

rizikem vzniku nefrokalcinózy a ledvinových kamenů. Kromě toho se zde častěji setkáváme i s výskytem funkčních tubulárních abnormalit typu inkompletní distální renální tubulární acidózy (i-dRTA), hypocitraturie, poruchy koncentrační schopnosti ledvin a hyperkalciurie. Odhaduje se, že z celkového počtu nemocných trpících opakovaným výskytem ledvinových kamenů je u 3–5 % z nich jako základní diagnóza právě MSK (některé práce uvádějí dokonce až u 20 %) (Gambaro, 2006). Základem pro diagnostiku zůstává nativní nefrogram a vyšetření vylučovací urografií, která prokáže retenci kontrastní látky v cysticky změněných kanálcích. Nejtypičtějším klinickým projevem onemocnění je výskyt recidivující nefrolitiázy, přičemž konkrementy vždy obsahují soli vápníku ať již ve formě fosforečnanu vápenatého, či šťavelanu vápenatého. Zvýšené ztráty kalcia do moči a i-dRTA jsou důležitým negativním faktorem pro vznik kostního postižení. Doposud žádná větší práce se tímto tématem nezabývala, a tak si autoři komentovaného článku dali za cíl zmapovat výskyt kostního postižení u nemocných s MSK.

Autoři retrospektivně vyhledali ve svém souboru nemocných s recidivující nefrolitiázou ty, kteří měli konkrementy s obsahem kalcia (celkem 10 % všech pacientů), a dále je vyšetřovali s cílem vyloučit u nich MSK. Nemocní byli vyšetřováni vylučovací urografií či CT a jako nemocní suspektní z diagnózy MSK byli vybráni ti, kteří měli postižené obě ledviny, s typickým obrazem nefrokalcinózy a cystickými útvary na úrovni papil (ektazie prekaliceálních kanálků) dokumentovanými 10 minut po aplikaci kontrastní látky při současném vyloučení obstrukce. Nemocní byli dále podrobeni komplexnímu metabolickému screeningu na litiázu, který zahrnoval běžná vyšetření sérových koncentrací kamenotvorných látek, hladiny parathormonu, kalcitriolu a kalcidiolu, odpady kamenotvorných látek do moči, stanovení GF a pH čerstvé ranní moči. Pacienti nesměli splňovat kritéria plně vyvinuté dRTA (metabolická acidóza s pH krve < 7,30; hodnota bikarbonátů v krvi < 18 mmol/l; pH moči > 5,5). Vyloučit se musela přítomnost močové infekce. Kostní denzita byla vyšetřována pomocí DEXA standardním způsobem. Dietní návyky byly zjišťovány pomocí dotazníku, ve kterém nemocní vyplňovali údaje o stravě zhruba rok nazpět.

Celkem bylo takto detekováno 75 nemocných s diagnózou MSK, přičemž 65 z nich (skupina A) bylo léčeno podáváním kalium citrátu v iniciální dávce 2 g/den. Pokud léčbu tolerovali, dávka se zvyšovala s cílem dosáhnout doporučené citraturie > 450 mg/den. Zbýlých 10 (skupina B) tvořilo kontrolní skupinu, která nebyla léčena kalium citrátem z důvodu jeho nesnášenlivosti či špatné compliance k léčbě. Ošetřující personál současně u všech nemocných provedl edukaci týkající se správných dietních opatření u nefrolitiázy – zvýšit přísun ovoce a zeleniny, regulovat příjem kalcia a proteinů (1 g/kg/den), omezit příjem soli a dodržovat pitný režim.

Všichni nemocní měli vstupně hyperkalciurii a 80 % z nich hypocitraturii. Žádný pacient neměl plně vyvinutou formu dRTA ani primární či sekundární hyperparatyreózu. Průměrná doba sledování nemocných užívajících kalium citrát byla  $78 \pm 13$  měsíců a průměrná podávaná dávka byla  $2,9 \pm 0,8$  g/den. U léčených nemocných došlo v porovnání se vstupními daty k výraznému nárůstu pH, citrátů a draslíku v moči a k poklesu močového anion gapu. Došlo také k významné redukci exkrece kalcia, fosforu a sodíku, což podporovalo dobrou compliance nemocných k léčbě a dietě. Normalizovala se sérová koncentrace kalia a klesala naopak koncentrace chloridů (kompenzace acidózy a snížený přísun potravou). Negativní korelace byla zaznamenána mezi citraturií

## Význam kalium citrátu v léčbě kostních komplikací u houbovitě ledviny

Fabris A, Bernich P, Abaterusso C, et al. Bone disease in medullary sponge kidney and effect of potassium citrate treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1974–1979.

**H**oubovitá ledvina (medullary sponge kidney – MSK) patří mezi vrozené vývojové vady ledvin a je asociována s vysokým

a kalcirií ( $r = -0,78$  a  $-0,75$ ;  $p < 0,005$ ) jak na začátku, tak na konci sledovaného období.

