

metody izotopové ($^{51}\text{Cr-EDTA}$ 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. vze-

stupem sérové koncentrace kreatininu o více než 0,5 mg/dl (44 $\mu\text{mol/l}$) 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 %. Zbýlých 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/1,73m² (0,27 ml/s), zatímco ve skupině nemocných, u nichž k akutnímu renálnímu selhání nedošlo, byla GF 33 ml/min/1,73m² (0,55 ml/s) ($p = 0,001$). Nikdo z nemocných nezemřel ani nemusel podstoupit akutní dialyzační léčbu.

Jako rizikové faktory pro rozvoj nefropatie indukované gadolнием 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 gadolнием 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, diuretika 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 gadolнием jsou více-méně shodné s rizikovými faktory pro rozvoj nefropatie indukované kontrastní látkou, u níž se zřejmě navíc uplatňuje faktor

dehydratace, abúzu diuretik, nefrotoxických léků (především ATB) a typu použité kontrastní látky. V této práci nelze vliv některých z těchto faktorů objektivně posoudit, jelikož nemocní užívající tyto léky nebyli do studie vůbec zařazeni. Výskyt ARS také nebyl posuzován s ohledem na typ podaného preparátu. Vzhledem k malému počtu pacientů s ARS ale lze předpokládat, že by tyto výsledky nebyly signifikantní. Zajímavá data vyplynula i z hodnocení vlivu anémie a hypalbuminémie na rozvoj ARS u nefropatie indukované jak gadolinem, tak jinou kontrastní látkou. Pokud jde o anémii, předpokládá se, že prohlubuje ischemizaci zevní dřeňové vrstvy, a tím usnadňuje vznik nefropatie indukované kontrastní látkou. Vliv hypalbuminémie není tak jednoznačný, ale lze spekulovat o poruše perfuze ledvin při sníženém onkotickém tlaku plazmy. Přítomnost obou těchto faktorů se vyskytuje v přímé závislosti na úrovni renální funkce (Nikolsky et al., 2005).

Někteří autoři ve svých pracích ukazují bezpečnost vyšetření MRA s gadolinem i u nemocných s chronickou renální insuficiencí vyšších stadií, pokud se podá gadolinium v dávce 0,1 mmol/kg hmotnosti. V případě použití dávky 0,2 mmol/kg a více jsou ale výsledky velmi kontroverzní (Haustein et al., 1992; Rieger et al., 2002). Nedostatkem řady prací, které se zabývaly nefrotoxicitou gadolinia, bylo to, že nestratifikovaly nemocné podle jejich renální funkce. Celkové průměry renální funkce v těchto studiích byly na úrovni mírné (max. střední) renální insuficience, tedy stupeň 2 a 3, a tudíž celkové riziko vývoje akutního selhání ledvin pro nemocné bylo malé.

Práce Erleye (2004) porovnávala vyšetření digitální subtrakční angiografie za použití gadolinia a jódového kontrastního media (iohexol, neionické hypo-osmolární radiokontrastní medium). Ukázalo se, že kontrastní látka na bázi gadolinia nemá žádné výhody oproti iohexolu a že její použití není zárukou ochrany renální funkce.

Sam (2003) porovnával aplikaci gadoliniového kontrastu intravenózně a intraarteriálně u nemocných s pokročilou chronickou renální insuficiencí a zjistil, že obě cesty podání byly stejně nefrotoxicke (při dávkách 0,3–0,4 mmol/kg hmotnosti). Lze předpokládat, že se zdokonalováním zobrazovací techniky i na poli MRI bude možné snížit celkovou dávku podávaného gadolinia na méně než 0,2 mmol/kg, což se jeví z hlediska rozvoje ARS jako relativně bezpečné i u nemocných s pokročilejšími fázemi chronické renální insuficience.

V současné době přibývá publikací, které ukazují na relativní bezpečnost podávání jódových kontrastních látek i u nemocných s těžkou formou chronické renální insuficience či dialyzovaných, pokud jsou splněny některé podmínky. Mezi ně patří především podávání hypo- či izosmolárních jódových kontrastních látek (iopromid, iodixanol) a adekvátní hydratace. Obecně se doporučuje i podávání N-acetylcysteinu, theofylinu či bikarbonátu před vyšetřením, i když v případě těchto doporučení nejsou data tak silná, jako u prvních dvou opatření.

Závěrem je třeba konstatovat, že MRA s použitím gadolinia u rizikových skupin nemocných s chronickou renální insuficiencí stadia 3 a 4 se v současné době nejvíce jeví jako bezpečnější v porovnání s použitím jódovaných kontrastních látek. K definitivním závěrům je třeba si počkat na kontrolované studie.

Literatura

- Nikolsky E, Mehran R, Lazic Z, et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005;67:706–713.
- Haustein J, Niendorf HP, Krestin G, et al. Renal tolerance of gadolinium DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure. *Incest Radiol* 1992;27:153–156.
- Rieger J, Sitter T, Toepfer M, et al. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:824–828.
- Erley CM, Bader BD, Berger ED. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2526–2531.
- Sam AD, Morasch MD, Collins J, et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003; 38: 313–318.

Dexamethason a porušený transport nefrinu v důsledku stresu v endoplazmatickém retikulu

Fujii Y, Khoshnoodi J, Takenaka H, et al. The effect of dexamethasone on defective nephrin transport caused by ER stress: a potential mechanism for the therapeutic action of glucocorticoids in the acquired glomerular diseases. *Kidney Int* 2006;69:1350–1359.

Japonští autoři se snaží svým článkem alespoň částečně objasnit možnost působení glukokortikoidů na nefrotický syndrom. Řadu let se ví, že cílovou buňkou jejich působení je pravděpodobně podocyt, který exprimuje jednak glukokortikoidní receptor (GR), ale i inaktivační enzymy (11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typ II). Řada prací na molekulární úrovni prokázala, že různá hereditární onemocnění (včetně renálních) jsou způsobena poruchou transportu syntetizovaných bílkovin z endoplazmatického retikula (ER) na cílové místo určení (do organel, plazmatické membrány, extracelulárního prostoru). Transport z ER je negativně ovlivňován stresem ER. Ten může být vyvolán energetickou deplecí, hypoxií, virovou infekcí či jen špatným prostorovým uspořádáním syntetizovaných proteinů.

Ve shodě s těmito nálezy se ukázalo, že nefrin, hlavní komponenta „slit“ membrány podocytů, zůstává při získaném nefrotickém syndromu (NS) na podkladě minimálních změn glomerulů retinován intracelulárně v podocyty a nedochází k jeho expresi vně buňky a zabudování do membrány. Tím je tato membrána porušena a důsledkem je vznik nefrotického syndromu. Experimentálně byla tato situace navozena přidáním tunicamycinu.

Autoři využili předchozích zkušeností a zformovali hypotézu, že stres endoplazmatického retikula (navozený odebráním glukózy jako energetického substrátu pro tvorbu ATP), zodpovědný za patologickou N-glykosylaci nefrinu, může být pozitivně ovlivněn podáváním dexamethasonu.

Pro vlastní pokus byla vybrána subpopulace buněk HEK-293 (human embryonic kidney), která stabilně exprimovala na povrchu plnohodnotný nefrin (293-NPH). Jako indikátor stresu ER byl vytipován GRP 78 (glucose-regulated protein). Buňky 293-NPH byly vystaveny rozdílné koncentraci glukózy (5,5 a 25 mmol/l) a v různých časových inter-