

Nové směry a nálezy v koncepci renální osteopatie

I. SOTORNÍK¹, P. BUBENÍČEK¹, C. POVÝŠIL²

¹Klinika nefrologie IKEM, ²Ústav patologie 1. lékařské fakulty UK, Praha

SOUHRN

Sotorník I., Bubeníček P., Povýšil C.: **Nové směry a nálezy v koncepci renální osteopatie**

Tradiční dělení renální osteopatie (RO) vychází z hodnocení rozdílné úrovně kostního obrátu, přináležejícího jeho jednotlivým typům: vysokoobratové, představované sekundární (renální) hyperparatyreózou a nízkoobratové v podobě osteomalacie a adynamické kostní choroby; značný podíl tvoří smíšené formy. Zlatým standardem diagnostiky RO je histomorfologický obraz kostní tkáně. Nové aspekty v problematice RO se promítají do několika oblastí. 1. Klíčovým faktorem homeostázy kalcia a patogenese sekundární hyperparatyreózy jsou kalciové receptory s prvořadou lokalizací na buňkách příštinných tělísek a distálního tubulu ledvin. 2. V homeostáze fosforu nabývají na významu nové faktory fosfaturie – fosfatoniny. 3. Zásadní otázkou vyšetřování RO je validita analýz parathormonu (PTH). Dosavadní IRMA metody pro intaktní PTH jsou zatíženy různě velkým podílem retinovaných fragmentů PTH navyšujících výslednou hodnotu měření. 4. Z patogenetického hlediska jsou významnými lokální působky a růstové faktory kostního metabolismu. 5. S narůstajícím věkem dialyzované populace lze očekávat výraznější zastoupení demineralizace skeletu (osteoporózy) v rámci obrazu RO. 6. Kardiovaskulární příčina smrti na podkladě cévních kalcifikací je průkazná u 50 % všech úmrtí dialyzovaných nemocných. Na jejich vývoji se může podílet porucha Ca-P metabolismu.

Klíčová slova: klasifikace renální osteopatie – kostní histomorfologie – kalciové receptory – fosfatoniny – parathormon – lokální působky – osteoporóza – cévní kalcifikace.

SUMMARY

Sotorník I., Bubeníček P., Povýšil C.: **New directions and findings in the concept of renal osteopathy**

The renal osteopathy (RO) is traditionally sorted by different stages of bone turnover: high turnover, represented by secondary hyperparathyroidism; and low bone turnover, characterized by osteomalatic syndrome and adynamic bone disease; intermediate forms can occur as well. The histomorphologic evaluation of bone tissue remains the gold standard for diagnosis of RO. New aspects in the field of RO have the following implications: 1. The key factor of calcium and phosphate homeostasis and the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism are the calcium sensing receptors localized at the surface of parathyroid and renal tubular cells. 2. The phosphate homeostasis is strongly influenced by the phosphaturic factors: phosphatonins. 3. The essential question in the RO diagnosis is the validity of parathyroid hormone (PTH) analysis. Currently used IRMA methods detecting intact PTH are burdened by various portion of PTH fragments, thus increasing the final results of the measurements. 4. From the pathogenetic point of view, very important role is played by the local factors and growth factors of bone metabolism. 5. As the patients on dialysis grow old, significant skeletal demineralization can be anticipated. 6. 50 % of all deceased patients on dialysis die of cardiovascular causes, due to vascular calcifications. The disturbances in calcium-phosphate metabolism are likely to contribute to these causes of deaths.

Key words: classification of renal osteopathy – bone histomorphology – calcium receptors – phosphatonins – parathyroid hormone – local factors – osteoporosis – vascular calcifications.

Osteologický bulletin 2005;10(4):75–79

Adresa: MUDr. Ivo Sotorník DrSc., Klinika nefrologie IKEM, Všechná 1958/9, 140 21 Praha 4-Krč, e-mail: ivo.sotornik@seznam.cz

