

Sekundární hyperparatyreóza – nadále aktuální problém chronických nefropatií

I. SOTORNÍK¹, P. BUBENÍČEK¹, L. KARASOVÁ², M. ADAMEC³, M. KOUBA⁴, C. POVÝŠIL⁵

¹Klinika nefrologie, ²Laboratoř metabolických metod, ³Klinika transplantací chirurgie IKEM, ⁴Radiologické oddělení ÚVN-Strážovce, ⁵Patologicko-anatomický ústav 1.LF UK, Praha

SOUHRN

Sotorník I., Bubeníček P., Karasová L., Adamec M., Kouba M., Povýšil C.: **Sekundární hyperparatyreóza – nadále aktuální problém chronických nefropatií**

1. Hyperparatyreóza v chronickém dialyzačním léčení se jeví dosud jako nejzávažnější porucha kostního metabolismu.
2. Její vývoj zásadním způsobem podmiňují nedostatek 1,25-dihydroxyvitaminu D₃ a hyperfosfatémie.
3. V návaznosti na danou problematiku jsou kalcifikačně-osifikační změny v buňkách hladké svaloviny cévní medie významným faktorem, podílejícím se na mortalitě dialyzovaných nemocných.
4. Osteoprotegerin, jako nový regulační faktor, se uplatňuje nejen při řízení úrovně kostního obrátu, ale patrně také při vývoji cévních kalcifikací.
5. Z hlediska udržování normokalcémie a normofosfatémie vyžaduje konzervativní léčení hyperparatyreózy značnou obezřetnost.
6. Do doby klinického využití perspektivních léků (kalcimimetika, nová analoga vitaminu D₃) zůstává paratyreoidektomie potřebným terapeutickým zákrokem.

Klíčová slova: hyperparatyreóza – chronická hemodialýza – deficit kalcitriolu – hyperfosfatémie – cévní kalcifikace – osteoprotegerin – paratyreoidektomie.

SUMMARY

Sotorník I., Bubeníček P., Karasová L., Adamec M., Kouba M., Povýšil C.: **Secondary hyperparathyroidism – ongoing topical problem of chronic nephropathies**

1. In chronic dialysis, hyperparathyroidism remains the most significant disorder of bone metabolism.
2. Its development is essentially due to a deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and hyperphosphataemia.
3. In the context of the discussed issue, calcification and ossification changes in the smooth-muscle cells of the vascular tunica media is a major factor involved in the mortality of dialysed patients.
4. Osteoprotegerin as a new regulatory factor has a role not only in regulating the degree of bone turnover, but most probably also in the development of vascular calcifications.
5. The preservation of normocalcaemia and normophosphataemia calls for great caution in the conservative treatment of hyperparathyroidism.
6. Until perspective drugs (calcimimetics, new vitamin D₃ analogues) find their way into clinical practice, parathyroidectomy will remain a necessary therapeutic intervention.

Keywords: hyperparathyroidism – chronic haemodialysis – calcitriol deficiency – hyperphosphataemia – vascular calcification – osteoprotegerin – parathyroidectomy.

Osteologický bulletin 2003;8(4):115–118

Adresa: MUDr. Ivo Sotorník DrSc., Klinika nefrologie IKEM, Videňská 1958/9, 140 00 Praha 4, tel.: 261 364 110, fax: 261 363 168

Došlo do redakce: 5. 11. 2003

Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).

