

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník VI Číslo 6

Prosinec 2008

Řídí redakční rada:

Předseda:

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Členové:

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Teplán, DrSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

Doc. MUDr. Ondřej Víklík, CSc.
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

MUDr. Štefan Vítko, CSc.
Transplantcentrum IKEM, Praha

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává 6x ročně

 MEDICAL TRIBUNE CZ

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. J. Štěrbová

Vydání umožňuje vzdělávací grant
společnosti Roche, s. r. o.

Zástupce:

MUDr. Helena Pikartová

Názory publikované v tomto periodiku
se nemusejí nutně shodovat s názory
nakladatele nebo sponsora.

Copyright © 2008

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být
kopírována ani rozmnožována za účelem
dalšího rozšiřování v jakékoli formě či
jakýmkoli způsobem bez písemného
souhlasu vlastníka autorských práv.

Registrováno pod č. MK ČR E 14238

ISSN: 1214-178X

OBSAH

- *Perspektivy: Hepcidin, anémie chronických chorob a rezistence na erythropoetin.....* 82
- *Aktivace regulačních T lymfocytů hraje důležitou roli v navození remise idiopatického nefrotického syndromu* 83
- *Rituximab po transplantaci ledviny.....* 84
- *C1q nefropatie – co o ní víme?* 85
- *Použití hemodialýzy a hemoperfuze u otrav* 87
- *Recept, který neselže? Metaanalýzy v nefrologii* 88
- *Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu* 89
- *Časná detekce CKD s využitím eGFR: pochybnosti a rizika.....* 91
- *Etnické rozdíly ve vylučování draslíku močí* 92
- *Rejstřík věcný.....* 94
- *Rejstřík jmenný.....* 95



www.nefrol.cz

Vydávají:
Česká nefrologická společnost a Česká transplantční společnost
Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.




Česká
Transplantační
společnost
www.transplant.cz

Perspektivy: Hepcidin, anémie chronických chorob a rezistence na erythropoetin

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Anémie chronických chorob

Anémií chronických chorob se často komplikují chronické infekce, autoimunitní onemocnění (např. revmatoidní artritida, nespecifické střevní záněty, systémový lupus erythematosus a vaskulitidy), hematologické i solidní nádory nebo chronická rejeckce transplantovaných orgánů. Také chronické onemocnění ledvin bývá často provázeno zánětem (tzv. syndrom MIA – malnutrice, zánět, ateroskleróza) a renální anémie způsobená deficitem erythropoetinu se může kombinovat se současně přítomnou anémií chronických chorob.

Anémie chronických chorob (ACD) je normocytární normochromní anémie, kterou je třeba v praxi odlišit zejména od (obvykle mikrocytární a hypochromní) sideropenické posthemoragické anémie (SA) z nedostatku železa v důsledku krevních ztrát. V praxi se také poměrně často vyskytuje i kombinace obou typů anémie (viz tab. 1). K odlišení sideropenické anémie a anémie chronických chorob přispívá nejvíce stanovení hodnot sérového feritinu, sérového solubilního receptoru pro transferin a jejich vzájemný poměr.

Rezistence na erythropoetin

V patogenezi anémie chronických chorob hrají rozhodující roli tři faktory: 1) snížená tvorba erythropoetinu, 2) snížená odpověď na erythropoetin a 3) porucha metabolismu železa.

U pacientů s chronickým selháním ledvin je nepochybně rozhodujícím faktorem anémie snížená renální produkce erythropoetinu. Vzhledem k častému výskytu chronického zánětu (nebo alespoň mikrozánětu s elevací CRP) přispívá ale poměrně často (ve 23–50 %; Weiss, 2005) k těžké anémii vedle čistě renální anémie i anémie chronických chorob (diabetické komplikace, infekce shuntu, katérová sepe, bioinkompatibilita membrán, dialyzát).

Zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů (IL-1, TNF α , IL-6, interferonu- γ , ale i IL-4 a IL-13) se tradičně pokládá za hlavní mediátor jak snížené erytropoézy, tak snížené odpovědi na erythropoetin (Macdougall, 2002; Cooper et al., 2003). Uremičtí pacienti mají ve srovnání s kontrolami s normální renální funkcí snížené počty erytroidních kolonií (colony forming units-erythroid, CFU-E), počet erytroidních kolonií je dále významně snížen u uremických pacientů s klinickými a laboratorními známkami zánětu (Macdougall, 2002). Interferon- γ , IL-1 i TNF α snižují expresi erythropoetinu na CFU-E, inhibují proliferaci a diferenciaci CFU-E i BFU-E (burst forming unit-erythroid) a indukují jejich apoptózu.

Pacienti se sníženou odpovědí (rezistencí) na erythropoetin mají ve srovnání s erythropoetin-senzitivními pacienty významně kratší

dožití (Macdougall, 2002). Důvodem mohou být jak komplikace vedoucí k aktivaci prozánětlivých cytokinů (viz výše, pacienti s rezistencí na erythropoetin mají vyšší CRP – Macdougall, 2002), tak i současné podávání vyšších dávek parenterálního železa, které může stimulovat mechanismy oxidačního stresu.

Nedávná analýza faktorů, které ovlivňují rezistenci na erythropoetin (López-Gómez et al., 2008), na velkém souboru 1 710 pacientů potvrdila, že rezistence na erythropoetin významně ovlivňuje dožití pacientů zřejmě i v souvislosti s vyšším zastoupením komorbidit (kardiovaskulárních komplikací, infekcí i tumorů). Význam chronického zánětu byl demonstrován např. negativní korelací mezi indexem rezistence na erythropoetin (poměr týdenní dávky erythropoetinu a koncentrace hemoglobinu) se sérovým albuminem nebo vyšším indexem rezistence na erythropoetin u pacientů s permanentním katétretem ve srovnání s pacienty s nativní fistulí. Zatímco index rezistence na erythropoetin negativně koreloval se saturací transferinu, korelaci mezi indexem rezistence na erythropoetin a sérovým feritinem nebylo možno prokázat. Zvýšené sérové koncentrace feritinu tedy nejsou dobrým ukazatelem rezistence na erythropoetin.

Důležitým faktorem v patogenezi anémie chronických chorob je omezená dostupnost železa pro erytropoézu, které je hůře absorbováno z trávicího traktu a zvýšeně deponováno ve vazbě na feritin v jaterních buňkách a makrofágích. Prozánětlivé cytokiny (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF α) stimulují transkripci feritinu a snižují expresi ferroportinu, transportního proteinu, který je nezbytný pro uvolnění železa z enterocytů a makrofágů.

Hepcidin, hormon regulující metabolismus železa

Rozhodující roli v regulaci metabolismu železa hraje ale nedávno (v roce 2000, Krause et al., 2000; Park et al., 2001) objevený hormon hepcidin (Ganz et al., 2006; Kemna et al., 2008; Swinkels et al., 2008). Lidé a ostatní savci nemají žádný účinný mechanismus, jak se zbavit nadbytečného železa, regulace zásob železa je uskutečňována na úrovni regulace jeho střevní absorpce. Nedojde-li při zvyšujících se zásobách železa k výraznému omezení jeho další střevní absorpce (jak je tomu u hereditární hemochromatózy), dochází ke kumulaci železa v játrech a řadě dalších orgánů.

Hepcidin je 25-aminokyselinový peptid, produkován zejména hepatocyty. Zvýšený příjem železa v dietě (ale i parenterální podání železa) indukuje zvýšenou syntézu hepcidinu v játrech. Molekulární detaily aktivace hepcidinu železem nejsou zcela jasné, určitou roli zřejmě hraje receptor pro transferin 2, receptor pro BMP (bone morphogenetic protein) a rovněž nedávno indentifikovaný protein hemojuvelin. Kongenitální deficit hepcidinu nebo hemojuvelinu vede k hemochromatóze. Vlastním senzorem deficitu železa je zřejmě serinová proteáza matriptáza-2 (TMPRSS6 – Du et al., 2008), která inhibuje produkci hepcidinu prostřednictvím degradace hemojuvelinu (Silvestri et al., 2008).

Hepcidin blokuje uvolňování železa z enterocytů (a tím zastavuje jeho střevní absorpci) i z makrofágů tím, že se váže na ferroportin a indukuje jeho internalizaci a degradaci v lysosomech.

Produkce hepcidinu ale není vázána jen na stav zásob železa. Jaterní syntéza hepcidinu je inhibována u pacientů s anémií a hypoxií, mobilizace železa z trávicího traktu a makrofágů je nezbytná

Tab. 1 Diferenciální diagnostika anémie chronických chorob a sideropenické anémie pomocí sérových koncentrací vybraných parametrů

Parametr	ACD	SA	Kombinace
Železo	↓	↓	↓
Transferin	↓ - N	↑	↓
Saturace transferinu	↓	↓	↓
Feritin	N - ↑	↓	↓ - N
Solubilní receptor pro transferin (sTfR)	N	↑	N - ↑
Poměr sTfR/log feritin	nízký (<1)	vysoký (>2)	vysoký (>2)
Prozánětlivé cytokiny	↑	N	↑

pro aktivaci erytropoézy a dostatečnou účinnost erythropoetinu. Naopak zánět, např. prostřednictvím IL-6, stimuluje jaterní syntézu hepcidinu. Anémie chronických chorob je tak spojena s dlouhodobou stimulací produkce hepcidinu, který inhibuje střevní absorpci železa a uvolňování železa z makrofágů, a významně tak přispívá k rezistenci na erythropoetin.

Sérové koncentrace hepcidinu u pacientů s renální anémií a anémií chronických chorob

Stanovení hepcidinu by významně přispělo k diagnostice anémie chronických chorob a (i u pacientů s chronickým selháním ledvin) k zjištění příčin rezistence na erythropoetin. Hepcidin reaguje např. na zvýšený příjem železa v dietě mnohem rychleji než feritin, informuje nás tedy o krátkodobé regulaci metabolismu železa. Měření hepcidinu ale není (vzhledem k velikosti molekuly a malým rozdílům mezi hepcidinem u různých savčích druhů) snadné.

Pacienti s chronickou renální insuficiencí mají zvýšený sérový prohepcidin (prekursor hepcidinu), ještě vyšší koncentrace prohepcidinu byly nalezeny u dialyzovaných pacientů s chronickým selháním ledvin a po transplantaci ledvin (Malyszko et al., 2006). Koncentrace prohepcidinu ale zřejmě koreluje s koncentracemi hepcidinu jen velmi volně a měření prohepcidinu se pro klinickou praxi nedoporučuje.

Vlastní hepcidin lze v současné době spolehlivě měřit pouze pomocí hmotnostní spektrometrie (Swinkles et al., 2008). Pomocí této metody bylo možno prokázat korelaci mezi hepcidinem a feritinem. Podání lipopolysacharidu stimulovalo vzestup sérových koncentrací i močové exkrece hepcidinu, pacienti se sideropenickou anémií měly hodnoty hepcidinu ve srovnání s kontrolami sníženy.

Velmi nedávno byla prezentována první úspěšná imunoanalýza hepcidinu (Ganz et al., 2008; Brugnara, 2008). Pomocí této eseye bylo možno prokázat zvýšené sérové koncentrace hepcidinu u pacientů se zvýšeným CRP, mnohočetným myelomem a chronickým selháním ledvin, naopak u pacientů se sideropenickou anémií byly koncentrace hepcidinu na hranici detekce.

Je tedy zřejmé, že dosavadní informace o koncentracích hepcidinu u pacientů s chronickými zánětlivými onemocněními a s chronickým selháním ledvin jsou z metodických důvodů velmi omezené.

Širší dostupnost imunoeseje (ELISA) by výrazně usnadnila možnost zařadit vyšetření hepcidinu do panelu metod, které by-

chom mohli mít k dispozici i u našich pacientů s chronickým selháním ledvin s (předpokládanou nebo prokázanou) rezistencí na erythropoetin.

Opakované vyšetření hepcidinu by mohlo odlišit pacienty s akutní elevací hepcidinu v důsledku akutního zánětlivého onemocnění od pacientů s chronickým zánětlivým onemocněním. Sérová koncentrace hepcidinu by se podobně jako CRP mohla stát také jedním z prediktorů prognózy dialyzovaných pacientů. Je také možné, že v budoucnu by u pacientů s dlouhodobě vyššími sérovými koncentracemi hepcidinu mohly být cílové hodnoty hemoglobinu definovány odlišně od pacientů s normálním koncentrací hepcidinu. Na odpovědi na tyto zajímavé a pro naše pacienty důležité otázky si ale budeme muset ještě několi měsíců, event. i let počkat.

Literatura

- Brugnara C. An immunoassay for human serum hepcidin at last. *Ganz klar?* *Blood* 2008;112:3922–3923.
- Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, et al. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1776–1784.
- Du X, She E, Gelbart T, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science* 2008;320:1088–1092.
- Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med* 2005;352:1741–1744.
- Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;29–35.
- Ganz T, Olbina G, Girelli D, et al. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008;112:4292–4297.
- Kenna EH, Tjalsma H, Willems HL, et al. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Hematologica* 2008;93:90–97.
- Krause A, Neitz S, Magert HJ, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000;480:147–150.
- López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int* 2008;74(Suppl 111):S75–S81.
- Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and proinflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl II):39–43.
- Macdougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):48–52.
- Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, et al. Hepcidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol* 2006;81:832–837.
- Park CH, Valone EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806–7810.
- Silvestri L, Pagani A, Nai A, et al. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvellin. *Cell Metab* 2008;8:502–511.
- Swinkles DW, Wetzels JFM. Hepcidin: a new tool in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2450–2453.
- Swinkles DW, Girelli D, Laarakkers C, et al. Advances in quantitative hepcidin measurements by time-of-flight mass spectrometry. *PLoS ONE* 2008;3(7):e2706.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;73:1340–1342.

