

neprokázala. Avšak v detailnějším rozboru upozornila na význam bilance vody a sodíku, neboli na skryté riziko převodnění peritoneálně dialyzovaných pacientů, zejména těch, kteří mají vysokou propustnost peritonea. Ti totiž „dobře dialyzují“, avšak „špatně ultrafiltrují“. Zdánlivě dostatečná dialyzační dávka tak u nich může být spojena s převodněním, jehož negativní důsledky převáží nad pozitivem vyplývajícím z odstranění katabolitů. Za pozornost též stojí, že základní laboratorní parametry (albumin, hemoglobin) byly podstatně nižší, než považujeme za doporučené, resp. požadované. Nelze vyloučit, že se mohly na výsledcích kvality života odrazit.

Práce pro srovnání uvádí i výsledky sledování kvality života ve studii DOPPS (Mapes, 2003). Při grafickém znázornění je skóre složek zahrnutých v dotazníku SF-36 (tj. nespecifických pro onemocnění ledvin) ve studii DOPPS vyšší, avšak skóre vztahující se k onemocnění ledvin (KDCS) bylo vyšší ve studii ADEMEX, rozdíl však nejsou statisticky zhodnoceny. Obě studie však shodně konstatují, že kvalita života je vlastně ukazatelem další prognózy pacienta. Kvalita života, jak uvedeno, je dána pacientovou percepcí, a nemusí být tedy patrna při klinickém vyšetření. Vyšetření kvality života některou ze standardizovaných metod by mělo být součástí klinické praxe. Výsledky by měly být východiskem k opatřením a úsilí, které by pacientovu kvalitu života cíleně zlepšovalo.

Literatura

Khan IH. Co-morbidity: The major challenge for survival and quality of life in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:76–79.

Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, et al. Health related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Kidney Int* 2003;64:605–615.

Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis. ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307–1320.

Sesso R, Rodrigues-Neto JF, Ferraz MB. Impact of socioeconomic status on the quality of life of ESRD patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:186–195.

Fetuin A, přirozený cirkulující inhibitor kalciﬁkací, je snížen u dialyzovaných pacientů s malnutricí a zánětem a je negativním prognostickým faktorem kardiovaskulární mortality

Stenvinkel P, Wang K, Qureshi A, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, Barany P, Lindholm B, Hogestrand T, Heimbürger O, Holmes C, Challeng M, Nordfors L. Low fetuin A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005;67:2383–2392.

Fetuin A patří k látkám, kterým je v současné době věnována velká pozornost. Jde o cirkulující glykoprotein syntetizovaný v játrech. Je označován též jako α_2 -Heremansův-Schmidtův glykoprotein (AHSG). Jeho fyziologickou rolí je inhibice precipitace kalcia. V experimentu bylo demonstrováno, že chybění genu pro fetuin A je spojeno s masivními viscerálními i cévními kalcifikacemi a velmi časnou mortalitou (Schafer, 2003). Dialyzovaní pacienti mají sérové koncentrace fetuinu A podle nedávno publikovaných studií výrazně nižší ve srovnání se zdravými kontrolami (Ketteler, 2003). Faktory, které koncentraci fetuinu A snižují, se intenzivně zkoumají. Patří k nim zánět a malnutrice (Wang, 2005).

Je prezentována prospektivní studie sledující vzájemný vztah koncentrace fetuinu A v séru a vybraných ukazatelů zánětu, nutrice a kardiovaskulárního postižení u dialyzovaných pacientů.

Rovněž je sledován prognostický význam fetuinu A (souvinnost koncentrací fetuinu A v séru a přežívání). Do sledování bylo zařazeno 258 pacientů zahajujících dialyzační léčbu pro selhání ledvin, podmínkou byl věk do 70 let, nepřítomnost infekce a souhlas pacienta se studií.

Vstupní charakteristiky souboru byla následující: průměrná glomerulární filtrace 0,11 ml/s; průměrný věk 52 let; 161 mužů; diabetes mellitus ve 30 %, kardiovaskulární komplikace ve 35 %. Průměrná délka sledování byla 3,5 let (rozmezí 0,1 až 9 let).

Na počátku studie byly stanoveny sérové koncentrace albuminu, CRP a hsCRP (vysoce senzitivního, „high sensitivity“), interleukinu-6 a fetuinu A (odběry z venózní krve, vždy na lačno), po 12 měsících byla opakována stanovení albuminu, hsCRP a fetuinu A u 131 pacientů. Fetuin byl stanoven sendvičovou imunoenzymatickou metodou s využitím dvou specifických protilátek, neboli s vysokou senzitivitou i specifitou.

Stav nutrice byl posuzován metodou SGA (subjective global assessment; malnutrice = SGA \geq 2) (Detsky, 1987). Duplexní sonografii byly vyšetřeny karotické arterie – zesílení intimy a medie nad 1 mm bylo považováno za signifikantní z hlediska přítomnosti plátů.