Renální osteopatie (RO), jako označení pro soubor kostních komplikací chronických nefropatií, se profiluje v jednotlivé typy kostní patologie v současné době mj. podle toho, zda konečná fáze chronického selhání ledvin probíhá v podmínkách hemodialýzy (HD), nebo peritoneální dialýzy. Podle údajů Sherrarda a spol. z r. 1993 byla hyperparatyreóza (HPT) v nálezech osteitis fibrosa a smíšeného typu RO přítomna v necelých 50 % a adynamická kostní choroba (AKCH) ve 35 % histologických kostních nálezů, reprezentujících vysoký a nízký kostní obrát. V režimu peritoneální dialýzy převažovaly nálezy adynamické kostní choroby v 72 % proti 14 % HPT [1]. V nálezech Coena a spol. z roku 2002 je vysokoobratový typ renální osteopatie v HD programu zjištělný až v 85 % a AKCH ve 12 % [2]; osteomalacie byla v obou statistikách zastoupena 2,5–4,0 %. Přitom dominantní metodou dialyzačního léčení je hemodialýza; v České republice je peritoneálně dialyzováno asi 8 % nemocných.

Druhým pohledem na zmíněnou problematiku je posuzování

četnosti prováděných paratyreoidektomií (PTE) jako konečného způsobu řešení pokročilých sekundárních HPT. Podle údajů Evropské dialyzační a transplantací asociace (EDTA) z r. 1994 bylo operováno z této indikace 1,5 % HD nemocných ročně. S nárůstem doby pobytu v HD programu se procento nemocných podstupujících tento zákrok strmě zvyšuje; u nemocných hemodialyzovaných nad 10 roků to činilo 10–15 % [3]. Podle údajů italských autorů z r. 1996 se operovalo ročně v průměru 5,5 % nemocných na HD s podobným navýšením operací v dalších letech [4]. PTE se provádějí také pro tzv. terciární HPT po transplantacích ledviny s funkčním ledvinovým štěpem. Starší údaj EDTA byl 0,3 %, poslední t.č. dostupné zjištění Schmidta se spol. udává PTE u 3,9 % transplantovaných [5].

V prvních dvou tabulkách uvádíme vlastní zkušenosti s progresí sekundární HPT v závislosti na různé dlouhé době strávené v chronickém hemodialyzačním léčení (CHDL). V tabulce 1 jsou uvedeny charakteristiky souboru pacientů a jejich biochemické ná-

lezy. V *tabulce 2* pak denzitometrické údaje z oblastí kyčle a bederní páteře. Biochemické abnormality a DXA nálezy jsou významně závažnější u nemocných déle dialyzovaných.

Decker a spol. porovnali dobu HD léčení a základní biochemické nálezy dvou skupin nemocných před operacemi pro sekundární a terciární HPT před a po roce 1991. Ze studie vyplývá, že v časovém rozpětí 12 let se nezměnily proporce hemodialyzovaných a transplantovaných nemocných vyžadujících PTE (2,5 %) a ani příslušná časová údobí před operacemi. Nepříznivým zjištěním bylo, že se tak dělo za významně vyšších hladin parathormonu (PTH) a sérového fosforu v druhém nedávném období [6].

V *tabulce 3* jsou prezentovány naše počty operací příštítných tělísek (PT) ze studie ukončené v roce 2002. Opomeneme-li operace pro primární HPT, je z čísel patrný nárůst počtu operací ve druhém ze sledovaných údobí. V porovnání s počtem primooperací

za jeden rok v celém programu paratyreoidektomií (první část) je nárůst frekvence ročních operací pro sekundární a terciární HPT v posledních třech letech zvýšen o 100 % (druhá část) bez podstatného navýšení procenta reoperací.

Sled biochemických abnormalit uplatňujících se při vývoji sekundárních HPT v závislosti na poklesu renální funkce je zahájen elevací PTH v oběhu ještě ve fázi uspokojivé hodnoty glomerulární filtrace (GF). Exaktní průkaz mechanismu tohoto jevu nebyl dosud doložen. Zcela zásadní význam pro vývoj HPT náleží deficitu kalcitriolu s následnou hypokalcémií při GF pod 0,8 ml/s a retenci fosfátů v extracelulární tekutině při GF pod 0,4 ml/s [7]. V nejednodušší podobě jsou důsledky těchto nálezů uvedeny v následujících tabulkách.

