

POSTGRADUÁLNÍ NEFROLOGIE

VÝBĚR ZE SVĚTOVÉ LITERATURY S KLINICKÝMI KOMENTÁŘI

Ročník IV Číslo 4

Září 2006

Řídí redakční rada:

MUDr. Štefan Vítko, CSc.,
Transplantcentrum IKEM, Praha
vedoucí redaktor

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

Autoři příspěvků v tomto čísle:

MUDr. Vladimíra Bednářová
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

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

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

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

Informační bulletin
Postgraduální nefrologie

Vydává jako čtvrtletník

 **MEDICAL TRIBUNE CZ**

Redakce:

Mgr. D. Lipovská, Bc. Jitka Štěrbová

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

Zástupce:

MUDr. E. Houbová

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

Copyright © 2006

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: Současné terapeutické postupy u amyloidózy ledvin* 50
- *Domácí hemodialýza* 53
- *Zvýšené riziko výskytu urátových konkrementů u nemocných s DM 2. typu* 54
- *Kvantitativní stanovení hustoty peritoneálních cév a vaskulopatií u peritoneálně dialyzovaných pacientů* 55
- *N-acetylcystein v prevenci akutního selhání ledvin při operačních výkonech* 57
- *Metabolismus svalových proteinů při dialýze* 58
- *Jaké jsou příčiny rozdílů v incidenci terminálního selhání ledvin v různých populacích?* 59
- *Sérové koncentrace fetuinu-A nejsou u pacientů s chronickou renální insuficiencí sníženy* 60
- *Glomerulární objem u subklinických rejekcí* 62
- *Kombinovaná transplantace jater a ledviny: léčba primární hyperoxalurie typu 1* 63



www.nefrol.cz

Vydávají:

Česká nefrologická společnost a Česká transplantační společnost
Vychází díky vzdělávacímu grantu společnosti ROCHE s. r. o.




Česká
Transplantační
společnost
www.transplant.cz

Amyloidóza je označení pro širokou skupinu onemocnění proteinového metabolismu, která mají společného jmenovatele ve způsobu ukládání amyloidových depozit do cílového orgánu a současně některé histopatologické rysy (pozitivní reakce na barvení kongo či saturnovou červení). Kromě komponent společných pro všechny typy amyloidóz (glykosaminoglykany, apolipoproteiny E a J, SAP – sérový amyloidový protein, AEF – amyloid enhancing factor) jsou depozita složena z fibrilárních proteinových prekursů, jež jsou pro jednotlivé typy amyloidóz specifické. Do současné doby jich bylo popsáno 21. Naše terapeutické zásahy mohou mít několik cílů. Na prvním místě jsou to fibrilární prekursor. Zde se můžeme pokusit ovlivnit nadměrnou produkci normálně uspořádaných prekursů, a utlumit tak jejich zvýšené plazmatické koncentrace, či zablokovat syntézu patologicky uspořádaných fibril, jejichž produkce z hlediska kvantitativního je normální. Z dalších opatření lze na různé úrovni blokovat vazbu fibril na ostatní komponenty amyloidových depozit. Vzhledem k tomu, že produkce fibril či jejich složení má u jednotlivých typů amyloidózy rozdílnou etiopatogenezi, je nutné každý typ ovlivňovat jiným terapeutickým zásahem (Kisilevsky et al., 2001).

Medián přežívání neléčených nemocných s primární amyloidózou je 8–13 měsíců, jen 51 % pacientů přežívá jeden rok, 16 % pak déle než pět let (Kyle et al., 1995). To je doba podstatně kratší, než dosahuje celá řada nádorových onemocnění. U sekundární amyloidózy jsou přesná čísla hůře dostupná vzhledem k rozptýlenosti nemocných mezi různé klinické obory, nicméně dle Hazenberga přežívá ve skupině neléčených pacientů čtyři roky kolem 50 % nemocných, 10 let pak jen 25 % pacientů (Hazenberga et al., 1994; Bohle et al., 1993). Tato nepříliš povzbudivá data vedou řadu výzkumných týmů ke snaze vyvinout nové léky, které by účinně potlačovaly základní vyvolávající onemocnění, anebo bránily vzniku a agregaci amyloidových fibril.

Sekundární amyloidóza

Sekundární amyloidóza (AA) je onemocnění, které vzniká jako důsledek přítomnosti dlouhodobého zánětlivého procesu jakékoli etiologie v organismu. Fibrilárním cirkulujícím prekursorem je sérový amyloid A (SAA), který je velmi citlivým proteinem akutní fáze se složením podobným CRP.

Naše možnosti ovlivnit sekundární amyloidózu jsou velmi omezené, nicméně snahou je alespoň potlačit základní proces snížením aktivity zánětu, a tím zmenšit produkci cytokinů vedoucích ke zvýšené tvorbě SAA v játrech. Zvýšená aktivita některých cytokinů (interleukin 1 β a interferon- γ) uvnitř monocytů navíc negativně ovlivňuje degradaci SAA těmito buňkami, což může vést k tvorbě nidačního jádra pro vznik amyloidové fibrily (Migata et al., 2001). Léčebné přístupy u AA se liší podle vyvolávající příčiny.

Určitou šanci na zlepšení amyloidózy máme u zánětlivých onemocnění, která můžeme vyřešit definitivně chirurgickou cestou (bronchiectazie, Crohnova choroba, osteomyelitida).

Velmi problematické je ale zabránit rozvoji amyloidózy u nemocných s revmatickými chorobami, především u vyšších stadií séropozitivní revmatoidní artritidy (RA), ankylozující spondylartritidy (AS) a juvenilní chronické artritidy (JCA). Zde se doporučují různá léčebná schémata, která obsahují většinou malou dávku kortikosteroidů v kombinaci s různými cytotoxickými léky (chlorambucil, cyklofosfamid, methotrexat, azathioprin). K novějším lékům patří u AA amyloidózy leflunomid (inhibitor syntézy pyrimidinů v lymfocytech T). Spíše ojediněle můžeme použít i cyklosporin A (i vzhledem k jeho schopnosti snížit proteinurii). Mezi nespecifickou terapií rovněž řadíme kolchicin, který může až o 30 % redukovat proteinurii a současně tlumit zánětlivé procesy (stabilizací leukocytárních mikrotubulů a inhibicí uvolňování proteáz). Jako velmi slibná léčebná skupina se jeví biologická terapie, která se zaměřuje především na inhibici TNF α (chimerická protilátka – infliximab, plně humánní protilátka – adalimumab, solubilní receptor – etanercept). Aplikace této terapie má velmi přísná pravidla (vysoká aktivita základního onemocnění) a nemocní musejí být před léčbou důkladně vyšetřeni k vyloučení možnosti reaktivace TBC procesu při léčbě. Svě místo mezi běžně užívanou medikací zatím hledají inhibitory interleukinu-1 (rekombinantní humánní antagonisty IL-1 receptoru – anakinra). Zkoušela se i terapie kombinací inhibitorů IL-1 a blokátorů TNF α , která ale byla spojena s řadou komplikací, především těžkou leukopenií. Ve fázi II/III klinického zkoušení jsou Fibrilex a NC-503, látky s účinkem glykosaminoglykan-mimetika. Působí tak, že vytěsňují heparan-sulfát z vazby na SAA, a tím inhibují tvorbu fibrilárních agregátů. Zdá se, že jejich aplikace vede u postižených jedinců ke stabilizaci renální funkce a v případě Fibrilexu i ke snížení proteinurie (Hauck et al., 2005; Lachmann et al., 2006).

Zcela novým preparátem, který blokuje vazbu sérového amyloidového proteinu (SAP) na amyloidové fibrily je CPHPC (carboxy-pyrrolidinový derivát), který po jednorázovém podání vyváže až 95 % cirkulujícího SAP. Sérový amyloidový protein působí při formování amyloidových depozit jako tmelící prvek, který je navíc vybaven výraznou rezistencí vůči degradaci prostřednictvím proteolytických enzymů. SAP-knockoutové myši amyloidózu nevyvinou (či v zanedbatelném rozsahu). Podávání této látky je nyní v I/II fázi klinického zkoušení (Gillmore et al., 2006).

U těžších případů onemocnění lze uvažovat o autologní transplantaci kostní dřeně, která se nyní u některých nehematologických diagnóz provádí. V úvahu připadá zejména JCA, RA a systémová sklerodermie. Problémem je ale v řadě případů neúplná remise onemocnění; rekurence one-

mocnění do 18 měsíců je pozorována u 75 % pacientů (Wulffraat et al., 1999).

U refrakterních nemocných s těžkým NS, kde jsme vyčerpali léčebné možnosti, je někdy nutné z důvodu zabránění fatálním komplikacím provést nefrektomii. Tím snížíme ztráty bílkovin do moči a vyvedeme nemocného z těžkého katabolismu. Lze uskutečnit jednak „medikamentózní nefrektomii“ za použití látek snižujících glomerulární filtraci – nejčastěji nesteroidní antiflogistika (NSA), v poslední době také vyšší dávky cyklosporinu A. Další možností je embolizace ledviny nebo přímo otevřená nefrektomie. Transplantace ledviny je spojena s velkým rizikem rekurence onemocnění (30–50%).

Primární amyloidóza

Cílem terapie primární amyloidózy (AL) je potlačení klonu plazmatických buněk, které jsou zodpovědné za syntézu paraproteinu. Pod pojmem paraprotein chápeme patologicky formovaný protein monoklonální povahy, který může obsahovat celé imunoglobuliny (nejčastěji IgG a IgA) či jejich řetězce (nejčastěji lehké řetězce λ , méně κ ; výjimečně pak těžké řetězce).

Mezi nejužívanější kombinace i nadále patří melfalan s prednisonem (dříve označovaný jako „zlatý standard“ v terapii AL) či dexamethasonem. Ten se v současné době podává většinou v režimu vysokodávkovaného dexamethasonu (3x 4 dny v měsíci 40 mg/den). Těžší formy onemocnění bez postižení srdce či nemocní v přípravě před transplantací dostávají kombinaci VAD (vincristin, doxorubicin, dexamethason). Další tvorbě amyloidových depozit zamezuje I-DOX (4-iodo-4-deoxydoxorubicin), antracyklinový derivát, který se váže na již hotové fibrily. Má výrazně lepší efekt na měkké tkáně (jazyk, dásně, kůže, genitálie) než na viscerální orgány (Gianni et al., 1995). V poslední době zaznamenal renesanci v používání thalidomid, hlavně u nemocných s mnohočetným myelomem (předpokládaný efekt přes blokádu TNF α , VEGF a NF- κ B). U primární amyloidózy se používá v dávce 100 (200) mg/den, délka podávání závisí na toleranci léku nemocným a na terapeutické odpovědi (Dispenzieri et al., 2003).

Již po několik let je základním terapeutickým postupem u primární amyloidózy vysokodávkovaná chemoterapie (většinou s použitím melfalanu) spojená s autologní transplantací periferních kmenových buněk (HDM/ASCT: high dose melphalan – autologous stem cell transplantation). Z důvodu snížení vysoké peritransplantační mortality (mortalita do 100 dní po transplantaci; u neselektované populace dosahovala kolem 35–40 %) jsou v současné době k terapii indikováni nemocní mladší než 65 let s postižením méně než tří orgánů a současně bez manifestního postižení srdce. Pro posouzení rozsahu onemocnění je proto nutné nemocné před indikací k tomuto zákroku pečlivě vyšetřit (renální funkce a močové nálezy, jaterní testy, echokardiografie, rektální biopsie, neurologické vyšetření, IEFLO). Při dodržování striktních výběrových kritérií klesla peritrans-

plantační mortalita (ve většině center pod 10 %) a medián přežívání se prodloužil na 60 měsíců (Gertz et al., 2000).

Vzhledem k produkci paraproteinu plazmatickými buňkami se i u AL zkoušela biologická terapie, a sice podávání rituximabu (monoklonální protilátka anti-CD20 – ovlivňuje především množství CD19 a CD20 pozitivních buněk – plazmocytů), ale výsledky nejsou zatím příliš uspokojivé. Budoucí perspektivy pak zahrnují jak aktivní, tak pasivní imunizaci rizikových nemocných. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že intraperitoneální aplikace upravených amyloidových fibril vede ke zvýšené tvorbě polyklonálních protilátek proti těmto fibrilám a takto aktivně imunizované myši následně vyvinou amyloidózu v podstatně menším rozsahu než myši neimunizované. Pasivní imunizace spočívá v intravenózní aplikaci monoklonálních protilátek proti lehkým řetězcům, které mají schopnost zamezit rozvoji amyloidových depozit (Hrncic et al., 2000).

Mezi symptomatické postupy patří provádění ortotopické srdeční transplantace u nemocných s manifestním srdečním postižením, která by měla být následována kauzální léčbou AL amyloidózy prostřednictvím HDM/ASCT. V případě dominantního postižení ledvin (i za situace RRT) je nutné nejprve vyřešit základní onemocnění prostřednictvím HDM/ASCT a transplantace ledviny by měla následovat až v druhé době, jelikož rekurence onemocnění v transplantované ledvině u nemocných nepodstupujících HDM/ASCT se vyskytuje s četností 30–50 %.

Familiární formy amyloidóz

Kauzální léčbou u amyloidózy spojené s mutacemi v genech pro α řetězec fibrinogenu A, apolipoprotein AI a transthyretin (FAP – familiární amyloidová polyneuropatie) je transplantace jater, jelikož syntéza patologických forem proteinů probíhá především zde. Často musí být tento postup doprovázen ještě podpůrnými opatřeními, jako je např. transplantace ledviny u nemocných s renálním selháním (Gillmore et al., 2000). Tento postup může vést k výraznému zlepšení kvality života nemocných spojenému s podstatným prodloužením jejich přežívání, nelze ho však uplatnit u amyloidózy spojené s mutací v genu pro lysosym, jelikož ten je syntetizován na řadě míst v organismu.

Literatura

- Bohle A, Wehrmann R, Eissele R, et al. The long-term prognosis of AA and AL renal amyloidosis and the pathogenesis of chronic renal failure in renal amyloidosis. *Path Res Pract* 1993;189:316–331.
- Dispenzieri A, Lacy MQ, Rajkumar SV, et al. Poor tolerance to high doses of thalidomide in patients with primary systemic amyloidosis. *Amyloid* 2003;10:257–261.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Myeloablative chemotherapy with stem cell rescue for the treatment of primary systemic amyloidosis: a status report. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:465–470.
- Gianni L, Bellotti V, Gianni AM, Merlini G. New drug therapy of amyloidosis: resorption of AL-type deposits with 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin. *Blood* 1995;86:855–861.
- Gillmore JD, et al. Curative hepatorenal transplantation in systemic amyloidosis caused by the Glu526Val fibrinogen α -chain variant in an English family. *Q J Med* 2000;93:269–275.
- Gillmore JD, Hawkins PN. Drug insight: emerging therapies for amyloidosis. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006;2:263–270.

Hauck W, Denver LM, Hawkins PN, et al. A prospective analysis of demography, etiology and clinical findings of AA amyloidosis patients enrolled in the international clinical phase II/III Fibrilex™ study. In: Grateau, Kyle, Skinner. Amyloid and Amyloidosis. CRP Press 2005, Boca Raton, Florida, USA, p. 179–181.

Hazen BPC, VanRijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. Baillieres. Clin Rheumatol 1994;8:661–668.

Hrncic R, et al. Antipody-mediated resolution of light chain-associated amyloid deposits. Am J Pathol 2000;157:1239–1246.

Kisilevski R, Anesin JB. AA amyloidogenesis – a progress report and possible future directions. In: Amyloid and amyloidosis. The proceedings of the IXth International symposium on amyloidosis, Budapest 2001;99–103.

Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995;32:45–59.

Lachmann H, Obici L, Berber L, et al. Results of multi-center, randomized, placebo-controlled trial for the treatment of amyloid A (AA) amyloidosis-associated renal disease with NC-503 (eprodissate disodium). Nephrol Dial Transplant 2006;21(Suppl 4):iv294.

Migata K, Yamasaki S, Shibasaki K, et al. Impaired degradation of serum amyloid A (SAA) protein by cytokine-stimulated monocytes. Clin Exp Immunol 2001;123:408–411.

Wulfraat N, Van Royen A, Bierings M, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation in four patients with refractory juvenile chronic arthritis. Lancet 1999;353:550–553.

Domácí hemodialýza

Macgregor MS, Agar JW, Blagg CR. Home haemodialysis – international trends and variation. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1934–1945.

První hemodialýzu (HD) u pacienta v domácím prostředí patrně poprvé provedl Nosé v Japonsku v roce 1961 (Nosé, 2000). Programy domácí HD byly začátkem 60. let 20. století rozvinuty v Bostonu (Merrill), v Seattlu (Scribner) a v Londýně (Shaldon). V dalším období se podařilo prokázat, že léčba domácí HD je levnější než nemocniční nebo středisková HD (Mowatt, 2003), že přežívání u nemocných s domácí HD je delší než u nemocných s chronickým selháním ledvin (CHSL) léčených peritoneální dialýzou (PD) či nemocniční HD (Saner, 2005), a rovněž že se daří dosáhnout úplnější rehabilitace nemocných. Přes tyto nesporné výhody lze v posledních letech pozorovat útlum domácí HD. Mezi možnými příčinami poklesu domácí HD se uváděly zvyšující se věk a komorbidita dialyzovaných nemocných, rostoucí počet HD středisek, rozvoj peritoneální dialýzy či nárůst počtu transplantací (TPL). Nový náhled na problematiku domácí HD přinesly působivé výsledky prací zabývajících se frekventními HD (tj. HD prováděnými $\geq 5 \times$ týdně). Při provádění každodenních HD se podařilo docílit prakticky normalizace krevního tlaku a úpravy hypertrofie levé komory, a došlo rovněž k úpravě anémie a kalciofosfátového metabolismu (Williams, 2004). Obdobné výsledky bylo možno pozorovat při nočních HD. Některé recentní práce naznačují, že častější HD jsou spojeny i se zlepšeným přežíváním nemocných (Kjellstrand, 2005). Zatímco dosud byly krátké denní HD prováděny v dialyzačních střediskách, z důvodu transportního jsou výhodnější HD v domácím prostředí. Bude-li snaha poskytnout výhody plynoucí z frekventních HD většímu počtu nemocných s chronickým selháním ledvin, bude nutné více využít domácí HD.

Cíle: S ohledem na výrazné rozdíly ve výskytu domácí HD v jednotlivých státech bylo cílem práce analyzovat tyto trendy a faktory, které je mohou podmiňovat.

Metody: Byly vyhodnoceny různé národní a mezinárodní registry náhrady funkce ledvin (RRT). Ekonomická síla jednotlivých států byla hodnocena dle hrubého domácího produktu (HDP) a v přepočtu na jednoho obyvatele/rok byly státy rozděleny na skupinu států s vysokým ($> 10\,066$ USD) a středním (3256–10 066 USD) HDP. HDP a výdaje na zdravotnictví byly vztaženy k roku 2003.

Výsledky: V porovnání s dalšími metodami RRT se prevalence domácí HD v jednotlivých státech lišila až o několik řádů. Výskyt domácí HD (na 1 milion obyvatel – pmp) se pohyboval od 0 (Portugalsko, Island) až k 58,4 (Nový Zéland). Rozdíly byly i mezi velmi blízkými státy (Švédsko 8,0 pmp vs. Norsko 0,4 pmp) a uvnitř států (např. výskyt mezi jednotlivými regiony Francie 0 až 40,5 pmp). Mezi zdravotními výdaji na jednoho obyvatele a prevalencí RRT existovala významná korelace (Spearmanův korelační koeficient $r = 0,633$; $p < 0,001$). Ve skupině středně bohatých zemí se domácí HD prakticky nevyskytovala. Nebyl prokázán vztah mezi prevalencí domácí HD a hustotou obyvatelstva, resp. podílem obyvatelstva žijícího v městských či příměstských oblastech. Nebyla prokázána korelace mezi domácí HD a celkovou prevalencí RRT, byla naopak shledána pozitivní korelace mezi prevalencí domácí HD a prevalencí PD ($r = 0,531$; $p = 0,013$), a nebyl prokázán vztah mezi prevalencí domácí HD a prevalencí transplantace ledvin. Dále byla prokázána silná negativní korelace ($r = -0,608$; $p = 0,007$) mezi mediánem věku a podílem nemocných z RRT v domácí HD. Podobnou, avšak slabší (negativní) závislost bylo možno prokázat mezi mediánem věku a absolutní prevalencí nemocných v domácí HD. Výskyt diabetické nefropatie neměl vztah k prevalenci domácí HD. Trendy v prevalenci domácí HD v čase se v jednotlivých státech velmi lišily. V některých zemích (Skotsko) došlo v posledních letech k postupnému poklesu z určitého zenitu dosaženého před více než 20 lety, v jiných (Austrálie) se domácí HD rozvíjí nadále, přestože již samotná výchozí prevalence byla poměrně vysoká, v dalších (Švédsko) došlo k znatelnému vzestupu teprve v posledních letech a konečně v jiných (Norsko, Rakousko) lze pozorovat stagnaci.

Diskuse: Z dosažených údajů je pozoruhodné, že prevalence domácí HD nekoreluje s řadou parametrů, které by ji zdánlivě mohly ovlivňovat. Není zcela zřejmé, které jsou důvody absence domácí HD v zemích se středními příjmy, kde by se naopak tato relativně levnější metoda měla více uplatnit. Podobně lze spekulovat o tom, jak se na poměrně vysoké prevalence domácí HD v Austrálii či Novém Zélandu uplatňuje charakter osídlení. V minulosti se předpokládalo, že PD by mohla představovat konkurenci domácí HD – z výsledků komentované analýzy se však naopak zdá, že v zemích, které podporují metody využívající soběstačnost pacienta, se obě metody rozvíjejí paralelně. Nepříliš překva-

pivě se na prevalenci domácí HD uplatňoval věk, který nepochybně limituje soběstačnost nemocných. Politicko-ekonomické podmínky a struktura poskytování léčebné péče se patrně mohly významně promítnout do rozšíření domácí HD (v práci však nehodnoceno). Rozdíly a trendy týkající se domácí HD jsou velmi rozdílné mezi jednotlivými státy.

Závěrem: Ačkoli lze pozorovat určitý útlum v prevalenci domácí HD jako celku, existují značné rozdíly v její prevalenci a v trendu rozvoje mezi jednotlivými státy, jejichž příčinu lze jen obtížně vysvětlit na podkladě dostupných údajů a která odrážejí lokální praxi. Lze předpokládat značný potenciál pro rozšíření této metody.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

U řady čtenářů NDT vzbudil komentovaný článek McGregora et al. nepochybně pozornost. Patrně jen u malé části čtenářů se tato pozornost týkala úvodní části článku, ve které je opatrně zmiňován („samozvaný“) zakladatel domácí HD Japonec Nosé. McGregor jej uvedl jako pravděpodobně prvního průkopníka domácí HD – slovo pravděpodobně/nejspíše/zřejmě (angl. apparently), zde posloužilo k vyjádření nejistoty týkající se oprávněnosti na tento nárok (vědecká dokumentace vztahující se k zavedení první domácí HD byla skutečně shovívavě řečeno nedostatečná). V poměrně šířavě ironickém komentáři, publikovaném rovněž v NDT (Shaldon, 2006) vyvrátil Shaldon nároky Nosého na toto prvenství (a sám je uplatnil).

Pomineme-li toto spíše úsměvné intermezzo, představuje článek seriózní pokus o analýzu současného nepříliš utěšeného stavu domácí HD ve světě. Dle dostupných údajů je pouze 0,4 % všech hemodialyzovaných pacientů léčeno v rámci domácí HD (Grossmann, 2004). Přitom zhruba 57 % těchto nemocných je soustředěno ve třech státech (USA, Austrálie, Francie). Komentovaná práce dokumentuje velkou rozdílnost v zastoupení této metody celosvětově a hledá možné vysvětlení těchto rozdílů. Jednoznačným přínosem práce je odbourání některých mýtů, jimiž se nízká prevalence domácí HD vysvětlovala: ani peritoneální dialýza, ani transplantace ledvin nejsou překážkou či konkurencí domácí HD. Autoři práce nenalezli jednoznačnou odpověď na to, jaké jsou tedy příčiny tohoto neuspokojivého stavu. Všimli si však některých jevů či souvislostí, jejichž hlubší analýza by mohla přispět k objasnění. Týká se to především skutečnosti, že domácí HD je k dispozici nemocných pouze v bohatých státech. V této souvislosti je třeba dodat, že ČR byla uvedena mezi státy středně bohatými (a s nulovou prevalencí domácí HD). Co způsobuje absenci metody prokazatelně(?) levnější v relativně chudších státech, není zcela zřejmé, avšak bude se nejspíše jednat o multifaktoriální záležitost. Je možné, že teprve od určitého stupně saturace rozvoje HD léčby (která je založena obvykle na výstavbě hemodialyzačních středisek) lze očekávat snahu o řešení (relativně) komplikovanějších záležitostí, jakou je – kromě jiných – existence a rozvoj domácí HD. V komentované práci nebyl hodnocen vztah mezi prevalencí domácí HD a systémem/systémy financování a úhrady za poskytnutou zdravotní péči, lze však předpokládat, že tento vliv může být klíčový. Není pravděpodobné

náhodnou záležitostí, že domácí HD (a PD) mají výrazné zastoupení v Austrálii (11 %, resp. 24 %), kde je HD péče postavena na neziskovém principu (Blagg, 2005). Některá kolísání v prevalenci domácí HD v USA lze patrně do určité míry vysvětlit změnami ve zdravotním pojištění, které tyto změny provázely či jim předcházely (např. po zavedení zdravotního pojištění Medicare v USA v roce 1973 došlo k výraznému útlumu domácí HD v USA). V současné době se tlak zdravotních orgánů státní správy na větší dostupnost a rozvoj domácí HD v různých státech projevuje různým způsobem: od iniciace klinických studií porovnávajících konvenční vs. frekventní HD (National Institute of Health v USA), přes stanovení „doporučené“ kvóty, resp. procenta celkového počtu HD nemocných, kteří by měli být léčeni na domácích HD (např. National Institute of England and Wales doporučuje, aby domácí HD bylo léčeno zhruba 10–15 % nemocných) až po bezprostřední finanční stimulaci (v Austrálii na podkladě Commonwealth Medicare Benefits Schedule, Item 13104, bylo v roce 2005 schváleno poskytnutí dodatečné částky 128 dolarů/měsíčně lékaři za každého pacienta, který bude léčen domácí HD). Zanedbatelná však patrně není ani osobní iniciativa lékařů-nefrologů (či poskytovatelů zdravotní péče obecněji), která je patrně důvodem současného rozdílného zastoupení domácí HD v různých regionech stejného státu (viz výsledky komentované práce).

Je velmi pravděpodobné, že významnou překážkou pro širší rozvoj domácí HD hraje (a bude brát) rostoucí věk a komorbidita nemocných s chronickým selháním ledvin, kteří vstupují do HD. Lze proto předpokládat, že páteří léčebné náhrady funkce ledvin zůstanou středisková HD ve svých různých podobách. Finanční náročnost RRT, kdy na léčbu chronického selhání ledvin, které postihuje přibližně 0,1 % celkové populace, jsou v rozvinutých zemích světa vynakládána asi 2 % všech výdajů na zdravotní péči, se patrně v dohledné době příliš nezmění. Tím více je však třeba hledat cesty, jak tuto léčbu zefektivnit. Rozšíření domácí HD pro vybrané nemocné s chronickým selháním ledvin je jednou z těchto cest. Zájemcům o některé praktické aspekty domácí HD lze doporučit zasvěcený článek C. R. Blagga (2005).

Literatura

- Blagg CR. Home haemodialysis: „home, home, sweet, sweet home!“ Nephrology (Carlton) 2005;10:206–214.
- Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. Nephrol Dial Transplant 2005;20:2587–2593.
- Kjellstrand CM, Buoncristiani U, Ting G, et al. Survival in 405 patients treated by short daily hemodialysis (DHD) for 948 patient years rivals renal transplant survival. J Am Soc Nephrol 2005;16:733A.
- Nosé Y. Home hemodialysis: A crazy idea in 1963: a memoir. ASAIO J 2000;46:13–17.
- Mowatt G, Vale L, Perez J, et al. Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of home versus hospital or satellite unit haemodialysis for people with end-stage renal failure. Health Technol Assess 2003;7:1–174.
- Shaldon S. Origin of home haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2006, Jul 28, online.
- Saner E, Nitsch D, Descoedres C, et al. Outcome of home haemodialysis patients: a case-cohort study. Nephrol Dial Transplant 2005;20:604–610.
- Williams AW, Chebrolu SB, Ing TS, et al. Early clinical, quality-of-life, and biochemical changes of „daily hemodialysis“ (6 dialyses per week). Am J Kidney Dis 2004;43:90–102.

Zvýšené riziko výskytu urátových konkrementů u nemocných s DM 2. typu

Daudon M, Traxer O, Conort P, Lacour B, Jungers P. Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2026–2033.

Incidence urolitiázy v průmyslově rozvinutých zemích v posledních dekáдах významně vzrostla, podobně jako incidence obezity, metabolického syndromu a DM 2. typu. S ohledem na paralelní rozvoj DM, obezity a urolitiázy v uvedeném období, byla zvažována možná vazba mezi uvedenými klinickými projevy. Ve dvou recentních pracích (Meydan, 2003; Taylor, 2005) byl shledán zvýšený výskyt nefrolitiázy u diabetiků ve srovnání s nemocnými bez DM, avšak bez stanovení chemického typu nefrolitiázy. Biochemické poruchy sdružené s obezitou a DM 2. typu však mohou přispívat jak k tvorbě urátové urolitiázy (UU), tak kalciové (Ca) urolitiázy. Inzulinová rezistence, která je základem metabolickou poruchou spojenou s metabolickým syndromem a DM 2. typu, je spojena s defektní renální tvorbou amonia a nízkým pH moči (Abate, 2004). Nízká hodnota pH moči představuje zásadní litogenní faktor u idiopatické UU. Mimořádně vysoký výskyt UU (33,9 %) byl pozorován u nemocných s urolitiázou trpících DM 2. typu (Pak, 2003). Všichni nemocní ve studii však měli zřetelnou nadváhu, takže nebylo možné odlišit vliv obezity a DM na vývoj urolitiázy. Cílem práce bylo stanovit vliv obou faktorů (DM 2. typu a obezity) na vznik urátové a kalciové urolitiázy a ověřit hypotézu, že podíl UU bude u nemocných s DM 2. typu zvýšen.

Metody: Byly analyzovány konkrementy (n = 40 718) odeslané k vyšetření do laboratoře CRISTAL v letech 1990–2004. Konkrementy byly rozříděny do dvou kategorií: UU a Ca urolitiáza. Další typy konkrementů (struvity, cystinové konkrementy) nebyly do studie zahrnuty. V konečné fázi hodnocení se materiál skládal z konkrementů získaných od 2 464 nemocných (1 760 mužů + 704 žen), z toho 272 nemocných mělo DM 2. typu. Stav obezity byl hodnocen dle hodnoty BMI, přičemž nemocní byli zařazeni do jedné ze tří kategorií stanovených dle WHO: normální hmotnost ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), nadváha ($BMI 25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$), obezita ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$). Nemocní s urolitiázou byli rovněž rozděleni na skupinu s tvorbou jednoho konkrementu a na skupinu nemocných s recidivující tvorbou urolitiázy – tzn. ≥ 2 konkrementy. Dále byly vyhodnoceny některé krevní a močové parametry litogeneze u podskupiny 252 urolitiatiků sledovaných na ambulanci urolitiázy (z toho 25 nemocných s DM 2. typu).

Výsledky: Urolitiatici s DM byli starší, měli větší nadváhu (resp. BMI), a trpěli zřetelně častěji UU ve srovnání s urolitiatiky bez DM. Recidivující urolitiáza (Ca i urátová) byla zřetelně častější ve skupině nemocných s DM. Výskyt UU u celého souboru nemocných s DM dosáhl 35,7 % všech nemocných; častěji byly postiženy ženy (42,5 %) než muži (33,2 %). Zastoupení urolitiázy ve vztahu k BMI v podsku-

Zastoupení urolitiázy ve vztahu k BMI u podskupinách nemocných s DM a bez DM

	S DM 2. typu			Bez DM		
BMI (kg/m^2)	< 25	25–29,9	≥ 30	< 25	25–29,9	≥ 30
n	54	99	119	1 362	604	226
UU n (%)	15 (27,8)	34 (34,3)	48 (40,3)	111 (8,1)	79 (13,1)	57 (25,2)
Ca urolitiáza n (%)	39 (72,2)	65 (65,7)	71 (59,7)	1 251 (91,9)	525 (86,9)	169 (74,8)

pinách nemocných s DM a bez DM je uvedeno v tabulce. Výskyt UU byl významně vyšší, a naopak výskyt Ca urolitiázy významně nižší u nemocných s DM. Z hlediska údajů získaných u skupiny sledovaných urolitiatiků (n = 252) s urátovou a Ca urolitiázou byla zjištěna nižší hodnota pH moči u nemocných s urátovou urolitiázou ve srovnání s nemocnými s Ca urolitiázou. Frakční exkrece kyseliny močové (FE_{KM}) u nemocných s UU byla relativně vyšší (proti FE_{KM} u ostatních skupin urolitiatiků), avšak pouze u nemocných s DM, naopak u urolitiatiků bez DM byla tato hodnota snížena. U nemocných s DM bylo možno prokázat negativní korelaci mezi pH moči a sérovými hodnotami glukózy a fosfátů a močového vylučování $KM/24 \text{ h}$, avšak nebyla shledána vazba mezi pH moči a FE_{KM} . Prostřednictvím mnohohozměrové regresní analýzy byl analyzován poměr šancí OR (odds ratio) vzniku urátových konkrementů za působení DM 2. typu (OR 6,9; $p < 0,00001$), BMI (na 1 kg/m^2) (OR 1,0; $p < 0,00001$), pohlaví (muž) (OR 1,29; $p = 0,05$), věku (o 1 rok) (OR 0,97; $p < 0,0001$).

Diskuse: Výsledky studie potvrdily předpokládanou hypotézu a na podkladě epidemiologických nálezů poprvé prokázaly zřetelně zvýšený výskyt UU u nemocných s DM 2. typu a také skutečnost, že DM 2. typu představuje silný nezávislý faktor pro vznik UU (společně s nadváhou/obezitou). Zvýšené riziko tvorby urátů u DM 2. typu se uplatňuje patrně především mechanismem sníženého pH moči, podmíněného inzulinovou rezistencí. Patogenně může působit narušená tvorba amonia, vedoucí k nadprodukci KM . K dalším změnám, charakterizovaným hyperurikémií, sníženou FE_{KM} a hypertenzí, může přispět hyperinzulinémie (a hyperglykémie). Závěrem lze shrnout, že UU by měla být považována nejen za relativně snadno léčitelnou formu urolitiázy, avšak u nemocných, kteří trpí nadváhou a DM 2. typu, také za jeden z možných projevů inzulinové rezistence.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Významné posuny v dietních zvyklostech a životním stylu, které lze charakterizovat především zvýšením kalorického přísunu a omezením fyzické aktivity, se recentně promítly do strmého nárůstu incidence DM 2. typu, obezity, nefrolitiázy a některých dalších metabolických a kardiovaskulárních komplikací. Zvýšený výskyt urolitiázy v možné vazbě na DM 2. typu byl zmíněn poprvé počátkem této dekády. Je nepochybné, že zásluhou komentované práce se podařilo nejen potvrdit zvýšený výskyt urolitiázy

u nemocných s DM 2. typu, avšak také jasně určit její metabolickou podstatu – tzn. že se jedná o urátovou urolitiázu.

Na okraj k problematice výskytu UU je třeba dodat, že podíl UU na urolitiáze obecně měl i v minulosti výrazné regionální variace (např. v USA tvořily UU pouze asi 10 %, zatímco v některých oblastech Evropy, zvláště u Středozemního moře, až kolem 75 %), přičemž je možné, že se tento výskyt dále mění, především v důsledku již zmiňovaných změn v životním stylu, životosprávy, dietních zvyklостech aj.

Kromě toho, že autoři prokázali zvýšený výskyt UU u nemocných s DM 2. typu, ukázali rovněž, že významné rizikové faktory pro vznik UU představuje také nadváha a mužské pohlaví.

Příčinu nízkého pH moči u nemocných s UU lze nejspíše vysvětlit poruchou acidifikační činnosti ledvin. Porucha exkrece kyselých zplodin – amonia (zapříčiněná inzulinovou rezistencí) – se na úrovni ledvin projevuje (kompenzuje) zvýšenou titrovatelnou aciditou a hypocitraturií (Sakhaee, 2002). Tímto mechanismem dochází – i za podmínek normourikosurie – k vývoji urátové urolitiázy. V komentované práci bylo možno dokumentovat nízkou hodnotu pH moči u nemocných s urátovou urolitiázou (v porovnání s Ca urolitiatiky), bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost DM (avšak zřetelně nejnižší hodnoty byly prokázány u nemocných s UU a DM). Některé z vyšetřovaných parametrů potenciálně ovlivňujících tvorbu urátových konkrémentů (hodnoty KM v séru, vylučování KM močí/24 h, FE_{KM}) se u nemocných s UU nalézaly mimo rozmezí normálních hodnot, a je proto pravděpodobné, že především nadprodukce KM (případně porucha jejího vylučování močí) se rovněž podílela na tvorbě UU. Je nutno však dodat, že těžiště komentované práce spočívalo spíše v (epidemiologickém) průkazu zvýšeného výskytu UU u nemocných s DM 2. typu – což se bezesporu podařilo díky analýze imponujícího materiálu zhruba 2 500 konkrémentů – než v objasnění mechanismu tvorby UU u nemocných s DM 2. typu (tato část práce byla založena na analýze menšího souboru nemocných s urolitiázou, ve kterém skupinu nemocných s UU a DM 2. typu tvořilo pouze 10 pacientů!). S přihlédnutím k relativně malému počtu vyšetřených nemocných je proto třeba hodnotit závěry této části studie opatrně.

Závěry komentované práce lze promítnout do závažných klinických doporučení – u nemocných, u nichž je stanovena diagnóza UU, zvláště pokud je u nich přítomna nadváha či arteriální hypertenze, by mělo být provedeno cílené screeningové vyšetření zaměřené na odhalení dalších součástí metabolického syndromu, jakými jsou např. triglyceridémie a porucha glukózové tolerance. Včasný průkaz a léčba těchto rizikových faktorů může přispět k prevenci a zpomalení vývoje DM 2. typu a aterosklerotických komplikací. Na druhé straně, z hlediska zvýšené pravděpodobnosti vzniku UU, je třeba věnovat pozornost nemocným s DM 2. typu, zvláště těm, kteří se nacházejí ve zvýšeném riziku (tzn. nemocným mužského pohlaví nebo s nadváhou).

Literatura

- Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV Jr, et al. The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 2004;65:386–392.
- Meydan N, Barutca S, Caliskan S, Camsari T. Urinary stone disease in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:64–70.

Pak CY, Sakhaee K, Peterson RD, et al. Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2001;60:757–761.

Sakhaee K, Adams-Huet B, Moe OW, Pak CY. Pathophysiologic basis for normouricosuric uric acid nephrolithiasis. *Kidney Int* 2002;62:971–979.

Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int* 2005;68:1230–1235.

Kvantitativní stanovení hustoty peritoneálních cév a vaskulopatií u peritoneálně dialyzovaných pacientů

Sherif AM, Nakayama M, Maruyama Y, et al. Quantitative assessment of the peritoneal vessel density and vasculopathy in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1675–1681.

Skleróza peritonea je jednou z komplikací peritoneální dialýzy. Histologicky je charakterizována ztrátou mesotelií, změnami mezibuněčné tkáně (zesílení tzv. kompaktní zóny) a cévními změnami. Postiženy jsou kapiláry, venuly a arterioly. Dochází k zesílení bazální membrány kapilár, k fibrotizaci a hyalinizaci medie arterií, zúžení cévního lumen a v konečném stadiu k cévnímu uzávěru. S peritoneální dialýzou je spojena také zvýšená tvorba nových cév – neoangiogeneze. V předkládané studii jsou sledovány histologické změny parietálního peritonea u pacientů dlouhodobě léčených peritoneální dialýzou. Sledována je hustota cév v peritoneu a cévní změny v závislosti na délce dialyzačního léčení.

Do studie bylo zařazeno 56 pacientů (31 mužů a 25 žen), v průměrném věku 53 ± 14 let. Příčinou selhání ledvin byla diabetická nefropatie, chronická glomerulonefritida a polycystická nemoc ledvin. Nikdo z pacientů neměl systémové onemocnění, vaskulitidu, chronickou infekci ani amyloidózu. Pacienti šest měsíců před zařazením do studie nesměli mít peritonitidu, do studie nebyli zařazeni pacienti s poruchou ultrafiltrace a pacienti s podezřením na sklerozující peritonitidu (encapsulating peritoneal sclerosis, EPS).

Pacienti byli rozděleni do čtyř skupin podle délky dialyzačního léčení. Ve skupině A bylo 12 pacientů, kteří byli léčení méně než rok. Ve skupině B bylo 11 pacientů léčených 1–5 let, ve skupině C bylo 17 pacientů léčených 5–9 let a ve skupině D bylo 16 pacientů léčených déle než 9 let. Pacienti byli léčení metodou CAPD, používali konvenční roztoky s glukózou.

Vzorky peritonea byly získány při implantaci, při výměně nebo odstranění peritoneálního katétru. Šlo o vzorek parietálního peritonea z místa vzdáleného asi 5 cm od prostupu katétru peritoneem. Po fixaci a barvení vzorků byly vzorky vyšetřeny ve světelném mikroskopu. Submesoteliální tkáň, tzv. kompaktní zóna, byla definována jako tkáň ohraničená z jedné strany mesotelem a z druhé strany horním okrajem podkožní tukové tkáně. Vyšetřovány byly vzorky tkáně, ve které byla plocha kompaktní zóny $> 0,3 \text{ mm}^2$. Pomocí počítačového programu byla stanovena celková délka peritonea. Počet zastižovaných cév v kompaktní zóně byl pak dělen plochou kompaktní zóny a délkou peritonea (mm), výsledkem byla hustota cév v peritoneu a počet cév na délku peritonea.

Postižení cév bylo klasifikováno pomocí čtyřbodové stupnice (0 – žádné cévní změny, 1 – mírná perivaskulární fibróza bez zúžení cévního průsvitu, 2 – stupeň perivaskulární fibróza, zesílení cévní stěny a mírné zúžení průsvitu cévy, 3 – výrazná perivaskulární fibróza, zúžení až uzavěr cévního průsvitu). Ve všech vzorcích byla určena hustota poškozených cév podle stupně postižení. Stupeň cévního postižení v procentech byl vyjádřen poměrem hustoty postižených cév k celkové cévní hustotě peritonea.

Šířka kompaktní zóny (μm) byla počítána jako medián největší a nejmenší naměřené hodnoty.

Peritoneální equilibrační test byl vyšetřen u všech pacientů dva měsíce po implantaci peritoneálního katétru nebo dva měsíce před jeho vyndáním nebo výměnou.

Celková hustota cév se v jednotlivých skupinách nelišila. Nelišil se ani počet cév převedený na povrch peritonea. V jednotlivých skupinách se však významně lišila hustota postižených cév. Hustota cév s nulovým postižením byla ve všech skupinách stejná. Cévní postižení 1. stupně bylo vyšší ve skupině C ve srovnání se skupinou A. Postižení 2. stupně se statisticky ve skupinách nelišilo. Těžké cévní změny 3. stupně byly nalezeny ve skupině C a D a rozdíly oproti skupinám A i B byly statisticky významné. Procentuální poměr hustoty postižených cév oproti celkové hustotě cév se v jednotlivých skupinách významně lišil. Ve skupině A nebyla zastižena vaskulopatie 3. stupně. Ve skupině B bylo 15,9 % cév s postižením 3. stupně, ve skupině C 10,8 % a ve skupině D 34,5 % cév s tímto postižením.

Průměrná šířka kompaktní zóny byla ve skupině A $141,67 \pm 35,47 \mu\text{m}$, ve skupině B $235,83 \pm 138$, ve skupině C $505,65 \pm 138,17 \mu\text{m}$ a ve skupině D $353,65 \pm 345,04 \mu\text{m}$, rozdíly mezi skupinou B, C, D se statisticky nelišily, ale byly významně odlišné od šířky kompaktní zóny ve skupině A. Výsledky PET testu se významně lišily v jednotlivých skupinách – ve skupině A byl D/P pro kreatinin $0,63 \pm 0,08$, ve skupině B $0,71 \pm 0,11$, ve skupině C $0,72 \pm 0,1$ a ve skupině D $0,77 \pm 0,1$.

Ve sledované studii nedošlo k celkovému zvýšení hustoty cév v kompaktní submesoteliální zóně v závislosti na délce trvání peritoneální dialýzy. U jednotlivých skupin pacientů s rozdílnou délkou léčby bylo nalezeno rozdílné cévní postižení. Ve skupině pacientů peritoneálně dialyzovaných déle než 9 let byla třetina cév s postižením třetího stupně. Přestože nedošlo ke zvýšení hustoty cév, propustnost peritonea hodnocena peritoneálním equilibračním testem se s délkou dialyzačního léčení zvyšovala. U všech pacientů došlo k rozšíření submesoteliální kompaktní zóny již po roce dialyzačního léčení.

KOMENTÁŘ

MUDr. Vladimíra Bednářová

Poškození peritonea při peritoneální dialýze je velmi závažnou komplikací, která limituje použití peritoneální dialýzy jako metody dlouhodobé léčby chronického selhání ledvin. Změny peritonea jsou zodpovědné za zvýšení propustnosti peritonea,

za poruchu ultrafiltrace a trvalou mírnou hyperhydrataci peritoneálně dialyzovaných pacientů, která výrazně zvyšuje riziko kardiovaskulárního poškození. Peritoneální skleróza, prostá skleróza peritonea, peritoneální fibróza, sklerozující peritonitida jsou termíny, které se v literatuře hojně používají, přesto není zcela jasné, co který název přesně znamená a jaké histologické a makroskopické změny peritonea představuje. Není ani jednota v tom, zda peritoneální fibróza, peritoneální skleróza a sklerozující peritonitida (EPS) jsou různé nosologické jednotky, nebo jde o stadia jednoho onemocnění. Sklerozující peritonitida nebo také EPS je komplikací nejzávažnější, mortalita pacientů s EPS je velmi vysoká, pohybuje se od 60 do 80 %. Právě autoři z Japonska mají díky nízké transplantační aktivitě velké zkušenosti s dlouhodobě peritoneálně dialyzovanými pacienty, a tím i relativně častějším výskytem sklerozující peritonitidy. Na základě vyšetření 1 958 pacientů byla v Japonsku vytvořena diagnostická kritéria pro EPS, která pak převzala ISPD (International Society for Peritoneal Dialysis). Japonští autoři jsou zastánci hypotézy, že peritoneální skleróza (synonymum je prostá skleróza – simple sclerosis) a sklerozující peritonitida (EPS) jsou různá stadia téhož onemocnění. Hlavním argumentem pro toto tvrzení je, že změny peritonea při skleróze peritonea a sklerozující peritonitidě jsou velmi podobné. Příčinou poškození peritonea je dlouhodobé používání peritoneálního roztoku (nízké pH, degradační produkty glukózy, vysoká koncentrace glukózy, konečné produkty glykace – AGE), peritonitidy a další. U všech pacientů dojde postupně k rozšíření submesoteliální tkáně – kompaktní zóny, tak jako v předkládané studii. Mesoteliální buňky produkují jako odpověď na nefyziologické působení celou řadu růstových faktorů, např. vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor a fibroblast growth factor (FGF). Výsledkem je fibrotizace mezibuněčné tkáně, nekapilarizace a cévní změny, tak jak byly popsány a klasifikovány v předkládané práci. Tyto změny jsou popisovány u všech pacientů léčených peritoneální dialýzou. S délkou dialyzačního léčení je poškození peritonea výraznější, což je v souladu s výsledky předkládané práce. Výskyt EPS se zvyšuje právě s délkou peritoneální dialýzy. Prevalence EPS je u pacientů léčených méně než pět let 0,4 % a u pacientů léčených déle než 15 let 17 %.

Naopak italští autoři, kteří provedli bioptické vyšetření u 224 pacientů, z nichž 180 mělo prostou peritoneální sklerózu a 44 pacientů mělo EPS, se domnívají, že skleróza peritonea a sklerozující peritonitida (ESP) jsou dvě odlišné nosologické jednotky. Hlavním argumentem je, že peritoneální skleróza (fibróza nebo prostá skleróza) se vyskytuje u všech peritoneálně dialyzovaných pacientů, zatímco výskyt EPS je velmi vzácný. Pacienti s EPS mají výraznější změny na viscerálním peritoneu. EPS se může objevit i u pacientů, kteří nikdy nebyli peritoneální dialýzou léčeni, i když tyto případy jsou velmi vzácné. V poslední době se uvažuje i o možné genetické predispozici. Jsou popsány změny v receptoru pro konečné produkty glykace (AGE), které jsou dalším faktorem spolupodílejícím se na změnách peritonea.

Která z obou hypotéz je správná, je stále nejasné. Autoři v předkládaném článku popisují změny parietálního peritonea pouze u pacientů bez EPS. K rozšíření submesoteliální tkáně

dochází u všech pacientů již rok po implantaci peritoneálního katétru. Nicméně cévní změny u pacientů léčených déle než devět let připomínají změny u pacientů s EPS, které jsou charakterizovány úplným uzávěrem průsvitu, kalcifikací v cévní stěně a poškozením viscerálního peritonea. Otázkou zůstává, jak včas diagnostikovat EPS, zda pacienty dlouhodobě dialyzované s vysokou propustností peritonea přeradit preventivně na hemodialýzu, aby u nich nedošlo k rozvoji EPS, nebo ponechat pacienty na peritoneální dialýze a spoléhat na to, že pravděpodobnost vzniku EPS je nízká a že jde o jinou nosologickou jednotku?

Na tyto otázky nám předkládaná studie odpověď nedává, autoři vyšetřovali pouze parietální peritoneum a počet pacientů ve studii byl malý. Zajímavé by bylo zjistit, u kolika pacientů ze sledované skupiny došlo nakonec k rozvoji EPS.

Literatura

Chin AI, Yeun JY. Encapsulating peritoneal sclerosis: An unpredictable and devastating complication of peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:697–712.
Cnossen TT, Konings JAM, Kooman JP, et al. Peritoneal sclerosis – aetiology, treatment and prevention. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 2):38–41.
Nakayama M, Maruyama Y, Numata M: Encapsulating Peritoneal Sclerosis is a Separate Entity. *Perit Dial Int* 2005; 25 suppl 3: S107-S109
Carosi G, Di Paolo A, Sacchi G, et al. Sclerosing peritonitis: a nosological entity. *Perit Dial Int* 2005;25(Suppl 3):S110–S111.
Van Biessen W, Morier S, Lameire A, et al. Effects of peritoneal dialysis on the vascular bed of peritoneal membrane. In: Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP. Peritoneal dialysis: A clinical update. *Contrib Nephrol* 2006;150:84–89.

N-acetylcystein v prevenci akutního selhání ledvin při operačních výkonech

Macedo E, Abdulkader R, Castro I, et al. Lack of protection of N-acetylcysteine (NAC) in acute renal failure related to elective aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1863–1869.

N-acetylcystein (NAC) je antioxidační látka, která byla úspěšně užita v prevenci kontrastní nefropatie. Vedle toho byl úspěšně použit i při intoxikaci paracetamolem a při ischemicko-reperfučním poškození. Ukázalo se, že NAC může ovlivnit intracelulární mechanismy buněčného stresu a ovlivňuje i tvorbu NO. Na základě výsledků experimentálních studií při ischemickém akutním selhání ledvin bylo zahájeno podávání NAC v prevenci rentgen-kontrastní nefropatie. Dvě recentní metaanalýzy (Birck et al., 2003; Duong et al., 2005) ukazují významný protektivní účinek při RTG vyšetření. Na druhé straně není ovšem známo, zda podání NAC ovlivní či dokonce zabrání rozvoji akutního selhání ledvin (ASL) jiné etiologie, např. na podkladě prolongované ischemie při chirurgických výkonech.

V randomizované, placebem kontrolované, dvojité slepé prospektivní studii Macedo et al. řeší otázku vlivu podání NAC u nemocných indikovaných k elektivnímu operačnímu výkonu aortálního aneurysmatu. Studie byla uskutečněna v univerzitní nemocnici v Sao Paulu v Brazílii v období březen 2001 až červenec 2003. Z původně 85 operovaných nemocných bylo vyřazeno 43 nemocných pro další přidružené chirurgické výkony či komplikující onemocnění,

např. cirhózu či tumor. Věk nemocných se pohyboval v rozmezí 18–80 let. Dalšími vylučujícími kritérii byl $S_{kr} > 3$ mg/dl, renovaskulární postižení (alespoň jedné renální tepny), kongestivní srdeční selhání (ejekční frakce < 35 %) a podávání RTG kontrastních látek jeden týden před chirurgickým výkonem. Po získání informovaného souhlasu bylo 42 nemocných rozděleno s předdefinovanou randomizací s ohledem na věk, pohlaví, nepřítomnost diabetu a preexistujícího renálního postižení.

NAC či placebo byly podány 24 h před operací a dále 48 h po operaci. Studie byla dvojité slepá a jak NAC, tak placebo (škrob per os či vehikulum i.v.) byly kontrolovány a označeny kódem. Podaná dávka NAC činila 1 200 mg per os den před operací a 600 i.v. po operaci. Pooperační péče na jednotce intenzivní péče byla standardní.

Z biochemických parametrů byla vedle S_{kr} kontrolována i glomerulární filtrace (hodnocení pomocí formule dle Cockcrofta a Gaulta). ASL bylo definováno jako vzestup $S_{kr} \geq 25$ % od základní hodnoty, a to do třetího pooperačního dne. Primárním sledovaným ukazatelem studie byl výskyt ASL u nemocných, kteří přežili první pooperační den.

Při hodnocení 42 operovaných pacientů (18 s NAC a 24 placebo) nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami (S_{kr} $1,19 \pm 0,33$ vs. $1,37 \pm 0,49$ mg/dl a $64,6 \pm 26,22$ vs. $65,7 \pm 28,32$ ml/min, NAC vs. placebo, $p = 0,17$, resp. $p = 0,90$).

Celkový výskyt ASL ve studii byl 36 % (13/36), ale bez rozdílu mezi skupinami. Celková mortalita činila 23 % (!), a opět nebyl rozdíl mezi skupinami.

Na základě analýzy uvedených dat lze uzavřít, že protektivní účinek NAC nebyl prokázán při ischemickém poškození ledvin při kardiokirurgickém výkonu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

N-acetylcystein (NAC) je jednou z látek, které mohou ovlivnit stresový metabolismus buňky, a tím zmenšit či zabránit apoptóze či dokonce nekróze tubulárních buněk ledviny. Mechanismus vzniku ASL je však různý a efekt byl prokázán především ve studiích s látkami vyvolávajícími tzv. RTG kontrastní nefropatii. V poslední době se většinou užívají neionické a nízko-osmolární kontrastní látky, které mají na tubulární buňky menší toxický účinek. Případů ASL však celosvětově spíše přibývá, a to i vzhledem k rozvoji cévní chirurgie u starších a komplikovaných nemocných. Operace v mimotělním oběhu jsou často spojeny s ASL, a to jak v oligoanurické, tak častěji neoligoanurické formě. Často dochází pouze k vzestupu S_{kr} , ale také k rozvoji nebezpečné hyperkalémie či dokonce uremické perikarditidy. Proto se hledají cesty, jak tomuto poškození zabránit. Vedle dobré hydratace či podání manitolu byly užity i vasodilatační prostaglandiny či blokátory kalciových kanálů. V experimentu však účinné látky nedokázaly ovlivnit již rozvinuté ASL, ale ani v jeho prevenci nebyly podány přesvědčivé důkazy. Naproti tomu, podání NAC bylo spojeno s významným snížením rizika rozvoje radioktrastní nefropatie.

V prezentované studii autoři neprokázali analogický pozitivní vliv na ischemické poškození při operacích aneurysmatu aorty v mimotělním oběhu. Je otázka, zda klinická studie celkem se 42 selektivně randomizovanými nemocnými (18 NAC a 24 placebo) může – vzhledem k individuální variabilitě jednotlivých případů i experimentálně neověřené velikosti dávky NAC – signifikantní rozdíl prokázat. Navíc bylo ASL hodnoceno jako vzestup $S_{cr} \geq 25\%$ (což vzhledem k mimotělnímu oběhu a velké náhradě tekutin může být zavádějící) a GF byla hodnocena výpočtem dle Cockcrofta a Gaulta (výpočet na clearance kreatininu), proto zjištěné zdivy nemusejí být definitivní. Nicméně je zřejmé, že samotné podání NAC nemá větší význam v prevenci ASL při kardiochirurgických výkonech.

Literatura

- Birck R, Krzossok S, Markowetz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:598–603.
- Duong MH, MacKenzie TA, Malenka DJ. N-acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:471–479.
- Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62:2002–2007.
- Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:553–558.
- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180–184.

Metabolismus svalových proteinů při dialýze

Bohé J, Rennie M. Muscle protein metabolism during hemodialysis. *J Ren Nutr* 2006;1:3–16.

Přes pokrok v dialyzačním léčení je mortalita nemocných v hemodialyzační léčbě vysoká, pohybující se v rozmezí 10–20 % za rok. Jednou z významných příčin zůstává i proteino-energetická malnutrice.

Metabolický obrat proteinů (tj. tvorba a degradace tělesných bílkovin) se u dospělého člověka pohybuje v rozmezí 3,5–4,5 g/kg t.h./den. I při malé, ale déletrvající supresi proteosyntézy, jak je tomu často při dialyzačním léčení, dochází relativně rychle k úbytku tělesných bílkovin (prevalence až 40 %). Faktory ovlivňující rozvoj proteino-energetické malnutrice zahrnují: 1) ztrátu metabolických funkcí ledviny při selhání funkce, retence katabolitů, nechutenství, snížení příjmu nutrientů v dietě, hormonální a metabolické poruchy (inzulinová rezistence, zvýšená aktivita glukagonu, zvýšené hodnoty PTH apod.); 2) příjem velkého množství léků zatěžujících proces trávení; 3) řada komorbidit, např. diabetes mellitus. Velmi závažným problémem je obecně úbytek svalové hmoty, který ovlivňuje též motilitu nemocných.

Jednou z metod je stanovení dusíkové bilance, která ovšem vyžaduje dynamické měření (mezi svalovou tkání obsahující 75 % proteinového depa a extracelulární tekutinou probíhá trvale dynamický transport aminokyselin). K měření lze užít např. ^{15}N glycinu měřeného po předchozí

i.v. aplikaci následně v moči. Jinou metodou je podání některé z proteosyntetických rozvětvených aminokyselin, např. ^{13}C leucinu či fenylalaninu.

Nověji se užívá spíše stanovení poměru RNA/protein či RNA/DNA, analýza aminokyselin svalové tkáně (včetně mikroperfúze s elucí dialyzátu), nebo také stanovení pomocí metody Western blot (fosfoproteiny či mRNA) či stanovení PCR.

Je však známo, že samotná chronická renální insuficience katabolické procesy nenastartuje.

Významnou roli v udržení svalového metabolismu má úprava metabolické acidózy. Za podmínek stabilizovaného pH vnitřního prostředí lze dlouhodobě udržet vyrovnanou dusíkovou bilanci při příjmu 0,55–0,6 g proteinu/kg/den, zatímco při poklesu HCO_3^- pod 20 mmol/l významně stoupá oxidace esenciálních aminokyselin a klesá efektivní proteosyntéza vedoucí k vyšší potřebě bílkovin v dietě nemocných.

V současné době je pozornost zaměřena na stanovení tzv. proteosom-ubiquitinového komplexu, který slouží jako marker proteolytické aktivity. Při stabilizovaném metabolickém stavu svalové koncentrace ubiquitin mRNA nebyla zvýšena ani u dlouhodobě dialyzovaných nemocných. Dochází zřejmě k adaptivní odpovědi dané down-regulací koncentrace svalového ubiquitinu a aktivity dehydrogenázy rozvětvených ketoaminokyselin, což metabolismus svalové tkáně snižuje.

Samotná hemodialýza mění v krátkém časovém horizontu řadu parametrů vnitřního prostředí. Úprava pH, mineralogramu, koncentrací kreatininu, urey, kyseliny močové je na druhé straně spojeno se ztrátami dialyzovatelných peptidů a aminokyselin, hormonů a aktivací cytokinů.

Během jedné hemodialýzy se ztratí 6–9 g aminokyselin, odpovídající 8–15 % standardního příjmu proteinů v dietě. Při pravidelné dialyzační léčbě třikrát týdně 4 hodiny po dobu jednoho roku odpovídá ztráta aminokyselin úbytku svalové hmoty o 2 kg. Ztracené aminokyseliny z extracelulární tekutiny jsou kontinuálně doplňovány z intracelulárního poolu aminokyselin. Není však přímá korelace mezi extra- a intracelulárním deficitem. Z tohoto pohledu je významné, jak upravit ztráty aminokyselin a jak svalové tkáně. Je nepochybné, že příjem proteinů musí být doprovázen adekvátním příjmem energie (35–40 kcal/kg t.h./den), který rozhoduje významně o využití resorbovaných aminokyselin. U nestabilních nemocných může významně pomoci i podání nutričních roztoků během dialýzy. Spolu s nutricí je však pro udržení objemu svalové hmoty velmi důležité pravidelné svalové cvičení.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

V současné době nacházíme v léčbě nemocných se selháním funkce ledvin určitý paradox. Na jedné straně se nepochybně zlepšuje dialyzační technika a doplňkové léčebné postupy (např. úprava renální osteopatie a anémie), na straně druhé je dialyzo-

váno stále více starších a starých nemocných s dalšími přidruženými metabolickými chorobami. Není proto divu, že problematice metabolismu proteinů ve svalové tkáni je věnována velká pozornost. Je známo několik cest katabolismu svalových proteinů. Jsou to hlavně tyto metabolické dráhy: 1) lysosomální; 2) aktivací cytoplasmatického kalcia; 3) independentní na ATP; 4) ATP dependentní ubiquitin-proteosomové. V modelu traumatu, sepse a také dekompenzovaného chronického selhání ledvin je ubiquitin-proteosomová cesta degradace nejvýznamnější. Během katabolického stavu dochází k signifikantnímu zvýšení exprese genů ve svalu pro ubiquitin a dehydrogenázu E2 ketoaminokyseliny. Jak již autoři článků zmínili, k nejvýznamnějším faktorům aktivace proteolytických genů patří metabolická acidóza, ale také bioinkompatibilní dialyzační membrána a časté zánětlivé procesy.

Špatná dialyzační technika, taktika a nevěnování pozornosti i relativně nevýznamnému chronickému zánětlivému procesu (zuby, klouby apod.) může ve svých důsledcích vést k významnému úbytku svalové hmoty. U nemocných s diabetem navíc přispívá kolísavý příjem energie (poruchy resorpce, enteropatie apod.) a diabetická neuropatie a mikroangiopatie.

Je zřejmé, že tato problematika bude v budoucnu ještě více vystupovat do popředí zájmu v péči o dlouhodobě dialyzované nemocné.

Literatura

Fouque D, Guebre-Egziabher F, Laville M. Advances in anabolic interventions for malnourished dialysis patients. *J Ren Nutr* 2003;13:161–165.

Kalantar-Zadeh K, Supasyndh O, Lehn RS, et al. Normalized protein nitrogen appearance is correlated with hospitalization and mortality in hemodialysis patients with Kt/V greater than 1.20. *J Ren Nutr* 2003;13:15–25.

Mitch WE, Price SR. Mechanisms activating proteolysis to cause muscle atrophy in catabolic conditions. *J Ren Nutr* 2003;13:149–152.

Wagenmakers AJ. Tracers to investigate protein and amino acid metabolism in human subjects. *Proc Nutr Soc* 1999;58:987–1000.

Jaké jsou příčiny rozdílů v incidenci terminálního selhání ledvin v různých populacích?

The ESRD incidence Study Group: Geographic, ethnic, age-related and temporal variation in the incidence of end-stage renal disease in Europe, Canada and the Asia-Pacific region, 1998–2002. Nephrol Dial Transplant 2006, 21: 2178–2183.

Pro plánování potřebného rozsahu dialyzačních (a transplantčních) kapacit a pro posouzení vlivu preventivních opatření na vývoj chronického onemocnění ledvin jsou velmi důležité informace o vývoji incidence (terminálního) chronického selhání ledvin, které zohledňují rasové, geografické, věkové a etiologické rozdíly (Maisonneuve et al., 2000). K získání takových informací jsou ideální registry dialyzovaných pacientů vedené v Evropě, Kanadě i Austrálii a Oceánii (Van Dijk et al., 2005). Počty pacientů, u nichž byla zahájena dialyzační léčba, neodpovídají reálné incidenci terminálního selhání ledvin v zemích s omezeným přístupem k dialyzační léčbě (v rozvojových zemích a některých postkomunistických zemích).

Autoři komentované práce využili data z registru ERA-EDTA, kanadského, australského a novozélandského regis-

tru a dále data z registru severních Mariánských ostrovů a část dat z malajského registru, která se týkají jižní a západní Malajsie, kde je na rozdíl od zbytku země dialyzační léčba dostupná všem potřebným pacientům.

Z těchto registrů byly získány údaje o počtech pacientů, u nichž byla v letech 1998–2002 nově zahájena dialyzační (nebo transplantční) léčba, a o počtech těchto pacientů dle pohlaví, věku (v pětiletých věkových skupinách), země a regionů nebo etnické skupiny (včetně domorodých obyvatel Kanady, Austrálie a Nového Zélandu). Pacienty bylo možno dále klasifikovat podle primárního onemocnění ledvin. Pacienti, u nichž byla diagnóza primárního onemocnění uvedena jako neznámá, byli zařazeni do širší skupiny nediabetické onemocnění ledvin.

Z dostupných dat byla vypočtena průměrná roční incidence terminálního selhání ledvin pro osoby ve věku 0–14, 15–29 a 45–64 let. Trend incidence bylo možno určit (vzhledem k velikosti referovaných skupin nemocných) jen pro nedomorodé Kanaďany a Australany a pro evropské země.

Děti a adolescenti ve věku 0–14 let představovaly 1–2 % všech nových pacientů s terminálním selháním ledvin. Vyšší incidence terminálního selhání ledvin byla v této věkové kategorii zaznamenána ve Finsku (výhradně ve věkové skupině 0–4 roky) v důsledku kongenitálního nefrotického syndromu finského typu a u domorodých obyvatel Kanady v důsledku vyššího zastoupení dědičných, vrozených i zánětlivých onemocnění ledvin. Od 15 let věku riziko terminálního selhání ledvin rostlo s věkem, strměji u neevropských než evropských populací, s výjimkou Kanady. Vyšší incidence terminálního selhání ledvin ve věkové kategorii 15–29 a 30–44 let u domorodých obyvatel Kanady, Austrálie a Maorů byla způsobena zejména vyšším zastoupením diabetické nefropatie na podkladě diabetu 2. typu (ve věkové kategorii 30–44 let zřejmě v důsledku nejen vyšší incidence, ale i častější prezentace diabetu 2. typu v těchto populacích) a glomerulonefritidy. U evropských (europoidních) populací byl zaznamenán ve věkové kategorii 30–44 let ve Finsku, Švédsku, Dánsku a Kanadě vyšší výskyt diabetické nefropatie na podkladě diabetu 1. typu.

Ve věkové skupině 0–44 let klesala incidence terminálního selhání ledvin o 1,8 % ročně v Evropě, o 2,8 % ročně u nedomorodých Kanaďanů a o 1,7 % ročně u nedomorodých obyvatel Austrálie a Nového Zélandu (celkově v průměru o 2,1 % ročně). Pokles byl v této skupině způsoben klesající incidencí terminálního selhání ledvin na podkladě diabetu a glomerulonefritidy.

Ve věkové skupině 45–64 let byla vyšší incidence terminálního selhání ledvin v evropských populacích způsobena zejména selháním ledvin na podkladě diabetu 2. typu, hypertenze a polycystických ledvin. Výrazné rozdíly v incidenci terminálního selhání ledvin mezi neevropskými (výrazně vyšší incidence) a evropskými populacemi i mezi evropskými populacemi navzájem byly způsobeny rozdíly ve výskytu selhání ledvin na podkladě diabetu, ve věkové skupině 45–64 let zejména právě diabetu 2. typu (z evropských populací nejčastěji v Kanadě a Rakousku a nejméně často

v Norsku a Baskicku). Terminální selhání ledvin na podkladě nediabetických onemocnění bylo u neevropských populací také častější, zejména v důsledku hypertenze (a v Kanadě i glomerulonefritidy). Nižší incidence „nediabetického“ terminálního selhání ledvin (v kategorii 45–64 let) ve Finsku, Austrálii a Novém Zélandu byla způsobena nižším zastoupením hypertenzního poškození ledvin.

Ve věkové kategorii 45–64 let se v letech 1998–2002 incidence terminálního selhání ledvin u evropských i neevropských populací významně nezměnila. Incidence „nediabetického“ selhání ledvin však v tomto období poklesla o 2,5 %, zatímco incidence „diabetického“ selhání ledvin ve stejném období o 3,3 % stoupla.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Autoři komentované práce se snažili minimalizovat riziko nesprávného hodnocení incidence terminálního selhání ledvin v důsledku nerovného přístupu k péči, a proto incidenci analyzovali jen v zemích (regionech) a u populací, u nichž bylo možno předpokládat srovnatelný přístup k dialyzační a transplantáční léčbě. Z hodnocení vynesli věkovou skupinu osob starších než 65 let; ve sledovaném období 1998–2002 došlo ve věkové skupině nad 75 let ve všech populacích a ve věkové skupině 65–74 let v Malajsii, Řecku a Dánsku k růstu incidence terminálního selhání ledvin pravděpodobně (alespoň zčásti) v důsledku liberálnějšího přístupu k léčbě starších nemocných náhradou funkce ledvin.

Problematické může být srovnání evropských a neevropských (domorodých) populací (zejména v Kanadě) vzhledem k tomu, že k domorodému původu se hlásí jen část domorodců (část jich byla zřejmě započítána mezi populací evropského původu). Incidence terminálního selhání ledvin u domorodých (neevropských) populací může být také podhodnocena v důsledku kratšího dožití (vyššího výskytu kardiovaskulárních nebo metabolických onemocnění) a nediagnostikování selhání ledvin u části těchto nemocných, obvykle s nižší socio-ekonomickou a vzdělanostní úrovní a horším přístupem ke zdravotní péči.

Kromě (očekávaných) etnických a věkových rozdílů byla hlavním zdrojem rozdílů v incidenci terminálního selhání ledvin mezi jednotlivými populacemi diabetická nefropatie. Vyšší výskyt terminálního selhání ledvin na podkladě DM 2. typu u neevropských populací je způsoben alespoň zčásti zvýšeným rizikem vývoje selhání ledvin u neevropských diabetiků 2. typu (Karter et al., 2002), riziko makrovaskulárních komplikací diabetu je přitom u evropských i neevropských populací srovnatelné. Zvýšená incidence terminálního selhání ledvin i na podkladě hypertenze a glomerulonefritidy svědčí pro zvýšený sklon neevropských populací k vývoji terminálního selhání ledvin na podkladě jakéhokoli primárního onemocnění ledvin, snad v důsledku prenatálních příčin (např. malnutrice a hypotrofie plodu – Nelson, 2003).

V evropských populacích jsou rozdíly v incidenci terminálního selhání ledvin způsobeny zejména rozdíly ve výskytu chronického selhání ledvin na podkladě diabetické nefropatie a hyper-

tenze. Zajímavým nálezem je pozorovaný pokles incidence „nediabetického“ terminálního selhání ledvin u evropských populací jak ve věkové skupině do 44 let, tak ve věkové skupině 45–64 let, snad v důsledku účinných renoprotektivních opatření. Obtížnější je interpretace vzestupu „diabetického“ selhání ledvin u evropských populací ve věkové skupině 45–64 let. Vedle vyšší incidence diabetu 2. typu a vyšší incidence diabetické nefropatie může hrát roli i delší dožití diabetiků 2. typu v důsledku účinnější léčby makrovaskulárních komplikací.

Komentovaná publikace neuvádí pochopitelně žádná česká data. Dobrou ilustrací, jak by mohla dopadnout podobná analýza u nás (data dostupná z našich statistických ročenek nejsou plně srovnatelná), jsou pravděpodobně nám nejbližší data rakouská, ukazující incidenci terminálního selhání ledvin v období 1998–2002 (ve věkových skupinách 0–14, 15–29, 30–44, resp. 45–64 let 5, 26, 55, resp. 200 pacientů na milion obyvatel). Ve věkové skupině 30–44 let to bylo 11 „diabetických“ a 43 „nediabetických“ a ve věkové skupině 45–64 let 70 „diabetických“ a 130 „nediabetických“ selhání ledvin. Pokud se podaří rozběhnout český registr dialyzovaných pacientů, mohli bychom být již za 5–10 let do podobných srovnání zahrnuti.

Komentovaná studie ukazuje, že u evropské populace mladší než 64 let incidence terminálního selhání ledvin pravděpodobně nestoupá, i když mírně přibývají nemocní s terminálním selháním ledvin na podkladě diabetické nefropatie a mírně ubývají pacienti s „nediabetickým“ selháním ledvin. Celková incidence terminálního selhání ledvin je ale stále více ovlivňována věkovou kategorií nad 65 (a nad 75) let. Zvyšující se incidence terminálního selhání ledvin je jistě dána kombinací zvyšujícího se průměrného dožití evropské populace s liberálnějším přístupem k zařazování pacientů ve věku nad 75 let do dialyzačního programu.

Literatura

Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, et al. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. JAMA 2002;287:2519–2527.

Maaisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. Am J Kidney Dis 2000;35:157–165.

Nelson RG. Intrauterine determinants of diabetic kidney disease in disadvantaged populations. Kidney Int 2003;63(Suppl 83):S13–S16.

Van Dijk PCW, Jager KJ, Stengel B, et al. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991–2000). Kidney Int 2005;67:1489–1499.

Sérové koncentrace fetuinu-A nejsou u pacientů s chronickou renální insuficiencí sníženy

Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, et al. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease – data from the heart and soul study. Nephrol Dial Transplant 2006;21:2144–2151.

Jedním z důležitých rizikových faktorů přispívajících k vysoké kardiovaskulární mortalitě dialyzovaných pacientů mohou být poruchy kalciumfosfátového metabolismu spojené s cévními kalcifikacemi. Nedávné studie ukázaly, že vznik kalcifikací není pasivním důsledkem

hyperfosfatémie (a event. i hyperkalcémie), ale že jde poměrně o složitý a regulovaný proces. Fetuin-A je pokládán za nejvýznamnější cirkulující inhibitor precipitace kalcia a fosfátů. U dialyzovaných pacientů s chronickým selháním ledvin jsou sérové koncentrace fetuinu-A sníženy a jsou nezávislým prediktorem jejich kardiovaskulární prognózy (Ketteler et al., 2003).

V současné době není jasné, jaký je vztah sérových koncentrací fetuinu-A k sérovému kreatininu (glomerulární filtraci), ani zda může mít fetuin vztah ke kardiovaskulární prognóze i u pacientů s mírně až středně sníženou renální funkcí.

V komentované průřezové studii se autoři zaměřili na hodnocení vztahu mezi sérovými koncentracemi fetuinu-A a čtyřmi renálními parametry: glomerulární filtrací kalkulovanou dle zjednodušené rovnice dle studie MDRD (vyžadující pouze věk, pohlaví a sérový kreatinin), 24hodinovou clearance kreatininu, sérovým cystatinem-C a poměrem albumin/kreatinin v moči. K hodnocení využili dostupné vzorky séra od 970 pacientů z Heart and Soul Study (prospektivního sledování kohorty nemocných s ischemickou chorobou srdeční). Do této studie jsou zařazováni pacienti z oblasti San Francisco Bay, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: infarkt myokardu v anamnéze (před více než 6 měsíci), angiografický průkaz alespoň 50% stenózy jedné nebo více koronárních tepen, průkaz námahou indukované ischemie při ergometrii nebo izotopovým vyšetřením, anamnéza koronární revaskularizace, dokumentovaná diagnóza ischemické choroby srdeční internistou nebo kardiologem.

Průměrný věk účastníků studie byl 67 let, 82 % z nich byli muži, 40 % nebyli běloši, 71 % mělo hypertenzi a 26 % diabetes mellitus. Průměrná clearance kreatininu byla 80 ± 29 ml/min/1,73 m², průměrná glomerulární filtrace kalkulovaná dle studie MDRD byla 86 ± 24 ml/min/1,73 m², průměrný poměr albumin/kreatinin byl 10 mg/g. Koncentrace fetuinu-A měla ve skupině normální rozložení. Sérová koncentrace fetuinu-A přímo korelovala s clearancí kreatininu (a podobně i s kalkulovanou glomerulární filtrací), korelace přestala být (pro oba ukazatele renální funkce) statisticky významná po korekci na věk a další parametry. V případě cystatinu C nebyla prokázána korelace s koncentrací fetuinu-A, po korekci na další parametry byla prokázána statisticky významná přímá korelace mezi sérovou koncentrací fetuinu-A a sérovou koncentrací cystatinu C, to znamená, že pacienti s nejnižší glomerulární filtrací měli nejvyšší sérovou koncentraci fetuinu-A. Rozdíl sérových koncentrací fetuinu-A mezi nejvyšším a nejnižším kvantilem ale nepředstavoval více než 10 %. Autoři neprokázali korelaci mezi sérovým fetuinem-A a poměrem albumin/kreatinin v moči. Sérové koncentrace fetuinu-A byly vyšší u pacientů s vyšším sérovým kalcie i vyššími sérovými fosfáty.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

V komentované studii tedy autoři na velkém vzorku pacientů s ischemickou chorobou srdeční neprokázali svou vstupní hy-

potézu, že sérová koncentrace fetuinu-A klesá s klesající glomerulární filtrací.

Asociace snížených sérových koncentrací fetuinu-A s celkovou a kardiovaskulární mortalitou byla prokázána v již citované studii Kettelera et al. (2003) a nedávno potvrzená jak u hemodialyzovaných (Stenvinkel et al., 2005), tak u peritoneálně dialyzovaných pacientů (Wang et al., 2005). Vzhledem k tomu, že fetuin-A je nejvýznamnějším cirkulujícím inhibitorem vaskulárních kalcifikací, mohly by snížené sérové koncentrace fetuinu-A přispívat k rozvoji cévních kalcifikací, a tím ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě.

V nedávno publikované práci (Mebrotra et al., 2005) měli ale pacienti s pokročilou diabetickou nefropatií (s průměrnou kalkulovanou glomerulární filtrací 30 ml/min/1,73 m² a průměrnou proteinurií 7 g/24 h) vyšší sérové koncentrace fetuinu-A než pacienti s diabetem bez onemocnění ledvin. Komentovaná práce je tak spíše než s původní hypotézou ve shodě s Mehrotrovou studií a ukazuje, že i pacienti s nediabetickým onemocněním ledvin a středně těžkou chronickou renální insuficiencí (CKD III) mohou mít spíše lehce vyšší sérové koncentrace sérového fetuinu-A. Přítomnost korelace hladin sérového fetuinu-A se sérovým cystatinem C a absence korelace sérové koncentrace fetuinu-A s 24hodinovou clearancí kreatininu a kalkulovanou glomerulární filtrací může být způsobena větší přesností odhadu glomerulární filtrace při stanovení cystatinu C. Role mikrozánětu (u pacientů s ICHS a mírnou až středně těžkou chronickou renální insuficiencí) uvedené změny nezvysvětluje. Zánět by měl zvyšovat sérové koncentrace cystatinu C a snižovat sérové koncentrace fetuinu-A. Přímá korelace mezi oběma markery svědčí spíše pro vliv glomerulární filtrace.

Zajímavým pozorováním komentované práce je korelace mezi sérovou koncentrací fetuinu-A a sérovým kalcie a fosfáty. U zdravých japonských dobrovolníků fetuin-A se sérovým kalcie nekoreloval a korelace mezi sérovými fosfáty a fetuinem-A byla nepřímá (dobrovolníci s vyššími fosfáty měli nižší fetuin-A – Osawa et al., 2005). Důvody pro rozdíly mezi oběma pracemi nejsou jasné a mohou být způsobeny metodicky (stanovení fetuinu-A), etnicky i kardiovaskulárním a renálním onemocněním pacientů v komentované studii.

Sérová koncentrace fetuinu-A byla sice v komentované studii vyšetřena u 970 pacientů s ICHS, ale jen malá část z nich měla alespoň střední snížení renální funkce (clearance kreatininu < 60 ml/min/1,73 m² mělo celkem 227), jen 94 pacientů mělo clearance kreatininu nižší než 45 ml/min/1,73 m². Přitom právě informace o dosud nedialyzovaných pacientech s glomerulární filtrací 15–30 ml/min/1,73 m² (CKD IV) by byla nejzajímavější vzhledem k tomu, že tito pacienti již mají ve srovnání s pacienty s normální renální funkcí výrazně vyšší výskyt vaskulárních kalcifikací (Block et al., 2005). Z hlediska etiologie snížených koncentrací sérového fetuinu-A u pacientů s terminálním selháním ledvin by také bylo třeba jasně odlišit vliv výrazně snížené renální funkce a jejích komplikací (urémie), od vlivu dialyzační léčby.

Je zřejmé, že regulace sérových koncentrací fetuinu-A a jejich vztah k vaskulárním kalcifikacím jsou pravděpodobně komplikovanější, než se předpokládalo. Více světla by do této otázky

možlo vnést zejména prospektivní sledování kohorty dosud nedialyzovaných pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí (CKD IV) za současného monitorování dalších markerů kalciumfosfátového metabolismu a rozsahu vaskulárních kalcifikací.

Literatura

Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815–1824.

Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentration in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003;361:827–833.

Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcifications. *Kidney Int* 2005;67:1070–1077.

Osawa M, Tian W, Horiuchi H, et al. Association of alpha-2-HS glycoprotein (AHSG, fetuin-A) polymorphism with AHSG and phosphate serum levels. *Hum Genet* 2005;116:146–151.

Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383–2392.

Wang AY, Woo J, Lam CW, et al. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and vascular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1676–1685.

Glomerulární objem u subklinických rejekcí

*Ibernon M, Goma M, Moreso F, Fallado X, Hueso M, Cruzado JM, Torras J, Bestard O, Grinyó JM, Serron D. Subclinical rejection impairs glomerular adaptation after renal transplantation. *Kidney Int* 2006;70:557–561.*

Počty glomerulů kolísají u lidí od $0,2$ do $1,8 \times 10^6$. Bylo prokázáno, že jejich objem má inverzní vztah k jejich počtu. Menší počet glomerulů a jejich větší objem byly pozorovány u nemocných s hypertenzí, glomerulosklerózou a při progresi renálních onemocnění. Protože zjištění skutečného počtu glomerulů není snadné, je odhadován z objemu glomerulů. V případě transplantací ledvin tak například bylo zjištěno, že velké glomeruly zjištěné v biopsii nulté hodiny, předpovídají horší osud štěpu.

Objem glomerulů stoupá s věkem, nejdříve jako adaptační mechanismus na stoupající potřebu a následně jako odpověď na ztrátu nefronů při stárnutí. Rovněž po nefrektomii dochází ke zvýšení objemu glomerulů, ale je známo, že tato schopnost je u starších lidí omezená. Po transplantaci u biopsií prováděných při zhoršení funkce štěpu koreluje objem glomerulů s glomerulosklerózou. Poznatky z protokolárních biopsií svědčí o tom, že objem glomerulů ve čtvrtém měsíci po transplantaci byl o 20 % vyšší než v biopsii nulté hodiny před transplantací a koreloval s renálními funkcí. Je tak přijímána hypotéza, že zvětšení glomerulárního objemu po transplantaci je nezbytným předpokladem pro dobrou funkci štěpu. Schopnost zvýšení objemu glomerulu po transplantaci byla omezena v případě transplantace ledviny s větším objemem glomerulu v době transplantace a rovněž v případě přítomnosti chronické nefropatie čtvrtý měsíc po transplantaci (zjištěné v protokolární biopsii).

Cílem této komentované studie bylo charakterizovat adaptační schopnost glomerulů po čtvrtém měsíci po transplantaci ledviny a její vztah k subklinickým rejekcím a k chronické transplantační nefropatii. Autoři analyzovali biopsické vzorky od 61 nemocných, kteří podstoupili protokolární biopsie ve 4. a ve 12. měsíci. Většina nemocných byla léčena imunosupresí založenou na cyklosporinu A. Histologické vzorky byly analyzovány na základě Banffské klasifikace. Histomorfometrická analýza byla provedena tak, že vzorky nabarvené stříbrem byly analyzovány pomocí zobrazení na monitoru počítače a byly změřeny rozměry celého glomerulu a glomerulární objem byl spočítán pomocí Weibelova a Gomezova vzorce. Objem glomerulů byl pak korelován s klinickými daty.

Výskyt akutních rejekcí byl ve čtyřměsíční protokolární biopsii poměrně vysoký, a to u 29 z 61 vzorků. V prvním roce byly akutní rejekce přítomny u 13 z 61 vzorků (opět včetně hraničních změn). V prvním roce byl objem glomerulů vyšší než ve čtvrtém měsíci po transplantaci. Porovnání banffského skóre mezi první a druhou biopsií svědčilo pro větší zastoupení akutních změn ve čtvrtém měsíci a pro větší zastoupení chronických změn (atrofie tubulů a intersticiální fibróza) v prvním roce po transplantaci. Zajímavé je, že hodnoty sérového kreatininu a clearance kreatininu i proteinurie/den zůstaly v době obou biopsií podobné. U nemocných s vyššími akutními změnami dle Banffské klasifikace nedošlo ve čtvrtém měsíci ani v prvním roce ke zvětšení glomerulů. U těchto nemocných rovněž došlo k nárůstu chronického skóre v prvním roce. U nemocných, u nichž nedošlo ke zvětšení glomerulů, byla pozorována i vyšší glomeruloskleróza. Regresní analýza potvrdila, že objem glomerulů ve čtvrtém měsíci a akutní index byly nezávislými prediktory pro zvětšení glomerulů v prvním roce. Klinické parametry (věk, BMI atd.) neměly v regresní analýze žádný větší vliv.

