

Zvýšené riziko výskytu urátových konkrementů u nemocných s DM 2. typu

Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2026–2033.

Incidence urolitiázy v průmyslově rozvinutých zemích v posledních dekadách významně vzrostla, podobně jako incidence obezity, metabolického syndromu a DM 2. typu. S ohledem na paralelní rozvoj DM, obezity a urolitiázy v uvedeném období, byla zvažována možná vazba mezi uvedenými klinickými projevy. Ve dvou recentních pracích (Meydan, 2003; Taylor, 2005) byl shledán zvýšený výskyt nefrolitiázy u diabetiků ve srovnání s nemocnými bez DM, avšak bez stanovení chemického typu nefrolitiázy. Biochemické poruchy sdružené s obezitou a DM 2. typu však mohou přispívat jak k tvorbě urátové urolitiázy (UU), tak kalciové (Ca) urolitiázy. Inzulínová rezistence, která je základem metabolickou poruchou spojenou s metabolickým syndromem a DM 2. typu, je spojena s defektní renální tvorbou amonia a nízkým pH moči (Abate, 2004). Nízká hodnota pH moči představuje zásadní litogenní faktor u idiopatické UU. Mimořádně vysoký výskyt UU (33,9 %) byl pozorován u nemocných s urolitiázou trpících DM 2. typu (Pak, 2003). Všichni nemocní ve studii však měli zřetelnou nadváhu, takže nebylo možné odlišit vliv obezity a DM na vývoj urolitiázy. Cílem práce bylo stanovit vliv obou faktorů (DM 2. typu a obezity) na vznik urátové a kalciové urolitiázy a ověřit hypotézu, že podíl UU bude u nemocných s DM 2. typu zvýšen.

Metody: Byly analyzovány konkrementy (n = 40 718) odeslané k vyšetření do laboratoře CRISTAL v letech 1990–2004. Konkrementy byly rozříděny do dvou kategorií: UU a Ca urolitiáza. Další typy konkrementů (struvity, cystinové konkrementy) nebyly do studie zahrnuty. V konečné fázi hodnocení se materiál skládal z konkrementů získaných od 2 464 nemocných (1 760 mužů + 704 žen), z toho 272 nemocných mělo DM 2. typu. Stav obezity byl hodnocen dle hodnoty BMI, přičemž nemocní byli zařazeni do jedné ze tří kategorií stanovených dle WHO: normální hmotnost (BMI < 25 kg/m²), nadváha (BMI 25–29,9 kg/m²), obezita (≥ 30 kg/m²). Nemocní s urolitiázou byli rovněž rozděleni na skupinu s tvorbou jednoho konkrementu a na skupinu nemocných s recidivující tvorbou urolitiázy – tzn. ≥ 2 konkrementy. Dále byly vyhodnoceny některé krevní a močové parametry litogeneze u podskupiny 252 urolitiatiků sledovaných na ambulanci urolitiázy (z toho 25 nemocných s DM 2. typu).

Výsledky: Urolitiatici s DM byli starší, měli větší nadváhu (resp. BMI), a trpěli zřetelně častěji UU ve srovnání s urolitiatiky bez DM. Recidivující urolitiáza (Ca i urátová) byla zřetelně častější ve skupině nemocných s DM. Výskyt UU u celého souboru nemocných s DM dosáhl 35,7 % všech nemocných; častěji byly postiženy ženy (42,5 %) než muži (33,2 %). Zastoupení urolitiázy ve vztahu k BMI v podsku-

Zastoupení urolitiázy ve vztahu k BMI u podskupinách nemocných s DM a bez DM

	S DM 2. typu			Bez DM		
	< 25	25–29,9	≥ 30	< 25	25–29,9	≥ 30
BMI (kg/m ²) n	54	99	119	1 362	604	226
UU n (%)	15 (27,8)	34 (34,3)	48 (40,3)	111 (8,1)	79 (13,1)	57 (25,2)
Ca urolitiáza n (%)	39 (72,2)	65 (65,7)	71 (59,7)	1251 (91,9)	525 (86,9)	169 (74,8)

