nefrotoxické léky, sepse nebo šokový stav. Ne vždy je však příčina jasná a u řady nemocných s jaterní cirhózou se selhání rozvine, aniž lze určit jasnou klinickou korelaci, a to při normálním nálezu v renální histologii.

Stav současného postižení jater a ledvin se obecně nazývá hepatorenální syndrom (HRS). U nemocných s jaterní cirhózou může být v 8–10 % příčinou následného ledvinného selhání.

Gines a spol. sledovali 234 nemocných s cirhózou a ascitem bez předchozího renálního poškození po dobu pěti let. V této studii byl zaznamenán výskyt HRS dokonce ve 39 % případů. Patofyziologický mechanismus HRS je spojen s vazokontrikcí v renální cirkulaci, jejíž příčina není plně objasněna. Pravděpodobně je multifaktoriální a zahrnuje poruchy cirkulace spojené s celkovou i lokální aktivací vazokonstrikčních mechanismů. Ve snaze lépe a přesněji definovat HRS byla v roce 1996 Mezinárodním společenstvím pro ascites (International Ascites Club – IAC) definována hlavní a vedlejší kritéria umožňující rozlišení HRS do základních typů: typu 1 a typu 2. Jedním z hlavních kritérií byla rychlost poklesu renální funkce, přičemž u typu 1 byla arbitrárně definována jako vzestup sérové koncentrace kreatininu o 100 % přesahující hodnotu 150 µmol/l do dvou týdnů. Nemocní s pomalejším vzestupem byli zařazeni do typu 2.

Pacienti s takto definovaným HRS typu 1 měli velmi špatnou prognózu ve srovnání s typem 2. Medián přežívání pro typ 1 byl v některých případech v rozmezí 2–4 týdnů. Léčebná opatření zahrnují podávání látek ovlivňujících vazokonstrikci současně s volumovou expanzí koloidy (obvykle albumin). Výsledky léčby (koloidy + analoga vasopressinu – ornipresin či terlipresin, noradrenalin a somatostatin) však nebyly jednoznačně úspěšné.

Transplantace jater představuje léčebnou metodu pro nemocné s cirhózou jater a HRS typu 1, neboť úspěšně odstraní příčinu i následek vedoucí k hepatorenálnímu syndromu. Autoři studie sledovali z tohoto aspektu otázku, jak rozvoj funkce jater po transplantaci ovlivňuje funkci ledvin u nemocných s HRS typu 1. Retrospektivní studie byla uskutečněna u 28 nemocných, jimž byla transplantována játra v Montefiore Hospital, University of Pittsburgh, v období 6/2001 až 6/2004. Byli vybráni nemocní dle kritérií IAC pro HRS typ 1, u nichž byla vyloučena jiná příčina renálního selhání (šok, bakteriální infekce, ztráty tekutin, nefrotoxické léky včetně diuretik, proteinurie a sonografická evidence pro obstrukční uropatii či parenchymatózní poškození).

K hodnocení byl použit matematický model pro výpočet pretransplantačního rizika u těchto nemocných:

MELD = **m**odel for **e**nd-stage **l**iver **d**isease) : [0,957 × $\log_e$ (creatinine mg/dl) + 0,387 × $\log_e$ (bilirubin mg/dl) + (INR) + 0,643] × 10.

Minimální hodnota zadaného sérového kreatininu činila 4 mg/dl.

Z výsledku sledování nemocných s HRS typu 1, kteří podstoupili úspěšnou ortotopickou transplantaci jater, vyplynulo, že průměrné hodnoty MELD skóre byly 30 ± 6. HRS byl úspěšně zvládnut u 16 (58 %) nemocných.

KOMENTÁŘ
Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Komentovaná práce je ojedinělá svým sledováním rozvoje a průběhu HRS typu 1 u nemocných po ortotopické transplantaci jater. Jejím hlavním přínosem je zjištění, že pouze 58 % nemocných s HRS nemělo tento nález v potransplantačním údobí. Jedním z možných vysvětlení je nefrotoxický vliv tacrolimu, jak uvádějí Gines a spol. (2003) či Cassinello a spol. (2003). Tuto možnost však autoři práce nepotvrdili vzhledem k přesné monitoraci koncentrací. Ani možnost dialyzačního léčení před transplantací jater či doba zařazení do čekací listiny přímo neovlivní následné zlepšení renálních funkcí.

