

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Zástupce šéfredaktora:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Užší rada:

MUDr. Jan Rosa, Praha

MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., PhD., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,

Hradec Králové

Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR

Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A

Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR

Prof. Leon Sokoloff, M.D., Setauket, USA

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

VYDAVATEL:



Adresa redakce a příjem inzerce:

Trios, s. r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.,

Mgr. Hedvika Trvdá

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Pod Děkankou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR

pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta s. p., odštěpný závod Praha, č. j. nov. 6063/96 ze dne 9. 5. 1996.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obrazovou dokumentaci.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních databází).



OBSAH

ÚVODNÍK

Úvodník

S. Dusilová-Sulková

143

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

Kostní a minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin – přehled problematiky

S. Dusilová-Sulková

144

Ultrazvukové vyšetření příštítných tělísek u chronických nemocí ledvin

J. Horáček

154

Kalcifylaxe: vzácná, ale závažná komplikace chronického selhání ledvin

M. Válek

158

Cévní postižení při minerálové a kostní nemoci u chronického onemocnění ledvin

J. Zahálková

166

Claudin 16 a 19 a jejich úloha v minerální homeostáze

S. Skálová, Š. Kutílek

172

ZPRÁVA

Osteocentrum DC MEDISCAN-Euromedic Praha

P. Kasalický, J. Rosa

175

INFORMACE

Ze světové literatury

176

Osteologický bulletin v roce 2008

M. Bayer, Š. Kutílek

180

PF 2009

180

Autorům a recenzentům

M. Bayer, Š. Kutílek

180

Petice – Větší pozornost osteoporóze

181

Cena Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2006–2007

182

Kalendář kongresů

183

Obrazek na titulní straně: Kalcifylaxe – kožní léze na stehně 70leté chronicky hemodialyzované pacientky (z archivu MUDr. Martina Válka)



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Hradec Králové

Associate Editor:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice

Advisory Board:

MUDr. Jan Rosa, Praha

MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., Olomouc

Prof. Roman S. Lorenc, M.D., PhD., Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR

Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Dr. h. c.,

Hradec Králové

Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR

Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A

Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR

Prof. Leon Sokoloff, M.D., Setauket, USA

MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563

e-mail: redakce@trios.cz

Mgr. Sabina Janovicová, DiS., Mgr. Hedvika Tvrďá

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkankou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.



CONTENTS

EDITORIAL

Editorial	143
<i>S. Dusilová-Sulková</i>	

REVIEWS

Chronic kidney disease – mineral and bone disorder – a review	144
<i>S. Dusilová-Sulková</i>	
Ultrasonography of the parathyroid glands in chronic kidney disease	154
<i>J. Horáček</i>	
Calciophylaxis: a rare but serious complication of chronic renal failure	158
<i>M. Válek</i>	
Vascular involvement in chronic kidney disease – mineral and bone disorder	166
<i>J. Zahálková</i>	
Claudin-16 and claudin-19 and their roles in mineral homeostasis	172
<i>S. Skálová, Š. Kutílek</i>	

NEWS

Osteocenter DC MEDISCAN-Euromedic Praha	175
<i>P. Kasalický, J. Rosa</i>	

INFORMATIONS

News from around the world	176
Osteological bulletin in 2008	180
<i>M. Bayer, Š. Kutílek</i>	
PF 2009	180
To authors and reviewers	180
<i>M. Bayer, Š. Kutílek</i>	
Petition – Pay more attention to osteoporosis	181
Price of the Society for Metabolic Bone Disease ČLS JEP 2006–2007	182
Congress Announcements	183

Cover page: Calciophylaxis – thigh entaneous lesim, 70-years-old woman on chronic dialysis (file image dr. Martin Válek)

Úvodník

Renomované nefrologické časopisy obsahují v posledních letech stále větší podíl příspěvků, které se nezaměřují na samotný patogenetický proces postihující ledviny či na ledvinné poruchy ve svých klinických projevech a k nefrologii vlastně na první pohled nemají přímý vztah. Zejména kardiovaskulární systém je stále více předmětem nejen epidemiologických i prospektivních a intervenčních studií publikovaných v nefrologické literatuře. Velmi přibýly studie sledující do hloubky vztah mezi nemocemi ledvin a kardiovaskulárními změnami a komplikacemi. Tento směr vyplynul z doložené oboustranné souvislosti mezi oběma orgány a systémy – kardiovaskulární komplikace jsou v současné době nejčastější příčinou úmrtí pacientů s chronickým onemocněním ledvin a samotné onemocnění ledvin násobně až řádově zvyšuje riziko úmrtí na kardiovaskulární příčiny. Jednou z příčin je porucha regulace fosfátového a kalciového metabolismu při chronických nemocech ledvin.

Metabolická kostní porucha při selhání ledvin (renální osteopatie, resp. její forma spojená s hyperparathyreózou) se v tradičním pojetí považovala za onemocnění skeletu a příštítých tělísek. Dnes je tento pohled rozšířen. Ukázalo se, že změny metabolismu vápníku a fosforu jsou významným patogenetickým faktorem nejen v rozvoji změn skeletu, ale v postižení srdce a cév. Proto je v přehledném článku o problematice renální osteopatie věnována pozornost nedávno zavedenému (a již obecně akceptovanému) termínu CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral bone disorder; metabolická kostní nemoc spojená s chronickým onemocněním ledvin). Jednou z jejích komponent je renální osteopatie v užším slova smyslu.

Další komponentou CKD-MBD jsou cévní kalcifikace. Kalcifikační skóre pacientů se selháním ledvin je několikanásobně vyšší než u osob bez postižení ledvin. Souvislost s metabolizmem vápníku a fosforu je nepochybná. Na rozdíl od tradiční představy, podle které jsou mimokostní kalcifikace důsledkem vysokého kalciofosfátového součinu, tj. pasivním dějem v důsledku minerálové hypersaturace, je dnes doloženo, že kalcifikace jsou dějem aktivním. Při nefyziologických koncentracích fosforu se mění fenotyp buněk hladké cévní svaloviny, které získávají vlastnosti podobné kostním buňkám. Proto je v přehledném článku věnován prostor i problematice toxicity fosforu a možnostem, jako sérové koncentrace fosforu při selhání ledvin kontrolovat.

Cévní kalcifikace jako komponenta CKD-MBD jsou dnes natolik závažným problémem v nefrologii (zejména v nefrologii dialyzační, resp. v oblasti péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin), že je jim věnován samostatný text. Ukazuje, jak důležité a zároveň složité je kalcifikace včas rozpoznat a zejména jim předcházet.

Samostatný text je věnován kalcifylaxi. Tato klinická komplikace se naštěstí vyskytuje vzácně, avšak právě to může být zrádné – pokud se s ní lékař dříve nesetkal, mohou nastat diagnostické i terapeutické rozpaky. Hlavním důvodem, proč je článek zařazen, je však přiblížení aktuálních

znalostí o patogeneze. Znalosti o rizikových faktorech a jejich vzájemných vztazích jsou z hlediska klinické praxe velmi důležité, umožní orientaci o volbě terapeutických postupů tak, aby kalcifylaxe nenastala.

Byť renální osteopatie v dnešním pojetí je zařazena jen jako jedna z komponent CKD-MBD, neznamená to, že kostní metabolismus zůstává na okraji zájmu. Naopak, stále více pozornosti se věnuje diagnostice a léčbě sekundární hyperparathyreózy, a to již od časných forem. Hlavní patogenetické faktory, tj. retence fosforu a pokles syntézy kalcitriolu, jsou dobře doloženy. Přibývá poznatků o jejich vzájemných vztazích (FGF-23) a o vztahu k činnosti příštítých tělísek. Důležitým vodítkem v terapeutické rozvaze jsou nejen laboratorní nálezy a klinické projevy, ale velikost příštítých tělísek. Podle ní se rozhodujeme jak ve volbě strategie (operativní versus konzervativní farmakologické postupy), tak i ve volbě intenzity (konzervativní) léčby. Zobrazovací metody mají v rukou zkušených odborníků pro nefrologa velký význam. Za základní a nejvíce přínosnou metodu je považována sonografie. Proto je zařazen i samostatný článek zaměřený tímto směrem.

Syndrom kalcifylaxe je uveden proto, že je nesmírně závažný. I když dnes nefrologové posunují svůj pohled od čistě zaměřeného na kosti (from bone to heart and vessel) a nepovažují problematiku za akutní, avšak za závažnou zejména z hlediska výhledu pacienta, je kalcifylaxe situace akutní, rozvíjející se během dnů. Většinou je spojena s poruchou fosfokalciového metabolismu, ale nemusí to tak být vždy (resp. nemusí se najít souvislost s koncentracemi v krvi). Pokud se na to nemyslí, dopadne to špatně.

V několika posledních letech se výrazně rozšířilo spektrum léků, které jsou u pacientů s chronickým selháním ledvin používány ke korekci, prevenci a léčbě poruchy kostního a minerálového metabolismu. Je uveden jejich základní přehled (kalciové a nekalciové vazáče fosfátů v zaživacím traktu; metabolity a analoga vitamínu D, resp. aktivátory receptoru pro vitamín D, kalcimimetika), jejich možné kombinace a některé zkušenosti s jejich víceletým podáváním. Zdá se, že správná volba terapeutického postupu a dosažení kontroly koncentrací fosfatémie a kalcémie (aniž by nastávala jejich akumulace v organizmu) s úpravou aktivity příštítých tělísek může přinejmenším zmírnit kardiovaskulární zátěž dialyzovaných pacientů; na definitivní potvrzení však ještě čekáme.

V praxi je důležité vědět, že pacient s chronickým onemocněním ledvin má být sledován a monitorován nejen z hlediska progresu nemoci ledvin (koncentrace kreatininu a urey v krvi, funkce ledvin), ale i z hlediska doprovodných metabolických komplikací. Zejména dysregulace fosfokalciového metabolismu je riziková, a to nejen pro kostní tkáň, ale i pro kardiovaskulární systém, tj. i pro kvalitu života a prognózu pacientů s nemocemi ledvin.

prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc.

Kostní a minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin – přehled problematiky

S. DUSILOVÁ-SULKOVÁ

Nefrologické oddělení Kliniky gerontologické a metabolické a Subkatedra nefrologie Katedry interních oborů, Univerzita Karlova v Praze – Lékařská fakulta v Hradci Králové a Fakultní nemocnice Hradec Králové

SOUHRN

Dusilová-Sulková S.: **Kostní a minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin – přehled problematiky**

Článek shrnuje současné přístupy k diagnostice poruchy fosfokalciového metabolismu při selhání ledvin. V patogeneze sekundární hyperparatyreózy, která je z hlediska patogenezy základní formou této metabolické poruchy, je rozhodující retence fosforu a snížení hladin kalcitriolu. Hyperaktivita příštítných tělísek je dána nejen funkčními podněty, ale i množstvím tkáně. Hyperplázie příštítných tělísek se vyznačuje kvalitativními odchylkami – snížením denzity receptorů, a z toho vyplývá i obtížná léčba pokročilých forem. Poznatky o souvislosti fosfokalciového metabolismu a kardiovaskulárních komplikací při selhání ledvin vedly k výraznému zpřísnění požadavků na cílovou přípustnou koncentraci fosforu v séru. Daly podnět ke komplexnějšímu přístupu, k nové definici a klasifikaci. V roce 2006 byla formulována definice kostní a minerálové poruchy při chronických nemocech ledvin (chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD). Má tři komponenty: laboratorní odchylky, změny kostní histomorfometrie a mimokostní kalcifikace. Prevence a léčba má být zaměřena na všechny tři oblasti. Několik posledních let přineslo i nové farmakoterapeutické možnosti. Z hlediska kontroly koncentrací parathormonu je doložen dobrý laboratorní efekt aktivátorů receptoru vitamínu D a dále i kalcimimetik. Máme důkazy o účinku kalciových i nekalciových vazačů na koncentrace fosforu v krvi. A nejen to, přínosem navíc je zlepšení kvality života a podle retrospektivních studií i snížení mortality a morbidit. V současném pojetí se na renální osteopatii nahlíží jako na jednu komponentu kostní a minerálové poruchy při selhání ledvin. Léčba této poruchy má poměrně přísně stanovené laboratorní cíle a současně je na ni kladen požadavek minimalizovat prokázané kardiovaskulární důsledky.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, renální osteopatie, receptor pro vitamín D, parathormon, příštítná tělíska, kalcifikace, hyperfosfatémie

SUMMARY

Dusilová-Sulková S.: **Chronic kidney disease – mineral and bone disorder – a review**

The article summarizes current approaches to the diagnosis of impaired calcium-phosphate metabolism in renal failure. Phosphorus retention and decreased calcitriol level are crucial to the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism, the basic form of this metabolic disorder from the point of view of pathogenesis. Parathyroid gland hyperactivity is influenced by both functional stimuli and the amount of tissue. Parathyroid gland hyperplasia is characterized by variations in quality – decreased receptor density, which makes the advanced forms difficult to treat. Understanding the relationship between calcium-phosphate metabolism and cardiovascular complications in renal failure has led to stricter requirements for the target acceptable serum phosphorus concentration. It has also prompted a more complex approach, new definition and classification. In 2006, chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD) was defined. It comprises three components: laboratory abnormalities, bone histomorphometry changes and extraosseous calcification. All the three areas should be considered in prevention and treatment. Recent years have witnessed new pharmacotherapeutic options as well. As for parathormone concentration control, beneficial laboratory effects have been confirmed in vitamin D activators and calcimimetics. There is evidence concerning the effects both calcium- and non-calcium-based binders have on blood levels of phosphorus. Moreover, the quality of life is improved and, as seen from retrospective studies, mortality and morbidity rates decrease. Currently, renal osteopathy is viewed as one component of chronic kidney disease – mineral and bone disorder. Treatment of the condition is characterized by relatively strict laboratory target values and the requirement for minimal confirmed cardiovascular effects.

Keywords: chronic kidney disease, renal osteopathy, vitamin D receptor, parathyroid hormone, parathyroid gland, calcification, hyperphosphataemia

Osteologický bulletin 2008;13(4):144–151

Adresa: prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc, Nefrologické oddělení Kliniky gerontologické a metabolické, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Došlo do redakce: 20. 11. 2008

Přijato k tisku: 8. 12. 2008

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease – CKD, viz *tabulka 1*) jakékoliv geneze je spojeno s metabolickými a klinickými komplikacemi, které vyplývají z dlouhodobého poklesu až ztráty renální funkce vylučovací, ale i metabolické a endokrinní. Tím je významně ovlivněn kli-

nický obraz, prognóza i kvalita života nemocných: rozvíjí se kombinované postižení dalších orgánů, tkání a systémů. Korekce těchto sekundárních komplikací je nutnou, byť nikoli jednoduchou součástí léčby chronických onemocnění ledvin, včetně léčby renálního selhání dialýzou či transplantací.

K nejzávažnějším sekundárním postižením patří porucha metabolismu vápníku, fosforu a vitamínu D. V klasickém pojetí je její manifestací renální kostní nemoc, označovaná jako renální osteopatie nebo renální osteodystrofie. V posledních deseti letech se však nahromadily doklady o souvislosti CKD s kardiovaskulárními komplikacemi, které u nemocných prokazatelně zvyšují mortalitu i morbiditu. Tento aspekt je v současné dialyzační nefrologii jedním z ústředních témat [1,2,3] a byl zohledněn i v nové definici CKD-MBD [4].

Je všeobecně známo, že postižení skeletu při CKD má několik forem, lišících se zejména rychlostí kostního obratu. Vždy se jedná o sumární efekt dlouhodobého působení více patogenetických faktorů v různé kombinaci a intenzitě, včetně vlivu léčby. Z patogenetického hlediska lze za typickou renální osteopatii považovat sekundární hyperparatyreózu, kostní nemoc s nepřiměřeně vystupňovaným kostním obratem. Protipólem je tzv. adynamická osteopatie, kdy je naopak kostní obrat patologicky zpomalen [5].

Současný přístup nefrologů k poruše minerálního metabolismu zahrnuje nejen kostní systém, ale i kardiovaskulární patologii („from bone to heart and vessels“) [6]. Podnět k tomu dala epidemiologicky zjištěná souvislost mezi hyperfosfatémií a celkovou i kardiovaskulární mortalitou dialyzovaných pacientů [7]. Ta byla potvrzena v řadě dalších analýz [8,9] a zohledněna i v mezinárodních doporučeních pro cílové koncentrace kalcia, fosforu a parathormonu (např. KDOQI doporučení z roku 2003, viz webová stránka www.kdoqi.org).

Epidemiologické souvislosti byly podnětem pro studium kauzálních vztahů. Některé lze považovat za prokázané, jako třeba aktivní roli fosforu v genezi cévních kalcifikací, jiné jsou stále diskutovány.

Článek podává přehled problematiky fosfokalciového metabolismu při CKD, zejména při selhání ledvin. Jsou zdůrazněny komplexní souvislosti v patogeneze sekundární hyperparatyreózy, zmíněny současné poznatky o adynamické osteopatii, je rozvedena zásadní role fosforu nejen v kostní, ale i v kardiovaskulární patologii při CKD. Samostatná pozornost je věnována nové definici, klasifikaci a charakteristice poruch minerálního a kostního metabolismu (CKD-MBD) z roku 2006 [4], která zohledňuje vzájemný vztah srdečních a cévních struktur a kostní tkáň. Jsou zmíněny současné farmakologické postupy (vazáče fosfátů v zažívacím traktu, metabolity a analoga vitamínu D, kalcimimetika), s uvedením případných rizik či naopak aditivních přínosů daného léčebného postupu.

Poznámky k patogeneze sekundární hyperparathyreózy

Primární patogenetické faktory vzniku a progresu sekundární hyperparatyreózy jsou dva: retence fosforu, vedoucí k hyperfosfatémii, a deficit kalcitriolu. K nim přistupuje hypokalcémie, jež nastává sekundárně při poklesu kalcitriolu, a další modifikující faktory [10,11,12].

Kalcitriol kontroluje transkripci genu pro parathormon (PTH). Při deficitu kalcitriolu je snížena aktivace jaderného receptoru pro aktivní vitamín D (VDR). Pokud tento receptor není aktivován, není inhibována genová transkripce a tvorba PTH stoupá. Naopak, aktivace VDR genovou transkripcí snižuje a tvorba PTH klesá. Mezi kalcitriolem a pa-

rathormonem je oboustranný vztah: PTH zvyšuje aktivitu 1-alfa-hydroxylázy v ledvinách, neboli systémovou produkci kalcitriolu; kalcitriol inhibuje syntézu PTH v příštítných tělíscích [13].

Retence fosforu působí na příštítná tělíska několika mechanismy, z nichž jsou nejdůležitější dva [14]: prvním je inhibice 1-alfa-hydroxylázy v ledvinách nejspíše prostřednictvím fosfatoninu – růstového faktoru fibroblastů 23 (fibroblast growth factor, FGF-23) s poklesem hladin kalcitriolu a následně zvýšením tvorby PTH. Druhým mechanismem je přímé ovlivnění tvorby PTH, neboť hyperfosfatémie prodlužuje životnost genového transkriptu pro PTH. To znamená, že při hyperfosfatémii je množství vytvořeného PTH vyšší, než bychom při dané genové transkripci očekávali. Životnost genového transkriptu se významně prodlužuje nejen při hyperfosfatémii, ale i při hypokalcémii [14,15].

Z hlediska terapie se jedná o mimořádně důležité souvislosti, z nichž vyplývá rezistence k léčbě preparáty vitamínu D při hyperfosfatémii.

Vytvořený PTH je z intracelulárních zásob uvolňován zejména při hypokalcémii, jejímž senzorem je povrchový receptor pro kalcium (calcium sensing receptor, CaSR). Hypokalcémie je nejen hlavním regulátorem sekrece a krátkodobého zvýšení PTH, ale má vliv i na tvorbu PTH cestou prodloužení životnosti jeho genového transkriptu. Na genezi hyperparatyreózy se dále podílí tím, že snižuje expresi receptorů pro vitamín D [16].

Byly uvedeny dva způsoby regulace funkce příštítných tělísek: na úrovni tvorby PTH aktivací VDR a na úrovni sekrece PTH aktivací CaSR. Při dlouhodobé nefyziologické hladině kalcia, fosforu a/nebo kalcitriolu je stimulována nejen tato funkční cesta ve smyslu tvorby a sekrece, ale i třetí komponenta – růst příštítných tělísek. Hyperplázie je zprvu difusní, později nodulární [17].

Hyperplázii příštítných tělísek je nutno vždy považovat za výsledek dlouhodobé stimulace, tedy za indikátor selhání či chybění předchozí terapie. Moderní farmakoterapie může u nemocných udržet koncentrace parathormonu, kalcia i fosforu po dlouhou dobu kompenzované, avšak léčba má svá úskalí. V jejich pozadí stojí nízká densita CaSR i VDR [17]. Zejména nodulární hyperplázie má densitu receptorů natolik sníženou, že se často chová autonomně. Úspěch terapie je podmíněn vyváženou cílenou farmakologickou stimulací receptorů v dávkách, které budou účinné, avšak ještě nebudou toxické. Nutnou podmínkou je souběžná a trvalá kontrola kalcémie, fosfatémie a pokrytí genové transkripce, řízené aktivací VDR.

K uvedeným patogenetickým faktorům (deficit kalcitriolu, hypokalcémie a hyperfosfatémie) přistupují mnohé další, jejich vliv je však spíše modifikující. Patří k nim např. metabolická acidóza, dysbalance souhry osteoaktivních cytokinů, malnutrice, zánět, deficit estrogenů, přítomnost diabetu a uremické prostředí jako takové. Blíže nedefinované „uremické toxiny“ mimo jiné inhibují endonukleázy, které štěpí genový transkript pro PTH či interferují s biologickým účinkem kalcitriolu na molekulární úrovni. Podstatný je i věk nemocných, délka trvání chronického onemocnění ledvin a zejména kumulativní vliv předchozí terapie.

Je vhodné zmínit přístup k hodnocení koncentrací PTH v séru. Při stanovení testy 2. generace je cílovou koncentra-

cí 150–300 pg/ml (tabulka 2). Důvodem je určitá rezistence skeletu na parathormon při selhání ledvin. Ta znamená, že ještě při koncentracích 100–150 pg/ml, někdy i vyšších, je histomorfometrickým vyšetřením zjišťován nízký kostní obrat. Vysoký kostní obrat pak bývá až při koncentracích vyšších než 300 pg/ml. Nicméně, z hlediska určení typu osteopatie má plazmatická koncentrace PTH výpovědní hodnotu pouze orientační a je jí nutno posuzovat v klinickém i laboratorním kontextu [18].

Obr. 1 ukazuje základní patogenetické schéma rozvoje sekundární hyperparathyreózy při selhání ledvin (podle [11]).

Poznámky k adynamické osteopatii

Byla popsána v souvislosti s aluminiovou intoxikací, která je dnes u nás prakticky vyloučena, nebo je její etiologie jiná [10,12,11,19,20].

Jako typický příklad příčiny adynamické osteopatie se obvykle uvádí „overtreatment“ sekundární hyperparathyreózy, ústící do hypoparathyreózy, neboli nízkého kostního obratu.

Koncentrace PTH nižší než 150 pg/ml zjišťujeme u přibližně jedné třetiny až čtvrtiny dialyzovaných pacientů,

Tabulka 1

Stadia chronického onemocnění ledvin (CKD) – podle K/DOQI klasifikace

Stadium	Kritérium	GF (ml/s/1,73 m ²)
1	Poškození ledvin s normální nebo zvýšenou GF	≥ 1,5
2	Poškození ledvin GF s mírným poklesem	1,0–1,49
3	Snížení GF	0,5–0,99
4	Vážné snížení GF	0,25–0,49
5	Selhání ledvin	< 0,25 nebo dialýza/transplantace

Pozn. GF = glomerulární filtrace

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je definováno jako jakékoliv poškození ledvin či jako jakékoliv snížení glomerulární filtrace pod 1 ml/min, trvající déle než 3 měsíce.

Poškození ledvin je definováno výskytem patologických abnormalit tkáně zjištěných zobrazovacími metodami nebo renální biopsií nebo pozitivitou markerů poškození ledvin v krvi či v moči.