U skupiny A byla na začátku sledování potvrzena přítomnost osteopenie u 59 % a osteoporóza u 12 % nemocných. Negativní korelace byla nalezena mezi kalcirií a BMD (bone mineral density) v oblasti L1–L4 ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,0001$ ) a celkové BMD v oblasti kyčelního kloubu ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,001$ ), naopak pozitivní korelace se prokázala mezi citráturií a celkovou BMD v obou oblastech ( $r = 0,56$ ,  $p < 0,001$ ; resp.  $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ). Denzitometrické vyšetření na konci sledovaného období ukázalo zlepšení kostní denzity ve všech vyšetřovaných parametrech, přičemž procento nemocných s osteopenií kleslo na 37 % a s osteoporózou na 6 % ( $p < 0,001$ ). T-score v oblasti bederní páteře se zlepšilo v průměru o 0,9, v oblasti kyčelního kloubu o 0,2. Ve skupině B byl trend ke zlepšení v denzitometrii také patrný (nejspíše díky zlepšení dietních opatření), ale nedosahoval statistické významnosti.

Závěrem tedy autoři konstatují, že kostní změny u nemocných s MSK jsou nedoceňovány a poddiagnostikovány a že podávání kalium citrátu může významně přispět k jejich zlepšení.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.**

*To, že kostní abnormality jsou častým nálezem u nemocných s nefrolitiázou, je známá věc. Zdá se, že hlavní příčinou zde je hyperkalciurie (idiopatická či sekundární), ať již je primární příčinou a odvápnování skeletu důsledkem, či naopak. Na rozdíl od idiopatické hyperkalciurie je pravděpodobnou příčinou zvýšených odpadů kalcia do moči u nemocných s MSK postižení sběrných kanálků distálního tubulu ledvin s předilekční poruchou  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ -kotrasteru (podobně jako u Gitelmanova syndromu). Negativní roli na mineralizaci skeletu může hrát u obecné populace i fakt, že nemocným s prokázanou kalciovou nefrolitiázou je doporučována dieta se sníženým obsahem kalcia a tím se dostávají do negativní kalciové bilance (Zerwekh, 2008).*

*U nemocných s MSK je hyperkalciurie jen jedním kolečkem v soukolí, které se na vzniku kostních změn podílí. V tomto souboru můžeme určitě vyloučit hormonální vlivy (postmenopauzální osteoporóza), jelikož průměrný věk sledované populace byl kolem 27 let (žen bylo kolem 70 %, všechny menstruovaly). Vyloučit lze i negativní kalciovou bilanci, jelikož dle dietních dotazníků neměla většina nemocných redukováný příjem kalcia v potravě.*

*Co ale zřejmě hraje velmi důležitou roli při formování konkrémentů, je metabolická acidóza, která zhoršuje kalcii a přispívá k vyššímu kostnímu obratu. I u dětí s idiopatickou formou i-dRTA byl prokázán menší růst a kostní změny. Inkompletní distální renální tubulární acidóza nemusí nutně vést k významné acidóze, ale opakované zatížení organismu náloží kyselin (např. při zvýšeném příjmu bílkovin či při stresu) vede k vyplavování neutralizujících bazí ze skeletu a tím se zvyšuje kostní reabsopce stimulací osteoblastů i osteoklastů (Green, 1991). Novější práce u nemocných s i-dRTA detekovaly OGR1 jako  $\text{H}^+$ -senzitivní receptor v osteoblastech, který reaguje na zvýšení protonů v séru (Frick, 2009). Bylo popsáno, že korekce acidózy podáváním bikarbonátu vedla ke snížení kalciurie a snížení kostního obratu (Higashihara, 1988). Alkalizace pomocí kalium citrátu má ale mnoho nesporných výhod: nejen že upravuje acidózu (metabolizuje se v játrech na bikarbonát), ale normalizuje i hypokalémii a doplňuje citráty, jejichž hladina v moči bývá významně snížena (citráty spolu s magnesiem jsou, jak známo, velmi důležitými protektivními faktory vzniku nefrolitiázy).*

*Práci je ale možné vytknout i některé formální nedostatky. Přítomnost i-dRTA nebyla prokázána acidifikačním testem, ale byla předpokládána na základě laboratorních testů.*

*Denzitometrické vyšetření nebylo provedeno u všech nemocných jak na začátku, tak i na konci sledovaného období, skupiny léčených a neléčených pacientů byly nevyvážené co do počtu i některých dílčích laboratorních nálezů a to vše mohlo významným způsobem ovlivnit statistickou analýzu. Je klidně možné, že pokud by skupina B byla větší, mohlo i zde dojít k signifikantnímu nárůstu BMD, jelikož trend zde byl jednoznačný, i když nedosahoval statistické významnosti. Na druhou stranu je nutné ocenit snahu autorů o to, aby se připomněla možnost MSK jako příčiny osteoporózy a metabolický screening u těchto nemocných byl zaměřen také na její vyloučení.*

## Literatura

Frick KK, Krieger NS, Nehrke K, Bushinsky DA. Metabolic acidosis increases intracellular calcium in bone cells through activation of the proton receptor OGR1. *J Bone Miner Res* 2009;24:305–313.

Gambaro G, Feltrin GP, Lupo A, et al. Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): A Padua Medical School discovery in the 1930s. *Kidney Int* 2006; 69:663–670.

Green J, Kleeman CR. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 1991;39:9–26.

Higashihara E, Nutahara K, Nijima T. Renal hypercalciuria and metabolic acidosis associated with medullary sponge kidney: effect of alkali therapy. *Urol Res* 1988;16:95–100.

Zerwekh JE. Bone disease and idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008; 28:133–142.