

Minerálově-kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin

D. Sobotová, A. Zharfbin, M. Neobálková, J. Svojanovský, M. Souček

II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Souhrn: Minerálově-kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin je klinický syndrom tvořený kombinací 3 složek, kterými jsou laboratorní abnormality, porucha kostní morfologie a mimokostní kalcifikace. V dospělosti se začíná rozvíjet při poklesu glomerulární filtrace $GF < 1 \text{ ml/s}$. Plně rozvinuté formy se vyskytují až při pravidelném dialyzačním léčení. Tradiční název renální osteodystrofie se nově omezuje jen na morfologický kostní nález. Protože jsou 2 mezní typy kostního obratu (nízký a vysoký) a 2 stupně mineralizace (nízký a normální), vyskytují se celkem 4 základní varianty minerálově-kostní poruchy. Nejčastější jsou stále vysokoobratové varianty – sekundární hyperparatyreóza a smíšená porucha, které se zjišťují v 70–80 % případů. Nízkoobratové poruchy zahrnují osteomalacii (OM) a adynamickou kostní nemoc (ABD). Zatímco OM je stále vzácnější, výskyt ABD narůstá. Hlavní příčinou může být stále se zvyšující věk dialyzovaných nemocných s mnoha rizikovými faktory, ale také léčba nepřiměřeně vysokými dávkami vitaminu D. Postupující chronické onemocnění ledvin je spojeno s deficitem D-hormonu, negativní bilancí vápníku a pozitivní bilancí fosfátů. Při substituci D-hormonu se klíčovým faktorem vzniku a progresu sekundární hyperparatyreózy a mimokostních kalcifikací stávají fosfáty. Nejúčelnejším léčebným postupem je proto udržení vyrovnané bilance fosfátů omezením jejich příjmu, případně snížením střevní resorpce pomocí fosfátových vazáčů. U nemocných s chronickým selháním ledvin je nezbytné adekvátní dialyzační léčení. Hyperfosfatemie a mimokostní kalcifikace jsou novými nezávislými rizikovými faktory kardiovaskulární morbidity a mortality.

Klíčová slova: renální osteodystrofie – chronické onemocnění ledvin – biochemické markery – sekundární hyperparatyreóza – mimokostní kalcifikace

Mineral-bone disorder with chronic kidney disease

Summary: Mineral-bone disorder in chronic kidney disease is a clinical syndrome provoked by the combination of three factors: abnormal laboratory results, bone morphology disorder and extra-bone calcification. Its onset in adult age is linked with a decrease in glomerular filtration ($GF < 1 \text{ ml/s}$). Fully developed forms occur in the course of regular dialysis treatment. The use of the traditional denomination „renal osteodystrophy“ is currently restricted to the bone morphology finding. As there are two threshold types of bone turnover (low and high) and two degrees of mineralisation (low and normal), there is a total of four basic variants of mineral-bone disorder. The high turnover variants – secondary hyperparathyroidism and a combined disorder – are still the most frequent and are diagnosed in 70 to 80 % of cases. Low turnover disorders include osteomalacia (OM) and adynamic bone disease (ABD). While OM is becoming increasingly rare, the occurrence of ABD is on the rise. The main reason for this may be the steady growth in the age of dialysed patients and a number of risk factors, as well as treatment with inadequately high doses of vitamin D. Progressive chronic kidney disease may be linked with D-hormone deficit, negative calcium balance and with positive phosphate balance. Phosphates become a key factor in the development and progression of secondary hyperparathyroidism and extra-bone calcification in the case of D-hormone substitution. Therefore, maintaining a good phosphate balance by restricting their intake or by reducing their intestinal resorption through the use of phosphate binders is the most efficient therapeutic procedure. In patients with chronic kidney failure, adequate dialysis treatment is necessary. Hyperphosphatemia and extra-bone calcification are new independent risk factors of cardiovascular morbidity and mortality.

Key words: renal osteodystrophy – chronic kidney disease – biochemical markers – secondary hyperparathyroidism – extra-bone calcification

Úvod

Minerálově-kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin (CKD) je klinický syndrom tvořený kombinací 3 složek, kterými jsou laboratorní abnormality, porucha kostní morfologie a mimokostní kalcifikace. V dospělosti se začíná rozvíjet při poklesu glomerulární fil-

trace $GF < 1 \text{ ml/s}$, resp. $GF < 60 \text{ ml/min}$ (CKD – stadium 3). Plně rozvinuté formy se vyskytují až při pravidelném dialyzačním léčení (CKD – stádium 5).

Laboratorní nález

Kostní soubor tvoří intaktní PTH (iPTH), vápník korigovaný na albumin,

fosfor, celková alkalická fosfatáza (ALP) a bikarbonáty z venózní krve. Součin $Ca \times P$ je vypočítaná hodnota. Normy uvedených biochemických markerů a jejich cílové hodnoty pro funkční stadia CKD 3–5 jsou v tab. 1. Doporučené intervaly vyšetřování uvádí tab. 2. Korekce vápníku se provádí

Tab. 1. Normy a doporučené cílové hodnoty biochemických markerů při daném stupni funkční poruchy ledvin (CKD stadium 2–5).

	Ca	P	Ca × P	ALP	HCO ₃	iPTH pg/ml	pmol/l
Norma	2,2–2,6	0,8–1,5	< 4,0	< 2,16	23,5–26,5	10–65	1–6,8
CKD 3	N	N	N	N	N	35–70	≤ 9
CKD 4	N	N	N	N	N	70–110	< 18
CKD 5	2,1–2,38	1,13–1,78	< 4,4	N	22	150–300	16–33

Tab. 2. Doporučené intervaly vyšetřování základních biochemických markerů.

CKD	GFR (ml/s)	iPTH	Ca a P
3	0,5–0,99	1×/12 měsíců	1×/12 měsíců
4	0,25–0,45	1×/3 měsíců	1×/3 měsíc
5	0,25	1×/3 měsíc	1×/1 měsíc

Tab. 3. Čtyři základní varianty kostní poruchy při chronickém onemocnění ledvin.

mineralizace	kostní obrat	
	vysoký	nízký
nízká	smíšená ROD	osteomalacie
normální až zvýšená	osteitis fibrosa cystica	dynamická kostní nemoc

při hypalbuminemii, např. podle vzorce $SCa_{\text{korig}} = SCa_{\text{akt}} + [0,02 \times (41,3 - \text{Salb}_{\text{akt}})]$. Ze vztahu je zřejmé, že Ca_{korig} je tím vyšší, čím je nižší albumemie.

S ubývající funkcí ledvin se cílové koncentrace iPTH zvyšují, u dialyzovaných nemocných až na 4násobek horní hodnoty normy. Důvodem je prevence adynamické kostní nemoci léčebným udržováním účelné úrovně sekundární hyperparatyreózy a dále nespecifičnost vyšetřovací metody, která stanovuje směs iPTH a biologicky neaktivních fragmentů, čímž hladiny PTH nadhodnocuje o 40 až 60 %. Diagnostické jsou koncentrace iPTH < 100 pg/ml, které svědčí pro nízkoobratovou kostní nemoc, a koncentrace iPTH > 400 pg/ml, které ukazují na vysoký kostní obrat. V rozmezí iPTH 100–400 pg/ml je interpretace komplikovaná. Předpokládá se, že v budoucnu se místo iPTH bude vyšetřovat 1–84 PTH pro jeho lepší reprodukovatelnost, případně poměr 7–84 PTH/1–84 PTH. Zjišťování kostní frakce ALP a ionizovaného vápníku má okrajový význam. Běžné vyšetřování kostních biomarkerů (osteokalcin, osteoprotegerin, TRAP-5b, pyridolin, prokolagen typ I) se v blízké době neočekává. Problematická je jejich eli-

minace závislá na funkci ledvin a nákladovost [6,13,23].