Došlo do redakce: 7. 12. 2005

Úvod

Homeostáza kalcia a fosforu, hlavních konstituentů skeletu, je udržována koordinovanou činností příštinných tělísek, ledvin, kostí a zažívacího traktu, řízenou protagonisty těchto pochodů PTH a 1,25 (OH)₂D₃ – kalcitriolem. PTH uvolňuje kalcium a fosfor z kostní tkáně, v proximálním tubulu ledvin snižuje reabsorpci fosforu a stimuluje syntézu kalcitriolu, v distálním tubulu zvyšuje reabsorpci kalcia. Kalcitriol v příštinných tělískách (PT) po vazbě na specifické receptory potlačuje genovou transkripci PTH a brání hyperplazii PT. Prostřednictvím receptorů mukózy tenkého střeva a epitelu distálního tubulu ledvin podporuje resorpci kalcia pozitivním vlivem na expresi transportních proteinů. V případě fosforu se tak děje pomocí Na/P kotransportu, nacházejícím se nejen ve zmíněných tubulárních buňkách, ale také patrně v enterocytech a v dalších tkáních, např. v kostech. Aktivita transportního systému je řízena nejen PTH, ale také nedávno zjištěným fibroblastovým růstovým faktorem 23 (FGF-23) náležejícím ke skupině tzv. fosfatoninů. FGF-23 je přisuzována významná úloha v homeostáze fosforu. Podobně jako PTH vyvolává zvýšený FGF-23 v cirkulaci hyperfosfaturii s odpovídající hypofosfatemii, hladiny kalcitriolu jsou sniženy, skelet je poznamenán poruchou mineralizace [1].

Kalcitriol vyvolává také disoluci kostního minerálu.

Od počátku vývoje chronické ledvinové nedostatečnosti (CHLN) je hrozbou hypokalcemie. Jak fungují obranné mechanismy proti této dysbalanci, je znázorněno na obr. 1:

1. Jsou inaktivovány kalciové receptory (CaR) na membráně hlavních – sekrečních buněk PT a v ledvinách, nejspíše v tlusté části ascendentního raménka Henleovy kličky [2], odpovídající přímému úseku distálního tubulu. V důsledku poklesu činnosti receptorů se zvyšuje výdej PTH a klesá renální vylučování kalcia.
2. Zvýšený PTH je stimulem konverze vitamínu D₃ na kalcitriol a nepřímo tak podporuje absorpci kalcia a fosforu ze zažívacího traktu.
3. Hypokalcemie se upravuje také cestou ztrát kalcia ze skeletu, v každém případě za cenu zvýšené hladiny PTH, představující de facto určitý kompenzační děj hypokalcemie a s ní souvisejícího nedostatku kalcitriolu a nárůstu fosfatemie.

Vzestup PTH v cirkulaci se objevuje při poklesu glomerulární filtrace (GF) pod 1,1 ml/s, při hodnotě 0,6 ml/s je zvýšení významné. Signifikantní snížení plazmatických koncentrací kalcitriolu se dostavuje podle Llace záhy po elevaci PTH [3]. Dosud

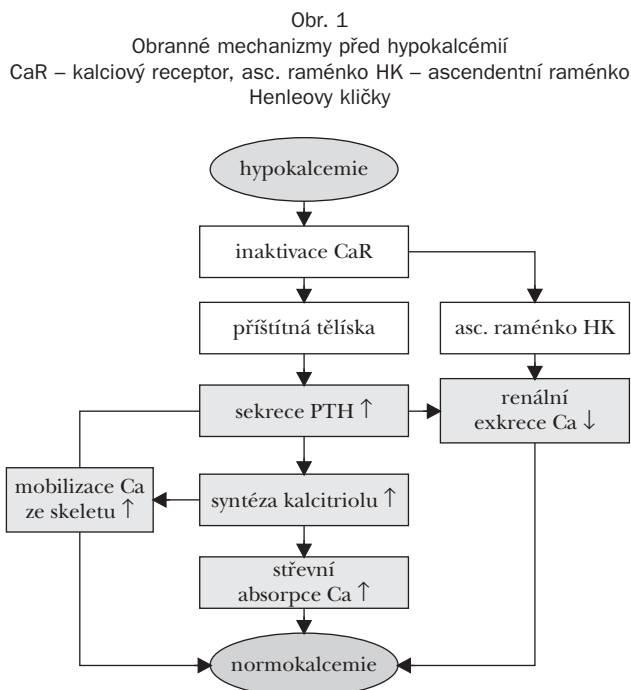
platilo, že RO je v podstatě obligátní komplikací chronického selhání ledvin (CHSL). Podle histologických kostních nálezů, získaných nejčastěji trepanobiopsií z lopaty kosti kyčelní, je kostní patologie při poklesu GF na 1,0 ml/s průkazná v 65–90 %, na začátku chronického dialyzačního léčení (CHDL) téměř ve 100 % [4]. Po transplantaci ledviny není úprava kostního metabolismu zdaleka jistá (demineralizace skeletu při imunosupresivní léčbě, perzistující nebo terciární forma hyperparatyreózy). Přibližně v 70 % biopsií je zjišťována porucha skeletu při dobré funkci ledvinového štěpu i po několikaletém odstupu od transplantace [5,6].

