

dávána dieta s vysokým obsahem soli, podávání polyamidu rovněž snížilo expresi mRNA pro TGF- β 1, CTGF (connective tissue growth factor) α 1 řetězec kolagenu typu 1 a fibronektin na úroveň Dahlových potkanů citlivých na sůl, jimž byla podávána dieta s nízkým obsahem soli. Polyamid také u hypertenzních Dahlových potkanů citlivých na sůl na dietě s vysokým obsahem soli výrazně snížil močovou exkreci TGF- β 1 a imunofluorescenci TGF- β 1 v kůře ledviny.

Autoři tedy vyvinuli specifický inhibitor exprese TGF- β 1, který snížil v použitém experimentálním modelu albuminurii (proteinurii). Použití podobného postupu u lidí by mohlo vést k zastavení progresu, event. i k regresi chronických progresivních nefropatií.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Expresi genů lze specificky inhibovat např. tzv. antisense oligonukleotidy či pomocí malé interferující RNA (siRNA). Hlavní nevýhoda těchto postupů ale spočívá v možnosti degradace těchto oligonukleotidů nukleázami (Dervan, 2001).

Expresi genů lze ale stejně specificky inhibovat polyamidy tvořenými sekvencemi pyrolů a imidazolů, které dle pořadí těchto dvou heterocyklů specificky inhibují guanin-cytosinové nebo adenin-thyminové páry bazí. Pro každý gen lze tedy konstruovat selektivní pyrol-imidazolové polyamidy, které specificky inhibují vazebná místa různých transkripčních faktorů na jejich promotory. Hlavní výhodou těchto polyamidů je ve srovnání s antisense oligonukleotidy nebo malými interferujícími RNA jejich rezistence na nukleázy. Na rozdíl od úseků DNA a RNA také nevyžadují žádné specifické systémy (např. virové vektory) zajišťující jejich dodávku do tkání.

Pomocí specifických polyamidů lze tedy v experimentu studovat vliv inhibice různých genů na vývoj různých experimentálních modelů nemocí (včetně experimentálních nefropatií) a do budoucna by specifické polyamidy mohly být využity i v genové terapii. Přímá inhibice kódujících sekvencí specifickými polyamidy je obtížná vzhledem k tomu, že polyamidy jsou během transkripce z dvojvláknové DNA odstraněny. Kódující sekvence lze ale u infekčních (virových) i nádorových onemocnění inhibovat jejich alkylací pomocí alkylačních polyamidů. U chronických nenádorových onemocnění (včetně progresivních nefropatií) se jako nadějnější jeví inhibice exprese DNA nealkylujícími polyamidy, které se váží na regulační sekvence (promotory) příslušných genů.

Komentovaná práce poprvé prokázala možnost použití specifických polyamidů i k ovlivnění vývoje chronických nefropatií. Autoři použili model Dahlových potkanů citlivých na sůl, u nichž dochází při podávání diety s vysokým obsahem soli k vývoji těžké hypertenze, glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy současně se zvýšenou expresí TGF- β 1 v kůře ledviny (Tamaki et al., 1996). V modelu Dahlových potkanů citlivých na sůl, jimž byla podávána dieta

s vysokým obsahem soli, bylo již dříve prokázáno, že podáním protilátky proti TGF- β 1 lze navodit pokles krevního tlaku, proteinurie i glomerulosklerózy a intersticiální fibrózy (Dahly et al., 2002). Dle komentované práce lze podobného účinku dosáhnout i podáním specifického polyamidu.

Použití specifických polyamidů selektivně inhibujících vybrané geny by se do budoucna mohlo stát klinicky schůdnější cestou k ovlivnění vývoje dosud obtížně léčitelných chorob, včetně progresivních nefropatií, než podávání monoklonálních protilátek s potenciálně omezeným tkáňovým průnikem.

Literatura

Dahly AJ, Hoagland KM, Flasch AK, et al. Antihypertensive effects of chronic anti-TGF-beta antibody therapy in Dahl S rats. *Am J Physiol* 2002;283:R757-R767.

Dervan PB. Molecular recognition of DNA by small molecules. *Bioorg Med Chem* 2001;9:2215-2235.

Tamaki K, Okuda S, Nakayama M, et al. Transforming growth factor-beta1 in hypertensive renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2578-2589.

Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, et al. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:964-968.

Albuminurie může u normotenzních osob předcházet vývoji hypertenze

Brantsma AH, Bakker SJL, de Zeeuw D, et al. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:331-335.

Studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease) je velká prospektivní stále ještě probíhající studie, ve které byla od roku 1997 sledována kohorta 8 592 osob vybraných ze vzorku 40 856 osob z běžné populace. V komentované studii byly sledovány údaje 4 635 vstupně normotenzních osob se vstupně normální renální funkcí. U těchto osob byl opakovaně měřen krevní tlak a albuminurie za 24 hodin. Během střední doby sledování 4,2 roku se vyvinula hypertenze u 7,8 % vstupně normoalbuminurických osob (s albuminurií < 15 mg/24 h), u 12,4 % vstupně mikroalbuminurických osob (s albuminurií 15–30 mg/24 h) a u 15,6 % vstupně makroalbuminurických osob (s albuminurií > 30 mg/24 h). Relativní riziko hypertenze bylo 2,29 pro každý desetinasobný vzestup albuminurie. Albuminurie zůstala nezávislým prediktorem hypertenze i po korekci na věk, pohlaví, vstupní hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku a vstupní glomerulární filtraci. Důležitá byla interakce albuminurie s glomerulární filtrací kalkulované dle studie MDRD (K/DOQI clinical practice guidelines, 2002). Vliv stoupající albuminurie bylo možno prokázat pouze u třetiny pacientů s nejnižší kalkulovanou glomerulární filtrací (< 77 ml/min). Pokud by byla albuminurie důsledkem vstupně přítomné

prehypertenze, měla by být albuminurie přítomna u pacientů se vstupně nejvyšším systolickým a diastolickým tlakem. Vstupní albuminurie ale byla nezávislým prediktorem hypertenze i po korekci na vstupní systolický a diastolický krevní tlak i hypertrofii levé komory diagnostikovanou dle změn na elektrokardiografii. Vyšší riziko hypertenze u vstupně albuminurických pacientů přetrvávalo i po vyřazení pacientů se vstupním krevním tlakem vyšším než 135/85 mm Hg.