Aktivace regulačních T lymfocytů hraje důležitou roli v navození remise idiopatického nefrotického syndromu

Le Berre L, Bruneau S, Naulet J, et al. Induction of T regulatory cells attenuates idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009, doi:10.1681/ASN.2007111244.

Patogeneze idiopatického nefrotického syndromu (INS), nefrotického syndromu s minimálními změnami glomerulů (MCD) a fokálně segmentální glomerulosklerózy (FSGS) zůstává stále neobjasněna. Experimentální modely připomínající klinicky minimální změny glomerulů či FSGS (např. puromycinová či adriamycinová nefropatie u laboratorních potkanů) mají nepochybně patogenezi odlišnou od lidského onemocnění. Zatímco v animál-

ních modelech jde nejčastěji o toxické poškození podocytů, u lidského INS byla už před více než 30 lety postulována imunitní patogenese (Shaloub, 1974), pro kterou u části pacientů nepřímě svědčí i příznivý účinek kortikosteroidů a cyklosporinu.

Autoři komentované práce studovali animální model spontánně se vyvíjejícího INS u potkanů kmene Buffalo/Mna. U těchto potkanů se vyvíjí zhruba ve třech měsících věku albuminurie, edémy a hyperlipidémie, mezi 4.–6. měsícem lze prokázat v glomerulech léze charakteru FSGS (Le Berre et al., 2002). Pro etiologickou roli extrarenálního cirkulujícího faktoru svědčí vznik nefrotického syndromu v normální ledvině transplantované potkanům Buffalo/Mna, a naopak remise nefrotického syndromu, pokud je ledvina potkanů Buffalo/Mna transplantována normálním potkanům. Autoři již v minulosti v tomto modelu prokázali roli makrofágů a Th2 lymfocytů (Le Berre et al., 2005). V komentované práci studovali vliv různých imunosupresiv na proteinurii a histologické změny v ledvinách potkanů kmene Buffalo/Mna.

Potkani kmene Buffalo/Mna s proteinurií byli ve věku šest měsíců rozděleni do skupin po pěti a v jednotlivých skupinách léčeni methylprednisolonem, cyklosporinem, mitoxantronem, PDTC a derivátem deoxyspergualinu LF15-0195 a v kontrolní skupině jeho inaktivním izomerem. Měsíční léčba kortikosteroidy redukovala proteinurii o 51 %, cyklosporinem o 64 % a kombinací kortikosteroidů a cyklosporinu o 68 %; proteinurie však ani v jedné skupině nebyla normalizována. Pouze LF15-0195 (ale nikoli jeho imunosupresivně inaktivní izomer) v preventivním režimu zabránil rozvoji nefrotického režimu a u potkanů s plně rozvinutým nefrotickým syndromem navodil kompletní remisi nefrotického syndromu u potkanů Buffalo/Mna a zabránil rekurenci nefrotického syndromu u těchto potkanů, jimž byla transplantována ledvina od normálních potkanů. Léčba LF15-0195 výsoce významně zmírnila i rozvoj histologických změn (fokálně segmentální glomerulosklerózy) a u léčených pacientů vymizela i fúze pedicel podocyty. U transplantované ledviny byl tento efekt méně vyjádřen. LF15-0195 neměl žádný antiproteinurický účinek v neimunologicky podmíněných modelech proteinurické nefropatie (5/6 nefrektomie, puromycinová nefropatie).

LF15-0195 výrazně snížil u proteinurických Buffalo/Mna potkanů infiltraci ledvin makrofágy a T lymfocyty. Antiproteinurický účinek LF15-0195 nebyl zprostředkován inhibicí transkripčního faktoru NFκB. Inhibitor NFκB pyrrolidindithiokarbamat amonium (PDTC) neměl žádný antiproteinurický účinek. LF15-0195 zvýšil významně zastoupení regulačních T lymfocytů (CD4+ CD25+) a také transkripci některých molekul důležitých pro funkci regulačních T lymfocytů (GITR, CTLA4, IDO, iNOS) ve slezině.

Přenos regulačních T lymfocytů (CD4+ CD25+) od zvířat léčených LF15-0195 zvířatům neléčeným vedl k (nesignifikantnímu) poklesu proteinurie. Rozdíl v proteinurii mezi potkany Buffalo/Mna, kteří dostali regulační T lymfocyty od potkanů léčených LF15-0195, a potkany, kteří dostali regulační T lymfocyty od zvířat LF15-0195 neléčených, byl ale 14 dní a 21 dní po přenosu statisticky významný.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentované studii tedy v modelu idiopatického nefrotického syndromu u potkanů Buffalo/Mna, který významně připomíná lidskou primární fokálně segmentální glomerulosklerózu, navodil kompletní remisi proteinurie a zmírnění histologických změn pouze stabilní derivát deoxyspergualinu LF15-0195, pravděpodobně aktivací regulačních T lymfocytů.

Deoxyspergualin (DSG) je účinné imunosupresivum, které blokuje diferenciaci T i B lymfocytů a aktivaci makrofágů ne zcela jasnými mechanismy, mezi něž může patřit inhibice transkripčního faktoru NFκB, buněčného cyklu, zpracování antigenu a vazba proteinu tepelného šoku (HSP-70). DSG byl úspěšně použit v imunosupresi po orgánové transplantaci, ale také např. v léčbě Wegenerovy granulomatózy. LF15-0195 je stabilní derivát DSG, zkoušený rovněž v animálních modelech orgánových transplantací a autoimunitních chorob.

V komentované studii nebyl antiproteinurický účinek zprostředkován inhibicí NFκB, určitou roli mohla hrát menší infiltrace ledvin makrofágy a T lymfocyty a snížená transkripce některých cytokinů. Rozhodujícím faktorem ale pravděpodobně byla aktivace regulačních T lymfocytů, jak o tom svědčí mj. i antiproteinurický účinek transferu regulačních T lymfocytů od potkanů léčených LF15-0195 potkanům LF15-0195 neléčeným. Mechanismus účinku regulačních T lymfocytů u idiopatického nefrotického syndromu není jasný, ale může být zpro-

středkován jak sníženou infiltrací ledvin, tak inhibicí T lymfocytů a makrofágů.

V nedávno publikované studii (Sellier-Leclerc et al., 2007) indukovali francouzští autoři nefrotický syndrom s fúzí pedicel podocyty u imunokompromitovaných myší transferem CD34+ kmenových buněk (které jsou schopny diferenciaci do T i B lymfocytů, i do myeloidních buněk) od pacientů s idiopatickým nefrotickým syndromem.

Tato i komentovaná studie ukazuje na význam lymfocytů v patogenezi idiopatického nefrotického syndromu (Kausman et al., 2007). Lze předpokládat, že další studie přinesou přesnější pochopení patogeneze idiopatického nefrotického syndromu a povedou k identifikaci lymfocytární subpopulace odpovědné za produkci předpokládaného „permeabilitního faktoru“, event. přímo interagující s podocyty. Lepší pochopení mechanismů poškození podocyty u idiopatického nefrotického syndromu by mohlo umožnit studium účinku léků na „patogenní“ subpopulaci T lymfocytů, např. studium léčiv interferujících s regulačními T lymfocyty.

Literatura

Kausman JY, Kitching R. A new approach to idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2619–2622.

Le Berre L, Godfrin Y, Gunther E, et al. Extrarenal effects on the pathogenesis and relapse of idiopathic nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. *J Clin Invest* 2002;109:491–498.

Le Berre L, Herve C, Buzelin F, et al. Renal macrophage activation and Th2 polarization precedes the development of nephrotic syndrome in Buffalo/Mna rats. *Kidney Int* 2005;68:2079–2090.

Sellier-Leclerc A-L, Duval A, Riveron S, et al. A humanized mouse model of idiopathic nephrotic syndrome suggests a pathogenic role for immature cells. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2732–2739.

Shaloub RJ. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* 1974;2:556–560.

Rituximab po transplantaci ledviny

Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvaterra O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2607–2617.

Akutní rejekce je komplexní proces poškození štěpů způsobený infiltrujícími T a B lymfocyty, makrofágy, NK buňkami a eosinofily příjemce. Předpokládá se, že B lymfocyty infiltrující štěp slouží jako antigen prezentující buňky, které regulují funkci dendritických buněk a poskytují kostimulační signál pro rejekci řízenou T lymfocyty. Současné studie prokázaly, že 20–50 % všech akutních rejekcí je spojeno s přítomností shluků B lymfocytů v rejekčním infiltrátu. Tato subpopulace B lymfocytů přitom není cílem současné imunosupresivní terapie. Dosud provedené pilotní studie použily rituximab, anti-CD20, pro léčbu protilátkami zprostředkované rejekce nebo pro léčbu steroid-rezistentních rejekcí u nemocných po transplantaci ledviny mezi dvojicí dárce-příjemce inkompatibilních v systému krevních skupin AB0, případně jako předléčbu při plánované inkompatibilní transplantaci. Více se ale rituximab používá jako indukční léčba u nemocných s vysokou frekvencí antileukocytárních protilátek v riziku rejekce. Dosud nebyla provedena prospektivní randomizovaná studie s rituximabem pro léčbu akutní rejekce. Tato studie u pediatrické populace nemocných po transplantaci ledviny měla za cíl sledovat bezpečnost, účinnost a farmakodynamický profil rituximabu pro léčbu akutní rejekce s infiltráty lymfocytů B.

Rituximab byl podáván v intravenózní infuzi v dávce 375 mg/m² čtyřikrát v týdenních intervalech. Do studie bylo zařazeno 20 nemocných (věk 2–23 let) s biopsicky ověřenou akutní rejekcí s jed-

ním nebo více klusterem B lymfocytů v biopsii. Nemocní byli randomizováni 1 : 1 k léčbě rituximabem nebo ke standardní léčbě pulsy steroidů/thymoglobulinem podle histologického nálezu. Všechny rejekce byly ověřeny biopsií, protokolární biopsie byly prováděny v prvním a v šestém měsíci. Všechny biopsie byly hodnoceny jedním patologem a pro potřeby studie bylo hodnoceno skórování CADI, Banffská klasifikace byla použita pro základní vyšetření. Imunohistochemicky byla prokázána přítomnost CD20, CD19, C4d a SV40 pozitivních buněk. Autoři vyšetřovali rovněž přítomnost protilátek proti chimérickým protilátkám a sledovali subpopulace lymfocytů.

Od roku 2004 do roku 2006 byla akutní rejekce nalezena v 55 biopsiích a u 20 z nich byla potvrzena přítomnost infiltrátů CD20+ lymfocytů. Tito nemocní byli randomizováni a zúčastnili se studie. Všichni nemocní byli léčeni čtyřmi dávkami rituximabu bez vážných nežádoucích účinků. Při první dávce měli dva nemocní hypotenzi a dušnost. Přežití nemocných bylo 100 % v obou skupinách. Thymoglobulin pro léčbu rejekce dostali čtyři nemocní ve skupině s rituximabem a tři nemocní ve skupině, kde byla původně rejekce léčena steroidy. Humorální rejekce se vyskytla častěji ve skupině léčené rituximabem (6krát) než v kontrolní skupině (dvakrát). V měsíční a v šestiměsíční protokolární biopsii byl histologický nález vyjádřený Banffským skóre výrazně zlepšen ve skupině léčené rituximabem než v kontrolní skupině (3,3→1,4 oproti 2,4→1,6 a 0,4 oproti 1,6). U tří nemocných v kontrolní skupině se v protokolárních biopsiích objevila pozitivita C4d barvení, ve skupině léčené rituximabem toto pozorováno nebylo. U devíti z 10 nemocných léčených rituximabem došlo k poklesu CD20+ pozitivního infiltrátu v protokolárních biopsiích. Funkce štěpu byla lepší ve skupině léčené rituximabem ($p = 0,02$). Selhání štěpu bylo pozorováno u dvou nemocných z každé skupiny (průměrně po devíti měsících od rejekce). Autoři zjistili, že počet periferních B lymfocytů (CD19+) v kontrolní skupině neklesl ani při užití thymoglobulinu, ale ve skupině léčené rituximabem byl pokles dlouhodobý až do 12 měsíců po léčbě. U dvou nemocných v léčené skupině bylo pozorováno snížení koncentrací imunoglobulinu IgG, v léčené skupině došlo k poklesu koncentrací IgM, největší pokles byl pozorován u nemocných, kteří současně dostali i thymoglobulin. U jednoho nemocného s hlubokým poklesem koncentrací IgG a IgM se objevily závažné ulcerace v dutině ústní, které reagovaly na podání intravenózních imunoglobulinů (0,4 g/kg). Je zajímavé, že mezi skupinami nebyly pozorovány rozdíly ve výskytu virových infekcí (CMV, EBV, BK ověřené PCR) ani bakteriálních komplikací.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Rituximab je chimérická myši/lidská monoklonální protilátka proti antigenu CD20, který je obsažen na B lymfocytech. Je indikován pro léčbu v hematologii, především pro léčbu lymfomů. Indukuje depleci (zánik) B lymfocytů v periferní krvi. V současnosti jsme svědky velkého zájmu o léčbu tímto preparátem mimo jeho schválené indikace v oblasti autoimunitních onemocnění a v nefrologii pro léčbu refrakterních glomerulonefritid. Po orgánových transplantacích se rituximab používá při indukční léčbě před transplantací přes pozitivní cross-match (při přítomnosti preformovaných protilátek proti antigenům dárce) nebo pro terapii humorální rejekce refrakterní k léčbě (Dragun, 2007). V současnosti probíhá několik studií řízených investigátory (nikoli firmami), které sledují použitelnost rituximabu jako indukčního léku v profylaxi rejekce.

