

nebo je kostní přestavba natolik rychlá, že uvolňování vápníku a fosforu z kosti je vyšší než případná mineralizace vytvářeného osteoidu. První situace je známa jako adynamická forma kostní nemoci, její příčiny jsou komplexní a je jisté, že naše znalosti o nich jsou podstatně menší, než bychom si přáli. Jednou z možných příčin je i nepřiměřená terapie vitamínem D. Druhá situace znamená neúspěšnou léčbu, hovoříme o tzv. rezistenci na vitamin D. Ukazatele, které by mohly pomoci odhadnout, že daný pacient bude na konzervativní terapii rezistentní, v klinické praxi chybějí. Koncentrace PTH je v tomto smyslu jen hrubě orientační, poněkud přínosnější je velikost příštůtných tělísek.

FGF-23 je nedávno rozpoznáný cirkulující fosfaturotický faktor. Jeho koncentrace v krvi prudce stoupají po fosfátové zátěži a jeho hlavním fyziologickým účinkem je zvýšení fosfaturie. Současně působí inhibičně na syntézu kalcitriolu v ledvinách. Znamená to, že při zvýšení sérové koncentrace fosforu nastává zvýšení FGF-23, důsledkem tohoto zvýšení je sice normalizace fosfatémie (při zachovalé funkci ledvin), ale současně snížení hladin kalcitriolu. Takto vzniklý deficit kalcitriolu indukuje rozvoj sekundární hyperparathyreózy.

Při selhání ledvin navíc chybí fosfaturotická odpověď, FGF-23 je zvýšeno až v rozsahu tří řádů (Imanishi, 2004)

Poznatky o FGF-23 jsou v začátcích. Studie jsou dosud prakticky jen z japonských pracovišť, faktor nepatří k běžně stanoveným parametrům. Objevuje se však hypotéza, že může být zodpovědný za snížení produkce kalcitriolu v časných fázích poklesu funkce ledvin. Dosud se předpokládalo, že pokles syntézy kalcitriolu probíhá paralelně se zánikem funkčního renálního parenchymu. Ukazuje se však, že FGF-23 působí pokles kalcitriolu dříve (Gutierrez, 2005). Protože vzestup koncentrace FGF-23 nastává při zátěži fosforem a při hyperfosfatémii, znamená to, že kontrola hodnot fosfatémie má pro zachování produkce kalcitriolu klíčovou roli a že patogenetická role hyperfosfatémie v časných fázích renálního postižení je pro pozdější vývoj renální kostní choroby primární a klíčová (Shigematsu, 2004)

K těmto poznatkům přináší práce další poznatky o významu FGF-23 při renálním selhání. Zdá se, že stanovení FGF-23 by mohlo přispět k rozpoznání pacientů rizikových z hlediska pozdějšího rozvoje refrakterní hyperparathyreózy. Výzkumy v této oblasti jsou však v počátku.

Literatura

Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;26:2205–2215.

Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:1943–1946.

Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;44:250–256.

Anémie u diabetiků s onemocněním ledvin nastává podstatně dříve než u nediabetiků

Tarek ME, Obmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, Bakris GL, Keane W, Flack JM. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency. *The Kidney Early Evaluation Program. Kidney Int* 2005;67:1483–1488.

Americká National Kidney Foundation iniciuje programy, zaměřené na aktivní vyhledávání osob ohrožených onemocněním ledvin. Jeden z těchto programů je prezentován v předložené studii. Jde o program KEEP (The Kidney Early Evaluation Program).

Bylo vyšetřeno šest tisíc osob s některým z těchto rizik pro onemocnění ledvin: diabetes mellitus, hypertenze, pozitivní rodinná anamnéza diabetu či hypertenze nebo onemocnění ledvin. Byly sledovány hodnoty hemoglobinu, glykémie a kreatininu v séru. Pacienti byli považováni za anemické, pokud koncentrace hemoglobinu byla nižší než 120 g/l (muži i ženy starší než 50 let), resp. nižší než 110 g/l (ženy mladší než 50 let) – tato kritéria odpovídají kritériím K/DOQI pro posuzování renální anémie (www.kdoqi.org). Z hodnot kreatininu byla výpočtem určena clearance kreatininu, použita byla zjednodušená rovnice MDRD (viz příl. 1) a sledovaným osobám byla přiřazena příslušná klasifikace CKD (stadium 1–5, viz příl. 2), pro nízký počet byly sloučeny stadium 4 a stadium 5 do jedné podskupiny. Jako diabetici byli vyhodnoceni pacienti s glykemií na lačno vyšší než 6,9 mmol/l či bez lačnění vyšší než 11,1 mmol/l nebo ti, kteří uvedli, že diabetem trpí. Pro další analýzu byli srovnáni diabetici versus nediabetici, a to ve výskytu a tíži anémie a ve vztahu případné anémie k funkci ledvin (tj. ke stadiu CKD).

