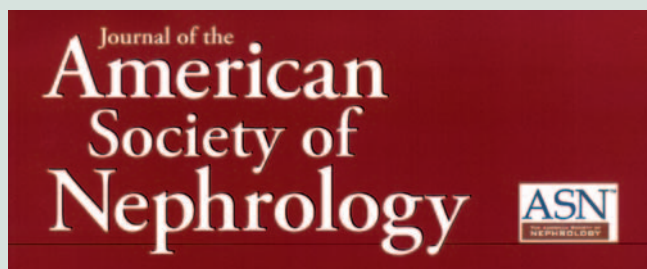


fikacemi podávání vitamínu D v 90 % oproti pouze 10 % ve skupině bez kalcifikací. V buňkách hladké svaloviny cév byly popsány receptory pro vitamín D. Zkoumání mechanismu působení vitamínu D na tyto buňky však přineslo nejednotné výsledky. Byla popsána indukce změny fenotypu na fenotyp podobný osteoblastům (Davies, 2001), avšak byly též popsány příznivé účinky vitamínu D na reparaci endotelu a cévní stěny (Yamamoto, 2002). Protože výskyt VDR (receptoru pro vitamín D) v organismu je prakticky všudypřítomný, nelze pominout jeho význam pro fyziologii. Otázkou však zůstává, jak spojit potřeby optimální fyziologie se způsobem náhrady vitamínu D ve formě farmakologického přípravku (intermitentní podávání suprafyziologických dávek). Je tedy možné, že vliv vitamínu D na „neklasicke“ tkáně a systémy a jeho celkový dopad na organismus není dán samotnou preskripcí suplementace, avšak je odrazem způsobu, jakým se tato suplementace provádí. Proto bychom při rozhodování o podávání vitamínu D, resp. jeho metabolitů a analog, měli mít k dispozici do budoucna podrobnější znalosti a podklady, než samotné parametry fosfokalciového metabolismu.



Autoři uzavírají, že podle této studie mají hemodialyzovaní pacienti, kteří jsou léčeni parenterálně podávaným analogem či metabolitem vitamínu D, příznivější prognózu, a to bez ohledu na řadu dalších faktorů, včetně koncentrací kalcia, fosforu a PTH. Protože z úhlu pohledu spojení rizika podávání vitamínu D a důsledků hyperfosfatémie, ke které může vitamín D predisponovat, se tento závěr jeví značně překvapující, je žádoucí v tomto ohledu provést další studie.

Literatura

- Block Gam Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
- Davies MR, Hruska KA. Patophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:472–479.
- Kumagai T, O’Kelly J, Said JW, Koeffler HP. Vitamin D₂ analog 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂: antitumor activity against leukemia, myeloma and colon cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:896–905.
- Quinibi YW, Nolan ChA, Ayus JC. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: A century-old phenomenon. *Kidney Int* 2002;62(Suppl 82):S73–S80.
- Tokuda N, Kano M, Meiri H, Nomoto K, Naito S. Calcitriol therapy modulates the cellular immune response in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000;20:129–137.
- Yamamoto T, Kozawa K, Tanabe K, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulates vascular endothelial growth factor release in aortic smooth muscle cells: role of p38 mitogen-activated protein kinase. *Arch Biochem Biophys* 2002;398:1–6.

Spojitost predialyzační hodnoty hydrogenkarbonátu s rizikem mortality podle studie DOPPS

Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A, Akiba T, Port FK, Zoumy EW. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:661–671.

K rizikovým faktorům mortality dialyzovaných pacientů patří malnutrice. Vyskytuje se ve více než 10 %, avšak i ve více než 40 % sledovaných souborů. Posuzování stavu nutrice je orientačně založeno na hodnotách BMI a běžné laboratoři, zejména koncentraci albuminu v séru. Za předpokladu vyrovnané dusíkové bilance slouží k posouzení příjmu bílkovin v potravě parametr pcr („protein catabolic rate“). Doporučený příjem bílkovin v dietě je 1,2 až 1,3 gramů na 1 kg tělesné hmotnosti pacienta, a to právě z důvodu prevence malnutrice (K/DOQI doporučení, 2000).

Vysoký příjem bílkovin však obligatorně znamená zátěž organismu kyselými produkty metabolismu, vznikajícími právě při zpracování bílkovin v organismu. Při vyšším příjmu bílkovin se snáze spotřebují pufrovací kapacity a hodnota pH a koncentrace hydrogenkarbonátu klesá – vzniká, resp. se prohlubuje metabolická acidóza.