Porucha kostní morfologie

Porucha kostní morfologie se nazývá **renální osteodystrofie (ROD)** a je pouze jednou ze složek syndromu. Typ kostní poruchy se zjišťuje z **kostní biopsie**. Hodnotí se kostní obrat, mineralizace a objem kostních trámčů. Protože jsou dva mezní typy kostního obratu – nízký a vysoký – a 2 stupně kostní mineralizace – nízký a normální až zvýšený – vyskytují se celkem čtyři základní varianty ROD (tab. 3). Kostní biopsie se pro diagnózu renální minerálově-kostní nemoci nevyžaduje a v naprosté většině případů se neprovádí. Je však **indikována** při odporujících si biochemických nálezech (např. vysoký iPTH a nízké ALP), nevysvětlitelných zlomeninách nebo bolestech kostí, těžkých a postupujících mimo-kostních kalcifikacích, nevysvětlitelné hyperkalcemie, podezření na toxicitu kovů (např. hliníku), před paratyroidektomií tehdy, předcházel-li významná zátěž hliníkem a před zamýšlenou léčbou bisfosfonáty. Kontrolní biopsie je namístě nejdříve v odstupu 200 dní, až po ukončení kostního remodelačního cyklu [9,13].

Mimokostní kalcifikace

Mimokostní kalcifikace se tvoří v měkkých tkáních. Cíleně se má pátrat po vaskulárních kalcifikacích (VC). Boční RTG snímek břicha je jednoduchým, levným a radiačně nezátěžujícím screeningovým vyšetřením. Pozitivním nálezem jsou viditelné kalcifikace aorty. Přínosné je vyšetření pulzového tlaku a rychlosti pulzové vlny. Celotělová tomografie (CT) nebo EBCT/MSCT (electron beam computed tomography a multislice computed tomography) jsou vyšetřeními preciznějším, senzitivnějším a kvantitativním, avšak drahým, radiačně zatěžujícím, a proto pro screening nevhodným [13].

Ostatní vyšetřovací metody

Kostní denzitometrie poskytuje informaci o kostní mineralizaci. Metoda DEXA měří absorpci RTG záření o dvojí energetické hladině v kortikální i trabekulární kosti. Proměřované místo je hodnoceno tzv. BMD (bone mineral density) v g/cm² v T- nebo Z-skóre. U dialyzovaných nemocných se má vyšetřovat **oblast distálního radia**, která koreluje s iPTH a je prediktivní pro riziko zlomenin. BMD měřená v oblasti stehenního krčku nebo bederního obratle může být zavádějící

a vést k neadekvátnímu podání léků proti osteoporóze. Opakovaná měření BMD jsou indikována u nemocných po transplantaci ledviny. **Sonografií, CT nebo zobrazením magnetickou rezonancí přístítných tělísek** se zjišťuje jejich velikost. $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ je scintigrafická metoda prokazující zvýšenou činnost přístítných tělísek. **Etážové odběry krve na hladiny PTH** z centrálního řečiště se provádějí při závažné hyperparatyreóze a negativním výsledku zobrazovacích metod. Ze skupiny vitaminů D má praktický význam stanovení 25-hydroxycholecalciferolu [$25(\text{OH})\text{D}$]. Normální hodnota je $> 30 \text{ ng/ml}$. **Sérová koncentrace hliníku** u zdravých je do $10 \mu\text{g/l}$ ($0,37 \text{ mmol/l}$). Převyšuje-li u dialyzovaných nemocných $60 \mu\text{g/l}$ ($2,2 \text{ mmol/l}$), je indikován desferalový test. Zvýší-li se po podání Desferalu aluminemie do následující dialýzy o více než $50 \mu\text{g/l}$ ($1,85 \text{ mmol/l}$), je podezření na hliníkovou nízkoobratovou kostní poruchu a je indikována kostní biopsie [5,13,23].

Klinické formy minerálově-kostní poruchy

A. **Vysokoobratová porucha** zahrnuje sekundární hyperparatyreózu s normální mineralizací a smíšenou renální osteodystofií s vysokým kostním obratem a nízkou mineralizací.

Sekundární hyperparatyreóza

Sekundární hyperparatyreóza je kompenzační odpověď přístítné žlázy na dlouhodobou negativní bilanci vápníku, která postupující chronické onemocnění ledvin provází.

Patogeneze

Klíčovými faktory jsou deficit D-hormonu, hyperfosfatemie, hypokalcemie a rezistence kosti na PTH (schéma 1). Účast dalších faktorů, např. deficit biologicky aktivní formy kostního morfogenního proteinu BMP-7, je pravděpodobná, prozatím ale klinicky nezhodnotitelná. **Deficit D-hormonu kalcitriolu** vzniká poklesem syntézy v buňkách proximálního a distálního

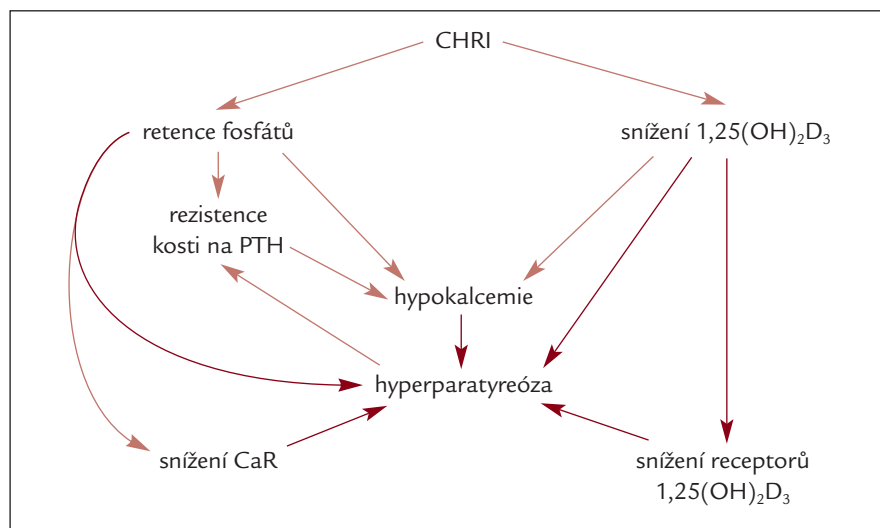


Schéma 1. Faktory účastnící se při vzniku sekundární hyperparatyreózy.

