

Změny kalcium-fosfátového metabolismu při chronických nefropatiích

J. Blahoš¹, I. Sotorník^{1,2}

¹ Oddělení klinické endokrinologie a osteocentrum Ústřední vojenské nemocnice Praha, vedoucí prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

² Osteologická ambulance Synlab Czech, Praha, vedoucí lékařka MUDr. Kateřina Kotrčová, Ph.D.

Souhrn: Předkládané sdělení zahrnuje poruchy kostních minerálů a kostí v průběhu chronických nefropatií, které se zákonitě dostavují jako reakce na klesající funkci ledvin. Jsou principiálně řízeny změnami v produkci parathormonu a v syntéze vitamínu D. Na kostech se zpravidla vyvíjí porucha typu renální osteopatie – osteodystrofie s abnormalitami v kostním obrátu, mineralizaci a objemu, u dětí s retardací růstu. Mohou vznikat mimokostní kalcifikace s nejzávažnější lokalizací v cévní stěně. Vytváří se soubor patologických nálezů odpovídající dle současné terminologie názvu chronické onemocnění ledvin – minerálová a kostní porucha pod označením CHOL (CKD-MBD).

Klíčová slova: kostní minerály – chronická nefropatie – parathormon – vitamin D – kostní změny – kalcifikace

Changes to calcium-phosphate metabolism associated with chronic nephropathies

Summary: The paper discusses bone mineral and bone disorders associated with chronic nephropathies that are a logical consequence of reduced renal function. These are principally driven by changes in parathormone production and vitamin D synthesis. Bones are usually affected by renal osteopathy – osteodystrophy with abnormalities of bone turnover, mineralization and volume, and with growth retardation in children. Extra-skeletal calcifications may occur, of which vascular wall localization is the most serious. A collection of pathologies develops, now termed chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD).

Key words: bone minerals – chronic nephropathy – parathormone – vitamin D – skeletal changes – calcification

Předkládané sdělení zahrnuje poruchy kostních minerálů a kostí v průběhu chronických nefropatií, které se zákonitě dostavují jako reakce na klesající funkci ledvin. Jsou principiálně řízeny změnami v produkci parathormonu (PTH) a v syntéze vitamínu D. Na kostech se zpravidla vyvíjí porucha typu renální osteopatie – osteodystrofie (RO) s abnormalitami v kostním obrátu, mineralizaci a objemu, u dětí s retardací růstu. Mohou vznikat mimokostní kalcifikace s nejzávažnější lokalizací v cévní stěně. Vytváří se soubor patologických nálezů odpovídající dle současné terminologie názvu chronické onemocnění ledvin – minerálová a kostní porucha pod označením CHOL (chronic kidney disease-mineral and bone disorder – CKD-MBD) [1].

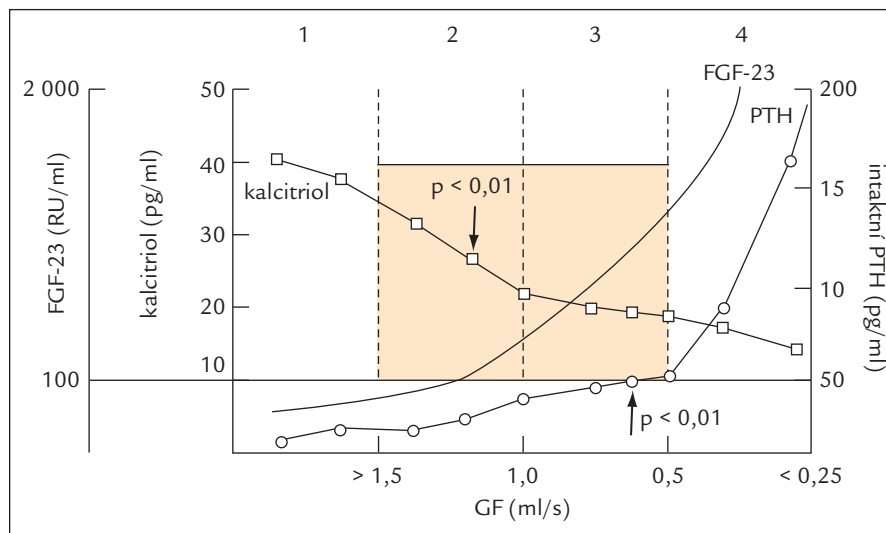
Chronická nefropatie postihuje v současné době asi 13 % veškeré populace v USA, rovněž přibližně stejný počet v Evropě a Austrálii. Vysoká pre-

valence tohoto onemocnění nezahrnuje pouze progresivní zánik činnosti ledvin, ale také průvodní komplikace, především ze strany kardiovaskulárního aparátu, jež často způsobí smrt dříve než samotné selhání ledvin [2].

