

Sklerostin při chronickém onemocnění a selhání ledvin: literární přehled současných poznatků

E. VYKOUKALOVÁ¹, S. DUSILOVÁ SULKOVÁ^{2,3}, R. ŠAFRÁNEK^{2,4}, J. VÁVROVÁ⁵,
M. KALOUSOVÁ⁶, J. KOHOUTOVÁ², A. MALÁ², M. RYBA⁷, L. PAVLÍKOVÁ⁵, V. PALIČKA⁵

¹Centrum interních oborů, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Liberec;

²Hemodialyzační středisko, Fakultní nemocnice Hradec Králové;

³II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové;

⁴III. interní gerontometabolická klinika, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové;

⁵Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové;

⁶Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, I. LF UK a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

⁷Oddělení nefrologie a dialýzy, Krajská nemocnice Liberec a. s.

SOUHRN

Vykoukalová E., Dusilová Sulková S., Šafránek R., Vávrová J., Kalousová M., Kohoutová J., Malá A., Ryba M., Pavlíková L., Palička V.: **Sklerostin při chronickém onemocnění a selhání ledvin: literární přehled současných poznatků**

Sklerostin (produkt SOST genu) je cirkulující inhibitor Wnt/ β -katenin signální dráhy produkovaný především osteocyty, který negativně ovlivňuje osteoblastogenezi, tím inhibuje kostní novotvorbu a významně přispívá k rozvoji osteoporózy.

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je provázeno poruchou metabolismu vápníku, fosforu a vitamínu D a je obligatorně spojeno s renální osteopatií a onemocněním kardiovaskulárního systému (kostní a minerálová porucha u chronického onemocnění ledvin; CKD-MBD). Nové poznatky ukazují, že spojovacím článkem mezi onemocněním kostí a cév by mohl být právě sklerostin, který se nejspíše podílí na „komunikaci“ mezi kostí a cévou (bone-vascular cross-talk).

Sérové koncentrace sklerostinu se při chronickém onemocnění ledvin zvyšují. Příčinou může být nejen chybějící renální eliminace, ale také změna kostního metabolismu, neboli i změna produkce sklerostinu. Oproti očekávání je vztah mezi kostní denzitou a sérovou koncentrací sklerostinu při CKD spíše pozitivní než negativní, i to může ukazovat na změnu vztahu mezi tvorbou a eliminací sklerostinu při CKD. Inverzní vztah mezi koncentrací parathormonu a sklerostinu je zachován i při CKD, a dokonce i u selhání ledvin. To vede k úvaze, že sklerostin může mít roli i v patogeneze tzv. adynamické kostní nemoci u těchto nemocných.

Prognostický význam sérových koncentrací sklerostinu při CKD a zejména u dialyzovaných pacientů je intenzivně studován. Z některých recentních studií vyplývá, že vysoké hladiny sklerostinu u dialyzovaných pacientů jsou spojeny s nižší kardiovaskulární mortalitou. Zatím hypotetickým vysvětlením je možný protektivní vliv sklerostinu na cévní stěnu, jsou však zapotřebí další studie.

Článek si klade za cíl přehledně utřídit dosavadní poznatky o sklerostinu, a to zejména při onemocnění a selhání ledvin.

Klíčová slova: sklerostin, osteoporóza, chronické onemocnění ledvin, minerálová a kostní choroba, cévní kalcifikace, kardiovaskulární mortalita, protilátka proti sklerostinu

SUMMARY

Vykoukalová E., Dusilová Sulková S., Šafránek R., Vávrová J., Kalousová M., Kohoutová J., Malá A., Ryba M., Pavlíková L., Palička V.:

Sclerostin (SOST gene product) is a circulating inhibitor of Wnt/ β -catenin signaling pathway, secreted mainly by osteocytes. Sclerostin has negative effect on osteoblastogenesis, thereby inhibits bone formation and significantly contributes to the development of osteoporosis.

Chronic kidney disease (CKD) is associated with calcium, phosphorus and vitamin D metabolism disorders and it is obligatory connected with renal osteopathy and cardiovascular system disorders (chronic kidney disease - mineral and bone disorder, CKD-MBD). According to recent studies sclerostin could be a link which takes part in communication between vessel walls and bones (bone-vascular cross-talk).

Serum sclerostin concentration increases in the course of chronic kidney disease. Not only missing renal elimination, but also bone metabolism change, i.e. sclerostin secretion change, could be the reason. Contrary to the expectations, correlation between bone density and sclerostin serum concentration is rather positive than negative, which can also show a change between sclerostin secretion and elimination in CKD patients. Inverse correlation between parathormone and sclerostin is preserved in CKD patients, even those with end stage renal disease. It could be hypothesized, that sclerostin can play a role in the pathogenesis of adynamic bone disease in these patients.

The prognostic relevance of sclerostin is intensively studied in CKD patients, especially those on long-term maintenance haemodialysis (HD). Some recent studies show, that high sclerostin levels in HD patients predict lower cardiovascular mortality of these patients. Rather hypothetical explanation is possible protective effect of sclerostin on the vascular wall, but more studies must be done to prove this.

The goal of this article is to summarize previous knowledge about sclerostin, especially in CKD and HD patients.

Keywords: Sclerostin, Osteoporosis, Chronic kidney disease, mineral and bone disorder, Cardiovascular calcification, Cardiovascular mortality, Sclerostin antibody

Osteologický bulletin 2016;21(1):10–17

Adresa: MUDr. Eva Vykoukalová, Centrum interních oborů, Krajská nemocnice Liberec, a. s., Luční 1077/1, 460 01 Liberec 1, e-mail: e.vykoukalova@gmail.com

Došlo do redakce:

Přijato k tisku:

Úvod

Osteocyty jsou nejpočetnější buňky v kostní tkáni. Jejich význam v kostní remodelaci nebyl dlouho znám. Nyní je zřejmé, že se významně účastní na přestavbě kostní tkáně převodem mechanického signálu na biochemický, a to prostřednictvím aktivace Wnt/ β -katenin signalizační dráhy. Klíčovým regulátorem v tomto procesu je sklerostin [1].

Sklerostin je glykoprotein o molekulové hmotnosti 22 kD. Je produktem genu SOST, který je exprimován téměř výhradně v osteocytech. Patří mezi inhibitory signální dráhy Wnt/ β -katenin, která je zodpovědná za diferenciaci a proliferaci osteoblastů. Vysoké hladiny sklerostinu vedou k potlačení kostní formace a poruše mineralizace, čímž přispívají k rozvoji osteoporózy [2]. Mezi další inhibitory Wnt dráhy patří glykoprotein Dickkopf-1 (Dkk-1).

Role sklerostinu v procesu kostní novotvorby byla objasněna i díky pacientům se sklerosteózou. Tato choroba vzniká v důsledku vyrazení obou alel genu SOST, což vede k progresivnímu zesílení tloušťky kosti, a tím ke zvýšení kostní denzity (bone mineral density, BMD). Podobný fenotyp pozorujeme i u vzácné Van Buchemovy choroby [1,2].