V této komentované studii se autoři rozhodli použít rituximab pro léčbu rejekcí s přítomnými infiltráty CD20 pozitivních buněk. V předchozích, již publikovaných studiích byla právě přítomnost infiltrátů pro klidové a aktivované B lymfocyty (mají na svém povrchu CD19 a CD20 antigeny) považována za riziko pro rychlou ztrátu štěpu. Význam těchto infiltrátů zůstává nejasný, protože není typický pro akutní rejekci zprostředkovanou protilátkami. B lymfocyty mohou sloužit jako antigen prezentující buňky, ale aktivované B lymfocyty se mohou dále vyvíjet v plasmatické buňky tvořící protilátky (Bagnasco, 2007). V poslední době ale některé experimentální práce ukazují, že přítomnost B lymfocytů může naopak být i výhodou pro dlouhodobou funkci štěpu. Každopádně je role infiltrátu B lymfocytů při rejekci nejasná.

U dětí je při rejekci až 50 % infiltrátu na rozdíl od dospělých tvořeno B lymfocyty. Možná proto byla provedena tato prospektivní randomizovaná studie. Počet zařazených pacientů byl ale velmi malý, takže lze spíše říci, že šlo o studii fáze I klinického zkoušení. Jako jistě matoucí faktor, který ovlivnil výsledky, bylo neřízené použití thymoglobulinu. I když výsledky studie favorizují použití rituximabu (lepší renální funkce, zlepšení histologického nálezu), je tato studie spíše základem pro další randomizované studie fáze II klinického zkoušení.

Literatura

Bagnasco SM, Tsai W, Rahman MH, et al. CD20-positive infiltrates in renal allograft biopsies with acute cellular rejection are not associated with worse graft survival. *Am J Transplant* 2007;7:1968–1973.

Dragun D, Rudolph B. Novelities in diagnostics and therapy of antibody mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 8):viii50–viii53.

C1q nefropatie – co o ní víme?

Vizjak A, Ferluga D, Rožič M, Hvala A, Lindin J, Levart TK, Jurčič V, Jennette JC. Pathology, clinical presentation and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2237–2244.

C1q nefropatii (C1qN) poprvé popsali Jennett a Hipp v roce 1985. Byla definována jako nefropatie s nápadnými dominujícími depozity C1q složky komplementu u nemocných, kteří nesplňovali kritéria pro systémový lupus erythematosus (LE). Od tohoto onemocnění se musí pečlivě odlišit také membranoproliferativní GN 1. typu, kde se depozita C1q též často vyskytují. Prevalence výskytu C1qN mezi biopsickými centry velmi kolísá (0,2–16 %), nepochybně častější je ale výskyt v dětském a adolescentním věku. Nejčastěji se C1qN manifestuje jako steroid-rezistentní nefrotický syndrom (NS) či asymptomatická proteinurie. Světelná mikroskopie vykazuje velmi různorodou škálu postižení, od normálního nálezu, přes rysy fokálně sklerotizující léze, až k proliferativní formě glomerulonefritidy. Klinická manifestace onemocnění do určité míry předvídá odpověď na imunosupresivní terapii. Nefrotický syndrom většinou velmi špatně odpovídá na léčbu, zatímco malé močové nálezy bývají spojeny s dobrou renální prognózou (Markowitz et al., 2003; Fukuma et al., 2006).

V komentovaném článku si skupina autorů ze slovinské Ljubljane dala za cíl vyhodnotit patologické nálezy u 72 nemocných s C1qN a posoudit vztah histologických změn s klinicko-laboratorními nálezy. Věkové rozložení bylo od 2 do 66 let, mužů bylo 68,1 %. Prevalence tohoto onemocnění byla 1,9 % mezi všemi renálními biopsiemi, které na tomto pracovišti byly provedeny v letech 1985–2005.

Pro imunofluorescenční (IF) vyšetření byla dominantní pozitivita C1q, která byla přítomna ve střední až silné intenzitě ve všech

případech. U 22 (30,6 %) pacientů byla zaznamenána současná pozitivita dalších složek komplementu (C3) a imunoglobulinů (full house), což bylo asociováno především s proliferativními formami nefritidy. U 66 % nemocných se kromě C1q vyskytovala i středně silná depozice IgG; současná depozita IgM a C3 byla také častá, ale převážně velmi slabé intenzity. Většina depozit C1q měla granulární strukturu a globální distribuci především v mesangiu, méně často pak byla lokalizována ve stěně kapilár či perihilózně.

Podle změn ve světelné mikroskopii (SM) byli nemocní s C1qN rozděleni do skupin s normálním nálezem, FSGS, proliferativní GN a ostatní. Ve skupině s normálním nálezem bylo 17 pacientů s NS, šest s asymptomatickou hematurií a/nebo proteinurií, jeden s akutním renálním selháním, jeden s chronickým renálním selháním a dva případy byly zachyceny jako biopsie dárce před transplantací ledviny (s negativním močovým nálezem!). Ve skupině s FSGS (občasné doprovázené mírnou mesangiózní proliferací) se všech 11 nemocných prezentovalo nefrotickým syndromem. Skupina proliferativních GN zahrnovala 20 nemocných s variabilní klinickou manifestací, většinou šlo o nějakou formu chronického onemocnění ledvin s různými močovými nálezy. Histologicky zde kromě mesangiózní hypercelularity byly často zachyceny také srpky a endokapilární proliferace. U dvou nemocných v této skupině se dokonce vyskytla i vaskulitida malých tepen a tubulitida. U zbývajících 14 nemocných s ostatními histologickými změnami byla zaznamenána TIN (n = 6), hypertenzní nefroskleróza (n = 2), syndrom tenkých bazálních membrán (n = 3), cystické změny či známky hantavirové nefropatie. Celkem 37,5 % nemocných prodělalo nějaké infekční onemocnění v časovém horizontu 2–6 týdnů před objevením se C1qN.

Elektronová mikroskopie (ELMI) byla provedena u 53 pacientů a potvrdila u většiny nemocných (90,6 %) depozita amorfních hmot především v mesangiu a u části z nich i ve stěně kapilár. Extenzivní fúze pedicel podocytů (ve > 50 % glomerulů) a kondenzace cytoskeletu podocytů byla asociována s přítomností NS, zatímco pouze segmentální výskyt těchto změn byl spojován s klinickým nálezem ne-nefrotické proteinurie či malé hematurie (p = 0,0005).

Celkem 53 nemocných bylo dlouhodoběji sledováno (průměrně 5,3 roku; 4 měsíce až 21 let). U jednoho z dárců ledviny s normální SM byla po 15 letech sledování normální renální funkce. Většina nemocných s normálním nálezem v SM a s hematurií nebo ne-nefrotickou proteinurií měla po celou dobu sledování normální či stabilní renální funkci i bez imunosupresivní terapie. Kompletní remise po imunosupresivní léčbě (většinou jen KS) dosáhlo 76,9 % nemocných s NS a normálním nálezem ve SM, zatímco stejná odpověď byla zaznamenána jen u 33,3 % nemocných s FSGS ve SM a současně s NS. V této skupině došlo navzdory kombinované imunosupresivní terapii (KS + cyklofosfamid/cyklosporin A/mykofenolát mofetil/tacrolimus) u 33,3 % nemocných k selhání ledvin (2,5–9 let po stanovení diagnózy). Ostatní histologické změny (vyjma FSGS) byly spojeny s poměrně příznivou renální prognózou i bez imunosupresivní terapie.

Závěrem tedy lze konstatovat, že C1qN je onemocnění s dominantní IF depozicí C1q a může být asociováno s celou škálou histologických změn ve SM, z nichž především léze charakteru FSGS má nepříznivou prognózu (dle očekávání).

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

C1q je první složkou, která se aktivuje při klasické cestě aktivace komplementu. Spolu s C1r a C1s formuje dohromady komplex C1. C1q je glykoprotein patřící do skupiny kolektinů a jeho molekulová

hmotnost je kolem 410–462 kDa. Hlavní úlohou C1q je odstraňovat z organismu imunitní komplexy a materiál, který podlehl apoptóze (Potluková a Králíková, 2008). Pokud tento „očisťovací“ proces selže, může dojít ke vzniku autoimunitního onemocnění, např. SLE.

Prevalence C1qN se v různých publikacích liší, od 0,2–2,5 % do 16,5 % v souborech pediatrických nemocných s NS. Rozdíly mezi jednotlivými studii mohou být dány rozdílným přístupem v indikacích RB u pediatrických nemocných, ale i u dospělých nemocných s malými močovými nálezy. Odlišný přístup lze nalézt nejen mezi zeměmi, ale i mezi pracovišti. V dané práci byli všichni nemocní bělošského původu, na rozdíl od prací jiných autorů, kteří zaznamenali velký výskyt C1qN u černochů (až 82% podíl v některých souborech; Markowitz et al., 2003), což je dáno etnickým složením populace ve Slovinsku.

U části nemocných s C1qN se kromě depozit C1q vyskytují středně až silně pozitivní depozita i dalších složek komplementu či imunoglobulinů. Ve SM jsou tyto léze většinou spojeny s proliferativními formami GN a tyto nemocné je v průběhu dlouhodobého sledování nezbytně opakovaně vyšetřovat na možný výskyt SLE. V komentované práci nebyl u této podskupiny pacientů během sledování (v průměru 5,1 let) žádný výskyt SLE zaznamenán.

Někteří autoři částečně zpochybňují existenci C1qN jako samostatné nosologické jednotky a přiřazují ji spíše do širší variety MCN či FSGS (Markowitz et al., 2003). Proti tomuto názoru ale stojí fakt, že u nemocných s C1qN bylo ve SM zaznamenáno celé spektrum dalších změn (srpky, vaskulitida, tubulitida), které nejsou typické ani pro jednu výše zmíněnou jednotku.

Podle názoru jiných se C1qN spíše podobá IgA nefropatii (a to jak histologickým spektrem změn, tak klinickým průběhem), u které je místo IgA depozit dominantní depozice C1q (Emancipator, 1996). Nejasné zůstává, jakou roli hrají depozita C1q v patogenetice vzniku onemocnění. Tím, že byla tato depozita nalezena i v ledvinách „zdravých“ jedinců, kteří byli dárce ledviny pro transplantaci, se zdá, že jejich přítomnost v renálním parenchymu nemusí být nutně spojena s negativní prognózou nemocných. Co ale nepochybně ovlivňuje renální prognózu nemocných, jsou histologické změny ve SM, kde především změny charakteru FSGS predikují horší odpověď na léčbu a rychlejší úbytek renální funkce.

Podobné výsledky s léčbou steroidy jako v komentované práci zaznamenali i jiní autoři (Robert et al., 2008). V této studii byla kompletní remise po léčbě steroidy zaznamenána v 54,5 % případů. U steroid-rezistentních či dependentních nemocných pak podávali kombinaci s mykofenolát mofetilem či tacrolimem, při které všichni nemocní odpověděli buď kompletní, či parciální remisí. Problémem byla ale vysoká incidence relapsů po vysazení léčby (kolem 30 %). Podobné zkušenosti s frekvencí relapsů měli i japonští autoři, kteří zaznamenali časné relapsy (do tří měsíců od skončení léčby) u 13 z 25 nemocných, kteří měli C1qN s NS (Hisano et al., 2008). K renálnímu selhání došlo v tomto souboru nemocných také jen u pacientů s FSGS, a to v průběhu 8–15 let od stanovení diagnózy. Na druhou stranu zde byly pozorovány i spontánní remise onemocnění a u tří z osmi nemocných depozita v opakované RB dokonce vymizela. U nemocných s C1qN rezistentních na kombinovanou terapii se objevují i kasuistická sdělení o podávání rituximabu (anti-CD20 protilátka), který by mohl vést k omezení potřeby podávat dlouhodoběji vyšší dávky kombinované imunosupresivní terapie (Bitzan et al., 2008). Účinek léčby byl ale jen parciální a přechodný, jelikož v opakované biopsii se ukázalo, že došlo k vymizení intersticiálního infiltrátu způsobeného B lymfocyty, ale infiltrát T lymfocytů zde zůstal a potencoval TIN postižení, které nakonec hraje klíčovou roli v progresi renálního postižení.

Literatura

- Bitzan M, Ouahed JD, Krishnamoorthy P, Bernard C. Rituximab treatment of collapsing C1q glomerulopathy: clinical and histopathological evolution. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1355–1361.
- Emancipator SN. Benign essential hematuria, IgA nephropathy and Alport syndrome. In: Silva FG, D'Agati VD, Nadasy T (eds). *Renal biopsy interpretation*. New York: Churchill Livingstone, 1996;147–180.
- Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, et al. Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *J Kidney Dis* 2006;47:412–418.
- Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y, et al. Clinicopathologic correlation and outcome of C1q nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1637–1643.
- Jennette JC, Hippi CG. C1q nephropathy: a distinct entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985;6:103–110.
- Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB, et al. C1q nephropathy: A variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003;64:1232–1240.
- Potluková E, Králíková P. Complement component C1q and anti-C1q antibodies in theory and in clinical practice. *Scand J Immunol* 2008;67:423–430.
- Roberti I, Baqi N, Vyas S, Kim DU. A single-center study of C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2008; v tisku.

Použití hemodialýzy a hemoperfuze u otrav

Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Int* 2008;74:1327–1334.