Klasifikace renální osteopatie

RO je heterogenním souborem metabolických kostních poruch za CHSL. Základem dělení na jednotlivé typy RO je rozdílná úroveň kostního obratu posuzovaná podle hladin PTH, dalších kostních markerů a neinvazivních postupů. Získané nálezy jsou korelovány s histomorfometrickým vyšetřením kostní tkáně. To je zaměřeno na statické morfologické parametry, na hodnocení tetracyklinových růstových linií, na kumulaci některých stopových prvků, především hliníku, na stupeň apoptózy kostních buněk či míru exprese lokálních působků. Kvantitativní histologické hodnocení skeletu má zásadní význam pro platnost ostatních vyšetřovacích postupů a je pojímáno jako zlatý standard klasifikace resp. diagnostiky RO.

V tabulce 1 je uvedeno klasické dělení RO:

1. Osteopatie s vysokým kostním obratem jsou zastoupeny sekundární hyperparatyreózou (2HPT) neboli fibrózní osteodystrofií.



Tab. 1
Klasifikace renální osteopatie (osteodystrofie, RO)

- | | |
|--|-----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • hyperparatyreóza (osteitis fibrosa) • smíšená forma RO | } vysoký kostní obrat |
| <ul style="list-style-type: none"> • osteomalacie (deficit vit. D₃, retence Al, F, Fe, Sr), • adynamická (aplastická) kostní choroba (retence Al, CAPD, DM) | } nízký kostní obrat |
| <ul style="list-style-type: none"> • dialyzační amyloidóza skeletu | |

Pod vlivem vysokého PTH jsou v bioptované kosti vysoké počty osteoklastů, podmiňující resorpci trabekulární i kortikální kosti a osteoblastů produkujících nevyzrálý osteoid pletivové struktury. K typickým nálezům patří fibrotizace dřevných prostorů.

2. K osteopatiím s nízkým kostním obratem náleží dnes už vzácnější osteomalacie podmíněné buď nedostatkem vitaminu D₃ v celém průběhu CHLN nebo zvýšenou saturací hemodialyzovaných nemocných hliníkem. V prvním případě jsou diagnostickým nálezem široké nemineralizované osteoidní lemy na kostních trámčích, v případě intoxikace organismu hliníkem jsou dobře patrná jemná pruhovitá depozita hliníku, fungující jako bariéra mineralizace osteoidu. Další typy osteomalacie se mohou vyvíjet na podkladě retinovaného fluoru, železa a dalších stopových prvků a patrně i stroncia. Posledně jmenovaný prvek je podezřelý z poruchy mineralizace osteoidu u hemodialyzovaných (HD) nemocných v rozvojových zemích s velkou konzumací obilovin a nálezem vysokých hladin stroncia v krvi jako reakce na jeho vysoký příjem potravou, dialyzačním roztokem a na snížené vylučování stroncia ledvinami [7].

Adynamická (aplastická) kostní choroba (AKCH) je v současné době nejvýznamnějším představitelem nízkoobratové RO, přestože její patogenese není plně objasněna. Vyskytuje se především u nemocných ve vyšším věku, na peritoneální dialýze a u diabetiků, u nichž nedostatek inzulínu a hyperglykemie jsou činitelé depimující úroveň kostního obratu [8]. K poklesu kostního obratu může paradoxně dojít v důsledku příliš intenzivního léčení 2HPT jak konzervativními postupy, tak po paratyreoidektomii. Podmínky jejího vzniku mohou nastat i po úspěšné transplantaci ledviny. V laboratorních nálezech jsou zpravidla nízké hodnoty PTH a kostní ALP, je sklon k hyperkalcemii a k vývoji mimokostních kalcifikací pro nemožnost zabudovávat kalcium do skeletu. Asi u 1/5 nemocných se v kostech nalézá větší množství hliníku. Při histologickém vyšetření je kostní tkáň buněčně velmi chudá, bez známek kostní remodelace, kostní trámce jsou atrofické. Proto se mluví o „mrtvé kosti“.

