertenze, obezita, dyslipidémie, hyperglykémie, hyperinzulinémie a inzulinová rezistence (vyskytuje se tedy často v rámci metabolického syndromu). Hyperurikémie byla ale často provázena i známkami mikrozářetu a oxidačního stresu. U pacientů s chronickým selháním ledvin koncentrace kyseliny močové koreluje s CRP (Caravaca et al., 2005). Koncentrace

kyseliny močové u dialyzovaných pacientů je také snižována vazací fosfátů (Garg et al., 2005).

V komentované práci se autoři zaměřili na sledování vztahu koncentrace kyseliny močové k celkové mortalitě a parametrům lipidového a kalciumfosfátového metabolismu u pacientů s terminálním chronickým selháním ledvin v okamžiku zahájení chronického dialyzačního programu. Ve studii bylo retrospektivně hodnoceno 295 pacientů s terminálním chronickým selháním ledvin (CKD 5), převážně mužů (185 vs. 110), středního věku 53 let (rozmezí 22–70 let), se střední glomerulární filtrací 6,4 ml/min (rozmezí 0,8–14,3 ml/min). Anamnézu nebo klinické známky kardiovaskulárního onemocnění mělo 34 % pacientů (69 % ICHS, 22 % ICHDK a 19 % CMP). U 55 % pacientů byla na začátku metodou náhrady funkce ledvin peritoneální dialýza, u zbytku hemodialýza, na konci sledování byla většina pacientů léčena hemodialýzou. Téměř 90 % pacientů užívalo antihypertenziva, asi polovina inhibitory ACE nebo antagonisty angiotensinu, 231 pacientů užívalo fosfátové vazáče, 253 pacientů bylo léčeno diuretiky. Střední doba sledování byla 27 měsíců (3–72 měsíců).

Střední koncentrace kyseliny močové byla 416 $\mu\text{mol/l}$ (rozmezí 167–880 $\mu\text{mol/l}$). Muži měli tuto hodnotu významně vyšší než ženy. Koncentrace kyseliny močové se významně nelišily mezi pacienty s kardiovaskulárním onemocněním a bez něj a mezi pacienty v dobrém a špatném nutričním stavu, ani mezi pacienty s normálním a zvýšeným CRP a hypertenzními a normotenzními pacienty či diabetiky a nediabetiky. Urikémie korelovala pozitivně s koncentrací triglyceridů, fosfátů a CRP a negativně s koncentrací HDL cholesterolu a kalcia. Koncentrace kyseliny močové byly vyšší u pacientů užívajících diuretika, ale nelišily se mezi pacienty užívajícími a neužívajícími allopurinol.

Pacienti byli rozděleni dle koncentrací kyseliny močové do kvintilů. Mortalita měla i po standardizaci k věku, pohlaví, glomerulární filtraci, koncentracím cholesterolu, CRP, fosfátů, přítomnosti diabetu a kardiovaskulárního onemocnění a užívání diuretik a allopurinolu tvar křivky J s tím, že pacienti v nejnižším kvintilu (s urikémií < 315 $\mu\text{mol/l}$, relativní riziko 1,42) měli trend k vyšší mortalitě a pacienti v nejvyšším kvintilu (urikémie > 529 $\mu\text{mol/l}$, RR 1,96) měli statisticky významně vyšší mortalitu než pacienti ve středních třech kvintilech.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Dle této studie je hyperurikémie (v komentované práci > 482 $\mu\text{mol/l}$) u pacientů vstupujících do dialyzačního programu velmi častá (50%, přes léčbu allopurinolem u 16 % pacientů). Srovnatelná data pravděpodobně nejsou k dispozici. K možným příčinám vysokého výskytu hyperurikémie u pacientů s chronickým selháním ledvin patří vedle omezené renální clearance časté užívání diuretik a častý výskyt hypertenze a metabolického syndromu, s kterými je hyperurikémie často spojena. Hyperurikémie je ale zřejmě i naopak nezávislým rizikovým faktorem vývoje chronického onemocnění ledvin v běžné populaci (Iseki et al., 2004). Riziko vývoje terminálního selhání ledvin může být dle japonských dat u pacientů s hyperurikémií srovnatelné s pacienty s proteinurií (Iseki et al., 2001). Hyperurikémie je také nezávislým rizikovým faktorem progresu renální insuficience u pacientů s IgA nefropatií (Syrjanen et al., 2000) a esenciální hypertenzí (Johnson et al., 2005). U experimentálních zvířat vyvolává hyperurikémie glomerulární hypertrofii (Nakagawa et al., 2003), jinými možnými mechanismy působení hyperurikémie na renální funkci jsou renální vazokonstrikce, aktivace systému renin-angiotensin a glomerulární hypertenze. U pacientů s dnou vyvinulo před zavedením allopurinolu

25 % pacientů chronické onemocnění ledvin. Malá, ale velmi zajímavá studie (Siu et al., 2006) ukázala, že léčbou allopurinolem lze dosáhnout nejen poklesu urikémie, ale i zpomalení progresu chronické renální insuficience.