Tabulka 2

Doporučené koncentrace základních tří laboratorních ukazatelů pro stadium CKD 5, tj. selhání ledvin [52]

- koncentrace celkového korigovaného kalcia v séru: 2,1–2,4 mmol/l
- koncentrace anorganického fosforu v séru: 1,1–1,8 mmol/l
- koncentrace iPTH (imunoreaktivní PTH, testy tzv. 2. generace): 15,8–31,6 pmol/l (= 150–300 pg/ml)
- fosfokalciový součin (Ca × P): < 4,4 mmol²/L²

avšak většina není a ani nebyla léčena pro předchozí hyperparathyreózu. Proto se v současnosti etiologie adynamické osteopatie považuje za multifaktoriální. K mnoha vyvolávajícím či přispívajícím faktorům patří vyšší věk, diabetes mellitus, pozitivní kalciová bilance (účinky kalciových vazaců, vyšší koncentrace vápníku v dialyzačních roztocích), odchylky v cirkulujících hladinách osteoprotegerinu a dalších látek regulujících kostní metabolismus, snížení denzity receptorů pro PTH (při urémii či z jiných, neobjasněných důvodů), deficit estrogenů, pozitivní bilance magnezia, porucha fyziologie růstových faktorů a hormonů včetně cytokinové dysbalance, předchozí terapie kortikoidy, malnutrice a zánět. Obecně se tedy jedná o stav, kdy základní patogenetický mechanismus, vedoucí k hyperparathyreóze, je v pozadí jiných vlivů, uvedených výše. Je velmi pravděpodobné, že v této oblasti budou v budoucnu objasněny i další okolnosti.

Adynamická osteopatie, resp. hypoparathyreóza při selhání ledvin, je do určité míry ovlivnitelná – dialyzační roztoky s mírně negativní kalciovou bilancí (koncentrace Ca 1,25 mmol/l, jedná se o kalcium difusibilní) mohou aktivitu příštinných tělísek stimulovat [21,20]. Z hlediska kardiovaskulárního systému je adynamická osteopatie nepříznivá, neboť kalcium ani fosfor nemohou být deponovány do kostní tkáně a riziko kalcifikací je vysoké. Toto je třeba zohlednit například při výběru typu a dávek vazace fosfátů v zaživacím traktu.

Fosfor jako uremický toxin

Fosfor se při selhání ledvin v organismu kumuluje. Na rozdíl od kalcia, kde se sérová koncentrace považuje za málo vypovídající, sérová koncentrace fosforu je u dialyzovaných osob považována za celkem spolehlivý ukazatel jeho akumulace [22].

Až do stadia CKD 4 je fosfatémie je udržována v téměř fyziologických mezích, a to zvýšením fosfaturie: stoupá takzvaná exkreční frakce fosfátů, neboť klesá jejich zpětná resorpce v tubulech. Jinými slovy – při poškození funkce ledvin se sice sníží profiltrované množství fosfátů, ale rovněž se sníží množství fosfátů, které se zpětně v tubulech vstřebává.

V nefrologii jsou zdůrazňovány dva fosfaturické regulační faktory: parathormon a FGF-23 [23]. Oba ovlivňují i metabolismus vitamínu D. Na rozdíl od renální eliminace fosforu, kde PTH i FGF-23 působí stejným směrem, tedy fosfaturicky, jejich role v metabolismu vitamínu D je zcela rozdílná: zatímco parathormon aktivitu renální 1-alfa-hydroxylázy zvyšuje, FGF-23 tento enzym inhibuje! Komplikovanost vzájemných vztahů ještě zesiluje nedávné zjištění (zatím in vitro), že FGF-23 je negativním regulátorem funkce příštinných tělísek, a to inhibicí exprese PTH-mRNA [24].

Je známou skutečností, že při hyperfosfatémii klesá sérová hladina kalcitriolu. Přibývá dokladů o tom, že nízké koncentrace kalcitriolu při CKD jsou z velké části podmíněny právě příjmem fosforu a relativně méně dány úbytkem renálního parenchymu [23]. Z toho vyplývá, že snížení nálože fosforu (dieta s omezením přívodu fosforu, vazace fosforu v zaživacím traktu) má velký význam pro udržení hladin kalcitriolu a tím i pokud možno fyziologické tvorby PTH.

Každé zvýšení fosfatémie je rizikové, a to nikoliv jen s ohledem na inhibici renální 1-alfa-hydroxylázy a na stimulaci aktivity příštítných tělísek. Velkou pozornost vzbudily experimentální poznatky, že fosfor v koncentraci nad 2,0 mmol/l zvyšuje expresi CBF1alfa (core binding factor alpha-1). Tento transkripční faktor má klíčovou roli v přeměně fenotypu buněk hladké svaloviny cév v buňky podobné osteoblastům, tj. v procesu kalcifikace cévní stěny [25,26].

Kalcifikace cév u dialyzovaných pacientů skutečně představují závažný problém současnosti [2,27,3]. I běžný nativní rentgenový snímek rukou či nohou ukáže kalcifikace arterií až do periferie u většiny dialyzovaných. Souvislost kalcifikací s metabolizmem fosforu a vápníku je jednoznačná, ale mimo jiné se na ní může podílet snížená hladina inhibitorů kalcifikací (například fetuinu A) při selhání ledvin [26,28].

Každé nefrologické pracoviště dnes sice dokáže zajistit nekomplikovaný průběh hemodialýzy (dostupnost dialyzační léčby se již vůbec neřeší), ale potýká se s organovými komplikacemi provázejícími dlouhodobou dialyzační léčbu. K nim patří zejména cévní ischemie, tj. ischemická choroba dolních končetin – amputace se popisují přibližně u 5 % dialyzované populace, mozkové ischemické příhody a ischemická choroba srdeční. Výskyt těchto komplikací je velký [3]. V pozadí jsou kalcifikace cév.

Jaké jsou při CKD možnosti a postupy kontroly fosfatémie? Zprvu se to daří pomocí zvýšené fosfaturie, ovšem za cenu vzestupu FGF-23 a vzestupu PTH, tedy ve svém důsledku negativních regulačních dějů. Při progresi selhání ledvin tyto mechanismy nestačí a je nutno snížit přívod fosforu do organismu a/nebo zvýšit jeho eliminaci. Souběžný efekt preferujeme. Snížení příjmu fosforu nesmí být za cenu rizika proteinové malnutrice. Proto jsou dnes častou komponentou farmakoterapie v dialyzační nefrologii vazače fosfátů. Současně je důležitá i dostatečná hemoeliminace (dialyzační dávka [29]). Vysoké koncentrace fosforu mohou upozornit na poddialyzovanost – pozor, v těchto situacích je nezbytné kontrolovat nejen mimotělní okruh, ale je bezpodmínečně nutné ověřit i průtok krve cévním přístupem! Při velmi pokročilé hyperparatyreóze bývá hyperfosfatémie způsobena vysokou resorpcí kostního minerálu. Toxicita fosforu při selhání ledvin je přehledně uvedena v *tabulce 3*. Příčiny hyperfosfatémie při selhání ledvin uvádí *tabulka 4*.

Kostní a minerálová porucha při selhání ledvin

Jak uvedeno již výše, porucha metabolismu fosforu, kalcia a vitamínu D výrazně zhoršuje prognózu pacientů se selháním ledvin, a to zejména svými dopady na kardiovaskulární systém. V roce 2006 byly publikovány závěry konsensuální konference uspořádané v rámci globální aktivity KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome), zaměřené na problematiku kostní a minerálové poruchy při CKD [4]. Je v nich patrné rozšíření tradičního přístupu, zabývajícího se zejména kostní nemocí, na úroveň multiorganového pojetí (především změny cévní stěny a jejich důsledky).

Nově byl navržen termín CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral bone disorder), minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin. CKD-MBD je definována jako systémová porucha minerálového a kostního me-

tabolizmu při CKD, manifestující se některou z níže uvedených tří komponent, či jejich jakoukoliv kombinací:

- abnormality kalcia, fosforu, PTH či metabolismu vitamínu D,
- abnormality kostního obratu, mineralizace, objemu, růstu či pevnosti kostí,
- cévní kalcifikace či kalcifikace jiných měkkých tkání.

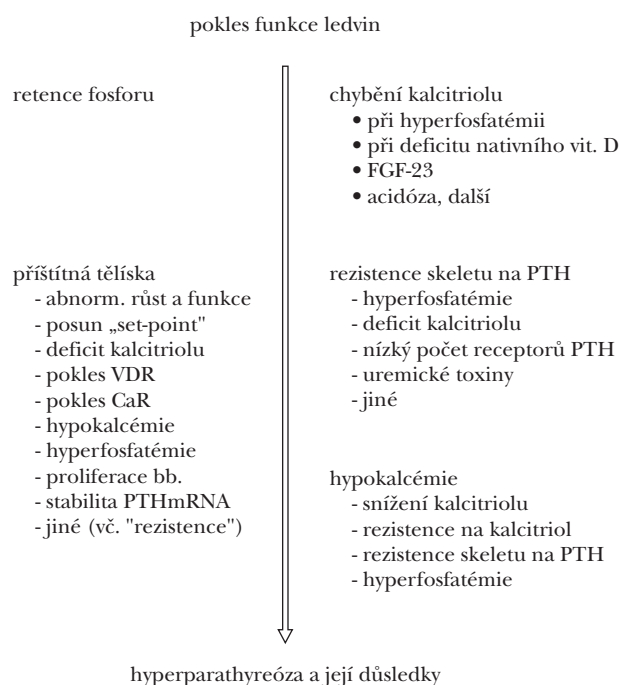
Podle této definice zůstává termín renální osteopatie vyhrazen čistě pro morfologické změny skeletu, diagnostikované na podkladě histomorfometrického vyšetření bioptického vzorku kostní tkáně. Znamená to, že pro diagnózu renální osteopatie je nutná kostní biopsie; bez ní není možná tento termín aplikovat.

Přítomnost či nepřítomnost odchylek v některé komponentě umožňuje v pojetí CKD-MBD rozlišit čtyři okruhy:

- odchylky v laboratorních ukazatelích (stačí k diagnóze CKD-MBD),
- laboratorní odchylky s bioptickým průkazem renální osteopatie,
- laboratorní odchylky a přítomnost mimokostních kalcifikací, zejména cévních,
- souběžný výskyt všech tří komponent.

Z definice CKD-MBD vyplývá, že již samotná odchylka laboratorních ukazatelů je pro diagnózu postačující. K doporučovaným ukazatelům patří kalcémie; fosfatémie; sérová koncentrace PTH (stanovená testy 2. generace, s 3. generací není dostatek zkušeností); celková aktivita, případně kostní izoenzym ALP a eventuálně i další markery, například hladiny metabolitů vitamínu D; koncentrace plazmatického hydrogenukarbonátu; osteokalcinu; osteoprotegerinu; izoenzymu kyselých fosfatázy (TRAP-5b); pyridinolinu, deoxy-pyridinolinu a dalších látek včetně FGF-23 a fetuinu A. Jejich

Obr. 1
Schématické znázornění patogeneze sekundární hyperparathyreózy při selhání ledvin



koncentrace je však často nutno interpretovat velmi opatrně, neboť se mimo jiné mohou v organizmu při selhání ledvin retinovat.

Závěry konference dále zmiňují, že u pacientů s CKD může koexistovat renální kostní postižení spolu s jinou příčinou, například osteoporózou ve vyšším věku. Termín osteoporóza však není doporučován a obecně je nejen v tomto dokumentu, ale v nefrologické literatuře o této problematice jen velmi málo informací [30,4].

Velká pozornost je věnována patogeneze a průkazu kalcifikací, které samy o sobě již rovněž znamenají splnění podmínek pro diagnózu CKD-MBD. Jako základní vyšetření je doporučován rentgenový nativní snímek se zaměřením na pánevní artérie, literatura dále uvádí například i snímky cév rukou. Sofistikovanější metody umožňují stanovit tzv. kalcifikační skóre, které je u dialyzovaných pacientů násobně vyšší [31]. Samostatně je problematika kalcifikací předmětem jiného sdělení v tomto čísle časopisu [32]

Tabulka 3
Toxicita fosforu při selhání ledvin

• inhibice produkce kalcitriolu (zprostředkované zvýšením koncentrace FGF-23), tím zvýšení tvorby PTH (zvýšení genové transkripce)
• přímá stimulace sekrece PTH (dosud není přesně znám mechanismus)
• zvýšení tvorby PTH (prodloužení životnosti genového transkriptu)
• přímá stimulace proliferace buněk příštinných tělísek – hyperplasie žlázy
• extraoseální kalcifikace
• kalcifylaxe
• tzv. rezistence na léčbu sekundární hyperparatyreózy metabolity či analogy vitamínu D
• změna fenotypu buněk hladké svaloviny cév – kardiovaskulární „toxicita“ a její klinické důsledky na kardiovaskulární systém

Tabulka 4
Selhání kontroly fosfatémie při selhání ledvin

• nedodržování diety s omezením fosforu (mléko, sýry, ryby; ale i potravinová aditiva s obsahem fosforu)
• různá (a neoptimální) účinnost vazačů (typ preparátů, jeho dávka, doba podání – časový vztah k potravě, lékové interakce)
• non-compliance (vynechání či neužívání vazačů)
• nedostatečně účinná dialýza (zkontrolovat nejen adekvátnost dialýzy, ale i průtok krve cévní spojkou pro dialýzu!)
• akcentovaná kostní resorpce při pokročilé hyperparathyreóze – endogenní zdroj fosforu
• podíl acidózy
• nepřiměřená/nevhodně indikovaná léčba metabolity vitamínu D
• kombinace uvedených mechanismů

Lze shrnout, že v posledních letech se pojetí poruchy fosfokalciového metabolismu při CKD výrazně změnilo. Není tak výlučně zaměřeno na kostní tkáň, ale zkoumá také vztah poruchy k srdečnímu a cévnímu systému. Současně se zpřísnily požadavky na přípustné sérové koncentrace kalcia a fosforu a samotné laboratorní parametry jsou nejen základem pro diagnostickou, ale i pro terapeutickou strategii, byť s vědomím určité nepřesnosti (bilance prvku v organizmu není charakterizována jeho koncentrací v krvi) a zejména malé vypovedi ve vztahu ke struktuře kosti.

Terapeutické postupy

V posledních několika letech se objevily prakticky souběžně či jen v těsném časovém sledu nové farmakologické postupy – nekalciové vazače fosfátů v zažívacím traktu, selektivní aktivátory receptoru pro vitamín D, kalcimimetika. Tyto léky jsou nadále studovány nejen z hlediska cílového parametru (koncentrace fosforu v séru, koncentrace PTH v séru), ale i z hlediska ochrany či rizika pro kardiovaskulární systém a dále též ve vztahu k nemocnosti a úmrtnosti [33,34,35,36,37,30,38,39,40,41,42].

Léky, které jsou nyní k dispozici v prevenci a léčbě sekundární hyperparathyreózy při selhání ledvin resp. ke korekci laboratorních a dalších komponent CKD-MBD, v zásadě působí synergicky a pokrývají většinu patogenetických mechanismů. Jejich správná volba (výběr přípravků, dávkování, kombinovaná léčba) není však vždy snadná. Vyžaduje dobré laboratorní podklady včetně jejich dynamiky v čase a současně i určitou klinickou zkušenost.

Vazače fosfátů v zažívacím traktu

V historii dialyzačního léčení je toto téma spojeno s jedním z největších omylů, byť dobře míněných, avšak ve svých důsledcích označovaných někdy až za tragédii, kterou způsobila toxicita aluminiových vazačů fosfátů v zažívacím traktu. Jejich období, pro něž lze akceptovat označení „epidemiologie, která přišla a odešla“ [13], určitě poznamenalo nejen minulý, ale i současný přístup k této problematice.

Aluminiové vazače byly a jsou velmi účinné. K úpravě fosfatémie dochází záhy. Jsou však i velice toxické, což se bohužel projeví až po mnoha letech, během nichž se aluminium deponuje v kostech, v kostní dřeni a zejména v mozku. Následkem je aluminiová osteopatie; mikrocytární anémie, nezpůsobená deficitem železa a encefalopatie, často fatální. Rozpoznání příčiny aluminiové intoxikace bylo u dialyzovaných pacientů výrazně opožděné za klinickou manifestací a léčba aluminiové intoxikace desferioxaminem byla účinná jen omezeně, neboť trojmocné aluminium má vysokou afinitu ke tkáním a je špatně eliminovatelné i s použitím chelátů.

Postupně byly preparáty na bazi hliníku vystřídané kalciovými vazači (kalcium karbonát v Evropě, kalcium acetát především v USA), a to ze dvou důvodů: prvním byla toxicita alumina, druhým skutečnost, že kromě kalciových v té době žádné jiné vazače nebyly k dispozici. Nebyly však zkoumány v žádné kontrolované studii a stále více je diskutováno, zda jsou skutečně bezpečné [5]. Co je příčinou současné obavy z negativních dopadů kalciových vazačů? Jsou to zejména epidemiologické souvislosti (nápadný vzestup výskytu kalcifikací cév) a dále i analýzy některých vztahů

(mj. např. známá souvislost mezi kumulativní dávkou pře-depsaných kalciových vazačů a cévními komplikacemi) [1]. Sami se přikláníme k tomu, že kalciové vazače nejsou vhodné zejména u rizikových pacientů, ke kterým je nutno v každém případě přiřadit diabetiky [43]. U nemocných s již rozvinutými kalcifikacemi jsou nepochybně lékem volby vazače nekalciové.

V současné době jsou k dispozici dva nekalciové vazače: sevelamer hydrochlorid a lanthanum karbonát. Vývojem procházejí vazače na bázi sloučenin železa, dále i vazače na bázi jiných pryskyřic. Atraktivním řešením by byla farmakologická inhibice intestinálního Na-Pi kontransporteru, toho dosud nejsme schopni. Sevelamer hydrochlorid je nevstřebatelný a účinný vazač fosfátů, souběžně snižuje hladiny lipidů [36]. V kontrolované studii na rozdíl od kalciových vazačů progresi kalcifikačního skóre nezvyšoval [33]. Byla popsána i regrese adynamické osteopatie, respektive. úprava kostního obratu [40].

Účinnost lanthanum karbonátu je rovněž dokumentována [44] a intenzivní studie neukázaly dosud žádná přímá negativa.

Metabolity a analoga vitamínu D

Syntetický kalcitriol je užíván již od 70. let minulého století. V 80. letech zaznamenala rozvoj parenterální aplikace, jejímž cílem bylo pokud možno obejít zažívací trakt a umožnit hlavně účinek kalcitriolu v příštutných tělískách [45]. Na tomto principu byly založeny i intermitentní velké perorální dávky, v současné době již nepoužívané. Použití kalcitriolu přes všechna svá pozitiva nebylo a není bez rizika, a to proto, že v zažívacím traktu souběžně zvyšuje vstřebávání vápníku i fosforu. Dnes je tedy kalcitriol indikován jako léčba doplňující, pokud není přítomno riziko hyperfosfatémie či hyperkalcémie. V ostatních případech se upřednostňují analoga vitamínu D. U nás se užívá parikalciol, registrovaný v Evropě i v USA. V Japonsku je užíván jiný analog, maxacalcitol. Parikalciol působí na příštutná tělíska srovnatelně s kalcitriolem, avšak jeho účinek v zažívacím traktu je přibližně o dvě třetiny nižší [46]. Tím je vysvětleno označení „selektivní“ aktivátoru receptoru pro vitamín D. Aktivace receptoru pro vitamín D má celou řadu dalších biologických účinků a není omezena jen na kostní metabolismus či regulaci příštutných tělísk. Lze například uvést jeho roli imunomodulační [47]. Vysvětlení selektivního

účinku analog ve vztahu ke gastrointestinálnímu traktu je dosud jen částečné. Jsou popisovány jemné odlišnosti v afinitě k receptoru, v pevnosti vazby a poločasu jednotlivých následných dějů. Mimo jiné bylo dokumentováno, že parikalciol na rozdíl od kalcitriolu nezvyšuje v zažívacím traktu zvýšení exprese VDR. Dialyzovaní nemocní mají hladiny kalcitriolu (ale i kalcidiolu) nízké [48,39]. Intravenózní aplikace aktivátorů vitamínu D je v rozsáhlých observačních studiích spojena s lepším přežíváním. V porovnání s kalcitriolem má lepší účinky parikalciol, avšak souběžně jsou ve srovnání s pacienty, kterým nebyl aplikován žádný vitamín D, nálezy lepší při použití kteréhokoliv aktivátoru VDR [38]. Mechanismus tohoto jevu je nyní intenzivně studován. Na rozdíl od dřívějšího názoru, že vitamín D podporuje kalcifikaci, přibývá dokladů o tom, že při vhodně zvoleném dávkování je naopak aktivace VDR ochranným mechanismem [42], a to zejména u selektivních VDR aktivátorů.

Parikalciol se rutinně používá ve formě intravenózní, v nejbližší době bude i u nás k dispozici pro perorální podání [49].

Kalcimimetika

Dosud jediným kalcimimetikem užívaným v klinické praxi je cinacalcet hydrochlorid (v USA Sensipar, v Evropě Mimpara). Působí jako allosterický modulátor receptoru pro kalcium na povrchu buněk příštutných tělísk. Prokazatelně snižuje koncentraci PTH v krvi [35]. Vede též k poklesu kalcémie a fosfatémie. Nejde však o vazač fosforu, působí jiným mechanismem. Kromě úbytku sérové koncentrace PTH se ve skupině téměř 700 dialyzovaných osob při dlouhodobé léčbě cinacalcetem snížil oproti kontrolnímu souboru počet parathyreoidektomií o více než 90 % a počty fraktur klesly přibližně o polovinu. O třetinu méně nemocných muselo být hospitalizováno z kardiovaskulárních příčin a zvýšila se jejich kvalita života (zlepšení pocitu fyzického zdraví, snížení bolesti) [34].

Kombinované postupy

Uvedené skupiny léčiv lze s výhodou kombinovat. U dialyzovaných pacientů významně ovlivňuje bilanci i sérové koncentrace kalcia a fosforu také vlastní dialyzační metoda. Vždy eliminuje fosfor, avšak v různé intenzitě; bilance kalcia je odvislá od koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku.

Tabulka 5

Porovnání vlivu jednotlivých přípravků používaných v terapii poruchy kostního a minerálového metabolismu při CKD na sérové koncentrace kalcia, fosforu, fosfokalciový součin a koncentraci PTH

Látka/lék	fosfatémie	kalcémie	Ca x P součin	iPTH
aktivní vitamín D	↑	↑↑	↑	↓↓
analoga vitamínu D	- ↑	↑	- ↑	↓↓
hliníkové vazače fosforu	↓↓	-	↓↓	↓
kalciové vazače fosforu	↓	↑-↑↑	↓-	↓↓
Sevelamer	↓	→	↓	- ↓
Cinacalcet	- ↓	↓-↓↓	- ↓	↓↓

Kombinovat jednotlivé vazače fosfátů (například kalciové plus nekalciové) je v zásadě možné. Avšak přestože kalciový vazač doplněný nekalciovým je podán v nižší dávce, i zde je predikce vstřebaného množství kalcia velmi obtížná. Tuto kombinaci lze tedy odůvodnit jen z hlediska snížení ceny.

Kombinace nekalciových vazačů není odůvodněná medicínsky ani ekonomicky.

Analoga vitamínu D můžeme kombinovat se všemi vazači fosfátů v zaživacím traktu. Volba vazače opět respektuje představu, zda chceme současně dosáhnout pozitivní kalciové bilance či zda naopak je potřeba cíleně tlumit příštítná tělíska a kalcémii přitom pokud možno nezvyšovat. V tom případě je na místě selektivní aktivátor receptoru pro vitamín D a nekalciový vazač. Dávka vazače se řídí fosfatémií (potřebou vyvázet fosfor z potravy), dávka metabolitu/analogu vitamínu D je dána koncentrací PTH. Samotný vazač koncentraci PTH neovlivní a pokud ano, tak pouze nepřímo – nižší koncentrace fosforu v séru je z hlediska kontroly PTH výhodnější. Naopak, někdy při terapii VDR aktivátory může stoupat vstřebávání fosforu v zaživacím traktu. Tuto vlastnost mají výrazně nižší analoga než metabolity. Je třeba upozornit na fakt, že určité zvýšení vstřebávání kalcia i fosforu může během terapie aktivátory receptoru pro vitamín D nastat při perorálním i parenterálním podávání. Vstřebávání opět významně méně ovlivňují analoga.