Metabolická acidóza sama o sobě představuje faktor, který může přispívat ke katabolismu. Nízká predialyzační koncentrace hydrogenkarbonátu přispívá ke zhoršenému stavu nutrice (Movilli, 1998) a tento klinický nález má oporu i v experimentálních studiích.

Metabolickou acidózu lze u dialyzovaných pacientů upravit optimální volbou koncentrace hydrogenkarbonátu v dialyzačním roztoku, avšak vzhledem k intermitentní povaze hemodialýzy není takováto korekce plně zaručena po celé mezidialyzační období. Doporučená predialyzační koncentrace hydrogenkarbonátu je 22 mmol/l a kontroly se mají provádět jedenkrát měsíčně (K/DOQI doporučení, 2000).

Kromě studií spojujících nízké hodnoty hydrogenkarbonátu (a tudíž metabolickou acidózu) s nepříznivým stavem proteinového metabolismu se však objevují i sdělení, která při hodnotách hydrogenkarbonátu žádné známky proteinové malnutrice nenacházejí; dokonce byl zjištěn inverzní vztah mezi koncentrací albuminu a koncentrací hydrogenkarbonátu (Aparicio, 1999). Jak je uvedeno výše, čím vyšší je příjem bílkovin, tím vyšší je i nálož kyselých zplodin.

Pro posuzování důsledku nižších hodnot hydrogenkarbonátu jsou tedy možné dva úhly pohledu: primárně negativní důsledek acidózy s rozvojem katabolismu bílkovin, anebo primárně dobrý stav nutrice odvozený od dostatečného příjmu bílkovin, ovšem se současnou zvýšenou produkcí kyselých zplodin a sníženou koncentrací hydrogenkarbonátu.

V souboru dat získaných studií DOPPS byla ověřována souvislost hodnot hydrogenkarbonátu před dialýzou a stavu nutriční (koncentrace albuminu v séru, hospitalizace, mortalita). Cílem bylo určit, zda nízká koncentrace hydrogenkarbonátu v krvi před dialýzou má negativně prognostický klinický význam.

Studie DOPPS I zahrnovala sedm zemí (Francie, Německo, Itálie, Japonsko, Španělsko, Velká Británie a USA). Do zde prezentované analýzy bylo zahrnuto celkem 304 hemodialyzačních pracovišť (10 410 pacientů, z nich však byli vyřazeni pacienti dialyzovaní prostřednictvím centrálního žilního katétru, neboť u nich je pro odběr krve k dispozici jen žilní krev). Všichni pacienti ve studii měli arteriovenózní fistuli, resp. umělohmotný zkrat, tj. bylo možné provést odběr arterIALIZOVANÉ krve těsně před hemodialýzou – celkem tedy bylo ve studii 7 140 pacientů.

Vzhledem k možným rozdílům koncentrace hydrogenkarbonátu v krvi mezi kratším či delším mezidialyzačním intervalem byla použita koncentrace před „prostřední“ hemodialýzou v týdnu (tj. s „kratším“ intervalem); pokud takováto hodnota nebyla k dispozici, byla provedena matematická korekce (vycházelo se z předpokladu, že koncentrace po delším intervalu je o 1,2 mmol/l nižší). Průměrná koncentrace hydrogenkarbonátu v krvi před hemodialýzou byla v celém souboru 21,9 mmol/l.

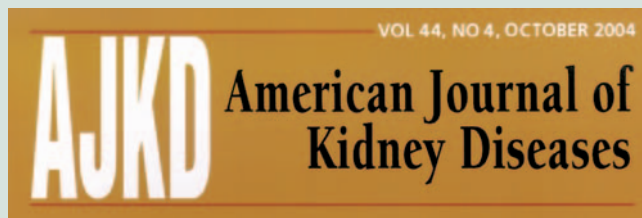
Byly vyhodnocovány dva hlavní cíle: doba do případné první hospitalizace a doba do případného úmrtí. Pro statistické určení relativního rizika (RR) hospitalizace a úmrtí byl použit Coxův model. Koncentrace hydrogenkarbonátu jakožto kategorická proměnná byla rozdělena do rozmezí podle kvintilů (tj. na pět skupin – viz dále) a pacienti spadající do těchto podskupin byli analyzováni samostatně. Dále byla provedena i analýza srovnávající jednotlivé země (průměrné koncentrace hydrogenkarbonátu před hemodialýzou byly nejnížší v USA a v Japonsku – 21,4 mmol/l; nejvyšší byly ve Francii – 23,9 mmol/l).

A konečně byla provedena i analýza se zahrnutím („adjustací“) 15 dalších proměnných (přidružené nemoci – například ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, diabetes mellitus aj.) spolu s biochemickými proměnnými a dále s dávkou dialýzy (Kt/V podle Daugirdase).

