

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 Středozevního 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 (zapříčiněná 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.

Postižení cév bylo klasifikováno pomocí čtyřbodové stupnice (0 – žádná cévní změny, 1 – mírná perivaskulární fibróza bez zúžení cévního průsvitu, 2 – stupeň perivaskulární fibróza, zesílení cévní stěny a mírné zúžení průsvitu cévy, 3 – výrazná perivaskulární fibróza, zúžení až uzavěření cévního průsvitu). Ve všech vzorcích byla určena hustota poškozených cév podle stupně postižení. Stupeň cévního postižení v procentech byl vyjádřen poměrem hustoty postižených cév k celkové cévní hustotě peritonea.

Šířka kompaktní zóny (μm) byla počítána jako medián největší a nejmenší naměřené hodnoty.

Peritoneální equilibrační test byl vyšetřen u všech pacientů dva měsíce po implantaci peritoneálního katétru nebo dva měsíce před jeho vyndáním nebo výměnou.

Celková hustota cév se v jednotlivých skupinách nelišila. Nelišil se ani počet cév převedený na povrch peritonea. V jednotlivých skupinách se však významně lišila hustota postižených cév. Hustota cév s nulovým postižením byla ve všech skupinách stejná. Cévní postižení 1. stupně bylo vyšší ve skupině C ve srovnání se skupinou A. Postižení 2. stupně se statisticky ve skupinách nelišilo. Těžké cévní změny 3. stupně byly nalezeny ve skupině C a D a rozdíly oproti skupinám A i B byly statisticky významné. Procentuální poměr hustoty postižených cév oproti celkové hustotě cév se v jednotlivých skupinách významně lišil. Ve skupině A nebyla zastižena vaskulopatie 3. stupně. Ve skupině B bylo 15,9 % cév s postižením 3. stupně, ve skupině C 10,8 % a ve skupině D 34,5 % cév s tímto postižením.

Průměrná šířka kompaktní zóny byla ve skupině A $141,67 \pm 35,47 \mu\text{m}$, ve skupině B $235,83 \pm 138$, ve skupině C $505,65 \pm 138,17 \mu\text{m}$ a ve skupině D $353,65 \pm 345,04 \mu\text{m}$, rozdíly mezi skupinou B, C, D se statisticky nelišily, ale byly významně odlišné od šířky kompaktní zóny ve skupině A. Výsledky PET testu se významně lišily v jednotlivých skupinách – ve skupině A byl D/P pro kreatinin $0,63 \pm 0,08$, ve skupině B $0,71 \pm 0,11$, ve skupině C $0,72 \pm 0,1$ a ve skupině D $0,77 \pm 0,1$.

Ve sledované studii nedošlo k celkovému zvýšení hustoty cév v kompaktní submesoteliální zóně v závislosti na délce trvání peritoneální dialýzy. U jednotlivých skupin pacientů s rozdílnou délkou léčby bylo nalezeno rozdílné cévní postižení. Ve skupině pacientů peritoneálně dialyzovaných déle než 9 let byla třetina cév s postižením třetího stupně. Přestože nedošlo ke zvýšení hustoty cév, propustnost peritonea hodnocena peritoneálním equilibračním testem se s délkou dialyzačního léčení zvyšovala. U všech pacientů došlo k rozšíření submesoteliální kompaktní zóny již po roce dialyzačního léčení.

KOMENTÁŘ

MUDr. Vladimíra Bednářová

Poškození peritonea při peritoneální dialýze je velmi závažnou komplikací, která limituje použití peritoneální dialýzy jako metody dlouhodobé léčby chronického selhání ledvin. Změny peritonea jsou zodpovědné za zvýšení propustnosti peritonea,