Kombinace cinacalcetu a vazačů fosfátů je rovněž možná a často potřebná, ačkoli cinacalcet sám o sobě fosfatémií poněkud snižuje. Pak je možné někdy omezit i dávku vazačů. Protože cinacalcet vede k poklesu kalcémie, uvádí se, že kalciové vazače jsou v kombinaci s cinacalcetem výhodnější než nekalciové. U kalciových vazačů je však vždy třeba zohlednit nejen aktuální koncentraci kalcia, ale též kalciovou bilanci.

Kombinační léčba musí brát v úvahu i jiné než laboratorní ukazatele, a to zejména přítomnost kalcifikací. U pacienta s kalcifikacemi se vyhýbáme kalciovým vazačům a nepoužijeme metabolity vitamínu D, analoga podáváme jen s velkou opatrností. Pro kalcimimetika nejsou kalcifikace kontraindikací, je popsán dokonce příznivý jejich efekt u kalcifylaxe [50].

Kombinace kalcimimetika a aktivátoru receptoru pro vitamín D je nedocenenou terapeutickou variantou. Přitom z hlediska biologie příštítných tělísek se jedná o kombinaci zcela logickou – aktivace receptoru snižuje produkci parathormonu a aktivace receptoru pro kalcium upraví sekreční komponentu činnosti příštítných tělísek [51]. Oba přístupy navíc kontrolují i proliferaci buněk příštítných tělísek.

Tabulka 5 srovnává jednotlivé terapeutické skupiny z hlediska jejich vlivu na sérové koncentrace kalcia, fosforu, PTH a fosfokalciový součin.

Závěr

Při chronickém selhání ledvin nastává komplexní porucha metabolismu kalcia, fosforu a vitamínu D. Zatímco dřívější pohled se soustředil zejména na kostní patologii, novější přístup zohledňuje prokázanou souvislost s kardiovaskulárními komplikacemi, morbiditou a mortalitou. Toto pojetí obsahuje nová definice CKD-MBD.

Fosfor je považován jednoznačně za uremický toxin

a přípustné predialyzační koncentrace nemají překročit 1,78 mmol/l. V prevenci a léčbě hyperfosfatémie se dnes užívají rutinně vazače fosfátů, z hlediska pozitivní kalciové bilance je vhodnější užití vazačů nekalciových.

Aktivace receptoru pro vitamín D je klíčová z hlediska korekce aktivity příštítných tělísek. Selektivní aktivátory (analoga vitamínu D) mají výrazně nižší hyperkalcemizující a hyperfosfatemizující potenciál. Kalcimimetika snižují koncentraci PTH a souběžně i koncentraci fosforu a kalcia v séru.

Kombinované postupy umožňují u pacientů s chronickým selháním ledvin přinejmenším teoreticky dobrou kontrolu fosfokalciového metabolismu a v některých případech byly zjištěny i jejich další přínosy – snížení rizika kalcifikací, snížení morbiditu a mortality.

Prevence a léčba poruchy fosfokalciového metabolismu při selhání ledvin nadále představuje závažnou oblast, které je potřeba věnovat pozornost.

Podpořeno VZ MSM 0021620819.

Literatura

- Guerin AP, London GM, Marchais SJ et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:37–42.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–1740.
- Young EW, Akiba T, Albert JM. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44(suppl 3):34–38.
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
- Moe SM. The case against calcium-based phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:697–703.
- Amann K, Gross ML, London GM et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085–2087.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–2218.
- Tentori F, Blayney M, Albert J et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.020.
- Olgaard K (ed). *Clinical guide to bone and mineral metabolism in CKD*. National Kidney Foundation 2006. ISBN 1-931472-20-3.
- Martin KJ, Gonzales EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:875–885.
- Dusilová Sulková S et al. Renální osteopatie. *Maxdorf Jessenius* 2007. 210 s. ISBN 978-80-7345-119-6.
- Dunea G. Dialysis dementia: an epidemic, that came and went. *ASAIO J* 2001; 41:192–194.
- Silver J, Levi R. Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005(suppl.95):S8–S12.
- Naveh-Many T, Nechama M. Regulation of parathyroid hormone mRNA stability by calcium, phosphate and uremia. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 2007;16: 305–310.
- Rodríguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F253–F264.
- Levin E, Olgaard K. Influence of parathyroid mass on the regulation of PTH secretion. *Kidney Int* 2006;70:S16–S21.
- Souberbielle JC, Bouillon A, Carlier MC et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006;70: 345–350.
- Sotornik I, Bubeníček P, Povýšil C. Nízkoobratová renální osteodystrofie. *Aktuality v nefrologii* 2007;13:95–102.
- Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease – bone and beyond. *NDT Plus* 2008;3:135–147.

21. Lezaic V, Pejanovic S, Kostic S et al. Effects of lowering dialysate calcium concentration on mineral metabolism and parathyroid hormone secretion: a multicentric study. *Therap Apher Dial* 2007;11:121–130.
22. Houillier P, Froissart M, Maruani G et al. What serum calcium can tell us and what it can't. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:29–32.
23. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205–2215.
24. Martin KJ, Goldfarb S. Renal bone disease: disorders of divalent ions, and nephrolithiasis. *NephSAP Nephrology self-assessment programme* 2008;7:304–334.
25. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(Suppl)S300–S304.
26. Ketteler M, Giachelli C. Novel insights into vascular calcification. *Kidney Int* 2006;70:53–59.
27. Goodman WG, London G. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:572–579.
28. Dusilová Sulková S, Kalousová M. Některé nové poznatky o poruše fosfokalciového metabolismu při selhání ledvin. *Postgraduální medicína* 2006;8:124–126.
29. Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber A et al. Estimating phosphate removal in haemodialysis and additional tool to quantify dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1037–1044.
30. Moe SM, Drueke TM. Controversies in bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. A bridge to improving healthcare outcomes and quality of life. Special report. *Am J Kidney Dis* 2004;43:552–557.
31. Bellasi A, Maggi P. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Semin Dial* 2007;20:129–133.
32. Zahálková J. Cévní postižení při minerálové a kostní nemoci u chronického onemocnění ledvin. *Osteol bull* 2008;13:166–171.
33. Chertow GM, Burke CK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
34. Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793–1800.
35. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516–1525.
36. Burke SK, Dillon AM, Hemken DE. Meta-analysis of the effect of sevelamer on phosphorus, calcium, PTH and serum lipids in dialysis patients. *Adv Ren Replac Ther* 2003;19:133–145.
37. Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int* 2004;66(Suppl.90):S25–S32.
38. Teng M, Wolf M, Ofsthun M et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115–1125.
39. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006;69:33–43.
40. Matjes S, Lund RJ, Strebeck F et al. Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:122–130.
41. Andress DL, Coyne DW, Kalantar-Zadeh K, Molitch ME, Zangeneh F, Sprague SM. Management of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Endocr Pract.* 2008;14(1):18–27.
42. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1509–1519.
43. Gallasi A, Spiegel DM, Bellasi A et al. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident hemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3215–3222.
44. D'Haese PC, Spasovali G, Sikole A et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol™) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63 (Suppl.85): S73–S78.
45. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J et al. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest.* 1984;74:2136–2143.
46. Sprague SM, Llach F, Amhahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney International*, Vol. 63(2003),pp. 1483–1490.
47. Sochorová K, Bartůňková J. Vitamin D a imunitní systém – teorie a vlastní zkušenosti. *Interní medicína* 9,2007,1:7–9.
48. Sulková S, Fořtová M, Uhrová J, Zima T. Význam stanovení metabolitů vitamínu D u pacientů se sníženou funkcí ledvin. *Vnitřní lék* 2004;50:510–518.
49. Coyne D, Acharya M, Dui P et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 263–276.
50. Mohammed IA, Sekar V, Abdullah J et al. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic 'cinacalcet'. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:387–389.
51. Drueke TM. Calcimimetics versus vitamin D: what are their relative roles? *Blood Purif* 2004;22:38–43.
52. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl 3): 12–143.

Ultrazvukové vyšetření příštítných tělísek u chronických nemocí ledvin

J. HORÁČEK

II. interní klinika FN v Hradci Králové, Katedra interních oborů, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

SOUHRN

Horáček J.: **Ultrazvukové vyšetření příštítných tělísek u chronických nemocí ledvin**

Ultrazvukové vyšetření je užitečným způsobem zobrazení zvětšených příštítných tělísek, zejména před zamýšlenou operací pro hyperparathyreózu. Při konzervativní léčbě je také vhodné pro posouzení efektu. Spolehlivost výsledků je však značně závislá jak na kvalitách přístroje, tak na zkušenosti sonografisty s vyšetřováním oblasti krku. Současná technika dokáže v obvyklé lokalizaci zpravidla rozlišit formace s největším rozměrem nad 5 mm. Někdy kombinujeme sonografické vyšetření s punkcí tenkou jehlou. U chronických nemocí ledvin dochází vlivem chronické stimulace k hyperplazii tělísek – nejprve difúzní, posléze nodulární. Sonografie pomůže tyto změny charakterizovat a může se stát jedním z vodítek pro rozhodování o způsobu léčby. Správný popis má obsahovat počet a lokalizaci zobrazitelných tělísek, jejich velikost, strukturu a typ vaskularizace.

Klíčová slova: ultrasonografie, příštítná tělíska, chronická onemocnění ledvin

SUMMARY

Horáček J.: **Ultrasonography of the parathyroid glands in chronic kidney disease**

Ultrasound examination is effective for imaging enlarged parathyroid glands, in particular prior to elective surgery for hyperparathyroidism. It is also beneficial for assessing the effect of conservative treatment. However, its reliability is largely dependent on both the equipment quality and the sonographer's experience with the neck region examination. In common sites, the latest technology is usually capable of resolving formations of the largest sizes over 5 mm. Sometimes, ultrasound examination is combined with fine-needle aspiration biopsy. In chronic kidney disease, chronic stimulation leads to parathyroid hyperplasia – first diffuse and later nodular. Ultrasonography helps to characterize the changes and may contribute to making therapeutic decisions. The correct description should comprise the number and location of visible parathyroid glands, their size, structure and type of vascularization.

Keywords: ultrasonography, parathyroid glands, chronic kidney disease

Osteologický bulletin 2008; 13(4):154–157

Adresa: Doc. MUDr. Jiří Horáček, CSc., II. Interní klinika, Fakultní nemocnice, pavilon 23, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, e-mail: horacek@fnhk.cz

Došlo do redakce: 20. 10. 2008

Přijato k tisku: 9. 12. 2008

1. Ultrazvukové vyšetření příštítných tělísek

Ultrazvukové vyšetření představuje užitečný způsob zobrazení zvětšených příštítných tělísek, zejména před zamýšlenou operací pro hyperparathyreózu, kdy chirurgovi upřesní místo zásahu [1]. Senzitivita a specificita sonografie je v různých sestavách velmi variabilní (70–95 %), ale podobná alternativním metodám zobrazení, jako je CT, MRI nebo metody nukleární medicíny: scany s ^{99m}Tc -MIBI (nejužívanější) nebo ^{99m}Tc -tetrofosfinem, popř. subtrakční scany s $^{201}\text{Tl}/^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetátem nebo $^{201}\text{Tl}/^{123}\text{I}$ [1–4]. Předností sonografie proti ostatním metodám je nízká cena vyšetření, nepřítomnost radiační zátěže, dobrá dostupnost a snadná opakovatelnost. Spolehlivost výsledků je však značně závislá jak na kvalitách přístroje, tak na zkušenosti sonografisty s vyšetřováním oblasti krku: štítné žlázy, krčních uzlin a krčních cév. Proto v našich podmínkách provádějí sonografii příštítných tělísek vedle radiologů také endokrinologové [5]. Diagnostická výtěžnost sonografie se může dále zvýšit spojením s punkcí tenkou jehlou a cytologickým a analytickým vyšetřením punktátu.

K vyšetření používáme lineární sondu s vyšší frekvencí 7,5–15 MHz [5–6]. Jen u silnějších jedinců při pátrání po tělísku v retrosternální oblasti nebo u pacientů s větší strumou je vhodná sonda o frekvenci 5 MHz, která lépe zobrazí hlubší struktury. Významný pokrok a vyšší rozlišení přineslo využití Dopplerova efektu („power-Doppler“), který umožňuje posoudit prokrvení zobrazené tkáně. Pacient při vyšetření leží s mírně zakloněnou hlavou (zpravidla s malým polštářkem pod lopatkami).

Současná ultrazvuková technika dokáže v obvyklé lokalizaci příštítných tělísek rozlišit formace s největším rozměrem nad 5 mm (snad v příhodné konstelaci nad 3 mm). Normální příštítná tělíska mají velikost asi 5 x 3 x 1 mm, a jsou proto jen výjimečně zobrazitelná u mladých jedinců sondami s vyšší frekvencí.

Zvětšená příštítná tělíska nacházíme v obvyklých lokalizacích nebo ektopicky. Mohu být solitární nebo vícečetná. Horní tělíska jsou nejčastěji uložena těsně za střední částí příslušných laloků štítné žlázy. Dolní tělíska hledáme nejspíše těsně za nebo těsně pod dolními póly příslušných la-

loků štítnice. Vzhledem k významným přesunům tělísek během vývoje plodu existuje však poměrně značná variabilita uložení tělísek, zejména dolních. Nejčastějšími ektopickými lokalizacemi jsou tak retrotracheální (hluboko v krční oblasti za tracheou nebo posterolaterálně od ní), mediastinální (dolní tělíska v horním předním mediastinu, horní tělíska v horním zadním mediastinu), intrathyroidální (v dolní polovině laloku, obklopené thyroideální tkání) a perikarotická (nesestouplé, obvykle dolní, tělísko výše na krku v těsné blízkosti karotid, často poblíž bifurkace). Může se též vyskytnout nadpočetné páte tělísko, a to až ve 13 % populace.

Tělíska mohou být solitární (zpravidla adenom) nebo vícečetná (obvykle mnohočetná hyperplazie primární nebo sekundární). Zvětšené tělísko se nejčastěji ovalného tvaru, ale může mít tvar fazole nebo jiný. Sonografická struktura je typicky hypoechogenní (s výjimkou lipoadenomů) a obvykle homogenně solidní, může však obsahovat i cystické (anechogenní) komponenty a drobné kalcifikace. Při dopplerovském vyšetření je vaskularizace typicky zvýšená, může být zachycena přívodná arterie a vaskulární oblouk obklopující tělísko. Velikost zvětšených tělísek je velmi variabilní, největší rozměr bývá nejčastěji mezi 8 a 15 mm, může však dosáhnout i hodnot přes 30 mm (obr.).

Chyby v sonografické diagnostice příštítných tělísek se mohou projevit jako falešná pozitivita i jako falešná negativita nálezu. Falešná pozitivita bývá nejčastěji způsobena záměnou zvětšené lymfatické uzliny nebo uzlíku ve štítné žláze za zvětšené tělísko; méně často označí přiměřeně zkušený sonografista za tělísko vinutou cévu, jícen nebo musculus longus coli. Falešnou negativitu může způsobit opačná záměna tělíska za lymfatickou uzlinu nebo thyroideální uzlík a dále nevelké rozměry adenomu, jeho ektopická lokalizace a dislokace tělísek velkou strumou, zejména multinodózní strumou s kalcifikacemi, jejichž akustické stíny činí struktury v hloubce méně přehlednými. Velká multinodózní struma je zřejmě jedna z nejčastějších příčin falešné negativy zejména u primární hyperparathyreózy, protože obě tyto poruchy mají společnou „cílovou skupinu“ – tedy postmenopauzální ženy, u nichž jsou nejčastější.

Lymfatická uzlina může působit diagnostické problémy, je-li lokalizována blízko dolního pólu některého z laloků štítné žlázy – pak se může zaměnit za adenom dolního tělíska a naopak. Také uzlina blízko karotidy se může zaměnit s adenomem perikaroticky uloženého ektopického tělíska. Zvětšené uzliny mají podobný tvar i echogenitu jako tělíska, avšak zpravidla nejsou nápadněji vaskularizované a často v nich zobrazíme echogenní centrální porci odpovídající tuku v hilu – tzv. hilové znamení.

Uzlíky ve štítné žláze jsou v populaci poměrně běžným nálezem, s věkem jich přibývá a jsou častější u žen. Hypoechogenní vaskularizovaný uzlík v dolní polovině laloku je možno zaměnit za zvětšené tělísko uložené ektopicky intrathyroidálně.

Při nejistém nálezů někdy kombinujeme sonografické vyšetření s punkcí tenkou jehlou do podezřelého útvaru. Punktát vyšetřujeme jak cytologicky, tak i analyticky na parathormon a thyreoglobulin. Přítomnost parathormonu ve vzorku potvrdí, že bylo punktováno zvětšené tělísko, zatímco thyreoglobulin je ukazatelem tkáně štítné žlázy. Jsou-li ve vzorku přítomny obě látky ve vysoké koncentraci, jde

rovněž o příštítné tělísko, ale při punkci došlo také k nasátí tkáně štítné žlázy ze sousedství. Punkce je na místě především v případě cysticky degenerovaného tělíska, kdy vyšetření s ^{99m}Tc -MIBI není přínosné a rozhodující je vyšetření parathormonu v punktátu [7].

Obr. 1



Zejména japonská autoři používají punkci tenkou jehlou za sonografické kontroly také k destrukci zvětšeného tělíska 95% etanolem [8], české zkušenosti s účinností a bezpečností této procedury jsou však rozporné.

2. Zvláštnosti ultrazvukového vyšetření přístitých tělísek u chronických nemocí ledvin

Chronická stimulace přístitých tělísek u chronických nemocí ledvin vede k jejich proliferaci, která je provázena zvýšenou sekrecí PTH. Histologicky lze v počátečních fázích tohoto procesu nalézt difuzní hyperplázii, ale postupem času dochází k nodulární přestavbě (nodulární hyperplázii). Tělíska s nodulární hyperplázií mají menší hustotu receptorů pro kalcitriol i pro kalcium a jeví do značné míry autonomní sekreci parathormonu. Jsou proto méně citlivá na konzervativní léčbu a často musejí být odstraněna operací.

Hyperplastická tělíska mohou být zobrazena ultrazvukovým vyšetřením. Pro posouzení závažnosti hyperparathyreózy u nefropatií je vhodné explicitně uvést počet zobrazitelných tělísek, změřit jejich velikost a popsat jejich strukturu a typ vaskularizace. Spolu s dalšími parametry nám to umožní odhadnout, zda se ještě jedná o difuzní nebo již o nodulární hyperplázii.

Proliferace nebývá symetrická; zpočátku můžeme nalézt pouze jedno zvětšené tělísko, ale v průběhu choroby se zpravidla zvětšují i další. Počet ultrazvukem detekovatelných tělísek koreluje se závažností hyperparathyreózy. V jedné studii [9] měli pacienti s mírnou hyperparathyreózou (PTH do 800 pg/ml) nejčastěji (v 65 %) jen 1 zvětšené tělísko, zatímco nemocní s těžkou hyperparathyreózou (PTH nad 800 pg/ml) měli v 80 % alespoň 2 zobrazitelná tělíska. V jiné studii [10] byla již u mírné formy průměrně 2,2 tělíska, ale také zde u závažnější formy byla tělíska četnější (v průměru 3,2).

Velikost můžeme posuzovat podle nejdelšího longitudinálního rozměru největšího zobrazeného tělíska [9,10] nebo výpočtem objemu po změření všech tří rozměrů podle vzorce pro rotační elipsoid $V = \pi/6 * a * b * c$; vzhledem k inherentní chybě měření dává přiměřeně přesný výpočet i zjednodušený vzorec, kde místo $\pi/6$ dosadíme $1/2$. Lze opět použít jen rozměr největšího zobrazeného tělíska nebo sečíst všechna do souhrnné hodnoty [11].

Struktura se posuzuje z hlediska homogenity a vaskularizace, ale přesnost popisu závisí do značné míry na zkušenosti sonografisty a na technickém vybavení. Obecně je také snazší rozeznat nehomogenitu a vnitřní vaskularizaci u větších tělísek, takže menší útvary obvykle imponují jako relativně homogenní s nejistou vnitřní vaskularizací.

Struktura může být hodnocena jako homogenní, více nebo méně nehomogenní, popř. nodulární [9], v klasifikaci však není jednota a někdy se zvlášť uvádějí ještě vnitřní cystické porce nebo kalcifikace [12]. Za minimální požadavek považujeme rozlišení homogenní (difuzní) struktury od nehomogenní/nodulární. Zejména u menších tělísek ani lepší diferenciaci není obvykle možná.

Podobně je tomu s vaskularizací. Ta může být periferní (po povrchu tělíska), vnitřní (uvnitř parenchymu) nebo smíšená (periferní i centrální) a semikvantitativně lze někdy odlišit slabé a silné dopplerovské toky v dané lokalitě [9,13]. Ani zde však není jednotná metodika a někteří navíc posu-

zují event. paranodální vaskularizaci u nodálně přeměněných tělísek [12]. Opět je užitečné stanovit minimální požadavek rozlišení mírné převážně povrchové vaskularizace od výraznějšího prokrvení, které je i přesvědčivě intraparenchymové.

Tyto minimální požadavky na popis zvětšených tělísek jsou užitečné i z praktického hlediska, protože do značné míry korelují s biologickou povahou tělísek a mohou být i vodítkem pro odhad odpovědi na konzervativní léčbu [9,10,11,13]. Přestože velikost tělíska je metodicky nejspolehlivějším sonografickým parametrem a je známo, že tělísko větší než $0,5 \text{ cm}^3$ jeví histologicky zpravidla nodulární hyperplázii [14] a funkčně bývají rezistentní na konzervativní léčbu kalcitriolem [15], nemá tento ukazatel absolutní rozlišovací hodnotu. V dnes již klasické studii Onoda et al. [13] porovnávali sonografický obraz s histologickým ověřením a našli mezi tělísky nad $0,5 \text{ cm}^3$ asi v 75 % nodulární hyperplázii, ale také mezi tělísky do $0,5 \text{ cm}^3$ byla nodulární přestavba v 60 %. Spolehlivějším rozlišovacím znakem se v této sestavě ukázala vaskularizace uvnitř tělísek: tělíska s vnitřní vaskularizací byla nodulární v 84 %, zatímco bez vnitřní vaskularizace jen ve 40 %.

Je zřejmé, že žádný z uvedených ukazatelů samostatně nemá absolutní rozlišující význam a je třeba je hodnotit společně a vzít v úvahu i laboratorní ukazatele (zejm. sérová koncentrace vápníku s biologickou povahou tělísek koreluje). Difuzně hyperplastická tělíska s potenciálně dobrou odpovědí jsou statisticky vzata méně početná (někdy jen 1), menší (do 9–11 mm v nejdelším rozměru), homogenní a jen málo vaskularizovaná (po povrchu). Nodulární přestavba (klonální proliferace) a rezistence na konzervativní léčbu je obvykle spojena se sonografickým obrazem větších (a početnějších) tělísek, s hrubě nehomogenní (až nodulární) strukturou a s nápadnou vnitřní vaskularizací.

Sonografie také umožňuje neinvazivní monitorování případného zmenšení hyperplastických tělísek při konzervativní léčbě [10] nebo po transplantaci ledvin [16]. Difuzně hyperplastická tělíska se při konzervativní léčbě nebo po úspěšné transplantaci zmenšují, zatímco nodulárně hyperplastická tělíska nikoli.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MZO 00179906.

Literatura

- Rückert Y, Gerl H, Rückert RI, Wermke W. Value of colour Doppler in the preoperative localization of parathyroid tumours. Eur J Ultrasound 1996;4:107–114.
- Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi, E, Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. J Nucl Med 1998;39:320–324.
- Kebapci M, Entok E, Kebapci N, Adapinar B. Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium 99m sestamibi scintigraphy. J Endocrinol Invest 2004;27:24–30.
- Alexandrides TK, Kouloumbi K, Vagenakis AG, Yarmenitis S, Spyridonidis T, Vassilakos P, Apostopoulos D. The value of scintigraphy in the preoperative localization of parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant thyroid disease. Hormones (Athens) 2006;5:42–51.
- Horáček J. Sonografie přístitých tělísek. In: Dusilová Sulková S, ed: Renální osteopatie. Praha, Maxdorf, 2007:79–82.
- Huppert BJ, Reading CC. The parathyroid glands. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, eds: Diagnostic ultrasound (3rd Ed.). St. Louis, Elsevier Mosby, 2005:771–794.