Byli zařazeni jen ti z vyšetřených, u nichž byla k dispozici kompletní data: 5 380 osob. Z nich mělo diabetes 27 % (30 % mužů, 25 % žen). U 5 % byl diabetes zjištěn de novo, ostatních 95 % byli diabetici, kteří o své nemoci věděli a sami ji uvedli. Snížení funkce ledvin, posuzované jako snížení vypočítané clearance kreatininu < 1,0 ml/s byla zjištěna u 16 % souboru, přitom jen 5 % osob mělo vyšší koncentraci kreatininu v séru než horní referenční mez, u diabetiků bylo snížení funkce ledvin pravděpodobnější. Třetina osob měla hodnotu clearance kreatininu < 1,5 ml/s a přibližně polovina v rozmezí 1,0–1,5 ml/s. Procentuální zastoupení hodnot clearance kreatininu < 1,0 ml/s bylo v souboru diabetiků i nediabetiků přibližně stejné, avšak podíl snížené funkce (CKD 3–5) byl u diabetiků výrazně vyšší než u nediabetiků (1,5 vs. 0,6 stadium CKD 4 plus 5; 21,2 vs. 12,0 stadium CKD 3). Anémii, tj.



Příl. 1 Zjednodušená MDRD rovniceClearance kreatininu u mužů = $186,3 \times (\text{koncentrace kreatininu v séru v mg/dl}^{-1,154}) \times (\text{věk v letech}^{-0,203})$ Clearance kreatininu u žen = clearance kreatininu u mužů $\times 0,742$ **Příl. 2 Stadia chronického onemocnění ledvin podle klasifikace K/DOQI**CKD 1 = GF $\geq 1,5$ ml/s

CKD 2 = GF 1,0–1,49 ml/s

CKD 3 = GF 0,5–0,99 ml/s

CKD 4 = GF 0,25–0,49 ml/s

CKD 5 = GF $< 0,25$ ml/s

snížení hemoglobinu pod uvedené hodnoty, mělo 3 % mužů a 10 % žen. Výskyt anémie u diabetiků byl výrazně vyšší (12 %) než u nediabetiků (6 %). Statistickou metodou vypočítané relativní riziko pro anémii bylo u diabetiků 1,63 ($p < 0,001$).

Rozdíl ve výskytu anémie mezi diabetiky a nediabetiky však závisel na renální funkci. Pokud byla funkce ledvin normální, resp. vyšší než 1,5 ml/s, prevalence anémie byla celkově malá a nelišila se mezi diabetiky a nediabetiky (8,7 vs. 6,9 %). Nevelký, nicméně statisticky již významný rozdíl se ukázal při hodnotách clearance kreatininu 1,0–1,5 ml/s, byť byl výskyt anémie rovněž nízký (7,5 % vs. 5 %; $p = 0,015$). Velmi výrazný rozdíl byl však zjištěn pro hodnoty clearance kreatininu 0,5–1,0: zatímco nediabetici s anémií představovali 7,9 % všech pacientů nediabetiků této kategorie funkce ledvin, u diabetiků se anémie vyskytla ve 22,2 %, tedy téměř třikrát častěji ($p < 0,001$). Při poklesu clearance kreatininu pod 0,5 ml byla anémie častá u diabetiků i nediabetiků (52 % vs. 50 %; ns). V této kategorii byl tedy výskyt anémie u poloviny pacientů, bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost diabetu.

KOMENTÁŘ**Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.**

Autoři zjistili častější výskyt anémie u diabetiků než u nediabetiků a rovněž to, že výskyt anémie souvisí se stupněm snížení funkce ledvin. Tato závislost má následující charakteristiku: při normální či jen snížené funkci ledvin není mezi diabetiky či nediabetiky ve výskytu anémie rozdíl a procento anemických pacientů je podle očekávání malé. Při středně snížené funkci ledvin je však anémie přítomna u více než 20 % diabetiků, což je výrazně odlišné od nediabetiků, kde je výskyt přibližně třikrát nižší. Při pokročilem snížení funkce ledvin je anémie častá, postihuje přibližně polovinu diabetiků i nediabetiků, tj. mezi diabetiky a nediabetiky již není ve výskytu anémie rozdíl.