Extrakorporální eliminační metody, jako hemodialýza (HD), hemoperfuze přes aktivní uhlí (HP) a v menší míře peritoneální dialýza (PD), se účinně uplatňují při odstraňování některých toxinů. V minulosti byly tyto metody doporučovány pro léčbu závažného předávkování u vybraného počtu toxinů, zahrnujících salicyláty, lithium, etylenglykol, methanol a teofylin. V posledních letech se indikace pro použití extrakorporálních metod změnila s tím, jak byly zavedeny některé nové léky, a naopak jiné se staly obsoletními. Indikace pro použití eliminačních metod při odstranění toxinů byly rovněž významně ovlivněny dalšími faktory: výrazným vzestupem kvality podpůrné péče, změnami v dekontaminačních gastrointestinálních taktikách a zavedením účinných antidot, např. fomezopilu. Americká asociace středisek pro kontrolu otrav zavedla národní databázový systém, který shromažďuje údaje o toxických látkách, s nimiž se pracovníci jednotlivých středisek setkávají pod názvem Toxic Exposure Surveillance System (TESS). Databáze TESS obsahuje informace o všech zaznamenaných toxických látkách. Tyto informace jsou zařazeny v následujících kategoriích: demografie expozice toxické látky, cesta expozice toxické látky, klinické účinky, léčba a následky expozice toxické látky. Shromažďované údaje umožňují poskytnout relevantní a komplexní data v konkrétních případech intoxikace. Cílem této studie bylo vyhodnotit trendy v použití jednotlivých hemo-eliminačních metod (HD, HP a PD) při léčbě intoxikací v USA za období 21 let trvání TESS.

Byly zpracovány údaje z databází TESS za období 1985–2005. Detailně byly analyzovány případy intoxikací, kde byly použity hemo-eliminační metody. Hodnoceny byly látky, u nichž je v případě předávkování použití hemo-eliminačních metod obecně přijímanou léčebnou indikací. Metodika byla ověřena na souboru intoxikovaných pacientů léčených hemo-eliminačními metodami, jejichž údaje byly vedeny v New York City Poison Control Center.

Od roku 1985 do roku 2005 byla doporučena jedna z hemo-eliminačních metod (HD, HP či PD) u 21 341 případů intoxikací, přičemž u 19 351 případů byla některá z těchto metod použita. V 13 995 případech se jednalo o expozici jednomu toxinu, z čehož HD byla použita u 12 706 případů, HP u 1 261 případů a PD u 28 případů. U 3 577 pacientů šlo o intoxikaci v rámci expozice dvěma toxinům, z čehož 3 531 pacientů bylo léčeno HD, 351 HP a šest

prostřednictvím PD. Multitoxických expozicí bylo 2 027, z čehož 1 779 pacientů bylo léčeno HD a 89 HP; PD nebyla v této indikaci použita.

Pokud byly výše uvedené údaje normalizovány na počet referovaných případů v jednom roce (na jeden milion telefonických dotazů), docházelo k trvalému nárůstu počtu HD – z počtu 231 v roce 1985 na 707 v roce 2005. Normalizovaný počet HP v roce 1985 byl 53, přičemž došlo k výraznému nárůstu na 132 v roce 1987 a tento počet rychle poklesl pod 29 počínaje rokem 1995 a dále. Normalizovaný počet případů pacientů léčených PD byl v roce 1985 2,2 s tím, že tento počet stoupl na 5,5 v roce 1986 a následně poklesl na 1,6 v roce 1991. K nejčastějším toxinům odstraňovaných HD patřily trvale lithium a etylenglykol. Až do roku 2000 se na prvních pěti místech umísťovaly ještě salicyláty, metanol a teofylin. V období 2001–2005 výrazně stoupl počet případů intoxikací kyselinou valproovou a paracetamolem, které vytěsnily metanol a teofylin. K látkám nejčastěji eliminovaným HP patřil v období 1985–2000 teofylin, který však v následujícím období vymizel ze statistik. Trvale významné místo v intoxikacích léčených HP si udržoval od roku 1985 carbamazepin, který se stal nejčastějším toxinem eliminovaným HP v období 2001–2005. Při stanovení počtu případů intoxikací konkrétní látkou, normalizovaném na jeden milion telefonických dotazů, bylo možno odvodit trendy v průběhu sledovaného období. U teofylinu tvořil normalizovaný počet intoxikací léčených HD v roce 1994 28 a tento počet klesl na 4,5 v roce 2005, obdobný trend bylo možno pozorovat při eliminaci teofylinu HP (v r. 1994 21,3 a v r. 2003 poklesl na 1,3). U etylenglykolu došlo k výraznému navýšení intoxikací léčených HD (ze 74,2 v r. 1993 vzestup na 171,2 v r. 2005), a podobně u metanolu – byť v méně dramatické míře (vzestup z 25,1 případů v roce 1993 na 40,4 v roce 2005). Zřejmý trend k nárůstu počtu intoxikací bylo možno pozorovat u lithia (vzestup z 81,1 případů v r. 1993 na 141,5 v r. 2005) a také u salicylátů (vzestup z 30,3 případů léčených HD/HP v r. 1993 na 89,1 v r. 2005).

Závěrem autoři konstatovali, že za sledované období 21 let sběru údajů o intoxikacích došlo ke znatelnému vzestupu užití HD a poklesu užití HP. Na tomto trendu se patrně uplatnila především zvýšená účinnost, dostupnost, bezpečnost a snášenlivost HD, umožňující nahradit v některých případech HP (např. při intoxikaci teofylinem), či léčit případy intoxikací látek, které by v minulosti byly léčeny konzervativně (např. kyselina valproová). Nižší účinnost PD vedla k tomu, že intoxikace přestaly být po roce 1993 touto metodou léčeny. Měníci se profil intoxikací (např. vzestup počtu intoxikací paracetamolem či kyselinou valproovou) si zasluhuje detailnější rozbor.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Uvedená studie představuje první komplexní epidemiologickou analýzu údajů TESS vztahující se k hemo-eliminačním metodám. Z hlediska použitých metod studie prokázala jednoznačný trend k nárůstu intoxikací řešených pomocí HD – a to jak v absolutních číslech, tak relativně, a naopak výrazný pokles či úplný útlum dalších metod (HP, resp. PF). Autoři studie v diskusi předkládají pravděpodobné příčiny tohoto stavu. Lze souhlasit s úvahou, že důvodem zřetelné preference HD při léčbě intoxikací je patrně především výrazný technický pokrok, který tato metoda prodělala. Moderní syntetické dialyzační membrány (např. polysulfonové) předčí starší membrány (celulózo-acetátové či cuprofanové) účinností a jejich vysoká propustnost (high-flux) umožňuje odstraňovat i látky o relativně vysoké hmotnosti (např. vankomycin, methotrexat

či fenobarbital) (Matzke, 2002). Řízená kontrola ultrafiltrace a výhodnější složení dialyzačního roztoku (bikarbonátový, který nahradil původně užívaný acetátový) přispěly k tomu, že při eliminaci toxinu je navíc rychleji dosaženo úpravy vnitřního prostředí při zachování uspokojivé snášenlivosti HD ze strany pacienta. Nelze zjistit, zda na nárůstu počtu intoxikací některými látkami odstraňovanými HD uplatňuje skutečný vzestup závažných intoxikací či zda se v tomto trendu pouze promítá zvýšená dostupnost metody HD, která se používá i v případech, které by se v minulosti řešily jiným způsobem (např. konzervativní léčbou). Údaje TESS jsou v tomto směru nedostatečné, neboť standardně neregistrují toxické koncentrace látek, které jsou hemo-eliminační metodou odstraňovány (tyto údaje jsou uvedeny pouze v písemné zdrojové dokumentaci jednotlivých toxikologických středisek, nikoli v centrální databázi). Pokles role HP lze přičíst zčásti na vrub HD, která tuto metodu v některých klasických indikacích „vytěsnila“ a nahradila, dále na vrub změn v profilu intoxikací, které tvořily významný podíl na indikacích k HP (pokles intoxikací teofylinem a barbituráty), a konečně některé technické, případně komerční faktory. HP může být provázena řadou nepříznivých klinických komplikací (trombocytopenie, leukopenie, hypokalcémie), které dále snižují „atraktivnost“ této metody v očích lékařů indikujících hemo-eliminační metodu pro léčbu intoxikace. Důsledkem těchto okolností je stav, kdy nejen že klesá počet indikací pro HP, ale klesá i dostupnost HP metody jako takové a vytváří se určitý circulus vitiosus. Údaje TESS neposkytují informace o použití kontinuálních metod v indikaci intoxikace (CVVH či CVVHD), používaných především u hemodynamicky nestabilních pacientů. Aniž by bylo nutno zabíhat do podrobností, je třeba uvést, že kontinuální metody se řadou parametrů znatelně liší od standardních HD (membrána hemofiltru s velkými póry, nízký krevní průtok, konvektivní typ transportu, délka výkonu, antikoagulace aj.), což se samozřejmě může odrážet (pozitivně i negativně) při odstraňování toxinů. Kontinuální metody byly použity při odstraňování řady látek v toxických koncentracích: salicylátů, barya, lithia, carbamazepinu, fenobarbitalu, metanolu, kyseliny valproové aj. (Tyagi, 2008). Ačkoli diskuse o výhodách či nevýhodách kontinuálních metod ve srovnání se standardními HD metodami bude nepochybně pokračovat i v budoucnu, je třeba poznamenat, že jejich role v odstraňování toxinů se zdá být nedostatečně zmapována, přičemž tento nedostatek může významně zkreslovat údaje o užití jednotlivých hemo-eliminačních metod při intoxikacích (Goodman, 2006). Spektrum látek odstraňovaných hemo-eliminačními metodami doznalo za 20leté období určitých změn. V některých případech lze tyto změny vysvětlit na podkladě změn v lékové politice a praxi. Celkem očekávané došlo k poklesu intoxikací teofylinem či barbituráty, tedy k trendu odrážejícímu klesající užití těchto látek v klinické praxi. U některých dalších látek, jako např. intoxikací etylenglykolem, nelze bez podrobnější analýzy zdrojových dat spolehlivě vysvětlit jejich stoupající výskyt. Celkově lze spatřovat přínos komentovaného článku především v tom, že poskytuje cenné shrnutí informací o převažujících trendech v intoxikacích a jejich léčbě hemo-eliminačními metodami v USA. Nedostatkem je především skutečnost, že údaje poskytnuté TESS mají podobu „extrahovaných“ a nutně zjednodušených informací, které nezahrnují některá důležitá laboratorní či klinická data.

Literatura

- Goodman JW, Goldfarb DS. The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning. *Semin Dial* 2006;19:402–407.
Matzke GR. Status of hemodialysis of druha in 2002. *J Pharm Pract* 2002;15:405–416.
Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA. Extracorporeal removal of toxins. *Kidney Int* 2008;74:1231–1233.

Recept, který neselže? Metaanalýzy v nefrologii

Van Biesen W, Verbeke F, Vanholder R. An infallible recipe? A story of cinnamon, soufflé and metaanalysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2729–2732.

Van Biesen a spol. se v článku s poněkud tajemným názvem „Recept, který neselže? Příběh o skořici, nákypu a metaanalýze“ zamýšlejí nad metaanalýzami v nefrologii a přirovnávají jejich užití k užití koření (skořice) při pečení nákypu.

Recept od Escoffiera (pozn. Auguste Escoffier byl nekoronovaný král francouzských kuchařů a gurmátů) – V proudu medicíny založené na důkazech hrozí, že se technika metaanalýzy stane „kamenem mudrců“, jak proměnit nejistá fakta v solidní a důvěryhodné důkazy. Pomocí rituálu pečlivě provedených metodologických a matematických úkonů se mohou výsledky jevit velké části čtenářů jako nepochybnitelná pravda. Díky tomuto kouzlu došlo v medicíně k explozi metaanalýz na nejrůznější témata a jejich růst má exponenciální charakter. Metaanalýzy mají samozřejmě své místo ve vědě a výzkumu. Podobně jako koření, které pokud je užito u správného pokrmu a v přiměřeném množství, může dodat chuť a způsobit proměnu „jídla“ v „delikátní pokrm“. Dobře provedené metaanalýzy mohou být značným přínosem pro stanovení obecných doporučení či k zodpovězení dobře definovaných otázek. Mohou rovněž poskytnout stručný vizuální přehled v specifické oblasti výzkumu. U randomizovaných kontrolovaných studií, ve kterých je často počet uskutečněných událostí nižší než událostí očekávaných (např. z důvodu vyřazení komorbidních pacientů) dochází ke snížení statistické váhy studie a interpretace negativního výsledku zůstává nejednoznačná (absence rozdílu dvou typů léčby, či statisticky poddimenzovaná studie?). Díky metaanalýze lze v těchto případech zvýšit sílu studie: pokud kompilace různých rozsáhlých studií nenaznačuje rozdíl ve výsledcích dvou typů léčby, lze předpokládat, že pokud rozdíly existují, jsou patrně klinicky zanedbatelné. Avšak podobně jako v případě skořice, která je-li užita nadměrně, může zkazit celkovou chuť, je třeba použití metaanalýz omezit na rozumnou míru. V této souvislosti je třeba zmínit rozdíl mezi metaanalýzou a systematickým přehledem. U systematického přehledu jsou uvedeny dostupné důkazy s uvedením kritérií, podle kterých byly informace získány. Závěr přehledu bývá do značné míry subjektivně zabarvený, avšak s tou výhodou, že čtenář je seznámen s podmínkami a kritérii vedoucími k zařazení (či vyřazení) vybraných informací. To, že není uveden „digitální“ závěr (např. číslo či grafické znázornění), může být určitým tlakem na čtenáře, aby aktivně vyhodnotil konečný závěr a zaujal vyváženější postoj. Na druhé straně metaanalýza je formalizovaná matematická procedura, založená na přísných předpokladech, která umožňuje předložit údaje v objektivizované podobě. Závěrečným výstupem je číslo či grafická prezentace, svádějící čtenáře k přeskočení různých úvah a k přijetí závěru bez dalších úprav. Samotná metodologie metaanalýz není chybná, nesprávným však může být konkrétní způsob jejich užití. Samotný recept (od Escoffiera) také ještě nezaručuje zhotovení chutného pokrmu.

