

dem ve všech třech skupinách (Contreras et al., 2002) a konečně udržovací léčbu azathioprinem nebo mykofenolátem po úvodní léčbě nízkými dávkami pulsního cyklofosfamidu.

Literatura

- Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis – controlled trial of prednisolone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614–619.
- Balow JE, Austin HA. Treatment of proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:383–385.
- Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–424.
- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Maintenance therapy for proliferative forms of lupus nephritis: a randomized clinical trial comparing quarterly intravenous cyclophosphamide versus oral mycophenolate mofetil or azathioprine. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:15A (abstract).
- Donadio JV, Holley KE, Ferguson RH, et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978;299:1151–1155.
- Donadio JV, Glassock RJ. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1993;21:239–250.
- Ginzler EM, Aranow C, Buyon J, et al. A multicenter study of mycophenolate mofetil (MMF) vs. intravenous cyclophosphamide (IVC) as induction therapy for severe lupus nephritis (LN): Preliminary results. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl 9):647 (abstr).
- Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156–1162.
- Chan TM, Wong WS, Lau CS, et al. Prolonged follow-up of patients with diffuse proliferative lupus nephritis (DPLN) treated with prednisone and mycophenolate mofetil (MMF). *J Am Soc Nephrol* 2001;12:A1010.
- Churg J, Sobin LH. Lupus nephritis. In: Churg J, Sobin LH (eds). *Renal Disease, Classification and Atlas of Glomerula Diseases*. New York, NY, Igaku-Shoin, 1982:127–149.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992;326:1373–1379.
- Ligtenberg G, Grootscholten CM, Derksen RHWM, et al. Cyclophosphamide pulse therapy versus azathioprine and methylprednisolone pulses in proliferative lupus nephritis: first results of a randomized prospective multicentre study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:14A (abstract).

Mikroalbuminurie, na rozdíl od zvýšeného CRP, není rizikovým faktorem aterosklerotického poškození ledvin

Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJL, et al. C-reactive protein and microalbuminuria differ in their associations with various domains of vascular disease. *Atherosclerosis* 2004;172:107–114.

Od roku 1997/1998 sledují autoři v rámci studie PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) jako populační vzorek skupinu 8 592 mužů a žen (nediabetiků) holandského města Groningenu ve věku 18–75 let (Pinto-Sietsma et al., 2000). Hlavním cílem studie PREVEND je studovat v běžné nediatetické populaci vývoj mikroalbuminurie a vztah mikroalbuminurie k renální a kardiovaskulární prognóze. Základní údaje o této významné studii jsem již

prezentoval v *Postgraduální nefrologii* 2/2003 (De Jong et al., 2003). Všichni obyvatelé města byli požádáni o vyplnění krátkého dotazníku a zaslání ranního vzorku moči na mikroalbuminurii. U všech pacientů s albuminurií vyšší než 10 mg/l a vybraných pacientů s koncentrací albuminu menší než 10 mg/l (po vyloučení těhotných a pacientů léčených inzulínem) bylo provedeno antropometrické vyšetření, ekg, základní biochemie a dva sběry moči.

V komentované práci (Stuveling et al., 2004) se autoři soustředili na vztah mezi mikroalbuminurií a koncentrací CRP v séru a postižením jednotlivých významných cévních řečišť (srdce, ledviny, dolní končetiny) aterosklerózou. Postižení ledvin v souvislosti s aterosklerózou bylo definováno jako měřená clearance kreatininu nižší než 1 ml/s u nemocných, kteří nemají jiné známé onemocnění ledvin, erytrocyturií, diabetes ani makroalbuminurii (proteinurii). Ischemická choroba srdeční byla v této studii definována jako infarkt myokardu s hospitalizací v anamnéze nebo změny svědčící pro proběhlý infarkt myokardu na ekg. Postižení cév dolních končetin aterosklerózou bylo definováno jako index mezi distálním systolickým krevním tlakem a systolickým tlakem na paži (ankle-brachial pressure) nižší než 0,9 a/nebo předchozí rekonstrukční výkony na tepnách dolních končetin. Po vyloučení pacientů s primárním renálním onemocněním a osob, u nichž chyběla některá potřebná data, byla analýza provedena u 6 669 osob.

Ve sledovaném populačním vzorku byla ischemická choroba srdeční zachycena u 4,9 %, renální insuficience u 2,6 % a ischemická choroba dolních končetin u 4,5 %. Vyšší CRP (> 3 mg/l) byl prokázán u 19,1 % osob a mikroalbuminurie (30–300 mg/24 h) u 11,2 %. Vyšší CRP byl asociován s věkem, ženským pohlavím, hypertenzí, hypercholesterolémií, obezitou, hyperglykemií, kouřením a rodinnou anamnézou kardiovaskulárního onemocnění. Pacienti s mikroalbuminurií byli častěji muži a neměli pozitivní rodinnou anamnézu kardiovaskulárního onemocnění a nebyli častěji kuřáky než pacienti s normoalbuminurií, ostatní asociace byly u mikroalbuminurie podobné jako u CRP. Prevalence zvýšeného CRP (27,7 vs. 17,9 %) a mikroalbuminurie (17,5 vs. 10,4 %) byla u osob s cévním onemocněním vyšší než u osob bez klinických známek cévního onemocnění.