Důsledky deficitu kalcitriolu (*tabulka 4*) se odrážejí v komplexu funkčních a morfologických změn PT (pokles exprese receptorů

Tabulka 1
Časový faktor CHDL a výskyt pokročilé hyperparatyreózy

Soubor nemocných (n = 62)

	n	věk (roky)	pohlaví		doba CHDL (měsíce)
			m	ž	
I. skupina	45	48,3	31	14	25,6
II. skupina	17	45,8	9	8	76,9
	p	n.s.			< 0,001

Biochemické nálezy

		S-Ca (mmol/l)	S-P (mmol/l)	kALP (μkat/l)	ACP (nkat/l)	PTH (pg/ml)	ICTP (μg/l)
norma		2,20- 2,70	0,8- 1,6	< 0,85	< 200	9,0 55,0	1,8- 5,0
I. skupina	$\bar{x}$	2,28	1,53	0,48	105,3	211,1	15,2
	sd	0,25	0,66	0,66	39,0	290,3	13,2
II. skupina	$\bar{x}$	2,64	2,25	4,02	281,0	1 350,1	80,7
	sd	0,29	0,53	1,15	68,0	369,7	32,4
		< 0,01	< 0,01			< 0,01	

Tabulka 2
Denzitometrické nálezy

kyčel		BMD (g/cm ²)	T-skóre	ztráty > -3,5 sd (% výskytu)
I. skupina	$\bar{x}$	0,899	-1,03	4,4
	s d	0,168	1,42	p < 0,001
II. skupina	$\bar{x}$	0,627	-2,97	58,8
	s d	0,163	1,31	
L páteř		BMD (g/cm ²)	T-skóre	ztráty > -3,5 sd (% výskytu)
I. skupina	$\bar{x}$	1,007	-0,70	15,6
	s d	0,160	1,34	p < 0,001
II. skupina	$\bar{x}$	0,770	-2,56	64,7
	s d	0,145	1,29	

pro vitamin D-kalcitriol – VDR a kalcium – CaSR, proliferace buněk PT), majících za následek zvýšenou syntézu a sekreci PTH a potřebu vyšších hladin sérového kalcia tlumících sekreci PTH (změny v uložení „set pointu“ pro ionizovanou frakci kalcia). V nepřímých důsledcích se považuje vzestup rezistence skeletu vůči působení PTH sice za známý fenomén, v současné době však považovaný za výchozí abnormalitu RO podmíněnou řadou humorálních činitelů i lokálních cytokinů [8].

Hyperfosfatémie se projevuje mechanismy v podstatě známými, ale patrně ne vždy beze zbytku zhodnocenými v návaznosti na úroveň současného poznání [9,10]. Retence fosfátů v extracelulární tekutině navozující hyperfosfatémii se udává při poklesu GF na 1/4–1/5 normální hodnoty bez současných dietních opatření. Svého času jsme ukázali, že při sníženém příjmu bílkovin úměrnému poklesu GF se udržela fosfatémie ještě v normě při 0,2 ml/s za cenu výrazného nárůstu exkrece fosfátů v reziduálních nefronech [11].

V základním přehledu jsou důsledky hyperfosfatémie ve vztahu ke zvýšené produkci PTH následující. Mezi nepřímé náleží recip-roční pokles sérového kalcia, snížení jeho ionizované frakce přímo stimuluje sekreci PTH a růst buněk PT. Hyperfosfatémie podporuje výše uvedenou rezistenci skeletu vůči PTH, zhoršuje renální

syntézu 1,25 (OH)₂D₃-kalcitriolu a terapeutickou odpověď PT na kalcitriol při sekundární HPT. Závažnou komplikací je přímá účast na vývoji mimokostních kalcifikací s prvořadým významem pro kardiovaskulární řečiště. Předpokládá se, že se hyperfosfatémie podílí v podobě vaskulárních kalcifikací na vysokém procentu úmrtí HD nemocných. V jaké podobě se tak děje a jaké hemodynamické poruchy je možné očekávat [12], je uvedeno v *tabulce 5*.