V nedávných studiích bylo zjištěno, že aktivace Wnt signální dráhy zřejmě stojí i na počátku kalcifikace středních arterií a aortální chlopně. Zatímco však role sklerostinu v patogenezi úbytku kostní tkáně, resp. role sklerostinu v patogenezi osteoporózy je dobře doložena, úloha sklerostinu v biologii cévní stěny je teprve zkoumána [3,4,5].

Fyziologická hladina sklerostinu v krvi u zdravých jedinců je přibližně 20–30 pmol/l (454–681 pg/ml) v závislosti na typu použité laboratorní metody (imunoeseje). V současné době existují tři hlavní typy komerčně vyráběných esejí, další jsou vyvíjeny (například firma DiaSorin). Zatímco Biomedica a TECO využívají ke stanovení sklerostinu monoklonální protilátku proti sklerostinu, MSD (Meso Scale Discovery) používá polyklonální sekundární protilátku. Při porovnání naměřených hodnot sklerostinu v plazmě a v séru pomocí esejí Biomedica a TECO byla zjištěna značná variabilita výsledků jak mezi oběma esejemi, tak mezi hodnotami v plazmě a v séru v rámci jedné esejí [6]. Tyto výsledky naznačují, že sklerostin se vyskytuje v séru v různých formách a odlišné protilátky používané v esejích tak rozpoznávají vždy jen některou z jeho forem. Výsledky jednotlivých studií je tedy vždy třeba interpretovat s uvedením metodiky stanovení. Před případným zavedením stanovení

koncentrace sklerostinu v krvi do klinické praxe bude nutná standardizace použité metody.

Sérové koncentrace sklerostinu se mezi jednotlivými osobami velmi liší, tj. vykazují velkou interindividuální variabilitu. Byly zkoumány jednotlivé okolnosti, které by s touto variabilitou mohly být spojeny; například rozdílný věk, tělesná konstituce (BMI, body mass index), fyzická aktivita (která představuje mechanickou zátěž skeletu). Dále byl studován i vliv pohlavních hormonů, které mají samy o sobě významný vliv na kostní tkáň. Pozornost je věnována i dalším hormonům a látkám, které ovlivňují kostní metabolismus či s ním jsou spojeny (ukazatele kostní novotvorby i resorpce). V neposlední řadě se ukazuje, že hladina sklerostinu se může měnit při snížené funkci ledvin (možnost retence sklerostinu v krvi při snížené či chybějící renální eliminaci, avšak i souvislost se změnou metabolismu a morfologie kostní tkáně při poruše funkce ledvin, viz dále).

U zdravých dobrovolníků korelovala hladina sklerostinu pozitivně s věkem (čím vyšší věk, tím vyšší sklerostin v krvi), dále i s BMI a nižší fyzickou aktivitou [7]. Fyzická inaktivita produkci sklerostinu v osteocytech a následně i jeho sérové koncentrace zvyšuje, fyzická aktivita (mechanická zátěž skeletu) naopak snižuje. Jedním z dokladů vzestupu koncentrace sklerostinu v krvi, resp. zvýšené produkce sklerostinu při nízké fyzické aktivitě neboli při nízké mechanické zátěži skeletu, je dynamika hodnot, sledovaná u mladých mužů po poranění páteře s následnou dlouhodobou imobilizací: během pěti let po poranění koncentrace sklerostinu v séru výrazně narůstala, po pěti letech se postupně snižuje (což je podle autorů dáno zřejmě zmenšením kostní hmoty, a tedy poklesem počtu osteocytů) [8].

Vztahem mezi tělesným složením a koncentrací sklerostinu v séru při normální renální funkci studoval Urana et al [9] u japonských žen po menopauze. Hladina sklerostinu pozitivně korelovala s procentem tukové tkáně. Dále bylo zjištěno, že hladiny sklerostinu u mužů jsou výrazně vyšší než u žen, ale po přepočtu hodnot na kostní hmotu (BMC, bone mineral content), věk, BMI, fyzickou aktivitu a renální funkce se tento rozdíl nejevil tak významný [7,10].

Další studie se zaměřily na longitudinální vývoj koncentrací sklerostinu v séru. Bylo dokumentováno, že u zdravých mužů i žen neléčených estrogenem se hladina sklerostinu během let zvyšuje. Zvýšení je významnější u mužů (až 4,6krát) než u žen (2,4krát) [10]. Nárůst hladiny sklerostinu

v průběhu života byl doložen i ve studii srovnávající premenopauzální a postmenopauzální ženy [11]. Vztah mezi koncentrací sklerostinu v krvi a věkem byl tedy doložen opakovaně a tento vztah je u zdravé populace konzistentní (při onemocnění ledvin však tento vztah nemusí být jednoznačný, viz dále).

Studie zkoumající vliv pohlavních hormonů na hladinu sklerostinu u postmenopauzálních žen a starších mužů ukázala, že při užití estrogeneru (nikoliv však testosteronu) se zmírňuje vzestup sklerostinu při stoupajícím věku [12]. Toto je v souladu se známým antiosteoporotickým vlivem estrogenu.

Text předkládá shrnutí základních poznatků o sklerostinu s cíleným zaměřením na chronické onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease) a zejména na jejich selhání (dialyzovaní pacienti). Jednotlivé části se přehledně věnují koncentraci sklerostinu v séru (včetně laboratorních úskalí), vztahu mezi parathormonem a sklerostinem, mezi sklerostinem a dalšími ukazateli kostního metabolismu, kostními denzitometrickými nálezy, antropometrickými a demografickými ukazateli. Je zmíněna i nově zvažovaná role sklerostinu v ose céva – kost. Je též zařazen i přehled studií, které se dosud věnovaly možné prognostické roli sklerostinu u dialyzovaných pacientů

Sérové koncentrace sklerostinu

Sklerostin je cirkulující molekula a jeho koncentrace v séru jsou měřitelné. Hodnoty jsou uváděny nejčastěji v pmol/l nebo v pg/ml; převodní koeficient z pmol/l na pg/ml činí přibližně 22,7krát (1 g = 22,7 mmol).

Referenční meze se liší dle jednotlivých autorů a v závislosti na typu použité imunoeseje. Podle Malluche et al. [13] se pohybují v rozmezí od 130 do 1160 pg/mol, v přepočtu 5,7 až 51,1 pmol/l (TECO). Amrein et al. [7] naměřil u zdravých mužů průměrné hodnoty sklerostinu $49,8 \pm 17,6$ pmol/l a u premenopauzálních žen $37,2 \pm 15,2$ pmol/l (Biomedica). Ve studii Moddera et al. [10] vychází průměrná hladina sklerostinu ve skupině zdravých mužů $33,3 \pm 1,0$ pmol/l a ve skupině pre- a postmenopauzálních žen $23,7 \pm 0,6$ pmol/l (Biomedica).