3. Smíšený typ RO je provázen často vyšším PTH a hyperfosfatemií. Oba jevy podporují remodelační aktivitu skeletu, v histologickém obraze je kombinace zvýšeného počtu ložisek osteoklastické resorpce, dřevné fibrózy, ale i projevu osteomalacie. Je zpravidla řazen k vysokoobratové formě RO.
4. Dialyzační amyloidóza skeletu není typickým případem RO. Nemá nejspíše charakter systémového poškození skeletu, ale jeví se jako lokální reakce na uložení beta2-mikroglobulinu v blízkosti kloubní synovie, kde indukují zánět a expresi cytokinů s osteoresorpční aktivitou (interleukin-1, TNF-alfa). Předpokládá se, že do těchto pochodů je zapojen i systém RANK-RANKL stimulující osteoklastogenezi v místě tvořícího se amyloidu. Nastartovaná osteoklastická resorpce a osteolýza nejsou provázeny reaktivní činností osteoblastů a kostní formací. Klinicko-radiologicky se dialyzační amyloidóza zjišťuje ve vysokém procentu u dlouhodobě HD nemocných jako erozivní artritida, destrující spondylartropatie a syndrom karpálního tunelu [9]. Pozoruhodným zjištěním je nález vysokých hladin beta2-mikroglobulinu v séru u histologicky potvrzené vysokoobratové RO [10].

Procentuální zastoupení jednotlivých forem RO se historicky mění s dobou, kdy byla vyšetření provedena, zda v predialyzačním období či během dialyzačního léčení a jaká technika dialýz byla používána. Hodnotíme-li HD nemocné, zřetelně převažující nad peritoneálním způsobem „očišťování krve“, je spektrum klinicko-histologických studií z posledních tří let následující: 2HPT 20–40 %, smíšená forma 20–55 %, osteomalacie 3–13 %, AKCH 18–26 %

[11,12]. V podmínkách peritoneální dialýzy převažují nálezy AKCH [13].

Kalciové (sensing) receptory (CaR)

Základní význam pro homeostázu kalcia má identifikace a naklonování CaR v bovinních buňkách příštítných tělísek E. M. Brownem a kol. zveřejněné v Nature v r. 1993 [14]. Receptory rychle regulují sekreci PTH podle výkyvů ionizovaného kalcia v cirkulaci: za hypokalcemie se snižuje aktivace CaR a výdej PTH se zvyšuje, za hyperkalcemie se aktivace CaR zvyšuje a výdej PTH se snižuje. CaR se pravděpodobně podílí v rámci cílené léčby na genové transkripci PTH a růstu buněk PT.

CaR náleží ke skupině receptorů obsahujících G-regulační proteiny. Skládá se z amino-koncové extracelulární části registrující změny kalcia v extracelulární tekutině (ECT), z transmembránové části a z karboxy-koncového intracelulárního cytozolového úseku. Receptor je aktivován přednostně ionty kalcia, ale i magnézia, hliníku, gadolinia i látkami složitější stavby, jako jsou kalcimimetika. Jeho doménou nejsou jen PT, kde reguluje sekreci PTH a tubulus ledvin, kde ovlivňuje tubulární transport kalcia, magnezia a patrně i dalších iontů. V C buňkách štítné žlázy stimuluje za hyperkalcemie sekreci kalcitoninu, v kostech patrně podporuje vývoj kmenových buněk osteoblastů a inhibuje osteoklastogenezi [2,15]. Byl identifikován i ve tkáních bez průkazné vazby na homeostázu kalcia, např. v mozku, hypofýze, na ováriích, v zažívacím traktu. Jeho exprese v těchto lokalitách je však jen stopová.

Geneticky podmíněné mutace CaR jsou podkladem některých vrozených poruch kalciového metabolismu. Tzv. inaktivační typ mutace receptorů vyvolává familiální hypokalcierickou hyperkalcemii a neonatální hyperparatyreózu; aktivační mutace receptorů naopak hyperkalcierickou hypokalcemii, tedy hypoparatyreózu. Odlišné klinické stavy se jeví jako projev rozdílné funkce CaR v segmentech ledvinového tubulu [15].