pinách nemocných s DM a bez DM je uvedeno v tabulce. Výskyt UU byl významně vyšší, a naopak výskyt Ca urolitiázy významně nižší u nemocných s DM. Z hlediska údajů získaných u skupiny sledovaných urolitiatiků (n = 252) s urátovou a Ca urolitiázou byla zjištěna nižší hodnota pH moči u nemocných s urátovou urolitiázou ve srovnání s nemocnými s Ca urolitiázou. Frakční exkrece kyseliny močové (FE_{KM}) u nemocných s UU byla relativně vyšší (proti FE_{KM} u ostatních skupin urolitiatiků), avšak pouze u nemocných s DM, naopak u urolitiatiků bez DM byla tato hodnota snížena. U nemocných s DM bylo možno prokázat negativní korelaci mezi pH moči a sérovými hodnotami glukózy a fosfátů a močového vylučování KM/24 h, avšak nebyla shledána vazba mezi pH moči a FE_{KM}. Prostřednictvím mnohohorozměrové regresní analýzy byl analyzován poměr šancí OR (odds ratio) vzniku urátových konkrementů za působení DM 2. typu (OR 6,9; p < 0,00001), BMI (na 1 kg/m²) (OR 1,0; p < 0,00001), pohlaví (muž) (OR 1,29; p = 0,05), věku (o 1 rok) (OR 0,97; p < 0,0001).

Diskuse: Výsledky studie potvrdily předpokládanou hypotézu a na podkladě epidemiologických nálezů poprvé prokázaly zřetelně zvýšený výskyt UU u nemocných s DM 2. typu a také skutečnost, že DM 2. typu představuje silný nezávislý faktor pro vznik UU (společně s nadváhou/obezitou). Zvýšené riziko tvorby urátů u DM 2. typu se uplatňuje patrně především mechanismem sníženého pH moči, podmíněného inzulínovou rezistencí. Patogenně může působit narušená tvorba amonia, vedoucí k nadprodukci KM. K dalším změnám, charakterizovaným hyperurikémií, sníženou FE_{KM} a hypertenzí, může přispět hyperinzulinémie (a hyperglykémie). Závěrem lze shrnout, že UU by měla být považována nejen za relativně snadno léčitelnou formu urolitiázy, avšak u nemocných, kteří trpí nadváhou a DM 2. typu, také za jeden z možných projevů inzulínové rezistence.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Významné posuny v dietních zvyklostech a životním stylu, které lze charakterizovat především zvýšením kalorického přísunu a omezením fyzické aktivity, se recentně promítly do strmého nárůstu incidence DM 2. typu, obezity, nefrolitiázy a některých dalších metabolických a kardiovaskulárních komplikací. Zvýšený výskyt urolitiázy v možné vazbě na DM 2. typu byl zmíněn poprvé počátkem této dekády. Je nepochybné, že zásluhou komentované práce se podařilo nejen potvrdit zvýšený výskyt urolitiázy

u nemocných s DM 2. typu, avšak také jasně určit její metabolickou podstatu – tzn. že se jedná o urátovou urolitiázu.

Na okraj k problematice výskytu UU je třeba dodat, že podíl UU na urolitiáze obecně měl i v minulosti výrazně regionální variace (např. v USA tvořily UU pouze asi 10 %, zatímco v některých oblastech Evropy, zvláště u Středozemního moře, až kolem 75 %), přičemž je možné, že se tento výskyt dále mění, především v důsledku již zmiňovaných změn v životním stylu, životosprávě, dietních zvyklostech aj.

Kromě toho, že autoři prokázali zvýšený výskyt UU u nemocných s DM 2. typu, ukázali rovněž, že významné rizikové faktory pro vznik UU představuje také nadváha a mužské pohlaví.

Příčinu nízkého pH moči u nemocných s UU lze nejspíše vysvětlit poruchou acidifikační činnosti ledvin. Porucha exkrece kyselých zplodin – amonia (zapříčinená inzulinovou rezistencí) – se na úrovni ledvin projevuje (kompenzuje) zvýšenou titrovatelnou aciditou a hypocitraturií (Sakhaee, 2002). Tímto mechanismem dochází – i za podmínek normourikosurie – k vývoji urátové urolitiázy. V komentované práci bylo možno dokumentovat nízkou hodnotu pH moči u nemocných s urátovou urolitiázou (v porovnání s Ca urolitiatiky), bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost DM (avšak zřetelně nejnižší hodnoty byly prokázány u nemocných s UU a DM). Některé z vyšetřovaných parametrů potenciálně ovlivňujících tvorbu urátových konkrémentů (hodnoty KM v séru, vylučování KM moči/24 h, FE_{KM}) se u nemocných s UU nalézaly mimo rozmezí normálních hodnot, a je proto pravděpodobné, že především nadprodukce KM (případně porucha jejího vylučování močí) se rovněž podílela na tvorbě UU. Je nutno však dodat, že těžšíše komentované práce spočívalo spíše v (epidemiologickém) průkazu zvýšeného výskytu UU u nemocných s DM 2. typu – což se bezesporu podařilo díky analýze imponujícího materiálu zhruba 2 500 konkrémentů – než v objasnění mechanismu tvorby UU u nemocných s DM 2. typu (tato část práce byla založena na analýze menšího souboru nemocných s urolitiázou, ve kterém skupinu nemocných s UU a DM 2. typu tvořilo pouze 10 pacientů!). S přiblížením k relativně malému počtu vyšetřených nemocných je proto třeba hodnotit závody této části studie opatrně.