7. Nozeran S, Duquenne M, Guyetant S, Rodien P, Rohmer V, Ronceray J, Saint-André JP, Bigorgne JC. Diagnosis of parathyroid cysts: value of parathyroid hormone level in puncture fluid. *Presse Med* 2000;29:939–41.
8. Fukugawa M, Kitaoka M, Tominaga Y, Akizawa T, Kurokawa K. Selective percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) of the parathyroid in chronic dialysis patients – the Japanese strategy. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2574–2577.
9. Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A, Maresca G, Di Stasio E, Spada PL, Romitelli F, Luciani G, Castagneto M. Ultrasound patterns of parathyroid glands in chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 2008;28:589–597.
10. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Chou H, Nagasue K, Maekawa K, Izumotani K, Yamakawa T, Imanishi Y, Shoji T, Inaba M, Nishizawa Y. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2613–2621.
11. Taniguchi M, Tokumoto M, Tsuruya K, Hirakata H, Iida M. Intravenous calcitriol therapy in an early stage prevents parathyroid gland growth. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3662–3669.
12. Pavlovic D, Tomic Brzac H. Ultrasonographic evaluation of parathyroid hyperplasia in dialysis patients. *The Scientific World Journal* 2006;6:1599–1608.
13. Onoda N, Kurihara S, Sakurai Y, Owada K, Osono E, Adachi H, Suga M, Yone-shima H. Evaluation of blood supply of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism compared to histopathology. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18, Suppl 3:iii34–iii37.
14. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histopathology, pathology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997;13:78–86.
15. Fukugawa M, Kitaoka M, Yi H. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron* 1994;68:221–228.
16. Taniguchi M, Tokumoto M, Matsuo D, Motoyama K, Sugitani A, Kuroki S, Yout-sueda H, Tsuruya K, Hirakata H, Iida M. Persistent hyperparathyroidism in renal allograft recipients: Vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, and apoptosis. *Kidney Int* 2006;70:363–370.

Kalcifylaxe: vzácná, ale závažná komplikace chronického selhání ledvin

M. VÁLEK

Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze,
II. interní klinika, IV. interní klinika a Interní oddělení Strahov

SOUHRN

Válek M.: **Kalcifylaxe: vzácná, ale závažná komplikace chronického selhání ledvin**

Kalcifylaxe je vzácná, ale závažná komplikace, která provází chronická onemocnění ledvin. Následkem kalcifikace medie a proliferace intimy drobných arterií dochází k rozvoji obtížně se hojících nekrotizací kůže a podkoží. Nejčastější příčinou úmrtí pacientů je sepsis. Etiologie kalcifylaxe je nejasná, je popisována řada rizikových faktorů – nejvýznamnější je alterovaný kalcio-fosfátový metabolismus. Článek shrnuje známé údaje o patogenezi, klinickém průběhu, rizikových faktorech i nových možnostech léčby onemocnění.

Klíčová slova: kalcifylaxe, chronické selhání ledvin, dialýza, kalcio-fosfátový metabolismus

SUMMARY

Válek M.: **Calciphylaxis: a rare but serious complication of chronic renal failure**

Calciphylaxis is a rare but serious complication accompanying chronic renal disease. Calcification of the tunica media and proliferation of the tunica intima of small arteries result in the development of difficult-to-heal necrosis of the skin and subcutaneous tissue. Such patients most commonly die of sepsis. The aetiology of calciphylaxis is unknown; however, numerous risk factors have been described, with impaired calcium-phosphate metabolism being the most important one. The article summarizes what is known about pathogenesis, clinical course, risk factors and new options for treating the disease.

Keywords: calciphylaxis, chronic renal failure, dialysis, calcium-phosphate metabolism

Osteologický bulletin 2008;13(4):158–164

Adresa: MUDr. Martin Válek, II. interní klinika 1. LF UK a VFN, U nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: m.valek@seznam.cz

Došlo do redakce: 6. 10. 2008

Přijato k tisku: 1. 12. 2008

Úvod

Termín kalcifylaxe se objevuje poprvé v roce 1962, kdy jej použil Hans Selye. Popsal jím tkáňové kalcifikace, které vznikly v experimentu na zvířeti. V prvním kroku podal senzibilizující látku (parathormon, vitamín D nebo vysoké dávky kalcia a fosforu), která způsobila hyperkalcémii. Ve druhém kroku aplikoval podkožně nebo systémově látku označovanou jako „challenger“ (sůl železa, vaječný albumin, polymyxin, glukokortikoidy), která spustila vznik tkáňových kalcifikací, často s nekrotizacemi [1].

Na přelomu 60. a 70. let minulého století byly poprvé zaznamenány případy kalcifikací cév provázených tkáňovými nekrotizacemi u pacientů s chronickým selháním ledvin. Vžil se pro ně termín kalcifylaxe [2]. Kalcifylaxe postihuje především pacienty s chronickým selháním ledvin léčené hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou [3–4]. Méně často se vyskytuje u nemocných po transplantaci ledviny [5–6] a v předdialyzačním období [7]. Může postihovat i pediatrické pacienty s chronickým onemocněním ledvin [8]. Byly popsány i kazuistiky, kdy se kalcifylaxe objevila u pacientů bez onemocnění ledvin, např. u primární hyperparatyreózy, nádorů nebo cirhózy jater podmíněné alkoholem [9].

Kalcifylaxe byla v minulosti považována za onemocnění extrémně vzácné. Incidence stoupla po rozšíření podávání kalciových vazáčů fosforu (viz níže) a v současnosti postihuje 1–4 % chronicky dialyzovaných pacientů [3, 10–11]. Přes zvýšený zájem o tuto chorobu, práce, které se danou problematikou zabývají, popisují jen malé soubory nemocných. Často se jedná o kazuistická sdělení. Randomizovaná kontrolovaná studie zatím chybí a je nepravděpodobné, že by se ji v budoucnu podařilo uskutečnit. Díky těmto skutečnostem jsou naše znalosti o patogenezi, rizikových faktorech i léčbě založeny jen na nepříliš „silných“ studiích.

Patogeneze

Kalcifylaxe postihuje především drobné arterie a arterioly, v menší míře také venuly a kapiláry. Průměr postižených cév se pohybuje mezi 30 až 600 µm, průměrně 100 µm [12]. Charakteristická je kalcifikace medie arterioli spojená s proliferací intimy a zúžením lumen cév. Tyto změny jsou označovány jako primární léze.

Na rozdíl od výše popsaných změn Selye ve svém pozorování nezaznamenal kalcifikace medie arterioli spojenou s proliferací intimy. Termín kalcifylaxe tedy není u one-

mocnění provázející chronické selhání ledvin používán zcela přesně. Řada autorů proto navrhuje různé alternativní názvy – např. calcific uremic arteriopathy, uremic artery disease, uremic artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia [13–14]. Název kalcifylaxe je však přes historicky vzniklou nepřesnost označením nejpoužívanějším.

Primární léze však sama o sobě nevede ke vzniku nekrotizace. Až po latentním stadiu, jehož délka není známá (patrně může trvat až roky), ve spojitosti s dalšími faktory, dochází k horšímu prokrvení tkáně a ke vzniku nekrotizace především kůže a podkoží – tzv. sekundární léze. Kožní změny začínají jako červeno-fialové, bolestivé a často symetrické skvrny, které přecházejí v ostře ohraničené nehojící se ulcerace. Posledním stadiem jsou nekrotizace a gangréna. Progrese kožních změn může být velmi rychlá. Defekty se velmi špatně hojí a jsou častým zdrojem infekce a následné sepse – nejčastější příčiny smrti pacientů s kalcifylaxí. Přestože se ischemické změny při kalcifylaxi objevují především na kůži a v podkoží, bylo ve vzácných případech popsáno i postižení vnitřních orgánů – plic, pankreatu, střev nebo myokardu.

Podle lokalizace defektů se kalcifylaxe dělí na proximální a distální. Proximální typ postihuje ramena, trup, hýždě a stehna. Pokud léze postihují předloktí, lýtka, ruce, nohy, prsty či genitálie, hovoříme o typu distálního.

Kalcifylaxe je onemocnění s velmi špatnou prognózou. Letalita dosahuje 60–90 % [7, 15–16]. Distální forma má prognózu lepší než forma proximální.

Rizikové faktory

Alterace kalcio-fosfátového metabolismu

Za hlavní rizikový faktor kalcifylaxe se stále považuje těžká sekundární hyperparatyreóza a alterovaný kalcio-fosfátový metabolismus.

Porucha metabolismu kalcia a fosforu vede ke vzniku depozit kalcia v cévách. Mechanismus vedoucí ke kalcifikaci medie je zřejmě multifaktoriální. V posledních letech je v této souvislosti diskutován vliv deficitu cirkulujících inhibitorů kalcifikace (např. fetuinu A) [17–18]. Pro kalcifylaxi je typické, že kalcifikace medie je provázena proliferací intimy. Proč k ní dochází, není zřejmé, ale některé teorie obviňují vznik zánětlivé reakce způsobené kalciovými depozity – krystaly hydroxyapatitu.

Za samostatné rizikové faktory je považováno i podávání kalciových vazačů fosfátů ve velkých dávkách a používání preparátů vitamínu D.

Po zjištění, že vazače fosforu na bázi alumina jsou toxické, bylo jejich použití nahrazeno podáváním vazačů na bázi kalcia. Zvýšený přísun kalcia do organismu je popisován jako významný rizikový faktor vzniku kalcifylaxe.

Současné experimentální práce ukazují, že podávání vitamínu D vede k supresi inhibitorů kalcifikace buněk hladké svaloviny cévní stěny a zároveň ke zvýšení koncentrace alkalické fosfatázy jako stimulantu kalcifikace cévní stěny. Jiné práce popisují, že rizika kalcifikací jsou důsledkem zvýšených koncentrací kalcia a fosforu při podávání vitamínu D, nikoliv způsobeny vitamínem D samotným [18].

V průběhu 90. let 20. století však byla popsána řada případů kalcifylaxe bez alterace parathormonu (PTH), Ca a P.

Tato onemocnění se vyskytují především jako proximální forma a jsou spojena s tzv. novými rizikovými faktory, především obezitou, malnutricí a ženským pohlavím.

Obezita

Zvýšený body mass index (BMI) je u kalcifylaxe zmiňován mnoha autory a je spojován především s proximálním typem kalcifylaxe (často s normální hodnotou PTH, Ca a P) a gynoïdním typem obezity [19]. Průměrný BMI přesahuje 30 kg/m² a je signifikantně vyšší oproti ostatním pacientům s chronickým selháním ledvin. Zmnožení tukové hmoty vede ke zhoršenému prokrvení, a tedy snazšímu rozvoji nekrotizace, pokud jsou přítomny cévní změny typické pro kalcifylaxi.

Malnutrice

Korelace mezi výskytem kalcifylaxe a sníženou koncentrací sérového albuminu v době před rozvojem onemocnění je velmi silná [15]. Hypoalbuminémie provází malnutrici, systémový zánět a těžké infekce. Přesný mechanismus, proč hypoalbuminémie vede k vyššímu výskytu kalcifylaxe, není jasný, ale je známa korelace hypoalbuminémie s dalšími cévními chorobami, především aterosklerózou. Nově je zkoumána souvislost malnutrice, zánětu a snížení koncentrací cirkulujících inhibitorů kalcifikace.

Trombofilní stavy

Častým (avšak nikoliv nezbytným) nálezem při biopsii jsou tromby v lumen arteriol. Některé práce popisují vyšší výskyt deficitu antikoagulačních proteinů C a S u pacientů s kalcifylaxí a spojují výskyt kalcifylaxe s prokoagulačními stavy [20–21]. Tento rizikový faktor není však všeobecně přijímán – oponenti teorie mají za to, že tromby vznikají jako přímý důsledek sníženého průtoku krve.

Warfarin

Dalším rizikovým faktorem je warfarin, jehož užívání se objevuje u pacientů s kalcifylaxí častěji než u kontrol [9]. Warfarin snižuje koncentraci proteinů C a S. Experimentální modely také ukazují, že užívání warfarinu vede ke vzniku kalcifikací srdečních chlopní a arteriol zřejmě mechanismem inhibice buněk hladké svaloviny cév. Možná je i interference s proteinem GLA, který inhibuje kalcifikace a jehož funkce je závislá na vitamínu K [17].

Warfarin tedy může působit přímo na vznik kalcifikací v cévách. Je ale také možné, že warfarin byl nasazen pacientům s kalcifylaxí z jiné příčiny a pouze ukazuje na nemocné s preexistujícím prokoagulačním stavem.

Mezi další uváděné rizikové faktory patří anamnéza aplikace podkožních injekcí způsobující lokální mikrotraumata, diabetes mellitus a ženské pohlaví.

Diagnostika

K vyslovení podezření na kalcifylaxi vede typický klinický obraz u pacienta s chronickým selháním ledvin na pozadí abnormální biochemie a přítomnosti rizikových faktorů.

Onemocnění začíná objevením fialovo-červených skvrn, které vypadají jako hematomy. Na rozdíl od nich jsou však bolestivé spontánně a palpacně je možné hmatat induraci v podkoží. Skvrny mohou být bilaterální a symetrické.

Skvrny velmi rychle přecházejí v ulcerace, které se rozšiřují a často navzájem splývají.

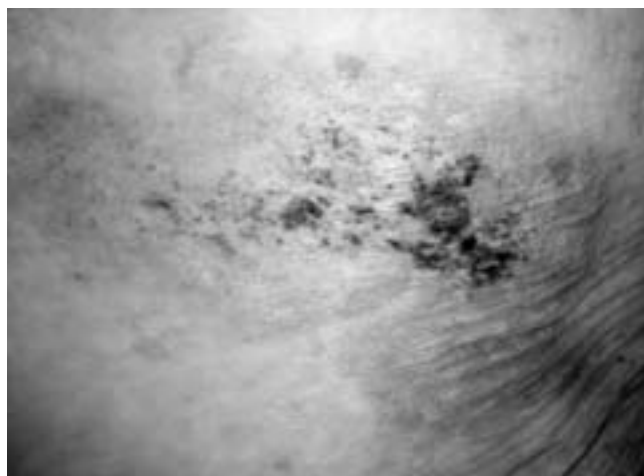
K laboratorním odchylkám patří především hyperfosfatémie, zvýšený kalcio-fosfátový produkt, zvýšená koncentrace sérového PTH. Koncentrace sérového kalcia může být normální nebo středně zvýšená. Albumin bývá nižší. Kalcifylaxe však rozhodně není vyloučena ani v případě normálních laboratorních hodnot.

Rentgenologické vyšetření je pro diagnózu kalcifylaxe málo přínosné, protože kalcifikace cév i extraoseální kalcifikace bez tkáňových nekrotů jsou častým průvodním jevem sekundární hyperparatyreózy doprovázející chronické selhání ledvin.

Typický průběh onemocnění (pokud je na ně pomýšleno!) by neměl činit diagnostické obtíže a diagnózu je možno stanovit z klinického průběhu. Při pochybnostech diagnózu může potvrdit histologické vyšetření biopsie kůže. Její

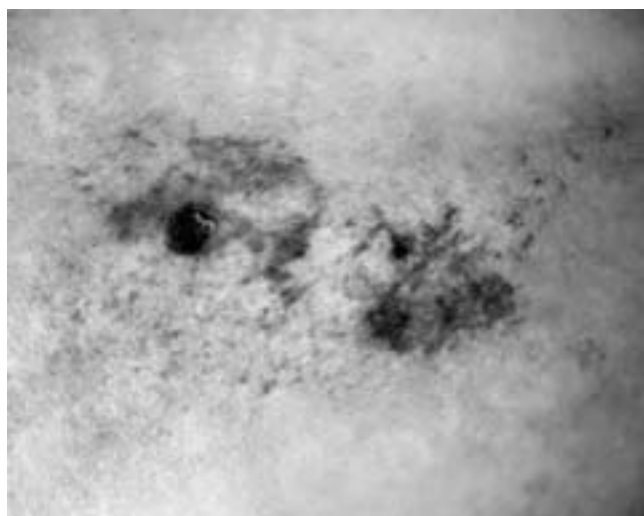
Obr. 1

Fotografie zachycuje počáteční stadium kalcifylaxe. Přítomny jsou zatím jen červeno-fialové skvrny.



Obr. 2

V další fázi vývoje choroby se tvoří první drobné ulcerace



správné zhodnocení však vyžaduje patologa znalého problematiky. Typickými změnami jsou silná kalcifikace medie malých až středních arterií/arteriol spojená s proliferací intimy. Depozita kalcia mohou postihovat celý obvod cévy, nebo jsou jen segmentální. Cévní lumen může být i trombotizováno. Rizikem kožní biopsie je vznik špatně se hojícího defektu. Proto je její provedení sporné.

Neinvazivní alternativou ke kožní biopsii je třífázová scintigrafie skeletu za použití techneciem značeného methylenidifosfonátu ($^{99m}\text{Tc-MDP}$). Vyšetření ukáže především silnou patologickou akumulaci radiofarmaka v plicích. Akumulace v měkkých tkáních v místech ulcerací je většinou také přítomna, ale není nezbytnou podmínkou pro pozitivní vyhodnocení scintigrafie [22].

Diferenciální diagnostika

Pouze 1 % gangrén prstů u pacientů s chronickým selháním ledvin je způsobeno kalcifylaxí. Nejvýznamnějším diferenciálně diagnostickým problémem je tedy rozlišení distálního typu kalcifylaxe od jiných příčin nekrotů, hlavně od „prosté“ ischemické choroby končetin.

Je také třeba rozlišovat mezi kalcifylaxí a mediokalcinózou. Mediokalcinóza se objevuje až u 20 % pacientů s chronickým selháním ledvin. Postihuje však spíše tepny většího kalibru a není spojená s kožními nekrotami. Je dobře diagnostikovatelná prostým RTG snímkem.

Léčba

Cílem celkové terapie je rychlá normalizace kalcio-fosfátového metabolismu, především snížení kalcio-fosfátového součinu.

Parathyreoidektomie

Do nedávné doby byla parathyreoidektomie jediným opatřením, u kterého je prokázáno, že vede ke zlepšení prognózy pacientů [23–24]. Benefit z parathyreoidektomie mají především pacienti s vysokými koncentracemi PTH. Efekt u pacientů s málo zvýšeným či normálním PTH se zdá být malý.

Pro pacienty s nízkými hodnotami PTH se zdá být vhodné využít některou z nových metod léčby:

Thiosulfát sodný

Thiosulfát sodný má tradiční využití jako antidotum při otravách těžkými kovy a jako profylaxe nefrotoxicity vyvolané cisplatinou. Používal se rovněž při léčbě kalciových močových konkrementů. Nově se objevuje řada prací, které udávají vyléčení kalcifylaxe po podávání thiosulfátu sodného po dobu několika týdnů až měsíců, většinou v dávce 25 mg i.v. 3x týdně po dialýze [25–26]. Předpokládá se, že thiosulfát působí jako chelát, který vyvazuje kalcium a vzniklá molekula thiosulfátu vápenatého je velmi dobře odstraňována dialýzou. Druhým možným mechanismem účinku je antioxidační aktivita thiosulfátu.

Bisfosfonáty

Další skupinou léků, která našla nové uplatnění v léčbě kalcifylaxe, jsou bisfosfonáty [26–27]. V literatuře je popsáno použití pamidronatu, etidronatu a ibadronatu. Práce

uvádějí zlepšení defektů po jejich podávání. Bisfosfonáty zřejmě inhibují zánět a po navázání na buňky hladké svaloviny zpomalují jejich další kalcifikaci.

Cinacalcet

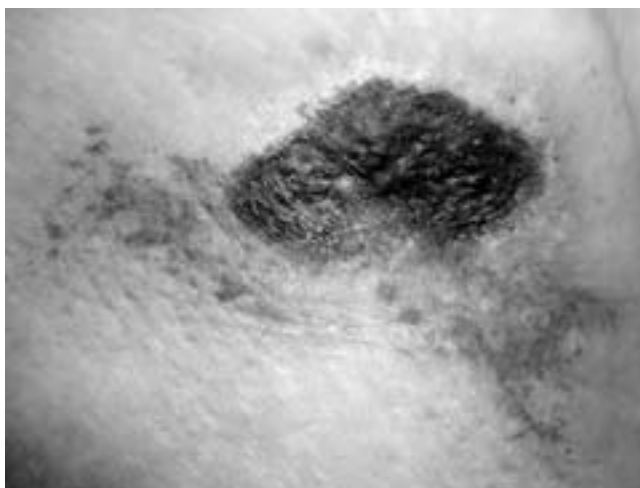
Cinacalcet je nový lék patřící mezi kalcimimetika, který se využívá u těžko zvladatelné sekundární hyperparatyreózy u nemocných s chronickým selháním ledvin. Cinacalcet snižuje koncentraci parathormonu a sérové koncentrace kalcia a fosforu. Díky těmto účinkům našel uplatnění i u pacientů s kalcifylaxí [26].

Uvedené léky je možno použít samostatně nebo v kombinacích. Doporučení pro kombinace se objevují různá a zatím není zřejmé, která kombináční léčba pacientům přinese největší efekt.

Výsledky nových farmakologických způsobů léčby se zatím zdají být optimistické a je možné, že v budoucnosti již

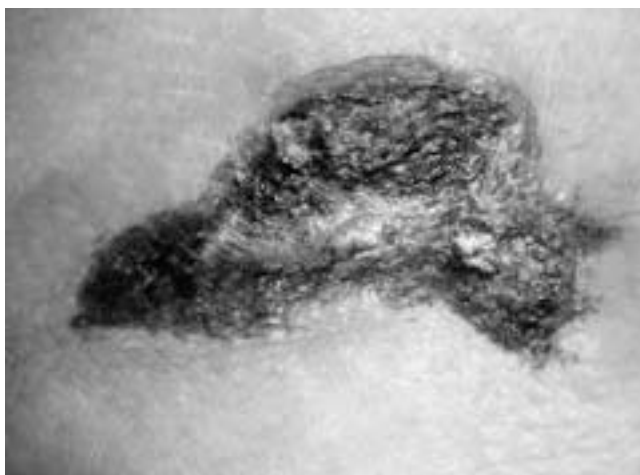
Obr. 3

Ulcerace se postupně zvětšují a jejich progrese může být velmi rychlá (mnohdy řádově ve dnech)



Obr. 4

Defekty většinou zasáhnou celou oblast, která byla původně postižena jen barevnými změnami (viz obr. 1)



kalcifylaxe nebude spojována s velmi špatnou prognózou. Bude samozřejmě ještě třeba dalších prací, které potvrdí či vyvrátí naděje vkládané do nových způsobů léčby.

Terapie kalcifylaxe by měla být komplexní a neměla by se omezit jen na výše omezené postupy.

Neexistují práce, které by potvrzovaly efekt intenzivnějšího dialyzačního režimu či použití high-flux membrán [17]. Neadekvátní dialýza je však jednou z příčin akcelerace sekundární hyperparatyreózy (zvláště díky nedostatečnému odstraňování fosfátů), a proto by měli být pacienti s kalcifylaxí kvalitně dialyzováni. Vhodné se jeví i použití dialyzačního roztoku s nižším obsahem kalcia. Samozřejmě je nutné z medikace odstranit preparáty obsahující kalcium. Především se jedná o kalciové vazáče fosfátů, které je třeba nahradit vazáči nekalciovými, jako je sevalamer hydrochlorid nebo lanthan karbonát.

Vzhledem k tomu, že trombózy a trombofilní stavy často provázejí kalcifylaxi, je vhodná antikoagulační léčba nízkomolekulárním heparinem (warfarin jako jeden z rizikových faktorů je nevhodný). Aplikace podkožních injekcí je však také považována za rizikový faktor. Injekce je možno aplikovat do míst, kde se defekty vyskytují nejméně často – například do paží. Některé práce doporučují hyperbarickou oxygenoterapii.