Při chronickém onemocnění ledvin, a zejména při selhání ledvin, se hladiny mění. Pelletier et al. [14] ukázal, že hladiny sklerostinu u pacientů s onemocněním ledvin jsou obecně vyšší než u zdravých jedinců a s progresí CKD dále stoupají. Ve skupině 90 osob s chronickým onemocněním ledvin (median glomerulární filtrace stanovené metodou inulinové clearance $1,1 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) byla střední koncentrace sklerostinu $53,5$ (mezikvartilové rozmezí $37,5\text{--}77,2$) pmol/l. V jednorozměrných analýzách negativně korelovala s glomerulární filtrací ($r = -0,58$; $p < 0,001$), pozitivně s věkem ($r = 0,34$; $p < 0,01$), a též se sérovou koncentrací fosforu ($r = 0,26$; $p = 0,02$). Koncentraci sklerostinu v séru může ovlivňovat řada faktorů. V mnohorozměrné analýze se ukázaly jako významné funkce ledvin (glomerulární filtrace), pohlaví a sérová koncentrace fosforu; avšak věk v mnohorozměrné analýze již k významným determinantám nepatřil. Jde o první studii, která dokumentuje vzestup sklerostinu při poklesu funkce ledvin (vzestup byl zaznamenán od stadia CKD3). Autoři zmiňují možnost, že dosud konzi-

stentně popisovaná korelace mezi sklerostinem a věkem může ve skutečnosti odrážet sníženou funkci ledvin u osob vyššího věku.

Při své relativně nízké molekulové hmotnosti (22 kDa, přitom permeabilita glomerulární membrány se zastavuje až s molekulovou hmotností albuminu, tj. 60 kDa) a pozitivním náboji přechází sklerostin do glomerulárního filtrátu; tj. z organismu je vylučován především glomerulární filtrací. Snížená renální funkce skutečně může vést ke snížené renální eliminaci sklerostinu, neboť na druhou stranu, velké interindividuální rozdíly mezi pacienty se stejným stupněm snížené funkce ledvin mohou odrážet právě rozdílnou (kostní) expresi SOST genu.

Po úspěšné transplantaci se obnovuje funkce ledvin. Změny koncentrací sklerostinu v krvi u pacientů po úspěšné transplantaci ledviny prospektivně zkoumal Bonani et al. [15] v souboru 42 pacientů. Průměrná koncentrace sklerostinu v krvi bezprostředně před transplantací činila $61,8 \pm 32,3$ pmol/l. Po 15 dnech po úspěšné transplantaci poklesla na $21,7 \pm 14,7$ pmol/l, avšak po 6 a 12 měsících opět stoupla, byť nikoliv na vstupní hodnoty (na $23,8 \pm 14,9$ pmol/l, respektive $28,0 \pm 16,8$ pmol/l). Rychlý pokles sklerostinu paralelně s obnovou renálních funkcí ukazuje na důležitost renální eliminace pro udržení fyziologické koncentrace sklerostinu. Postupný vzestup sérové koncentrace sklerostinu při přetrvávající dobré funkci transplantované ledviny nepřímo ukazuje na změnu resp. zvýšení produkce. Ukazuje se, že po úspěšné transplantaci ledviny sklerostin vzrůstá paralelně s poklesem parathormonu (viz dále).

Vztah mezi sklerostinem a parathormonem a dalšími ukazateli kostního metabolismu

Je známo, že intermitentně podávaný parathormon (PTH) stimuluje kostní novotvorbu [16]. Tento efekt je využíván i terapeuticky (anabolický účinek rekombinantního parathormonu). Tento efekt PTH na kost je zřejmě přinejmenším částečně dán sníženou expresí sklerostinu [17–19]. Opakovaně bylo doloženo, že vztah mezi parathormonem a sklerostinem je inverzní.

Prospektivní studie srovnávající hladinu sklerostinu u 27 postmenopauzálních žen krátkodobě léčených rekombinantním PTH 1–34 (teriparatid) a 28 žen bez této léčby (tj. kontrolní skupiny) ukázala, že rekombinantní PTH významně snižuje hladinu sklerostinu v séru: v intervenované skupině se sérové koncentrace sklerostinu snížily (pokles z $24,27 \pm 1,41$ na $21,23 \pm 1,37$ pmol/l), zatímco v kontrolní skupině se nezměnily [20]. Expres sklerostinu v kostní tkáni koreluje s hladinou sérového sklerostinu. V budoucnu by tedy teoreticky na základě znalosti sérové koncentrace sklerostinu mohla být stanovena citlivost kosti k účinku rekombinantního PTH a efekt léčby by mohl být dále sledován pomocí monitorování sérových koncentrací sklerostinu. Toto je však pouze vstupní hypotéza, k jejímu ověření je třeba provést další rozsáhlejší a dlouhodobější studie.

K objasnění vztahu mezi PTH a sklerostinem byli sledováni i pacienti s primární hyperparatyreózou (PHPT), kdy je produkce parathormonu zcela autonomní. I u nich byl doložen inverzní vztah sérovými koncentracemi PTH a sklerostinu. Pacienti s PHPT, neboli s vysokou koncentrací PTH,

měli nižší hladiny sérového sklerostinu oproti zdravým kontrolám či oproti pacientům po parathyreidektomii, a to nezávisle na typu použité imunoeseje [21,22]. Ve studii van Lieropa [21] byly po paratyreoidektomii koncentrace sklerostinu v séru významně vyšší ve srovnání s kontrolami. K podobným výsledkům dospěl i Ardawi et al. [22], který zároveň dokázal, že původní nízká sérová koncentrace sklerostinu při hyperparathyreóze se u pacientů po paratyreoidektomii normalizovala do 10 dnů, neboli rychleji, než se měnily klasické biochemické ukazatele kostní novotvorby. Šedesát pacientů s primární hyperparathyreózou a 74 pacientů po parathyreoidektomii bylo porovnáváno s kontrolní skupinou 268 osob srovnatelného věku a se stejným zastoupením obou pohlaví; podskupina 27 osob po parathyreoidektomii byla dále sledována longitudinálně po dobu 360 dní. Pacienti s primární hyperparathyreózou měli průměrnou koncentraci sklerostinu v séru necelých 30 pmol/l, zatímco kontrolní skupina měla průměrnou hodnotu 46,2 pmol/l. Korelační koeficient mezi inverzní koncentrací PTH a sklerostinu dosahoval $-0,651$ ($P < 0,0001$). Výsledky obou těchto studií [21,22] jsou v souladu s výše uvedenou studií u žen léčených rekombinantním PTH [20].

Sérové koncentrace sklerostinu byly měřeny i u pacientů s primární hypoparathyreózou, (hypoPT). Zde lze teoreticky předpokládat, že budou naopak vysoké. Costa et al. [23] zkoumal hladiny sklerostinu ve vztahu k iPTH (stanovení iPTH testem 2. generace, Scantibodies) u 20 pacientů s hypoPT a u 20 pacientů s PHPT. Ve skupině pacientů s hypoPT byla sérová koncentrace sklerostinu $49,25 \pm 3,96$ pmol/l, ve skupině pacientů s PHPT $29,29 \pm 1,76$ pmol/l, v kontrolní skupině $31,50 \pm 1,76$ pmol/l; tj. skutečně u hypoparathyreózy byly naměřené hodnoty nejvyšší (a u hyperparathyreózy nejnižší). Zatímco u pacientů s PHPT byla zjištěna negativní asociace mezi ukazateli kostní novotvorby (P1NP) i kostní resorpce (CTX) a koncentrací sklerostinu v séru, u pacientů s hypoPT se osteomarkery se vzrůstající hladinou sklerostinu spíše zvyšovaly (statistické významnosti však dosáhl pouze vztah mezi sklerostinem a CTX). To znamená, že rozdílná dysfunkce příštítných tělísek (hyper- či hypoparathyreóza) může ovlivnit vztah mezi osteomarkery a sklerostinem.