Výběr přísad – Kvalitní metaanalýza může být realizována pouze na podkladě vysoce kvalitních studií, nejlépe randomizovaných kontrolovaných. Pokud jsou takovéto studie statisticky poddimenzované, může být jejich kompilace ve formě metaanalýzy přínosem. Nedostatek kvalitních studií nelze nahradit metaanalýzou, tak jako pro zhotovení kvalitního pokrmu jsou nezbytné kvalitní suroviny. Při velmi malém počtu kvalitních studií hrozí vznik malých meta-

analýz, jejichž závěry mohou být přeceňovány. Pokud dochází ke změně závěrů metaanalýzy při přičlenění či vypuštění jedné studie, nabízí se otázka, jaká je skutečná cena výsledků. Je možno předpokládat, že situaci dále ovlivňuje určité zkreslení/zaujatost (bias) vůči publikaci studií s negativním výsledkem; studie s tímto typem výsledku pak nejsou do metaanalýzy zahrnuty. Bohužel lze jen obtížně odhadnout, jak významně se tento druh zkreslení uplatňuje.

Okrojení přísady – Jednou z možných cest, jak se vyrovnat s nedostatkem kvalitních studií, je včlenit do metaanalýzy všechny studie, avšak přisoudit jim určitou váhu s ohledem na konečný výsledek. Ačkoli může tato praxe na první pohled budit dojem vědecké objektivity, lze si těžko představit, že zahrnutí špatných studií může vyústit v kvalitní výsledky. Zde se nabízí kulinářská paralela, kdy přidáním zkažených vajec nelze v žádném případě vytvořit chutný pokrm. Kvalitu studií skutečně nelze nahradit kvantitou (nekvalitních) studií. Např. Tonelli a spolupracovníci (Tonelli et al., 2002) v metaanalýze věnované kontinuálním versus intermitentním metodám náhrady funkce ledvin sice vyhodnotili 116 studií, ze kterých však pouze šest mělo charakter randomizovaných kontrolovaných studií a z nich pouze tři byly publikovány *in extenso*.

Není sýr jako sýr – Metaanalýza by měla kompilovat studie (randomizované kontrolované), které jsou zaměřeny na řešení stejné, dobře definované a vymezené otázky. Ačkoli se tento předpoklad zdá být samozřejmý, dochází často k situaci, kdy jsou sice do metaanalýzy zahrnuty studie porovnávající např. léčbu A s léčbou B, avšak v různých kombinacích s léčbou X, Y a Z. Kompilace různých protokolů tak může vést ke zcela mylným interpretacím.

Špetka harishy – Pokud je k průkazu určité hypotézy zapotřebí velkého počtu pacientů, znamená to, že celkový dopad/účinek je slabý. Výsledky metaanalýz by měly zahrnovat jako doplňkovou informaci údaj o nezbytném počtu léčených či nezbytném rozsahu léčebného účinku. Pokud je udávána hodnota *p*, je třeba si uvědomit, že tento údaj poskytuje informaci statistickou, nikoli však klinickou. Závěrem je možno uvést, že metaanalýzy mohou mít značnou cenu, pokud jsou použity korektním způsobem.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Odlehčeně pojatá úvaha Van Biesena o metaanalýzách, prošípokovaná kulinářskými příklady, poukazuje na roli metaanalýz ve vědecké a výzkumné argumentaci a dává příklady možných úskalí. Ačkoli je úvaha zaměřena obecněji, je její platnost pro nefrologii zvláště zřetelná. Důvodem je především skutečnost, že ve srovnání s jinými obory klinické medicíny je zde počet kvalitních klinických studií (typu randomizovaných kontrolovaných) relativně nízký. Zatímco soubory pacientů testovaných v rámci intervenčních studií v kardiologii dosahují běžně několika tisíc pacientů, jsou soubory v nefrologických studiích obvykle podstatně menší. Tento „handicap“ je zvláště patrný v některých dílčích oblastech, jako je např. léčba glomerulopatií, peritoneální dialýza apod., ve kterých jsou počty pacientů a priori poměrně nízké (např. ve srovnání s počty hemodialyzovaných pacientů). Správná příprava a metodologie při tvorbě metaanalýz či jejich správná interpretace jsou o to více naléhavé. Značně kritický postoj ke kvalitě metaanalýz a systematických přehledů v nefrologii zaujímají i další autoři. Mrkobrada a spol. se v nedávno publikovaném článku zabýval metodologií systematických přehledů v nefrologii a zjistil, že z 90 systematických přehledů publikovaných v roce 2005 (z toho 60 věnovaných léčbě) měla více než polovina (54 %) zásadní metodologické nedostatky (Mrkobrada, 2008). Nejčastějším problémem byla neschopnost řádně zhodnotit metodolo-

gickou kvalitu zahrnutých primárních studií a neschopnost minimalizovat „bias“ při zahrnutí studie či studií do přehledu. Pouze 2 % přehledů (zahrnujících randomizované kontrolované studie) plně vyhovovala doporučením pro tvorbu přehledů. Rovněž jen menšina odborných časopisů (4/48) uplatňuje společně přijaté směrnice (consensus guidelines) pro tvorbu a publikaci přehledů a přináší přehledy vyšší kvality.

Z toho, jak se autor komentovaného článku poměrně kriticky vyjadřuje o různých nedostatecích spojených s tvorbou či interpretací metaanalýz na druhou stranu nikterak nevyplývá, že by metaanalýzy neměly svůj význam. Stručně lze podmínky pro správné uplatnění metaanalýz shrnout následovně: řešená otázka by měla být dobře definovaná a relevantní; zahrnuté studie by měly být kvalitní (nejlépe randomizované kontrolované) a homogenní; výsledky by měly být interpretovány spíše ve smyslu nezbytného počtu léčených či rozsahu účinku než na podkladě hodnoty *p* samotné; autoři by měli diskutovat spíše klinické než statistické výsledky. Je zřejmé, že čtenář si musí vytvořit názor na danou problematiku z různých informačních zdrojů, které by neměly zůstat omezeny na metaanalýzy.

Je nepochybné, že interpretace výsledků klinických studií je poměrně složitou záležitostí a v tomto směru jsou metaanalýzy studií pouze „špičkou ledovce“. Singh recentně navrhl model originální konceptní platformy pro posuzování klinických studií (Singh, 2008). Tato platforma zdůrazňuje význam statistického hodnocení studie, stejně tak jako klinické relevance možného (léčebného) účinku. Lze očekávat, že diskuse na toto téma bude živá a lze doufat, že přispěje k vyšší kvalitě klinických studií i jejich přehledů.

Literatura

- Mrkobrada M, Thiessen-Philbrook H, Haynes RB, et al. Need for quality improvement in renal systematic reviews. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1102–1114.
- Singh AK, Kelley K, Agarwal R. Interpreting results of clinical trials: a conceptual framework. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1246–1252.
- Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. Am J Kidney Dis 2002;40:875–885.

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu

Consugar MB, Wong WC, Lundquist PA, Rossetti S, Kubly VJ, Walker DL, Rangel LJ, Aspinwall R, Niaudet WP, Ozen S, David A, Velinov M, Bergstralh EJ, Bae KT, Chapman AB, Guay-Woodford LM, Grantham JJ, Torres VE, Sampson JR, Dawson BD, Harris PC; CRISP Consortium. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. Kidney Int 2008;74:1468–1479.

Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) je častou příčinou chronického selhání ledvin. PCHLAD je geneticky heterogenní onemocnění s genem PKD1 (46 exonů; 16p13.3) odpovídajícím přibližně za 85 % případů a PKD2 genem (15 exonů; 4q21) odpovídajícím asi za 15 % případů. V bezprostřední blízkosti genu PKD1 leží gen TSC2, nejčastější gen pro tuberózní sklerózu (TS), dědičné onemocnění autosomálně dominantního typu vyznačující se tvorbou benigních hamartomů v různých orgánech a pestrými symptomatologií odrážející multiorganový charakter postižení (příznaky neurologické, kožní, renální aj.). Převážná část genu PKD1 (~kb, exony 1–33) leží v oblasti, která je intrachromosomálně, segmentálně duplikovaná se šesti PKD1-like pseudogeny (PKD1P1–P6) lokalizovanými v 16p13.1. Tyto pseudogeny mají 99% sekvenční totož-

nost s PKD1 a z toho důvodu bývají při amplifikaci PKD1 pro potřeby mutační analýzy uplatňovány metody využívající vzácné neshody (mismatche) s PKD1. Ve studii zaměřené na posouzení vývoje změn na ledvinách prostřednictvím zobrazovacích metod u pacientů s PCHLAD (tzv. studie CRISP) se podařilo identifikovat mutace asi u 87 % pacientů metodami založenými na detekci párových bazí, přičemž většina mutací způsobovala zkrácení proteinu, menší část pak byla typu missense. U 2–3 % případů všech mutací PKD1 byly dosud prokázány rozsáhlé delece zahrnující jednu či více exonů (Ariyurek, 2004). Rozsáhlé delece genu PKD1, které rovněž narušují gen TSC2, způsobují tzv. syndrom přilehlého genu (contiguous gene syndrome – CGS). U pacientů s CGS se obvykle časně vyvíjí PCHLAD a navíc různé příznaky TSC. Při screeningu pomocí standardních metod gelové a fluorescenční hybridizace *in situ* mohou některé rozsáhlé genové delece zůstat nerozpoznány. MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) je recentně vyvinutou, vysoce účinnou metodou, umožňující detekci delecí či duplikací exonů, která již byla použita u různých nemocí včetně TSC. V práci jsou popsány výsledky screeningu genů u pacientů s PCHLAD metodou MLPA (esej užívající FlexMAP paprsky a instrumentarium Luminex) se zaměřením na průkaz rozsáhlých narušení genů PCHLAD a detekci CGS.

Materiál a metody: V první fázi byla provedena izolace DNA, následně byl vytvořen design PKD1-specifických prób pro MLPA, dále provedena hybridizace MLPA prób, jejich navázání (ligace) a PCR amplifikace ligovaných prób. Technologie FlexMAP (Luminex) je založena na použití průtokové cytometrie a barevně kódovaných mikrosfér k rychlé identifikaci až 88 různých vzorků v jedné esej. Počty kopií MLPA prób u jednotlivých nemocných byly porovnány s počty kopií u externích kontrolních genů i zdravé kontrolní populace. Dále byl stanoven počet buněk s delecí a vyhodnocen mozaicismus (tzn. přítomnost dvou či několika buněčných linií v organismu). Detaily metodiky práce jsou uvedeny na <http://www.nature.com/ki>.

Výsledky: Pro potřeby esej byly koncipovány MLPA próby k zachycení delecí/duplikací u genů PKD1, PKD2 a PKD1/TSC2, včetně přilehlých oblastí. Funkce prób, speciálně těch zaměřených na gen PKD1, byla ověřena na souboru 18 rodin s PKD1/TSC2-CGS a u šesti pacientů s intragenními delecemi PKD1. Metodou MLPA byly ve všech případech potvrzeny delece diagnostikované standardními metodami v dřívějším období. V jedné z rodin s přítomností dříve prokázané delece u probanda byla tato delece ověřena metodou MLPA a navíc prokázán u jeho otce mozaicismus (somatická mozaika asi s 15 % buněk obsahujících deleci v leukocytární DNA) – celkově obraz kompatibilní s představou mutace *de novo*. S cílem odhalit frekvenci výskytu rozsáhlých mutací genů (zvl. delece genu) u nemocných s PCHLAD byli vyšetřeni pacienti ze souboru studie CRISP. Po provedení sekvenční analýzy zůstalo 26 rodin, u kterých nebyla zjištěna mutace, a dalších 53 s nedefinovanou mutací (často missense). Po vyšetření těchto 79 případů metodou MLPA byly prokázány čtyři nové případy rozsáhlého narušení genu (delece PKD1/TSC2) u pacientů, u nichž nebyly v předchozím období mutace prokázány. Mozaiková delece byla nově prokázána u tří pacientů s CGS.