Intenzivní lokální léčba je nezbytnou součástí komplexní péče o pacienty s kalcifylaxí. Bez správného vedení lokální léčby a prevence infekce defektů není možné předpokládat úspěch jakékoliv celkové terapie. V poslední době se jako velmi nadějně jeví metody vlhkého hojení ran. V pokročilejších stadiích, kdy již dochází k významnému zvýšení markerů zánětu, je nutno podávat antibiotika.

Prevence

Prevence vzniku kalcifylaxe je shodná s postupy používanými při prevence poruch kalcio-fosfátového metabolismu, zejména akcentované hyperparatyreózy spojené s vysokými koncentracemi fosforu i kalcia. Důležitým faktorem je dlouhodobě adekvátní dialyzační dávka.

Prognóza

Kalcifylaxe stále zůstává záhadným onemocněním. Rizikové faktory, které jsou s ní spojovány, se vyskytují u pacientů s chronickým selháním ledvin velmi často. Přesto u naprosté většiny z nich k rozvoji tohoto onemocnění nevedou. Příčinu, která kauzálně vede ke vzniku kalcifylaxe, se dosud nepodařilo odhalit. Díky novým léčebným postupům ale snad kalcifylaxe v budoucnu přestane být postrachem dialyzovaných nemocných.

Literatura:

1. Selye H. Calciphylaxis. University of Chicago Press, Chicago, 1962.
2. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA, Lee DB, Parsa KR, Sellers A, Suki WN, Massry SG. Calciphylaxis in man: a syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. Arch Intern Med 1976; 136:1273–1280.
3. Fine A, Zacharias JM. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. Kidney Int 2002;61:2210–2217.
4. Herout V, Ryska A, Pohnětalová D, Nožička Z, Fixa P, Hájková B. Kalcifylaxe u dlouhodobě dialyzované nemocné. Vnitř Lék 1997;43:448–453.
5. Brewster UC, Perazella MA. Calcific uremic arteriopathy in transplanted kidney. Am J Med Sci 2005;329:102–103.

6. Venbelleghem H, Terryn W, van Leuven L, van Caesbroeck, Demetter P, Lameire N. A dramatic case of calciphylaxis 20 years after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:3183–3185.
7. Fine A, Fleming S, Leslie W. Calciphylaxis presenting with calf pain and plaques in four continous ambulatory peritoneal dialysis patients and in one predialysis patient. *Am J Kidney Dis* 1995;25:498–502.
8. Imam AA, Mattoo TK, Kapur G, Bloom DA, Valentini RP. Calciphylaxis in pediatric end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1776.
9. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1139–1143.
10. Levin A, Mehta RL, Goldstein MB. Mathematical formulation to help identify the patient at risk of ischemic tissue necrosis – a potentially risk of chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1993; 13:448–453.
11. Angelis M, Wong L, Myers S, Wong L. Calciphylaxis in patients on haemodialysis: a prevalent study. *Surgery* 1997;122:1083.
12. Llach F. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 1998 Sep;32(3): 514–8.
13. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, Disney APS. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 1998 Sep;32: 384–91.
14. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Burg G. Calciphylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa* 1998 Aug;27:137–43.
15. Mazhar AR, Johnson RJ, Fillem D, Stivelman JC et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kid Int* 2001;60:324–332.
16. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:384–391.
17. Rogers NM, Teubner DJO Coates TH. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial* 2007;20:150–157.
18. Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor κ -B. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:458–471.
19. Wenig RH, Sewell LD, Davis MD et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *Am J Acad Dermatol* 2007;56:569–579.
20. Rostaing L, el Feki S, Delisle MB. Calciphylaxis in chronic hemodialysis patients with protein S deficiency. *Am J Nephrol* 1995;15:524–527.
21. Mehta RL, Scott G, Sloan JA, Francis CW. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* 1990;88:252–257.
22. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002;61:2210–2217.
23. Hafner J, Keusch G, Wahl C et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:954–962.
24. Girotto JA, Harmon JW, Retner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001;130:645–651.
25. Hayden MR, Goldsmith D, Sowers JR, Khanna R. Calciphylaxis: calcific uremic arteriopathy and the emerging role of sodium thiosulfate. *Int Urol Nephrol* 2008;40:443–451.
26. Raymond CB, Wazny LD. Sodium thiosulfate, bisphosphonates, and cinacalcet for treatment of calciphylaxis. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1419–1429.
27. Monney P, Nguzen QV, Perroud H, Descobes E. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2130–2132.

Cévní postižení při minerálové a kostní nemoci u chronického onemocnění ledvin

J. ZAHÁLKOVÁ

III. interní klinika FNOL a LF UP, Olomouc

SOUHRN

Zahálková J.: **Cévní postižení při minerálové a kostní nemoci u chronického onemocnění ledvin**

K postižení kardiovaskulárního (KV) aparátu dochází při poruše fosfokalciového metabolismu pravidelně díky společné patofyziologické podstatě kostních a cévních změn. Dominantním projevem je zvýšená tvorba ektopických KV kalcifikací. Jejich rozsah výrazně zhoršuje KV morbiditu a velmi těsně koreluje s úmrtností pacientů. Cévní systém a další měkké tkáně se stávají náhradním rezervoárem pro ukládání kalcia a fosfátů, protože skelet není schopen díky porušené remodelaci vyrovnávat změny v celkové tělesné bilanci minerálů. Buňky hladké cévní svaloviny, aktivně se účastní kalcifikačního procesu, podstupují osteochondrální transformaci, exprimují osteogenní proteiny a tvoří mineralizovanou matrix v závislosti na velikosti současného deficitu systémových a lokálních inhibitorů kalcifikace. Anatomická a cévní lokalizace minerálních depozit určuje typ arteriopatie (arterioskleróza a ateroskleróza) a výsledný klinický obraz. Multifunkční charakter některých protikalcifikačních proteinů (např. fetuin A vznikající jako negativní reaktant akutní fáze) osvětluje aktivní účast cévních kalcifikací v procesu aterosklerózy prostřednictvím chronického zánětu.

Klíčová slova: minerálová a kostní nemoc, chronické onemocnění ledvin, osteochondrální transformace a mineralizace buněk hladké cévní svaloviny, inhibitory kalcifikace, chronický zánět, ateroskleróza

SUMMARY

Zahálková J.: **Vascular involvement in chronic kidney disease – mineral and bone disorder**

Cardiovascular (CV) involvement regularly develops in impaired calcium and phosphorus metabolism due to a common pathophysiological basis of bone and vascular changes. The predominant manifestation is increased formation of ectopic CV calcifications. Their extent significantly increases CV morbidity and is closely correlated with patient mortality. The vascular system and other soft tissues become an alternative reservoir for calcium and phosphate storage in a situation when, due to impaired remodelling, the skeleton is unable to compensate for changes in the overall mineral balance. Vascular smooth muscle cells, actively participating in the calcification process, undergo osteochondral transformation, express osteogenic proteins and form a mineralized matrix, based on the size of the current deficit of systemic and local inhibitors of calcification. The anatomical and vascular localization of mineral deposits determines the type of arteriopathy (arteriosclerosis and atherosclerosis) and the resulting clinical picture. The multifunctional character of some anti-calcification proteins (such as fetuin A also formed as a negative acute phase reactant) explains the role of chronic inflammation in formation of calcifications and atherosclerosis.

Keywords: mineral and bone disorder, chronic kidney disease, vascular smooth muscle cell osteochondral transformation and mineralization, calcification inhibitors, chronic inflammation, atherosclerosis

Osteologický bulletin 2008;13(4):166–171

Adresa: MUDr. Jana Zahálková, PhD., III. interní klinika, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: jana.zahalkova@fnol.cz

Došlo do redakce: 30. 9. 2008

Přijato k tisku: 9. 12. 2008

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CHOL) je spojeno s vysokou kardiovaskulární úmrtností mnohonásobně převyšující mortalitu populace bez renálního postižení, kterou nelze vysvětlit pouhou přítomností klasických komorbidit a rizikových faktorů. Při rozvoji kardiovaskulárních komplikací (KVK) se naopak hlavní měrou uplatňují faktory specifické, související s progredující renální nedostatečností, uremickým prostředím a poskytovanou náhradou funkce ledvin. Porucha fosfokalciového metabolismu se při vzniku onemocnění srdce a cév rovněž účastní. Komplexnost současného pohledu na problematiku vyjadřuje nedávno zavedený pojem minerálová a kostní nemoc při chronickém onemocnění ledvin, chronic kidney disease-mineral bone

disorder (CKD-MBD), který definuje tuto systémovou poruchu jako kombinaci laboratorně vyjádřených změn metabolismu kalcia, fosfátů, parathormonu a vitamínu D, porušené remodelace, mineralizace a objemu kostní hmoty patrné při histomorfometrickém vyšetření a nálezů extraoseálních kalcifikací při použití zobrazovacích technik [1]. Rozsah a závažnost ektopických kalcifikací měkkých tkání, především tepen a srdečních chlopní ovlivňuje funkční vlastnosti kardiovaskulárního aparátu a koreluje velmi těsně s úmrtností nefrologických pacientů [2]. Asociace s nepříznivou prognózou byla v observačních studiích zaznamenána rovněž při protrahované hyperfosfatémii, hyperkalcémii, významně zvýšené či naopak nízké koncentraci parathormonu nebo při deficitu 25OH vitamínu D [3,4,5].

Měkké tkáně jako náhradní rezervoár pro udržení fosfátové a kalciové rovnováhy v těle

Extraoseální kalcifikace nevznikají při CHOL jako výsledek prosté precipitace kalcia a fosfátů v případě jejich zvýšených sérových koncentrací, zvýšeného kalciofosfátového součinu a nadměrné saturace extracelulární tekutiny, ale jsou projevem nevyrovnaného vztahu mezi celkovou tělesnou bilancí minerálů a funkcí skeletu jako rezervoáru působícího v rámci homeostatických mechanismů, které mají sloužit k udržení fyziologické distribuce vápníku a fosfátů v těle.

Při klesající funkci ledvin se mění účinek hormonů a látek účastnících se řízení systémové a lokální regulace kostní remodelace, která je současně ovlivňována průvodními komorbiditami, věkem, pohlavím pacientů a účinkem medikamentózní a dialyzační léčby. Jako výsledek působení těchto složitých a často protichůdných dějů vzniká struktura kosti odrážející rychlost kostního obratu a ukazující na aktuální poměr mezi její novotvorbou a odbouráváním. Jak obě krajní formy, renální osteopatie (RO) i adynamická osteopatie (AO), tak i všechny kombinace těchto změn vykazují nedostatečnou schopnost kosti vyrovnávat změny tělesné bilance minerálů. V případě RO, kde převažuje osteorezorpce nad novotvorbou a následně vzniká osteopenie a skleróza, se při současném vysokém kostním obratu nestačí rychle uvolňované fosfáty a kalcium zabudovávat zpět do kosti. Při nízkooobratové AO, s rezorpcí lehce převyšující osteoformaci, chybí schopnost kosti ukládat minerální látky do kostní matrix. Zmenšuje se tak velikost poolu fosfátů a rychle směnitelného kalcia v těle [6,7,8].

Homeostázu obou minerálů ovlivňuje dále množství fosfátů a kalcia obsaženého v dietním příjmu, resp. při současné léčbě kalciovými fosfátovými vazáči, absorpce kalcia a fosfátů v zažívacím traktu, intradialyzační kinetika obou minerálů a současná léčba sekundární hyperparatyreózy. Výsledkem bývá pozitivní celková bilance fosfátů a následná hyperfosfatémie. Současně může docházet k přetěžování organismu kalcie. Vzniká jako následek zvýšeného vstřebávání kalcia, které je výrazně závislé na dávce podávaného kalcitriolu, nebo jako výsledek pozitivní intradialyzační bilance. Množství odstraněného nebo zadržovaného kalcia v průběhu hemodialýzy kolísá v závislosti na koncentraci

vápníku v dialyzátu a na velikosti poolu mísitelného kalcia, přičemž dopad na jeho extracelulární koncentraci je relativně malý a kalcémie zůstává většinou v normálním rozmezí [9]. Pozitivní bilance fosfátů a kalcia má tedy v případě porušené remodelace kosti za následek depozici minerálů na nových místech – v měkkých tkáních, a to i za cenu vzniku dalšího chorobného stavu.

Vznik cévních kalcifikací jako vysoce regulovaný proces

Jde o složitý, buňkami zprostředkovaný mechanismus, který vykazuje podobnost s enchondrální a intramembranózní mineralizací kosti. Aktivně se tohoto děje účastní buňky hladké cévní svaloviny, vascular smooth muscle cells (VSMC), které podstupují osteochondrální transformaci, exprimují osteogenní proteiny a tvoří mineralizovanou matrix. Transkripční faktory a cytokiny, podílející se za normální situace na řízení kostní remodelace, se uplatňují i v tomto procesu, v rámci obdobných mechanismů a signálních drah. Mineralizaci kontrolují prokalcifikační a protikalcifikační regulačními proteiny, které působí lokálně v cévní stěně a celkově v oběhu. Narušením jejich vzájemné rovnováhy následkem přidruženého onemocnění, dalšího chorobného stavu nebo na podkladě genetického defektu, je podpořena heterotopická depozice minerálů [10,11].

Kalcifikační proces je výsledkem dějů působících na čtyřech základních úrovních:

1. minerálová dysbalance s hyperfosfatémií, resp. hyperkalcémií,
2. fenotypická transformace buněk hladké cévní svaloviny na osteo/chondrocytární buňky,
3. apoptóza až nekróza buněk hladké cévní svaloviny,
4. deficit systémových a lokálních inhibitorů kalcifikace.

Jak bylo ukázáno na modelech buněk hladké cévní svaloviny, centrálním spouštěčem kalcifikačního procesu je zvýšená koncentrace extracelulárních fosfátů a hyperfosfatémie. Fosfáty zvýšeně vstupují prostřednictvím membránového natrio-fosfátového kotransportu do buněk a stoupá jejich intracelulární koncentrace. Tím poklesne regulace genů specifických pro VSMC a navodí se exprese transkripčních

Tabulka 1
Hlavní rysy změn velkých tepen u dialyzovaných pacientů (upraveno podle 27, 28)

	Arterioskleróza	Ateroskleróza
Anatomická lokalizace	difuzně v elastických arteriích	fokálně
Cévní lokalizace	medie	intima
Morfologické změny	<ul style="list-style-type: none"> • ztlustění medie • lineární kalcifikace • zvětšení lumen a prodloužení tepny 	<ul style="list-style-type: none"> • ztlustění intimy • nepravidelné (pathy) kalcifikace • ateromatózní pláty • zúžení lumen tepny
Následek	<p>vyšší tuhost, nižší poddajnost tepenné stěny</p> <p>proximálně: zvýšení dotížení levého srdce</p>	<p>distálně: ischemie</p>

faktorů jako je Runx2 (runt-related transcription factor 2), cbfa-1 (core binding factor alfa 1), Pebp2αA (polyoma enhancer binding protein 2αA), osterix, Sox9 a dalších, které se normálně uplatňují při osteoplastické a chondrocytární diferenciaci. Fenotypická transformace VSMC na buňky podobné osteoblastům a chondrocytům vede k expresi alkalické fosfatázy na povrchu buněk, k sekreci osteogenních proteinů osteokalcinu, osteopontinu, kostního sialoproteinu a kolagenu typu 1. Dochází k vystupňované apoptóze až nekróze transformovaných buněk a k uvolnění vezikul obsahujících matrix, která tvoří výchozí místa pro kalcifikaci [12,13,14].

Při současné hyperkalcémii jsou degenerativní změny cévních buněk, stejně jako jejich zvýšená transportní aktivita pro intracelulární přenos fosfátů a následná osteochondrální diferenciaci VSMC vystupňovány [15]. Může být porušena i funkce lokálních kalcifikačních inhibitorů. In vitro bylo zvýšení intracelulárního kalcia spojeno s nálezem osteogenní funkce alkalické fosfatázy (jako indikátoru osteogenní diferenciaci) a se změny hladin matrix Gla proteinu (MGP) a fetuinu A [11]. Zvýšené kalcium a fosfáty působí v kalcifikačním procesu na sobě nezávisle, při kombinovaném výskytu je jejich účinek synergický.

Systémové a lokální inhibitory kalcifikace, charakter minerálové složky

Studie in vitro prokázaly, že sérum zdravých jedinců blokuje kalcifikaci VSMC, zatímco sérum pacientů se selháním ledvin tuto schopnost postrádá [16]. V organismu tedy musí existovat mechanismy, které brání vzniku ektopických kalcifikací.

Na úrovni cévní stěny působí za normálních okolností několik významných inhibitorů. V tunica media arterií a na srdečních chlopních (též v kosti, chrupavce a ledvinách) je exprimován **MGP**, který svou vazbou na bone morphogenetic protein-2 (BMP2) brání osteochondrocytární diferenciaci VSMC. Matrix Gla protein byl prokázán rovněž ve vezikulách matrix, kde blokuje mineralizaci jako klíčový inhibitor tvorby apatitu [17]. Jelikož tento nízkomolekulární protein vyžaduje pro svou karboxylaci vitamín K, může docházet při léčbě warfarinem nebo při současném nedostatku K vitamínu k poklesu syntézy MGP, což přispívá ke zvýšené tvorbě apatitu. Tento předpoklad potvrzuje i nález nedostatečně karboxylovaného MGP v místech cévních kalcifikací

[18]. Z tohoto pohledu může dlouhodobé podávání warfarinu pacientům se selháním ledvin představovat další rizikový faktor pro zvýšenou tvorbu kalcifikací.

Tvorbu nerozpustného apatitu, která probíhá z amorfního kalciumfosfátu přes hydroxyapatit, brzdí rovněž další inhibitor mineralizace – anorganický pyrofosfát (**PPi**). Pyrofosfát se těsně váže na hydroxyapatit a tím brání jeho další krystalizaci a následné přeměně v apatit [19]. Extracelulární koncentrace PPi je závislá na tom, kolik se ho vytvoří hydrolyzou z adenosintrifosfátu (ATP) vlivem enzymu nukleotid pyrofosfát-fosfodiesteráza 1 (NPP1). Hladinu určuje, kolik PPi se hydrolyzuje na monofosfát (Pi) účinkem tkáňově nespecifické alkalické fosfatázy (TNAP) a na velikosti přenosu PPi z intracelulárního do extracelulárního prostoru (vlivem proteinu Ank). Alkalické fosfatázy se kromě svého zapojení do komplexu TNAP/PPi podílejí též na ovlivňování fosfatémie tím, že katalyzují hydrolyzu fosfomonoesterů za uvolnění Pi. Studie na uremických krysách ukázaly, že vlivem BMP2 a vitamínu D se na povrchu buněk hladké cévní svaloviny zvýšeně exprimovala TNAP, což mělo za následek pokles hladiny PPi a větší pohotovost ke kalcifikacím [21].

Do jisté míry protektivně působí v rámci mineralizačního procesu vazba hořčnatých iontů na hydroxyapatit, čímž dochází ke stabilizaci amorfního kalciumfosfátu a podpoří se tvorba whitlockitu. Z experimentální práce na uremických krysách vyplynulo, že minerálová složka cévních kalcifikací není tvořena jen apatitem, ale že může obsahovat tři složky, které bývají zastoupeny v různých proporcích: amorfni precipitáty kalciumfosfátu, krystaly apatitu a krystaly whitlockitu $[Mg,Ca]_3[PO_4]_2$, což by mohlo přispět k potenciální reverzibilitě některých kalcifikací [22].

Další lokální protikalcifikační účinky vykazuje **fetuin A**, který je vychytáván v místě poškozené cévní stěny VSMC, je inkorporován do intracelulárních vezikul, následně je uvolňován vezikulami obsahujícími matrix a podobně jako MGP inhibuje tvorbu zárodků mineralizace [17].

Fetuin A působí rovněž **systémově** jako hlavní vazač přebytku minerálů, tím že brání precipitaci kalciumfosfátu v séru a extracelulární tekutině. V cirkulaci experimentálních krys byla pozorována rovněž přítomnost fetuin-minerálových komplexů, jejichž součástí byl i MGP. Tím se pravděpodobně zvyšuje protikalcifikační účinek těchto látek, protože minerály v této podobě nemohou být ukládány do cévní stěny [17,23]. U dialyzovaných pacientů bývají nacházeny velmi nízké hladiny cirkulujícího fetuinu A, nejspíše v důsledku paralelně probíhajícího chronického zánětu a často přítomné malnutrice, což nepochybně přispívá ke zvýšené kalcifikační pohotovosti těchto nemocných [24]. Vystupňovaná tvorba extraoseálních kalcifikací může být ovlivněna též geneticky, jak dokládá současná korelace polymorfizmu genu pro fetuin A s jeho cirkulujícími hladinami a s koncentrací sérových fosfátů [25]. Fetuin A působí jako hlavní inhibitor kalcifikace v součinnosti s dalšími proteiny (fetuinem B, albuminem), u nichž inhibiční funkce nebyla dříve předpokládána [17].

Většina proteinů účastnících se kalcifikačních pochodů se uplatňuje současně na více úrovních. Osteoprotegerin (**OPG**) je hlavním solubilním receptorem pro vychytávání RANKL (ligand pro receptor activation nuclear kappa)

Tabulka 2

Klinické stavy provázené výskytem cévních kalcifikací při MBD-CKD

- ischemická choroba srdeční
- hypertrofie levé komory srdeční
- degenerativní změny aortální a mitrální chlopně
- srdeční arytmie, riziko náhlé smrti
- dysfunkce levé komory srdeční, srdeční selhání
- ischemická choroba dolních končetin
- kalcifikační uremická arteriolopatie

a významně se tak podílí na regulaci kostního obratu. Blokováním RANKL, který stimuluje všechny aspekty biologie osteoklastů – diferenciaci, aktivaci, fúzi i přežívání, brání aktivaci osteoklastů a následně osteorezorpci. Protein OPG je exprimován též v řadě dalších buněk a tkání, zvláště v tunica media cévní stěny. Bývá detekován v místech cévních kalcifikací, ale jeho působení a vztah k VSMC není jasný. V poškozených cévách je jeho regulace snížena. U dialyzovaných pacientů bývají měřeny vyšší cirkulující hladiny OPG, které mohou být současně spojeny s častějším výskytem koronární choroby. Zda je zvýšení hladin OPG příčinou nebo následkem vaskulárních kalcifikací, není zatím jasné [17].

Dalším proteinem, který může mít vztah ke tvorbě kalcifi-

fikací, je bone morphogenic protein-7 (**BMP7**), jehož základní fyziologickou funkcí je účast při morfogenezi ledvin a kostní tkáně. Zvyšuje počet a aktivitu osteoblastů, snižuje kostní resorpci a podporuje přesun fosfátů z cirkulace do kostní tkáně. Při selhání ledvin cirkulující koncentrace BMP7 významně klesají, čímž se oslabuje protektivní účinek tohoto proteinu nejen ve vztahu k rozvoji osteopatie, ale též při blokování tvorby cévních kalcifikací [7].

Mnohé z výše uvedených proteinů jsou pravděpodobně multifunkční povahy a uplatňují se nejen ve vztahu kost-cévní stěna (př. OPG, BMP7), ale působí i na dalších úrovních (př. TNAP – vztah kalcifikace a osteoporózy, Klotho a FGF23 – vztah předčasného stárnutí, aterosklerózy, osteoporózy a atrofie kůže), [17,20].