V protikladu k doposud přijímanému názoru (Gines et al., 1993), že úprava renální funkce nastává bezprostředně po úspěšné transplantaci jater, bylo v poslední době řadou autorů (vč. komentované studie) ukázáno, že rozvoj renální funkce může být pozvolný trvající 14–21 dní (Moreau et al., 2002), v některých studiích dokonce 3–7 měsíců (Capling et al., 2004).

Výpočet pomocí MELD skóre však nelze úspěšně použít u nemocných s cirhózou na podkladě ethylismu. Ačkoli jasné vysvětlení v současné době chybí, Watt a spol. (2002) se domnívají, že významnou roli sehrává zvýšená hodnota TNFα pravidelně zjišťovaná u alkoholické cirhózy, stejně jako toxický vliv alkoholu na syntézu prostagladinu v ledvinách a poškození buněk proximálního tubulu.

Přes všechna tato úskalí úspěšného ovlivnění HRS typu 1, není hepatorenální syndrom indikací ke kombinované transplantaci ledviny a jater.

Literatura

Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. Lancet 2003;362:1819–1827.

Cassinello C, Moreno E, Gozalo A, et al. Effects of ortotopic liver transplantation on vasoactive systems and renal function in patients with advanced liver cirrhosis. Dig Dis Sci 2003;48:179–186.

Gines A, Ascorsell A, Gines P, et al. Incidence, predictive factors and prognosis of hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. Gastroenterology 1993;105:229–236.

Moreau R, Durand F, Poynard T, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. Gastroenterology 2002;122:923–930.

Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome mainted on hemodialysis. Renal Failure 2004;26:563–568.

Watt K, Uhanova J, Minuk GY. Hepatorenal syndrome: diagnostic accuracy, clinical features and outcome in a tertiary care centre. Am J Gastroenterol 2002;97:2046–2050.

Zvýšený význam močového albuminu v predikci (rozvoje) diabetické nefropatie

Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhacing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol 2006;17:339–352.

Recentní studie US Renal Data System ukazuje dramatické zvýšení incidence konečného stadia selhání ledvin (ESRD) způsobené diabetem. V letech 1999–2003 byl diabetes příčinou 45 % nových případů ESRD. Toto zvýšení však nemůže být zcela vysvětleno pouze zvýšením prevalence

diabetu a zlepšením dostupnosti a kvality dialyzační léčby. Nepochybně zde hrají roli další zevní faktory spoluzodpovědné za rozvoj diabetické nefropatie. Zatímco populace diabetiků vzrostla v období 1984–1996 o 40 %, počet nemocných, kteří zahájili dialyzační léčbu z důvodů progrese diabetické nefropatie, vzrostl o 400 %. A tento nárůst byl zaznamenán navzdory přijatým opatřením ke kontrole glykémie, krevního tlaku a ovlivnění systému RAS.

Je nepochybné, že na průběh onemocnění má rozhodující vliv včasný záchyt onemocnění a detekce exkrece močového albuminu, přesněji stanovení mikroalbuminurie (MA). Iniciální retrospektivní studie u diabetu 1. typu ukazovaly, že 10–15 % nemocných progreduje ze stadia bez albuminurie do stadia mikroalbuminurie či manifestní proteinurie během 6–14 let. Recentní data ze Steno Diabetes Center pak prokázala vyšší rychlost progrese u starších nemocných. Zajímavé však bylo na druhé straně zjištění, že po úpravě léčebného protokolu více než 30 % nemocných s mikroalbuminurií ji buď přechodně, nebo trvale ztratilo. Předpokládá se, že kolem 30 % nemocných s MA se během zhruba deseti let dostane do stadia manifestní proteinurie.

Tato zjištění platí pro diabetes 1. typu. V současné době je však nejméně 85 % případů diabetické nefropatie ve fázi ESRD způsobeno diabetem 2. typu. Z literárních dat vyplývá, že během šesti- až devítiletého sledování incidence činila progrese ze stadia normoalbuminurie do mikroalbuminurie a proteinurie 20–30 % či dokonce 30–40 %.