Biochemické abnormality

Homeostáza kalcia a fosforu řízená kalcitropními hormony se odráží v adekvátní úrovni jejich střevní resorpce, renální tubulární reabsorpci a uvolňování či ukládání ve skeletu. V prvních stádiích CHOL jsou biochemické abnormality – přechodná hyperfosfatemie a hypokalcemie – korigovatelné. S poklesem sérového kalcia narůstá PTH v cirkulaci. Snižuje se renální exkrece kalcia jeho zvýšenou reabsorpcí v proximálním tubulu a zvýšený PTH zpětnovazebně stimuluje produkci kalcitriolu v ledvinách, a zároveň tak podporuje střevní absorpci kalcia, jež je nadřazena jeho močovým ztrátám.

V případě fosfátů je homeostáza postižena při poklesu glomerulární filtrace (GF) pod 1 ml/s. Se zjevnou hyperfosfatemií je třeba počítat při poklesu GF pod 0,5 ml/s, tj. ve 3. stadiu CHOL [3]. Úprava přechodného zvýšení sérového fosfátu je výsledkem shodného kontinuálního působení nárůstu PTH a fibroblastického růstového faktoru 23 (FGF-23) při navyšování renálního vylučování fosfátů. Nárůst FGF-23 v séru pocházejícího z osteocytů [4] je zjištěitelný od prvo počátku chronické nedostatečnosti ledvin (CHNL). FGF-23 tlumí syntézu kalcitriolu 2 způsoby: inhibicí aktivity 1 α -hydroxylázy (CYP27B1) a stimulací 24-hydroxylázy (CYP24). FGF-23 potlačuje rovněž sekreci PTH. Tento hormon za sekundární hyperparatyreózy (2HPT) expresi FGF-23 naopak zvyšuje [5]. Na obr. 1 je znázorněn časný pokles sérového kalcitriolu se vzestupem FGF-23 a pozvolný nárůst PTH v jednotlivých stádiích CHOL.



Obr. 1. Změny sérových koncentrací kalcitriolu, FGF-23 a PTH v průběhu CHOL. Upraveno podle [66].

FGF-23 se mimo osteocyty nachází v menším množství v ledvinách, játrech, příštítných tělískách (PT), v myokardu a ve stěně střev. Je to polypeptid o 251 aminokyselinách s hmotností 32 kDa, štěpený na 2 neúčinné peptidy. Normální hodnoty intaktního FGF-23 pro dospělé jsou 25–50 pg/ml [6] (jiné značení v RU – referenčních jednotkách není blíže definováno [6]). FGF-23 vykazuje biologický efekt vazbou přes tkáňový receptor FGFR za účasti klotho koreceptoru, jenž je značen jako klotho/FGFR1 komplex [7]. Hlavní účinky FGF-23 jsou stimulace fosfaturie z deprimované funkce natrium/fosfátových kotransportérů v proximálním tubulu s následnou sníženou tubulární reabsorpcí fosfátů a s poklesem syntézy kalcitriolu.

V membráně buněk příštítných tělísek (PT) je uložen receptorový komplex klotho/FGFR1. Proto jsou PT považována za cílovou tkáň FGF-23. Za fyziologických podmínek a v časně fázi CHNL se FGF-23 jeví jako negativní regulátor sekrece PTH [6]. Dialyzovaní nemocní mají v podmínkách hyperparatyreózy (2HPT) významně vyšší koncentrace FGF-23. Vysoký FGF-23 předurčuje vývoj 2HPT refrakterní na medikamentózní léčbu [8] v důsledku snížené exprese klotho, resp. nefunkčního klotho/FGFR1 [6].

Proto vysoké sérové koncentrace FGF-23 selhávají při potlačování narůstající sekrece PTH [9]. Mimoto se ukazuje, že nemocní, u kterých narůstají hladiny FGF-23 od počátku hemodialyzačních procedur, jsou provázeni zvýšeným rizikem úmrtí nezávisle na hodnotách hyperfosfatemie a nízkých koncentracích $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [10]. Předpokládaný podíl FGF-23 na zvýšené mortalitě nemocných v chronickém dialyzačním léčení (CHDL) mohou podpořit nálezy FGF-23 v myokardu hypertrofické levé komory srdeční [11] a v kalcifikacemi postiženém cévním řečišti za pokročilého CHOL [12]. V časně fázi po totální paratyreoidektomii (PTE) s autotransplantací částic PT nastává výrazný pokles FGF-23 spolu se sérovým fosfátem [13].

