

Význam sklerostinu u nemocných s terminálním selháním ledvin léčených dialýzou

Drechsler C, Evenepoel P, Vervloet MG, Wanner C, Ketteler M, Marx N, Floege J, Dekker FW, Brandenburg VM; NECOSAD Study Group.

High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. Nephrol Dial Transplant 2015;30:288–293.

Minerálová kostní choroba u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease-mineral bone disease, CKD-MBD) úzce souvisí s kardiovaskulárním postižením a také se zvýšenou morbiditou a mortalitou u nemocných s pokročilým chronickým onemocněním ledvin nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin (end-stage renal disease, ESRD). Řada studií prokázala vztah mezi koncentracemi cirkulujících kostních biomarkerů a prognózou nemocných, např. vysoké koncentrace kostní alkalické fosfatázy, vysoké koncentrace fosfátů a kalcia, zvýšené hodnoty fibroblastového faktoru 23 (FGF-23) nebo velmi nízké či velmi vysoké koncentrace parathormonu (PTH) jsou spojeny se zvýšenou mortalitou. I když se jedná o markery kostní choroby, mají význam také u cévních kalcifikací, které představují jednu z komplikací při selhání ledvin. Jedním z nových faktorů v této problematice je sklerostin, který potlačuje aktivitu osteoblastů a snižuje kostní obrát. Je antagonistou Wnt/ β -katenin signální cesty. Myši s chybějícím genem pro sklerostin (sklerostin knockout mice) mají velmi silné kosti bez dalších hrubých fenotypových abnormalit. Wnt signalizace má význam také v cévní patologii: bylo prokázáno, že cirkulující sklerostin koreloval s valvulárními kalcifikacemi a v ektopických kalcifikacích byla prokázána lokální exprese sklerostinu v kardiovaskulárním systému. Autoři ve své práci hodnotí vliv různých koncentrací sklerostinu na mortalitu dialyzovaných nemocných ve studii NECOSAD (The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis).

NECOSAD je prospektivní observační studie u nemocných s ESRD v Nizozemsku. Do této studie byli zahrnuti pacienti nově vstupující do dialyzačního programu (hemodialýza – HD i peritoneální dialýza – PD) v 38 dialyzačních centrech od roku 1997. Nemocní byli sledováni do úmrtí, do transplantace ledviny či do okamžiku přesunu do jiného dialyzačního centra neúčastnícího se studie, nebo byli sledováni do ukončení studie k datu 1. ledna 2009.

Pro předloženou studii autoři použili vzorky a klinická a laboratorní data z doby tří měsíců po zahájení dialyzační léčby. Běžné biochemické ukazatele byly stanoveny standardními metodami v jednotlivých dialyzačních centrech. Koncentrace sklerostinu byla měřena centrálně v Univerzitní nemocnici Aachen v Německu s využitím kitu HS EIA od TECOmedical Group. Mortalita nemocných byla definována jako kardiovaskulární nebo nekardiovaskulární. V rámci statistické analýzy byla provedena standardní analýza přežití – Kaplanova–Meierova analýza a analýza s využitím Coxova regresního modelu – s určením poměru rizik (hazard ratio, HR) a 95% intervalu spolehlivosti (confidence interval, CI), a to pro krátké období 18 měsíců a pro dlouhé období čtyř let. Skupina nemocných s nejnižšími hodnotami sklerostinu byla brána jako referenční. Rovněž byla provedena adjustace na potenciální matoucí faktory. Za statisticky významné byly považovány výsledky s hodnotou $p < 0,05$.

Z celkového počtu 2 021 nemocných, kteří se účastnili studie NECOSAD, byla hodnota sklerostinu změřena u 673 nemocných (= studovaná populace), u kterých byl k dispozici dostatek materiálu pro analýzu. Z celkového počtu analyzovaných nemocných jich bylo 59 (8,8 %) léčeno peritoneální dialýzou. Průměrný věk sledovaných nemocných byl 63 ± 14 let, 57 % z celkového počtu nemocných tvořili muži. Průměrná koncentrace sklerostinu v séru byla $1,24 \pm 0,57$ ng/ml, což představuje zhruba dvojnásobné hodnoty proti zdravým jedincům popsáným v předchozí studii autorů (Koos, et al., 2013). Nemocní s nízkou hodnotou sklerostinu byli mladší, měli nižší krevní tlak a byly mezi nimi více zastoupeny ženy. Nízká hodnota sklerostinu byla asociována s nízkými hodnotami hemoglobinu, albuminu a cholesterolu, ale naopak s vyššími hodnotami PTH, alkalické fosfatázy a s vyšší reziduální funkcí ledvin. Koncentrace sklerostinu byla významně vyšší u mužů, ale nebyl zjištěn rozdíl mezi pacienty léče-

nými HD a PD a mezi dialyzovanými diabetiky a nediabetiky. Hodnota sklerostinu pozitivně korelovala s věkem, s celkovou sérovou koncentrací kalcia a slabě s fosfáty a inverzně s reziduální glomerulární filtrací a s hodnotou imunoreaktivního PTH. Nemocní s nízkým PTH a současně s nízkou hodnotou alkalické fosfatázy měli významně vyšší koncentrace sklerostinu ve srovnání se skupinou s vysokým PTH a s vysokými hodnotami alkalické fosfatázy. Nemocní s hodnotou sklerostinu v nejvyšším tercilu dosahovali významně lepšího přežití v krátkodobém (18 měsíců) i v dlouhodobém (4 roky) časovém horizontu: HR (95% CI) pro celkovou mortalitu po adjustaci na věk a pohlaví 0,42 (0,25–0,71) a 0,62 (0,43–0,89). Rovněž kardiovaskulární mortalita byla signifikantně nižší u nemocných s vysokými koncentracemi sklerostinu: HR (95% CI) 0,30 (0,14–0,61) při 18měsíčním sledování a 0,60 (0,37–0,97)