Peritoneální dialýza byla zvolena jako metoda náhrady funkce ledvin u 55 % pacientů. Mezi pacienty léčenými hemodialýzou a peritoneální dialýzou nebyl při zahájení studie zjištěn rozdíl v žádném ze sledovaných laboratorních či jiných parametrů. Během sledování zemřelo 88 pacientů (61 na kardiovaskulární komplikace). Sto dva pacientů bylo transplantováno.

U velké části pacientů a u souboru zdravých kontrol byla provedena genotypizace (polymorfismus genu pro fetuin A).

Střední hodnota (medián) koncentrace fetuinu A v séru (0,225 g/l; rozmezí 0,026–0,926 g/l) byla velmi významně nižší než u zdravých kontrol (0,549 g/l; 0,350–0,950 g/l) ($p < 0,0001$). Dialyzovaní diabetici měli koncentraci fetuinu A v séru významně nižší než nediabetici (medián 0,191 g/l vs. 0,240 g/l; $p < 0,01$). Pacienti s malnutricí podle SGA metody ($n = 88$) měli koncentraci fetuinu A výrazně nižší než pacienti bez malnutrice ($n = 160$) (medián 0,207 vs. 0,262 g/l; $p < 0,05$). Více než 90 % pacientů s anamnézou kardiovaskulárního postižení mělo sonograficky detekované pláty v karotidách, oproti necelým 60 % u pacientů bez této anamnézy. Mnohorozměrová analýza ukázala, že výskyt plátů koreluje pouze s věkem ($p < 0,001$) a sérovou koncentrací fetuinu A ($p < 0,05$; inverzní vztah). Současně byla zjištěna pozitivní korelace mezi fetuinem A a sérovou koncentrací albuminu ($p < 0,0001$). Mezi sérovou koncentrací fetuinu A a koncentrací interleukinu 6 byla zjištěna inverzní korelace ($p < 0,01$), stejný vztah byl zaznamenán mezi hsCRP a fetuinem A v séru. To znamená, že fetuin A souvisí s nutricí (pozitivně) a současně se zánětem (negativně).

Prognóza pacientů se vstupní sérovou koncentrací fetuinu A na počátku sledování vyšší či rovnou hodnotě medianu byla významně lepší než prognóza těch pacientů s terminálním chronickým selháním ledvin, u nichž koncentrace fetuinu A v séru byla nižší než hodnota medianu celého souboru. Podle grafického znázornění Kaplan-Meierovy křivky bylo přežívání po třech letech přibližně 80% vs. 50% (pro tzv. neadjustované hodnoty). Měření fetuinu A tedy může poskytnout cennou prognostickou informaci.

I když sérové koncentrace fetuinu A byly zčásti ve vztahu k polymorfismu genu pro fetuin A, u jednotlivých polymorfismů byly vždy nižší koncentrace u těch pacientů, jejichž CRP bylo vyšší než 10 mg/l ve srovnání s pacienty bez přítomnosti zánětu. Jinými slovy, hodnoty fetuinu A při identickém genu jsou vždy vyšší, pokud je CRP hodnota nízká.

V dlouhodobém sledování se průměrná koncentrace fetuinu A v séru snížila. Pokles byl shodný u peritoneálně dialyzovaných pacientů i u hemodialyzovaných pacientů (v průměru o 0,069 g/l). Příčina tohoto poklesu není podle autorů známa. K vyhodnocení

možného vlivu pokračující ztráty funkce ledvin a stoupající retence uremických toxinů či stavu nutrice a dalších faktorů (cytokinová balance či inbalance) jsou zapotřebí další studie.

Je-li nízká koncentrace fetuinu A v séru významným negativním prognostickým faktorem, vyvstává otázka, zda a jak lze koncentraci fetuinu v séru dialyzovaných pacientů zvýšit (úprava zánětu? Cílená nutriční intervence?). Dosavadní publikované studie byly zaměřeny na popis situace a sledování souvislostí a odpověď na tuto otázku v současné době zůstává v současné době zcela neznámá.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Poprvé poukázal na nepříznivý prognostický význam nízkých koncentrací fetuinu A u dialyzovaných pacientů Ketteler ve své publikaci v Lancetu v roce 2003. Ukázal též, že séra dlouhodobě dialyzovaných pacientů s nízkou koncentrací fetuinu A jeví sníženou ex-vivo kapacitu inhibovat precipitaci sloučenin vápníku a fosforu. Pokud byl purifikovaný fetuin A do séra přidán, kapacita séra inhibovat vznik kalcifikací se zvýšila.



Ukazuje se, že hlavní determinantou sérových koncentrací je zánět spolu s malnutricí (Wang, 2005). Syndrom zánět-malnutrice-ateroskleróza (syndrom MIA – malnutrition-inflammation-atherosclerosis) u dialyzovaných pacientů popsal autor i zde prezentované publikace, Peter Stenvinkel (Stenvinkel, 1999). I když je syndrom dobře definován a o jeho negativním dopadu na morbiditu a mortalitu nepochybujeme, jeho příčiny jsou prozkoumány jen zčásti. Je zřejmé, že jsou komplexní. Patří k nim vlastní skutečnost selhání ledvin (důsledek retence mnoha látek, které jsou za normálních okolností ledvinami vylučovány), latentně či mitigovaně probíhající infekce (infekce cévního přístupu, časté bakteriémie v souvislosti s cévním přístupem aj.), vliv bionekompatibility dialyzačních systémů a vody pro dialýzu (pyrogeny a jejich možný transport přes dialyzační membránu) a další (Stenvinkel, 2005). Kauzální vztah mezi syndromem MIA a nízkou koncentrací fetuinu A byl navržen (Wang, 2005), ale dosud neprokázán.