Celkově nebyla nalezena přímá korelace mezi koncentrací hydrogenkarbonátu a mortalitou. Při sledování vztahu biochemických proměnných a koncentrace hydrogenkarbonátu byla zjištěny statisticky výrazné rozdíly v koncentraci anorganického fosforu: pacienti s hodnotou hydrogenkarbonátu ≤ 18 mmol/l měli průměrnou fosfatémií 2,15 mmol/l, zatímco pacienti s koncentrací vyšší než 25 mmol/l „jen“ 1,67 mmol/l. Z hlediska fosfatémie tedy na tom byli statisticky významně „lépe“ pacienti s vyšší koncentrací hydrogenkarbonátu, jejich fosfatémie byla přibližně o 0,4 mmol/l nižší. Stoupající koncentrace hydrogenkarbonátu byla však provázena tendencí k nižší hodnotě albuminu v séru

a nižší hodnotě pcr. To znamená, že příznivější nutriční parametry byly zaznamenány spíše u pacientů s nižší koncentrací hydrogenkarbonátu v séru.

Vztah k mortalitě po „adjustaci“ na komorbiditu jevil křivku rizika ve tvaru „U“: pokud za „referenční“ považujeme koncentraci 19,1–21 mmol/l, je relativní riziko nižších koncentrací hydrogenkarbonátu 1,15 ($p = 0,03$) a vyšších koncentrací 1,06 (ns, pro koncentrace 21,1–24 mmol/l) a 1,15 ($p = 0,06$, pro koncentrace vyšší než 24 mmol/l).



Predialyzační koncentrace hydrogenkarbonátu jevil též vztah k hospitalizacím, i zde byla zjištěna křivka rizika tvaru U, avšak posunuta o jednu kategorii „doprava“ – k vyšším hodnotám. Nejnížší riziko hospitalizace bylo zjištěno pro koncentrace hydrogenkarbonátu 21,1–24 mmol/l. Pro nižší či vyšší koncentrace byla hospitalizace o 10 % pravděpodobnější. Po započítání všech komorbidit do analýzy se nejnížší riziko hospitalizací jevilo pro koncentrace 21,1–22 mmol/l.

Předložená práce tedy ukázala, že mírná metabolická acidóza (koncentrace hydrogenkarbonátu 19 až 22 mmol/l nebyla v daném souboru více než 7 000 hemodialyzovaných osob provázena vyšším rizikem malnutrice a ani morbiditou či mortalitou).

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Práce zdánlivě vyvrací potřebu pečlivé kontroly acidobazické rovnováhy hemodialyzovaných pacientů, neboť neprokázala, že by koncentrace hydrogenkarbonátu v krvi před dialýzou nižší než doporučovaných 22 mmol/l měly výrazně negativní prognostický význam.

Pacienti s lepší úpravou acidobazické rovnováhy měli nižší koncentrace fosforu. Dialyzační dávka byla však mírně vyšší, a proto nelze rozhodnout, zda lepší korekce fosfatémie je dána vyšší dialyzační dávkou (eKt/V v průměru o 0,07 vyšší pro pacienty s koncentrací hydrogenkarbonátu > 25 mmol/l ve srovnání s pacienty s koncentrací hydrogenkarbonátu < 18 mmol/l) či výraznější korekcí acidózy.

Koncentrace albuminu v krvi byly v průměru o 1,3 g/l vyšší u pacientů s „nejbůře“ kompenzovanou metabolickou acidózou. Stejný trend byl zjištěn pro „protein catabolic rate“ (1,10 vs. 0,96 g/kg/den). Velikost BMI však nejevila rozdíly. Nižší koncentrace hydrogenkarbonátu tedy nebyly provázeny laboratorními ukazateli malnutrice. Znamená to, že dostatečný přívod bílkovin a anabolický stav je primární a metabolická

acidóza je spíše doprovodným projevem a do určité míry ji lze tolerovat. Popsaná křivka rizika tvaru „U“ ukazuje, že je třeba se vyvarovat jak „příliš nízkých“ koncentrací, tak ale i koncentrací „příliš vysokých“ a za přijatelné lze považovat nejen koncentrace doporučené dle K/DOQI, ale i koncentrace o něco nižší, tj. přijatelná predialyzační koncentrace hydrogenkarbonátu stanovená z arterializované krve odebrané z arteriovenózní fistule či umělohmotného zkratu je 20 až 22 mmol/l. Tento náález Bommera a spol. je ve shodě s retrospektivní studií 12 000 osob (Lowrie a Lew, 1990). Bommer však ověřil, že je platný i pro analýzu s přihlédnutím ke komorbiditám a dialyzačním dávkám.