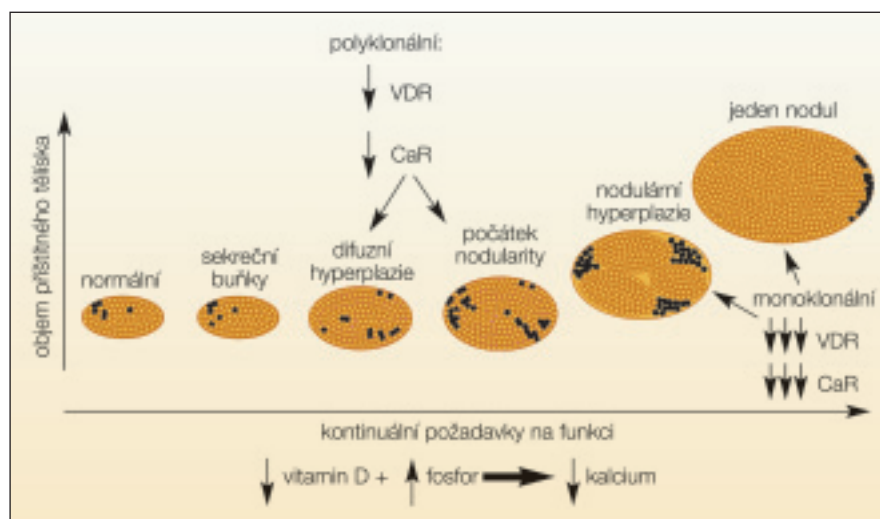
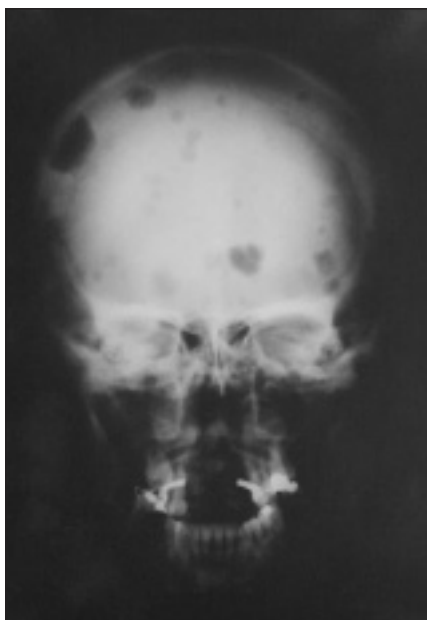


Schéma 2. Hyperplazie přístítných tělísek při chronickém selhání ledvin. Difúzní hyperplazie se mění na nodulární, počet receptorů pro vitamin D (VDR) a vápník (CaR) se snižuje [15]. Uveřejněno s laskavým svolením profesorky S. Dusilové-Sulkové a vydavatele časopisu Remedia.

renálního tubulu, který je úměrný zmenšujícímu se objemu produkční tkáně. Tento morfologicky podmíněný nedostatek kalcitriolu je prohlubován retencí fosfátů. **Hyperfosfatemie** snižuje syntézu kalcitriolu v reziduální tkáni tím, že inhibuje aktivitu renální 1α -hydroxylázy. Jednak přímo, jednak skrze fibroblastový růstový faktor FGF23, který vlivem hyperfosfatemie produkují kostní buňky ve značném množství. FGF23 kromě inhibice 1α -hydroxylázy zvyšuje fosfaturii. Nedostatkem kalcitriolu klesá střevní resorpce vápníku, která je jediným zdrojem jeho příjmu do organismu.

Snižuje se i reabsorpce vápníku v ledvinách, neboť je rovněž kalcitriol-dependentní. Vzniká **hypokalcemie**, která potlačení aktivity membránového vápníkového receptoru (CaR) v přístítných buňkách **zvyší sekreci zásobního PTH**.

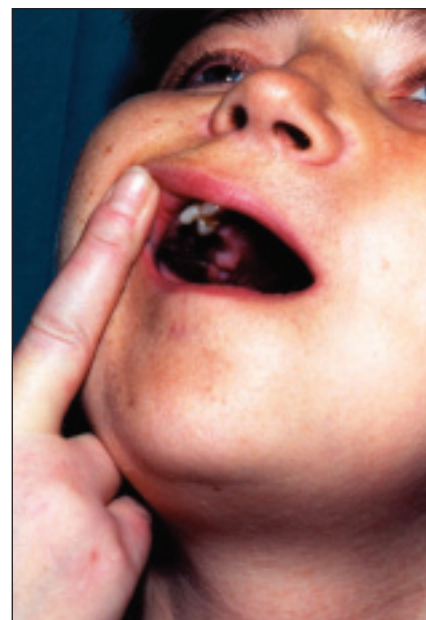
Syntézu PTH regulují kalcitriol, fosfatemie a kalcemie přímým a na sobě nezávislým účinkem. Kalcitriol řídí syntézu PTH prostřednictvím receptoru pro vitamin D (VDR). Komplex kalcitriol/VDR v jádru přístítných buněk syntézu PTH inhibuje. Při nedostatku kalcitriolu se vazebná kapacita VDR snižuje a exprese PTH-genu



Obr. 1. Osteolytická ložiska v lebce při terciární hyperparatyreóze. Podkladem jsou nádory z vícejaderných obrovských buněk, tzv. hnědé tumory.



Obr. 2. Osteolytická ložiska v dlouhých kostech dolní končetiny při terciární hyperparatyreóze.



Obr. 3. Viditelný hnědý tumor v horní čelisti při terciární hyperparatyreóze.

a syntéza PTH hormonu se zvyšuje. Kalcemie a fosfatemie modulují stabilitu genového transkriptu PTHmRNA. Ta je závislá na rovnováze mezi degračními endonukleázami a protektivními cytosolickými proteiny, které se vážou na intaktní 3'UTR oblast PTHmRNA. Hypokalcemie a hyperfosfatemie zesilují vliv protektivních proteinů a degradaci transkriptu zpomalují. Za fyziologických okolností je PTH transkript odbouráván za 40 až 60 min, při hypokalcemii, hyperfosfatemii a v uremickém prostředí obecně až za 180 min.

Nadprodukce PTH obnoví normální hladiny vápníku a fosfátů v extracelulární tekutině. V kostech zvyšuje osteoresorpci a z kostního minerálu uvolňuje vápník a fosfáty. V ledvinách zvyšuje fosfaturii, reabsorpci vápníku a syntézu kalcitriolu. Vlivem zvýšené tvorby kalcitriolu vzroste resorpce vápníku ve střevě, ale také syntéza a mineralizace osteoidu. **Protichůdný účinek PTH a kalcitriolu na kost je podkladem zvýšeného kostního obrátu.** Udržení účelných adaptací vyžaduje stále vyšší koncentrace PTH. Příčinou je rozvíjející se **rezistence kosti na**

PTH. Její podstata je neobjasněna, pravděpodobný je vliv retence fosfátů, cytokinů kostní remodelace (IL-1, IL-6, TNF α) a pokles hustoty kostních receptorů pro PTH. Dlouhodobá stimulace buněk příštítných tělísek (PT) vede k jejich hyperplazii, která zvětšuje objem produkční tkáně. Zprvu je **hyperplazie PT difúzní, později nodulární**, která je spojena s úbytkem receptorů VDR i CaR a následně s rezistencí příštítných tělísek na kalcitriol i hypokalcemii (schéma 2). Buňky PT se vymykají ze systému zpětnovazebních regulací a stávají se částečně až zcela autonomní. Sekundární hyperparatyreóza přechází ve formu terciární [15,19–21].

Klinický obraz

Klinický obraz je asymptomatický nebo necharakteristický. Je stížnost na bolest v kostech a pruritus. V pokročilých fázích se zjišťují mimokostní kalcifikace.