Nález nejvyššího rizika hypertenze u albuminurických pacientů s nižší (ale ještě normální) glomerulární filtrací podporuje dle autorů hypotézu, že poškození ledvin mírného stupně může předcházet vývoji „esenciální“ hypertenze.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Albuminurie je u pacientů s esenciální hypertenzí dobře známým ukazatelem poškození ledvin (a endotelové dysfunkce). Experimentální studie ukázaly, že postižení intersticia ledvin může být nikoli jen následkem, ale i příčinou hypertenze závislé na příjmu soli (Franco et al., 2001).

Analýza dat z komentované studie PREVEND ukázala, že i u lidí může albuminurie předcházet vznik hypertenze a že postižení ledvin mírného stupně projevující se albuminurií a mírně sníženou glomerulární filtrací (v rámci normálních hodnot) může být příčinou esenciální hypertenze.

Albuminurie vyšetřovaná v ranním vzorku moči byla spojena se zvýšeným rizikem hypertenze i ve studii potomků osob sledovaných v původní framinghamské studii (Framingham Offspring Study, Wang et al., 2005). V této studii ale nebylo možno posoudit vliv renální funkce, protože její autoři na rozdíl od studie PREVEND nepoužili kalkulovanou glomerulární filtraci, ale sérovou koncentraci kreatininu, která je výrazně ovlivněna mj. věkem, pohlavím a svalovou hmotou a navíc špatně diferencuje pacienty s normální nebo jen mírně sníženou glomerulární filtrací.

Vztah mezi albuminurií a vývojem hypertenze naproti tomu nebyl prokázán ve studii HARVEST (Palatini et al., 2005). Pacienti ve studii HARVEST byli výrazně mladší (průměrný věk 33 let) než pacienti ve studii PREVEND (průměrný věk 45 let) i než v citované framinghamské studii (průměrný věk 55 let). Mechanismus vzniku „esenciální“ hypertenze jistě může být u mladých osob a osob středního a vyššího věku s vyšším kardiovaskulárním rizikem odlišný.

Renální poškození předcházející vývoji hypertenze může být u mladých hypertoniků způsobeno nižším počtem nefronů (Keller et al., 2003) nebo změnami renální mikrocirkulace a renálního intersticia (Johnson et al., 2002). Poškození renální mikrocirkulace a renálního intersticia může být důsledkem opakovaných epizod renální vazokonstrikce, která může být důsledkem zvýšené aktivity sympatiku, aktivace systému renin-angiotensin nebo genetiky podmíněné či dietně indukované hyperurikémie. Inter-

sticiální léze spolu s poškozením preglomerulárních arteriol (arteriolosklerózou) pak vedou k vývoji hypertenze závislé na příjmu soli dobře reagující na omezení soli v dietě nebo léčbu diuretiky.

Albuminurie tedy není jen důsledkem hypertenze, ale může (zřejmě jako projev mírné renální léze) vývoji hypertenze předcházet.

Literatura

Franco M, Tapia E, Santamaria J, et al. Renal cortical vasoconstriction contributes to development of salt-sensitive hypertension after angiotensin II exposure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2263–2271.

Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GR, et al. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:913–923.

Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:431–440.

K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1–S266.

Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:101–108.

Palatini P, Mormino P, Mos L, et al. Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension: A longitudinal study in the early stage of hypertension. *J Hypertens* 2005;23:175–182.

Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005;111:1370–1376.

Obezita a transplantace ledviny

Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipschutz GS, Singer JS. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:357–363.

Obezita je současným významným medicínským problémem. Prevalence obezity v USA nedosahovala v roce 1991 ani 20 %, v roce 2003 však 65 % této populace má nadváhu. Trendy v populaci transplantovaných kopírují vývoj v běžné populaci. V posledních patnácti letech se zastoupení obézních nemocných po transplantaci ledviny zvýšilo o 116 %. Obezita bývá dávána do souvislosti s opožděným rozvojem funkce štěpu a obtížným hojením operační rány. Dlouhodobé výsledky u těchto nemocných ale nejsou známy. Známá data z databáze USRDS ukazují na omezené přežití štěpů u nemocných s nízkou hmotností a u obézních nemocných. Tato dosavadní analýza ale zahrnuje méně nemocných léčených kalcineurinovými inhibitory a rovněž se netýkala nemocných, kteří podstoupili transplantaci koncem devadesátých let.

Předmětem této studie bylo sledovat osud nemocných, kteří podstoupili transplantaci v letech 1997–1999 a kteří byli sledováni do roku 2004. Tato studie použila databázi UNOS a byli do ní zahrnuti jen nemocní s izolovanou první transplantací ledviny. Body mass index (BMI) byl počítán z antropometrických údajů v době transplantace a nemocní byli rozděleni podle doporučení WHO na nemocné s podváhou (BMI < 18,5), normální váhou (BMI 18,5–24,9), s nadváhou (BMI 25–25,9), obézní (BMI 30–34,9) a na mor-