Diskuse: Byl vyvinuta MLPA esej umožňující rychlý screening rozsáhlých narušení genu pacientů s PCHLAD či PKD1/TSC2-CGS, a tím významně zpřesňující diagnostiku těchto onemocnění. Přínos metody u nemocných s PCHLAD lze očekávat zvláště tam, kde genový podklad nebyl standardními metodami prokázán (negativní mutace). U pacientů s TS a cystickým onemocněním ledvin

lze tímto testem odlišit pacienty, u nichž je klinický stav (fenotyp) výsledkem dědičného přenosu nezávislých genů PCHLAD a TS, od situace, kdy je fenotyp výsledkem rozsáhlé delece v rámci PKD12/TSC2-CGS.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

*Zatímco na podkladě celogenomových mutačních studií se odhaduje výskyt rozsáhlých delecí obecně na úrovni zhruba 8 % (HGMD, 2008), u pacientů s PCHLAD bylo doposud možno prokázat rozsáhlé mutace v méně než 3 %. Rozsáhlejší delece byly zjištěny nejen v rodinách s genem PKD1, ale v menší míře i u rodin s PKD2 (Velinov, 2005). Metodou MLPA se podařilo významně zvýšit záchyt těchto rozsáhlých narušení genu na úroveň zhruba 4 % všech pacientů. Nově vyvinutá multiplexová, na ligaci závislá, amplifikační metoda (MLPA) začala recentně doplňovat spektrum metod standardně používaných k detekci rozsáhlých genových poruch (gelové a fluorescenční hybridizační metody *in situ*). Metoda MLPA je založena na principu polymerázové řetězové reakce (PCR) ligovaných sond, které jsou hybridizovány k cílovým DNA sekvencím. Specifita je zajištěna dvěma sondami, které hybridizují na DNA těsně vedle sebe a na jejichž konci je vždy stejný pár primerů. MLPA byla zavedena do diagnostiky genetických změn u řady onemocnění (TS, dědičný karcinom prsu – BRCA1 aj.). Umožňuje detekci neobvyklých kopií různých částí genomu (různě velké delece, duplikace, amplifikace), známých mutací a relativní kvantifikaci mRNA. Je rovněž schopna odhalit metylační status regulačních oblastí genů. Výhodou MLPA je rychlost vyšetření (cca dva dny), vysoká citlivost, a relativně nízká cena. V komentované práci se ukázaly některé přednosti MLPA ve srovnání se standardními metodami. Nejen, že byly potvrzeny nálezy dříve popsanych rozsáhlých delecí u PKD1, resp. u PKD1/TSC2-CGS, ale byly také nalezeny rozsáhlé genové poruchy typu delecí dosud nepopsané. Výsledky naznačují, že rozsáhlé genové mutace mohou být nalezeny u ne zcela zanedbatelné části jedinců či rodin s PCHLAD (~1/3) s negativními nálezy při mutační analýze založené na detekci bodových mutací. S ohledem na relativně malý počet pacientů s PCHLAD majících rozsáhlé intragenní delece je třeba hodnotit vztah mezi genotypem a genotypickými projevy opatrně. Zdá se však, že alespoň u části souboru vyšetřených pacientů s rozsáhlými intragenními delecemi se klinický obraz, a zvláště závažnost renálního postižení významně nelišily od nálezů u pacientů s jiným typem mutací. Pozoruhodný byl nález a průkaz genového mozaicismu v jedné rodině s PCHLAD. Přítomnost mozaicismu u vyšetřené osoby byl vázán na přítomnost mutace vzniklé *de novo* a znamenal, že pouze některé kopie konkrétního haplotypu PKD1 předávané potomkovi nesly mutaci PKD1, zatímco další byly normální. Mozaicismus může být zdrojem obtíží při správné interpretaci výsledků mutační analýzy a hodnocení genotypu. Connor a spol. recentně popsali případ rodiny s výskytem PCHLAD, jejíž jeden člen byl vyšetřován metodami DNA pro potenciální dárčovství ledviny (Connor, 2008). Nepřítomnost genu pro PCHLAD, a možnost darovat tak ledvinu bez nebezpečí pozdějšího vývoje cyst v ledvinách, bylo možno spolehlivě vyhodnotit pouze díky tomu, že byla zjištěna mutace *de novo* u matky s genovým mozaicismem. Tato situace ilustruje možnosti potenciálního klinického využití MLPA při presymptomatickém screeningu PCHLAD a dalších nemocí. To platí zvláště o TS a PKD1/TSC2-CGS.*

Závěrem lze uvést, že získané výsledky svědčí pro to, že MLPA významně doplní a rozšíří spektrum metod, které lze použít při molekulárně biologickém vyšetření pacientů s dědičnými nemocemi, tak jak bylo ověřeno a prokázáno na souboru nemocných

s *PCHLAD*, *TS* a *PKD1/TSC2-SCG*. Díky této metodě lze také získat nové informace o genovém podkladu těchto nemocí a jejich patogenезi.

Literatura

Ariyurek Y, Lantinga-van Leeuwen I, Spruit L, et al. Large deletions in the polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene. *Hum Mutat* 2004;23:99.
Connor A, Lunt PW, Dolling C, et al. Mosaicism in autosomal dominant polycystic kidney disease revealed by genetic testing to enable living related renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:232–237.
HGMD: Human Gene Mutation Databáze. In: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>, 2008.
Velinov M, Kupferman J, Gu H, et al. Polycystic kidneys and del (4)(q21.1q21.3): further delineation of a distinct phenotype. *Eur J Med Genet* 2005;48:51–55.

Časná detekce CKD s využitím eGFR: pochybnosti a rizika

Glasscock RJ, Winearls C. Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1563–1568.

V poslední době jsme svědky široce pojaté snahy o záchyt časných stadií chronického onemocnění ledvin (CKD) pomocí stanovení eGFR výpočtovým vzorcem dle MDRD. Jak známo, vzorec byl užít ve stejnojmenné studii sledující faktory progresu ledvinových onemocnění u celkem 1 642 nemocných a byl vytvořen A. S. Leveyem a spol. pro nemocné s již přítomným chronickým onemocněním ledvin. Základem vzorce je hodnota sérového kreatininu, další proměnné jsou věk, dusík močoviny, albumin, pohlaví a etnikum. Ve výpočtu se kalkuluje s hodnotou korigované GF vztažené na tělesný povrch 1,73 m² (vypočítaný z výšky a tělesné hmotnosti). Základní pochybností, kterou autoři v článku otevírají, je použití tohoto vzorce pro běžnou populaci. Využití vzorce je vztaženo k pěti stadiím dle doporučení K/DOQI, což implikuje, že ve stadiu 1 a 2, kdy je hodnota eGFR normální či hraničně snižovaná, dochází k zařazení pouze na základě močového nálezu (mikro- či makroalbuminurie, proteinurie, event. erytrocyturie). Naproti tomu, zařazení do dalších stadií se děje pouze na základě hodnot GF.

Pokud bychom prováděli vyšetření v běžné populaci, např. s ohledem na riziko kardiovaskulárních onemocnění při záchytu mikroalbuminurie, může se dostat značné procento populace do stadia 3 CKD, aniž by se ovšem jednalo o chronické onemocnění ledvin. Hodnoty jednotlivých stadií dle doporučení K/DOQI nejsou standardizovány vzhledem k věku a pohlaví, takže významná část sledovaného souboru starších žen se na základě pouze tohoto hodnocení ocitne ve skupině stadia 3 CKD (ačkoli ve skutečnosti o chronické onemocnění ledvin nejde). Navíc, hodnota tzv. normální GF pro stadium 1 je pro většinu jedinců vyšší věkové kategorie nedosažitelná.

Ke značným pochybením dochází při přepočtu na standardní tělesný povrch 1,73 m². U osob s nižší tělesnou hmotností je jejich korigovaná výsledná GF nadhodnocena, zatímco u vyšších hmotností je naopak podhodnocena. A je zde další závažný problém, neboť řada vyšetřených nemocných je obézních. Zastoupení svalové hmoty ovlivňující hodnotu sérového kreatininu je u nich významně nižší, než by odpovídalo poměru svalové hmoty k celkové tělesné hmotnosti u člověka s BMI do 27 kg/m².

Pokud bychom v běžné populaci vycházeli pouze ze základního výpočtu MDRD, dopustili bychom se významného přecenění počtu nemocných s CKD, čehož jsme však opakovaně svědky v odborné i laické literatuře.

Cíl časně detekce raných stadií CKD by se tak mohl minout účinkem a zpochybnění validity takto získaných dat by mohlo mít dopad i na skutečně prokázané počty nemocných s CKD, především vyšších věkových skupin diabetiků či hypertenzní neuropatie.

Na základě kritického hodnocení dat některých publikovaných studií v USA autoři dospívají k závěru, že až 30 % nemocných zařazených ve stadiu 3 CKD může mít falešně pozitivní diagnózu. Při všech nedostatcích stanovení samotného sérového kreatininu doporučují autoři tuto hodnotu vzít vždy v potaz a podrobit ji kritické analýze s ohledem na proměnné faktory (věk, tělesná hmotnost, pohlaví, ale i dieta, event. interferující léky či látky při běžném stanovení v laboratoři).

Autoři nedoporučují rutinní použití výpočtového vzorce především v těchto situacích:

1. epidemiologické studie výskytu CKD v populaci;
2. predikce prognózy kardiovaskulárního rizika;
3. zhodnocení funkce ledvin dárců k transplantaci.

Ad 1. Za zvláště zavádějící považují Glasscock s Winearls jednorázový výpočet GF pomocí MDRD v širokých epidemiologických studiích běžné populace. Vedle výše zmíněných chyb daných věkem a tělesným povrchem je doplňují další velmi závažnou chybou jednorázově stanovené sérové koncentrace kreatininu. Již při vytvoření vzorce Leveyem a spol. bylo požadováno *dosazení stabilní sérové koncentrace kreatininu, tj. přetrvávající hodnoty po dobu nejméně tří měsíců* (chronické onemocnění). Toto doporučení bylo zahrnuto do původního vzorce užitého ve studii MDRD. Výpočet při použití jednorázového stanovení sérového kreatininu, navíc bez znalosti hodnoty dusíku močoviny a albuminu, může zvýšit výskyt falešně pozitivních výsledků o více než jednu třetinu.

Ad 2. Podobně chybné může být využití výpočtu MDRD u nemocných s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Je jisté důležité, abychom znali u těchto jedinců jejich renální funkci, ale opět na základě jednorázového výpočtu nelze predikovat riziko progresu kardiovaskulárního onemocnění. Přítomná mikroalbuminurie, event. mírná proteinurie prokazují poruchu endoteliální funkce, ale nemají přímý vztah k progresi v nekontrolovaných stadiích 1–3 CKD.

Ad 3. Vyšetření renálních funkcí u potenciálních živých dárců by se mělo vždy provádět zaručeně přesnou metodou, jako je clearance inulinu, iohexolu či metody izotopové. Dosud není zcela opuštěna ani metoda clearance kreatininu při přesném kontrolovaném sběru moči v laboratoři. U kadaverálních dárců je hodnocení MDRD zatíženo velkou chybou danou měnící se hodnotou sérového kreatininu (event. i dusíku močoviny a albuminu) při rychle se měnícím objemu a složení extracelární tekutiny a perfuzních poměrech v ledvinách.

Autoři uzavírají své šetření, že výpočet dle MDRD představuje nepochybný pokrok z hlediska omezení nutnosti přesného sběru moči i výpočtu predikujícího glomerulární filtraci (nikoli clearance kreatininu, jako předtím užívaný vzorec dle Cockcrofta a Gaulta). Nicméně má být použit pouze v indikacích, k nimž byl vytvořen. V ostatních situacích musí být zohledněny možné výpočtové nepřesnosti a neměly by být činěny klinické závěry pouze na základě jeho výpočtu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Uvedený článek amerických autorů je pouze jedním z dalších příspěvků k velmi aktuální tematice, jak jednoduše, ale správně měřit renální funkce. Ukazuje na úskalí nyní nejrozšířenější výpočtové metody pro odhad glomerulární filtrace.

Nejpřesněji lze renální clearance měřit pomocí metod založených na udržování konstantní koncentrace látky v plazmě kontinuální infuzí se současným přesným sběrem moči. Funkci ledvin je však možno kvantifikovat také pomocí tzv. vzorkových metod, jejichž

výhodou je fakt, že se při nich neprovádí sběr moči. Tyto postupy jsou založeny na stanovení plazmatické clearance, která je však při použití látek nemetabolizovaných v organismu a vylučovaných pouze ledvinami prakticky identická s renální clearance. Základem pro měření plazmatické clearance po jednorázovém i.v. podání látky je vyhodnocení rychlosti poklesu jeho plazmatické koncentrace pomocí odběrů vzorků plazmy v určitých časových odstupech od aplikace.

U metod používajících odběry více plazmatických vzorků jsou výpočty parametrů funkce ledvin založeny na analýze vycházející z dvoukompartimentového modelu rozložení látek v organismu. Velmi zjednodušeně přitom platí, že čím rychleji klesá plazmatická koncentrace sledované látky, tím lepší je funkce ledvin.

Technicky jednodušší jednovzorkové metody většinou používají k výpočtu celkové funkce ledvin empiricky odvozené vzorce, které popisují závislost funkce ledvin a plazmatické koncentrace látky naměřené ve vzorku plazmy odebraném v určitém časovém odstupu od aplikace. V tomto případě jde o vyjádření skutečnosti, že čím nižší plazmatická koncentrace látky je v určitém čase naměřena, tím lepší je funkce ledvin.

V posledním desetiletí je velmi významně rozšířilo použití výpočtových metod bez nutnosti přesného sběru moči.

Přesný sběr moči představuje největší zdroj chyb při běžném stanovení a v dnešním konzumním světě představuje i určitý diskomfort pro pacienta. Domnívám se však, že větší diskomfort představuje pro sestry a laboratorní pracovníky, kteří museli s hektolitry této často infekční tekutiny denně manipulovat.

Nejprve byl do klinické praxe v 80. letech 20. století zaveden výpočet clearance kreatininu jakožto měřítka glomerulární filtrace podle autorů Cockcrofta a Gaulta. V praxi šlo o často užívanou metodu odhadu GF. Známý výpočet vychází ze základní proměnné – sérové koncentrace kreatininu – která je ve jmenovateli, a hodnot věku, tělesné hmotnosti a pohlaví, které jsou v čitateli.

Hodnoty C_{kr} takto vypočítané korelují s hodnotami C_{kr} změřenými na podkladě přesného sběru moči. Při přesném měření hodnot GF, zvláště u jedinců s vysokou tělesnou hmotností a vyšších věkových kategorií, však byly zaznamenány větší rozptyly hodnot, proto se od této metody u nefrologických nemocných v současnosti již upouští. Dosud se však užívá např. v některých epidemiologických studiích kardiologických. Je zřejmé, že výpočtový vzorec dle Cockcrofta a Gaulta může umožnit poměrně přesný odhad renální funkce u mladších jedinců s nižší až střední tělesnou hmotností. Validní srovnávací studie výpočtu dle Cockcrofta a Gaulta s metodikou přijímaného přesného standardu (např. clearance inulinu) u nemocných bez primárního onemocnění ledvin však nejsou k dispozici.