V jiných studiích srovnávajících koncentrace sklerostinu v séru s markery kostního obratu byla zjištěna negativní korelace mezi sklerostinem a osteomarkery [24–25]. Ze studií provedených při hyper- a hypoparathyreóze však vyplývá, že tento inverzní vztah je zřejmě podmíněn i aktuální funkcí příštítných tělísek.

U hemodialyzovaných pacientů je funkce příštítných tělísek změněna vlivem poruchy mnoha regulačních dějů (změny tvorby i sekrece PTH vlivem nižší úrovně aktivace vitamin-D receptoru v buňkách příštítných tělísek, ale i vlivem nižší denzity receptorů pro vitamin D i nižší denzity receptorů CaR, calcium-sensing receptor). Sérové koncentrace sklerostinu tak mohou být zvýšeny nezávisle na hladině PTH. I přes uvedené dysregulace většina publikovaných prací nachází inverzní vztah mezi PTH a sklerostinem i při selhání ledvin (viz dále).

Cejka et al. [26] ve své studii zjišťovali vztahy mezi biochemickými ukazateli kostního a minerálního metabolismu (sklerostin, Dkk-1, iPTH, vápník, fosfor) a BMD

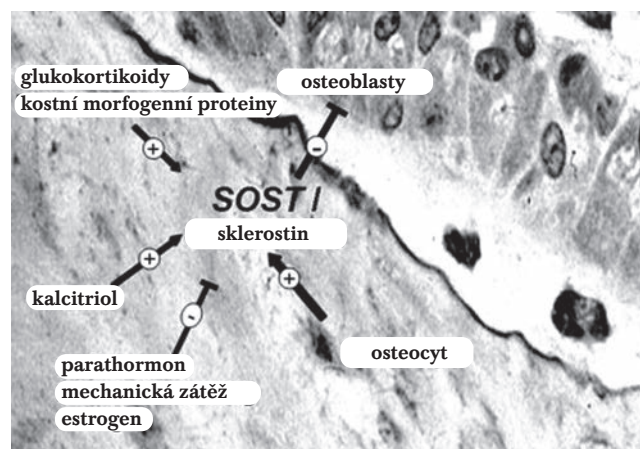
u dialyzovaných pacientů. Sérová koncentrace sklerostinu (průměr $\pm$ směrodatná odchylka) byla $90,53 \pm 154,58$ pmol/l. I zde, jako u osob s normální funkcí ledvin, byla nalezena negativní korelace mezi hladinou sklerostinu a intaktním parathormonem (iPTH), korelační koeficient byl $-0,34$ ($p = 0,01$). Kromě hraniční pozitivní korelace mezi sérovým vápníkem a sklerostinem ($p = 0,26$, $P = 0,04$) nebyla zjištěna žádná další asociace se sérovými koncentracemi sklerostinu. To znamená, že u hemodialyzovaných pacientů nebyl např. doložen vztah mezi sérovou koncentrací fosforu a sklerostinem.

Inverzní korelace mezi PTH a sklerostinem může být zachována i při onemocnění a selhání ledvin [27]. Pacienti s hodnotami sklerostinu pod 67,8 pmol/l měli průměrné hladiny iPTH $45,52 \pm 38,88$ pmol/l (i zde byl parathormon stanoven testem 2. generace, byť však od jiného výrobce diagnostické soupravy), u pacientů s hladinou sklerostinu nad 67,8 pmol/l činila hladina iPTH $14,92 \pm 13,46$ pmol/l. Mezi markery kostního obratu (P1NP, CTX) a sklerostinem však korelace potvrzena nebyla.

Ve studii NECOSAD [28], která se opírá o precizní velkou prospektivní dlouholetou databázi dialyzovaných pacientů v Nizozemí, byla u pacientů ve 3. tercilu (tj. se sérovou koncentrací sklerostinu nad 60,35 pmol/l) průměrná hladina vápníku $2,4 \pm 0,2$ mmol/l a hladina fosforu $1,9 \pm 0,5$ mmol/l; hladiny vápníku u pacientů v 1. tercilu (koncentrace sklerostinu pod 41,85 pmol/l) činily $2,3 \pm 0,2$ mmol/l a fosforu $1,9 \pm 0,5$ mmol/l. Z výsledků vyplývá slabá pozitivní korelace mezi sklerostinem a vápníkem ($r = 0,12$) a nenačtená slabě pozitivní korelace mezi sklerostinem a fosforem ($r = 0,09$). U pacientů s hodnotami sklerostinu v prvním tercilu (tj. s nejnižšími koncentracemi) byla průměrná sérová koncentrace iPTH 32 ± 35 pmol/l a ALP $1,45 \pm 0,98$ ukat/l, u pacientů s hodnotami sklerostinu ve 3. tercilu byly

Obr. 1

Sklerostin, jeho produkce v kostních buňkách (osteocytech), základní regulační mechanismy produkce sklerostinu a základní fyziologická role sklerostinu



Podle: wikipedia; Drueke T, Clin J Am Soc Nephrol 2011 [citace 42]

sérové koncentrace iPTH i ALP nižší ($\text{PTH} = 15 \pm 17 \text{ pmol/l}$, $\text{ALP} = 1,21 \pm 0,53 \text{ ukat/l}$), opět jde tedy o nález inverzní korelace mezi PTH a sklerostinem, který je tedy potvrzen i při selhání ledvin. Sérové koncentrace sklerostinu byly měřeny metodou TECO.

I v další studii zkoumající markery kostního metabolismu u dialyzovaných pacientů [29] byla potvrzena negativní korelace mezi sklerostinem a iPTH i BAP a nebyla nalezena asociace mezi sklerostinem a hladinou vápníku, fosforu a kalcidiolu. Pacienti byli i zde rozděleni do tercílů podle naměřených sérových koncentrací sklerostinu. V 1. tercilu ($\text{sklerostin} < 44,49 \text{ pmol/l}$) byla sérová koncentrace iPTH $33,0 \pm 24,19 \text{ pmol/l}$, ALP $1,82 \pm 0,92 \text{ ukat/l}$, Ca $2,3 \text{ mmol/l}$, P $1,6 \text{ mmol/l}$ a koncentrace kalcidiolu 28 ng/ml . Ve 3. tercilu byla sérová koncentrace iPTH $20,80 \pm 13,16 \text{ pmol/l}$ ($p = 0,001$), tedy významně nižší. Nižší byla i hodnota ALP ($1,45 \pm 0,66 \text{ ukat/l}$; $p = 0,001$), v ostatních parametrech rozdíly nebyly patrné (Ca $2,3 \text{ mmol/l}$, P $1,6 \text{ mmol/l}$, kalcidiol 28 ng/ml).