Diagnóza

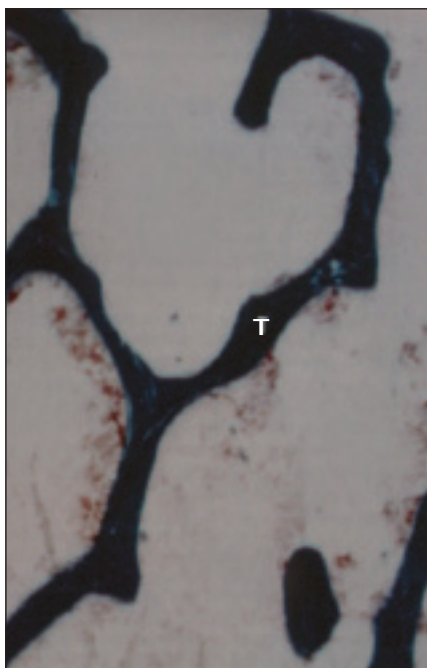
Tvoří ji chronická porucha funkce ledvin stupně 3–5, zvýšení iPTH a zvýšení aktivity nebo zvětšení jednoho

i více příštítných tělísek. Sérové koncentrace vápníku, fosforu, ALP, bikarbonátů a hodnota Ca $\times$ P součinu odrážejí pokročilost poruchy a jsou důležité při léčebném rozhodování. Na RTG snímku rukou mohou být drobná projasnění v distálních článcích prstů, podmíněná subperiostální osteoresorpcí. Osteolytická ložiska různých velikostí kdekoli ve skeletu jsou dnes raritní (obr. 1 a 2). Vyskytují se u nejtěžších forem terciární hyperparatyreózy a jejich podkladem jsou obrovskobuněčné nádory, tzv. hnědé tumory (obr. 3). Tvoří je fibroblasty, myofibroblasty a proliferující osteoklasty, čili vícejaderné obrovské buňky.

V kostní biopsii je typickým nálezem zmnožení osteoklastů, uzurace kostních trámčů a fibróza kostní dřene – osteitis fibrosa cystica. Zjišťuje se v 5–30 % kostních biopsií (obr. 4 a 5).

Smíšená renální osteodystrofie

Tento syndrom je v našich podmínkách nejčastější variantou renální minerálově-kostní poruchy, zjišťuje se zhruba v 70 % kostních biopsií. Morfologicky ji charakterizuje vysoký kostní obrát, nízká mineralizace a normální kostní



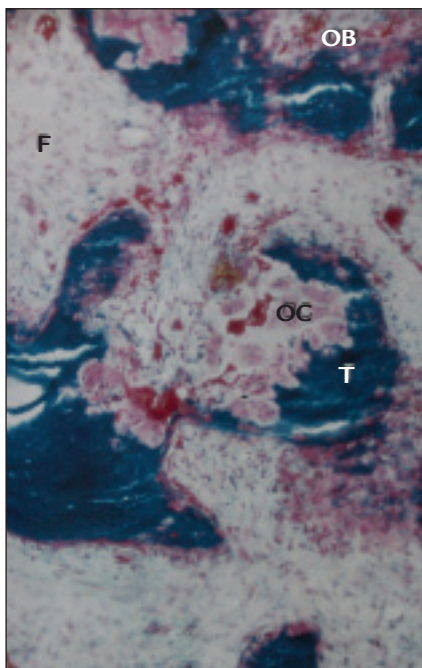
Obr. 4. Histologický obraz normální kosti. Povrch trámčité kosti (T) je hladký, bez nápadnějších resorpčních lakun.

objem. Patogeneticky se uplatňuje sekundární hyperparatyreóza a faktory podmiňující osteomalicii. Diagnóza je možná jen z kostní biopsie.

B. Nízkoobratová kostní porucha zahrnuje **osteomalicii** (OM), která je spojena s nízkou mineralizací, a **adynamickou kostní nemoc** (ABD) s mineralizací normální. V kostních biopsiích jsou zastoupeny 5–25 %.

Patogeneze

Čistá OM je při chronickém onemocnění ledvin v současnosti vzácností, příčinou je zřejmě nedostatek D vitamínu. V některých případech je v kostních vzorcích barvením prokazován hliník. Výskyt **ABD** naopak stoupá. V minulosti byla nejčastější příčinou intoxikace hliníkem, který se hromadí na rozhraní osteoidu a mineralizované kosti a v makrofázích kostní dřene. Dnes v našich geografických podmínkách převažují nehliníkové formy ABD. Rizikovými faktory jsou kontinuální ambulantní peritoneální dialýza (CAPD), totální paratyreoidektomie, nepřiměřená suprese PTH vysokými dávkami



Obr. 5. Histologický nálezn při těžké osteitidě fibrosa cystica. Trámčitá kost (T) je zcela nepravidelná, je resorbována mnohojadernými osteoklasty (OC). Osteoblasty (OB) pokrývají povrch resorpční laguny, kterou vyplňují osteoidem. Kostní dřev je nahrazena fibrózní tkání.

D-vitaminu nebo vápníkem (dialýza proti roztoku se zvýšenou koncentrací kalcia, vysoké dávky kalciových vazačů fosfátů), malnutrice, diabetes mellitus (vliv pokročilých produktů glykace – AGE – advanced glycated endoprodukt, relativní hypoparatyreóza při mikroangiopatii PT), stáří (deficit estrogenů, androgenů a tyreoidálních hormonů) a předchozí léčba kortikosteroidy. Inhibiční vliv na kostní metabolismus má kromě hliníku také železo, stroncium a kadmium. Někdy je však příčina nejasná [5,12].

Klinický obraz

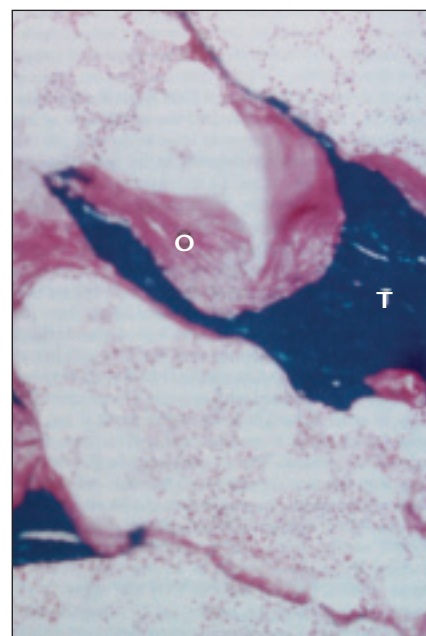
Klinický obraz je necharakteristický, je zvýšený sklon ke zlomeninám. Protože kost není schopna akumulovat kalciumfosfát, je značné riziko mimo-kostních kalcifikací.

Diagnóza

Diagnóza obou forem se zakládá na kostní biopsii. Podezření vzniká při



Obr. 6. Pseudofrakura na rameni stydké kosti při osteomalicii, tzv. Looserova zóna.



Obr. 7. Histologický nálezn při osteomalicii. Kostní trámce (T) obklopuje nemineralizovaná nově tvořená kost – osteoid (O).

iPTH < 100 pg/ml (< 10 pmol/l) a přítomnosti alespoň jednoho rizikového faktoru. Naopak iPTH > 400 pg/ml (> 33 pmol/l) nízkoobratové formy kostní poruchy vylučuje. Ukazatelem ABD může být zvýšení plazmatické koncentrace hliníku > 60 µg/l



Obr. 8. Histologický obraz adynamické kostní nemoci způsobené patologickým hromaděním hliníku (červenohnědá linie). Nejsou vidět kostní buňky (uveřejněno s laskavým svolením prof. MUDr. C. Povýšila, DrSc., LF UK Praha).

