

nefrinu pro jeho uložení, a tedy i fungování (Yan et al., 1999). A jakou roli v ovlivnění tohoto patogenetického mechanismu hrají kortikoidy?

Pro to, aby kortikosteroidy (DEX) mohly ovlivňovat porušenou syntézu či redistribuci nefrinu, je nutné, aby byl dostupný substrát (receptor), jehož prostřednictvím se kortikosteroidy v buňkách váží. Předpokládalo se, že se tato vazba uskutečňuje prostřednictvím glukokortikoidního receptoru. Místo jeho lokalizace v ledvinách ale dlouho nebylo přesně známo. Yan (Yan et al., 1999) se ve své další práci tímto problémem zabýval. Prostřednictvím protilátky proti lidskému GR byla detekována místa s expresí glukokortikoidního receptoru jednak v homogenizátech normálních glomerulů, a jednak v kulturách mesangálních buněk. Byl identifikován protein 94 kDa (shodný s molekulovou hmotností GR), který vykazoval silnou aktivitu v jádru buněk, slabší aktivitu pak v cytoplazmě všech glomerulárních buněk, v parietálních i viscerálních epitelálních buňkách, endotelálních buňkách i buňkách mesangia. Navíc, pokud se k izolovaným glomerulárním či mesangialním buňkám přidal dexamethason, byla imuno fluorescenční intenzita GR v místě jádra podstatně větší než nativně. Lze tedy konstatovat, že všechny buňky renálního kortexu exprimují glukokortikoidní receptor, jehož největší koncentrace je v jádru.

Literatura

- Doublier S, Ruotsalainen V, Salvidio G, et al. Nephron redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 2001; 158: 1723–1731.
- Doublier S, Salvidio G, Lupia E, et al. Nephron expression is reduced in human diabetic nephropathy: evidence for a distinct role for glycated albumin and angiotensin II. *Diabetes* 2003;52:1023–1030.
- Yan K, Khoshnoodi J, Ruotsalainen V, Tryggvason K. N-linked glycosylation is critical for plasma membrane localization of nephrin. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1385–1389.
- Yan K, Kudo A, Hirano H, et al. Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. *Kidney Int* 1999; 56: 65–73.

Pokles mortality spojený s pomalejší ultrafiltrací při delší době hemodialyzační léčby

Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, Saito A, Kimata N, Gillespie BW, Combe C, Bommer J, Akiba T, Mapes DL, Young EW, Port FK. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:1222–1228.

Přavidelná hemodialyzační léčba (HD) je zatížena vysokou mortalitou (USRDS, 2003). Ačkoli v řadě studií bylo možno pozorovat souvislost mezi délkou trvání HD léčby a přežíváním nemocných, nebyl tento vztah potvrzen v recentní studii, kterou publikovali Lowrie a spol. (2004). Přitom již počátkem 80. let minulého století naznačovaly výsledky americké studie zvýšené přežívání ve vazbě na delší dobu HD léčby (Parker, 1983). Jiné severoamerické studie (zvl. studie HEMO) publikované v nedávné minulosti se však zaměřovaly spíše na dávku dialyzační léčby hodnocenou dle kinetiky urey (Kt/V) a na průtok membránou (high-flux vs. low-flux dialyzátory) než na délku HD sezení.

Je známo, že nadměrné mezidialyzační přírůstky hmotnosti jsou nezávislým faktorem pro predikci mortality. Představují totiž zvýšenou volumovou zátěž, vedoucí k abnormální přestavbě levé komory a následně k srdečnímu selhání. Navíc bývá u nemocných s nadměrnými mezidialyzačními přírůstky dosahováno vyšší ultrafiltrace (UF), tedy mechanismu, který s sebou nese vzestup epizod intradialyzační hypotenze (IH). Tyto epizody zvyšují ischemizaci různých orgánů, zvláště myokardu. Lze předpokládat, že nižší UF povede ke snížení závažnosti a frekvence intradialyzační hypotenze, a tím i k omezení výskytu devastujících hypotenzních příhod.

Cílem studie bylo stanovit vztah mezi dobou léčby (TT – treatment time) a ultrafiltrací a klinickými a laboratorními ukazateli hodnocenými v rámci mezinárodní, prospektivní studie DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), zaměřené na skupiny hemodialyzovaných pacientů a zařízení poskytující hemodialyzační léčbu.

Soubor – Údaje byly čerpány z kombinované databáze DOPPS (fáze I 1997–2002, fáze II 2002–2004), do které bylo zahrnuto 22 000 nemocných léčených hemodialýzou ze sedmi zemí (Francie, SRN, Itálie, Španělsko, Velká Británie, Japonsko a USA). Na studii se celkově podílelo 551 středisek, přičemž průměrný počet nemocných z jednoho střediska byl kolem 30.