Lze tedy uzavřít, že inverzní vztah mezi parathormonem a sklerostinem je zachován i při selhání ledvin (a je tedy nadřazen vlivu renální funkce na sérové koncentrace sklerostinu), a dále jsou v některých studiích, avšak nikoliv ve všech, popsány asociace mezi sklerostinem a ukazateli kostního metabolismu, tyto asociace jsou však při selhání ledvin poměrně slabé.

Sklerostin a kostní denzitometrie

Na základě výše zmíněných údajů o působení sklerostinu na kostní novotvorbu by se dalo předpokládat, že čím nižší bude hladina sklerostinu, tím vyšší bude kostní denzita a tedy nižší sklon k frakturám (za předpokladu, že kostní denzita reflektuje riziko fraktur, což je podkladem pro definici osteoporózy).

Avšak, dvě podobně designované studie tuto hypotézu nepotvrzují. Kohortová studie Arasa et al. [30] prospektivně sledovala u skupiny postmenopauzálních žen vztah sérové koncentrace sklerostinu k riziku fraktury krčku femuru a také ke kostní denzitě (BMD) stejné oblasti. Ženy s nejvyšší hladinou sklerostinu a nejnižší hodnotou BMD sice měly nejvyšší riziko fraktury, avšak zároveň hladina sklerostinu oproti očekávání korelovala s BMD pozitivně (vyšší sérové koncentrace sklerostinu byly tedy spojeny s vyšší, nikoliv nižší kostní denzitou). K podobnému závěru dospěla i studie Ardawiho et al. [31].

Paradoxně tedy zjišťujeme, že sklerostin sice snižuje kostní novotvorbu (útlumem aktivace osteoblastů), avšak nepředikuje nízkou kostní denzitu. Vysvětlení dosud chybí. Zvažuje se, že korelace může být dána celkově větším počtem osteocytů v kosti s vyšší hodnotou BMD (vyšší počet osteocytů znamená více buněk, které produkují sklerostin). Riziko fraktury je pak zřejmě podmíněno nikoliv nižší kostní denzitou (která je ukazatelem kvantity kostního minerálu), ale abnormální mikroarchitekturou kosti neboli poruchou kostní kvality. Tento předpoklad však zpochybňuje studie Garnera et al. [24], podle níž není mezi hladinou sklerostinu a rizikem fraktury pozitivní asociace. Jedním z možných vysvětlení je použití různých esejí ke stanovení sklerostinu. Celkově zůstává mnoho otázek k řešení.

Studie zabývající se asociací mezi sérovou koncentrací sklerostinu, kostními denzitometrickými nálezy a laboratorními ukazateli kostního metabolismu a kostního obratu při selhání ledvin, resp. u hemodialyzovaných (HD) pacientů, jsou dosud jen ojedinělé. Ve studii Ishimury et al. byl zkoumán vztah mezi sérovou koncentrací sklerostinu, kostních markerů a parametrů BMD u HD pacientů [25]. Byla zjištěna negativní korelace mezi sklerostinem a kostním izoenzymem alkalické fosfatázy (BAP; indikátor kostní formace) i tartrát-rezistentní kyselou fosfatázou (TRAP; marker kostní resorpce), což je v souladu s očekávaným vlivem sklerostinu na kostní obrat (inhibice kostní formace). Neočekávaně však bylo zjištěno pozitivní spojení mezi hladinou sklerostinu a kostní denzitou v oblasti ultradistálního radia. K podobnému zjištění dospěl i Cejka et al. při měření BMD v oblasti bederní páteře, femuru a radia u dialyzovaných pacientů [32]. Tyto nálezy tedy ukazují, že sklerostin není asociován s nízkou kostní denzitou, ba dokonce, že může být asociován s vyššími hodnotami kostní denzity, a to jak u osob s normální funkcí ledvin, tak při jejich onemocnění a selhání.

Dynamice vztahu mezi sklerostinem a kostní denzitou u hemodialyzovaných pacientů v čase se věnoval ve své studii Malluche et al. [13]. Sledoval prospektivně po dobu jednoho roku 81 klinicky stabilních HD pacientů, u kterých současně měřil BMD v oblasti kyčle a páteře a stanovil opakovaně (vstupně a po jednom roce) sérové koncentrace vybraných laboratorních parametrů kostního obratu, včetně PTH a sklerostinu. Vstupní průměrná koncentrace sklerostinu v séru byla $56,48 \pm 30,66 \text{ pmol/l}$, po roce sledování se zvýšila na $60,62 \pm 28,19 \text{ pmol/l}$, rozdíl byl statisticky signifikantní. To znamená, že samotné dialyzační léčení koncentrace sklerostinu nesnižovalo, spíše naopak, s pokračujícím dialyzačním léčením koncentrace sklerostinu stoupaly. Vstupní hodnota BMD v oblasti kyčle byla $0,959 \pm 0,198 \text{ g/cm}^2$, v oblasti páteře $1,22 \pm 0,206 \text{ g/cm}^2$. Při kontrolním vyšetření kostní denzity po jednom roce byly zaznamenány změny, a to jak ve smyslu poklesu, tak zvýšení. V oblasti kyčle došlo k poklesu BMD o více než 2 % u 38,5 % pacientů, naopak k nárůstu BMD o více než 2 % u 23,1 % pacientů. V oblasti páteře poklesla BMD u 38,3 %, a naopak vzrostla u 30,8 % pacientů. Změny kostní denzity byly tedy v obou vyšetřovaných oblastech časté, avšak byly značně heterogenní (nárůst i pokles). Důležitým zjištěním studie bylo, že pokles BMD byl více vyjádřen u pacientů s vyšší vstupní koncentrací sklerostinu v séru. Sklerostin byl tedy v této práci indikátorem budoucího poklesu BMD.

Souvislostmi mezi sklerostinem a kostní chorobou pacientů léčených peritoneální dialýzou (PD) se dosud zabývalo velmi málo prací. Oliveira et al. zkoumal roli sklerostinu ve vztahu ke kostní histomorfometrii (tj. bioptickým kostním nálezům) u pacientů léčených peritoneální dialýzou [33]. Nejčastějším typem kostní renální nemoci u tohoto souboru byla adynamická kostní choroba (ABD), tj. metabolická osteopatie s patologicky sníženým kostním obratem. Tito pacienti měli nejnižší koncentrace parathormonu v séru (což koresponduje s definicí adynamické kostní nemoci), avšak současně vyšší koncentrace sklerostinu a vyšší expresi sklerostinu v kostní tkáni. Tento nález jednak potvrdil, že inverzní korelace mezi parathormonem a sklerostinem zůstá-

vá zachována i u peritoneální dialýzy, a dále dokumentoval, že koncentrace sklerostinu v krvi reflektuje kostní expresi sklerostinu. Zdá se tedy, že vysoká hladina sklerostinu může být ukazatelem adynamické kostní choroby spojené s hypoparathyreózou a zvažuje se dokonce, že sklerostin může být novým patogenetickým faktorem podmiňujícím rozvoj adynamické kostní nemoci [33].