za poruchu ultrafiltrace a trvalou mírnou hyperhydrataci peritoneálně dialyzovaných pacientů, která výrazně zvyšuje riziko kardiovaskulárního poškození. Peritoneální skleróza, prostá skleróza peritonea, peritoneální fibróza, sklerozující peritonitida jsou termíny, které se v literatuře hojně používají, přesto není zcela jasné, co který název přesně znamená a jaké histologické a makroskopické změny peritonea představuje. Není ani jednota v tom, zda peritoneální fibróza, peritoneální skleróza a sklerozující peritonitida (EPS) jsou různé nosologické jednotky, nebo jde o stadia jednoho onemocnění. Sklerozující peritonitida nebo také EPS je komplikací nejzávažnější, mortalita pacientů s EPS je velmi vysoká, pohybuje se od 60 do 80 %. Právě autoři z Japonska mají díky nízké transplantační aktivitě velké zkušenosti s dlouhodobě peritoneálně dialyzovanými pacienty, a tím i relativně častějším výskytem sklerozující peritonitidy. Na základě vyšetření 1 958 pacientů byla v Japonsku vytvořena diagnostická kritéria pro EPS, která pak převzala ISPD (International Society for Peritoneal Dialysis). Japonští autoři jsou zastánci hypotézy, že peritoneální skleróza (synonymum je prostá skleróza – simple sclerosis) a sklerozující peritonitida (EPS) jsou různá stadia téhož onemocnění. Hlavním argumentem pro toto tvrzení je, že změny peritonea při skleróze peritonea a sklerozující peritonitidě jsou velmi podobné. Příčinou poškození peritonea je dlouhodobé používání peritoneálního roztoku (nízké pH, degradační produkty glukózy, vysoká koncentrace glukózy, konečné produkty glykace – AGE), peritonitidy a další. U všech pacientů dojde postupně k rozšíření submesoteliální tkáně – kompaktní zóny, tak jako v předkládané studii. Mesoteliální buňky produkují jako odpověď na nefyziologické působení celou řadu růstových faktorů, např. vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor a fibroblast growth factor (FGF). Výsledkem je fibrotizace mezibuněčné tkáně, neokapilarizace a cévní změny, tak jak byly popsány a klasifikovány v předkládané práci. Tyto změny jsou popisovány u všech pacientů léčených peritoneální dialýzou. S délkou dialyzačního léčení je poškození peritonea výraznější, což je v souladu s výsledky předkládané práce. Výskyt EPS se zvyšuje právě s délkou peritoneální dialýzy. Prevalence EPS je u pacientů léčených méně než pět let 0,4% a u pacientů léčených déle než 15 let 17%.

Naopak italsí autoři, kteří provedli biptické vyšetření u 224 pacientů, z nichž 180 mělo prostou peritoneální sklerózu a 44 pacientů mělo EPS, se domnívají, že skleróza peritonea a sklerozující peritonitida (ESP) jsou dvě odlišné nosologické jednotky. Hlavním argumentem je, že peritoneální skleróza (fibróza nebo prostá skleróza) se vyskytuje u všech peritoneálně dialyzovaných pacientů, zatímco výskyt EPS je velmi vzácný. Pacienti s EPS mají výraznější změny na viscerálním peritoneu. EPS se může objevit i u pacientů, kteří nikdy nebyli peritoneální dialýzou léčeni, i když tyto případy jsou velmi vzácné. V poslední době se uvažuje i o možné genetické predispozici. Jsou popsány změny v receptoru pro konečné produkty glykace (AGE), které jsou dalším faktorem spolupodílejícím se na změnách peritonea.

Která z obou hypotéz je správná, je stále nejasné. Autoři v předkládaném článku popisují změny parietálního peritonea pouze u pacientů bez EPS. K rozšíření submesoteliální tkáně

dochází u všech pacientů již rok po implantaci peritoneálního katétru. Nicméně cévní změny u pacientů léčených déle než devět let připomínají změny u pacientů s EPS, které jsou charakterizovány úplným uzávěrem průsvitu, kalcifikacemi v cévní stěně a poškozením viscerálního peritonea. Otázkou zůstává, jak včas diagnostikovat EPS, zda pacienty dlouhodobě dialyzované s vysokou propustností peritonea přeradit preventivně na hemodialýzu, aby u nich nedošlo k rozvoji EPS, nebo ponechat pacienty na peritoneální dialýze a spoléhat na to, že pravděpodobnost vzniku EPS je nízká a že jde o jinou nosologickou jednotku?

Na tyto otázky nám předkládaná studie odpověď nedává, autoři vyšetřovali pouze parietální peritoneum a počet pacientů ve studii byl malý. Zajímavé by bylo zjistit, u kolika pacientů ze sledované skupiny došlo nakonec k rozvoji EPS.

Literatura

- Chin AI, Yeun JY. Encapsulating peritoneal sclerosis: An unpredictable and devastating complication of peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:697–712.
- Cnosson TT, Konings JAM, Kooman JP, et al. Peritoneal sclerosis – aetiology, treatment and prevention. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 2):38–41.
- Nakayama M, Maruyama Y, Numata M: Encapsulating Peritoneal Sclerosis is a Separate Entity. *Perit Dial Int* 2005; 25 suppl 3.: S107-S109
- Carosi G, Di Paolo A, Sacchi G, et al. Sclerosing peritonitis: a nosological entity. *Perit Dial Int* 2005;25(Suppl 3):S110–S111.
- Van Biessen W, Morier S, Lameire A, et al. Effects of peritoneal dialysis on the vascular bed of peritoneal membrane. In: Ronco C, Dell' Aquila R, Rodighiero MP. *Peritoneal dialysis: A clinical update. Contrib Nephrol* 2006;150:84–89.

N-acetylcystein v prevenci akutního selhání ledvin při operačních výkonech

Macedo E, Abdulkader R, Castro I, et al. Lack of protection of N-acetylcysteine (NAC) in acute renal failure related to elective aortic aneurysms repair – a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transpl* 2006; 21:1863–1869.