Aktivace CaR v buňkách PT za zvýšené koncentrace cytozolového kalcia je kaskádou dějů, jejichž osou je aktivace fosfolipázy A2. Součinností s G proteiny vzniká řada intermediálních produktů, v konečné fázi pak kyselina arachidonová, která snižuje sekreci PTH [16]. Alternativním způsobem inhibice syntézy PTH je mobilizace kalcia z jeho intracelulárního depa [2,15].

Imunoanalýzy parathormonu

PTH má prioritní postavení v klasifikaci RO. Vychází se z představy, že čím vyšší je PTH v krvi, tím větší je jeho dopad na kostní metabolismus. Ukázalo se však, že vysoké hladiny PTH nemusí vždy odpovídat histologickému obrazu pokročilé sekundární

HPT. Vysvětlení této diskrepance se hledá. Jednou z množností může být sama podstata radioimunoanalýz PTH.

PTH jako polypeptid o 84 aminokyselinách podléhá v cirkulaci rychlému rozpadu na fragmenty s odlišnými biologickými vlastnostmi, které interferují při vlastní technice měření PTH. Proteolytická degradace PTH se uskutečňuje také v PT. Řešení nesnadného problému probíhalo po etapách (obr. 2).

První generací vyšetření bylo RIA stanovení protilátek proti C-fragmentu PTH (53–84 aminokyselinový zbytek), pocházející od objevitelů imunoheterogenity PTH

Bersona a Yalowa [17]. Už tehdy se vědělo, že biologicky aktivní komponentou PTH je N-fragment v rozsahu 1–34 aminokyselinového zbytku s velmi krátkým biologickým poločasem, neumožňujícím v té době spolehlivou přípravu specifických protilátek. Proto byly k dispozici RIA soupravy na stanovení neaktivního C-terminálu PTH, jehož hladiny jsou stabilnější, ale zvyšují se v průběhu CHLN. Mnohými zatracovaná metoda nám ve své době velmi posloužila při diagnostice sekundární HPT a efektů paratyreoidektomií [18].

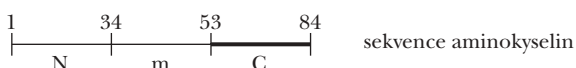
Druhou generaci představil autor, který zavedl IRMA stanovení tzv. intaktního PTH

Obr. 2

Stanovení parathormonu – vývoj imunoradiologických metod
RIA – radioimunoanalýza, IRMA – imunoradiometrická analýza

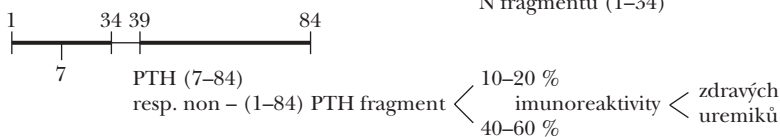
1. generace [Berson, Yalow 1968]

RIA stanovení protilátek proti C-fragmentu PTH (53–84)



2. generace [Nussbaum 1987]

IRMA stanovení i PTH (1–84) 2 typy protilátek < C + m fragmentu (39–84) (imobilizován)
< N fragmentu (1–34)



IRMA stanovení i PTH: zkřížená reaktivita s PTH (7–84)

3. generace [John 1999, Gao 2001]



IRMA stanovení „whole“ PTH (1–84), resp. bio-intact PTH (1–84) bez zkřížené reakce s fragmenty PTH

Obr. 3

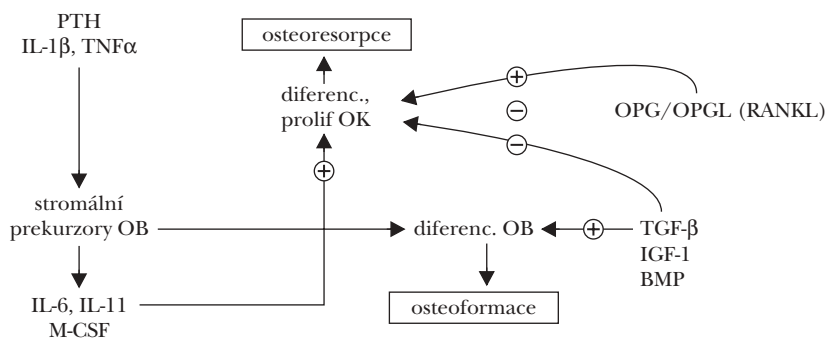
Systémové a lokální ovlivnění maturace a aktivity osteoblastů (OB) a osteoklastů (OK)