Literatura

Aparicio M, Cano M, Chauveau P, et al. Nutritional status of haemodialysis patients: A French national cooperative study. French Study Group for nutrition in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1679–1686.

Lotrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458–482.

Movilli E, Bossini N, Viola BF, et al. Evidence for an independent role of metabolic acidosis on nutritional status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:674–678.

National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35(Suppl 2):S1–S140.

Podocytyrie může být pro posouzení závažnosti glomerulárního poškození specifictější než proteinurie

Yu D, Petermann A, Kunter U, et al. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. J Am Soc Nephrol 2005;16:1733–1741.

Poškození glomerulární kapilární stěny vedoucí ke glomeruloskleróze předchází poškození viscerálních epitelových buněk (podocytů). Podocyty mají omezenou schopnost buněčného dělení, jejich poškození tedy zpravidla vede ke snížení jejich počtu, zvýšené propustnosti glomerulární kapilární stěny a vývoji glomerulosklerózy v úsecích bazální membrány, které nejsou kryty podocyty. Odloupané podocyty byly nalezeny v moči u různých experimentálních i lidských glomerulopatií.

V komentované studii autoři sledovali vývoj podocytyrie (vylučování podocytů do moči) v průběhu různých typů experimentálních nefropatií a její vztah k proteinurii. Současně byl sledován vztah podocytyrie k buněčnému cyklu podocytů.

Podocytyrie byla sledována u laboratorních potkanů, u nichž byl navozen nefrotický syndrom s histologickým obrazem minimálních změn glomerulů podáním puromycin aminonukleosidu, u potkanů s mesangioproliferativní glomerulonefritidou navozenou podáním protilátek anti-Thy 1.1, u potkanů

s hypertenzní progresivní chronickou renální insuficiencí navozenou 5/6 nefrektomií a u potkanů v průběhu stárnutí. Sterilní moč byla získávána punkcí močového měchýře a její supernatant byl resuspendován v kultivačním mediu pro potkaní podocyty. Kultivované buňky byly poté přidány na destičky pokryté kolagenem I. To umožnilo oddělit erytrocyty a další neadherující buňky od podocytů. Současně byly u všech modelů sledovány vzorky ledvin potkanů, podocyty byly označeny protilátkami proti WT-1 (bílkovině specifické pro podocyty), jejich proliferace a fáze buněčného cyklu byla zhodnocena pomocí současného značení buněk protilátkami proti PCNA, cyclinu D1 a cdc2.

U potkanů s nefrotickým syndromem indukovaným puromycinem, mesangioproliferativní glomerulonefritidou indukovanou anti-Thy 1.1 a 5/6 nefrektomií, ale nikoli u zdravých a stárnoucích potkanů, bylo možno prokázat v moči živé (kultivovatelné) podocyty. U potkanů s puromycinovou nefropatií se podocytyrie objevila třetí až pátý den po podání puromycinu paralelně s proteinurií. Podocytyrie ale výrazně poklesla do 15. dne, tedy v době, kdy byla stále ještě přítomna nefrotická proteinurie. U mesangioproliferativní glomerulonefritidy indukované anti-Thy 1.1 se podocytyrie a vzestup proteinurie objevily paralelně s mesangiální proliferací, podocytyrie ale již po dvou dnech zcela vymizela, zatímco proteinurie přetrvávala minimálně dalších 14 dní. Naproti tomu u 5/6 nefrektomie přetrvávala podocytyrie paralelně s proteinurií dlouhodobě. Podocytyrie nebyla ani v jednom modelu spojena s poklesem počtu podocytů v glomerulech a vždy jí předcházela proliferace podocytů v glomerulech.

Podocytyrii tedy bylo možno prokázat ve třech různých modelech glomerulárního poškození. Podocytyrie přesněji odrážela aktivitu a závažnost glomerulárního procesu. U spontánně regredujících glomerulopatií (puromycinové nefropatie a anti-Thy 1.1 indukované mesangioproliferativní glomerulonefritidy) podocytyrie rychle klesla po odeznění glomerulárního poškození, zatímco proteinurie perzistovala podstatně déle. V modelu chronické progredující nefropatie (5/6 nefrektomie) naproti tomu podocytyrie, podobně jako proteinurie, přetrvávala dlouhodobě.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Močová exkrece podocytů byla již v minulosti prokázána v různých modelech experimentálních nefropatií i u lidských glomerulopatií (Hara et al., 2001; Vogelmann et al., 2003). Stejně tak bylo již dříve prokázáno, že do moči se uvolňují nejen poškozené (apoptotické, fragmentované), ale i živé (kultivovatelné) podocyty (Petermann et al., 2003; Vogelmann et al., 2003).