při čtyřletém sledování, obojí po adjustaci na věk a pohlaví. Pacienti s koncentracemi sklerostinu pohybuujícími se v prostředním tercilu měli rovněž lepší kardiovaskulární prognózu než nemocní s nejnižšími hodnotami sklerostinu. Při separátní analýze nemocných léčených HD a PD byly pozorovány podobné vztahy mezi koncentracemi sklerostinu a kardiovaskulární mortalitou, ale statisticky významné výsledky byly získány pouze při současném hodnocení obou skupin HD i PD dohromady. Vztah sklerostinu k nekardiovaskulární mortalitě nebyl statisticky významný, ale byl pozorován trend k nižší mortalitě nemocných s nejvyššími koncentracemi sklerostinu.

Studie zjistila souvislost vysokých koncentrací sklerostinu s nižším rizikem celkové a kardiovaskulární mortality u pacientů nově vstupujících do dialyzačního programu, především v krátkodobém časovém horizontu.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Marta Kalousová, Ph.D.

V komentované práci byly měřeny sérové koncentrace nového kostního biomarkeru sklerostinu u dialyzovaných nemocných a byl hodnocen jejich význam ve vztahu k mortalitě. Bylo zjištěno, že vysoké koncentrace sklerostinu jsou spojeny s nižší celkovou a kardiovaskulární mortalitou. Sklerostin je znám od roku 2001 jako produkt SOST genu a je zmiňován především v souvislosti s osteoporózou. I když toho o sklerostinu již dost víme, jistě stále zůstává celá řada věcí, které bychom chtěli vědět. Podívejme se proto na sklerostin ze tří úhlů pohledu:

1. Metody stanovení koncentrace sklerostinu

V dosavadních klinicko-laboratorních studiích byla koncentrace sklerostinu měřena imunochemicky metodou ELISA od tří výrobců (především Biomedica a TECOmedical Group, v poslední době též R&D Systems). Bylo provedeno několik srovnávacích studií a výsledky získané jednotlivými kity se liší (Moysés, et al., 2015, Piec, et al., 2016), tzn. je nutná standardizace. Stanovení hodnoty sklerostinu na automatických analyzátoch, které by umožnilo jeho zavedení do rutinní praxe, je sice ve vývoji, ale zatím není k dispozici.

2. Klinický význam sklerostinu – výsledky studií u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Je znám význam sklerostinu u kostních chorob, především v léčbě osteoporózy. Minerálová kostní choroba provázející chronické onemocnění ledvin a vaskulární kalcifikace ale představuje zcela specifickou problematiku. Jasná je negativní korelace s PTH, již trochu problematičtější je vztah ke kostní denzitě a bohužel ne jednoznačný je prognostický význam u pacientů s onemocněním ledvin. Určité rozdíly ve výsledcích jednotlivých studií mohou být dány také metodicky. V metaanalýze devíti studií u nemocných trpících CKD (celkem zahrnuto 1 788 nemocných) bylo zjištěno, že sérové koncentrace sklerostinu nesouvisí s celkovou a s kardiovaskulární mortalitou (Kanbay, et al., 2016).

3. Terapeutické ovlivnění hodnoty sklerostinu u pacientů s onemocněním ledvin?

Co se týče léčby osteoporózy, klinická studie s využitím monoklonální protilátky romosozumab u 7 180 postmenopauzálních žen ukázala ve skupině, kde byl romosozumab podáván, po 12 měsících léčby snížené riziko vzniku vertebrálních fraktur; přitom nežádoucí účinky včetně kardiovaskulárních byly v léčené a neléčené skupině srovnatelné (Cosman, et al., 2016). Problematika CKD-MBD a vaskulární kalcifikace je ale stále dosti neprobádaná na to, abychom mohli říct, zda by mělo smysl hodnotu sklerostinu ovlivňovat a jak.

Závěrem můžeme shrnout, že sklerostin se jeví jako potenciálně významný biomarker také u pacientů s onemocněním ledvin. Nicméně pro dobré využití sklerostinu v klinické praxi bychom potřebovali mít k dispozici srovnatelné laboratorní metody, doplnit ještě další informace o sklerostinu především u extraoseálních kalcifikací a na základě toho se pak zabývat případným terapeutickým ovlivněním sklerostinu ve specifické populaci nemocných s ESRD.

LITERATURA

1. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, et al. Sclerostin as a potential novel biomarker for aortic valve calcification: an in-vivo and ex-vivo study. *J Heart Valve Dis* 2013;22:317–325.
2. Moysés RM, Jamal SA, Gracioli FG, et al. Can we compare serum sclerostin results obtained with different assays in hemodialysis patients? *Int Urol Nephrol* 2015;47:847–850.
3. Piec I, Washbourne C, Tang J, et al. How Accurate is Your Sclerostin Measurement? Comparison Between Three Commercially Available Sclerostin ELISA Kits. *Calcif Tissue Int* 2016;98:546–555.
4. Kanbay M, Solak Y, Siroopol D, et al. Sclerostin, cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2016 Aug 6. [Epub ahead of print] Review.
5. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016 Sep 18. [Epub ahead of print]