Fetuin A, resp. jeho deficit při selhání ledvin však může mít velký význam. Je dobře dokumentováno, že je výrazný rozdíl mezi intenzitou kalcifikovaných depozit ve stěně cév u pacientů s normální funkcí ledvin a u pacientů se selháním ledvin. Při selhání ledvin jsou komplexním mechanismem porušeny děje zajišťující fyziologii cévní stěny. Buňky hladké svaloviny za určitých okolností mění svůj fenotyp a mění se v buňky podobné osteoblastům. Na této změně se aktivně podílí hyperfosfatémie, ale není faktorem jediným. Porucha inhibitorů kalcifikace, ke které patří snížení koncentrace fetuinu, je stejně tak významná (Ketteler, 2003).

Rozpoznání negativních dopadů hyperfosfatémie nejen pro kostní metabolismus, ale pro kardiovaskulární postižení, vedlo ke zpřísnění požadavků na kontrolu fosfatémie (směrnice KDOQI z roku 2003). Ukazuje se však, že je žádoucí ovlivnit i mnohé jiné mechanismy, bohužel toto zůstává nedořešeno, neumíme definovat intervence, které by působily na podporu protektivních mechanismů.

Fetuin A se syntetizuje v játrech. Jeho syntéza je ovlivněna zánětem (analogicky jako u proteinů negativní fáze). Vlastní jaterní kapacita obecně pro biosyntézu není při selhání ledvin významně narušena. Pokud bychom zánět ovlivnili, hypoteticky lze navrhnout, že by se syntéza fetuinu A a jeho sérová koncentrace mohla zvýšit. Ovlivnění

zánětu je však problematické, zejména proto, že neznáme jeho jednoznačnou příčinu. Přesto však lze určité kroky navrhnout: cílené vyloučení (subklinických) infekcí, jako například zánět fistule (cévního přístupu), dentální ošetření (Rahmati 2002), maximální čistota vody pro dialýzu (pyrogeny v dialyzačním roztoku), směr toku ultrafiltrátu (back-filtrace), biokompatibilita dialyzačních systémů, normohydratione, co neúčinnější eliminace katabolitů a retinovaných molekul. Analogicky je tomu se stavem nutrice.

Práce ukazuje, že fetuin A představuje další významnou molekulu, jejíž fyziologie je při chronickém selhání ledvin výrazně porušena. Tato porucha významně souvisí se zánětem a malnutricí a podílí se na kardiovaskulárním poškození dialyzovaných pacientů.

Literatura

Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? J Parenter Enterol Nutrition 1987;33:650–653.

Ketteler M, Wanner C, Metzger T, et al. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia. Kidney Int Suppl 2003;S84–87.

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

Rahmati MA, Craig RG, Homel P et al: Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002; 40: 983–989

Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1999;55:1899–911.

Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, et al. IL-10, IL-6, and TNF- α : Central factors in the altered cytokine network of uremia – The good, the bad, and the ugly. Kidney Int 2005;67:1216–1233.

Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification J Clin Invest 2003;112:357–366.

Wang AYM, Woo J, Wai-Kei La m Ch, et al. Association 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.

Nové poznatky o mechanismu vzniku rapamycinem indukované proteinurie

Daniel C, Tendere L, Ammann K, Schulze-Lohoff E, Hauser LA, Hugo C. Mechanisms of everolimus-induced glomerulosclerosis after glomerular injury in the rat. Am J Transplant 2005;5:2849–1861.

Současným problémem u nemocných po orgánových transplantacích léčených tzv. mTOR inhibitory, sirolimem a everolimem, je neočekávaný vznik nebo prohloubení proteinurie. Tyto preparáty se mimo jiné používají u nemocných s projevy toxicity kalcineurinových inhibitorů, cyklosporinu nebo tacrolimu, mohou být ale také použity v de-novo imunosupresivním režimu. Proteinurie je vedle opožděného hojení operační rány nebo opožděného rozvoje funkce štěpu jedním z vedlejších účinků léčby mTOR inhibitory. V současnosti se spekuluje, že silné antiproliferační účinky mTOR inhibitorů jsou odpovědné i za tyto nežádoucí účinky. V experimentálním modelu mesangiálně proliferativní glomerulonefritidy (anti-Thy1) bylo překvapivě prokázáno, že léčba everolimem na rozdíl od ostatních imunosupresiv vede v proliferativní fázi onemocnění ke zřetelnému poškození glomerulů (Daniel, 2000). V tomto modelu se nejdříve uplatňuje influx mononukleárů (1.–2. den) následovaný mohutnou mesangiální