To znamená, že zatímco u nediabetiků se anémie rozvíjí až při pokročilejším snížení funkce ledvin, u diabetiků nastává pokles hemoglobinu významně dříve. Jinými slovy, diabetici jsou nepříznivému vlivu

spojenému se subklinicky se manifestující anémií vystaveni již v časných stadiích poklesu funkce ledvin, a tedy vlastně i dříve.

Většina diabetiků trpících nefropatií má diabetickou nefropatii, jen u menší části se jedná o vaskulární postižení a u některých je pochopitelně i jiná, na diabetu nezávislá diagnóza. Diabetická nefropatie však převažuje. Jaké jsou příčiny poklesu hemoglobinu a časného vzniku anémie u postižení ledvin spojeného s diabetem při diabetické nefropatii?

Hlavním faktorem zodpovědným za renální anémii je pokles produkce erytropoetinu. Za normálních okolností nastává při anémii exponenciální nárůst koncentrace erytropoetinu v séru, paralelně k tíži anémie. Při poklesu funkce ledvin pod určitou mez se tento vzestup neobjeví. Udává se, že přibližně od hodnot clearance kreatininu 0,5–0,8 ml/s je již produkce erytropoetinu v odpovědi na podnět nepostačující. U diabetiků však pokles erytropoetinu nastává podstatně dříve. Dokonce byl popsán u diabetiků i při ještě normální funkci ledvin a v přehledovém článku uvádí Thomas et al. (2004) dvě hlavní základní možné příčiny: poškození renálního intersticia v časných stadiích nefropatie (erytropoetin je produkován peritubulárními fibroblasty v renálním intersticiu) a důsledek autonomní neuropatie (uvolňování erytropoetinu je modulováno sympatickým nervovým systémem a tato cesta může být při autonomní neuropatii narušena). Možných příčin je však víc, všechny jsou dosud v rovině hypotéz (Dikow 2002). Není známo, zda na rozvoj anémie má vliv stav kompenzace diabetu.

Vliv erytropoetinu na anémii cíleně u diabetiků byl zatím sledován jen na početně nevelkých souborech. I když zjistily příznivý efekt na celkovou kvalitu života či dokonce na úpravu ortostatické hypotenze (Holdtke 2003), nejsou vzhledem k malému počtu sledovaných považovány za průkazné. Probíhá však studie ACORD (Anaemia Correction in Diabetes), která by měla ukázat přínos terapie erytropoetinem v časných stadiích diabetické nefropatie.

Hlavní příčinou anémie u diabetické nefropatie je tedy shodně s ostatními nefropatiemi deficit erytropoetinu, pokles sérových koncentrací erytropoetinu však nastává podstatně dříve a diabetici jsou tedy ohroženi anémií již v časnějších stadiích onemocnění. Až čtvrtina diabetiků má anémii i při mírně snížené funkci ledvin. Vzhledem k závažnosti anémie pro rozvoj komplikací (kardioanemický syndrom) a negativnímu prognostickému významu těchto komplikací je tento nálezh potřeba považovat za velmi závažný a léčbě anémie u diabetiků je třeba věnovat podstatně více pozornosti než dosud.

Literatura

Bosman DR, Macdougall IC, Winkler AS, et al. Anaemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diab Care* 2001;24:495–499.

Dikow R, Schwenger V, Schomig M, Ritz E. How should we manage anaemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):67–72.

Hoeldtke RD, Streeten DHP. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 1993;329:611–615.

Thomas S, Rampersad M. Anaemia in diabetes. *Acta Diabetol* 2004;41:S13–S17.

Nové experimentální poznatky o proteinurických nefropatiích

Takase O, Marumo T, Omaki N, Hirabashi J, Takayanagi A, Hisbikawa K, Hayashi M, Shimizu N, Fujita T, Saruta T. NF- κ B-dependent increase in intrarenal angiotensin II induced by proteinuria. *Kidney Int* 2005;68:464–473.

Již poměrně dlouhou dobu se předpokládá, že intrarenální exprese komponent systému renin-angiotensin (RAS) je řízena jinými mechanismy než hladinami cirkulujícího angiotensinu II. Blokáda intrarenální aktivity systému RAS je přitom klíčovým opatřením současné renoprotektivní terapie. Hypertenze, diabetes i proteinurie jsou prokázány rizikové faktory zvyšující intrarenální aktivitu RAS. Bližší poznání patofyziologických mechanismů je velmi důležité, protože jejich případná blokáda může přinést nové budoucí postupy v renoprotekci.