Po úspěšné transplantaci ledviny se zvýšené sérové koncentrace FGF-23 rovněž snižují. FGF-23 je pokládán za prvotního činitele potransplantační hypofosfatemie v porovnání s klesajícími koncentracemi PTH [6]. Je-li za tohoto stavu průkazná negativní korelace mezi hypofosfatemí a zvýšeným FGF-23, mluví se o terciárním hyperfosfatonizmu [14].

Klotho gen je transmembránový protein lokalizovaný na 13q12 chromozomu. Byl objeven v roce 1997 [15]. Jeho mRNA je exprimována převážně ve tká-

ních angažovaných v homeostáze kalcia, tedy v buňkách distálního tubulu ledvin, v příštítných tělískách, ale také v plexus choroideus. Je primárně významný pro funkci receptoru FGF-23. Pokles exprese klotho snižuje fosfaturický efekt FGF-23 v proximálním tubulu za účasti blíže nedefinovaného parakrinního faktoru přemostujícího místo exprese klotho genu v distálním nefronu, kde klotho zvyšuje reabsorpci kalcia [16]. Klotho gen je označován za protein cílený proti procesům stárnutí. Genetickou inaktivací zkracuje u myši délku života. Zvýšením aktivity 1α -hydroxylázy narůstají sérové koncentrace kalcitriolu, objevují se nadměrné ektopické kalcifikace měkkých tkání včetně cévní stěny, potencuje se osteoporóza a atrofie kůže – tedy průvodní jevy vysokého věku [15]. Oproti tomu nadměrná exprese klotho prodlužuje život experimentálního subjektu [17,18]. Koncentrace klotho v tělesných tekutinách jsou dobře měřitelné metodou ELISA. Tkáňové lokalizace se provádějí imunohistochemicky.

Podle novějších zjištění se ukazuje, že pokles klotho proteinu v moči je citlivým ukazatelem nejen akutního poškození ledvin, ale také progresu chronické nefropatie. Pokles koncentrací klotho v plazmě a moči se zjišťuje dříve než vzestup sérového kreatininu. Předpokládá se i renoprotektivní účinek klotho u chronických glomerulonefritid [19]. Deficit klotho přispívá ke vzniku kalcifikací měkkých tkání a cévních kalcifikací za CHOL depresivním vlivem na fosfaturii a zvýšeným přísunem fosfátů do buněk cévní medie. Podání klotho proteinu představuje proto určitý terapeutický potenciál [20]. Dostačující množství klotho zaručuje funkčnost FGF-23 jak ve vztahu k úrovni fosfaturie, tak v potlačení zvýšené sekrece PTH. FGF-23 a klotho jsou další endokrinní osou napojenou na metabolismus kostních minerálů a jeho poruchy v průběhu CHOL. Fungují také jako markery těchto procesů a v případě klotho i s určitým terapeutickým potenciálem [5].

V kategorii regulačních faktorů kostní remodelace je v současnosti zaměřena pozornost na Wnt signální dráhu a její solubilní sérové inhibitory sklerostin a Dickkopf-1 (DKK-1). Wnt signalizace je důležitá pro rozvoj a zachování funkce řady tkání včetně kostní. Tzv. kanonická signální linie, značená jako Wnt/ β -katenin, zahrnuje vazbu Wnt na vlastní receptor Frizzled za účasti koreceptorů LRP5/6 (lipoprotein receptor related protein). Vzniklý komplex stabilizuje β -katenin jako transmembránové adhezivní molekuly a Wnt/ β -kateninový signální systém se uplatňuje jako stimulační činitel osteoblastogeneze s inhibicí apoptózy osteoblastů a osteocytů, potlačení diferenciací mezenchymálních buněk v adipocyty a chondrocyty, jakož i represí osteoklastogeneze [21]. Sklerostin je glykoprotein secernovaný osteocyty dospělých osob, jeho zdrojem je SOST gen [22]. Potlačuje aktivitu kostních morfogenetických proteinů (BMP) rušivým zásahem do Wnt signální dráhy osteoblastů [23]. Desaktivační reakce sklerostinu se uskutečňuje vazbou na zmíněné koreceptory LRP5/6 a destabilizací β -kateninů. Stejný efekt jako sklerostin má zmíněný DKK-1, jehož prostřednictvím např. glukokortikoidy tlumí kostní formaci [24]. Oproti tomu parathormon a větší tělesná zátěž expresi sklerostinu v osteocytech snižují [22], jak vyplývá z poklesu jeho sérových koncentrací na myším modelu [25]. U hemodialyzovaných (HD) nemocných byla zjištěna negativní korelace mezi sérovými koncentracemi PTH a sklerostinu [26]. Je známo, že během imobilizace se rychle vyvíjí RTG průkazná demineralizace skeletu v možné návaznosti na vzestup sklerostinu [27,28].