V britské studii (The United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS), sledující data více než 5 000 nemocných od doby stanovení diagnózy diabetu 2. typu, byla zjištěna progrese normoalbuminurie do mikroalbuminurie ve 2 % za rok, z mikroalbuminurie do proteinurie ve 2,8 % za rok a z proteinurie ke zvýšené sérové hodnotě kreatininu (nad 175 µmol/l) či do stadia ESRD ve 2,3 % za rok. Kardiovaskulární úmrtí se zvýšilo z původního ročního 0,7 % při normoalbuminurii na 2 % při mikroalbuminurii, 3,5 % při proteinurii a 12,1 % při zvýšené hodnotě kreatininu či ESRD.

Velmi významným faktorem ovlivňujícím progresi je glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) a časné podávání antihypertenziv, především ovlivňujících systém RAS.

Významnou roli může hrát i dědičnost – v recentní studii dvojčat dokládá Rich (2006) velmi významnou rodinnou genetickou predispozici k rozvoji diabetické nefropatie. Rovněž etnické závislosti ukazují, že hispánské a indiánské populace mají významně vyšší výskyt hypertenze. Kardiovaskulární morbidita a mortalita je až dvojnásobně vyšší. Dlouhodobě stabilizovaná glykémie s normálními hodnotami HbA_{1c} může též dlouhodobě ovlivnit osud nemocného, a to již v časné fázi onemocnění (předpokládaný „memory effect“). Systolický krevní tlak je třeba udržovat na hodnotách 125 mm Hg a monitorovat ho zprvu 24 hodin denně.

Existuje velmi těsný vztah mezi diabetickou retinopatií a nefropatií. Dřívější teorie předpokládající rozvoj diabetické retinopatie téměř u všech nemocných s dlouholetou anamnézou diabetu, zatímco rozvoj nefropatie jen asi u 25 % pacientů, není již v současné době přijímána. U diabetu 1. typu je téměř souměřitelný výskyt diabetické retinopatie a diabetické nefropatie při podrobnějším hodnocení cév očního pozadí a bioptických nálezů diabetických ledvin. Podobné závěry byly učiněny i u nemocných s diabetem 2. typu, a to především při rozvoji mikroalbuminurie, proteinurie a progrese kreatininu. Všichni nemocní s prokázanou diabetickou glomerulopatií měli známky diabetické retinopatie a analogicky všichni nemocní s proliferativní diabetickou retinopatií měli též diabetickou glomerulopatii. Při mikroalbuminurii činila 56 % a při proteinurii dokonce 75 %.

Poslední zmínka byla věnována kouření cigaret, které nepochybně představuje u diabetiků nezávislý rizikový faktor pro rozvoj mikroalbuminurie, proteinurie a progresi do ESRD.

KOMENTÁŘ
Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Autoři v recentním přehledu shrnuli současné názory na výskyt a progresi diabetické nefropatie. Je nepochybné, že rozhodující roli ve snaze o ovlivnění průběhu onemocnění hraje časný záchyt jak samotného diabetu, tak mikro- či následně makroalbuminurie.

Mikroalbuminurii definujeme hodnotami močového albuminu 20–200 µg/min, což odpovídá ekvivalentu poměrem albumin : kreatinin 30–300 mg/g. Zde se však můžeme dopustit nepřesností s ohledem na tělesnou hmotnost (hmotnost svalové tkáně) a také pohlaví a věk. Hodnoty u žen a starších jedinců budou významně nižší (Andersen et al., 2000).

Další důležitý moment je spojen s metodikou stanovení albuminu v moči. Převážně se stanovuje tzv. intaktní albumin, tj. frakce profiltrovaného sérového albuminu, který nebyl resorbován v buňkách proximálního tubulu. Stanovení se provádí imunochemicky (imunonefelometricky, imunoturbidimetricky či RIA). V moči se však dále nacházejí albumin-derivované peptidy, které nejsou detekovány, a část intaktního albuminu nedetekovatelná imunometodami. Správně bychom měli provádět stanovení HPLC (Comper et al., 2005), neboť při jiných metodách je záchytnost opožděna až o 2–4 roky.