Tabulka 3

Přehled neinvazivních vyšetření užívaných k průkazu cévních kalcifikací při selhání ledvin

Kvalitativní (přítomnost/nepřítomnost kalcifikace)	UZ	<ul style="list-style-type: none"> • tepny povrchově uložené: - karotické arterie - femorální arterie • tepny uložené v hloubce: - abdominální aorta • srdeční chlopně
	Rtg – prostý snímek	<ul style="list-style-type: none"> • tepny povrchově uložené: - arterie dolních končetin - arterie rukou • tepny uložené v hloubce: - abdominální aorta
Semikvantitativní Xr skóre [29]	Rtg – prostý snímek boční projekce	Abdominální aorta (úroveň L1–L4) - kalcifikace anteriorně/posteriorně pro každý obratel ve škále 1–3 Xr skóre (0–24)
CCI = kardiovaskulární kalcifikační index [30]	Kombinace metod:	UZ: Ao kalc. 3 body, Mi kalc. 1 bod Rtg: Xr skóre AAo: 1–6 = 2 b. ≥ 7 = 4 b. Věk: 60–69 r. = 1 b. ≥ 70 = 2 b. PDL: > 2 roky = 2 b.
CS – kalcifikační skóre podle počtu postižených arterií [31]	Rtg – prostý snímek	ACC, AAo, AF, ADP (0–4)
Kvantitativní objem kalcifikací a denzita minimálně 130 HU – Agatstonovo skóre [32]	EBCT nebo MSCT	Nejčastěji hodnocené oblasti: - koronární tepny (včetně srdeč. chlopní) - hrudní aorta - břišní aorta

Vysvětlivky:

ACC – a. carotis comunis, AAo – abdominální aorta, AF – a. femoralis, ADP – a. dorsalis pedis, EBCT – electron beam computed tomography, MSCT – multislice computed tomography, UZ – ultrazvuk

Velmi důležitou úlohu má v tomto smyslu **fetuin A**, tvořený v játrech jako člen rodiny cystatinových proteinů, který se kromě inhibice fosfokalciových precipitací účastní celé řady dalších dějů, jako je opsonizace, transport lipidů, proliferace buněk a vazba určitých kostních morfogenních proteinů a TGF([7]. Je negativním proteinem akutní fáze. Fetuin A tak díky svému multifunkčnímu postavení doplňuje chybějící článek v patogenetickém řetězci vaskulární kalcifikace – ateroskleróza – chronický zánět; v triádě, která se u pacientů se selháním ledvin velmi často vyskytuje.

Cévní kalcifikace se aktivně účastní na rozvoji aterosklerózy prostřednictvím zánětu. Mikrokrystaly kalciumfosfátu a RANKL aktivují endotel, zvyšují adhezi a usnadňují vstup cirkulujících monocytů do cévní intimy, čímž se uskutečňuje první krok aterosklerotického procesu, který je obdobný jako při působení oxidovaných LDL. Mediátory tohoto děje jsou hlavní prozánětlivé cytokiny IL-1, TNF, IL-8, osteoprotegerin vyrovnává účinky RANKL. Fetuin A zasahuje do těchto pochodů protektivně díky svému vlivu na inhibici precipitace kalciumfosfátu, prostřednictvím antitrombotické aktivity a vlivem inhibice apoptózy buněk hladké cévní svaloviny. Kyslíkové radikály, produkty pokročilé glykace, oxidované LDL a TNF naopak přispívají k rozvoji aterosklerózy a zánětu a podporují tvorbu kalcifikací [26].

Dva typy arteriopatie a jejich klinický význam

Postižení velkých tepen se při poruše funkce ledvin rozvíjí rychle a vznik kalcifikací k tomu významně přispívá. Cévní a anatomická lokalizace tepenných kalcifikací podmiňuje utváření dvou typů arteriopatie, které se podléjí na onemocnění srdce a cév různými mechanismy. Základní charakteristika je uvedena v *tabulce 1* [27,28]. Pro pacienty ve stadiu 4–5 CHOL je příznačným nálezem tvorba mediálních kalcifikací, které se jako součást arteriosklerózy hlavní měrou podílejí na zvýšení tuhosti a omezení poddajnosti a roztažnosti tepen. Zvýšená ztuhlost cévní stěny vede k systolické hypertenzi, hypertrofii levé komory srdeční a ke snížené koronární perfuzi. Kalcifikace vznikající v intimě v souvislosti aterosklerózou přispívají ke tvorbě a destabilizaci sklerotických plátů a ke vzniku ischemických změn. Podíl obou typů kalcifikací na celkovém obraze uremické vaskulopatie se u jednotlivých pacientů různí. Zatímco u mladých jedinců převažují projevy arteriosklerózy, která významně zvyšuje jejich KV úmrtnost, ve vyšším věku přibývá změn aterosklerotických [27]. Jednoduchý přehled klinických stavů spojených s výskytem cévních kalcifikací uvádí *tabulka 2*. Celkově přibývá kalcifikací s věkem, trváním selhání ledvin a s délkou dialyzační léčby.

Diagnostika cévních kalcifikací

K vyšetření cévních kalcifikací se používají neinvazivní zobrazovací metody (*tabulka 3*). Jednoduše lze přítomnost kalcifikací prokázat prostým rentgenovým snímkem, který podle charakteru depozit (skvrnitá-ateroskleróza, lineární-arterioskleróza) naznačí možný typ arteriopatie. Pokud chceme posuzovat prognostický význam cévních kalcifikací, pak je výhodnější využít skórovacích škál při semikvantitativním radiologickém vyšetření. Použití výpočetní tomografie umožňuje hodnotit kalcifikace kvantitativně. Měří se objem a denzita kalciových depozit v tepnách a srdečních

chlopních, neodliší se ale jejich uložení v medii či intimě. V budoucnosti budou pravděpodobně hledány citlivější metody, schopné buď zachytit časnou nálož vápníku v cévách ještě před vznikem zjevných kalcifikací, nebo bude snaha včas podchytit rizikové faktory odrážející pacientovu zvýšenou pohotovost k jejich vzniku (kromě sledování rizikového laboratorního profilu monitorovat hladiny inhibitorů kalcifikace).

Možnosti ovlivnění tvorby cévních kalcifikací

Vzhledem k tomu, že reverzibilita již vytvořených cévních kalcifikací je zřídka jevem, hlavní význam při jejich ovlivňování má prevence vzniku a zamezení jejich progresu [33].

Prováděná opatření musí směřovat k:

1. vyrovnané celkové tělesné bilanci kalcia a fosfátů (příjem v dietě, absorpce v zažívacím traktu, kinetika během dialýzy, inhibice sekundární hyperparatyreózy), účinné korekci hyperfosfatémie [9],
2. adekvátní supresi funkce příštítných tělísek,
3. správné kompenzaci diabetu mellitu,
4. zamezení, event. léčbě chronického zánětu, podpoře výživy,
5. nekuřáctví.

V minulosti docházelo ve spojitosti s léčbou kostní nemoci často k nepřiměřené tvorbě extraoseálních kalcifikací, především díky předávkování pacientů kalciiem při podávání vysokých dávek kalciových fosfátových vazačů a při intenzivní supresi funkce příštítných tělísek (PT) kalcitriolem. Ve snaze eliminovat uvedená rizika se zásadně změnila strategie léčby MBD-CKD [34], což bylo umožněno zavedením nových preparátů do běžné klinické praxe (nekalciové vazače fosfátů – sevelamer hydrochlorid, lantan karbonát, selektivní aktivátor receptoru vitamínu D – parikalcolol a cinacalcet hydrochlorid ze skupiny kalcimimetik).

Současné postupy kladou důraz na včasnou léčbu MBD-CKD s cílem předejít rozvoji pokročilých fází onemocnění. Vyvinutá hyperparatyreóza provázená vysokým kostním obratem potencuje vznik kalcifikací zejména uvolňováním endogenních fosfátů a kalcia z kostí. Odpověď na celkovou léčbu je ztížená, hůře předvídatelná a stoupá riziko nepřiměřené suprese PT a přestřelení do nízkoobratové dynamické osteopatie. Zvládnutí tohoto stavu je velmi problematické a výskyt kalcifikací, vázaný především na pozitivní kalciovou bilanci, je při něm výrazně vystupňován.

U rizikových pacientů směřuje současná léčba ke kombinovanému podávání nekalciových fosfátových vazačů s malými dávkami parikalcololu a cinacalcetu. Léčba sevelamerem vedla v kontrolovaných studiích ke zpomalení progresu koronárních a aortálních kalcifikací (studie TTG, RIND, [35,36]), u některých skupin dialyzovaných pacientů bylo popsáno rovněž zlepšené přežívání (RIND, sekundární analýza DCOR, [37,38]), které naopak nebylo potvrzeno ve studii CARE-2 [39]. Hodnocení dlouhodobých účinků lantan karbonátu na KV mortalitu a morbiditu nejsou dosud k dispozici. Přestože diskuze na téma výhodnosti jednotlivých preparátů neskončila, v situaci, kdy nejsme v klinické praxi schopni měřit celkovou bilanci kalcia, je podávání nekalciových vazačů pacientům s vysokým rizikem cévních kalcifikací na místě. Kombinace cinacalcetu s malými dávkami

paricalcitolu umožňuje u více než poloviny pacientů dosáhnout současně požadovaných hodnot iPTH a CaxP součinnu podle doporučení KDOQI [40], navíc se tato léčba jeví jako užitečná i s ohledem na výskyt kalcifikací [41,42].

Předmětem zkoumání jsou rovněž některé další látky (BMP7, teriparatid, bisfosfonáty), u nichž byly experimentálně zjištěny příznivé protikalcifikační účinky, možnost jejich klinického využití je ale otázkou budoucnosti.

Literatura

- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1946–1963.
- Rodriguez-Garcia M, Naves M, Cannata-Andia J. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: Associations beyond mere coincidence. *J Nephrol* 2005;18:458–463.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208–2218.
- Tentori F, Blavney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practise Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):519–530.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004–1013.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74:148–157.
- Dusilová Sulková S. Mimokostní manifestace poruchy fosfokalciového metabolismu. Ve: Dusilová Sulková S, Bartůňková J, Bubeníček P, Fořtová M, Hájková B, Horáček J, Křížová H, Povýšil C, Smržová J, Sochorová K, Uhrová J, Válek M, Zima T. Renální osteopatie. Maxdorf 2007:55–61.
- Lomashvili K, Garg P, O'Neill WC. Chemical and hormonal determinants of vascular calcification in vitro. *Kidney Int* 2006; 69:1464–1470.
- Gotch F. Calcium and Phosphorus Kinetics in Hemodialysis Therapy. In: Ronco C, Cruz DN, eds: Hemodialysis, From Basic Research to Clinical Trials. Karger 2008: 210–214.
- Shanahan CM. Mechanism of vascular calcification in renal disease. *Clin Nephrol* 2005, 63: 146–157.
- Ketteler M, Giachelli C. Novel insight into vascular calcification. *Kidney Int* 2006;70, Suppl 105:S5–S9.
- Neven E, Dauwe S, DeBroe ME, D'Haese PC, Persy V. Endochondral bone formation is involved in media calcification in rats and in man. *Kidney Int* 2007, 72:574–581.
- Chen NX, O'Neill KD, Duan D. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kid Int* 2002, 62: 1724–1731.
- Moe SM, Duan D, Slehle BP et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kid Int* 2003, 63: 1003–1011.
- Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralisation in vitro. *Kidney Int* 2004;66:2293–2299.
- Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, Jahnen-Dechent W, Weissberg PL, Shanahan CM. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857–2867.
- Schoppet M, Shroff RC, Hofbauer LC, Shanahan CM. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: What's circulating? *Kidney Int* 2008;73:384–390.
- Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1629–1633.
- O'Neill WC. Vascular calcification: Not so crystal clear. *Kidney Int* 2007;71: 282–283.
- Schoppet M, Shanahan CM. Role for alkaline phosphatase as an inducer of vascular calcification in renal failure. *Kidney Int* 2008;73:989–991.
- Lomashvili KA, Garg P, Narisawa S, Milan JL, O'Neill WC. Upregulation of alkaline phosphatase and pyrophosphate hydrolysis: potential mechanism for uremic vascular calcification. *Kidney Int* 2008;73:1024–1030.
- Verberckmoes SC, Persy V, Behets GJ, Neven E, Hufkens A, Zeber-Gong H, Miller D, Haffner D, Querfeld V, Bohic S, Debrøe ME, D'Haese PC. Uremia-related vascular calcifications: More than apatite deposition. *Kidney Int* 2007; 71:298–303.
- Price PA, Lim JE. The inhibition of calciumphosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex. *J Biol Chem* 2003; 278:22144–22152.
- Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R et al. Association of low fetuin A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross sectional study. *Lancet* 2003;361:827–833.
- Osada M, Tian W, Horouchi H et al. Association of alpha2-HS glycoprotein (AHSG, fetuin-A) polymorphism with AHSG and phosphate serum levels. *Hum Genet* 2005;116:146–151.
- Tsirpanlis G. Is inflammation the link between atherosclerosis and vascular calcification in chronic kidney disease? *Blood Purif* 2007;14: S305–309.
- London GM. Cardiovascular calcification in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S305–309.
- Špác J. Hypertenze a vlastnosti arteriální stěny. *Kardioforum* 2006;4:9–13.
- Kaupilla LI, Polak JF, Cupples A, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta. A 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997;132:245–250.
- Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:508–514.
- Blacher J. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938–942.
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ. Quantification of coronary artery calcium using ultrast fast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.
- Olgaard K. Clinical guide to bone and mineral metabolism in CKD. Ve: London M, Raggi P, Hruska KA. Vascular calcification in CKD. National Kidney Foundation 2006;93–107.
- Olgaard K. Clinical guide to bone and mineral metabolism in CKD. Ve: Drüeke TB, Moe SM, Langman CB. Treatment approaches in CKD. National Kidney Foundation 2006; 111–137.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcifications in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–252.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindberg J, Dreisbach A, Raggi P. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815–1824.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438–441.
- Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, Ling BN, Chasan-Taber S, Diplom MA, Blair AT, Burke SK. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130–1137.
- Quinibi W, Moustafa M, Menz LR et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renal Evaluation-2(CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:952–965.
- Block GA, Zdiv S, Sugihara J, Chertow GM, Chi EM, Turner SA, Bushinski DA. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2311–2318.
- Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, Almaden Y, Perez J, Martin D, Rodriguez M. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:795–804.
- Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Perez J, Guerrero F, Martin D, Rodriguez M. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008;73:300–307.

Claudin 16 a 19 a jejich úloha v minerální homeostáze

S. SKÁLOVÁ, Š. KUTÍLEK

*Dětská klinika FN, Hradec Králové
Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice*

SOUHRN

S. Skálová, Š. Kutílek: **Claudin 16 a 19 a jejich úloha v minerální homeostáze**

Claudiny jsou transmembránové bílkoviny těsného spoje (tight junction proteins), které určují vlastnosti mezibuněčných spojů a kontrolují selektivitu paracelulárního transportu. Claudiny jsou tudíž důležitými regulátory paracelulárního transportu minerálů a mohou zásadně ovlivnit minerální homeostázu organismu. Claudin 16 (CLDN 16) a claudin 19 (CLDN 19) regulují paracelulární transport kalcia a magnézia v Henleově klíče. Klinickým projevem defektu CLDN 16 je familiární hypomagnezémie s hyperkalciurií a nefrokalcinózou (FHHNC), která je autozomálně recesivně dědičná a postupně vede k renální insuficienci. Mutace CLDN 19 vedou k FHHNC a těžkým anomáliím očí. Tento přehled přináší základní údaje o CLDN 16 a CLDN 19 a o klinických projevech jejich mutací.

Klíčová slova: claudin 16; claudin 19, hyperkalciurie, nefrokalcinóza, hypermagneziurie, hypomagnezémie

SUMMARY

S. Skálová, Š. Kutílek: **Claudin-16 and claudin-19 and their roles in mineral homeostasis**

Claudins are transmembrane tight junction proteins. They determine the barrier properties of intercellular contact existing between the two neighbouring cells and control the selectivity of paracellular transport. Claudins can therefore significantly affect mineral homeostasis. Claudin-16 (CLDN16) and claudin-19 (CLDN19) regulate the paracellular transport of calcium and magnesium in the loop of Henle. Claudin-16 is defective in autosomal recessive familial hypomagnesaemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis (FHHNC), resulting in renal insufficiency. Mutations in CLDN19 lead to FHHNC, renal failure and severe ocular abnormalities. This review provides basic information on CLDN16 and CLDN19 and on the clinical manifestations of CLDN16 and CLDN19 mutations.

Keywords: claudin-16; claudin-19, hypercalciuria, nephrocalcinosis, hypermagnesiuria, hypomagnesaemia

Osteologický bulletin 2008;13(4):172–174

Adresa: MUDr. Sylva Skálová, PhD. Dětská klinika FN a LF UK, Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: skalova.s@seznam.cz

Došlo do redakce: 1. 12. 2008

Přijato k tisku: 8. 12. 2008

Úvod

Claudiny jsou významnými regulátory paracelulárního transportu minerálů a mohou zásadně ovlivnit minerální homeostázu organismu. Tento přehled přináší základní údaje o claudinu 16 a claudinu 19, které rozhodujícím způsobem ovlivňují tubulární reabsorpci kalcia a magnézia, a o klinických projevech jejich mutací.

Renální vylučování kalcia a magnézia

Vyrovnaná bilance kalcia a magnézia je umožňována souhrou jejich střevní absorpce a renální exkrece. Denní příjem kalcia je zhruba 1 000 mg (25 mmol), v zažívacím traktu je absorbováno asi 40 % vápníku (250 mg; 5–6 mmol kalcia), v glomerulech je denně filtrováno 9 000 mg (225 mmol) vápníku a 98 % z tohoto množství je za fyziologických podmínek reabsorbováno v renálních tubulech. Kalcium je převážně (60–70 %) reabsorbováno v proximálním tubulu, zejména pasivně paracelulárně v závislosti na elektrochemickém gradientu. 20 % filtrovaného kalcia je reabsorbováno v tlustém segmentu vzestupného raménka Henleovy

klíčky. Zde je vápník reabsorbován transcelulárně za účasti Na-K-2Cl kotransportu a kalcium sensing receptoru (CaSR) a rovněž paracelulárně. V distálním tubulu je aktivním transportem proti elektrochemickému gradientu reabsorbováno 8–10 % filtrovaného kalcia [1].

Doporučený příjem Mg pro děti je 10 mg/kg/den, pro dospělé 5 mg/kg/den. Průměrný denní příjem magnézia se tudíž pohybuje kolem 320 mg (13,3 mmol). 30–50 % perorálně podaného magnézia je absorbováno v zažívacím traktu. Vylučování magnézia je regulováno ledvinami v závislosti na jeho plazmatické koncentraci. Asi 70 % plazmatického magnézia přechází do glomerulárního filtrátu. V glomerulárním filtrátu je 30 % až 40 % ionizovaného hořčiku pasivně reabsorbováno v proximálním tubulu a 60 % až 65 % je reabsorbováno aktivním transportem ve vzestupném raménku Henleovy klíčky [1,2].

Claudiny a jejich úloha

Claudiny jsou transmembránové bílkoviny těsného spoje (tight junction proteins), které určují vlastnosti mezibuněč-

ných spojů a kontrolují selektivitu paracelulárního transportu v endoteliálních a epiteliálních buňkách. Claudiny mohou uzavřít paracelulární prostor a tvoří paracelulární póry pro průnik iontů. U savců bylo dosud identifikováno 25 izoform claudinů, z nichž claudin 16 (CLDN 16, známý též jako paracellin-1 – PCLN 1) a claudin-19 (CLDN 19) regulují paracelulární transport kalcia a magnézia v renálních tubulech [3–15]. Paracelulární rezorbce magnézia a kalcia je umožněna vytvořením pórů CLDN 16 a CLDN 19, kterými se pohybují kationty po elektrochemickém gradientu [10–12]. Claudiny jsou exprimovány v mnoha tkáních, claudin 1 (CLDN 1) je kupříkladu exprimován ubikvitně, CLDN 2 v proximálním tubulu a tenkém segmentu sestupného raménka Henleovy kličky, zatímco CLDN 16 se nachází výhradně v tlustém segmentu vzestupného raménka Henleovy kličky a CLDN 19 v průběhu Henleovy kličky a rovněž v sítnici a v periferních neuronech [4,12,13]. Gen pro CLDN 16 byl lokalizován na chromozómu 3q27, gen pro CLDN 19 na chromozómu 1p34.2 [13,16]. CLDN 16 patří mezi proteiny závislé na fosforylaci cyklickým adenosinmonofosfátem (cAMP) a fosfokinázou A (PKA) [8]. CLDN 16 a CLDN 19 působí synergicky ve vzájemné interakci a tvoří těsný mezibuněčný spoj, který umožňuje selektivní prostup pro kationty, a tím též reabsorpci hořčíku a vápníku. Mutace CLDN 16 či CLDN 19 ruší tuto vzájemnou interakci a vedou k renálním ztrátám magnézia a kalcia [11,12].

Klinické projevy deficitu CLDN 16

Klinickým projevem mutace CLDN 16 je familiární hypomagnezémie s hyperkalciurií a nefrokalcinózou (Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis, FHHNC, OMIM 248250). Jedná se o geneticky podmíněné onemocnění s autozomálně recesivní dědičností, které se klinicky manifestuje nejčastěji v dětském věku [7,14–18]. Charakteristické jsou výrazné renální ztráty magnézia a kalcia, dochází k časnému a progresivnímu selhání ledvin v různém věku – od kojeneckého až po dospělost [16–18]. Hypomagnezémie je výrazná (0,4–0,6 mmol/l) s nepřiměřeně zvýšenou magneziurií (> 0,1 mmol Mg/kg denně). V důsledku vysokých renálních ztrát kalcia se rozvíjí hypokalcémie a sekundární hyperparatyreóza a poté nefrokalcinóza, která je obvykle bilaterální. U kojenců bývají vzácně rachitické změny Hypokalcémie se může manifestovat tetanií, paresteziemi, spontánními spazmy. Pacienti mají polyurii a polydipsii. V laboratorním nálezu dominuje hypomagnezémie, hypermagneziurie, normokalcémie až hypokalcémie, hyperkalciurie, hypostenurie [14–18]. V letech 2000–2001 bylo ve světovém písemnictví u celkem 35 pacientů s diagnózou FHHNC pocházejících z 27 rodin identifikováno 17 různých mutací genu pro CLDN 16 [7,16,17]. Průměrný věk v době manifestace onemocnění byl 3,5 roku (rozmezí 2 měsíce – 18 let), hlavními projevy byly infekce močových cest, polyurie, polydipsie, hematurie, u 12 pacientů se v průměrném věku 14,5 let (rozmezí 5,5–37,5 roku) rozvinula chronická renální insuficience [17]. V práci týkající se 15 mutací u 33 pacientů z 25 rodin byla nejčastěji (v 48 %) zjištěna substituce Leu151Phe, a to výlučně u nemocných ze střední a východní Evropy (Německo, Česká republika, Slovinsko, Bosna, Makedonie, Polsko) [17]. Tato mutace nebyla zastížena u rodin s FHHNC pocházejících

z Británie, Francie, Španělska, Itálie, Egypta, Saudské Arábie a Srí Lanky [5,17,17]. U 13 z 23 rodin byla zjištěna hyperkalciurie a/nebo urolitiáza u jinak asymptomatických rodinných příslušníků, což vedlo k hypotéze o úloze heterozygotních mutací CLDN 16 při etiopatogenezi hyperkalciurie a rozvoji urolitiázy [17]. FHHNC a mutace CLDN 16 byly dále zjištěny u dvou sourozenců tuniského původu z konsanguinního manželství [18], u dvou korejských sourozenců, jejichž rodiče byli heterozygoty [19], u 7-měsíčního makedonského kojence s pyelonefritidou [20], u 2-měsíčního tureckého kojence s renálním selháním a nesouvisejícími anomáliemi (podkovovitou ledvinou, dysmorfickými rysy v obličeji, koarktaci aorty a defektem komorového septa) [21], u dvou sester ze Saudské Arábie s renálním selháním [22], u tří tureckých sourozenců s typickými projevy FHHNC [23]. Jednalo o homozygoty a u jejich heterozygotních příbuzných se vyskytovala hyperkalciurie bez dalších projevů FHHNC. Zajímavá je kauzistika dvou alžírských sourozenců z konsanguinního manželství, kdy se u obou dětí vyskytovala nefrokalcinóza a metabolická acidóza; obě děti byly homozygoty: jedno dítě pro mutaci CLDN 16 a jednalo se o FHHNC, jeho sourozenec pro ATP6V1B1 a trpěl tudíž distální renální tubulární acidózou [24]. FHHNC může být rovněž přítomna u heterozygotů, kdy je důsledkem přítomnosti dvou rozdílných mutací CLDN 16. Takové nálezy byly popsány u dvou britských sourozenců s chronickou renální insuficiencí a nutností transplantace ledvin v dětském věku [25], u japonského dítěte [26], u 20-letého německého pacienta s křečemi, hyperkalciurií a nefrokalcinózou [27]. Ve vzácných případech může mutace CLDN 16 vést pouze k hyperkalciurii a nefrokalcinóze bez významných ztrát hořčíku [28]. Odlišné mutace CLDN 16 se mohou projevit různou závažností klinických projevů FHHNC, včetně nástupu chronického selhání ledvinných funkcí [28,29]. V současné době bylo identifikováno přes 20 mutací CLDN 16 [29].