Metody – **Definice:** TT = předepsaná doba léčby v rámci jednoho HD sezení; rychlost UF = rychlost odstranění objemu tekutin během HD léčby vztažené na TT; dávka dialýzy (Kt/V) = jednokompartmentový model Kt/V za použití Daugirdasova vzorce 2. generace; intradialytická hypotenze = pokles systolického tlaku ≥ 30 mm Hg v kombinaci s hodnotou systolického tlaku ≤ 100 mm Hg.

Statistická analýza – Logistická regresní analýza byla použita pro studium predikce TT > 240 min a UF > 10 ml/h/kg hmotnosti a Coxův proporční model náhodné regrese byl užít pro studium přežívání, stratifikovaného dle tří geografických oblastí (Evropa, Japonsko a USA) a dvou fází DOPPS. Statistické úpravy byly učiněny s ohledem na demografické údaje, komorbiditu, dialyzační dávku (Kt/V) a tělesné rozměry. Byla rovněž testována možná interakce mezi parametry Kt/V TT.

Výsledky – Celková průměrná TT (ze všech zemí) byla 220 min. Průměrná TT v Evropě a Japonsku byla významně delší ($p < 0,0001$) než TT v USA (232 a 244 min vs. 211 ve studii DOPPS fáze I; 235 a 240 min vs. 221 ve studii DOPPS fáze II). Při porovnání dvou fází studie DOPPS došlo pouze v USA k vzestupu TT (z 211 na 221 min), zatímco v dalších oblastech se TT významně neměnila. Celková průměrná UF byla 8,9 ml/h/kg hmotnosti. Průměrná UF v Evropě byla významně nižší ($p < 0,05$) než UF v USA (8,3 vs. 9,2 v DOPPS I; 8,4 vs. 9,8 v DOPPS II). Průměrná ultrafiltrace v Japonsku se z hodnoty 8,2 ve studii DOPPS fáze I zvýšila významně na hodnotu 9,9 ve fázi DOPPS II. Doba léčby > 240 min byla nezávislým faktorem spojeným s nižším relativním rizikem mortality (RR = 0,81; $p < 0,0005$). Prodloužení hemodialýzy o 30 min bylo spojeno se 7% snížením

RR mortality ($RR = 0,93$; $p < 0,0001$). Nejvíce se tento účinek projevil v Japonsku, méně, byť znatelně, v Evropě a USA.

Velikost dialyzační dávky vyjádřené parametrem Kt/V se na poklesu mortality uplatňovala příznivě, a to jak samostatně (každý vzestup Kt/V o 0,1 byl spojen se snížením RR mortality o 2 %), tak synergisticky s TT ($p = 0,007$). Při rychlosti UF > 10 ml/h/kg hmotnosti bylo možno pozorovat vyšší výskyt intradialyzační hypotenze ($OR = 1,3$, $p = 0,045$) a vyšší RR mortality ($RR = 1,09$, $p = 0,02$).

Delší TT a vyšší Kt/V jsou jak nezávislé, tak synergisticky spojeny s nižší mortalitou, naopak rychlejší UF je vázána na vyšší riziko mortality.

Diskuse – Autoři poukazují na řadu prací ze vzdálenější či nedávné minulosti, které se zabývaly problematikou vztahu mezi TT a mortalitou hemodialyzovaných pacientů. Byly diskutovány možné příčiny skutečnosti, že některé recentní studie z USA neprokázaly jednoznačný vztah mezi mortalitou a TT coby nezávislým rizikovým faktorem (Lowrie, 2004). Byl zdůrazněn fakt, že delší trvání HD se může příznivě projevit v několika směrech: je dosaženo lepší snášenlivosti vůči léčbě, vyššího odstraňování uremických toxinů (zvl. o velikosti středních molekul), lepší kontroly krevního tlaku a výhodnějších volumových poměrů. Tyto změny se pak mohou uplatnit ve snížené kardiovaskulární morbiditě a mortalitě.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Komentovaná studie DOPPS představuje určitý mezník ve výzkumných pracích zabývajících se kvalitativními a kvantitativními ukazateli hemodialyzační léčby ve vztahu k mortalitě dlouhodobě dialyzovaných pacientů. Na velmi početném souboru pacientů ze tří odlišných geografických oblastí se dosáhlo shodného závěru svědčícího pro to, že:

- TT je nezávislým faktorem spojeným s nižší mortalitou,
- Kt/V a TT vykazují ve vztahu k mortalitě synergistický účinek, z čehož lze do určité míry vyvozovat výhodnost poskytnutí stejné Kt/V v delším čase než v čase kratším,
- vyšší rychlost UF ($UF > 10$ ml/h/kg hmotnosti) je nezávislá veličina spojená s vyšším výskytem IH a mortality.

