

Objevení mutace iontového kanálu TRPC6 jako příčiny familiárně vázané fokálně segmentální glomerulosklerózy je proto určitým překvapením a ukazuje (nebo spíše potvrzuje), že naše dosavadní informace o biologii podocyty jsou nedostatečné. Rodina těchto iontových kanálů byla původně identifikována u banánové mušky *Drosophila* a poté bylo zjištěno, že se obdobné iontové kanály vyskytují i u savců. TRPC6 je iontově neselektivní kanál pro kationty, který zřejmě i v podocytech ovlivňuje zejména vstup kalcia do buňky (Vazquez et al., 2004).

Mechanismus, jakým aktivační mutace genu pro tento kanál vede k vývoji fokálně segmentální glomerulosklerózy, je t.č. nejasný. Jednou z možností je apoptóza podocyty v důsledku zvýšeného intracelulárního obsahu kalcia. Není také jasné, proč dochází ke klinickým projevům tohoto geneticky podmíněného onemocnění až u osob středního věku. Je možné, že pro vznik onemocnění je potřebný ještě nějaký další, zatím neidentifikovaný faktor.

Význam objevu mutace TRPC6 jako příčiny hereditární fokálně segmentální glomerulosklerózy není ani tak v genetické diagnostice tohoto onemocnění, ale spíše v možném lepším pochopení funkce podocyty, jejich aktivace a odpovědi na exogenní podněty, včetně angiotensinu II. Vzhledem k tomu, že alespoň u tohoto typu mutace může angiotensin II přímým působením na své receptory na podocytech kanál TRPC6 dále aktivovat a akcelarovat tím apoptózu podocyty, může podávání antagonistů angiotensinu zpomalit progresi tohoto onemocnění přímým působením na podocyty (aniž by muselo dojít k ovlivnění glomerulární hypertenze). Lepší pochopení významu role TRPC6 v aktivaci podocyty by mohlo umožnit přípravu inhibitorů tohoto kanálu jako potenciálně účinných léků tohoto zatím jen obtížně léčitelného onemocnění.

Literatura

Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349–354.

Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein – nephrin- is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575–582.

Vazquez G, Wedel BJ, Aziz O, et al. The mammalian TRPC cation channels. *Biochim Biophys Acta* 2004;1742:21–36.

Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. Linkage of a gene causing familial focal segmental glomerulosclerosis to chromosome 11 and further evidence of genetic heterogeneity. *Genomics* 1999;58:113–120.

Pacienti s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko chronického onemocnění ledvin

Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2134–2140.

Metabolický syndrom (syndrom inzulinové rezistence) je charakterizován kombinací abdominální obezity, dyslipidémie, hypertenze a hyperglykémie. Pacienti s metabolickým syndromem mají zvýšené riziko vývoje diabetu a kardiovaskulárního onemocnění a také zvýšenou kardiovaskulární i celkovou mortalitu.

Ve studii ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) bylo sledováno cca 15 000 pacientů vstupního věku 45–64 let prospektivně devět let. Z původní studie ARIC bylo vyřazeno 614 pacientů, kteří měli již při vstupu sníženou kalkulovanou glomerulární filtraci, 1 745 pacientů, u nichž byl vstupně zjištěn diabetes mellitus, 224 pacientů, u kterých chyběla potřebná data o jednotlivých příznacích metabolického syndromu, a 3 202 pacientů, u nichž nebyla k dispozici sérová koncentrace kreatininu na konci devítiletého sledování. Byla tak vytvořena kohorta 10 096 nediabetických pacientů se vstupně normální renální funkcí (kalkulovaná glomerulární filtrace ≥ 60 ml/min/1,73 m² dle vzorce ze studie MDRD), u které bylo možno zhodnotit vývoj kalkulované glomerulární filtrace během devítiletého sledování a vztah změn renální funkce k přítomnosti metabolického syndromu a jeho jednotlivých příznaků.

Metabolický syndrom byl definován dle doporučení NCEP (National Cholesterol Education Program, 2001) jako přítomnost alespoň tří z následujících pěti abnormalit: obvod pasu > 102 cm u mužů a > 88 cm u žen, sérová koncentrace triglyceridů $> 1,69$ mmol/l, koncentrace HDL cholesterolu $< 1,04$ mmol/l u mužů a $< 1,29$ mmol u žen, krevní tlak $> 130/85$ mm Hg a glykémie $> 6,1$ mmol/l.

