

*I když obě komentované práce o osteoporóze při selhání ledvin jsou svou koncepcí zcela rozdílné, v jednom se autoři shodují (aniž by ovšem o své shodě věděli): zmiňují, že prosté vyšetření kostní denzity u dialyzovaných pacientů nesmí vést k přímé terapeutické aktivitě. Osteoporóza u pacientů se selháním ledvin prostě není touž nemocí, jako je osteoporóza u osob s normální renální funkcí.*

*Ovšem žádná ze zmiňovaných prací již nezabrnuje do svých rozvah skutečnost, že i pacient se selháním ledvin může trpět všemi těmi faktory, které k osteoporóze v pravém slova smyslu mohou vést. Prodloužení života pacientů se selháním ledvin znamená, že v dialyzačním programu jsou zákonitě starší pacienti s mnoha přidruženými komplikacemi nezávislými na stavu funkce ledvin, avšak procesem renálního onemocnění jsou tato onemocnění pravděpodobně modifikována. Do jaké míry je úbytek kostního minerálu u pacientů se selháním ledvin dán samotnou renální osteopatií a do jaké míry se na něm podílí na ledvinách nezávislé patogenetické mechanismy, zůstává v současné době neobjasněné.*

*Pozornost zaslouží ještě jeden aspekt: sympozium odborníků, které formulovalo postoje a názory na současné guidelines a na možnosti jejich aplikace v praxi a dále se věnovalo i souhrnu názorů na méně prozkoumané otázky metabolismu skeletu u dialyzovaných pacientů, bylo finančně podpořeno farmaceutickými firmami, a to prakticky všemi, jejichž produkty se v terapii renální osteopatie promítají. Závěry odborníků však zůstávají plně objektivní. Domnívám se, že akademická obec může spolu se společnostmi, které vyvíjejí, vyrábějí a prodávají přípravky k léčbě pacientů, tímto způsobem uplatnit své expertní znalosti.*

#### Literatura

- Bianchi ML, Colantonio G, Montesano A, et al. Bone mass status in different degrees of chronic renal failure. *Bone* 1992;13:225.
- Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115.
- Christodoulou C, Cooper C. What is osteoporosis? *Postgrad Med J* 2003;79:133–138.
- Moe SM, Druke TB. Controversies in bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:552–557.
- Nguyen TV. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *MJA* 2004;180:S18–S22.
- Torregrosa JV, Moreno A, Mas M, et al. Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2003;85(Suppl 85):S88–S90.
- Wang M, Hercz G, Sherrard D, et al. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminium toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995;26:836.
- Qi Q, Monier-Faugere M, Geng Z, et al. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995;26:622.

## Lze zpomalit progresi diabetické nefropatie inhibicí tvorby pokročilých produktů glykace?

Kline Bolton W, Cattran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32–40.

**D**iabetická nefropatie se stala ve vyspělých zemích (USA, Evropa, Japonsko) nejdůležitější příčinou chronického terminálního selhání ledvin. Ve snižování rizika vzniku diabetické nefropatie a její progresi do stadia selhání ledvin hraje důležitou roli normalizace krevního tlaku preferenčně inhibitory angiotenzinu konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu II a velmi dobrá kontrola glykémie. Je možné (ale nedostatečně prokázané), že progresi renální insuficience lze u těchto pacientů ovlivnit také hypolipidemickou léčbou statiny.

Reakce glukózy s aminoskupinami proteinů (neenzymatická glykace) vede k tvorbě časných produktů glykace (Schiffových bazí a Amadoriho produktů), které jsou poté na proteinech s dlouhým biologickým poločasem postupně konvertovány na pokročilé produkty glykace (advanced glycation endproducts – AGE). Předpokládá se, že tvorba AGE přispívá u diabetiků ke vzniku chronických mikrovaskulárních komplikací, zejména nefropatie, retinopatie a neuropatie.

Inhibitor tvorby pokročilých produktů glykace (AGE), pimagedin, zpomaluje v experimentálních modelech progresi diabetických komplikací. Hlavním cílem této randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studie ACTION I (A Clinical Trial In Overt Nephropathy of Type 1 Diabetics), první kontrolované studie s inhibitorem tvorby AGE u lidí, bylo zjistit, zda pimagedin zpomaluje progresi diabetické nefropatie u pacientů s diabetem 1. typu.

Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem 1. typu (závislým na inzulinu) ve věku 22–50 let s anamnézou diabetu alespoň sedm let, začátkem onemocnění před 30. rokem věku, diabetickou retinopatií a nefropatií (s proteinurií > 500 mg/24 hodin a clearance kreatininu 0,67–1,5 ml/s). Vylučovacími kritérii byly dlouhodobě špatná kontrola diabetu, chronická nefropatie jiné etiologie, vyšší jaterní testy, titr antinukleárních protilátek vyšší než 1 : 80, aktivní vředová choroba, těžká autonomní neuropatie a symptomatická ischemická choroba srdeční. Během studie měli mít pacienti těsnou kontrolu diabetu, dobrou kontrolu krevního tlaku a měli být léčeni inhibitory angiotenzinu konvertujícího enzymu či antagonisty angiotenzinu II dle doporučení dostupných v době zahájení studie (American Diabetes Association, 1999).

Pacienti byli randomizováni k užívání placebo nebo léčbě pimagedinem v dávce 150 mg nebo 300 mg dvakrát denně a dávka byla upravena vzhledem k renální funkci tak, aby se terapeutické koncentrace pi-

magedinu pohybovaly v terapeutickém rozmezí, které bylo odhadnuto na základě sledování koncentrací pimagedinu u osob s normální renální funkcí. Studie byla ukončena u nemocných, u nichž bylo nutno zahájit léčbu dialýzou nebo transplantací, nebo u nichž se vyvinuly závažné nežádoucí účinky.

Primárním sledovaným parametrem bylo zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, sekundárními parametry byly mj. vývoj proteinurie, renální funkce a retinopatie. V 56 centrech USA a Kanady bylo do studie randomizováno celkem 690 pacientů (236 k užívání placeba, 229 k léčbě nižší dávkou pimagedinu a 225 k léčbě vyšší dávkou pimagedinu). Průměrný věk pacientů byl 40 let, cca 60 % byli muži, více než 90 % byli běloši, cca 40 % mělo nadváhu a cca 10 % pacientů bylo obézních. Asi polovina nemocných kouřila. Onemocnění diabetem trvalo v průměru 25 let, průměrný krevní tlak před zahájením léčby byl 140/80 mm Hg, průměrná koncentrace kreatininu činila cca 140  $\mu\text{mol/l}$  a průměrná clearance kreatininu cca 1 ml/s, průměrná kalkulovaná glomerulární filtrace (dle MDRD) byla 0,83 ml/s, průměrná proteinurie 2,7 g/24 hodin, průměrný  $\text{HbA}_{1c}$  9,3 %, kardiovaskulární morbidita byla před zahájením terapie přítomna u více než 80 % pacientů, 95 % pacientů mělo retinopatii. V době zahájení studie bylo cca 80 % nemocných léčeno inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, zatímco antagonisty angiotenzinu II bylo léčeno méně než 5 % nemocných.

Střední doba sledování (léčení) byla 2,49 let. Studii ukončilo 472 (68 %) pacientů. Terminální selhání ledvin se vyvinulo u 16 % pacientů po střední době 1,59 roku. Studii nedokončilo 15 % pacientů, aniž by zemřelo nebo vyvinulo terminální selhání ledvin (důvody nejsou v práci blíže vysvětleny).

K zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu došlo u 26 % pacientů užívajících placebo a u 20 % pacientů léčených pimagedinem (rozdíl nebyl statisticky významný,  $p = 0,099$ ). Pokud byli samostatně hodnoceni pacienti se vstupní koncentrací kreatininu nižší než 132  $\mu\text{mol/l}$ , byl rozdíl mezi pacienty ve skupině placebové a ve skupině s pimagedinem na hranici statistické významnosti (10,5 % vs. 17 %,  $p = 0,053$ ). Pimagedin statisticky významně snížil riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu u pacientů se vstupní proteinurií vyšší než 2 g/24 hodin ( $p = 0,02$ ). Vliv pimagedinu na snížení rizika zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu byl statisticky významně nižší u kuřáků ( $p = 0,029$ ).