Odhad GF pomocí vzorců MDRD (Modification Diet Renal Disease): V posledních letech se pro odhad GF celosvětově nejvíce užívá metoda, která byla vypracována na podkladě velké multicentrické studie sledující vliv příjmu bílkovin v potravě na rychlost progresu chronických renálních onemocnění. Tato studie se označuje MDRD (Modification of Diet in Chronic Renal Disease). Na podkladě této studie, kterou vedli Levey a spol., byl krokovou mnohorozměrovou regresní analýzou odvozen následující vzorec, který má při úpravě jednotek následující tvar:

$$\text{MDRD GF (SI) (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 2,84 \times (S_{kr} \times 0,0133)^{-0,999} \times \text{věk}^{-0,176} \times (S_{urea} \times 2,8)^{-0,170} \times S_{alb}^{0,318} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$$

Věk je vyjádřen počtem let, S_{kr} je uveden v $\mu\text{mol/l}$, S_{urea} v mmol/l a S_{alb} v g/100 ml .

V současnosti se stále studuje, jak dalece takto vypočítaná GF odpovídá referenční hodnotě přesně změřené GF za různých patologických stavů.

V nynější době se mezinárodně doporučuje používat zjednodušenou rovnici MDRD se čtyřmi proměnnými:

$$\text{GF (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times S_{kr}^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$$

V souvislosti se zaváděním standardizované metody stanovení kreatininu, kdy je metoda navázaná na mezinárodní standard a použití metody stanovení ID-MS roku 2005, je rovnice modifikována a platí pouze při stanovení kreatininu standardizovanou metodou:

$$\text{GF (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{stand } S_{kr}^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (ženy)} \times 1,21 \text{ (černošská populace)}$$

U vypočtených hodnot vyšších než $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ se doporučuje uvádět hodnotu $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vzhledem k nepřesnosti rovnice v této oblasti.

Dle vlastních nálezu tato metoda poskytuje přesnější odhad GF než metoda Cockcroftova a Gaultova, avšak nemůže nahradit přesné změření GF například na podkladě clearance inulinu. Obecně je odhad GF pomocí rovnice MDRD doporučován jako základní metoda ke stanovení GF u nás. Je snahou, aby laboratoře při stanovení koncentrace kreatininu v séru uváděly automaticky tuto hodnotu.

Další výpočtové formule: Řada autorů vytvořila různé výpočtové vztahy, které nejčastěji vycházejí ze sérové koncentrace kreatininu, věku, tělesné hmotnosti, výšky či koncentrace urey.

Nankivellova rovnice:

$$\frac{6,7}{S_{kr}} + 25 \times \text{těl. hmotnost}^{0,5} \times \text{urea}^{0,01} \times \text{výška}^2 + 35 \text{ (25 \text{ \text{♀}})}$$

Dále se jedná např. o Walserovu rovnici pro muže a pro ženy, Jaliffeovu rovnici 1 a 2, rovnice Bjornssonovu, Wrightovu, Gate-sovu, Hullovu, Ruleovu, Mawerovu a další.

Nové metody k měření GF: Jako nové metody stanovení GF se mohou uplatnit dynamická magnetická rezonance s použitím gadolinia (Gd-DTPA MR), nebo stanovení iohexolu pomocí elektrokinetické kapilární chromatografie, rtg kontrastní CT s měřením extrakční frakce nebo gadoliniová rtg clearance.

Literatura

- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1946;16:31–41.
- Glassock R, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction. *Nephrol Dial Transpl* 2008;23:1117–1121.
- Jurkovitz CT, Qui Y, Wang C, et al. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP): program design and demographic characteristics of the population. *Am J Kidney Dis* 2008;Suppl 2:S3–S12.
- Levey AS, Bosch J, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Am Intern Med* 1999;130:461–470.
- National Kidney Foundation: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative-Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1–S266.

Etnické rozdíly ve vylučování draslíku močí

Turban S, Miller ER, Ange B, et al. Racial differences in urinary potassium excretion. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1396–1402.

Příjem draslíku ve stravě je považován za významnou determinantu pro ovlivnění systémové hypertenze. Hypertenze jako nepochybný rizikový faktor pro rozvoj chronického onemocnění

ledvin a kardiovaskulárních chorob se vyskytuje častěji u afroamerické populace než u populace bělošské. Některé předchozí studie ukázaly, že zvýšený příjem draslíku (v dietě či formou suplementace) může systémový krevní tlak ovlivnit, a tento efekt se jevil významnější u černošské populace. Černošská populace v USA typicky konzumuje méně draslíku v dietě než populace bělošská. Odhadovaný příjem kalia činil u bělochů – mužů ve věku 19–70 let dle NHANES III kolem 3,5 g/den a pro populaci černošskou 2,8 g/den. U žen hodnoty činily 2,8 g/den a 2,1 g/den. Na druhé straně bylo u černošské populace celosvětově prokazováno nižší vylučování draslíku ledvinami. A protože vylučování draslíku močí odpovídá u zdravých jedinců příjmu kalia v dietě, bylo nižší vylučování kalia u černošské populace přisuzována nižšímu příjmu ve snaze zachovat kaliovou homeostázu. Již přechodí menší studie však prokázaly, že černošská populace vylučuje méně draslíku než populace bílá při stejném příjmu kalia v dietě. Protože šlo o studie s menším počtem nemocných, ne zcela jasně definovanou dietou a poměrně krátkým trváním (4–10 týdnů), nebyl jejich závěrům přisuzován dosud takový význam.

V této studii autoři využili data ze studie DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) k randomizované kontrolované nutriční studii s cílem určit, zda vylučování draslíku močí je u černošské populace nižší než u populace bělošské, a to jak za bazálních podmínek, tak při kontrolních dietách s vyšším obsahem draslíku. Tato otázka byla sledována u 257 černochů a u 156 bělochů ve věku 34–57 roků. V černošské populaci bylo významně vyšší zastoupení žen (60 %), v bělošské naopak mužů (67 %). Na začátku studie nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v tělesné hmotnosti, systolickém ani diastolickém krevním tlaku a vylučování sodíku močí. Pokud jde o draslík, jeho vylučování při vstupní základní dietě bylo významně vyšší u bělošské populace (po standardizaci vzhledem k věku, pohlaví a hmotnosti, $p < 0,001$). Vylučování draslíku bylo významně vyšší u bělošské populace i při standardní dietě podávané tři týdny (po standardizaci vzhledem k věku, pohlaví a hmotnosti, $p < 0,001$). Tento náález byl potvrzen vysoce signifikantním rozdílem i po dietě s vysokým obsahem kalia (DASH dieta obsahující 4,9–5,2 g/den). Při korekci na glomerulární filtraci činila hodnota frakční exkrece kalia při základní dietě u bělošské populace 60–74 %, zatímco u populace černošské 50–64 %. Po zátěži spojené se zvýšeným příjmem kalia v dietě DASH činila frakční exkrece kalia u bělošské populace 76 % a u černošské 63 %. Po substituci kalia navíc k dietě se tento rozdíl ještě prohloubil: 81 % u bělošské populace a pouze 64 % u populace černošské.

Compliance k dietě byla během celé studie velmi dobrá, o čemž svědčí souměřitelné hodnoty vyloučeného natria do moči. Překvapivě nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl ve vylučování kalia stolicí a potem. Vylučování kalia do potu dlaně ruky bylo dokonce vyšší u populace bělošské za standardních klimatických a tepelných podmínek.

Některé předchozí studie předpokládaly, že u černošské populace lze předpokládat větší obsah celkového tělesného draslíku. Suh a spol. dovozují, že s nižším výdejem draslíku může souviset větší vazba kalia ve svalech a jeho obtížnější uvolňování a vyplavování. Novější studie však předpokládají poruchu tubulární směny kalia, např. zvýšený ko-transport Na-K-2Cl v tlustém raménku Henleovy kličky, což by současně vysvětlovalo i zvýšenou senzitivitu na příjem soli u černošské populace. Aviv a spol. dále dovozují, že zvýšená aktivita Na-K-2Cl ko-transportu u černošské populace vede ke snížení plazmatické reninové aktivity, sníženému vylučování kalia do moči a zvýšené retenci sodíku, což vede ke glomerulární hyperfiltraci a poškození glomerulů s nasedající hypertenzí.

Výhodou prezentované studie je, že intervenční diety byly podávány 11 týdnů za bilančních podmínek a byla velmi dobrá complian-

ce. Limity jsou naopak poměrně malý soubor nemocných, nemožnost celkového vyšetření kalia ve stolici a v celotělovém potu.

Nicméně, tímto zajímavým nálezem studie přispěla k možnému vysvětlení častějšího výskytu hypertenze u afroamerické populace.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

Draslík je klíčový elektrolyt, který se nachází převážně intracelulárně. V ECT je ho pouze kolem 2 % celkového množství v organismu. Draslík je z organismu vylučován především ledvinami. Za normálních okolností se příjem kalia (a také jeho vylučování močí) pohybuje v rozmezí 30–80 mmol/den. Stolicí je vylučováno okolo 5–10 mmol/den, avšak u jedinců v chronické renální insuficienci jeho fekální exkrece může být významně vyšší (zvýšená kolonická sekrece draslíku).

Mechanismus renálního vylučování draslíku spočívá v jeho filtraci v glomerulech, významné zpětné tubulární resorpci v proximální části nefronu a v sekreci v distálním úseku nefronu. Za normálních okolností je z profiltrovaného množství draslíku vylučováno do moči okolo 10 %. Při redukováném počtu nefronů se tato hodnota může velmi významně zvýšit a může přesahovat 100 %. Hlavním místem tubulární sekrece draslíku je kortikální část sběrných kanálků. V této části nefronu aldosteron zvyšuje tubulární sekreci draslíku tím, že stimuluje Na-K-ATPázu. Tubulární exkrece kalia je dále ovlivňována rychlostí průtoku tubulární tekutiny distálním úsekem nefronu, velikostí přísunu NaCl do distálního úseku nefronu, stavem acidobazické rovnováhy (metabolická acidóza zvyšuje vylučování kalia, metabolická alkalóza jej snižuje) a koncentrací elektronegativních iontů v tubulární moči v tomto úseku nefronu (zvýšení koncentrace elektronegativních iontů stimuluje pasivní sekreci elektropozitivních kaliových iontů).

Kaliová homeostáza vnitřního prostředí a vyrovnaná zevní draslíková bilance může být zachována i při velmi významném snížení úrovně glomerulární filtrace, a to mechanismem zvýšené tubulární sekrece kalia. Naopak, snížený příjem kalia je adaptivně spojen s jeho sníženými renálními ztrátami, a tedy snížením frakční exkrece kalia.

Studie sledující etnické rozdíly v renálním transportu kalia je významná z hlediska patofyziologického i klinického. Vzhledem k velké šíři renální adaptace na příjem a extrarenální ztráty kalia, ale i možnosti farmakologického ovlivnění tubulárních transportních procesů (např. inhibitory ACE, blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II, kalium retenční diuretika, saluretika apod.), je třeba posuzovat změny v bilanci, a tedy ve vylučování kalia vždy při zhodnocení všech možných ovlivňujících faktorů. Je zřejmé, že stravovací zvyklosti černošské populace jsou rozdílné, jiná je skladba potravy i obsah kalia. Nepochybně hraje svoji roli i senzitivita na příjem sodíku a pravděpodobnost větších ztrát kalia do stolice a potu v teplejším klimatu. Bylo by jistě zajímavé zahrnout do sledování i mísenice obou populací a zástupce černošské populace s typickou stravou amerických bělochů. Nicméně, autoři studie doložili změny v hodnotách frakční exkrece kalia, a to opakovaně, při standardní a zátěžové dietě. Rozdíly byly vystupňovány při kaliové suplementaci. Lze tedy předpokládat, že se historicky mohly vyvinout adaptační změny tubulárních transportních mechanismů, které umožňovaly přežití v podmínkách Afriky a které se nestačily v historicky krátké době pobytu na americkém kontinentě v jiných podmínkách rychle změnit.

Literatura

- Aviv A, Hollenberg NK, Weder A. Urinary potassium excretion and sodium sensitivity in blacks. *Hypertension* 2004;43:707–713.
Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE, et al. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diet. *Am J Clin Nutr* 1984;40:786–793.
Suh A, DeJesus E, Rosner E, et al. Racial differences in potassium disposal. *Kidney Int* 2004;66:1076–1081.