N-acetylcystein (NAC) je antioxidační látka, která byla úspěšně užita v prevenci kontrastní nefropatie. Vedle toho byl úspěšně použit i při intoxikaci paracetamolem a při ischemicko-reperfučním poškození. Ukázalo se, že NAC může ovlivnit intracelulární mechanismy buněčného stresu a ovlivňuje i tvorbu NO. Na základě výsledků experimentálních studií při ischemickém akutním selhání ledvin bylo zahájeno podávání NAC v prevenci rentgen-kontrastní nefropatie. Dvě recentní metaanalýzy (Birck et al., 2003; Duong et al., 2005) ukazují významný protektivní účinek při RTG vyšetření. Na druhé straně není ovšem známo, zda podání NAC ovlivní či dokonce zabrání rozvoji akutního selhání ledvin (ASL) jiné etiologie, např. na podkladě prolongované ischemie při chirurgických výkonech.

V randomizované, placebem kontrolované, dvojité slepé prospektivní studii Macedo et al. řeší otázku vlivu podání NAC u nemocných indikovaných k elektivnímu operačnímu výkonu aortálního aneurysmatu. Studie byla uskutečněna v univerzitní nemocnici v Sao Paulu v Brazílii v období březen 2001 až červenec 2003. Z původně 85 operovaných nemocných bylo vyřazeno 43 nemocných pro další přidružené chirurgické výkony či komplikující onemocnění,

např. cirhózu či tumor. Věk nemocných se pohyboval v rozmezí 18–80 let. Dalšími vylučujícími kritérii byl $S_{kr} > 3$ mg/dl, renovaskulární postižení (alespoň jedné renální tepny), kongestivní srdeční selhání (ejekční frakce < 35 %) a podávání RTG kontrastních látek jeden týden před chirurgickým výkonem. Po získání informovaného souhlasu bylo 42 nemocných rozděleno s předdefinovanou randomizací s ohledem na věk, pohlaví, nepřítomnost diabetu a preexistujícího renálního postižení.

NAC či placebo byly podány 24 h před operací a dále 48 h po operaci. Studie byla dvojité slepá a jak NAC, tak placebo (škrob per os či vehikulum i.v.) byly kontrolovány a označeny kódem. Podaná dávka NAC činila 1 200 mg per os den před operací a 600 i.v. po operaci. Pooperační péče na jednotce intenzivní péče byla standardní.

Z biochemických parametrů byla vedle S_{kr} kontrolována i glomerulární filtrace (hodnocení pomocí formule dle Cockcrofta a Gaulta). ASL bylo definováno jako vzestup $S_{cr} \geq 25$ % od základní hodnoty, a to do třetího pooperačního dne. Primárním sledovaným ukazatelem studie byl výskyt ASL u nemocných, kteří přežili první pooperační den.

Při hodnocení 42 operovaných pacientů (18 s NAC a 24 placebo) nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami (S_{kr} 1,19 \pm 0,33 vs. 1,37 \pm 0,49 mg/dl a 64,6 \pm 26,22 vs. 65,7 \pm 28,32 ml/min, NAC vs. placebo, $p = 0,17$, resp. $p = 0,90$).

Celkový výskyt ASL ve studii byl 36 % (13/36), ale bez rozdílu mezi skupinami. Celková mortalita činila 23 % (!), a opět nebyl rozdíl mezi skupinami.

Na základě analýzy uvedených dat lze uzavřít, že protektivní účinek NAC nebyl prokázán při ischemickém poškození ledvin při kardiokirurgickém výkonu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

N-acetylcystein (NAC) je jednou z látek, které mohou ovlivnit stresový metabolismus buňky, a tím zmenšit či zabránit apoptóze či dokonce nekróze tubulárních buněk ledviny. Mechanismus vzniku ASL je však různý a efekt byl prokázán především ve studiích s látkami vyvolávajícími tzv. RTG kontrastní nefropatii. V poslední době se většinou užívají neionické a nízkosmolární kontrastní látky, které mají na tubulární buňky menší toxický účinek. Případů ASL však celosvětově spíše přibývá, a to i vzhledem k rozvoji cévní chirurgie u starších a komplikovaných nemocných. Operace v mimotělním oběhu jsou často spojeny s ASL, a to jak v oligoanurické, tak častěji neoligoanurické formě. Často dochází pouze k vzestupu S_{kr} , ale také k rozvoji nebezpečné hyperkalémie či dokonce uremické perikarditidy. Proto se hledají cesty, jak tomuto poškození zabránit. Vedle dobré hydratace či podání manitolu byly užity i vasodilatační prostaglandiny či blokátory kalciových kanálů. V experimentu však účinné látky nedokázaly ovlivnit již rozvinuté ASL, ale ani v jeho prevenci nebyly podány přesvědčivé důkazy. Naproti tomu, podání NAC bylo spojeno s významným snížením rizika rozvoje radioktrastní nefropatie.