Cílem této práce bylo v experimentálním modelu proteinurické nefropatie prokázat, že proteinurie zvyšuje aktivitu transkripčního faktoru NF- κ B. Proteinurie byla navozena jednostrannou nefrektomií u šestitýdenních samic laboratorního potkana kmene Wistar s následným intraperitoneálním podáním bovinního albuminu. Některá zvířata dostala do renální arterie rekombinantní adenovirus obsahující specifický inhibitor faktoru NF- κ B ještě před podáním albuminu. Tyto skupiny byly použity proto, aby se jasně odlišil účinek tohoto transkripčního faktoru. Po sedmidenním podávání albuminu byla zvířata usmrcena a ledvina odstraněna, její části pak byly fixovány pro další molekulárně-biologické vyšetření (Western Blot, RT-PCR, imunohistologické vyšetření).

Autoři zjistili, že blokáda aktivace intrarenálního transkripčního faktoru NF- κ B vedla u zvířat s proteinurií ke snížení produkce proteinu i exprese mRNA intrarenálního angiotensinogenu a angiotensinu II. Tato blokáda nevedla ke změnám v expresi ACE ani receptoru typu 2 pro angiotensin II. Exprese ACE2, enzymu, který metabolizuje angiotensin I a II, byla u kontrolních zvířat snížena v buňkách proximálních

tubulů. U zvířat, jimž byl aplikován inhibitor transkripčního faktoru, se ale nezměnila.

Tato studie přesvědčivě prokázala, že proteinurie zvyšuje intrarenální aktivitu angiotensinu II a že toto zvýšení závisí na aktivaci transkripčního faktoru NF- κ B. Na tomto mechanismu se mohou rovněž podílet snížená exprese ACE2 a zvýšená exprese angiotensinogenu. Protože je transkripční faktor NF- κ B spouštěčem genů pro prozánětlivé cytokiny hrající roli ve fibrogenezi, lze předpokládat, že jeho terapeutická blokáda může být v budoucnu jedním z nových renoprotektivních opatření u proteinurických nefropatií.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V současnosti je široce přijímána hypotéza o vlivu proteinurie v progresi chronických proteinurických nefropatií. Předpokládalo se, že proteinurie zvyšuje přepis prozánětlivých genů uplatňujících se v následném tkáňovém poškození a vzniku fibrózy. Transkripčním faktorem neboli spouštěčem přepisu těchto genů je právě NF- κ B. Autoři tohoto experimentu blokovali aktivitu tohoto transkripčního faktoru tak, že metodou tzv. genové terapie použili adenovirus jako vektor k zakomponování funkční části I κ B do genomu především proximálních tubulů. Adenovirus byl aplikován do renální arterie, a je tedy pravděpodobné, že byl většinou zachycen právě v ledvině. V případě blokády NF- κ B nedošlo u proteinurických zvířat ke zvýšení aktivity angiotensinu II. Tato práce je tak jasným důkazem, že se NF- κ B přímo uplatňuje ve zprostředkování tkáňového poškození u proteinurických nefropatií. Již dlouho je známo, že proteinurie zvyšovala intrarenální aktivitu RAS, ale mechanismus nebyl dosud zřejmý (Mezzano, 2001). Tato komentovaná práce je významná rovněž tím, že sledovala exprese angiotensin-konvertujícího enzymu 2, který pravděpodobně snižuje aktivitu angiotensinu I a II (Crackower, 2002). Tato práce tak našla dva cíle nové možné renoprotekce: blokádu NF- κ B a aktivaci ACE2. Potíž je v tom, že metoda genové terapie je zatím obtížně představitelná v klinice. Množství podaného adenoviru jako vektoru by bylo u lidí obrovské i nákladné a rovněž není jasné, zda by nemohlo dojít k nějaké náhodné mutaci a přenosu závažného onemocnění. Jinou metodou genového přenosu je použití liposomů, ale technologie jejich přípravy je náročná. Rovněž si není možné představit dlouhodobou „celotělovou“ blokádu tak základního transkripčního faktoru, jako je právě NF- κ B. Nemocní by byli vystaveni minimálně vyššímu riziku infekcí. Intrarenální podání je zase zjevně invazivní metodou.

Hlavní význam této studie tak zatím vidím v průkazu role NF- κ B v aktivaci intrarenálního systému RAS u proteinurických nefropatií. Od patofyziologických poznatků po jejich klinické uplatnění je asi zatím daleko.