Kalkulovaná glomerulární filtrace klesala pomaleji u pacientů léčených pimagedinem. Během 36 měsíců byl průměrný pokles kalkulované glomerulární filtrace u pacientů léčených placebem 9,80 ml/min/1,73  $\text{m}^2$ , zatímco u pacientů léčených pimagedinem byl průměrný pokles kalkulované glomerulární filtrace jen 6,26 ml/min/1,73  $\text{m}^2$  ( $p = 0,05$ ). Tento rozdíl byl významný i po korekci na změnu krevního tlaku. Léčba pimagedinem snížila riziko vývoje terminálního selhání

ledvin u všech nemocných ve studii o 13 %, u pacientů se vstupní koncentrací kreatininu nižší než 132  $\mu\text{mol/l}$  o 51 % (rozdíl byl vzhledem k malému počtu osob s terminálním selháním ledvin v obou případech statisticky nevýznamný). Pimagedin také významně snížil proteinurii. Proteinurie klesla během 36 měsíců u pacientů léčených nižší dávkou pimagedinu o 732 mg/24 hodin, u pacientů léčených vyšší dávkou pimagedinu o 329 mg/24 hodin a u pacientů na placebo jen o 35 mg/24 hodin ( $p < 0,001$ ). K progresi retinopatie došlo u menšího počtu pacientů léčených pimagedinem než u pacientů na placebo (10 % vs. 16 %,  $p = 0,03$ ). U pacientů léčených pimagedinem také mírně (asi o 0,3 mmol/l), ale významně poklesly sérové koncentrace cholesterolu, triglyceridů a diastolický krevní tlak a stoupla koncentrace HDL cholesterolu. Hodnoty glykovaného hemoglobinu v obou skupinách mírně, ale srovnatelně klesly.

Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky pimagedinu byly vznik autoprotilátek, přechodné chřipkové potíže (flu-like syndrome ve 2.–4. týdnu užívání pimagedinu), přechodný vzestup jaterních testů a anémie.

U tří pacientů léčených vyšší dávkou pimagedinu došlo k vývoji glomerulonefritidy se srpkou, současně s objevením se velmi vysokých titrů protilátek proti myeloperoxidáze (p-ANCA). Dva z těchto tří pacientů skončili v dialyzačním programu, u třetího pacienta došlo po vysazení pimagedinu k vymizení autoprotilátek a regresi nefritidy. Po zavedení monitorace autoprotilátek se již žádné další případy srpkovité nefritidy nevyskytly. Glomerulonefritida se nevyvinula u žádného pacienta léčeného nižší dávkou pimagedinu.

Ačkoli se tedy nepodařilo prokázat statisticky významný přínos na progresi diabetické nefropatie u pacientů s diabetem 1. typu, tato studie naznačila, že inhibice tvorby pokročilých produktů glykace je nadějnou cestou k ovlivnění vývoje mikrovaskulárních diabetických komplikací.

## KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.**

*Komentovaná studie je první kontrolovanou studií s inhibitorem tvorby pokročilých produktů glykace u pacientů s diabetickou nefropatií. Při plánování studie (počtu zařazených pacientů a doby sledování) počítali autoři s poklesem rizika zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu o 50 %, což je podstatně více, než bylo ve studii dosaženo (23 %). Statistická síla studie nebyla proto dostatečná, aby prokázala významnost takového snížení. Při plánování studie se počítalo s podstatně vyšším rizikem zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu, které bylo obvyklé před zavedením léčby inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Toto riziko snížil ve velké randomizované studii u diabetiků 1. typu s diabetickou nefropatií zhruba o polovinu captopril (Lewis et al., 1993). V komen-*

tované studii bylo inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II léčeno na začátku přibližně 80 % a v průběhu studie více než 90 % nemocných. Lze předpokládat, že u pacientů neléčených inhibitory ACE by bylo riziko zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu pimagedinem sníženo výrazněji, na druhé straně studie naznačuje, že z léčby pimagedinem mohou profitovat i pacienti léčení inhibitory ACE, a že tedy účinek pimagedinu a inhibitorů ACE je aditivní. Renoprotektivnímu účinku pimagedinu nasvědčuje i významně nižší pokles kalkulované glomerulární filtrace u pacientů léčených pimagedinem ve srovnání s placebem a také prokázaný antiproteinurický účinek pimagedinu, který by mohl souviset s omezením akumulace AGE v glomerulární kapilární stěně.