Sklerostin a cévní stěna

Z dosavadních studií vyplývá, že aktivace Wnt dráhy může stát nejen za nízkou kostní novotvorbou, ale se může podílet na kalcifikaci stěny středních arterií a aortální chlopně [3]. In vitro bylo dokázáno, že buňky hladké svaloviny cév (vascular smooth muscle cells, VSMC) se při aktivaci Wnt dráhy transformují na buňky podobné osteocytům, které produkují sklerostin [34]. Ten je schopen inhibovat další přeměnu VSMC prostřednictvím inhibice alkalické kostní fosfatázy (BAP).

Při zkoumání patogeneze kostní nemoci a cévních kalcifikací u renálního selhání bylo na CKD zvířecích modelech doloženo, že urémie vede ke zvýšení exprese alkalické kostní fosfatázy (BAP), která inaktivuje anorganický pyrofosfát (Ppi). Ten je hlavním inhibitorem tvorby hydroxyapatitu a zároveň inhibuje kalcifikační proces v cévách [35]. Při zvýšení BAP se prostřednictvím negativní zpětné vazby zvýší produkce sklerostinu, čímž je bržděna další mineralizace jak cévní stěny, tak i kostní tkáň.

Sklerostin tedy pravděpodobně hraje roli v komunikaci mezi kostí i cévou a může být chybějícím článkem mezi kostní nemocí a kardiovaskulárními komplikacemi u CKD pacientů. Toto propojení se nazývá kalcifikační paradox, kdy dochází k „měknutí“ kostí a „tuhnutí“ cévní stěny [3].

Brandenburg et al. [4] prokázal vyšší expresi sklerostinu v kalcifikovaných chlopních HD pacientů, zatímco v nekalcifikovaných chlopních kontrol nebyla exprese sklerostinu detekovatelná. Souvislost mezi hladinou sklerostinu a kalcifikací koronárních tepen prokázána nebyla. Další studie zkoumající vliv sklerostinu na intimo-mediální tloušťku karotid (CIMT) došla opět k závěru, že vyšší hladina sklerostinu je pozitivně asociována s CIMT [5]. Zcela recentní originální studie Quereshiho et al. [36] dokumentovala u pacientů se selháním ledvin asociaci mezi sérovou koncentrací sklerostinu, koronárním kalcifikačním skóre a kalcifikacemi stěny epigastrické arterie (jednalo se o pacienty přicházející k transplantaci, kdy vzorek tepny byl odebrán perioperačně). V kalcifikovaných arteriích však nebyla prokázána exprese sklerostinu (negativní mRNA pro sklerostin). To sice znamená, že cévní stěna není zdrojem pro systémovou hladinu sklerostinu, na druhou stranu spojitost mezi cirkulující hladinou sklerostinu a intenzitou kalcifikací cév je nepochybná. V této práci byly dále studovány vztahy mezi sérovou koncentrací sklerostinu a mnoha dalšími laboratorními ukazateli. K těm, které se systémovou hladinou sklerostinu nijak nesoúvisely, patří kalcidiol i kalcitriol, CRP, IL-6, fosfor, magnezium, troponin-T, triacylglyceroly, cholesterol a řada dalších, včetně klotho. Na rozdíl od dřívějších prací nebyl v této studii doložen vztah mezi sklerostinem a kostní denzitometrií; inverzní vztah k sérové koncentraci PTH však byl potvrzen i zde.

Dosavadní poznatky jsou však nekompletní a v kontextu vztahu sklerostinu k ose céva-kost jsou nepochybně nutné další studie.

Mají sérové koncentrace sklerostinu u hemodialyzovaných pacientů prognostický význam?

V současné době existuje několik studií zabývajících se prognostickým významem sklerostinu u HD pacientů. V dostupné literatuře jsme našli tři práce, které zjistily příznivý prognostický vliv sérových koncentrací sklerostinu, a naopak dvě jiné práce, které toto nepotvrdily, resp. jejich nálezy jsou opačné.

Post-hoc analýza sledující prospektivně po 2 roky 100 prevalentních HD pacientů vedla k závěru, že vyšší hladiny sérového sklerostinu jsou spojeny s lepší prognózou těchto pacientů [37]. Vysvětlením této skutečnosti je podle autorů to, že zvýšená exprese sklerostinu v cévní stěně brání dalšímu deponování sloučenin kalcia do cévní stěny, a tím chrání cévní stěnu nejen před morfoloickým, ale i funkčním poškozením. Je totiž dobře známo, že dialyzovaní pacienti jsou ve velkém kalcifikačním riziku a že kalcifikované cévní stěny ztrácejí pružnost, nastává jejich ztuhnutí (stiffening), které nejen snižuje orgánovou perfuzi, ale podmiňuje i práci srdce proti odporu a přispívá k srdečnímu selhání a k vyšší mortalitě [38].

Rozsáhlá studie založená na prospektivním sběru dat databáze NECOSAD sledovala pacienty nově vstupující do dialyzačního programu (incidentní pacienti) [28]. Primárním cílem bylo zhodnocení možné souvislosti sérové koncentrace sklerostinu s krátkodobou a dlouhodobou kardiovaskulární (KV) mortalitou i mortalitou z jiných příčin (nekardiovaskulárních). Doba vyhodnocení byla po 18 měsících a 4 letech od zahájení dialýzy a pacienti byli podle hladiny sklerostinu rozděleni do tří tertili (hranice mezi nejnižším a středním terilem byla 41,85 a mezi středním a nejvyšším terilem byla 60,35 pmol/l). Za referenční skupinu byli zvoleni pacienti v 1. tercilu (hazard ratio, HR = 1). Relativní riziko kardiovaskulární mortality po 18 měsících bylo u pacientů ve 3. tertili 0,30 (neboli více než třikrát nižší) a po 4 letech 0,60 (tj. stále významně nižší, než u pacientů s nízkou sérovou koncentrací sklerostinu). I mortalita z jiných (nekardiovaskulárních) příčin byla u pacientů s nejvyšší koncentrací sklerostinu v séru (3. tercil) nižší než v referenční skupině (HR po 18 měsících 0,65 a po 4 letech 0,64, neboli o 35 %, resp. 36 % nižší). Studie tedy ukázala výrazně nižší mortalitu, zejména v krátkodobém sledování a z kardiovaskulárních příčin při vyšších vstupních sérových koncentracích sklerostinu. U dlouhodobé kardiovaskulární mortality byl tento vztah vyjádřen méně.

I další studie [27] potvrdila lepší KV prognózu při dvouletém sledování u HD pacientů s vyšší sérovou koncentrací sklerostinu. Ve skupině s vyšší koncentrací sklerostinu (nad 67,8 pmol/l, median) proběhlo ve sledovaném období méně KV příhod (P = 0,001). Zároveň tato studie zjistila negativní asociaci mezi hladinou sklerostinu a tíží kalcifikace aorty (což však je v kontrastu s jinými studiemi [36]). Pacienti bez viditelných kalcifikací (hodnoceno z laterálního nativního rtg snímku aorty) měli průměrnou koncentraci sklerostinu $81,7 \pm 52,2$ pmol/l, naopak pacienti s těžce kalcifi-

kovanou aortou měli průměrnou koncentraci $59,9 \pm 34,9$ pmol/l, tj. signifikantně nižší. Dalším důležitým zjištěním této studie byla zachovaná inverzní korelace mezi sérovou koncentrací sklerostinu a koncentrací parathormonu v séru. Při vysvětlení rozporných nálezů mezi sérovou koncentrací sklerostinu a kalcifikační zátěží je třeba zohlednit metodu, kterou byly kalcifikace detekovány (podstatně přesnější de-tekce ve studii Qureshi et al. [36]).