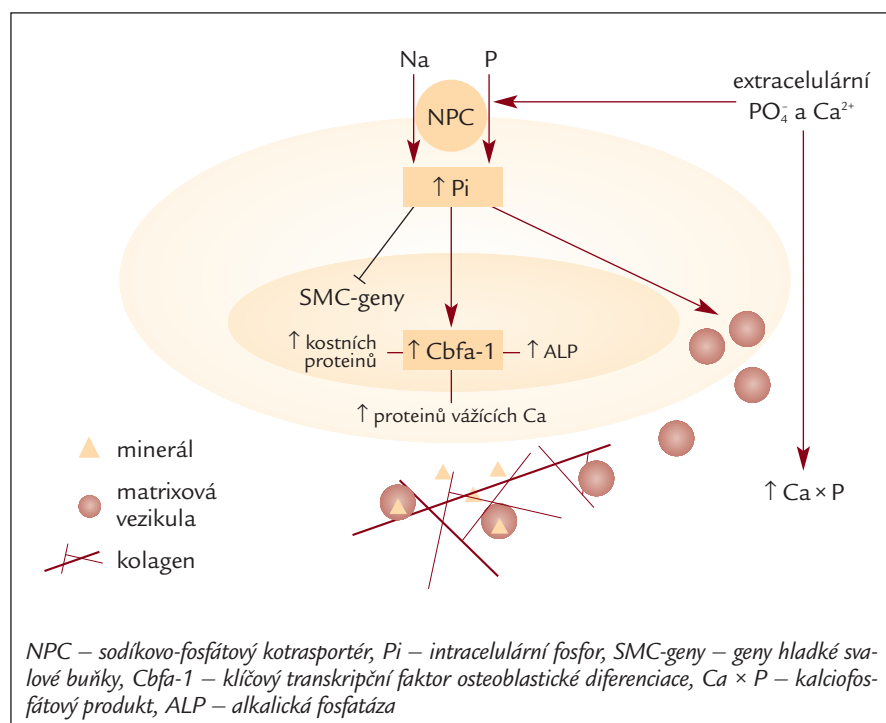


Schéma 3. Při vzniku mediálních cévních kalcifikací je klíčovým faktorem hyperfosfatemie ($PO_4\uparrow$). Činností Na/P kotransportéru (NPC) se dostává fosfor z extracelulárního prostoru do hladké svalové buňky cév. Zvýšený intracelulární obsah fosfátů zásahem do exprese genů způsobí změny, které v konečném důsledku přispívají k tvorbě bioapatitu; podle [8].

(> 2,2 mmol/l) a pozitivní desferalový test. Pro těžkou OM svědčí RTG nález pseudofraktur (Looserovy zóny), obr. 8. V kostní biopsii při OM jsou kostní trámce tvořeny z větší části ne-

mineralizovaným osteoidem, který obklopuje nepravidelně ztenčenou mineralizovanou kost. Objem osteoidu se zvyšuje z normálních 2 až na 40 % (obr. 7). Při ABD je kost prořídlá,

kostní trámce se nepropojují, lem osteoidu je úzký, nejsou vidět kostní buňky (obraz mrtvé kosti), obr. 8.

Mimokostní kalcifikace

Tyto jsou patologické uložení vápníku a fosfátů (Ca/P) v měkkých tkáních. Při chronickém selhání ledvin se vyskytují v 80–90 % případů.

Patogeneze

Po ukončení kostního růstu každý příjem fosfátů, který přesahuje jejich renální exkreční kapacitu, vede k precipitaci Ca/P v měkkých tkáních. Po zániku funkce ledvin je proto vznik mimokostních kalcifikací nevyhnutelný, když denní příjem fosfátů převyší eliminační kapacitu dialyzačních procedur.

Dílí poznatky ukazují, že **klíčovými faktory** jsou hyperfosfatemie, nedostatek inhibitorů kalcifikace a systém osteoprotegerin – receptor aktivátoru nukleárního faktoru κB -receptorový ligand (OPG-RANK-RANKL systém).

Komplex inhibitorů kalcifikace tvoří cirkulující inhibitory fetuin A a osteoprotegerin a místní působky matrixový Gla-protein (MGP) a pyrofosfáty. Fetuin A patří mezi proteiny negativní fáze, tvoří se v játrech, jeho syntézu snižují zánět a malnutrice. Fyziologická hladina v krvi je kolem 1g/l, při selhání ledvin je snížena na polovinu. Osteoprotegerin je solubilní receptor pro RANKL, tvoří ho osteoblasty. MPG je závislý na K-vitaminu, jeho deficit (dieta, warfarin) snižuje inhibiční funkci proteinu. Pyrofosfáty brání růstu hydroxyapatitových krystalů, rozkládá je tkáňově nespecifická alkalická fosfatáza (Tnap). Zánět, malnutrice, deficit K-vitaminu a Tnap tedy působí prokalcifikačně. **Systém OPG-RANK-RANKL** je biochemickým korelátem spřažení osteoblastické a osteoklastické kostní aktivity, neboť receptor RANK je exprimován na prekurzorech osteoklastu a jeho ligand RANKL na prekurzorech osteoblastu. Vazba RANK/RANKL podporuje osteoresorpci, vazba OPG/RANKL ji brzdí (účinek osteoprotektivní). V měkkých tkáních

OPG inhibuje precipitaci Ca/P, a má proto účinek vaskuloprotektivní.

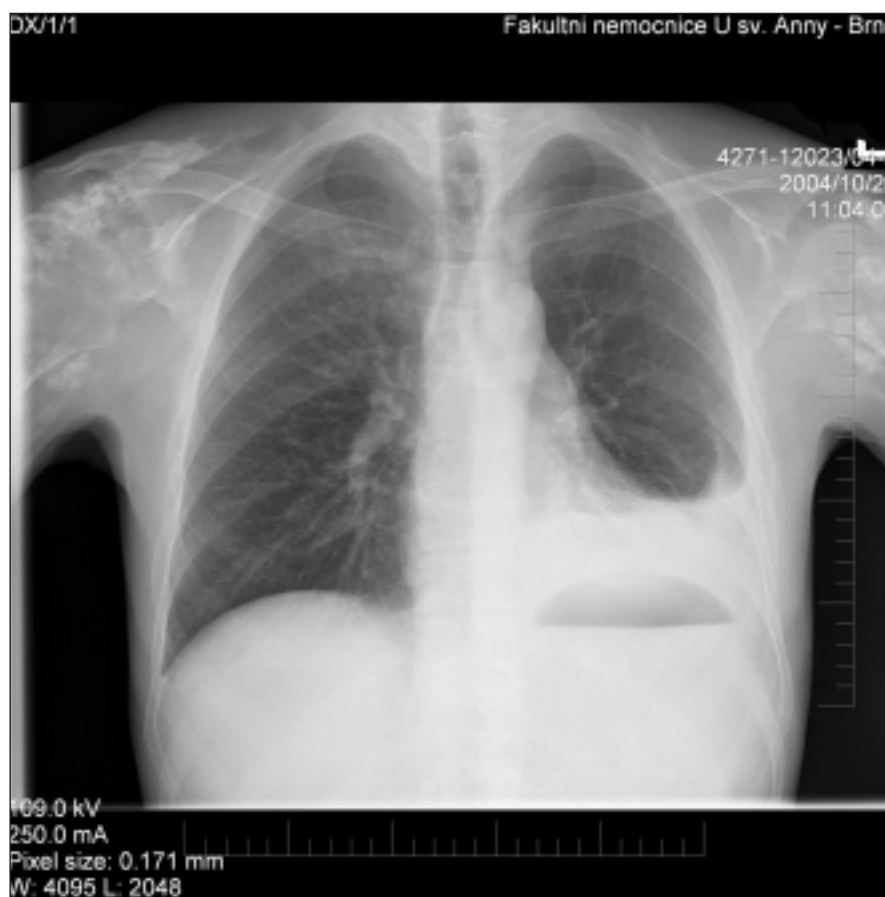
Nejpozoruhodnějším nálezem je však zjištění, že mimokostní kalcifikace vznikají aktivně regulovaným buněčným procesem. Proces byl popsán na hladké svalové buňce cév (SMVC), která vzniká diferenciací z pluripotentní buňky mezenchymální. Při **hyperfosfatemii** vnikají fosfáty do SMVC činností Na/P kotransportéru a zvýšený intracelulární obsah fosfátů změní kontraktilní svalovou buňku v sekreční buňku osteoblastického charakteru. Změna fenotypu buňky zahrnuje inhibici genů zodpovědných za syntézu svalových proteinů, expresi klíčového transkripčního faktoru osteoblastické diferenciace CBF A1 (core binding factor A1) a sekreci matrixových vezikul. CBF A1 reguluje tvorbu a sekreci důležitých osteoblastických proteinů včetně proteinů vázajících vápník. Matrixové vezikuly jsou úlomky dlouhých výběžků buněk osteoblastického typu, které jsou jádrem pro růst hydroxyapatitových krystalů. V mimokostní tkáni tak vznikají podmínky pro tvorbu uloženin typu hydroxyapatitu (schéma 3) [2,4,8,10,17,22].