Stimulace produkce PTH za hyperfosfatémie se děje nezávisle na hladinách sérového kalcia a kalcitriolu. Na druhé straně vysoké hladiny PTH v cirkulaci podporují průnik kalcia do buněk řady tkání včetně myokardu a cévní stěny [13]. PTH může tak interferovat s fosfáty na dysfunkci oběhového systému. Nejdramatičtější postihem se jeví syndrom kalcifylaxe neboli uremické kalcifikující arteriolopatie, provázený často rozsáhlými nekrózami kůže a podkoží. Z pohledu zmíněných cévních komplikací a současných možností konzervativního léčení sekundární HPT se klade důraz na to, aby u dialyzovaných nemocných sérové kalcium nepřekročilo hodnotu 2,4 mmol/l, fosfor 1,8 mmol/l, součin Ca a P 4,4 mmol/l a intaktní PTH se nacházel v rozmezí 100–200 pg/ml.

Kalcifikace ve stěně cév v podobě okluzivní aterosklerózy je postihem endotelu intimy. Kalcifikace cévní medie jako tzv. Mönckebergova skleróza medie probíhá pod vlivem hyperfosfatémie.

Tabulka 3
Počty hyperparatyreózy indikovaných k paratyreodiktomiím a počty reoperací
(červen 1982 – listopad 2002)

roční průměry operovaných	typ HPT	primoperace n	výskyt %	reoperace n %	výskyt
	primární (1 HPT)	33	15,3	2	6,1
6,9	sekundární (2 HPT)	139	67,5	18	12,9
1,7	terciární (3 HPT)	35	17,2	4	11,4
10,3	celkem	207	100,0	24	11,6

Počty hyperparatyreózy indikovaných k paratyreodiktomiím a počty reoperací
(leden 2002 – listopad 2002)

roční průměry operovaných	typ HPT	primoperace n	výskyt %	reoperace n %	výskyt
	primární (1 HPT)	14	23,0	2	14,3
10,3	sekundární (2 HPT)	31	50,8	4	12,9
5,3	terciární (3 HPT)	16	26,2	2	12,5
20,3	celkem	61	100,0	8	13,1

Tabulka 4
Důsledky poklesu syntézy kalcitriolu ve vztahu k 2 HPT

Přímé	Nepřímé
- vzestup genové transkripce PTH - pokles exprese VDR - pokles exprese CaSR - stimulace proliferace buněk PT - změna v uložení „set pointu“ pro S-Ca++ - regulující sekreci PTH	- pokles absorpce Ca - nárůst rezistence skeletu vůči kalcemickému efektu PTH

Tabulka 5
Hyperfosfatémie a postižení kardiovaskulárního aparátu

Komplikace	Hemodynamické změny
- vzestup hodnoty Ca x P produktu v krvi - vaskulární kalcifikace včetně koronár. řečiště - kalcifikace srdečních chlopní - zvýšený obsah Ca v myokardu - kalcifylaxe	- hyperkinetická cirkulace - vzestup středního a diastolického tlaku - vzestup tepového objemu - vzestup srdečního indexu - inverzní korelace mezi hodnotou Ca x P produktu a funkcí levé komory

Jejím důsledkem je zvýšení intracelulární koncentrace anorganického fosfátu v buňkách cévní medie indukujících následné pochody:

- 1) degenerativního rázu v podobě vystupňované apoptózy až nekrózy buněk medie propadajících kalcifikaci,
- 2) osteogenní reakci, při níž vznikají nekolagenní proteiny vázající kalcium jako jsou osteokalcin, osteonektin a korový vazební faktor 1 (Cbfa 1) vyvolávající tvorbu alkalické fosfatázy, ale také matrix Gla protein a osteopontin, které kalcifikační děje spíše inhibují. Ve spojitosti s těmito pochody je uváděn také osteoprotegerin (OPG). Na zhodnocení jeho významu v této relaci se dosud čeká. Součinností zmíněných látek se podnítl formování tkáně podobně kosti včetně přítomnosti osteoblastů. Zdá se, že výstižnější je hovořit o kalcifikačně-osifikačních procesech [14,15].