V kontrastu se třemi studiemi, které ukazují na možný příznivý prognostický význam sklerostinu u dialyzovaných pacientů, stojí studie Goncalvesa et al. [39], v níž naopak vychází vyšší koncentrace sklerostinu jako nezávislý rizikový ukazatel vyšší mortality. Ve studii bylo po dobu deseti let prospektivně sledováno 91 hemodialyzovaných pacientů. Pomocí regresních modelů byla prokázána pozitivní asociace mezi vyšší mortalitou a vyšší hladinou sklerostinu ($HR = 2,2$). Ani studie Nowaka et al. [29] sledující dialyzované pacienty prospektivně po 4 roky nepotvrdila prognostický význam sklerostinu v predikci KV mortality.

Protilátka proti sklerostinu v léčbě osteoporózy; její možné terapeutické využití u pacientů se selháním ledvin

Vzhledem k výše uvedeným poznatkům o roli sklerostinu v inhibici kostní formace je logická snaha vyvinout protilátku proti sklerostinu, která by se primárně užívala v léčbě osteoporózy. První klinickou studii s protilátkou proti sklerostinu (Scl-Ab) s přípravkem AMG 785 (romosozumab) provedl Desmond et al. [40]. Primárním cílem studie byla bezpečnost a tolerance Scl-Ab. Jako sekundární cíl byly stanoveny jednak farmakokinetika protilátky, a rovněž dynamika markerů kostního obratu a změny BMD. Do dvojitého zaslépené a placebem kontrolované studie bylo zařazeno 72 zdravých mužů a postmenopauzálních žen, kterým byla jednorázově podána Scl-Ab buď subkutánně (s.c.), nebo intravenózně (i.v.), a to v několika různých gramážích. Dle závěrů autorů bylo její podání bezpečné a pacienti protilátku obecně dobře tolerovali. Farmakokinetika byla nelineárně závislá na dávce, shodně jako většina léčiv. Markery kostní novotvorby (N-terminální propeptid prokolagenu I, P1NP, kostní isoforma alkalické fosfatázy, BAP a osteokalcin) se zvyšovaly lineárně s dávkou, a to nejvíce při podání dávky 10 mg/kg s.c., kdy došlo k navýšení o 184 %, 126 % a o 176 %, resp. při dávce 5 mg/kg i.v. o 167 %, 125 % a 143 %. Ukazatel kostní resorpce C-terminální telopeptid kolagenu I (sCTX) se s dávkou 10 mg/kg s.c. naopak snížil, a to o – 54 %, resp. s dávkou 5 mg/kg i.v. o – 49 %. Dále byl zjištěn významný vzestup BMD v bederní páteři a v oblasti kyčle, a to lineárně s podanou dávkou. Nejvýraznější nárůst BMD nastal 85. den po subkutánním podání 10 mg/kg Scl-Ab, a to o 5,3 % v oblasti bederní páteře a o 1,1 % v oblasti kyčelního kloubu. Při použití Scl-Ab tedy dochází k oddělení kostní novotvorby od kostní resorpce (zvyšuje se selektivně novotvorba), což se jeví unikátní vlastností této látky.

Význam Scl-Ab v nefrologii, resp. v léčbě CKD-MBD (a zejména její kostní komponentě) je zatím nejasný. Studie na zvířecích modelech s CKD s nízkým kostním obratem prokazují zvýšenou tvorbu trabekulární kosti a zlepšení mi-

neralizace po podání Scl-Ab (Moe et al.) [41]. Klinické studie zatím nebyly provedeny.

Shrnutí a závěr

Sklerostin patří mezi důležité inhibitory Wnt signalizační dráhy. Je exprimován téměř výhradně v osteocytech a lokálně působí útlum kostní novotvorby.

Hladina sklerostinu pozitivně koreluje s věkem, fyzickou inaktivitou a BMI, potažmo procentem tukové tkáně. Vyšší hladiny sklerostinu u mužů v porovnání se ženami se po přepočtu na BMC, věk, BMI, fyzickou aktivitu a renální funkci téměř vyrovnají. U pacientů s renálním onemocněním se hladina sklerostinu zvyšuje s poklesem glomerulární filtrace a s věkem. U HD pacientů dochází v čase k dalšímu nárůstu sklerostinu. Hladina PTH je negativně asociována s hladinou sklerostinu, neboť PTH potlačuje expresi sklerostinu. Tento vztah byl prokázán na pacientech s onemocněním příštích tělísek. Vysoké hladiny sklerostinu jsou možná v příčinné souvislosti s rozvojem adynamické kostní choroby u pacientů s CKD.

Při sledování vlivu sklerostinu na kostní tkáň bylo zjištěno, že sklerostin je v pozitivní korelaci s BMD a abnormální mikroarchitekturou kosti, a to jak u nedialyzovaných, tak dialyzovaných pacientů. Zároveň je vyšší hladina sklerostinu spojena s vyšším rizikem fraktury.

Wnt dráha se u pacientů s CKD účastní procesu kalcifikace cév, neboť podporuje transformaci VSMC na osteocytům podobné buňky. Tento efekt je nejspíše blokován sklerostinem, jehož vysoké hladiny u CKD pacientů mohou značit lepší životní prognózu.

V osteologii jsou velké naděje vkládány do využití Scl-Ab v léčbě osteoporózy. V nefrologii je využití této protilátky zatím nejasné.

V oblasti výzkumu sklerostinu jsou stále nejasnosti. Dosud nebyla standardizována metoda jeho měření, není jasný vliv biologické variability na jeho hladinu a nebyl dostatečně prozkoumán způsob jeho vylučování z organismu. Fyziologické meze sklerostinu se tedy v různých studiích liší a v důsledku toho jsou jejich výsledky špatně srovnatelné. Ačkoliv se zatím zdá, že sklerostin hraje roli i v procesu kalcifikace cév u CKD pacientů, k rutinnímu užití vyšetřování sérových koncentrací sklerostinu v klinické praxi je ještě dlouhá cesta. Naproti tomu využití Scl-Ab v osteologii může být otázkou blízké budoucnosti, pro nefrologii by se hypoteticky mohlo jevit slibné v některých případech adynamické osteopatie spojené s nízkou koncentrací parathormonu.

Podpořeno grantovými projekty: MZ CR CZ – RVO UHHK 00179906; PRVOUK – P37/11; MZ CR – RVO VFN 64165 a PRVOUK – P25/LF1/2.

Literatura

1. Moester MJC, Papapoulos SE, Lowik CWG et al. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int* 2010;87:99–107.
2. van Bezooijen RL, ten Dijke P, Papapoulos SE et al. SOST/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:319–327.