Klinický obraz

Klinicky nejnápadnější jsou kalcifikace v podkoží, okolí kloubů nebo spojivkách (obr. 9 a 10). Nejzávažnější jsou ale kalcifikace vaskulární (VC), které jsou dvojího typu: buď intimální, které jsou součástí aterosklerózy jako v běžné populaci, nebo mediální (Mönckebergova arterioskleróza čili mediokalcinóza). Tyto kalcifikace jsou difuzní a obkružující a vznikají na základě minerální poruchy. Kalcifylaxe neboli kalcifikující uremická arteriolopatie je vzácnou formou VC. Při distálním typu je postižena kůže dolních končetin, při proximálním typu kůže břicha, hýždí či vnitřních ploch stehien. Vznikají nehojící se ulcerace a na léčbu rezistentní gangréna, která vede k amputacím nebo nekontrolované sepsi a smrti. Hyperfosfatemie a cévní kalcifikace jsou nezávislým rizikovým



Obr. 9. Mimokostní kalcifikace ve spojivkách, tzv. syndrom červených očí.



Obr. 10. Obrovské paraartikulární kalcifikace v okolí obou ramenních kloubů.

faktorem kardiovaskulární morbidity i mortality [1,4,11,18].

Dialyzační kostní amyloidóza

Dialyzační kostní amyloidóza je jedním z projevů specifické systémové amyloidózy, která postihuje nemocné

léčené déle než 5 let hemodialýzou přes nízkopropustné membrány. Při peritoneální dialýze je riziko amyloidózy nižší, pravděpodobně pro dlouhodoběji zachovanou zbytkovou funkci ledvin. Z důvodu diferenciální diagnostiky se řadí mezi minerálově-kostní



Obr. 11. Destruktivní artropatie při dialyzační amyloidóze z ukládání β_2 -mikroglobulinu.

Tab. 4. Doporučený postup při léčebném podávání D vitaminu.

Doporučení

2.1

25(OH)D ng/ml	deficit	ergokalciferol	délka léčby	kontrola 25(OH)D
16–30	mírný	50 000 IU/měsíc p.o.	6 měsíců	à 6 měsíců
5–15	střední	50 000 IU/týden (4×) poté 1×/měsíc	6 měsíců	à 6 měsíců
< 5	těžký	50 000 IU/týdně (12×) poté 1×/měsíc 500 000 IU i.m. jednorázově	6 měsíců	à 6 měsíců

2.2.

CKD	PTH (pg/ml)	Ca	P	aalcitriol	alfakalcidol
3	> 65	< 2,3	< 1,48	0,25 µg/den	0,25 až
4	> 100				0,5 µg/den

poruchy, i když etiopatogeneticky k nim nepatří.

Patogeneze

Příčinou je ukládání glykovaného β_2 -mikroglobulinu (AGE- β_2 -MG) v podobě amyloidových vláken do kolageních struktur kosti a chrupavky. β_2 -MG (11 800 D) tvoří endotelie a buňky imunitního systému, je součástí molekul antigenů I. třídy HLA systému,

odstraňuje se ledvinami. Po filtraci je reabsorbován tubulárními buňkami a v nich odbourán lysozomálními proteínázami. Normální plazmatická koncentrace je 0,8–3 mg/l, u hemodialyzovaných nemocných se zvyšuje až 40krát. Uložení β_2 -MG v kostech a kloubech vzbuzují tvorbu prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6, TNF α a zvyšují činnost osteoklastů. Dochází k erozi chrupavky a osteoresorpci, která není ná-

sledována kostní novotvorbou, na rozdíl od účinku PTH.

Klinický obraz

Nejčastějšími klinickými projevy jsou syndrom karpálního tunelu (SCT), periartitis ramenního kloubu, kostní cysty a destruktivní artropatie (obr. 11).

Diagnóza

Diagnóza se zakládá na typických klinických projevech. Při SCT jsou příznaky útlaku mediálního nervu. Při kloubním postižení je chronický otok a bolest, někdy výpotek, který je často hemoragický. Kostní cysty způsobují patologické zlomeniny. Plazmatické koncentrace β_2 -MG se nevyšetřují, neboť s tíží klinických projevů nekorelují. Ze zobrazovacích metod lze využít sonografii, CT, izotopové vyšetření, nejčastější je však RTG vyšetření. Hlavní radiologickou známkou jsou periartikulární eroze a subchondrální kostní cysty v blízkosti synoviálních kloubů, které se typicky zvětšují [7].

Léčba

Vysokoobratová minerálově-kostní porucha Vyrovnaná bilance fosfátů

Cílem je předejít rozvoji sekundární hyperparatyreózy. Je třeba omezit denní příjem fosfátů na < 1 000 mg. Ze stravy se vylučují sýry tavené, zrající a tvrdé, vaječný žloutek, vnitřnosti, nevykostěné ryby jako sardinky, očka a sledě, suché luštěniny, čokoláda a tmavé nápoje typu koly, také černé pivo. Při hlavních jídlech se užívají střevní vazače fosfátů. U nás je nejčastěji užívaným vazačem uhličitan vápenatý. Z nekalciových vazačů je dostupný sevelamer hydrochlorid a uhličitan lanthanu [21]. Denní příjem bílkovin se redukuje podle funkčního stadia chronického onemocnění ledvin. Přednost mají biologicky plnohodnotné bílkoviny, v indikovaných případech se podávají ketoanalogy esenciálních aminokyselin. Pacient musí být nutričně sledován, aby se zabránilo malnutrici.

Tab. 5. Doporučený postup pro potlačení syntézy a sekrece parathormonu.