Neméně významnou oblastí je metodika přesného stanovení glomerulární filtrace. Výpočet je často nepřesný s ohledem na přírůstek tukové tkáně a úbytek svalové hmoty. Navíc, v počátečních stadiích je přítomna často hyperfiltrace. Hodnoty GFR > 140 ml/min/1,73m^2 pozitivně korelovaly s rozvojem mikroalbuminurie v 63 %, a naopak hodnoty < 140 ml/min/1,73m^2 negativně korelovaly s rozvojem mikroalbuminurie dokonce v 94 % u diabetiků 1. typu v průběhu 9–15 let (Chiarelli et al., 1995). Analogické nálezy byly zjištěny v dánské studii u diabetiků 2 . typu hodnotící hyperfiltraci a mikroalbuminurii (Vedel et al., 1996). Také snížené hodnoty GFR mohou být prediktory rizika rozvoje diabetické nefropatie. Ve studii 105 nemocných bez mikroalbuminurie, kteří měli GFR nižší než 90 ml/min/1,73m^2, byl častější výskyt hypertenze a rychlejší rozvoj progresivní diabetické nefropatie, a to přes podávání léků ovlivňujících RAS (Caramori et al., 2003).

Pro dobrou korelaci k přesnému stanovaní GFR se nyní více doporučuje stanovení GFR pomocí sérového cystatinu C či

metody izotopové (^{51}Cr-EDTA či iohexol) (Mussap et al., 2002). Zlatým standardem ovšem zůstává i zde clearance inulinu (polyfruktosan).

Literatura

Andersen S, Blouch K, Bialek J, et al. Glomerular permselectivity in early stages of overt diabetic nephropathy. Kidney Int 2000;58:2129–2137.

Comper WD, Osicka TM. Detection of urinary albumin. Adv Chronic Kidney Dis 2005;12:170–176.

Chiarelli F, Verrotti A, Morgese G. Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children. Pediatr Nephrol 1995;9:154–158.

Vedel P, Obel J, Nielsen FS, et al. Glomerular hyperfiltration in microalbuminuric NIDDM patients. Diabetologia 1996;39:1584–1589.

Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetes patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. Diabetes 2003;52:1036–1040.

Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetes patients. Kidney Int 2002;61:1453–1461.

Bezpečnost gadolinia u nemocných s chronickou renální insuficiencí stupně 3 a 4

Ergün I, Keven K, Uruc I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. Nephrol Dial Transplant 2006;21:697–700.

Článek se zabývá otázkou bezpečnosti podávání gadolinia při MRI angiografii (MRA) u nemocných se střední a těžkou formou chronické renální insuficience (stupeň 3 a 4 dle K-DOQI, tj. s GF 0,5–0,99, resp. 0,25–0,49 ml/s). Doposud se považovalo podávání gadolinia při snížené renální funkci za bezpečnější a méně nefrotoxické než aplikace jódových radiokontrastních látek. Nefropatie indukovaná kontrastní látkou patří vedle dehydratace mezi nejčastější příčiny akutního renálního selhání (ARS) u hospitalizovaných nemocných a významně zvyšuje jak morbiditu, tak mortalitu pacientů. Zatímco u zdravé populace je incidence nefropatie indukované kontrastní látkou zanedbatelná, u nemocných s renální insuficiencí a diabetem riziko akutního selhání ledvin stoupá a v některých studiích byly zaznamenány známky této nefropatie až u 50 % pacientů podstupujících vyšetření s podáním kontrastní látky.