3. Pelletier S, Confavreux CB, Haesebaert J, Guebre-Egziabher F, Bacchetta J, Carlier C, Chardon L, Laville M, Chapurlat R, London GM, Lafage-Proust MH, Fouque D. Serum sclerostin: the missing link in the bone-vessel cross-talk in haemodialysis patients? *Osteoporosis Int* 2015;26:2165–2174.
4. Brandenburg VM, Kramann R, Koos R, Krüger T, Schurgers L, Mühlenbruch G, Hübner S, Gladziwa U, Drechsler Ch, Ketteler M. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2013;14:219.
5. Kirkpantur A, Balci M, Turkvatan A, Afsar B. Independent association between serum sclerostin levels and carotid artery atherosclerosis in prevalent haemodialysis patients. *Clin Kidney J* 2015;8(6):737–743.
6. McNulty M, Singh RJ, Li X, Bergstralh EJ, Kumar R. Determination of serum and plasma sclerostin concentrations by enzyme-linked immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1159–1162.
7. Amrein K, Drexler C, Dimai HP, Dobnig H, Pfeifer K, Tomaschitz A, Pieber Tr, Fahrleitner-Pammer A. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):148–154.
8. Battaglini RA, Sudhakar S, Lazzari AA, Garshick E, Zafonte R, Morse LR. Circulating sclerostin is elevated in short-term and reduced in long-term SCL. *Bone* 2012;52:600–605.
9. Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S. Association of circulating sclerostin levels with fat mass and metabolic disease-related markers in Japanese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):E1473–1477.
10. Modder UI, Hoey KA, Amin S, McCready LK, Achenbach SJ, Riggs BL et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011;26:373–379.
11. Ardawi MS, Al-Kadi HA, Rouzi AA, Qari MH. Determinant of serum sclerostin in healthy pre- and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2011;97:148–154.
12. Modder UI, Clowes JA, Hoey K, Peterson JM, McCready, Oursler MJ et al. Regulation of circulating sclerostin levels by sex steroids in women and in men. *J Bone Miner Res* 2011;26:27–34.
13. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere MC. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9:1254–1262.
14. Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, Hadj-Aissa A, Fouque D. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:819–823.
15. Bonani M, Rodríguez D, Fehr T, Mohebbi N, Brockmann J, Blum M, Graf N, Fry D, Wüthrich RP. Sclerostin blood levels before and after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2014;39:230–239.
16. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–1441.
17. Yu EW, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, Leder BZ. Acute Decline in Serum Sclerostin in Response to PTH Infusion in Healthy Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):E1848–E1851.
18. Belido T, Ali AA, Gubrij I, Plotkin LI, Fu Q, O'Brien CA, Manolagas SC, Jilka RL. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005;146:4577–4583.
19. Silvestrini G, Ballanti P, Leopizzi M, Sebastiani M, Berni S, Di Vito M, Bonucci E. Effects of intermittent parathyroid hormone (PTH) administration on SOST mRNA and protein in rat bone. *J Mol Histol* 2007;38:261–269.
20. Drake MT, Srinivasan B, Modder UI, Peterson JM, McCready LK, Riggs BL et al. Effects of parathyroid hormone treatment on circulating sclerostin levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5056–5062.
21. van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, Papapoulos SE. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol* 2010;163:833–837.
22. Ardawi MS, Al-Sibiany AM, Bakhsh TM, Rouzi AA, Qari MH. Decreased serum sclerostin levels in patients with primary hyperparathyroidism: a cross-sectional and a longitudinal study. *Osteoporosis Int* 2012;23:1789–1797.
23. Costa AG, Cremers S, Rubin MR, McMahon DJ, Sliney Jr. J, Lazaretti-Castro M et al. Circulating sclerostin in disorders of parathyroid gland function. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3804–3810.
24. Garnero P, Somay-Rendu E, Munoz F, Borel O, Chapurlat RD. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFFELY study. *Osteoporosis Int* 2013;24:489–494.
25. Ishimura E, Okuno S, Ichii M, Norimine K, Yamakawa T, Shoji S, Nishizawa Y, Inaba M. Relationship between serum sclerostin, bone metabolism markers, and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4315–4320.
26. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, Fardo DW, Monier-Faugere MC, Diarra D, Haas M, Malluche HH. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:877–882.
27. Yang CY, Chang ZF, Chau YP, Chen A, Yang WC, Yang AH, Lee OK. Circulating Wnt/β-catenin signalling inhibitors and uraemic vascular calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:1356–1363.
28. Drechsler Ch, Evenepoel P, Vervloet M, Wanner Ch, Ketteler M, Marx N, Floege J, Dekker FW, Brandenburg VM. 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.
29. Novak A, Artunc F, Serra AL, Pollock E, Krayenbühl PA, Müller Ch, Friedrich B. Sclerostin Quo Vadis? – is this a useful long-term mortality parameter in prevalent hemodialysis patients? *Kidney Blood Press Res* 2015;40:266–276.
30. Arasu A, Cawthon PM, Lui LY, Do TP, Arora PS, Cauley JA et al. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2027–2032.
31. Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiany SA, Al-Senani NS, Qari MH, Mousa SA. High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *J Bone Miner Res* 2012;27:2592–2602.
32. Cejka D, Jäger-Lansky A, Kiewig H et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:226–230.
33. de Oliveira RA, Barreto FC, Mendes M, dos Reis LM, Castro JH, Britto ZML, Marques IDB, Carvalho AB, Moysés RM, Jorgetti V. Peritoneal dialysis per se is a risk factor for sclerostin-associated adynamic bone disease. *Kidney Int* 2015; 87:1039–1045.
34. Yhu D, Mackenzye NC, Millan JL, Farquharson C, MacRae VE. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. *PLoS One* 2011;6:e19595.
35. Moss DW, Eaton RH, Smith JK, Whitby LG. Association of inorganic pyrophosphatase activity with human alkaline phosphatase preparations. *Biochem J* 1967;102:53–57.
36. Qureshi AR, Olsson H, Witas A, Haarhaus M, Brandenburg V, Wernerson A, Lindholm B, Soderberg M, Wennberg L, Nordfors L, Ripsveden J, Barany P, Stenvinkel P. Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. *Kidney Int* 2015;88:1356–1364.
37. Viaene L, Behets GJ, Claes, Meijers B, Blocki F, Brandenburg V, Evenepoel P, D'Haese PC. Sclerostin: another bone-related protein related to all-cause mortality in haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:3024–3030.
38. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
39. Gonçalves FLC, Elias RM, dos Reis LM, Gracioli FG, Zampieri FG, Oliveira RB, Jorgetti V, Moysés RMA. Serum sclerostin is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2014;15:190.
40. Desmond P, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011;26:19–26.
41. Moe SM, Chen NX, Nexman CL, Organ JM, Kneissel M, Kramer I, Gattone VH, Allen MR. Anti-sclerostin antibody treatment in a rat model of progressive renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2015;30:499–509.
42. Drueke TB, Lafage-Proust MH. Sclerostin: just one more player in renal bone disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:700–703.