PTH pg/ml	Ca mmol/l µg	P mmol/l µg	kalcitriol 1HD µg	parakalcitol 1HD	doxerkalciferol 1HD
300–600	< 2,3	< 2	p.o. 0,5–1,5; i.v. 0,5–1,5	i.v. 2,5–5	p.o. 5; i.v. 2
600–1 000	< 2,3	< 2	p.o. 1–4; i.v. 1–3	i.v. 6–10	p.o. 5–10; i.v. 2–4
> 1 000	< 2,6	< 2	p.o. 3–7; i.v. 3–5	i.v. 10–15	p.o. 10–20; i.v. 4–8

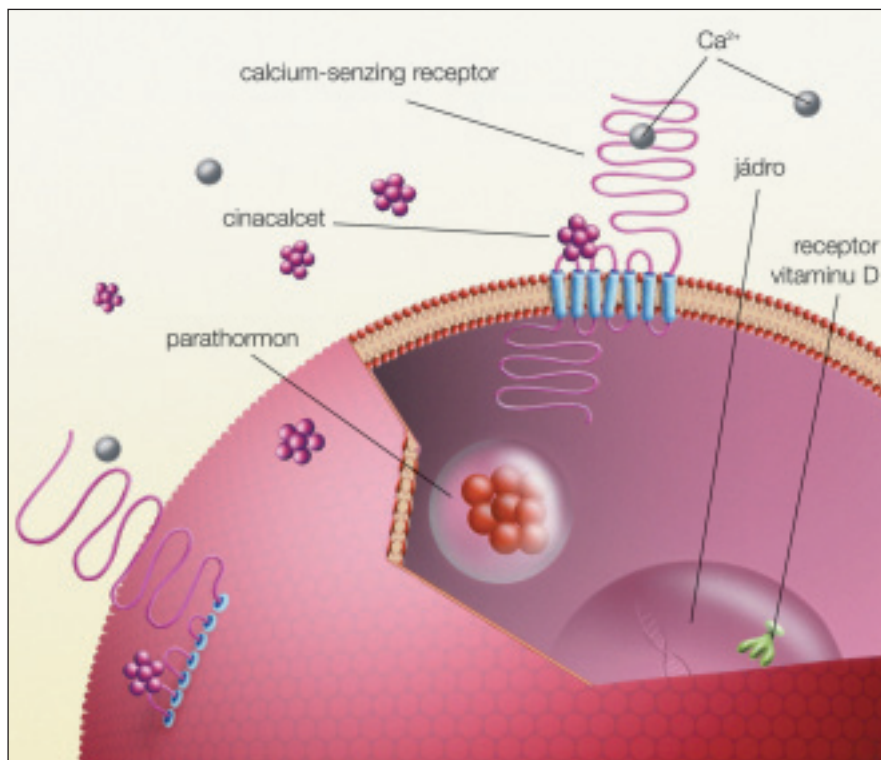
Prevence a léčba deficitu

D-vitaminu

Cílem je zabránit vzniku osteomalacie i neúčelnému rozvoji sekundární hyperparatyreózy. Převyšuje-li hladina iPTH horní limit doporučeného rozmezí pro daný stupeň chronického onemocnění ledvin (tab. 1), měla by se změřit hladina 25-hydroxycholecalciferolu v séru. Je-li < 30 ng/ml, je na místě doplnění ergokalciferolem, aktivními metabolity či analogy D-vitaminu (tab. 4). Po zahájení léčby by se měly sérové hladiny vápníku a fosforu kontrolovat 1krát za měsíc po první 3 měsíce a poté jednou za 3 měsíce [3,23].

Suprese sekrece a syntézy PTH

Cílem je předejít vzniku kostní poruchy, mimokostních kalcifikací a nodulární hyperplazie PT. Provádí se u dialyzovaných nemocných, když iPTH > 300 pg/ml. Lékem první volby je kalcitriol. Při neúčinnosti nebo vzniku hyperkalcemie a hyperfosfatemie jsou na místě analogy D vitaminu nebo kalcimimetikum. Analoga D-vitaminu podporují střevní resorpci vápníku a fosfátů méně než kalcitriol a riziko hyperkalcemie a hyperfosfatemie při jejich podávání je proto nižší. Kalcimimetika střevní resorpci Ca a P neovlivňují vůbec, jsou synteticky vytvořenými ligandy receptoru pro vápník (CaR). V buňkách příštítné žlázy zvyšují aktivitu CaR podobně jako zvýšená hladina vápníku. Důsledkem je pokles sekrece a syntézy PTH. Na rozdíl od vápníku, který se váže na extracelulární část receptoru, vazebným místem pro kalcimimetika je membránová část CaR (obr. 12) [1,3,14,16,23].



Obr. 12. Kalcimimetikum cinacalcet působí na membránovou část vápníkového receptoru, vápník na část extramembránovou. Uveřejněno s laskavým svolením profesorky S. Dusilové-Sulkové a vydavatele časopisu Remedia.

Úvodní dávkovací schéma uvádí tab. 5. V průběhu léčby nemají sérové hladiny Ca a P překračovat doporučené rozmezí.

Paratyreoidektomie

Paratyreoidektomie je indikována u těžké hyperparatyreózy s hyperkalcemií a rezistencí na konzervativní léčbu. Při subtotální metodě se ponechá in situ resekát nejmenšího tělíska s cévním zásobením, ostatní nalezená tělíska se odstraní. Při totální metodě se odstraní všechna tělíska a resekát se transplantuje do svaloviny předloktí. Nověji se v indikovaných případech doporučuje tzv. miniinvasivní paraty-

reoidektomie. Je vhodná při zjištění adenomu jen jednoho tělíska. Ten se odstraní operativně, zbývající tělíska se nerevidují, jejich činnost se dále kontroluje konzervativními léčebnými postupy.

Léčba nízkoobratových minerálově-kostních poruch

Osteomalacie

OM způsobená nedostatkem D-vitaminu se léčí jeho dodáním (viz léčba vysokoobratových poruch). Osteomalacii způsobené toxicitou hliníku lze předejít. Je třeba se vyhnout preparátům obsahujícím hliník nebo citrát, který resorpci hliníku podporuje. V dialyzačním

roztoku nemá hladina hliníku přesahovat 10 µg/l. Přetížení hliníkem je indikací pro léčbu desferoxaminem [4,23].

Adynamická kostní nemoc

Cílem je iPTH > 100 pg/ml, kdy se zvyšuje kostní obrát. Je nutno snížit dávky D-vitaminu nebo jeho podávání přerušit. Koncentrace vápníku v dialyzačním roztoku by měla být 1,25 mmol/l [4,23].

Léčba při výskytu mimokostních kalcifikací

Je nutné omezit příjem fosfátů a udržovat jejich vyrovnanou bilanci. Pro snížení střevní resorpce fosfátů jsou vhodné jediné vazače nekalciového typu. Preparáty s vápníkem a D-vitaminy jsou kontraindikovány. K supresi PTH lze užít jen analoga D-vitaminu nebo kalcimimetikum [1].

Léčba dialyzační kostní amyloidózy

Jedinou účinnou léčbou je transplantace ledviny, která zastaví progresi. Mimosélní očišťování krve by se mělo provádět přes vysoce propustné membrány, které umožňují high-flux hemodialýzu, hemofiltraci nebo hemodiafiltraci. Jinou možností je užití membrán absorbujících β_2 -MG [7].

Závěr

Postupující chronické onemocnění ledvin je spojeno s deficitem D-hormonu, negativní bilancí vápníku a pozitivní bilancí fosfátů. Při substituci D-hormonu se klíčovým faktorem vzniku a progresu sekundární hyperparatyroidie a mimokostních kalcifikací stávají fosfáty. Nejúčelnějším léčebným postupem je proto udržení vyrovnané bilance fosfátů omezením jejich příjmu, případně snížením střevní resorpce pomocí fosfátových vazačů. Aby tato opatření byla účinná, musí být zahájena včas. U nemocných s chronickým selháním ledvin je nezbytné adekvátní dialyzační léčení. Všechny ostatní léčebné prostředky již jen mírní

následky nedodržování této zásady a jsou finančně nákladné.