Odmyslíme-li fakt, že práce má charakter observační studie (retrospektivní analýzy), poskytují její výsledky významnou argumentační podporu zastáncům delších dialýz. Již tradičně je příklon k delším HD sezením v Evropě, a naopak ke kratším dialýzám v USA (avšak často za použití větší plochy dialyzátorů). Těto odlišnosti ve způsobu provádění hemodialyzační léčby se obecně přičítá relativně vyšší mortalita hemodialyzovaných v USA proti Evropě. Jako extrémní přístup lze uvést taktiku dlouhých hemodialýz (24 h/týdne) praktikovanou na pracovišti v Tassin, která je ovšem spojena s nižší mortalitou ve srovnání se standardní hemodialyzační léčbou (Innes, 1999).

Zatímco ještě v nedávné minulosti do určité míry převažovala tendence posuzovat adekvátnost dialýzy především dle míry

odstraněných toxinů (adekvátnost dialýzy klasicky hodnocená dle míry odstraňování urey, vyjádřeno poměrem Kt/V apod.), stoupal v posledních letech zájem i o další faktory, resp. proměnné, podle nichž je třeba hodnotit adekvátní hemodialyzační léčbu. Je nepochybné, že dva faktory, které jsou předmětem výzkumu komentované studie – tedy TT a UF – mají poněkud odlišný rozměr. Zatímco UF představuje konkrétní mechanismus poškození orgánů, výrazně ovlivňující RR mortality (nadměrná rychlost $UF \rightarrow IH \rightarrow$ ischemizace orgánů), TT v sobě zahrnuje mechanismy, ovlivňující v konečné fázi mortalitu, potenciálně velmi různorodé. Prodloužením TT lze totiž nejen zvýšit dávku dialýzy (vyjádřenou Kt/V), či případně snížit rychlost UF, ale také ovlivnit systémový krevní tlak či stav hydratace nemocného během hemodialyzační léčby. Lze dále spekulovat, že v časovém faktoru (TT) se mohou ještě skrývat i jiné mechanismy (a to jak zdravotní nebo léčebné, tak nespecifické, nezdravotní).

Na definitivní průkaz příčinného vztahu mezi studovanými parametry (TT a UF) a mortalitou bude třeba počkat až po provedení cílené prospektivní studie. Podobná studie také bude schopna podat detailnější rozbor mechanismů, jimiž se delší doba léčby na snížení mortality uplatňuje.

Z výsledků studie se zdá být patrné, že určitý trend k prodloužení TT nastal již i v USA (porovnáme-li průměrnou TT z období DOPPS fáze I s průměrnou hodnotou v období DOPPS fáze II), a blíží se hodnotám běžným v Evropě.

Závěrem lze shrnout, že studie DOPPS nejen prokázala vazbu některých léčebných taktik / léčebných faktorů – TT, rychlosti UF a dávky dialyzační léčby (hodnocené dle Kt/V urey) – na mortalitu nemocných v hemodialyzační léčbě, ale také přispěla ke komplexnějšímu pojetí adekvátnosti této léčby.

Literatura

- Innes A, Charra B, Burden RP, et al. The effect of long, slow hemodialysis on patient survival. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:919–922.
- Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus MJ. Measurement of dialyzer clearance, dialysis time, and body size: death risk relationships among patients. *Kidney Int* 2004;66:2077–2084.
- Parker TF, Laird NM, Lowrie EG. Comparison of the study groups in the National Cooperative Dialysis Study and a description of morbidity, mortality and patient withdrawal. *Kidney Int* 1983;13(Suppl):S42–S49.
- US Renal Data System. USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: Bethesda, MD, 2003.

Postup při zpracování renálních biopsií

Amann K, Haas CS. What you should know about the work-up of a renal biopsy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:1157–1161.

V úvodu autoři zdůrazňují fakt, že získání optimální informace z renální biopsie (RB) představuje interdisciplinární záležitost, vyžadující úzkou spolupráci mezi klinikem a patologem. S cílem dosáhnout určitého standardního postupu při zpracování RB vytvořila Společnost pro renální patologii (Renal Pathology Society) doporučené postupy (Regele, 2000), pokrývající především následující kroky při provedení a zpracování RB: