

Proteinurie v ambulantní praxi

R. Ryšavá

Klinika nefrologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Souhrn: Proteinurie je jedním ze základních symptomů poškození ledvin. Může být přítomna jako malé množství albuminu v moči (mikroalbuminurie) či se manifestovat jako nefrotický syndrom. Vyšetření testovacími proužky je jen orientační a negativní výsledek nemusí jednoznačně vyloučit renální onemocnění. Doposud se proteinurie standardně vyšetřuje jako celkový odpad bílkoviny do moči sbírané v průběhu 24 hod, kdy je norma stanovena do 150 mg/den. V poslední době dáváme přednost stanovování poměru proteinu (či albuminu) ke kreatininu ve vzorku první ranní moči (poměr protein/kreatinin – PCR, či poměr albumin/kreatinin – ACR). Zjištění jejich patologických hodnot (PCR > 15 mg/mmol a ACR > 3,5 mg/mmol) je důvodem k podrobnějšímu nefrologickému vyšetření. Tato vyšetření nejsou zatížena tak velkou variabilitou hodnot, jako je tomu při 24hodinovém sběru moči. Řada studií dnes podává důkazy o tom, že proteinurie (a stejně tak mikroalbuminurie) urychluje nejen pokles glomerulární filtrace, ale je i rizikovým faktorem celkové a kardiovaskulární mortality. Je proto třeba tomuto problému věnovat velkou pozornost a cíleně vyhledávat nemocné, kteří jsou ve větším riziku poškození ledvin. Patří mezi ně zejména diabetici, kardiaci, hypertonici a nemocní se známou osobní či rodinnou anamnézou onemocnění ledvin. Jen tím, že se budeme snažit onemocnění ledvin (a proteinurie je jeho jasným symptomem) odhalit včas, můžeme zahájit cílenou či symptomatickou léčbu, která může nejen zpomalit, ale dokonce i zastavit progresi onemocnění do terminálního selhání ledvin. Ani v dnešní době není více než 1/3 nemocných, kteří vstupují do léčby chronickou dialýzou, nikde sledována a léčena, což významně zvyšuje jejich morbiditu a mortalitu, zejména v 1. roce dialýzy. V rámci screeningu rizikové populace hrají nezastupitelnou roli zejména praktičtí lékaři, ale i specialisté jako internisté, kardiologové či diabetologové.

Klíčová slova: proteinurie – mikroalbuminurie – nefrotický syndrom – nefroprotektce – poměr albumin/kreatinin

Proteinuria in primary care

Summary: Proteinuria is one of the main symptoms of renal impairment. It may manifest itself as a small amount of albumin in the urine (microalbuminuria) or as the nephrotic syndrome. Testing strips results should be considered as preliminary; a negative result does not exclude renal disease. At present, proteinuria is assessed as a total protein waste in the urine collected over 24 hours with up to 150 mg/day being considered a norm. Lately, the protein (albumin) to creatinine ratio in a sample of morning urine is being preferred (protein/creatinine ratio – PCR or albumin/creatinine ratio – ACR). More detailed nephrological examination should be performed if these reach pathological values (PCR > 15 mg/mmol a ACR > 3.5 mg/mmol). These assessments are not burdened by the same variability of values as with the 24-hour urine collection. A number of studies provided evidence on the role of proteinuria (as well as microalbuminuria) in accelerating a decline in glomerular filtration as well as its role as a risk factor of total and cardiovascular mortality. Therefore, this issue should receive appropriate attention and patients who are in a higher risk of renal impairment should be intentionally sought. These include diabetics, patients with heart disease, hypertension and patients with known personal or family history of renal disease. Only when a renal disease (and proteinuria is a clear symptom) is detected in time, targeted or symptomatic treatment can be initiated to slow down or even halt the disease progression to end stage renal disease. Despite this, more than 1/3 of patients entering chronic dialysis treatment have not been monitored. This significantly increases their morbidity and mortality, particularly within the first year of dialysis. General practitioners as well as internal medicine specialists, cardiologists and diabetologists play a fundamental role in screening of the high risk population.

Key words: proteinuria – microalbuminuria – nephrotic syndrome – nephroprotection – albumin/creatinine ratio

Úvod

Vyšetření močových bílkovin je jedním ze základních vyšetření v nefrologii. Stanovení velikosti proteinurie je důležité nejen pro odhad typu onemocnění, ale i k monitoraci jeho aktivity. Populační studie dále ukazují, že velikost proteinurie významně ovlivňuje rychlost progresu renálního onemocnění a je současně i závažným rizikovým faktorem kardiovaskulární (KV) mortality. V současné době se odhaduje, že se incidence renálních one-

mocnění celosvětově v populaci blíží 10 % [1].

Ledviny jsou vybaveny různými mechanismy, kterými brání vylučování proteinů do moči. Je to třeba negativní náboj **glomerulokapilární stěny** (tvořena lamina fenestra endotelu, bazální membránou a slit diafragmou mezi podocyty), který je tvořen především proteiny chovajícími se jako polyanionty (heparansulfát). Tímto mechanismem dochází k „odpuzování“ většiny plazmatických bílkovin, které se

chovají jako anionty (např. albumin). Do moči tedy snáze prochází proteiny, které jsou na povrchu nabitý kladně, mají tedy povahu kationtů (např. některé bazické aminokyseliny). Druhou bariérou je tvar a velikost pórů, zejména v bazální membráně glomerulů, které velmi omezeně propouštějí proteiny s molekulovou hmotností větší než 69 kD či efektivním průměrem nad 3,6 nm. Většina nízkomolekulárních proteinů, které se dostanou filtrací do moči, je zpětně resorbována

v proximálním tubulu (endocytóza), kde jsou tyto bílkoviny katabolizovány. Z výsledků řady novějších studií ale vyplývá, že tato čistě „mechanistická“ teorie fungování trojvrstevného glomerulokapilárního systému má trhliny. Ukazuje se, že mutace v genech, které kódují syntézu některých podocytárních proteinů (např. pro nefrin, podocin), ale i proteinů bazální membrány (laminin) jsou schopny vyvolat nefrotický syndrom (NS), aniž by byly ostatní struktury membrány porušeny. To nasvědčuje tomu, že tyto proteiny spolu těsně interagují a „komunikují“ prostřednictvím řady dalších působků jako např. vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) či synaptopodinu. Nesmírně zajímavé je i pozorování z poslední doby, které ukazuje, že na správnou činnost podocytů má vliv i inzulin prostřednictvím inzulinových receptorů lokalizovaných na podocytárních výběžcích [2]. U myši, u kterých byl tento inzulinový receptor defektní, se objevila albuminurie, fúze podocytárních výběžků, apoptóza podocytů, ztlustění glomerulární bazální membrány a zvýšená sklerotizace glomerulů. To jsou všechno rysy charakteristické pro diabetickou nefropatii, ale tyto změny byly pozorovány i u nefropatií bez hyperglykemie a bez diabetu. Zdá se tedy, že tento receptor slouží nejen pro vazbu inzulinu, ale i jako receptor pro některé další proteiny, které ovlivňují správnou funkci cytoskeletu podocytů [3].

Převahu proteinů, které se fyziologicky vyskytují v moči, tvoří uromodulin (dříve označovaný jako Tamm-Horsfallův protein), což je mukoprotein secernovaný tubulárními buňkami vzestupného raménka Henleovy kličky. Dále tam bývá malé množství albuminu, sekrečního IgA a IgG. Součástí fyziologické proteinurie bývá také omezené množství volných lehkých řetězců imunoglobulinů, které se filtrují do moči. Za fyziologickou proteinurii i nadále považujeme odpady bílkovin do moči, které jsou **menší než 150 mg/den**. Je však třeba si uvědomit, že proteinurie

může být ovlivněna celou řadou vnějších vlivů (fyzická aktivita, ortostáza, snížený/zvýšený příjem proteinů, febrilie), které je potřeba při jejím vyhodnocení zohlednit. Jako malou označujeme proteinurii do 1,5 g/den, jako velkou (resp. nefrotickou) pak proteinurii $\geq 3,5$ g/den [4].

Etiologie proteinurie

Etiologii proteinurie můžeme podle vyvolávající příčiny rozdělit na:

- **prerenální** nebo „přetékající“ (množství vyloučených proteinů překračuje tubulární práh pro jejich resorpci u primárně intaktní ledviny): paraproteinurie – typicky u mnohočetného myelomu (Bence-Jonesův protein, lehké řetězce Ig), hemoglobinurie, myoglobinurie;
- **glomerulární** (selektivní – především albuminurie; neselektivní – přítomny všechny proteiny plazmy včetně Ig): glomerulonefritidy, systémová onemocnění glomerulů (diabetes mellitus – DM, autoimunitní onemocnění, amyloidóza), těhotenská nefropatie (gestóza);
- **tubulární** (charakterizovaná přítomností N-acetyl-glukosaminu, α_1 -mikroglobulinu, β_2 -mikroglobulinu): intersticiální nefritidy, toxické poškození tubulů, metabolické poškození tubulů (hyperurikemie, hyperoxalurie, obstrukční uropatie);
- **postrenální** (charakterizovaná přítomností uromodulinu, α_2 -makroglobulinu, apolipoproteinu A1): na podkladě sekrece tubulárních proteinů do močových cest; např. při krvácení či infekci vývodných močových cest;
- **ortostatickou** (albumin): je charakterizována malou proteinurií (zpravidla < 1 g/24 hod) vestoje a nezvýšenou proteinurií vleže (tj. z doby, kdy pacient ležel = noční vzorek). Jde o nejčastější proteinurii u jinak asymptomatických dětí a mladistvých (do 30. roku věku) s výskytem u 2–5 % mladistvých;
- **lehkou transitorní proteinurii**, která se může objevit také při horečce a po těžké fyzické zátěži.

Vyšetřování proteinurie a mikroalbuminurie (MAU)

Dříve bylo velmi oblíbenou metodou pro screening proteinurie vyšetření moči testovacími proužky (dipstick), které byly založeny především na detekci albuminurie. Dnes se od tohoto typu vyšetření upouští pro jeho velmi nízkou senzitivitu a specifitu a současně pro možnost falešné negativity při průkazu ostatních typů proteinurií, které jsou tvořeny jinými proteiny než albuminem (např. prerenální proteinurie způsobená hemoglobinem či myoglobinem anebo volnými lehkými řetězci; tubulární proteinurie s převahou uromodulinu či dalších makroproteinů). Při přetrvávajícím podezření na přítomnost proteinurie a negativním výsledku při vyšetření moči testacím proužkem lze orientační průkaz proteinurie provést přidáním 20% kyseliny sulfosalicylové, která reaguje na přítomnost jakékoli bílkoviny v moči (včetně uromodulinu či volných lehkých řetězců). Nevýhodou vyšetření moči testovacími proužky je i pouze semikvantitativní stanovení množství proteinu v moči, které je navíc výrazně závislé na stavu hydratace nemocného, resp. na koncentrovanosti vyšetřovaného vzorku moči.

Dosud nejčastěji používaným vyšetřením pro stanovení proteinurie je kvantitativní stanovení odpadu bílkoviny do moči ze sběru moči za 24 hod. Provádí se různými metodami (biuretová, nefelometricky/turbidimetricky či pomocí spektrofotometrie za použití barevné reakce s pyrogalovou červení). Tyto metody umožňují poměrně přesně detekovat množství albuminu a imunoglobulinů v moči, mají ale malou senzitivitu pro stanovení jiných proteinů (lehké řetězce, uromodulin). Pro průkaz samotného albuminu v moči se používají imunoturbidimetrie či imunonefelometrie, které jsou založeny na imunoreaktivitě albuminu. Všechna tato vyšetření patří mezi standardní u nefrologických nemocných, i když se stále více prosazuje trend vyšetření proteinurie ze vzorku moči (viz

níže). Sběr za 24 hod se tedy dnes již opouští, jednoznačně vyloučit by se měly časované sběry, které zahrnují pouze noční periodu (falešně nízké hodnoty).

Jako v současné době jednoznačně nejčastěji doporučovanou metodu pro stanovení přítomnosti bílkoviny v moči je vyšetření **poměru albumin/kreatinin (ACR – albumin/creatinine ratio) či poměru protein/kreatinin (PCR – protein/creatinine ratio)**. Provádí se ze vzorku moči, nejlépe první ranní (ale může se provést v kteroukoli denní hodinu). Výhodou je, že odpadá celodenní sběr moči, který byl navíc u řady pacientů spojen s vysokou chybovostí. Pokud se tato vyšetření provádějí za stejných podmínek (např. u daného jedince vždy 1. ranní vzorek moči), vykazují minimální variabilitu mezi vzorky a mají velkou prediktivní hodnotu (zejména ACR). Klasifikace proteinurie a albuminurie je uvedena v tab. 1 [5]. Tento poměr by se ale neměl používat u výrazně snížené renální funkce ($S\text{-kreatinin} > 250 \mu\text{mol/l}$). Pokud zachytíme patologický poměr ACR v nízké hodnotě (ACR mezi 30–70 mg/mmol či PCR mezi 50–100 mg/mmol), je nutné vyšetření s odstupem několika málo týdnů zopakovat. Jde-li o perzistentní nález či jsou-li zachycené hodnoty vyšší, měli by tito nemocní podstoupit podrobné nefrologické vyšetření k určení příčiny proteinurie [6].

I MAU (podobně jako i proteinurii) je možné stanovit z 24hodinového sběru moči či z náhodného vzorku moči během dne. Jako MAU označujeme stav, kdy je do moči vylučován albumin v množství mezi 30–299 mg/24 hod (či

20–199 μg albuminu/min). I v případě tohoto vyšetření se dnes jednoznačně preferuje poměr ACR před celkovým odpadem albuminu za 24 hod. Nesporně nejdůležitější roli má vyšetření MAU v predikci vzniku a vývoje diabetické nefropatie (DN). Dva ze 3 vzorků s patologickým nálezem MAU odebraných v průběhu 3–6 měsíců již jasně určují přítomnost incipientní DN (tedy 3. stadia DN). Pacienti s DM by měli být testováni na přítomnost MAU minimálně 1krát ročně. Zahájení screeningu na MAU se u DM 1. typu doporučuje začít 5 let po stanovení diagnózy DM a ihned po zjištění diagnózy diabetu u 2. typu onemocnění.

Pokud chceme znát kvalitativní zastoupení jednotlivých proteinů v moči (a tím posoudit proteinurii prerenální, glomerulární, tubulární či postrenální), pak je nutné provést **elektroforetické vyšetření moči**, někdy doplněné o vyšetření s monoklonálními protilátkami [7]. Důležitým pomocníkem při stanovování jednotlivých typů proteinurie bývá určení tzv. **indikátorových proteinů**. Indikátorové proteiny jsou bílkoviny o různé velikosti molekuly s různým chováním v ledvině, fyziologicky přítomné v definitivní moči ve velmi nízkých koncentracích. Pokud jsou hodnoceny v kontextu navzájem, je zvýšená koncentrace některých z nich ukazatelem určitého typu poškození ledvin, např. glomerulárního (selektivní – především albumin; neselektivní – všechny proteiny plazmy včetně Ig), tubulárního (NAG, α_1 -mikroglobulin, β_2 -mikroglobulin) či postrenálního (α_2 -makroglobulin, apolipoprotein A1). Toho se do

značné míry využívá i při určování původu hematurie.

Vztah MAU a morbidita a mortality

Proč má vlastně smysl proteinurii a MAU u nemocných vyšetřovat? Jedním z hlavních důvodů je především fakt, že řada nefrologických pacientů neví o svém onemocnění ledvin, jelikož bývají asymptomatická, a proto nejsou sledováni a ani adekvátně léčeni. Výsledkem je skutečnost, že více než 1/3 nemocných, kteří dospějí do terminálního selhání ledvin, přichází tzv. z ulice, bez jakéhokoli předchozího sledování. Tito nemocní mají pak v prvním roce dialyzačního léčení výrazně vyšší mortalitu než nemocní, kteří byli sledováni nefrologem [8]. Navíc u nich odpadá možnost preemptivní transplantace ledviny, ať již od žijícího, či kadaverózního dárce. Nezanedbatelnou roli zde hrají i ekonomické náklady, které je třeba vynaložit na léčbu nemocných v dialyzačním léčení, zatímco oddálení dialýzy a konzervativní postup jsou levnější a jsou jednoznačně spojeny s lepší kvalitou života nemocných.

MAU představuje nejčastější klinický projev diabetické nefropatie, může být ale i časnou známkou nediabetického poškození ledvin. Současně přibývá důkazů o tom, že **MAU (a tím spíše proteinurie) je rizikovým faktorem pro vznik chronického onemocnění ledvin (CKD)**, ale i rizikovým faktorem celkové i KV mortality u zdravé populace. Jednou ze studií, která toto prokázala, byla studie MAGIC, kde byla přítomnost MAU u nemocných s hypertenzí (ale bez DM) spojena se 7,61násobně vyšší pravděpodobností vzniku CKD než u těch nemocných, kteří měli vstupní MAU negativní [9]. Holandská studie PREVEND ukázala, že dokonce hodnoty albuminurie na horní hranici normy (tedy negativní MAU) byly nezávislým rizikovým faktorem vzniku CKD, a to zejména v mužské populaci [10]. Podle autorů této studie se zdá, že albuminurie by mohla být použita jako časný marker cévního poškození, který

Tab. 1. Klasifikace proteinurie (upraveno dle [5]).

Stav	PCR – protein/kreatinin poměr (mg/mmol)	ACR – albumin/kreatinin poměr (mg/mmol)
fyziologický	< 15	< 2,5 (muži) < 3,5 (ženy)
mikroalbuminurie (MAU)	–	2,6–29,9 (muži) 3,6–29,9 (ženy)
proteinurie	15–99	30–69
těžká proteinurie	≥ 100	≥ 70

je asociován se zvýšeným KV rizikem. U nemocných s preexistující CKD je patologická MAU či proteinurie rizikovým faktorem progresu CKD v každém případě. Rychlost poklesu glomerulární filtrace (GF) byla ve studii MDRD u nemocných s proteinurií 1 g/den 1,51násobně vyšší než u nemocných s celkovou proteinurií 0,25 g/den. Pokud se proteinurie zvýšila na 3 g/den, rychlost poklesu GF se zvýšila 2,71násobně. Velikost vstupní proteinurie je velmi důležitým rizikovým faktorem a naší snahou by mělo být snížit proteinurii pod 1 g/den. V sekundární analýze výsledků studie IDNT (nemocní s DM 2. typu a proteinurií) se prokázalo, že snížení proteinurie o 50 % po 12 měsících terapie vedlo ke snížení rizika selhání ledvin o 56 % [11].

Vliv i malé (resp. fyziologické) MAU na celkovou mortalitu byl potvrzen v rozsáhlé metaanalýze z nedávné doby, kde se ukázalo, že ACR 1,1 mg/mmol a více v kombinaci s mírným poklesem kalkulované GF pod 1,0 ml/s jsou spojeny s celkově vyšší mortalitou než u jedinců s hodnotami pod touto hranicí [12]. Metaanalýza zahrnovala 14 studií s více než 1 000 jedinců v každé z nich (celkem zahrnuto 100 000 pacientů) v obecné populaci. Riziko úmrtí bylo u jedinců s ACR $\geq 1,1$ mg/mmol o 20 % vyšší než u jedinců s ACR 0,6 mg/mmol; pokud se poměr ACR dostal na horní hranici normy (3,4 mg/mmol), pak se riziko úmrtí zvedlo až o 63 %. U manifestní MAU (ACR 33 mg/mmol) byla celková i KV mortalita 2,22násobně vyšší než u jedinců s nízkými hodnotami. Podobná data přinesla i studie ADVANCE, kdy byla patologická MAU a současně GF pod 1 ml/s u diabetiků spojena s 5,9násobným zvýšením KV mortality a 22,2násobným zvýšením rizika renálních komplikací [13]. Velikost vstupní albuminurie ovlivňovala KV mortalitu také ve studii LIFE, kdy byly vyšší vstupní albuminurie i vyšší průměrná albuminurie během roku spojeny s vyšší KV mortalitou o 13,5 % v porovnání s těmi pacienty, kteří měli

oba parametry na nejnižších hodnotách [14].

Proteinurie je nejen markerem poškození glomerulární kapilární membrány, ale zpětná resorpce filtrovaných bílkovin navozuje v tubulárních buňkách zvýšenou syntézu prozánětlivých cytokinů, které pak přispívají k infiltraci renálního intersticia makrofágy a to vede ke vzniku tubulointersticiální fibrózy [15]. Ukazuje se také, že nemocným s těžší proteinurií hrozí 4krát větší riziko akutního renálního poškození (AKI) včetně selhání ledvin než pacientům, kteří proteinurii nemají (a to bez ohledu na vstupní GF) [16].

Na základě výsledků těchto studií se vytvořila velká snaha v řadách odborné veřejnosti o to nějakým způsobem definovat individuální renální riziko (většinou chápáno jako zdvojnásobení sérového kreatininu či vývoj terminálního renálního selhání – ESRD). U nemocných s DM bylo riziko kalkulováno jako skóre zahrnující některé sledované parametry (studie RENAAL), u nediabetiků bylo skóre vypracováno na základě výstupů ze studií s podáváním inhibitorů ACE. Tato skóre zahrnují obvykle věk, sérový kreatinin, proteinurii (či poměr ACR) a hemoglobin nebo hodnotu systolického TK [17]. Na využití v běžné praxi ale zatím ještě čekají.

Symptomatická opatření snižující proteinurii

I přesto, že se v poslední době kritéria pro cílový TK i u nemocných s nefropatiemi omezila na doporučení zajistit normotenzi ($< 140/90$ mm Hg), zůstává snížení hodnot TK na úroveň normálního či optimálního TK stále aktuální. Řada studií totiž ukazuje, že nižší TK je spojen se zpomalením progresu CKD, a dokonce i se snížením celkové mortality. Je-li proteinurie $< 0,5$ g/den, stačí ke zpomalení progresu hodnoty sTK mezi 110–129 mm Hg. Pokud je ale proteinurie $> 1,0$ g/den, pak by cílové hodnoty sTK měly být mezi 110–120 mm Hg. Snížení TK $< 130/80$ mm Hg, i za cenu kombinace 3 a více antihypertenziv, může reduko-

vat progresi CKD o 30–50 % a riziko KV mortality o 40–70 % a mělo by být cílovou hodnotou TK pro nefropatické nemocné. U diabetiků by pak cílová hodnota TK měla být ještě nižší, a to na úrovni 125/75 mm Hg.

Základním předpokladem pro zpomalení (či zastavení progresu) CKD je snížení či normalizace nejen systémového, ale zejména intraglomerulárního tlaku. Ideálními léky proto jsou ty, které mají schopnost snižovat intraglomerulární tlak prostřednictvím inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Za **léky první volby** jsou považovány především inhibitory ACE (ACEI) či blokátory AT₁ receptoru pro angiotenzin II (ARB) nebo jejich kombinace. Pozitivní dopad na snížení proteinurie při léčbě ACEI či ARB přinesla velká řada již dříve citovaných studií, a to jak u nemocných diabetiků, tak nediabetiků. Prokázaný pozitivní efekt na snížení proteinurie mají i blokátory kalciových kanálů non-dihydropyridinového typu (verapamil, diltiazem) (studie BENEDICT). Příznivý efekt podávání kombinace ACEI a ARB prokázala studie COOPERATE, která srovnávala podávání samotného losartanu či trandolaprilu s jejich kombinací u proteinurických nemocných bez diabetu, kteří měli středně sníženou renální funkci (S-Kr 133–398 $\mu\text{mol/l}$). Nemocní na kombinační léčbě měli až o 30 % nižší proteinurii v porovnání s těmi léčenými jen monoterapií a současně se u nich signifikantně prodloužila doba do terminálního selhání ledvin či do zdvojnásobení S-kreatininu. Zdá se však, že největší efekt z kombinační léčby ACEI a ARB mají nemocní s vyšší proteinurií. Pokud se tato léčba podává pacientům s malou proteinurií či jen MAU a s normální renální funkcí, nepřináší výhody v porovnání s monoterapií ACEI nebo ARB (studie ON-TARGET). Stejně tak se zdá, že kombinační léčba nemá větší efekt na snížení rizika KV komplikací u nefropatických nemocných v porovnání s monoterapií ACEI či ARB (studie IMPROVE). Dalšími léky, které mají vliv na snížení pro-

teinurie/MAU a zpomalení progresu CKD, jsou inhibitory aldosteronu (spironolakton či eplerenon) a novější léky přímo inhibující renin (aliskiren) [18]. Aliskiren se ukázal přínosným zejména u hypertenzních nemocných s DM a MAU, kde vedlo jeho přidání k ARB k signifikantnímu snížení poměru ACR o 20 % (studie AVOID). Některé další slibné léky s antiproteinurickým efektem čekají na potvrzení svého účinku ve větších klinických a randomizovaných studiích (např. inhibitory endotelinového receptoru jako avosentan či vazopeptidázový inhibitor omapatrilat).

Pozitivní vliv na snížení proteinurie, a tedy na zpomalení progresu CKD přinesly i studie, které podávaly některé preparáty z jiného důvodu, než bylo ovlivnění proteinurie. Jedním z nich je parikalcitol, lék působící jako selektivní aktivátor receptoru pro vitamin D. Již delší dobu se předpokládá renoprotektivní účinek vitaminu D, který je dán nejspíše jeho antiproliferačním účinkem na T-lymfocyty a bloádou transformujícího růstového faktoru β (TGF β). Také byl popsán jeho inhibiční efekt na expresi genu pro renin a jeho ochranný vliv na poškození podocytů. Nejnověji byl na zvířecím modelu potkanů s adriamycinovou nefropatií popsán přesnější mechanismus, kterým parikalcitol může ovlivňovat proteinurii [19]. Zdá se, že parikalcitol inhibuje systém Wnt/ β -catenin, což vede ke zvýšené expresi některých genů pro podocytární proteiny (nfrin, podocin, WT1), což do značné míry vede ke snížení propustnosti glomerulární membrány a současně snížení infiltrace renálního intersticia monocyty a makrofágy. Jedna z prvních randomizovaných studií na 61 nemocných s proteinurií, GF v rozmezí 0,25–1,5 ml/s a hladinami parathormonu (PTH) mezi 20–250 pg/ml sledovala vliv podávání parikalcitolu na snížení proteinurie [20]. V léčené skupině došlo k poklesu proteinurie v průměru o 17,6 % ($\pm$ 47,8 %), zatímco ve skupině placebo se proteinurie zvýšila o 2,9 % ($\pm$ 19 %; $p = 0,04$). U celkem

57 % léčených nemocných došlo k poklesu proteinurie o alespoň 10 %. Větší, randomizovaná a dvojité zaslepená studie z roku 2010 [21] (studie VITAL) pak zahrnovala 281 nemocných s DM 2. typu a albuminurií. Pokles albuminurie (posuzovaný jako ACR) byl u skupiny léčené parikalcitolem v dávce 1 μ g o 11 % větší v porovnání s placebem, u skupiny léčené parikalcitolem v dávce 2 μ g pak o 18 % větší v porovnání s placebem. Parikalcitol v dávce 2 μ g zajistil rychlý a hlavně trvalý pokles ACR (mezi –18 % až –28 %) v porovnání s placebem ($p = 0,014$) po celou dobu studie.

Debaty se vedou o dalších lécích, které by potenciálně mohly snižovat proteinurii, jako např. statiny. Efekt těchto léků zatím nebyl v tomto ohledu uspokojivě prokázán, ačkoli se zdá, že podávání statinů je v zásadě bezpečné (zejména fluvastatinu) a významně snižuje celkový i LDL-cholesterol u těchto velmi rizikových nemocných [22].

Dietní a režimová opatření u nemocných s CKD a proteinurií mají smysl jen u stabilizovaných nemocných, tedy pokud jsme schopni navodit vyvážený metabolický stav nemocného. Adekvátní energetická hodnota diety zaručí, že nedojde ke katabolismu vlastních bílkovin, současně ale snížený příjem bílkovin v potravě omezuje tvorbu dusíkatých metabolitů a sníží zátěž pro reziduální nefrony. Nízkobílkovinná dieta (obsah čistých proteinů v dietě 0,7–0,8 g/kg tělesné hmotnosti/den) totiž vede ke snížení intraglomerulárního tlaku prostřednictvím zvýšení rezistence aferentní arterioly, čímž se sníží efektivní průtok ledvinou. Důsledkem tohoto děje je i snížení proteinurie a zpomalení glomerulární hypertrofie a snížení produkce profibrogenních a růstových faktorů. Omezení zejména proteinů živočišného původu současně zajistí i snížení příjmu fosforu v dietě, což je nesmírně důležité pro udržení vyrovnaného Ca-P metabolismu. Dietu je nutné ale přísně individualizovat, zejména s ohledem na věk a přítomné komorbidity (DM apod.).

Specifická opatření vedoucí ke snížení proteinurie u imunitně zprostředkovaných onemocnění ledvin, zejména glomerulonefritid, či některých nefropatií (poškození ledvin při paraproteinemiích) patří do rukou nefrologa a nejsou předmětem tohoto sdělení.