Hyperurikémie byla v komentované studii spojena s výrazným zvýšením celkové mortality. Vzhledem k tomu, že u pacientů s hyperurikémií zpravidla dochází ke kumulaci rizikových faktorů a že ne všechny známé rizikové faktory, např. oxidační stres, byly v této studii sledovány, není pochopitelně vyloučeno, že souvislost hyperurikémie s mortalitou není kauzální, ale je pouze spojena asociací hyperurikémie s jinými (známými i dosud neznámými) rizikovými faktory. I v takovém případě by hyperurikémie mohla být užitečným a snadno dostupným markerem zvýšeného rizika. Hyperurikémie ale může být nezávislým kardiovaskulárním a mortalitním rizikovým faktorem. V experimentu bylo prokázáno, že hyperurikémie může být příčinou esenciální hypertenze (Johnson et al., 2005) i metabolického syndromu a může zvyšovat tvorbu CRP a chemokinů (např. MCP-1) vaskulárními buňkami a adipocyty a inhibovat tvorbu oxidu dusnatého endotelovou syntázou oxidu dusnatého (eNOS). V komentované studii také urikémie korelovala s CRP.

Trend ke zvýšené mortalitě u pacientů s nízkou urikémií byl pozorován již dříve u hemodialyzovaných pacientů (Hsu et al., 2004), ale i v běžné populaci (Johnson et al., 2005). Dle Hsu et al. by vyšší mortalita pacientů s nízkou urikémií mohla souviset s nízkým příjmem proteinů a purinů a malnutricí. V komentované studii byly ale nutriční parametry velmi pečlivě sledovány a nebyl pozorován žádný vztah mezi koncentrací kyseliny močové, nutričními parametry a příjmem bílkovin. Riziko hypourikémie by mohlo souviset s antioxidačním působením kyseliny močové (Kuzkaya et al., 2005).

Zajímavá, ale nejasná je pozorovaná korelace mezi urikémií a fosfatémií. V experimentu bylo ukázáno, že zvýšené hodnoty kyseliny močové inhibují 1,25-dihydroxyvitamin D na úrovni 1 α -hydroxylázy (Vanholder et al., 1993). Sevelamer ne zcela jasným mechanismem (pravděpodobně přímou vazbou kyseliny močové nebo jejich prekurzorů) snižuje urikémií (Garg et al., 2005).

Komentovaná studie má také některá výrazná omezení. V důsledku absence opakovaných stanovení kyseliny močové je nejasná intraindividuelní variabilita těchto hodnot. Vzhledem k malé velikosti souboru autoři sledovali celkovou mortalitu místo pravděpodobně vhodnější kardiovaskulární mortality. Generalizaci závěrů studie snižuje i věkové omezení studované populace (18–70 let).

Je-li hyperurikémie nezávislým rizikovým faktorem mortality dialyzovaných pacientů (a nezávislým rizikovým faktorem progresu chronického onemocnění ledvin), nabízí se u pacientů s chronickým onemocněním ledvin organizace intervenčních studií s allopurinolem s cílem ovlivnit jak mortalitu, tak renální funkci těchto pacientů. Souvislost hyperurikémie s hypertenzí, metabolickými a zánětlivými parametry a hyperfosfatémií nabízí také možnost pokusit se definovat optimální kombinaci terapií ovlivňující několik parametrů najednou.

Literatura

- Caravaca F, Martin MV, Barroso S, et al. Serum uric acid and C-reactive protein levels in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia* 2005;23:645–654.
- Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomised clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:290–295.
- Hsu SP, Pai MF, Peng YS, et al. Serum uric acid levels show a „J-shaped“ association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:457–462.
- Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001;24:691–697.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642–650.
- Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, et al. Essential hypertension, progressive renal

disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1909–1919.

Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, et al. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol* 2005;70:343–354.

Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003;23:2–7.

Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51–59.

Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;15:34–42.

Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)₂D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1035–1038.

díly v glykémii nalačno. Pacienti s vyšší albuminurií měli také vyšší CRP.

Pacienti s nízkou normoalbuminurií měli mortalitu 1,4 %, pacienti s vysokou normoalbuminurií 3,1 %, pacienti s mikroalbuminurií 6,8 % a pacienti s makroalbuminurií 9,3 %.

Pomocí postupné multinomické regresní analýzy byly jako hlavní faktory určující vývoj albuminurie identifikovány změny systolického i diastolického krevního tlaku, změny glykémie nalačno a zahájení antihypertenzní léčby ($p < 0,01$). Méně významný vliv na vývoj albuminurie měl věk, pohlaví, BMI, odhadovaná glomerulární filtrace, léčba hypolipidemiky na začátku sledování a změna CRP