V léčbě FHHNC se zkoušelo podávání magnézia a thiazidových diuretik. Podávání thiazidů může mírně a krátkodobě snížit renální ztráty vápníku [17,20,30,31], ale u některých pacientů zůstává zcela bez efektu [17,32]. Suplementace magnezium není účinná a jedinou možnou léčbou je transplantace ledviny [17,20,22,25,30–32]. Do budoucna se uvažuje u léčebném užití inhibitorů endocytózy u pacientů s vybranými mutacemi CLDN 16 [33–35].

Klinické projevy deficitu CLDN 19

Mutace CLDN 19 vedou k FHHNC a těžkým anomáliím očí. Klinickými projevy jsou nefrolitiáza, recidivující infekce močových cest, snížení renálních funkcí až chronická renální insuficience, kolobom, nystagmus, myopie. Mutace CLDN 19 byly dosud zjištěny u dvou příslušníků jedné švýcarské rodiny, u dvou tureckých pacientů a u 8 osob španělského původu z 8 rodin. První klinické projevy se manifestovaly u 9 pacientů v kojeneckém věku, u 3 pacientů ve věku předškolním [36]. Prognóza a léčba jsou obdobné jako u pacientů s mutacemi CLDN 16.

Závěr

Claudiny 16 a 19 představují významné regulátory minerální homeostázy. Jejich mutace jsou příčinou renálních

ztrát vápníku a hořčičku, nefrokalcinózy a renálního selhání. Vyšetření CLDN 16 a 19 je vhodné u pacientů s příznaky FHHNC.

Literatura

- Bushinsky DA. Calcium, magnesium, and phosphorus: renal handling and urinary excretion. In: Favus MJ, ed: Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 5th ed. Washington, American Society for Bone and Mineral Research, 2003:97–105.
- Rude RK. Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1993;22:377–395.
- Van Itallie CM, Anderson JM. The molecular physiology of tight junction pores. *Physiology* 2004;19:331–338.
- Krause G, Winkler L, Mueller SL et al. Structure and function of claudins. *Biochim Biophys Acta* 2008;1778:631–645.
- Simon DB, Lu Y, Choate KA, Velazquez H et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science* 1999;285:103–106.
- Weber S, Schlingmann KP, Peters M et al. Primary gene structure and expression of rodent paracellin-1. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2664–2672.
- Blanchard A, Jeunemaitre X, Coudol P et al. Paracellin-1 is critical for magnesium and calcium reabsorption in the human thick ascending limb of Henle. *Kidney Int* 2001;59:2206–2215.
- Ikari A, Ito M, Okude C et al. Claudin-16 is directly phosphorylated by protein kinase A independently of a vasodilator-stimulated phosphoprotein-mediated pathway. *J Cell Physiol* 2008;214:221–229.
- Himmerkus N, Shan Q, Goerke B et al. Salt- and acid/base metabolism in claudin-16 knockdown mice impact for the pathophysiology of FHHNC patients. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; Sep 10 (Epub ahead of print)
- Hou J, Paul DL, Goodenough DA. Paracellin-1 and the modulation of ion selectivity of tight junctions. *J Cell Sci* 2005;118:5109–5118.
- Hou J, Renigunta A, Konrad M et al. Claudin-16 and claudin-19 interact and form a cation-selective tight junction complex. *J Clin Invest* 2008;118:619–628.
- Günzel D, Yu AS. Function and regulation of claudins in the thick ascending loop of Henle. *Pflugers Arch*. 2008; Sep 16 (Epub ahead of print)
- Angelow S, El-Husseini R, Kanzawa SA, Yu AS. Renal localization and function of the tight of the tight junction protein, claudin-19. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:166–177.
- Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:249–260.
- Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:599–605.
- Weber S, Hoffmann K, Jeck N et al. Familial hypomagnesaemia with hypercalcaemia and nephrocalcinosis maps to chromosome 3q27 and is associated with mutations in the PCLN-1 gene. *Eur J Hum Genet* 2000;8:414–422.
- Weber S, Schneider L, Peters M. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesaemia with hypercalcaemia and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1872–1881.
- Kuwertz-Bröking E, Fründ S, Bulla M, Kleta R, August C, Kisters K. Familial hypomagnesaemia-hypercalcaemia in 2 siblings. *Clin Nephrol* 2001;56:155–161.
- Kang JH, Choi HJ, Cho HY et al. Familial hypomagnesaemia with hypercalcaemia and nephrocalcinosis associated with CLDN16 mutation. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1490–1493.
- Tasic V, Dervisov D, Koceva S, Weber S, Konrad M. Hypomagnesaemia with hypercalcaemia and nephrocalcinosis: case report and a family study. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1003–1006.
- Türkmen M, Kasap B, Soylu A et al. Paracellin-1 gene mutation with multiple congenital abnormalities. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1776–1778.
- Al-Elq AH. Familial hypomagnesaemia with hypercalcaemia and nephrocalcinosis in 2 sisters. *Saudi Med J* 2008;29:447–451.
- Peru H, Akin F, Elmas S, Elmaci AM, Konrad M. Familial hypomagnesaemia with hypercalcaemia and nephrocalcinosis: report of three Turkish siblings. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1009–1012.
- Vargas-Poussou R, Cochat P, Le Pottier N et al. Report of a family with two different hereditary diseases leading to early nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:149–153.
- Hampson G, Konrad MA, Scoble J. Familial hypomagnesaemia with hypercalcaemia and nephrocalcinosis (FHHNC): compound heterozygous mutation in the claudin 16 (CLDN16) gene. *BMC Nephrol* 2008;9:12 (Epub ahead of print).
- Tajima T, Nakae J, Fujieda K. Two heterozygous mutations of CLDN16 in a Japanese patient with FHHNC. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1280–1282.
- Staiger K, Staiger H, Haas C et al. Hypomagnesaemia and nephrocalcinosis in a patient with two heterozygous mutations in the CLDN16 gene. *J Nephrol* 2007;20:107–110.
- Müller D, Kausalya PJ, Claverie-Martin F et al. A novel claudin 16 mutation associated with childhood hypercalcaemia abolishes binding to ZO-1 and results in lysosomal mistargeting. *Am J Hum Genet* 2003;73:1293–12301.
- Konrad M, Hou J, Weber S et al. CLDN16 genotype predicts renal decline in familial hypomagnesaemia with hypercalcaemia and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:171–181.
- Wolf MT, Dötsch J, Konrad M et al. Follow-up of five patients with FHHNC due to mutations in the Paracellin-1 gene. *Pediatr Nephrol* 2002;17:602–608.
- Zimmermann B, Plank C, Konrad M et al. Hydrochlorothiazide in CLDN16 mutation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2127–2132.
- Kutluturk F, Temel B, Uslu B et al. An unusual patient with hypercalcaemia, recurrent nephrolithiasis, hypomagnesaemia and G227R mutation of Paracellin-1. An unusual patient with hypercalcaemia and hypomagnesaemia unresponsive to thiazide diuretics. *Horm Res* 2006;66:175–181.
- Müller D, Kausalya PJ, Bockenhauer D et al. Unusual clinical presentation and possible rescue of a novel claudin-16 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3076–3079.
- Müller D, Kausalya PJ, Meij JC, Hunziker W. Familial hypomagnesaemia with hypercalcaemia and nephrocalcinosis: blocking endocytosis restores surface expression of a novel Claudin-16 mutant that lacks the entire C-terminal cytosolic tail. *Hum Mol Genet* 2006;15:1049–1058.
- Kausalya PJ, Amasheh S, Günzel D et al. Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg²⁺ transport function of claudin 16. *J Clin Invest* 2006;116:878–891.
- Konrad M, Schaller A, Seelow D et al. Mutations in the tight-junction gene claudin 19 (CLDN19) are associated with renal magnesium wasting, renal failure, and severe ocular involvement. *Am J Hum Genet* 2006;79:949–957.

Osteocentrum DC MEDISCAN-Euromedic Praha

Základy Osteocentra DC MEDISCAN-Euromedic byly položeny v roce 1997, kdy byl v prostorách polikliniky Praha – Jižní město v rámci nově otevřeného Diagnostického centra MEDISCAN instalován DXA celotělový denzitometrický přístroj – v ČR ojedinělý typ Norland-XR 26. Vyšetření byla prováděna ve spolupráci a především pro potřeby osteologické ambulance I. interní kliniky Fakultní Thomayerovy nemocnice, která tehdy (od roku 1992) rutinně provozovala vyšetřování kostí patní kvantitativním ultrazvukem (Lunar Achilles). Rutinní denzitometrické vyšetřování si vynutilo zahájení provozu osteologické ambulance, která byla v počátcích personálně zaštitěna pracovníky I. interní kliniky IPVZ, prof. Kociánem a dr. Kasalickým. Od roku 2001 se na provozu osteologické ambulance začal částečně podílet i dr. Rosa. V roce 2000 došlo k zásadní změně přístrojového vybavení (instalace prvního přístroje Lunar Prodigy), resp. v roce 2001 i ke změně personálního zajištění (dr. Kasalický po obhájení disertační práce na téma „Kostní denzitometrie v klinické praxi“ odešel z pozice asistenta interní katedry IPVZ na pozici lékařského ředitele DC MEDISCAN). Vzdělávací požadavky na DXA vyšetření vyústily v roce 2005 v instalaci druhého přístroje Lunar Prodigy Advance.

V důsledku narůstající poptávky a flexibility zdravotnického zařízení v jejím uspokojování, včetně dobré dopravní dostupnosti, docházelo v dalších letech k trvalému nárůstu počtu vyšetřených pacientů. Tato skutečnost si vynutila otevření revmatologicko-osteologické ambulance, v níž od roku 2004 působí dr. Rosa a od roku 2008 i dr. Dejmková. Součástí Osteocentra jako organizační jednotky DC MEDISCAN jsou i endokrinologické ambulance, Osteocentrum těsně spolupracuje s ostatními částmi zdravotnického zařízení (interními ambulancemi, kardiologií a specializovanými zobrazovacími technikami). Na DXA vyšetřování se podílí (v ČR i ve světě) nezvyklý počet 4 kmenových a 2 externích DXA laborantů, umožňující každodenní dvojsměnný provoz.

Mezinárodní skupina Euromedic International (www.euromedic.com) získala v únoru 2006 DC MEDISCAN jako své v pořadí 64. pracoviště celkově a první v ČR. V dalších letech dochází k rozšiřování této skupiny v ČR i v Evropě. V současné Euromedic provozuje 179 center především ve střední a východní Evropě, nově však i v „starých“ členských státech EU (Itálie, Portugalsko, Irsko, Velká Británie) a ve Švýcarsku (90 diagnostických radiologických center, 57 dialyzačních center, 30 laboratoří a nově onkologické centrum).

Do této skupiny byla integrována i biochemická laboratoř MUDr. Šinágllové sídlící na stejné adrese jako DC MEDISCAN, která zajišťuje potřebná rutinní biochemická vyšetření, včetně specializovaných metodik pro hodnocení kostního metabolismu (přístroj Elecsys, Roche Diagnostics) – CTX, OC, PTH, 25(OH)D3.

Na kostních denzitometrech Lunar Prodigy bylo v DC MEDISCAN od roku 2000 vyšetřeno celkem 56 000 pacientů, mnoho z nich opakovaně. V současné době se počtem více než 12 500 vyšetření ročně Osteocentrum řadí nejen k české, ale i ke světové špičce v objemu vyšetření, a tím i ve zkušenostech v této oblasti.

Rutinně je prováděno vyšetření bederní páteře, proximálních femurů obou stran (Dual Hip), v indikovaných případech i distálního předloktí. V rámci spolupráce s dalšími specializovanými pracovišti (např. IKEM) se provádí i celotělová denzitometrie a laterální morfometrie páteře (LVA). LVA je rutinně prováděna u všech pacientů, kteří jsou léčeni v osteologických ambulancích DC MEDISCAN. Ačkoli LVA nelze účtovat zdravotním pojišťovnám, během posledních 12 měsíců bylo provedeno 720 těchto vyšetření. Softwarové vybavení umožňuje vyšetřovat i dětské pacienty (bederní páteř a celotělový scan).

Pod záštitou interní katedry IPVZ se v DC MEDISCAN do roku 2006 prováděla i školící činnost v oblasti metabolických osteopatií; stáž mj. absolvovala řada pracovníků osteocenter a osteologických pracovišť v ČR. Osteocentrum DC MEDISCAN se podílelo na organizaci denzitometrických kurzů (kongres SMOS 2003) a denzitometrického kurzu pro uživatele GE Lunar (Brno 2005). Od roku 2000 byla v osteocentru provedena řada klinických studií zaměřených na osteoporózu, přičemž pracoviště slouží i jako servisní zařízení pro klinická hodnocení v jiných oblastech, která vyžadují denzitometrická vyšetření.

V rámci těchto projektů je pravidelně prováděna externí kontrola kvality denzitometrických vyšetření a přístrojů vedoucími organizacemi v této oblasti, firmami SYNARC a BioImaging.

Přestože DC MEDISCAN i Osteocentrum jako jeho součást jsou zaměřeny na rutinní ambulantní práci, podílí se i na vědecké činnosti.

Osteocentrum DC MEDISCAN v rámci spolupráce s významnými institucemi (IKEM – centrum diabetologie, IKEM – transplant centrum, Endokrinologický ústav) se podílelo na grantových projektech IGA. V současné době je Osteocentrum dlouholetým partnerem Transplant centra IKEM a kliniky Hepatogastroenterologie IKEM – byla jsou prováděna DXA vyšetření u pacientů před a po transplantaci jater. Výstupem tohoto rozsáhlého materiálu jsou pravidelná posterová sdělení na nevýznamnějších světových a evropských osteologických kongresech, jichž se pracovníci Osteocentra účastní.

Dr. Kasalický a dr. Rosa jsou členy výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně.

MUDr. P. Kasalický, CSc.
MUDr. J. Rosa

Ze světové literatury

Bone. 2008; 43(4):653–662.

Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling.

McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, Amanat N, Szytynda T, Little DG.

Panuje souhlas v názoru, že klíčovou roli v procesu hojení fraktury hrají osteoklasty. Bisfosfonáty jsou běžně užívány k léčbě osteoporózy a snižují incidenci zlomenin. Ovšem i u léčených se fraktury vyskytují. Existuje předpoklad, že bisfosfonáty mají negativní vliv na hojení fraktur. Autoři zkoušeli vliv různých dávek kyseliny zoledronové na časnou fázi hojení zlomeniny a na modelaci svalku. Týden po operaci uzavřené fraktury u pokusných kryš dostávala zvířata solný roztok, nárazovou dávku 0,1 mg/kg zoledronátu nebo pět týdenních dávek po 0,02 mg/kg zoledronátu. Hojení bylo studováno za 1, 2, 4 a 6 týdnů po fraktuře; proces remodelace svalku za 12 a 26 týdnů. Výsledky: kyselina zoledronová nepoškozovala míru hojení. U všech zlomenin došlo ke spojení kostí do šesti týdnů bez pozorovatelného rozdílu na chrupavčitém svalku. Léčená zvířata měla po šesti a 26 týdnech vyšší obsah minerálů ve svalku, jeho objem i pevnost. Remodelace svalku začínala u skupiny léčené bolusem zoledronátu 4 týdny po fraktuře, u skupiny na týdenním podávání zoledronátu byla remodelace svalku o dva týdny opožděna. Ve 12 a 26 týdnů po zlomenině měla skupina s bolusem obsah remodelovaného neokortexu ve svalku srovnatelný s placebovou skupinou, zatímco zvířata léčená týdně vykazovala opoždění remodelace.

Závěry: Inhibice osteoklastů zoledronátem u zdravých kryš nezpožďuje hojení fraktury. Léčba nárazovou dávkou zvyšuje velikost svalku a jeho pevnost po šesti týdnech, dlouhodobé hojení neovlivňuje, ačkoli je poněkud pomalejší než u kontrol. Prolongovaná terapie bisfosfonáty během hojení zlomeniny nezpožďuje enchondrální osifikaci, ale může významně ovlivnit pozdní remodelaci, probíhající po vysazení preparátu.

J Bone Miner Res. 2008; 23(9):1477–1485.

Sodium and Bone Health: The Impact of Moderately High and Low Salt Intakes on Calcium Metabolism in Postmenopausal Women.

Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA, Foxall RJ, Jakobsen J, Cashman KD, Flynn A, Fairweather-Tait SJ.

O zvýšeném příjmu soli je známo, že vede ke vzestupu kalcie a představuje rizikový faktor pro rozvoj osteoporózy. Změny příjmu soli ve vztahu k metabolismu kalcia však nebyly zcela prostudovány u postmenopauzálních žen. Autoři sledovali následky pětítýdenní definované změny příjmu soli (3,9 g a 11,2 g denně) a kalcia (518 mg a 1 284 mg denně) u jedenácti žen. Absorpce a exkrece vápníku byla měřena pomocí značení izotopy, současně se hodnotily laboratorní ukazatele kostního obratu v krvi a moči. Zvýšený příjem soli (11,2 g) vedl k významnému vzestupu exkrece kalcia do moči ($p = 0,0008$) a ovlivnil kostní kalciovou bi-

lanci v případě diety na vápník bohaté ($p = 0,024$). Schopnost absorpce kalcia stoupala po období nízkého příjmu vápníku ($p < 0,05$), ale změna solné nálože ji neovlivnila. Sůl v jídelníčku tedy významně ovlivňuje kalciovou bilanci negativním směrem, pokud se podává při dietě bohaté na vápník. Při nedostatku kalcia v dietě je kalciová bilance negativní bez ohledu na příjem soli.

Bone. 2008 42(6):1154–1163.

Onion decreases the ovariectomy-induced osteopenia in young adult rats.

Huang TH, Mühlbauer RC, Tang CH, Chen HI, Chang GL, Huang YW, Lai YT, Lin HS, Yang WT, Yang RS.

Strava bohatá na ovoce a zeleninu je ze zkušenosti spojena s dobrým stavem skeletu. Zejména se v této spojitosti uvažuje o cibuli. V této studii bylo sledováno 64 kryších samic kmene Wistar ve věku 14 týdnů, u nichž byla provedena pravá nebo imitovaná ovariectomie. Autoři rozdělili zvířata do skupin: neovarektomované kontrolní krysy (CON); ovariectomovaná zvířata (OVX); krysy po ovariectomii léčené alendronátem (ALN) 1 mg/kg/den p.o. plus dietou s 3 %, 7 % nebo 14 % cibule; krysy po ovariectomii pouze s 3 %, 7 % a 14 % cibulovou dietou. Po šesti týdnech byla zvířata utracena. Alendronát a všechny diety s přísadkou cibule vedly k poklesu plazmatické koncentrace kalcia ($p < 0,05$). 14% cibulová dieta a ALN měly obdobně sníženou plazmatickou koncentraci osteokalcinu ($p < 0,05$), zřejmě down-regulací kostního obratu. Histomorfometrická analýza ukázala, že ovariectomie vedla ke značné redukci kostních trámečků. Zvířata, léčená ALN a 14% cibulovou dietou měla o 80 % a 14 % vyšší poměr objemnosti/objem trámčů než OVX skupina ($p < 0,05$). Krysy živěné s příměsí cibule vykazovaly v závislosti na její dávce nižší ztrátu kostní hmoty způsobené ovariectomií. Navíc, ALN skupina a zvířata na 14% cibulové dietě měla významně větší počet trámčů, méně izolovaných trámečků a menší počet osteoklastů ($p < 0,05$). Nutno však podotknout, že účinek cibulové diety nebyl tak výrazný jako vliv alendronátu. U OVX skupiny také došlo k významnému zhoršení biomechanických vlastností kosti ($p < 0,05$). ALN skupina a krysy se 14% cibulovou dietou vykazovaly podobné vlastnosti tkáně femoru jako materiálu. U obou těchto skupin byl pokles pevnosti kosti v důsledku ovariectomie nižší než u neléčených ($p < 0,05$). Studie potvrdila, že dieta obohacená cibulí má protektivní účinek vůči úbytku kostní hmoty a zhoršení biomechanických vlastností kosti po ovariectomii.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 93(6):2166–2172.

Randomized Trial of Once-Weekly PTH(1–84) on Bone Mineral Density and Remodeling.

Black DM, Bouxsein ML, Palermo L, McGowan JA, Newitt D, Rosen E, Majumdar S, Rosen CJ; for the PTH Once-Weekly Research (POWER) group.

Denně podávaný parathormon (PTH) zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) a snižuje riziko zlomenin. Nicméně, vysoká cena a compliance nemocných s tímto reži-

mem podávání omezuje jeho klinické využití. Autoři se proto rozhodli zjistit, zda méně častá aplikace PTH také pozitivně ovlivňuje kostní hmotu. Dvojitě zaslepené, randomizované a placebem kontrolované studie se zúčastnilo 50 postmenopauzálních žen ve věku 45–70 let s nálezem T skóre na krčku femoru mezi $-1,0$ a $-2,0$. Účastnice dostávaly denně subkutánní injekci PTH (1–84, 100 μg) nebo placebo po dobu jednoho měsíce a následně jednou týdně PTH nebo placebo po dobu 11 měsíců. Primárním výstupem bylo hodnocení změny plošné denzity (aBMD) kostního minerálu v oblasti bederní páteře. Sekundárně se sledovala objemová denzita kostního minerálu (vBMD) v oblasti páteře a kyčle stanovená pomocí QCT, trabekulární kostní mikroarchitektura distálního radiu s použitím MRI a biochemické ukazatele kostního obratu. Výsledky: V porovnání s placebovou skupinou se po dvanácti měsících u žen léčených PTH zvýšila aBMD v bederní páteři o 2,1 % ($p = 0,03$), vertebrální trabekulární vBMD o 3,8 % ($p = 0,08$). Ženy léčené PTH také měly vyšší objem trabekulární kostní hmoty na distálním radiu a lepší její mikrostrukturu ($p < 0,04$). Po jednoměsíční léčbě PTH v aktivní skupině významně stoupl P1NP ($p < 0,0001$) a tento rozdíl ve snížené míře přetrval po celou dobu studie. Ukazatele kostní resorpce se u aktivně léčených žen nezměnily, v placebové skupině poněkud poklesly. Závěr: jednou týdně podávaný PTH po předchozí měsíční denní kúře u postmenopauzálních žen zvyšuje BMD bederní páteře, kvalitu trabekulární kosti na radiu a markery kostní formace. Výsledky naznačují, že i méně časté podávání PTH může být účinné. V dalších studiích je třeba upřesnit nejvhodnější frekvenci podávání PTH.

BMJ. 2008;336(7648):813–816.

Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chappurlat RD, Cummings SR, Baron JA.

Autoři chtěli stanovit vztah mezi léčbou bisfosfonáty a síňovou fibrilací a flutterem u žen s osteoporózou. Bylo užito dánských lékařských databází, zařazeno 13 586 nemocných se síňovou fibrilací a flutterem a 64 054 kontrolních žen, vždy s kompletní anamnézou.

Výsledky: Mezi současné uživatele bisfosfonátů patřilo 435 (3,2 %) nemocných a 1958 (2,9 %) jedinců z kontrolní skupiny. V obou skupinách dostávaly ženy stejně často etidronát nebo alendronát. Korigované relativní riziko současné terapie bisfosfonáty v porovnání s počty neléčených bylo 0,95 (95% CI 0,84–1,07). U nových uživatelů dosáhlo relativní riziko 0,75 (95% CI 0,49–1,16), velmi podobně jako u dlouhodobých uživatelů (relativní riziko 0,96; 95% CI 0,85–1,09). Výpočty relativního rizika byly zcela nezávislé na preskripci a umístění popisu atriální fibrilace a flutteru vůči vysazení léčby. Hospitalizovaní i ambulantní pacienti dosáhli podobných hodnot.