Průměrný věk sledovaných osob byl 53,7 let, 44 % bylo mužů, 20 % bylo Afroameričanů. Kritéria metabolického syndromu při vstupu do studie splnilo 21 % osob ve sledované kohortě. Pacienti s metabolickým syndromem měli vstupně statisticky významně nižší kalkulovanou glomerulární filtraci, ale rozdíl byl minimální (93,2 vs. 91,9 ml/min). Jednotlivé komponenty metabolického syndromu byly zastoupeny rozdílně u mužů a u žen. Ženy byly častěji obézní, muži měli častěji dyslipidémii a hyperglykémii. Afroameričané měli častěji hypertenzi, hyperglykémii a obezitu, zatímco bílí Američané měli častěji dyslipidémii.

Po devíti letech sledování se vyvinulo chronické onemocnění ledvin (definované jako kalkulovaná glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m²) u 691 (7 %) sledovaných osob, z toho u 10 % s metabolickým syn-



dromem a jen u 4 % pacientů, kteří metabolický syndrom neměli. U osob s metabolickým syndromem bylo riziko vývoje chronického onemocnění ledvin o 69 % vyšší než u osob bez metabolického syndromu. Riziko bylo srovnatelné u mužů a u žen a bylo mírně vyšší u osob starších než 60 let. Po korekci na řadu dalších faktorů (např. demografické faktory, BMI, srdeční onemocnění, faktory životního stylu) bylo riziko vývoje onemocnění ledvin u osob s metabolickým syndromem stále o 43 % vyšší než u osob bez metabolického syndromu. Srovnatelné riziko bylo přítomno u hypertenzních i normotenzních nemocných.

Riziko vývoje chronického onemocnění ledvin stouvalo s počtem příznaků metabolického syndromu a bylo ve srovnání s osobami bez známek metabolického syndromu statisticky významně vyšší pro dva (o 53 %), tři (o 75 %), čtyři (o 84 %) a pět (o 145 %) příznaků. Riziko chronického onemocnění ledvin zvyšovala také přítomnost každé z abnormalit definujících metabolický syndrom samostatně s výjimkou zvýšené glykémie nalačno. Osoby v nejvyšším kvintilu inzulinové rezistence ale měly také riziko chronického onemocnění ledvin významně zvýšeno. Riziko vývoje chronického onemocnění ledvin zůstalo významné i po korekci na diabetes a hypertenzi (o 24 %).

Metabolický syndrom je tak na hypertenzi nezávislým prediktorem vývoje chronického onemocnění ledvin i u pacientů, kteří nevyvinou diabetes.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Podle epidemiologické studie NHANES je prevalence metabolického syndromu v USA 23,7 % (Ford et al., 2002) a výrazně stoupá s věkem. Zatímco metabolický syndrom se vyskytoval pouze u 6,7 % účastníků této studie ve věkovém rozmezí 20–29 let, ve věkové skupině 60–69 let, resp. ≥ 70 let, byla prevalence metabolického syndromu 43,6 %, resp. 42 %, s vyšším výskytem u Američanů afrického a mexického původu (v těchto skupinách s výraznou převahou žen). Po vyřazení pacientů s diabetem zůstávala prevalence metabolického syndromu dle studie NHANES stále vysoká, cca 19 %, diabetici představují tedy mezi pacienty s metabolickým syndromem jen asi 20% menšinu.

Prevalence chronického onemocnění ledvin s kalkulovanou glomerulární filtrací < 60 ml/min/1,73 m² je v USA na základě téže studie NHANES 4,7 % (Coresh et al., 2003), opět s výrazným vzestupem se zvyšujícím se věkem. Stejně definované chronické onemocnění ledvin se vyskytovalo jen u 0,5 % osob ve věkové kategorii 20–39 let, ale u 6,2 %, resp. dokonce 23,1 % osob ve věkové kategorii 60–69, resp. více než 70 let, s vyšším zastoupením u bílých Američanů než u Američanů afrického či mexického původu.