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

Ročník 6, 2008

Rejstřík věcný

Akutní rejekce

Rituximab po transplantaci ledviny – Viklický.....84

Akutní selhání ledvin

Akutní selhání ledvin na jednotce intenzivní péče – co přináší kritéria RIFLE –
Závada2
Akutní selhání ledvin u pacientů s chronickým onemocněním ledvin – Merta.....60
Močový cystatin C jako časný biomarker akutního poškození ledvin
při kardiovaskulární chirurgii – Teplan.....74

Anémie

Hepcidin, anémie chronických chorob a rezistence na erythropoetin – Tesař.....82

Biopsie

Další úprava Banffské klasifikace – Viklický.....29
Interpretace změn v Banffské klasifikaci hodnocení morfologických nálezů
v transplantované ledvině – Honsová66

Diabetes mellitus

Jak potencionovat účinek inhibitoru ACE u pacientů s diabetem 2. typu
a mikroalbuminurií blokátory kalciových kanálů nebo diuretiky? – Tesař58
Snížení rizika progresu renální insuficience u pacientů s diabetickou nefropatií
pyridoxaminem – Tesař21

Dialyzační technologie

Rok 2008 – jak hodnotit propustnost dialyzačních membrán? – Sulková.....34

Dyslipidémie

Porucha lipidového spektra u onemocnění ledvin: patogeneze a léčba – Teplan53

Exkrece kalia

Etnické rozdíly ve vylučování draslíku močí – Teplan.....92

Glomerulární filtrace

Časná detekce CKD s využitím eGF: pochybnosti a rizika – Teplan91

Glomeruloskleróza

Homozygotní mutace CD2AP je další prokázanou hereditární příčinou fokálně
segmentální glomerulosklerózy – Tesař.....8

Hemodialyzační léčba

Hemodialyzovaní nemocní s optimální kontrolou TK mají během dialýzy
větší riziko hypotenze – Ryšavá30
Léčba růstovým hormonem při hemodialýze v randomizované studii zlepšuje
nutrici, kvalitu života a snižuje kardiovaskulární riziko – Teplan.....45
Náklady na dialyzační léčbu ve Velké Británii – Merta47
Ovlivnění kvality života, compliance a mortality časem stráveným převozem
na dialýzu – Merta19
Použití hemodialýzy a hemoperfuze u otrav – Ryšavá87

Hypertenze

Léčba hypertenze snižuje riziko srdečního selhání a cévních mozkových příhod
i u starších pacientů – Tesař22

Hypotyreóza

Klinický význam latentní hypotyreózy u nemocných s CAPD – Teplan55

Chronické selhání ledvin

Časná detekce CKD s využitím eGF: pochybnosti a rizika – Teplan.....91
Chronická renální insuficience zvyšuje riziko tromboembolických příhod –
Ryšavá4
Jaký prostor věnují média prevenci a časně detekci chronického onemocnění
ledvin – Merta73

Multimodální strategie dlouhodobé léčby chronického onemocnění ledvin –
Merta60
Nízké koncentrace vitamínu D jsou spojeny s nepříznivou prognózou pacientů
s chronickým onemocněním ledvin – Tesař71
Nízký krevní tlak a riziko rekurence cévních mozkových příhod:
studie PROGRESS – Ryšavá39
Porucha lipidového spektra u onemocnění ledvin: patogeneze a léčba –
Teplan53
Renální riziko – Tesař.....50
Zlepšení funkce tzv. myelomové ledviny pomocí plazmaferézy – Ryšavá38
Zvýšené koncentrace kyseliny močové v séru zvyšují riziko
chronického onemocnění ledvin – Tesař.....70
Zvýšené riziko fraktury krčku femuru u nemocných s chronickým
selháním ledvin – Merta9

IgA nefropatie

FSP1 jako možný prediktor odpovědi na kortikosteroidy u nemocných
s IgA nefropatií – Ryšavá78
Porucha glykosylace IgA se vyskytuje i u příbuzných pacientů s familiární
i sporadickou IgA nefropatií – Tesař41

Imunosuprese

Bezpečná a účinná imunosuprese po transplantaci ledviny
(studie ELITE-Symphony) – Viklický.....12
Inhibitor JAK3 kinázy u nemocných po transplantaci ledviny:
Fáze 1 klinického zkoušení – Viklický62
Tacrolimus s prodlouženým uvolňováním u nemocných
po transplantaci ledviny – Viklický11

Inhibitory RAAS

Renální účinky telmisartanu, ramiprilu a jejich kombinace u pacientů
s vysokým kardiovaskulárním rizikem – studie ONTARGET – Tesař.....56

Intoxikace

Použití hemodialýzy a hemoperfuze u otrav – Ryšavá87

Kardiovaskulární onemocnění

Nízký krevní tlak a riziko rekurence cévních mozkových příhod:
studie PROGRESS – Ryšavá39
Renální účinky telmisartanu, ramiprilu a jejich kombinace u pacientů
s vysokým kardiovaskulárním rizikem – studie ONTARGET – Tesař.....56

Klinické studie

Recept, který neselže? Metaanalýzy v nefrologii – Merta.....88

Kyselina močová

Ovlivňuje 24hodinová exkrece kyseliny močové vznik močových
konkrementů? – Ryšavá31
Zvýšené koncentrace kyseliny močové v séru zvyšují riziko chronického
onemocnění ledvin – Tesař.....70

Malnutrice

Aktivní cvičení zvyšuje akutní anabolický efekt intradialytické perorální
nutriční suplementace – Teplan.....44
Diagnostická kritéria pro proteinovou a energetickou malnutrici
u nemocných s akutním a chronickým onemocněním ledvin – Teplan25
Vztah mezi markery malnutrice a mortalitou u nemocných
na peritoneální dialýze – Teplan14

Mikroalbuminurie	
Léčba mikroalbuminurie u nemocných s hypertenzí a kardiovaskulárním rizikem: výsledky studie IMPROVE – Ryšavá	5
Močové konkrementy	
Ovlivňuje 24hodinová exkrece kyseliny močové vznik močových konkrementů? – Ryšavá	31
Nefropatie	
CIq nefropatie – co o ní víme? – Ryšavá	85
Nefrotický syndrom	
Aktivace regulačních T lymfocytů hraje důležitou roli v navození remise idiopatického nefrotického syndromu – Tesař	83
Obezita	
Nové poznatky o tukové tkáni u chronických chorob ledvin – Teplan	76
Obezita a choroby ledvin – Teplan	15
Osteoporóza	
Je raloxifen účinný v léčbě osteoporózy u žen s chronickým onemocněním ledvin? – Ryšavá	64
Peritoneální dialýza	
Biokompatibilní roztoky pro peritoneální dialýzu a reziduální funkce ledvin – Merta.....	10
Perspektivy	
Akutní selhání ledvin na jednotce intenzivní péče – co přináší kritéria RIFLE – Závada	2
Hepcidin, anémie chronických chorob a rezistence na erythropoetin – Tesař	82
Interpretace změn v Banffské klasifikaci hodnocení morfológických nálezů v transplantované ledvině – Honsová	66
Renální riziko – Tesař	50
Rok 2008 – jak hodnotit propustnost dialyzačních membrán? – Sulková	34
Perspektivy: Světový den ledvin – Tesař	18
Polycystické choroby	
Polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu – Merta	89
Sirolimus v terapii polycystické choroby jater – Reiterová	27
Proteinurie	
Inhibitor reninu – aliskiren – snižuje proteinurii u pacientů s diabetem 2. typu a nefropatií, kteří jsou léčeni maximální dávkou losartanu – Tesař	42
Multimodální strategie dlouhodobé léčby chronického onemocnění ledvin – Merta	61
Proteinurie při léčbě sirolinem u nemocných po transplantaci srdce – Viklický	28
Sarkopenie	
Role hormonů, cytokinů a proteinů teplotního šoku při úbytku svalové hmoty podmíněné věkem – Teplan	24
Sepse	
Snižují statiny u dialyzovaných pacientů riziko sepse? – Tesař	6
Světový den ledvin	
Světový den ledvin – Tesař	18
Transplantace ledvin	
Bezpečná a účinná imunosuprese po transplantaci ledviny (studie ELITE-Symphony) – Viklický	12
CMV infekce ganciclovirem zlepšuje dlouhodobé výsledky transplantací ledvin – Viklický	36
Detekce anti-HLA protilátek pomocí metody Luminex – Viklický	69
Inhibitor JAK3 kinázy u nemocných po transplantaci ledviny: Fáze 1 klinického zkoušení – Viklický	62
Rituximab po transplantaci ledviny – Viklický	84
Tacrolimus s prodlouženým uvolňováním u nemocných po transplantaci ledviny – Viklický	11
Těhotenství po transplantaci ledviny – Viklický	37
Tuberkulóza	
Využití metody QuantiFERON v diagnostice tuberkulózy u dialyzovaných nemocných – Ryšavá	80

Rejstřík jmenný

(původní komentované práce, řazené abecedně podle prvního autora)

Aliabadi AZ, et al. Development of proteinuria after switch to sirolimus-based immunosuppression in long-term cardiac transplant patients. <i>Am J Transplant</i> 2008;8:854–861	27
Axelsson J. The emerging biology of adipose tissue in chronic kidney disease: from fat to facts. <i>Nephrol Dial Transpl</i> 2008;23:3041–3046	75
Baboolal K, et al. The cost of renal dialysis in a UK setting – a multicentre study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008;23:1982–1989	46
Bakris GL, et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. <i>Kidney Int</i> 2008;73:1303–1309	58
Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE study. <i>Kidney Int</i> 2007;72:879–885	5
Beckett NS, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:1887–1998	21
Consugar MB, et al. Characterization of large rearrangements in autosomal dominant polycystic kidney disease and the PKD1/TSC2 contiguous gene syndrome. <i>Kidney Int</i> 2008;74:1468–1479	89
Curhan GC, et al. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. <i>Kidney Int</i> 2008;73:489–496	31
Davenport A, Cox C, Thuraishingham R on behalf of the Pan Thames Renal Audit Group. Achieving blood pressure targets during dialysis improves control but increases intradialytic hypotension. <i>Kidney Int</i> 2008;73:759–764	29
Dong J, et al. Correlations of lean body mass with nutritional indicators and mortality in patients on peritoneal dialysis. <i>Kidney Int</i> 2008;73:334–340	13
Dooley AC, et al. Increased risk of hip fracture among men with CKD. <i>Am J Kidney Dis</i> 2008;51:38–44	8
Ekberg H, et al. For the ELITE-Symphony Study. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. <i>N Engl J Med</i> 2007;357:2562–2575	12
Eng HS, et al. Anti-HLA donor-specific antibodies detected in positive B-cell crossmatches by Luminex predict late graft loss. <i>Am J Transplant</i> 2008;8:2335–2342	68
Fan SL, et al. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. <i>Kidney Int</i> 2008;73:200–206	9
Fouque D, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. <i>Kidney Int</i> 2008;73:391–398	24

Gharavi A, et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:1008–1014.....	40	Obermayr RP, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008, Epub ahead of print on Sept. 17.....	70
Glasscock RJ, et al. Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2008;3:1563–1568.....	91	Parving HH, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:2433–2446.....	41
Gupta R, et al. Statin use and hospitalization for sepsis in patients with chronic kidney disease. <i>J Am Med Assoc</i> 2007;297:1455–1464.....	6	Qian Q, et al. Sirolimus reduces polycystic liver volume in ADPKD patients. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:613–638.....	26
Harada K, et al. Prediction of corticosteroid responsiveness based on fibroblast-specific protein 1 (FSP1) in patients with IgA nephropathy. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008;23:3152–3159.....	77	Rasmussen BF, et al., and Adult Patient in Chronic Dialysis (APCD) Study Group. Growth hormone treatment during hemodialysis in a randomized trial improves nutrition, quality of life, and cardiovascular risk. <i>JASN</i> 2007;18:2161–2171.....	44
Holubek WJ, et al. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. <i>Kidney Int</i> 2008;74:1327–1334.....	87	Ravani P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. <i>Kidney Int</i> 2008, Epub ahead of print on Oct 8.....	71
Hsu CY, et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. <i>Kidney Int</i> 2008;74:101–107.....	59	Ruggenti P, et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:1213–1224.....	60
Ishani A, et al. For the MORE Investigators. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:1430–1438.....	63	Silva Jr HT, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. <i>Am J Transplant</i> 2007;7:595–608.....	11
Kang EW, et al. Clinical implications of subclinical hypothyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. <i>Am J Nephrol</i> 2008;28:908–913.....	55	Solez K, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. <i>Am J Transplant</i> 2008;8:753–760.....	29
Kim HW, et al. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. <i>Transplantation</i> 2008;85:1412–1419.....	36	Tong A, et al. An analysis of media coverage on the prevention and early detection of CKD in Australia. <i>Am J Kidney Dis</i> 2008;52:159–170.....	72
Kliem V, et al. Improvement in long-term renal graft survival due to CMV prophylaxis with oral ganciclovir: results of a randomized clinical trial. <i>Am J Transplant</i> 2008;8:957–983.....	35	Tsimihodimos V, et al. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment. <i>Am J Nephrol</i> 2008;28:958–973.....	53
Koyner JL, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. <i>Kidney Int</i> 2008;74:1059–1069.....	73	Turban S, et al. Racial differences in urinary potassium excretion. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:1396–1402.....	92
Le Berre L, et al. Induction of T regulatory cells attenuates idiopathic nephrotic syndrome. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2009;doi:10.1681/ASN.2007111244.....	83	Van Biesen W, et al. An infallible recipe? A story of cinnamon, soufflé and metaanalysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008;23:2729–2732.....	88
Lee CE, et al. The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. <i>Clinical Nutrition</i> 2007;26:524–534.....	23	Van Grap E, et al. Phase 1 dose-escalation study of CP-690 550 in stable renal allograft recipients: preliminary findings of safety, tolerability, effects on lymphocyte subsets and pharmacokinetics. <i>Am J Transplant</i> 2008;8:1711–1718.....	62
Leung N, et al. Improvement of cat nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. <i>Kidney Int</i> 2008;73:1282–1288.....	37	Vizjak A, et al. Pathology, clinical presentation and outcomes of C1q nephropathy. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:2237–2244.....	85
Löwik MM, et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. <i>Kidney Int</i> 2007;72:1198–1203.....	7	Wang Y, et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Kidney Int</i> 2008;73:19–33.....	14
Majchrzak KM, et al. Resistance exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic oral nutritional supplementation. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008;23:1362–1369.....	43	Wattanakit K, et al. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:135–140.....	3
Mann JFE, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people with high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. <i>Lancet</i> 2008;372:547–553.....	56	Williams ME, et al. Effects of pyridoxamine in combined phase 2 studies of patients with type 1 and type 2 diabetes and overt nephropathy. <i>Am J Nephrol</i> 2007;27:605–614.....	20
Moist LM, et al. Travel time to dialysis as a predictor of health-related quality of life, adherence, and mortality: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). <i>Am J Kidney Dis</i> 2008;51:641–650.....	19	Winthrop KL, et al. Interferon-gamma release assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection in renal dialysis patients <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 2008;3:1357–1363.....	79
Ninomiya T, et al. For the PROGRESS Collaborative Group. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease: PROGRESS trial. <i>Kidney Int</i> 2008;73:963–970.....	39	Zarkhin V, et al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. <i>Am J Transplant</i> 2008;8:2607–2617.....	84