Závěry komentované práce lze promítnout do závažných klinických doporučení – u nemocných, u nichž je stanovena diagnóza UU, zvláště pokud je u nich přítomna nadváha či arteriální hypertenze, by mělo být provedeno cílené screeningové vyšetření zaměřené na odhalení dalších součástí metabolického syndromu, jakými jsou např. triglyceridémie a porucha glukózové tolerance. Včasný průkaz a léčba těchto rizikových faktorů může přispět k prevenci a zpomalení vývoje DM 2. typu a aterosklerotických komplikací. Na druhé straně, z hlediska zvýšené pravděpodobnosti vzniku UU, je třeba věnovat pozornost nemocným s DM 2. typu, zvláště těm, kteří se nacházejí ve zvýšeném riziku (tzn. nemocným mužského pohlaví nebo s nadváhou).

Literatura

- Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65:386–392.
- Meydan N, Barutca S, Caliskan S, Camsari T. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:64–70.

Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, et al. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;60:757–761.

Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002;62:971–979.

Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68:1230–1235.

Kvantitativní stanovení hustoty peritoneálních cév a vaskulopatií u peritoneálně dialyzovaných pacientů

Sherif AM, Nakayama M, Maruyama Y, et al. Quantitative assessment of the peritoneal vessel density and vasculopathy in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1675–1681.

Skleróza peritonea je jednou z komplikací peritoneální dialýzy. Histologicky je charakterizována ztrátou mesotelii, změnami mezibuněčné tkáně (zesílení tzv. kompaktní zóny) a cévními změnami. Postiženy jsou kapiláry, venuly a arterioly. Dochází k zesílení bazální membrány kapilár, k fibrotizaci a hyalinizaci medie arterií, zúžení cévního lumen a v konečném stadiu k cévnímu uzávěru. S peritoneální dialýzou je spojena také zvýšená tvorba nových cév – neoangiogeneze. V předkládané studii jsou sledovány histologické změny parietálního peritonea u pacientů dlouhodobě léčených peritoneální dialýzou. Sledována je hustota cév v peritoneu a cévní změny v závislosti na délce dialyzačního léčení.

Do studie bylo zařazeno 56 pacientů (31 mužů a 25 žen), v průměrném věku 53 ± 14 let. Příčinou selhání ledvin byla diabetická nefropatie, chronická glomerulonefritida a polycystická nemoc ledvin. Nikdo z pacientů neměl systémové onemocnění, vaskulitidu, chronickou infekci ani amyloidózu. Pacienti šest měsíců před zařazením do studie nesměli mít peritonitidu, do studie nebyli zařazeni pacienti s poruchou ultrafiltrace a pacienti s podezřením na sklerozující peritonitidu (encapsulating peritoneal sclerosis, EPS).

Pacienti byli rozděleni do čtyř skupin podle délky dialyzačního léčení. Ve skupině A bylo 12 pacientů, kteří byli léčení méně než rok. Ve skupině B bylo 11 pacientů léčených 1–5 let, ve skupině C bylo 17 pacientů léčených 5–9 let a ve skupině D bylo 16 pacientů léčených déle než 9 let. Pacienti byli léčení metodou CAPD, používali konvenční roztoky s glukózou.

Vzorky peritonea byly získány při implantaci, při výměně nebo odstranění peritoneálního katétru. Šlo o vzorek parietálního peritonea z místa vzdáleného asi 5 cm od prostupu katétru peritoneem. Po fixaci a barvení vzorků byly vzorky vyšetřeny ve světelném mikroskopu. Submesotelální tkáň, tzv. kompaktní zóna, byla definována jako tkáň ohraničená z jedné strany mesotelem a z druhé strany horním okrajem podkožní tukové tkáně. Vyšetřovány byly vzorky tkáně, ve které byla plocha kompaktní zóny $> 0,3 \text{ mm}^2$. Pomocí počítačového programu byla stanovena celková délka peritonea. Počet zastížených cév v kompaktní zóně byl pak dělen plochou kompaktní zóny a délkou peritonea (mm), výsledkem byla hustota cév v peritoneu a počet cév na délku peritonea.