Asociace mezi metabolickým syndromem a chronickým onemocněním ledvin byla zjištěna již v předchozích průřezových studiích (Chen et al., 2004), tyto studie však nemohly zodpovědět otázku, zda může metabolický syndrom přispívat k vývoji chronického onemocnění ledvin. Metabolický syndrom zvyšuje riziko vývoje diabetu a mikroalbuminurie, starší studie nezohlednily možný vliv diabetu a diabetického onemocnění ledvin na vývoj chronického onemocnění ledvin u pacientů s metabolickým syndromem. Komentovaná studie je první rozsáhlou dlouhodobou prospektivní studií běžné populace, která se zabývala jak možným etiologickým vztahem mezi metabolickým syndromem a vývojem chronického onemocnění ledvin, tak podílem dalších (zprostředkujících) faktorů (diabetu a hypertenze) na jeho vývoji. Komentovaná studie je první velkou prospektivní studií, která sledovala vliv metabolického syndromu na vývoj chronického onemocnění ledvin. Nejvýznamnějším nedostatkem této studie je ale nepochybně to, že u sledovaných osob nebyla vyšetřována proteinurie, která může být časnou známkou chronického onemocnění ledvin u osob s ještě normální glomerulární filtrací a může také přispívat k progresi chronického onemocnění ledvin.

Zatímco mechanismy vedoucí k diabetickému a hypertenznímu poškození ledvin jsou poměrně dobře popsány, další mechanismy, které mohou hrát roli u metabolického syndromu, jsou méně jasné. V úvahu připadá např. hypertrofie glomerulů a fokálně segmentální glomeruloskleróza jako důsledek obezity, event. poškození glomerulární cirkulace v souvislosti s dyslipidemií. Významnou roli mohou hrát také závažné změny spojené s inzulinovou rezistencí (Sedor a Schelling, 2005).

Průkaz zvýšeného rizika vývoje chronického onemocnění ledvin i u nediabetických (a normotenzních) pacientů s metabolickým syndromem tak definuje vedle diabetu a hypertenze další skupinu nemocných se zvýšeným renálním rizikem. Vzhledem k vysokému počtu osob s metabolickým syndromem v běžné populaci bude do budoucna třeba pokusit se v rámci metabolického syndromu blíže definovat skupiny se zvláště vysokým rizikem vývoje chronického onemocnění ledvin. Tito nemocní by měli být z hlediska renálních funkcí dispenzarizováni a měla by u nich být zavedena opatření ke snížení rizika vývoje chronického onemocnění ledvin (např. nižší cílové hodnoty krevního tlaku, event. i sérových lipidů, přísná metabolická kontrola, intenzivní snaha o redukci váhy apod.). Efektivnost takových opatření z hlediska redukce renálního rizika by měla být ověřena prospektivními randomizovanými studiemi.

Literatura

Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486–2497.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356–359.

Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med 2004;140:167–174.

Sedor JR, Schelling JR. Association of metabolic syndrome in nondiabetic patients with increased risk for chronic kidney disease: the fat lady sings. J Am Soc Nephrol 2005;16:1880–1882.

Vývoj glomerulonefritidy u nemocných s revmatoidní artritidou léčených anti-TNF α

Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, Moore B, Wolde D, D'Agati VD. Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. Nephrol Dial Transplant 2005;20:1400–1406.

Tématem sdělení je problematika nově vzniklé glomerulonefritidy (GN) u nemocných s revmatoidní artritidou (RA) léčených přípravky zaměřenými proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (anti-TNF α).

Úvod: TNF α je nejdůležitější prozánětlivý cytokin u mnoha chronických zánětlivých chorob, včetně revmatoidní artritidy, juvenilní RA, ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby. Léčba anti-TNF α užívaná při terapii RA a dalších revmatických chorob zahrnuje solubilní receptor TNF α – etanercept (Enbrel), dále chimerickou monoklonální anti-TNF α protilátku IgG1 – infliximab (Remicade) a plně humanizovanou monoklonální protilátku proti TNF α (Humira). Tyto látky jsou obvykle dobře tolerovány, přičemž nejčastějšími nežádoucími účinky bývají cefalea, reakce v místě vpichu a průjem. Závažnější nežádoucí účinky – těžší infekce, srdeční selhání či neurologické či hematologické poruchy – jsou vzácné (Khanna, 2004). U nezanedbatelného počtu pacientů, léčených látkami anti-TNF α , dochází ke vzniku auto-protilátek, včetně antinukleárních protilátek (ANA), protilátek proti dvojšroubovici DNA (anti-dsDNA), antikardiolipinových protilátek (ACLA), což naznačuje, že TNF α hraje určitou roli v přirozené imunitní regulaci. Bylo rovněž popsáno několik případů vzniku lupus-like syndromu, bez neurologického či ledvinného postižení. V minulosti byl popsán vznik glomerulonefritidy verifikované renální biopsií u čtyř nemocných léčených látkami anti-TNF α (nálezy: jedenkrát rychle progredující GN s ANCA pozitivitou, jedenkrát membranózní GN, dvakrát IgA nefropatie). Cílem sdělení bylo popsat dalších pět případů, jejichž vznik byl pozorován v časové vazbě na léčbu látkami anti-TNF α .