Do studie bylo původně zahrnuto 473 nemocných se stupněm 3 a 4 chronické renální insuficience, u nichž byla provedena MRA s použitím gadolinia. Z analýzy byly vyřazeny 4/5 nemocných z důvodu přítomnosti faktorů, které by mohly zkreslovat výsledky renální funkce (abúzus NSA a nefrotoxických léků, zhoršení renální funkce během posledního měsíce, NYHA III a IV, těhotenství, nekontrolovatelná hypertenze, jaterní selhání). Pacienti museli mít stanoveny sérové koncentrace kreatininu před vyšetřením a dále 1., 3., a 7. den a jeden měsíc po proběhlém vyšetření. Hodnoceno bylo nakonec 91 nemocných (průměrný věk 59 let, 57 % byli muži). Diabetem trpělo 19,8 % nemocných, hypertenzi mělo 80 % pacientů. Průměrná hodnota albuminu byla 34 g/l, hemoglobinu 110 g/l a GF 33 ml/min (0,55 ml/s; kalkulováno dle MDRD). Akutní renální selhání po podání gadolinia bylo definováno standardním způsobem, tj. vzestupem sérové koncentrace kreatininu o více než 0,5 mg/dl (44 µmol/l) v průběhu 24–72 hodin od vyšetření. Celkem byly použity tři preparáty obsahující gadolinium (Gd-DTPA, Magnevist; Gd-DTPA-BMA, Omniscan; Gd-DOTA, Dotarem). Dávka gadolinia byla vždy stejná, a sice 0,2 mmol/kg hmotnosti.

Akutní renální selhání po proběhlém vyšetření se vyvinulo u 11 (12,1 %) nemocných. Z tohoto počtu dva nemocní trpěli chronickou renální insuficiencí ve stadiu 3 a GF u nich poklesla v průměru o 33 %. Zbylých devět nemocných mělo chronickou renální insuficienci stadia 4 a u nich se snížila GF o 22,2 %. Průměrná vstupní hodnota GF ve skupině, u níž se vyvinulo akutní renální selhání, byla 16 ml/min/1,73m^2 (0,27 ml/s), zatímco ve skupině nemocných, u nichž k akutnímu renálnímu selhání nedošlo, byla GF 33 ml/min/1,73m^2 (0,55 ml/s) ($p = 0,001$). Nikdo z nemocných nezemřel ani nemusel podstoupit akutní dialyzační léčení.

Jako rizikové faktory pro rozvoj nefropatie indukované gadoliniem byly detekovány starší věk nemocných (72 let vs. 56 let ve skupinách s akutním selháním ledvin a bez něj, $p = 0,014$), nižší vstupní hodnota GF (viz výše), přítomnost diabetické nefropatie ($p = 0,007$), nižší hodnoty hemoglobinu (95 g/l vs. 110 g/l ve skupinách s/bez ARS, $p = 0,011$) a albuminu (30 g/l vs. 34 g/l ve skupinách s/bez ARS, $p = 0,014$). Diabetická nefropatie a nižší GF byly detekovány jako nezávislé proměnné ovlivňující vznik akutního renálního selhání při hodnocení regresní analýzou. Někdy se jako rizikový faktor nefropatie indukované gadoliniem uvádí i typ podávané antihypertenzní léčby (především diuretika a inhibitory ACE), což v tomto sledování nevyšlo jako statisticky významné. Inhibitory ACE bylo léčeno 80 % nemocných, diuretiky 42 %.

Incidence akutního renálního selhání je v této studii relativně vysoká v porovnání s literárními údaji, kde se u MRA s použitím gadolinia pohybuje kolem 3,5–9,5 %. Je to dáváno do souvislosti s tím, že průměrná GF u skupiny nemocných v této práci byla v porovnání s literárními údaji nižší, a tudíž tito nemocní měli vyšší riziko vzniku ARS.

Na závěr článku sami autoři kriticky uznávají některé nedostatky studie, především její retrospektivní charakter. Práce by byla nepochybně zajímavější, pokud by bylo možné srovnat incidenci akutního selhání ledvin po podání gadolinia a po aplikaci jódových kontrastních látek u stejně rizikových nemocných, a současně byla k dispozici kontrolní skupina pacientů.

KOMENTÁŘ
Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Tento článek vnáší nové světlo do problematiky bezpečnosti zobrazovacích metod u nemocných s chronickou renální insuficiencí.

Výše zmíněné rizikové faktory přispívající k rozvoji akutního renálního selhání po provedení MRA s gadoliniem jsou víceméně shodné s rizikovými faktory pro rozvoj nefropatie indukované kontrastní látkou, u níž se zřejmě navíc uplatňuje faktor