S progresí chronické renální insuficience dochází k progredujícímu zhoršování renálního vylučování nízkomolekulárních AGE. Je tedy možné (a pravděpodobně), že účinek pimagedinu může být u nemocných s pokročilejší chronickou renální insuficiencí nedostatečný. Tomu by nasvědčoval i výraznější vliv pimagedinu na zdvojnásobení sérové koncentrace kreatininu u pacientů s kreatininem nižším než 132  $\mu\text{mol/l}$  (na hranici statistické významnosti). Tvorbu AGE také zvyšuje kouření. V komentované studii bylo zhruba 50 % kuřáků a vliv pimagedinu na progresi renální insuficience byl u nich statisticky významně nižší (Ceramí et al., 1997). Pimagedin byl významně účinnější u pacientů s proteinurií vyšší než 2 g/24 hodin. To je pravděpodobně způsobeno vyšším rizikem progresu u pacientů s vyšší proteinurií (a tedy snazším průkazem renoprotektivního účinku pimagedinu). Pacienti měli poměrně vysoký glykovaný  $\text{HbA}_{1c}$  (téměř 10 %), a zřejmě tedy trvale vysokou produkci AGE, která také mohla limitovat příznivý účinek pimagedinu. Není jasné, do jaké míry k antiproteinurickému a renoprotektivnímu účinku pimagedinu přispěl jeho efekt na krevní tlak a sérové koncentrace lipidů, ale např. vliv na kalkulovanou glomerulární filtraci přetrvával i po korekci na tyto parametry.

Popsané nežádoucí účinky (zejména tvorba autoprotilátů) mohou významným způsobem limitovat klinické uplatnění pozitivních účinků pimagedinu. Tvorba autoprotilátů je zřejmě závislá na podávané dávce pimagedinu, podávání nižších dávek a monitorace autoprotilátů zřejmě riziko vývoje srpkovité nefritidy výrazně snižuje. Výrazným přínosem by bylo nalezení inhibitorů tvorby AGE, které nevyvolávají tvorbu autoprotilátů.

Inhibitory tvorby AGE by tedy mohly dále snížit riziko progresu mikrovaskulárních diabetických komplikací (diabetické nefropatie a diabetické retinopatie), a to nezávisle na účinku inhibitorů ACE a antagonistů angiotenzinu II. Účinek obou skupin léků by mohl být aditivní. Důležité bude také prokázat efekt těchto léků u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu. Při koncipování dalších studií by měli být přednostně zařazeni pacienti s výraznou protei-

nurií a nepříliš sníženou renální funkcí (proteinurie nad 2 g/24 hodin, koncentrace kreatininu nižší než 132  $\mu\text{mol/l}$ ). Pro širší použití inhibitorů tvorby AGE bude také zřejmě třeba najít molekuly s nižším rizikem tvorby autoprotilátů.

#### Literatura

American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 1999;22(Suppl): S1–S114.

Ceramí C, Founds H, Nicholl I, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:13915–13920.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. N Engl J Med 1993;329:1456–1462.

### Liší se různé typy antagonistů kalcia svým vlivem na progresi chronických nefropatií?

Bakris GL, Weir MR, Secic M, et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. Kidney Int 2004;65:1991–2002.

**R**ychlost progresu chronické renální insuficience souvisí s vyšší krevního tlaku a proteinurií. Zpomaluje ji antihypertenzní léčba, přičemž inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a blokátory receptorů  $\text{AT}_1$  pro angiotenzin II jsou více renoprotektivní než jiná antihypertenziva, protože mají při srovnatelném antihypertenzním účinku výraznější účinek antiproteinurický. Bylo prokázáno, že antiproteinurický účinek inhibitorů ACE (dokumentovatelný již v prvních měsících jejich užívání) koreluje s jejich dlouhodobým účinkem renoprotektivním. Antiproteinurický účinek lze tak pokládat za užitečný střednědobý parametr korelující s dlouhodobým účinkem renoprotektivním (Jafar et al., 2001).

Zatímco renoprotektivní účinek inhibitorů ACE a blokátory receptorů  $\text{AT}_1$  pro angiotenzin II lze pokládat za prokázaný, důkazy pro renoprotektivní účinek antagonistů kalcia jsou zatím nedostatečné. Ve velkých prospektivních studiích IDNT (Lewis et al., 2001) a AASK (Agodoa et al., 2001) byly u pacientů léčených amlodipinem ve srovnání s antagonistou angiotenzinu irbesartem či inhibitorem ACE ramipilem přes srovnatelnou kontrolu krevního tlaku proteinurie i rychlost progresu nefropatie vyšší.

Blokátory kalciových kanálů se ale zřejmě ve vztahu k proteinurii a progresi chronické renální insuficience nechovají homogenně. Některé menší studie (Bakris et al., 1996) naznačují, že non-dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem) mohou mít na rozdíl od dihydropyridinů (nifedipin a jeho deriváty) účinek antiproteinurický i renoprotektivní.

V této práci autoři využili systematický přehled 28 randomizovaných klinických studií, které sledovaly