Série protokolárních biopsií je vhodným nástrojem ke studiu adaptační schopnosti glomerulů po transplantaci. Tato studie potvrdila, že alterace této schopnosti (tj. schopnosti glomerulu zvětšit svůj objem) souvisí s přítomností subklinických rejekcí a progresí glomerulosklerózy a chronické transplantační nefropatie.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Tato studie je dalším příspěvkem do diskuse o účelnosti protokolárních biopsií transplantované ledviny. I když cíle této studie byly výzkumné, praktický dopad protokolárních biopsií je zjevný. I když byla renální funkce normální, byl zachycen významný výskyt subklinických rejekcí. Tito nemocní pak mohli být adekvátně léčeni. Vysoký výskyt subklinických rejekcí (30 %) je možná překvapivý, ale je třeba si uvědomit, že nemocní byli většinou léčeni kombinací cyklosporinu A s azathioprinem nebo s mykofenolát mofetilem. Účinnější imunosuprese tacrolimem a mykofenolát mofetilem byla použita jen u pěti nemocných. Tato studie odpovídá do značné míry i na otázku, zda léčit

nemocné s braničnými zmenami v protokolárnej biopsii. Odpoveď je ano, pretože u nemocných v tejto komentovanej studii bol histologický akútny index zjevným prediktorom poškodenia adaptačnej schopnosti glomerulu vedúci následne k vzniku glomerulosklerózy či k vzniku chronického transplantáčnej nefropatie. Recentne stejná skupina publikovala ďalšie data podporujúce túto myšlienku (Moreso et al., 2006).

Pojem chronická transplantáčnej nefropatie (chronic allograft nephropathy, CAN) predstavuje pouze morfológickú konsekvenciu rady pochodů, imunitních i neimunitních, a není žádnou nosologickou jednotkou. Jejím klasickým obrazem je intersticiální fibróza a tubulární atrofie. Termín CAN byl dlouhodobě v literatuře špatně používán a dosud je často zaměňován za chronickou rejeckci. Ta je dnes definována i v Banffské klasifikaci, jedná se o chronickou humorální rejeckci – C4d pozitivní. Celulární – akutní změny (hlavně tubulitida) vypovídají o chronické imunitní aktivitě, je-li nalezena později po transplantaci, hovoří se o pozdní rejeckční epizodě. Termín CAN je v současnosti opouštěn a nová verze Banffské klasifikace s ním již nepracuje a bude nahrazen pojmem IF/TA – intersticiální fibróza a tubulární atrofie, což jsou již celkem jasné pojmy vznikající jako následek dalších chronických procesů (rejeckce, nefrotoxicity, hypertenze atd.), které jsou jasné definovány a mají každá svou patogenézi.

Tato studie je vcelku jednoduchou fyziologickou studií, která doplňuje naše znalosti o procesech glomerulární adaptace v transplantované ledvině včetně následků, které její poškození má.

Literatura

Moreso F, Ibernón M, Goma M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. Am J Transplant 2006;6:747–752.

Kombinovaná transplantace jater a ledviny: léčba primární hyperoxalurie typu 1

Nissel R, Latta K, Gagnadoux MF, Kelly D, Hulton S, Kemper MJ, Ruder H, Soderdahl G, Otte JB, Cochat P, Roquet O, Jamieson NV, Haffner D. Body growth after combined liver-kidney transplantation in children with primary hyperoxaluria type 1. Transplantation 2006;82:48–54.

Primární hyperoxalurie typu 1 je vrozené autosomálně recesivní metabolické onemocnění, které se projevuje deficiencí enzymu alanin-glyoxalát aminotransferázy (AGT). Porucha funkce AGT má za následek akumulaci glyoxalátu a vyšší produkci oxalátu a glyoxalátu, která má za následek vznik hyperoxalurie a acidurie. Klinickým důsledkem této metabolické poruchy je progresivní nefrokalcinóza na podkladě tvorby kalcium-oxalátů. Ta vede v konečném důsledku k nezvratnému selhání funkce ledvin. Klesne-li glomerulární filtrace pod 20 ml/min, dochází k ukládání depozit kalcium oxalátu do řady tkání (kostí, chrupavek, svalů, sítnice, srdce, cév a nervů). Léčba hemodialýzou bohužel situaci neřeší, a to proto, že tato léčba neovlivní efektivní clearanci oxalátů.

Děti s tímto onemocněním mají často poruchy růstu. Jejich patogenéze je často multifaktoriální, určitě se na ní podílí urémie, ale také depozice oxalátů v kostech a chrupavkách vedou ke vzniku deformit dolních končetin a rovněž k poškození proliferace chondrocytů.

V posledním desetiletí se kombinovaná transplantace jater a ledvin stala standardním léčebným postupem v léčbě dětí i dospělých postižených primární hyperoxalurií typu 1. Samotná transplantace ledvin je u tohoto onemocnění neúspěšná, protože dochází velmi rychle ke ztrátě funkce štěpu z důvodů rychlého vzniku nefrokalcinózy. Dosud nejsou k dispozici údaje o tom, zda kombinovaná transplantace vede i k úpravě poruch růstu u dětí. Cílem této studie proto bylo sledovat růst u 24 dětí, kteří v posledních 15 letech v devíti evropských centrech podstoupili kombinovanou transplantaci.

Všechny děti v této retrospektivní studii podstoupily kombinovanou transplantaci do svého 16. roku věku, v jednom případě byla nejdříve transplantována játra a až následně ledvina od žijícího dárce. Nemocní byli sledováni průměrně po dobu pěti let a byli léčeni imunosupresí založenou na kalcineurinovém inhibitoru se steroidy, u 20 nemocných byl navíc použit mykofenolát mofetil nebo azathioprin. Dva nemocní podstoupili retransplantaci jater.

Autoři této studie zjistili, že vylučování oxalátů zůstalo v prvním roce po transplantaci u většiny nemocných zvýšené. V celé kohortě transplantovaných se výška od výkonu do poslední kontroly zvýšila o 0,31 SD (odpovídající růstu zdravých vrstevníků). Medián výšky přepočítané na dospělý věk byl u chlapců 167 cm a u dívek 158 cm. Ačkoli se průměrná výška zvýšila, pouze jeden nemocný dosáhl po transplantaci normální výšky podle věku a pohlaví. Mnohorozměrová analýza odhalila, že růst po transplantaci nebyl ovlivněn žádným z těchto faktorů: preemptivní transplantace, pohlaví, přítomnost jaterní dysfunkce, věk manifestace onemocnění, růst před transplantací, délka dialyzační léčby nebo věk, kdy byla dialýza zahájena a hladiny oxalátů po transplantaci.

Tato studie prokázala, že kombinovaná transplantace jater a ledviny nevede v pravém slova smyslu ke zlepšení růstu nemocných s primární hyperoxalurií typu 1. Je tedy třeba více využít možností směřujících ke zlepšení růstu těchto nemocných před transplantací i po ní, jakými jsou terapie rekombinantním růstovým hormonem, preemptivní transplantace nebo imunosupresivní protokol bez kortikoidů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Primární hyperoxalurie typu 1 (PH1) je vzácné vrozené onemocnění způsobené nedostatečnou funkcí jaterního enzymu alanin-glyoxalát aminotransferázy (AGT, AGXT) v peroxisomech. Tento enzym se uplatňuje v detoxifikaci glyoxalátů. U lidí vede porucha tohoto enzymu ke zvýšené konverzi glyoxalátů na oxaláty, které jsou eliminovány z těla ledvinami. U nemocných s PH1 jsou vylučovány ledvinami oxaláty v nadměrném

množství, a proto dochází k progresivnímu renálnímu selhání z důvodů depozic kalcium oxalátů v parenchymu a kalichopánvičkovém systému. Poté, co je kapacita ledvin k ukládání kalcium oxalátů vyčerpána, dochází k jejich depozici v dalších tkáních, což nakonec vede k invalidizaci a smrti nemocných. PH1 je ve svých klinických projevech velmi heterogenní onemocnění. Je to proto, že existuje více typů mutací genu pro AGT. Například u třetiny nemocných je lokalizován AGT v mitochondriích místo v peroxisomech. Čtyři mutace jsou častější a podílejí se na polovině případů. Některé mutace jsou typické pro jednotlivá etnika, jiné jsou zase přítomny v různých populacích (Coulter-Mackie, 2005). V poslední době je prováděn intenzivní výzkum genetických variant nemocných s PH1. Bylo tak zjištěno, že homozygoté by v genetické variantě I244T mohli profitovat z léčby betainem, který má určitou enzymatickou aktivitu (Santana et al., 2003). Zatím ale jedinou účinnou léčbou je kombinovaná transplantace jater a ledviny. Ukazuje se, že čím dříve je transplantace provedena, tím jsou vyhlídky nemocných lepší. Na druhou stranu jde o mladé nemocné a dlouhodobé přežívání transplantovaných jater i ledviny není neko-
nečné.

Často jsou nemocní indikováni ke kombinované transplantaci až za situace, kdy jsou léčeni hemodialýzou a mají další, převážně kostní a kloubní depozita, která je dále invalidizují. Je tomu tak asi proto, že tito nemocní mají zcela normální jaterní funkce a jejich jedinou potíží je nefrokalcinóza. Nábrada jater, které jsou deficientní pouze v jednom jediném enzymu, tak představuje jisté dilema. Na druhou stranu, čím dříve se kombinovaná transplantace provede, tím jsou vyhlídky nemocných, včetně růstu, lepší.

Protože jde o onemocnění, které může mít rozličné projevy, je třeba na ně myslet především u mladých nemocných, kteří trpí od dětství nefrolitiázou. V našem centru před dvěma měsíci

podstoupil transplantaci právě takový nemocný. I když bylo na toto PH1 pomýšleno, nebyla ani po specializovaném vyšetření zjištěna tato diagnóza. Pro průkaz PH1 je totiž nutné vyšetřit přítomnost mutací genu pro AGT, a to je možné zatím provést v zahraničí. Uvedený nemocný, kterému je 19 let, neměl žádnou extrarenální manifestaci onemocnění. Po transplantaci u něj došlo k rozvoji diurézy, ale funkce štěpu nikdy nenastoupila. Opakované biopsie prokázaly vždy jen akutní tubulární nekrózu. V rebiopsiích byly ale přítomny stále četnější nápadné krystaly, což je obraz nevysvětlitelný žádným imunologickým dějem. Pravděpodobně šlo o PH1, ale definitivní průkaz poskytne až vyšetření mutací genu pro AGT. V tomto roce podstoupil kombinovanou transplantaci jater a ledviny v našem centru nemocná s PH1, která byla zjištěna na Klinice nefrologie VFN. Kromě selhání ledvin již trpěl významnými deformitami kostí a kloubů a jediným řešením byly denní dialýzy. Po kombinované transplantaci se funkce obou štěpů rozvinula okamžitě. Ještě týden nemocný podstupoval hemodiafiltraci s cílem zmírnit možnou tvorbu kalcium oxalátových krystalů. Dosavadní průběh je po kombinované transplantaci příznivý.

I když je PH1 vzácné onemocnění, smyslem tohoto komentáře bylo upozornit na jeho možný výskyt u dětí nebo mladých nemocných s nefrolitiázou nebo nefrokalcinózou. Izolovaná transplantace ledviny je u nich přímo kontraindikována a situaci dosud řeší včasná kombinovaná transplantace jater a ledviny. Podávání deficitního enzymu je bohužel zatím léčbou (snad nedaleké) budoucnosti.

Literatura

- Coulter-Mackie MB. Preliminary evidence for ethnic differences in primary hyperoxaluria type 1 genotype. *Am J Nephrol* 2005;25:264–268.
Santana A, Salido E, Torres A, Shapiro LJ. Primary hyperoxaluria type 1 in the Canary Islands: a conformational disease due to I244T mutation in the P11L-containing alanine:glyoxylate aminotransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7277–7282.