Poznámka

Nový název, definice a klasifikace kostních poruch při chronickém onemocnění ledvin je doporučením KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Při vyšetřování a hodnocení biochemických nálezů a pro léčebné postupy odkazuje na nová doporučení americké National Kidney Foundation – New K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) z roku 2003. KDIGO je nezávislá a neprofitní nadace, která byla založena v roce 2003 a je řízená mezinárodní radou ředitelů – expertů. Jejím posláním je zlepšit péči a výsledky léčby nemocných s renálním onemocněním podporou spolupráce, integrace iniciativ a koordinace. Vytváří doporučení, která mají být všeobecně akceptovatelná a realizovatelná v běžné klinické praxi. V roce 2004 dala KDIGO doporučení klasifikace chronického onemocnění ledvin na základě hodnoty glomerulární filtrace, která se dnes již běžně používá.

Literatura

1. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815–1824.
2. Braun J. Extraosseous calcification in patients with chronic renal failure – no escape? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2054–2059.
3. Braun AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D analogues for secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 10): 10–19.
4. Cannata-Andia JB, Rodriguez-Garcia M. Hyperphosphatemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problem? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 11): 16–19.
5. Cannata-Andia JB. Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 15 (Suppl 5): 15–17.
6. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: What do we have, what

do we need? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 3): 29–32.

7. Ferreira A, Urena P, Ang KS et al. Relationship between serum β_2 -microglobulin, bone histology, and dialysis membranes in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1701–1707.
8. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 5): 59–66.
9. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. Parathyroid hormone-independent osteoclastic resorptive bone disease: a new variant of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 620–624.
10. Ketteler M, Floege J. Calcification and the usual suspect phosphate: still guilty but there are other guys behind the scenes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 33–35.
11. 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.
12. Malluche HH. Aluminium and bone disease in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 2): 21–24.
13. 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.
14. Persy VP, Behets GJ, Bervoets AR et al. Lanthanum: A safe phosphate binder. *Seminars in Dialysis* 2006; 19: 195–199.
15. Rodriguez 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.
16. Shahapuni I, Mansour J, Harbouche L et al. How do calcimimetics fit into the management of parathyroid hormone, calcium, and phosphate disturbances in dialysis patients? *Seminars in Dialysis* 2005; 18: 226–238.
17. Shanahan CM. Vascular calcification – a matter of damage limitation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1166–1169.
18. Sigrist M, Bungay P, Taal MT et al. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 707–714.
19. Silver J. Molecular mechanism of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol*

Dial Transplant 2000; 15 (Suppl 5): 2–7.

20. Slatopolsky E. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (Suppl 3): 3–8.

21. Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K et al. Parathyroid cell growth in patients with advanced secondary hyperparathyroidism: vitamin D receptor and cyclin-dependent kinase inhibitors, p21 and p27.

Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Suppl 3): 9–12.

22. Westenfeld R, Ketteler M, Brandenburg VM. Anti-RANKL therapy – implications for the bone-vascular-axis in CKD? Denosumab in post-menopausal women with low bone mineral density. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 2075–2077.

23. 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).

MUDr. Doris Sobotová, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: doris.sobotova@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 9. 5. 2007

Prohlášení výboru České společnosti intenzivní medicíny

Vážené kolegyně, vážení kolegové!

Dovolte mi, abych Vás jménem zvoleného prvního výboru České společnosti intenzivní medicíny pozval do nově vzniklé společnosti a informoval o cílech, které výbor považuje během svého volebního období za klíčové. Podmínkou existence každé odborné společnosti je vždy konzolidovaná členská základna platící členské příspěvky, za které chce ale samozřejmě dostat určitou protihodnotu. Výbor má zkrácené volební období, což ale neznamená, že by neměl ambice a cíle, jichž chce během svého funkčního dosáhnout nebo aspoň položit pevný základ pro jejich dosažení v budoucnu. Trvalé úsilí o zlepšování úrovně poskytování intenzivní péče (IP) se zvláštním důrazem na etickou problematiku IP, na spolupráci s rodinou a na kvalitu rozhodovacích postupů u nemocných s ireverzibilní poruchou integrity orgánových funkcí považujeme za nikdy nekončící úkol pro současné, ale i všechna následující volební období, bez ohledu na složení výboru. Velmi aktuální otázkou v souvislosti se změnou systému vzdělávání a vznikem akreditovaných pracovišť je získávání specializované způsobilosti v oboru intenzivní medicína (IM). Umožnění získání atestace z IM (bez zbytečných administrativních překážek) všem školitelům akreditovaných pracovišť, kteří se prokazatelně a v dostatečném rozsahu angažovali na svých pracovištích v intenzivní medicíně, považujeme za jednu z priorit pro nejbližší období. Jen tak může nastartovat realizace vzdělávacích programů v oboru IM a dosažení stavu, který známe z vyspělých zemí, kde je absolvování kurikula v celém rozsahu jedinou možností získání specializace. Cíl rozvoje spolupráce s ostatními obory musí mít i přes svou proklamativní podobu reálnou a konkrétní podobu. Tzv. malé obory jsou výrazně hendikepovány z pohledu možnosti získání dostatečného množství hlasů pro zastoupení ve výboru, což ale nesnižuje význam a potřebu jejich účasti na formování IM jako mezioborové činnosti. Chceme nalézt mechanismus, jak zajistit účast tzv. malých oborů při jednání výboru, stanoviska a názory jejich představitelů nebudou výborem nikdy přehlíženy. Organizace odborných setkání představují jednu z nosných činností každé společnosti, mezioborová povaha IM bude pro výbor jedním z dominantních faktorů určujících plán odborných akcí, vrcholnou akcí ČSIM by měl být Národní kongres intenzivní medicíny dospělých a dětí, jako zřetelný symbol schopnosti ČSIM spolupracovat se všemi, kteří se podílejí na péči o kriticky nemocné, včetně sester. Formulování odborných stanovisek je další okruh činnosti výboru, který považujeme za důležitou součást servisu členské základně, stejně tak jako podpora a případná koordinace výzkumných aktivit. Zastupování zájmů oboru v jednání s plátcí zdravotní péči a orgány státní správy považujeme za samozřejmost a složení výboru dává záruku vyváženosti konečných stanovisek a vyhnutí se extrémním postojům vyhovujícím jen jedné straně. V neposlední řadě je nezbytné vybudovat fungující logistiku chodu ČSIM a zajistit spolehlivou komunikaci mezi výborem a členskou základnou, doména www.csim.cz je již registrována a práce na přípravě webových stránek již běží.

Na závěr si dovoluji formulovat jeden cíl, bez jehož naplnění není možné většinu z výše uvedeného realizovat. Tím je trvalá, otevřená a partnerská komunikace mezi členskou základnou a výborem. Výbor nepředstavují osvětlení jedinci, ale lidé, kteří jsou ochotni a schopni pracovat ve prospěch ČSIM úměrně rozsahu informací, které mají. Čím více nám budete dávat najevo, co je pro vás důležité, čím vám, oboru IM a kriticky nemocným můžeme být prospěšní, tím větší protihodnotu za vaše příspěvky dostanete.

Za výbor ČSIM

doc. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM

www.fnhk.cz, e-mail: cerny@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 8. 6. 2007