Osteoprotegerin (glykoproteinový cytokin popsáný v r. 1997) poutá značnou pozornost především jako inhibitor osteoklastogeneze, který vykazuje negativní lineární korelace s hladinami intaktního PTH (do 1 000 pg/ml) a s histologickými ukazateli osteoresorpce. Vyšší hodnoty OPG jsou zjišťovány u osteopatií s nižší úrovní remodelace [16]. Vazebně je OPG zpravidla spřažen s látkou strukturálně blízkou označovanou jako OPG-ligand, mající opačný účinek, projevující se stimulací funkce osteoklastů. Prostřednictvím cytokinového komplexu OPG/OPG-L se patrně uskutěčňuje vliv PTH na úroveň kostního obratu [17].

Autoři na závěr podotýkají, že účelem předloženého sdělení bylo poukázat na dosud platný prioritní význam zvýšené funkce PT v kostní patologii provázející nemocné s chronickým selháním ledvin. Ve spojitosti s humorálními abnormalitami podmiňujícími zmíněný stav jsou hyperfosfatémie a vysoké hladiny PTH ve výčtu rizikových faktorů fatálních cévních komplikací dlouhodobého dialyzačního léčení. Nedávno izolovaný glykoproteinový cytokin osteoprotegerin je pozoruhodný nejen jako možný mediátor základních kostních pochodů, ale také patrně tím, že zasahuje do procesu vaskulárních kalcifikací. V plánu medikamentózního léčení renální HPT je zapotřebí se vyvarovat situací, které by mohly mít návaznost na procesy poškozující integritu cévní stěny.

Literatura

1. Sherrard DJ, Hercz G, Pey Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: an evolving disorder. *Kidney Int* 1993;43:436–442.
2. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002;91:103–111.
3. Reichel H. Medical management of renal hyperparathyroidism: Pulse treatment with vitamin D metabolites or not? *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1348–1370.
4. Malberti F, Marcelli D, Conte F, et al. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1242–1248.
5. Schmid T, Müller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2393–2396.
6. Decker PA, Cohen EP, Doffek KM, et al. Subtotal parathyroidectomy in renal failure: still needed after all these years. *World J Surg* 2001;25:708–712.
7. Sotorník I. Etiopatogeneze renální osteopatie. In: Sotorník I, ed. *Kostní choroba při nezvratném selhání ledvin*. Praha, Scientia medica 1994; 23–28.
8. Fukagawa M, Kazama JJ, Shigematsu T. Skeletal resistance to PTH as a basic abnormality underlying uremic bone disease. *Am. J. Kidney Dis* 2001; 4(Suppl 1): 152–155.
9. Táborský P, Schück O. Hyperfosfatémie. In: Sotorník I, Táborský P, eds. *Nejnovější poznatky v renální osteopatii*. Praha, Abbott Labor 2000;89–99.
10. Sulková S, Švára F, Fořtová M, Válek M. Nové směry v přístupu k hyperfosfatémii při selhání ledvin. *Osteol Bul* 2003;8:47–51.
11. Sotorník I, Bubeníček P. Kostní choroba u nemocných s chronickým selháním ledvin. I. Část: Vývoj problematiky, klasifikace a etiopatogeneze kostní choroby. *Osteol Bul* 1999;4:30–36.
12. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2178–2183.
13. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risk associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1226–1237.
14. Shioi A, Taniwaki H, Jono S, et al. Mönckeberg's medial sclerosis and inorganic phosphate in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):47–49.
15. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2511–2516.
16. Coen G, Ballanti P, Balducci A, et al. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:233–238.
17. Palička V, Živný P, Jabor A, et al. Osteoprotegerin a jeho ligand – lokální regulační faktory osteoklastů. *Osteol Bull* 2000;4:107–108.