IL-1,6,11 – interleukiny 1,6,11, TNF-alfa – faktor nekrotizující tumory alfa,

M-CSF – faktor stimulující kolonie makrofágů,

OPG/OPGL – osteoprotegerin/osteoprotegerin ligand, RANKL – receptor aktivátor nukleárního faktoru kappa B ligand, TGF-beta – transformující růstový faktor beta,

IGF-1 – inzulinu podobný faktor 1, BMP – kostní morfogenetický protein



(1–84) dvěma typy protilátek. V 1. fázi měření byla použita protilátka proti C-fragmentu a středové části PTH, která byla vázána jako pevná frakce na stěně zkuševky, v 2. fázi byla použita protilátka proti N-fragmentu značená jodem 125 jako radioindikátor. Ukázalo se však, že v daném tzv. „sandwich“ uspořádání se spolu s intaktním PTH měří současně část molekuly PTH (7–84), tedy prodloužený C-PTH. Zjištěná zkřížená imunoreaktivita nabývá na významu za CHSL: je nadsazena nejen hodnota intaktního PTH (iPTH), ale navíc se soudí, že fragment PTH (7–84) antagonizuje biologické působení iPTH.

Třetí generací jsou metody využívající protilátek vůči extrémně krátkému úseku N-terminálu (1–4), nezatížené zkříženou reakcí s fragmenty PTH. Jsou označeny jako metody „whole“ PTH (1–84) (wPTH) resp. bio-intact PTH (1–84). Mají být přesnější v určování hodnoty funkčního PTH jak u subjektů s normální, tak se sníženou funkcí ledvin [19]. Mezi oběma metodami iPTH versus wPTH jsou prokazatelné přímé lineární závislosti s tím, že určité hodnotě iPTH odpovídá nižší hodnota wPTH [20].

Kostní izoenzym alkalické fosfatázy (kALP) je v podmínkách CHSL druhým cenným markerem kostního metabolismu. Jeho plazmatické hladiny závisejí na uvolňování z osteoblastů, metabolické degradaci v játrech a nejsou ovlivněny variací renální funkce. Vykazuje pozitivní lineární korelaci s iPTH a s histologickými kostními ukazateli [21].

Lokální působky

Kostní obrat je ovlivňován nejen systémovými hormony (PTH, kalcitriol, glukokortikoidy, pohlavní hormony a další), ale také lokálními působky – cytokiny a růstovými faktory, pocházejícími z osteoblastů a z buněk sousedící dřeně. Ve zjednodušené podobě je tato součinnost znázorněna na obr. 3. PTH a lokálně vzniklé cytokiny interleukin 1beta (IL-1beta) a faktor nekrotizující tumory alfa (TNF-alfa) nalézané ve zvýšené míře za CHSL, stimulují v dřevěném stroma jak prekurzory osteoblastů, tak vznik dalších cytokinů jako jsou interleukin 6 a 11 (IL-6, IL-11) a faktor stimulující kolonie makrofágů (M-CSF). Výsledkem společného působení je diferenciaci a vznik funkčních osteoklastů a stimulace osteoresorpce. Vazbu na vývoj kostních buněk vykazuje také cytokinový komplex osteoprotegerin (OPG)/osteoprotegerin ligand (OPGL) neboli RANKL. První z komplexu potlačuje aktivitu osteoklastů bloádou osteoklastogeneze, druhý tuto aktivitu podporuje.

Úroveň kostní formace koreluje s peptidy transformujících růstových faktorů: TGF-beta snižuje resorpční činnost osteoklastů a podporuje proliferaci a diferenciaci osteoblastů, obdobně působí systém růstových faktorů podobných inzulinu, především IGF-1 a kostní morfogenetický protein (BMP) [22].