Shrnutí pro praxi

MAU a proteinurie jsou základním a časným projevem renálních onemocnění. Jejich detekce je v současné době velmi snadná a pro nemocné nezatěžující, jelikož není nutný 24hodinový sběr moči a je možné ho nahradit vyšetřováním poměrů mezi albuminem a kreatininem (ACR) či mezi proteinem a kreatininem (PCR) v první ranní moči. Vyšetření testovacími proužky je třeba považovat jen za velmi orientační s omezenou výpovědní hodnotou a při jejich pozitivitě je nutné provést senzitivnější vyšetření. Nezastupitelnou roli zde hrají praktičtí lékaři a internisté, kteří by měli u rizikových skupin svých nemocných (starší jedinci, diabetici, kardiaci, hypertenici a nemocní s pozitivní rodinnou a osobní anamnézou ledvinového onemocnění) aktivně a pravidelně pátrat po poškození ledvin. Jen tak je možné je odhalit včas a také včas započít s intervencí.

Má-li prokázaná proteinurie jasnou příčinu (DM, hypertenze, známé onemocnění ledvin bez větší alterace GF), je možné nemocné sledovat v rámci interní ambulance a není nutné je ihned odesílat ke specialistovi. Naopak jednoznačnou indikací k vyšetření u nefrologa představují stavy, kdy (dle NICE doporučení) [23]:

- proteinurie je ≥ 1 g/den (či ACR ≥ 70 mg/mmol nebo PCR ≥ 100 mg/mmol), která není vysvětlitelná žádným jiným známým onemocněním;
- proteinurie je $\geq 0,5$ g/den (či ACR ≥ 30 mg/mmol nebo PCR ≥ 50 mg/mmol), je-li spojena s glomerulární hematurií;
- jakákoli proteinurie u nemocného s CKD stadia 4 a více (GF $< 0,5$ ml/s) či u nemocného s rychlým zhoršováním GF.

Literatura

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1–S266.
2. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. *Cell Metab* 2010; 12: 329–340.
3. Fornoni A. Proteinuria, the podocyte, and insulin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363: 2068–2069.
4. Žabka J. Diferenciální diagnostika proteinurie. In: Víklík O, Dusilová Sulková S, Rychlík I (eds). *Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace*. Praha: Tigris 2007: 17–22.
5. Lamb EJ, MacKenzie F, Stevens PE. How should proteinuria be detected and measured? *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 205–217.
6. Tesař V, Zima T, Racek J et al. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP k vyšetření proteinurie. http://www.nefrol.cz/resources/upload/data/236_Navrh_doporuzeni_proteinurie_22-09-2010.pdf.
7. Engliš M. Současné možnosti vyšetřování proteinurií. In: Víklík O, Dusilová Sulková S, Rychlík I (eds). *Vyšetřovací metody v nefrologii a jejich klinická aplikace*. Praha: Tigris 2007: 13–16.
8. Slinin Y, Guo H, Gilbertson DT et al. Meeting KDOQI guideline goals at hemodialysis initiation and survival during the first year. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1574–1581.
9. Viazzi F, Leoncini G, Conti N et al. Microalbuminuria is a predictor of chronic renal insufficiency in patients without diabetes and with hypertension: the MAGIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1099–1106.
10. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL et al. PREVEND Study Group. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004; 66 (Suppl 92): S18–S21.
11. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004; 45: 281–287.
12. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073–2081.
13. Ninomiya T, Perkovic V, de Zeeuw D et al. ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813–1821.
14. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006; 29: 595–600.
15. Abbate M, Zoja C, Corna D et al. In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1213–1224.
16. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N et al. Alberta Kidney Disease Network. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010; 376: 2096–2103.
17. Tesař V. Renální a kardiovaskulární důsledky albuminurie. *Postgraduální nefrologie* 2011; 9: 2–4.
18. Monhrat V. Léčba diabetické nefropatie. *Postgrad Med* 2009; 7: 1–12.
19. He W, Kang YS, Dai C et al. Blockade of Wnt/β-catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 90–103.
20. Fishbane S, Chittineni H, Packman M et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 647–662.
21. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1543–1551.
22. Ruggenenti P, Perna A, Tonelli M et al. ESPLANADE Study Group. Effect of add-on fluvastatin therapy in patients with chronic proteinuric nephropathy on dual renin-angiotensin system blockade: the ESPLANADE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1928–1938.
23. NICE. Clinical guidelines CG73: Chronic kidney disease. Issue date: September 2008. <http://www.nice.org.uk/CG73>.

doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.
www.vfn.cz
e-mail: rysavar@vfn.cz

Doručeno do redakce: 2. 5. 2011

www.praktickagyneekologie.cz