CRP a mikroalbuminurie se ale chovaly odlišně ve vztahu k postižení jednotlivých cévních teritorií. Zatímco prevalence zvýšeného CRP se mezi osobami s ischemickou chorobou srdeční, ischemickou chorobou dolních končetin a renální insuficiencí nelišila (28,4 vs. 26,0 vs. 29,5 %), mikroalbuminurie byla u pacientů s ischemickou chorobou srdeční významně častější než u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin a renální insuficiencí (22,5 vs. 14,9 vs. 12,8 %). Prevalence vyššího věku, hypertenze, hypercholesterolémie a pozitivní rodinné anamnézy kardiovaskulárního onemocnění byla u osob s cévním

postižením různých teritorií srovnatelná. Osoby s ischemickou chorobou srdeční byly častěji obézní a mužského pohlaví. Po adjustaci pro další rizikové faktory včetně mikroalbuminurie bylo relativní riziko ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin a renální insuficience u osob se zvýšeným CRP 1,64, resp. 1,60, resp. 1,38. U osob s mikroalbuminurií bylo po adjustaci na další rizikové faktory včetně CRP relativní riziko ischemické choroby srdeční, ischemické choroby dolních končetin a renální insuficience 1,60, resp. 1,07, resp. 0,98. Mikroalbuminurie byla tedy po adjustaci významně asociována pouze s ischemickou chorobou srdeční.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Podle komentované studie jsou jak CRP, tak mikroalbuminurie nezávislými rizikovými faktory aterosklerotického poškození cév; ale zatímco zvýšení CRP je spojeno se srovnatelným rizikem cévního onemocnění srdce, ledvin i periferních končetin, mikroalbuminurie je nezávislým rizikovým faktorem pouze pro ischemickou chorobu srdeční.

I když mají CRP i mikroalbuminurie obvykle vztah ke klasickým rizikovým faktorům kardiovaskulárního onemocnění, mohou mít dle komentované studie vztah k různým procesům, které hrají roli v patogenezi aterosklerotického cévního poškození v různých cévních teritoriích. Ve shodě s tímto názorem jsou některá další pozorování. CRP a mikroalbuminurie jsou na sobě nezávislými prediktory kardiovaskulární mortality u pacientů s diabetem 2. typu (Stehouwer et al., 2002). Podobně byly CRP a mikroalbuminurie nezávislými rizikovými faktory kardiovaskulární mortality u populačního vzorku stratifikovaného podle věku a tolerance glukózy (Jager et al., 2002). Důvody pro rozdíly ve významu CRP a mikroalbuminurie nejsou jasné. Vedle nižší senzitivity mikroalbuminurie ve srovnání s CRP by to např. mohlo znamenat, že v různých cévních řečištích nehrájí roli stejné rizikové faktory aterosklerózy. Zatímco CRP je zřejmě markerem chronického zánětlivého stavu působícího na cévní stěnu nebo v cévní stěně, mikroalbuminurie je parametr dokumentující generalizovanou zvýšenou cévní permeabilitu v důsledku cévního poškození (např. subklinické aterosklerózy). Ve vztahu CRP a mikroalbuminurie k rozvoji aterosklerózy také může hrát roli rozdílný vztah obou markerů k hypertenzi (daleko těsnější v případě mikroalbuminurie).

Pro nefrologa musí být překvapivé zjištění, že mikroalbuminurie není v obecné populaci rizikovým faktorem renální insuficience. U diabetiků 1. i 2. typu je ale mikroalbuminurie spojena s hyperfiltrací a teprve po vzniku makroalbuminurie (proteinurie) začíná

glomerulární filtrace klesat (Mogensen et al., 1986; Nelson et al., 1996). Na základě nálezů ze studie PREVEND bylo možno prokázat podobný vztah mezi mikroalbuminurií a hyperfiltrací a proteinurií a poklesem glomerulární filtrace i u nediabetiků (Pinto-Sietsma et al., 2000). V nedávno publikované analýze dat ze známé studie IDNT (Friedman et al., 2004) byl u pacientů s diabetickou nefropatií na podkladě diabetu 2. typu prokázán hraničně významný vztah mezi CRP a proteinurií, ale nebyl prokázán vztah mezi CRP a mikroalbuminurií.

Sami autoři komentované studie si jsou vědomi určitých omezení. Jejich studie je (zatím) průřezová, pochýbovat lze jistě i o definici aterosklerotického postižení jednotlivých cévních řečišť. Co se týče definice aterosklerotického cévního onemocnění ledvin na podkladě renální insuficience u osob bez anamnézy primárního onemocnění ledvin a diabetu a bez proteinurie, erytrocyturie a leukocyturie, je pravděpodobné, že většina takto definovaných osob skutečně může mít benigní nefrosklerózu nebo aterosklerózu renálních tepen. Na druhé straně je ale zřejmé, že pacienti s cévním onemocněním ledvin nemusejí mít clearance kreatininu nižší než 1 ml/s a mohou mít proteinurii.

Prezentovaná průřezová data ze studie PREVEND tedy poskytují pro běžnou populaci zajímavý pohled na rizikové faktory aterosklerózy v různých cévních řečištích. Daleko zajímavější informace ze studie PREVEND ale jistě vyplynou z dlouhodobého prospektivního sledování kohorty nemocných. Na tato data si ale bohužel budeme muset řadu let počkat.

Literatura

- De Jong PE, Hillege HL, Pinto-Sietsma SJ, et al. Screening for microalbuminuria in the general population: a tool to detect subjects at risk for progressive renal failure in an early phase? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:10–13.
- Friedman AN, Hunsicker LG, Selhub J, et al. Clinical and nutritional correlates of C-reactive protein in type 2 diabetic nephropathy. *Atherosclerosis* 2004;172:107–114.
- Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2002;22:593–598.
- Mogensen CE. Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46:201–206.
- Nelson RG, Bennet PH, Beck GJ, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Renal Disease Study Group. N Engl J Med* 1996;335:1636–1642.
- Pinto-Sietsma SJ, Janssen WM, Hillege HL, et al. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a non-diabetic population. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1882–1888.
- Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51:1157–1165.