

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 transplantační léčbě. Z hodnocení vyloučili 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.
- Maisonneuve 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 and 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 vyšetření, 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 clearance 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 (Mehrotra 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 s sérovým cystatinem C a absence korelace sérové koncentrace fetuinu-A s 24hodinovou clearance kreatininu a kalkulovanou glomerulární filtrací může být způsobena větší přesností odhadu glomerulární filtrace při stanovení cystatinu C. Role mikrožánětu (u pacientů s ICHS a mírnou až středně těžkou chronickou renální insuficiencí) uvedené změny nevysvětluje. 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

*Iberson M, Goma M, Moreso F, Falladova X, Hueso M, Cruzado JM, Torras J, Bestard O, Grinyo JM, Seron 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 štěpů 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 funkcemi. 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 transplantální nefropatii. Autoři analyzovali bioptické 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 transplantální 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