Závěr: Toho času není důkazu o tom, že terapie bisfosfonáty zvyšuje riziko síňové fibrilace a flutteru.

J Nutr Biochem. 2008;19(10):694–699.

Blueberry prevents bone loss in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis.

Devareddy L, Hooshmand S, Collins JK, Lucas EA, Chai SC, Arjmandi BH.

Cílem této práce bylo prozkoumat možný protektivní vliv borůvek na kostní hmotu ovariectomovaných krys. Třicet šestiměsíčních samic krys rodu Sprague-Dawley bylo podrobena pravé (Ovx) nebo imitované (Sham) ovariectomii a následně rozděleno do tří skupin: Sham, Oxv (kontrolní skupina), Oxv + dieta s borůvkami. Po 100 dnech terapie byla zvířata usmrcena a vyšetřeny jejich tkáně. Denzitometrické hodnocení zahrnovalo kostní minerální densitu a obsah minerálu v celém těle, pravé tibii, pravém femuru a čtvrtém bederním obratli. Podle očekávání došlo u Oxv skupiny k poklesu denzity kostního minerálu na všech měřených místech přibližně o 6 %. Borůvky však dokázaly zabránit celotělovému poklesu denzity kostního minerálu a při porovnání se Sham a Oxv skupinou měly přechodný příznivý vliv na densitu kostního minerálu tibie i femoru. Mohlo k tomu dojít potlačením ovariectomií indukovaného vzestupu kostního obratu, pro což by svědčily snížené hodnoty mRNA pro alkalickou fosfatázu, kolagen I. typu nebo tartarát rezistentní kyselou fosfatázu na hodnoty Sham skupiny. Také plazmatické koncentrace osteokalcinu u skupiny ovariectomovaných živých borůvkami byly ve srovnání s Oxv kontrolní skupinou sniženy, ačkoli nevýznamně. Závěrem lze říci, že borůvky mohou organizmus ochránit před ztrátou kostní hmoty, což je patrné ze změn denzity kostního minerálu a laboratorních ukazatelů kostního metabolismu.

Eur J Nutr. 2008;47(2):87–91.

Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index.

Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R.

Na základě studií *in vitro* se předpokládalo, že kalcitriol podporuje u lidí vzestup hmotnosti. Nicméně výsledky klinických studií, zabývajících se vztahem mezi plazmatickou koncentrací kalcitriolu a BMI (body mass index), jsou sporné. Cílem práce bylo přehodnotit tuto závislost. Průřezové studie se zúčastnilo 2 187 osob, u nichž se zjišťoval BMI a plazmatická koncentrace kalcidiolu i kalcitriolu. Podle hodnoty BMI autoři vyšetřované osoby rozdělili do pěti skupin [< 25 , 25 – $29,9$, 30 – $34,9$, 35 – $39,9$ and $> 39,9$ kg/m²]. Ke statistické analýze použili mnohočetnou lineární regresi. V úvahu brali také věk a pohlaví.

Výsledky: Se stoupajícím BMI plazmatická koncentrace kalcidiolu i kalcitriolu významně klesá ($p < 0,001$). Jedinci s BMI nad $39,9$ kg/m² měli o 24% nižší plazmatickou koncentraci kalcidiolu a o 18 % nižší kalcitriol než jedinci s BMI pod 25 kg/m².

Závěr: Vztah mezi BMI a plazmatickou koncentrací kalcidiolu či kalcitriolu je inverzní. Je tedy velmi nepravděpodobné, že by zvýšené hladiny cirkulujícího kalcitriolu přispívaly k rozvoji obezity.

J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1676–1681.

Paternal skeletal size predicts intrauterine bone mineral accrual.

Harvey NC, Javaid MK, Poole JR, Taylor P, Robinson S, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Dennison EM; Southampton Women's Survey Study Group.

Již dříve bylo prokázáno, že nárůst kostního minerálu u novorozence lze předpovědět podle stavby těla matky a jejího životního stylu. Není však známo, jak se na vývoji kostní hmoty novorozence uplatňují vlivy ze strany otce. Autoři využili sledování 278 gravidit (142 porodů dětí mužského a 136 dětí ženského pohlaví) ze Southampton Women's Survey, unikátní kohorty žen ve věku 20–34 let. V prvních dvou týdnech života dětí a jejich otcové podstoupili celotělové denzitometrické vyšetření (dětí – Lunar DPX, otcové Hologic Discovery). K určení otcovských determinant kostní hmoty novorozence pak použili korelační a regresní statistické metody.

Výsledky: Nálezy u otců byly korigovány podle jejich věku; u dětí podle gestačního věku, pohlaví a stáří v době vyšetření. Pak je při porovnání měřené plochy kosti, obsahu a denzity kostního minerálu patrný vysoce významný vztah mezi těmito parametry u otců a jejich dcer ($p = 0,003$; $0,0002$ a $0,046$). Závislost není nijak ovlivněna výškou postavy matky ani jejím množstvím tělesného tuku. U potomků mužského pohlaví vztah mezi hodnocenými denzitometrickými parametry otců a dětí nedosáhl statistické významnosti.

Závěry: Vlastnosti skeletu otce významně předurčují vlastnosti skeletu jejich novorozenech dcer, nezávisle na stavbě těla matek. Tento nálezu upozorňuje na potřebu zavřít při studiu vývojových faktorů osteoporotických zlomenin do úvahy také genotyp otců. Vzniká řada dříve netušených otázek v souvislosti s ovlivněním intrauterinního nárůstu kostní hmoty a pohlavím dítěte.

Transplant Proc. 2008 Jan-Feb;40(1):160–166.

Treatment of renal transplant recipients with low bone mineral density: a randomized prospective trial of alendronate, alfacalcidol, and alendronate combined with alfacalcidol.

Trabulus S, Altıparmak MR, Apaydin S, Serdengeci K, Sariyar M.

Autoři si vzali za cíl zhodnotit účinnost léčby alendronátem, alfakalcidolem nebo kombinací obou látek u pacientů po transplantaci ledvin, kteří mají nízkou densitu kostního minerálu. Do studie bylo zařazeno 64 transplantovaných (22 žen a 42 mužů). Devět z nich, kteří měli T skóre vyšší než -1 , posloužilo jako kontrolní skupina. Zbývajících 55 nemocných s T skóre nižším než -1 bylo náhodně rozděleno do tří skupin: první skupina ($n = 25$) dostávala alfakalcidol ($0,5$ μ g denně); druhá skupina ($n = 13$) byla léčena alendronátem (10 mg denně) a třetí ($n = 17$) dostávala alendronát (10 mg denně) i alfakalcidol ($0,5$ μ g denně). Všichni podstoupili denzitometrii krčku femoru a bederní páteře na začátku léčby a po dvanácti měsících. Jednotlivé skupiny byly porovnávány též z hlediska rizikových faktorů osteoporózy a biochemických ukazatelů. K hodnocení byl autory použit Kruskal-Wallisův test, jednocestná ANOVA a Studentův t-test. Při současném použití alendronátu s alfakalcidolem došlo ke vzestupu denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře o 7,9 % ($p = 0,006$) s významným zlepšením T skóre ($p = 0,003$). Kombinovaná léčba také zvýšila o 8 % densitu kostního minerálu v krčku femoru ($p = 0,01$). I zde se významně zvýšilo T skóre ($p = 0,02$). Podávání alendronátu spolu s alfakalcidolem se u nemocných po transplantaci

ci ledvin s nízkou denzitou kostního minerálu jeví jako bezpečná léčba, účinnější než při izolovaném použití těchto dvou agens.

Eur J Pediatr. 2008; 167(12):1369–1377.

Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy.

Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, Steinert M, Brabant G, Lichtinghagen R, Welkowsky HJ, Tuxhorn I, Hahn A.

Zprávy o poklesu plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25-OHD) v souvislosti s terapií antiepileptiky (AE) nejsou jednotné a zabývají se v drtivé většině pouze dospělými. Tato průřezová studie měla za cíl zhodnotit vliv léčby AE na saturaci organismu vitamínem D a na ukazatele kostního obratu u dětí s epilepsií. Zúčastnilo se jí 38 dětí léčených AE a 44 zdravých jedinců jako kontrolní skupina. Všem byly odebrány vzorky krve k určení sérové koncent-

race 25-OHD, intaktního parathormonu (PTH), kalcia, fosfátů, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (bALP), osteokalcinu a C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu (ICTP). Více než 75 % epileptiků mělo významný deficit vitamínu D (25-OHD pod 20 ng/ml) a 21 % nemocných nedostatečnou saturaci vitamínem D (25-OHD 20–30 ng/ml). Děti na AE měly vyšší plazmatické koncentrace osteokalcinu ($p = 0,002$) a bALP ($p < 0,001$), zatímco ICTP u nich ve srovnání s kontrolní skupinou klesalo ($p = 0,002$). Po rozdělení nemocných na dvě skupiny podle léčby (mono- a polyterapie) měly děti s polyterapií významně nižší 25-OHD ($p = 0,038$), ICTP ($p = 0,005$) a vyšší bALP ($p = 0,023$). Nepodařilo se nalézt vztah mezi 25-OHD a ukazateli kostního obratu. Výsledky práce ukazují, že prevalence deficitu vitamínu D mezi dětmi léčenými antiepileptiky je vysoká, zejména při polyterapii. Zřejmě dochází k urychlení kostního obratu. Rutinní monitorování plazmatické koncentrace 25-OHD a suplementace vitamínem D je u dětí léčených antiepileptiky doporučeno.

Osteologický bulletin v roce 2008

Vážení čtenáři,

tím, že držíte v rukou čtvrté číslo, se uzavírá již třináctý ročník časopisu Osteologický bulletin. Od čísla 3/07 je časopis až do konce ročníku 2008 průběžně hodnocen společností Thompson Scientific (dříve ISI – Institute of Scientific Informations) ve Filadelfii. Ucházíme se tím o zařazení do databáze Web of Science. Také v roce 2008 jsme chtěli, aby každé číslo mělo svého garanta, nebo aby alespoň někdo z našich známých osteologů předeslal odbornou náplň čísla úvodníkem. Této úlohy se laskavě zhostili MUDr. Jiří Jenšovský, CSc., doc. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., a prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc. Patří jim za to náš upřímný dík.

Kromě původních prací a přehledných článků jsme pokračovali v otiskování krátkých sdělení, kazuistik, zpráv z cest, osobních oznámení, informací o mezinárodních grantech, nevázně ani příprava dalších materiálů do rubriky Ze světové literatury. Jak je již dobrým zvykem, redakce se obrátila na autory některých vybraných kvalitních přednášek, jež zazněly na XI. Mezinárodním kongresu slovenských a českých osteologů v Piešťanech a vyzvala je k zaslání jejich práce v písemné formě „in extenso“ do některého z příštích čísel časopisu. Rádi bychom i nadále poskytlí prostor k představení dalších významných osteocenter na území obou našich států.

Z požadavků na odbornou úroveň prací, v časopise uveřejňovaných, neslevíme ani v roce příštím. Dvojitě zaslepené a řádně vedené recenzní řízení je nezbytnou podmínkou

jejího zachování, v odborných časopisech zemí Evropské unie i v zámorí zcela obvyklou.

Přestože ekonomická situace je stále složitější, redakce během celého roku pečlivě hodnotila zasílané rukopisy a po uveřejnění textu vyplácela autorské honoráře. Během roku nám došlo celkem 21 příspěvků, přehledné články mírně převažovaly nad původními pracemi. Bohužel stejně jako dříve, také nyní zaznamenáváme ze strany farmaceutických firem pokles zájmu o inzerci oproti předchozímu roku. Nicméně se budeme snažit nastolený trend poskytování autorských honorářů zachovat, neboť poctivá práce si odměnu zasluží.

Znovu však musíme konstatovat, že ani v roce 2008 nebyly reakce čtenářů na publikované články příliš patrné. Pokud Vás některá z uveřejněných prací zaujala, poučila, pobavila nebo naopak roztrpčila a s její metodikou či závěry nesouhlasíte, nenechte si svůj názor pro sebe. Nic neoživí časopis tak jako bezprostřední reakce, komentáře, nápady nebo třeba i v mezích důstojné diskuse vedená pře čtenářů. Vaším dopisům jsme neustále otevřeni, neboť jen zpětná vazba nám umožní poznat, na co se máme zaměřit a čeho se naopak můžeme s klidem zříci. Dáte-li nám najevo, jaký byste svůj časopis chtěli mít, pokusíme se vám vyjít vstříc. Zájem čtenářů je pro potřebu existence časopisu nejzákladnější podmínkou. Velice dobře si to uvědomujeme.

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., šéfredaktor
doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., zástupce šéfredaktora

PF 2009

Milí čtenáři!

Přáli bychom si, aby pro Vás rok 2009 byl radostný a úspěšný. Nechť se Vám daří ve Vaší práci i v osobním životě .

Redakce

Autorům a recenzentům

Vážení přátelé,

dovolte nám, abychom z celého srdce poděkovali za přízeň, kterou jste v roce 2008 věnovali našemu časopisu.

Vám, kteří jste nelitovali času ani námahy, zpracovali jste a posílali redakci své rukopisy. Také Vám, kteří jste (a někdy opakovaně) vyhověli našim prosbám a přes velké pracovní vytížení byli tak laskaví a využili své bohaté odborné zkušenosti k vypracování zasvěcených a kvalifikovaných recenzních posudků.

Bez ochoty autorů v časopise publikovat a bez pečlivé snahy recenzentů zaslané texty svědomitě posoudit by se Osteologický bulletin prostě obejít nemohl. Pomáháte nám formovat jeho tvář, s níž se pak o čtenáře uchází.

Bude nám ctí, pokud s Vámi smíme počítat i do budoucna. Na další spolupráci s Vámi se upřímně těšíme.

Za redakci Osteologického bulletinu

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.
šéfredaktor

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.
zástupce šéfredaktora

ČNFO v rámci Světového dne osteoporózy 2008 připravilo řadu akcí. Jednou z nich je petice odborníků. Pokud Vám není lhostejná situace pacientů s osteoporózou v ČR a souhlasíte s peticí ČNFO, prosíme podepište ji a pošlete na korespondenční adresu. Každý hlas je důležitý.

Petici je možno podepsat i na internetu! (www.osteoforum.cz)

České národní fórum proti osteoporóze

Petice – Větší pozornost osteoporóze

Petice podle § 1 zákona č. 85/1990 Sb., o právu petičním

Ministr zdravotnictví
MUDr. Tomáš Julínek
Ministerstvo zdravotnictví ČR
Palackého náměstí 4
128 01 Praha 2

Vážený pane ministře,

v současné době připravuje ministerstvo zákony, které ovlivní naše zdravotnictví na příští roky.

My, níže podepsaní, připomínáme onemocnění osteoporózou.

Osteoporóza již nyní představuje celosvětově veliký medicínský, sociální, ekonomický, ale i lidský problém. Jeho závažnost bude do budoucna dále narůstat – se stoupající průměrnou délkou života, nepříznivými vlivy životního prostředí, nesprávným životním stylem a bohužel také díky zatím nedostatečné terapii.

Evropská unie, jejímž členem Česká republika je, věnuje osteoporóze mimořádný význam.

V České republice v současné době osteoporózou trpí nebo je bezprostředně ohroženo více než 700 000 osob, přičemž farmakologickou léčbu dostává jen asi 30 000 (tedy necelých pět procent) z nich a povědomí o možnostech účinné prevence je minimální. Je přitom doloženo, že každý rok prodělá kolem 20 000 jedinců klinicky zdokumentovanou zlomeninu obratle a 21 000 nemocných utrpí zlomeninu v oblasti kyčle.

Pacienti s osteoporózou a osteoporotickými zlomeninami mají dlouhodobě významně sníženou kvalitu života. Náklady na terapii zlomenin v oblasti kyčle a vertebrálních zlomenin jsou u nás odhadovány na téměř 4 miliardy korun ročně. Významný je také dopad na ztrátu produktivity a zkrácení očekávané délky života.

- 1. Vážený pane ministře, vyzýváme Vás, abyste se zasadil o takové zákony a normy, jež umožní ve spolupráci se zdravotními pojišťovnami a odbornými lékařskými společnostmi připravit racionální podmínky pro prevenci, diagnostiku a léčbu osteoporózy.**
- 2. Vážený pane ministře, vyzýváme Vás, abyste se zasadil o zařazení problematiky osteoporózy mezi priority zdravotní politiky státu.**

Petiční výbor ve složení:

MUDr. Jaroslav Jeníček, CSc., Dubinská 2328, 190 16 Újezd nad Lesy
MUDr. Milan Cabrnach, Masarykova 845, 280 02 Kolín
Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Lysolajské údolí 88/34, 165 00 Praha 6

Adresa pro doručování:

MUDr. Jaroslav Jeníček, CSc., Lékařský dům, Janovského 48, 170 00 Praha 7

Jméno a příjmení

věk

bydliště

podpis

.....

Cena Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2006–2007

Při příležitosti konání 11. Kongresu slovenských a českých osteologů 9.–11. 10. v Piešťanoch udělila Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP ceny za nejlepší práce v oblasti metabolických osteopatií v letech 2006–2007.

Cenu získaly:

Doc. MUDr. Jaroslava Wendlová, CSc.

(Klinická osteologická ambulancia, FNŠP akademika L. Dédera, Bratislava) za soubor prací uveřejněných v časopise Bratislavské Lekárske Listy 2006 a Wiener medizinische Wochenschrift 2007.

(Why does depression develop in complicated osteoporosis? Bratisl Lek Listy 2006; 107/5:197–204; Which statistical tests for estimating osteoporotic fracture risk? Bratisl Lek Listy 2006; 107/11–12:453–458; Osteoporosis in a female population from Bratislava – age related BMD changes. Wien Med Wschr 2007; 157/23–24:606–610; T- plus Z-score in the assessment of relative risk. Wien Med Wschr 2007; 157/23–24:611–617.)

MUDr. Kateřina Zajčková, PhD.

(Endokrinologický ústav, Praha) za práci publikovanou v Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2007.

(Identification and Functional Characterisation of a Novel Mutation in the Calcium-Sensing Receptor Gene in Familial Hypocalciuric Hypercalcaemia: Modulation of Clinical Severity by Vitamin D Status. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92/7:2616–2623.)

Gratulujeme

Redakce

Oznámení pro členy SMOS – 20 registrací zdarma na ECCEO 2009

The 9th European Congress for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO9) will take place on March 18–21, 2009 at the Megaron Athens International Conference Center, in Athens (Greece).

As you have recently heard from the IOF President, IOF and ESCEO have reached an agreement for a joint organisation of the forthcoming European congresses of osteoporosis.

Based on this agreement, the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) will be more than happy to grant 20 free registrations to members of every scientific and patients societies affiliated to IOF.

In order to facilitate the registration process, when registering through our website (<http://www.ecceo9.org>), please mention „Special discount - Section: Free-CNS IOF“.

Very best regards,

Jean-Yves Reginster
Co-Chairman

John A. Kanis
Co-Chairman

Kalendář kongresů 2009

ISCD 15th Annual Meeting

11.–14. březen, 2009

Orlando, Florida, USA

Bližší informace na: [http:// www.ISCD.org](http://www.ISCD.org)

9th European Meeting for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

18.–21. březen, 2009

Atény, Řecko

Bližší informace na: [http:// www.ecceo9.org](http://www.ecceo9.org)

2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society

21.–25. březen, 2009

Sydney, Austrálie

Bližší informace na: <http://www.ibms2009.com>

VIII. International Meeting on Cancer Induced Bone Disease

25.–26. březen, 2009

Sydney, Austrálie

Bližší informace na: <http://www.cancerandbonesociety.org>

3rd Skeletal Endocrinology Meeting

27. březen, 2009

Brescia, Itálie

Bližší informace na: <http://www.skeletal-endocrinology.org>

7th International Symposium on Nutritional Aspects of Osteoporosis

7.–9. květen, 2009

Lausanne, Švýcarsko

Bližší informace budou na internetu, zatím nejsou

36th European Symposium on Calcified Tissues

23.–27. květen, 2009

Vídeň, Rakousko

Bližší informace na: <http://www.ectsoc.org>

5th International Conference on Children's Bone Health

23.–26. červen, 2009

Cambridge, UK

Bližší informace na: <http://www.iccbh5.org>

International Symposium on Paget's Disease

8.–9. červenec, 2009

Oxford, UK

Bližší informace na: <http://www.paget.org.uk>

ASBMR 31st Annual Meeting

11.–15. září, 2009

Colorado Convention Center

Denver, Colorado, USA

Bližší informace na:

<http://www.asbmr.org/meeting/index.cfm>

12. Mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů

1.–3. října 2009

Ostrava

Bližší informace budou na: <http://www.smos.cz>

Pokyny pro autory

Redakce časopisu *Osteologický bulletin* (OB) přijímá příspěvky v češtině, slovenštině nebo angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopise *Osteologický bulletin* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbohem a závěry. Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uvede navíc číslo telefonu, faxu a své rodné číslo.

Příspěvky jsou doplněny souhrnem v češtině a angličtině. Anglický překlad souhrnu může dodat autor, jinak jej zajistí nakladatelství.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy a zkrátit rukopis, uzná-li za nutné (v případě zkrácení rukopisu bude vyžádán autorův souhlas). Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Zpracování rukopisu

Rukopis zasílejte redakci ve třech exemplářích. Po jeho recenzi a přijetí bude požadována jeho elektronická verze v některém ze standardních textových editorů, předaná elektronickou poštou nebo na příslušném médiu. To opatřete jménem autora (autorů) a názvem příspěvku. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekonečný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky I (malé I) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jména autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachování stručnosti co nejvýstižnější. Články k uveřejnění v angličtině zasílejte paralelně v češtině pro kontrolu překladu. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr.

Zkracování slov, zejména v nadpisech, se nedoporučuje. Pokud se nějaký výraz v textu často opakuje a autor uzná za vhodné jej zkrátit, uvede zkratku v závorce po jejím prvním použití. Všechny zkratky použité v textu vysvětlíte na konci článku na zvláštním listu zařazeném před seznam literatury.

Odkazy na literaturu v textu uvádějte čísla normální velikosti v závorkách. Seznam literatury je třeba sestavit v chronologickém (nikoli abecedním) pořadí podle odkazů v textu a očíslovat. V textu jsou odkazy na literaturu uváděny číslem odpovídajícím číslu citace v seznamu.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce v jazyce originálu, rok vydání, ročník, stránky; u monografií místo vydání, nakladatel, rok vydání a stránkový rozsah. Inicialy křestních jmen a zkratky názvu časopisu se píší bez teček, za značku oddělovací rok vydání, ročník a stránky se nedělá mezera.

Příklady:

Článek v časopise:

Schwartz PJ, Priori SG, Vanoli E, Zaza A, Zuanetti G. Efficacy of diltiazem in two experimental feline models of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:661–8.

(Je-li více autorů než čtyři, uveďte první tři a zkratku et al.).

Monografie:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York; Harper and Row, 1974:406.

Kapitola z monografie:

Streeter DD Jr. Gross morphology and fiber geometry of the heart. In: Berne RM, Sperelakis N, eds. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. Washington, D.C.: American Physiological Society, 1979:61–112.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců, obrázků, černobílých i barevných diapozitivů či fotografií. Tyto přílohy připojte volně na konec rukopisu v pořadí podle odkazů v textu. Nadpis tabulky se píše přímo nad tabulku, u ostatních (tj. u obrazové dokumentace) se popisky a legendy píší na samostatný list. Obrazová dokumentace musí být přiložena v dokonalém provedení (vhodném pro tisk) – tj. originály a nikoli xerokopie pérovek nebo polotónových předloh, fotografie buď v diapozitivu, nebo na papíře. Všechny přílohy je třeba na zadní straně opatřit jménem prvního autora, zkratkou nadpisu práce, číslem stránky rukopisu, k níž se příloha vztahuje, a číslem, pod kterým je zmíněna v textu a pod kterým je uveden průvodní text. V textu označte místo, kam má být příloha zařazena, čtverečkem s označením přílohy (např. „obr. 1“). Totéž označení umístěte jako odkaz na přílohu do závorky v textu.

Příspěvky zasílejte na adresu redakce:

Trios, s. r. o.
redakce *Osteologického bulletinu*
Zakouřilova 142
149 00 Praha 4