Metody: Při analýze 7 656 nativních renálních biopsií na oddělení patologické anatomie Kolumbijské univerzity zpracovaných v letech 2000–2004 byly nalezeny čtyři případy nemocných s revmatoidní ar-

tritidou a jeden případ nemocné s juvenilní RA, u nichž se vyvinula glomerulonefritida v období, kdy byli tito nemocní léčeni látkami anti-TNF α .

Výsledky: Základní demografické, klinické a histologické nálezy jsou uvedeny v tab. 1. U všech nemocných přesahovala délka trvání revmatického onemocnění deset let (10–30 let). Léčba anti-TNF α látkami trvala řádově měsíce (3–30). Kromě léčby anti-TNF α byli všichni nemocní léčeni dalšími protizánětlivými léky (kortikosteroidy, methotrexatem, nesteroidními antirevmatiky, penicilaminem, mykofenolátem mofetilem, cyklofosfamidem, azathioprinem, leflunamidem či zlatem). Systémové projevy léčby anti-TNF α nebyly u většiny nemocných pozorovány; u nemocného č. 3 se v průběhu léčby objevila alopecie, rash a plicní infiltráty a u nemocného č. 5 senzorická neuropatie. U všech nemocných došlo ke zhoršení renálních funkcí různého stupně, které se projevilo vzestupem sérové koncentrace kreatininu, a také ke vzniku proteinurie či jejímu zvýraznění proti předchozímu období. S výjimkou pacienta č. 4 se u všech nemocných objevila pozitivita jedné či více autoprotilátek. Histologické nálezy svědčily u dvou nemocných pro proliferativní formy lupoidní nefritidy (pacienti č. 1, 2), u dalších dvou pro typickou pauciimunní srpkovitou nekrotizující glomerulonefritidu (u nemocných č. 3, 4; v případě nemocné č. 4 v kombinaci s amyloidózou) a v jednom případě (nemocný č. 5) pro membranózní GN s vaskulitickými rysy. S výhradou nemocného č. 3 byla u všech nemocných přerušena léčba anti-TNF α . U všech nemocných byla zahájena imunosupresivní léčba. V několikaměsíčním rozmezí od provedení renální biopsie a zahájení imunosupresivní léčby došlo ke zlepšení renálních parametrů (proteinurie, sérové koncentrace kreatininu) u nemocných č. 1, 2, 3 a 5; další akcentace proteinurie (8,5 g/24 h) byla patrna u nemocné č. 4. Nemocný č. 3 vyvinul projevy systémové vaskulitidy a zemřel devět měsíců po biopsii.

Diskuse: U nemocných s revmatoidní artritidou se glomerulonefritida vyvíjí nejčastěji jako součást sekundární amyloidózy, jako komplikace lékové terapie (membranózní GN při léčbě zlatem, penicilaminem, NSA, minimální změny glomerulů při léčbě NSA, p-ANCA pozitivní GN při léčbě PNA), případně se u menší části nemocných, u nichž se jedná o překryv revmatoidní artritidy a SLE vyvíjí lupoidní nefritida (D'Agati, 1998). Pro etiologickou roli látek anti-TNF α při vývoji glomerulonefritidy svědčí především časová vazba mezi uvedenou léčbou a vznikem GN a sérologických abnormit a dále zlepšení či vymizení GN v případě ukončení léčby anti-TNF α a zahájení imunosupresivní léčby. Lze předpokládat, že na vzniku GN se uplatňuje ne zcela jasným mechanismem porucha regulace imunitního systému, způsobená útlumem TNF α . Z praktického hlediska by tyto nálezy měly vést k pečlivé monitoraci nemocných léčených anti-TNF α látkami s ohledem na včasný záchyt možných projevů nově vzniklé glomerulonefritidy.