Efektorem PTH v kostech jsou osteoklasty, buňky, které nevlastní receptory pro PTH, zatímco osteoblasty jsou těmito receptory vybaveny. Mechanismus působení parathormonu je nepřímý, uskutečňovaný systémem lokálních působků. Vznik funkčních osteoklastů je výsledkem kooperace mezi osteoblasty a osteoklasty na úrovni jejich progenitorů. Předchůdci osteoklastů, generovaní z hemopoetické tkáně, mají na povrchu exprimovány receptory označené jako RANK, osteoblasty pocházející z mezenchymálních buněk dřeně produkují membránový protein – cytokin RANKL. Interakcí mezi takto vybavenými buňkami vznikají vyzrálé funkční osteoklasty. Za fyziologického stavu je to vyvážená reakce základního významu. OPG produkovaný osteoblasty funguje jako „lákající“ receptor pro RANKL a brání tak výše uvedené reakci, jejímž důsledkem je potlačení vyzrávání osteoklastů a vznik nerovnováhy v regulaci kostního obratu uplatňující se za CHSL [23]. Byly shledány negativní lineární vztahy mezi sérovými hladinami OPG a iPTH a mezi OPG a histologickými ukazateli osteoresorpce u HD nemocných s PTH pod 1 000 pg/ml [24].

Koincidence renální osteopatie a osteoporózy

Je-li středem pozornosti z hlediska metabolických osteopatií u lidí s chronickým ledvinovým onemocněním RO, je to v populaci osob se zdravými ledvinami osteoporóza (OP). V obou případech existují činitelé přesahující významem hranice obou nozologických jednotek. Řada faktorů OP může superponovat RO poklesem kostní hmoty – denzity kostního minerálu (Bone mineral density – BMD). Z literárních údajů vyplývá, že 40 % dialyzovaných je ve věku 45–65 let a že ženy participují v této věkové kategorii nejméně 45 % [25]. Na druhé straně se vyskytují v patogenezi RO činitelé snižující hodnotu BMD jako např. hypokalcemie, nedostatek vitamínu D či vysoký PTH, který demineralizuje skelet osteoklastickou resorpcí a degradací kostního kolagenu.

Na možnost propojení pochodů RO v podobě pokročilé 2HPT a OP jsme ukázali v práci, v níž jsme porovnali laboratorní a densitometrické kostní nálezy (Hologic 2000) u HD nemocných vybraných k transplantaci ledviny a u nemocných s 2HPT, přijatých k paratyreoidektomii. Druhá skupina nemocných měla významně vyšší nejen všechny biochemické kostní nálezy (S-Ca, S-P, iPTH, kostní isoformu ALP, kysdelou fosfatázu ACP) a delší dobu HD léčeni, ale také vyšší ztráty BMD v oblastech proximálního femuru a bederní páteře v DXA vyšetření [26].

Cévní kalcifikace

V posledních letech se uvádí do souvislostí s RO problematika cévních kalcifikací. U dialyzovaných se vyskytují podstatně častěji než u nedialyzovaných osob, 50 % všech úmrtí v dialyzačním programu má kardiovaskulární příčinu [27]. Alarmujícím zjištěním byla zpráva, že predialyzační fosfatemie nad 1,8 mmol/l se jeví jako závažný prediktor mortality v CHDL, při hodnotě nad 2,1 mmol/l je nárůst mortality o 50 % [28].

Hyperfosfatemie náleží do trojice vedoucích patogenetických činitelů 2HPT a má svůj podíl v genezi cévních kalcifikací. Podle současných názorů je podstatné to, že vysoký sérový fosfor resp. Ca-P součin nepodporuje rozvoj kalcifikací jen pasivně nadměrnou saturací ECT. Na modelu buněk hladké svaloviny cévní stěny byla ukázána možnost aktivní komponenty těchto procesů. Při zvýšené koncentraci fosforu v mediu kultur buněk hladké svaloviny cévní stěny se zvyšuje hladina v jejich intracelulárním kompartmentu cestou Na/P kotransportu. To je signálem:

1. pro děje degenerativního charakteru v podobě vystupňované apoptózy až nekrózy buněk cévní medie se vznikem vezikul matrix jako výchozích míst kalcifikací,
2. vyvolává osteogenní reakci s tvorbou nekolagenních prokalcifikačních proteinů, především korového vazebného faktoru-1 (Cbfa-1), podmiňující expresi osteokalcinu a alkalické fosfatázy [29].

V cirkulaci však existují proteiny s protichůdným účinkem – inhibitory kalcifikací. Matrix Gla protein (MGP) dependentní na vitamin K, a glykoprotein fetuin A (alfa2-Heremans Schmid, AHSG) patří k prvním prokázaným. Myši deficitní na MGP jsou vystaveny rychlé kalcifikaci medie aorty a zmírají na její rupturu. Fetuin A je blokátorem tvorby hydroxyapatitu. U HD nemocných se zjišťují jeho snížené koncentrace a ukázalo se, že sérum těchto lidí je méně účinné při potlačování kalcifikací než séra nedialyzovaných [30]. V kalcifikovaných lézích myší in vitro zbavených osteoprotegerinu byly exprimovány OPG ligand a receptor aktivátor nukleárního faktoru kappa B (RANK). Zatímco RANK vývoj kalcifikací podporuje, OPG jejich vývoj patrně inhibuje [31]. Nálezy podporují představu, že systém OPG/RANKL/RANK se účastní pochodů cévních kalcifikací a že je i možným pojítkem s procesy kostní demineralizace [29,32]. Je oprávněné předpokládat, že výsledkem působení uvedených činitelů je transformace buněk cévní

medie ve fenotyp kostních buněk, v dějích odpovídajících svým charakterem spíše osifikaci než kalcifikaci, jak předvídal už Virchow před 150 lety [33].

Sdělení vznikla za přispění grantů: IGA MZ ČR NR 8286-3/2005, NR 8150-4/2004.

Literatura

1. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonins pathway: New insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65:1–4.
2. Drüeke TB. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 5):20–26.
3. Llach F, Fernandez E. Overview of renal disease: Causes of treatment failure, clinical observations, the changing pattern of bone lesions, and future therapeutic approach. *Kidney Int* 2003;64(Suppl 87):113–19.
4. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2002;17:2094–2105.
5. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, et al. Effect of 1,25-hydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000;35:227–36.
6. Sperschneider H, Stein G. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:874–77.
7. Schrooten I, Elseviers MM, Lamberts LV, et al. Increased serum strontium levels in dialysis patients: An epidemiological survey. *Kidney Int* 1999;56:1886–92.
8. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, et al. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 1990;37:1522–27.
9. Kazama JJ, Maruyama H, Gejyo F. Osteoclastogenesis and osteoclast activation in dialysis – related amyloid osteopathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):156–60.
10. Ferreira MA. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone-biopsy is needed. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):8–14.
11. DeBroe, D'Haese PC. Improving outcomes in hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 1):14–18.
12. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2005;63:284–89.
13. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol* 1999;52:267–77.
14. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–80.
15. Quarles LD. Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:349–55.
16. Canalejo A, Canadillas S, Ballesteros E, et al. Importance of arachidonic acid as a mediator of parathyroid gland response. *Kidney Int* 2003;63(Suppl 85):10–13.
17. Berson SA, Yalow RS. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Nat Acad Sci (Wash)* 1963;49:613–17.
18. Sotorník I, et al. *Kostní choroba při nezvratném selhání ledvin*. 1st ed. Praha, Scientia medica, 1994:81–88.
19. Malluche HH, Mawad H, Trueba D, Monier-Faugere MC. Parathyroid hormone assays – evolution and revolutions in the care of dialysis patients. *Clin Nephrol* 2003;59:313–18.
20. Reichel H, Esser A, Roth H-J, Schmidt-Gayk H. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:759–68.
21. Urena P, de Vernejoul M-Ch. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999;55:2141–56.
22. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Keller F. Renal osteodystrophy: New insights in pathophysiology and treatment modalities with special emphasis on the insulin-like growth factors. *Nephron* 1998;79:249–64.
23. Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Europ J Endocrinol* 1999;141:195–210.
24. Coen G, Ballanti P, Balducci A, et al. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:233–38.
25. Cunningham J, Sprague SM. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:566–71.
26. Sotorník I, Bubeníček P, Karasová L, et al. Sekundární hyperparatyreóza – nadále aktuální problém chronických nefropatií. *Osteol Bul* 2003;8:115–18.
27. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risk associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients:: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1226–37.
28. Ganes SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO_4 , $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131–38.
29. 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.
30. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 5):59–66.
31. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R. Receptor activator of nuclear factor κB and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Coll Cardiol* 2004;36:57–66.
32. Ketteler M, Gross M-L, Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int* 2005;94(Suppl 94):120–27.
33. Virchow R. *Cellular pathology: as based upon physiological and pathological histology*. New York: Dover, 1863; nezkrácený reprint 1971:404–08.