Sklerostin nejspíše zasahuje dosud ne zcela definovaným mechanismem do kostní remodelace u chronických nefropatií. U zdravých osob vykazuje sklerostin negativní korelaci s PTH [29]. U hemodialyzovaných (HD) nemocných jsou sérové koncentrace sklerostinu významně vyšší v porovnání

se zdravými osobami a zároveň jsou vyšší u mužů; v kontrolní skupině zdravých osob nebyly nalezeny rozdíly. Významně negativní vztahy mezi koncentracemi sklerostinu a PTH byly nalezeny podobně jako u zdravé populace. Nečekaným zjištěním jsou pozitivní korelace mezi sklerostinem a parametry zvýšené kostní denzity v DXA a CT vyšetřeních, je-li sklerostin považován za negativní inhibitor kostní formace [30,31].

Nová zjištění zásadního významu se objevují při studiu stavů sklerostinu a kalcitoninu, jehož receptory vlastní nejen osteoblasty, ale také osteocyty produkující sklerostin. Ukázalo se, že kalcitonin stimuluje sekreci sklerostinu v osteocytech, zatímco PTH má účinek opačný – produkce sklerostinu je potlačena. Je-li v experimentu podán současně PTH a kalcitonin, výrazně se oslabuje osteoanabolický efekt PTH [32,33]. Nesporně významnou z terapeutického hlediska se jeví snaha o konstrukci farmaka typu monoklonální protilátky vůči sklerostinu, která by korigovala funkci osteoblastů, a podpořila tak kostní novotvorbu za CHOL [34]. Látka tohoto typu existuje (AMG 785). Její antiresorpční aktivita se odráží jak v biochemických kostních ukazatelích, tak v nárůstu BMD, jak uvádějí Cirmanová a Stárka [28].

Problematika diagnostiky RO je nad rámec tohoto sdělení, pojednává o ní jiná práce [35].

Cévní kalcifikace

Jejich výskyt má vysokou prevalenci u nemocných s CHOL. Z doporučených směrnic vyplývá, že v pokročilém stadiu chronické nefropatie 47–83 % dospělých osob trpí kardiovaskulárními komplikacemi, u mladistvých dialyzovaných až 80 %. Valvulární aortální a mitrální kalcifikace byly zjištěny v 33 % [1]. Histologický nález cévních kalcifikací (CK) na a. radialis se udává 45krát vyšší v populaci s CHOL než bez tohoto postižení [36]. Kalcifikace v koronárním řečišti jsou podle kalcifikačního skóre 3krát čas-

tější než v kontrolní randomizované skupině [35,37].

CK se vyskytují za CHOL ve dvou segmentech arteriální stěny: v intimě a v medii. I když výsledkem jsou v obou případech depozita hydroxyapatitu, jsou patofyziologicky a klinicky patrně rozdíly. Intimální kalcifikace jsou součástí aterosklerózy a mohou se vyskytovat i u osob bez CHOL, kalcifikace v medii buněk hladké cévní svaloviny (VSMC) jsou primárně nálezem u nemocných s chronickou nefropatií (Mönckebergova skleróza) a s diabetem bez spojitosti s aterosklerózou, ale s přidruženým zánětem v intimě [38].

Významným jevem v patogenezi CK je metaplasie buněk v obou cévních segmentech ve fenotypy buněk podobné buňkám kostním. Tuto představu měl už Virchow. Nejdůležitějším stimulem jsou zvýšené koncentrace fosforu a kalcia, oba ionty se přes Na-P kotransportér na buněčných membránách akumulují v nitru buněk VSMC a vezikul matrix cévní medie a zahajují procesy mineralizace [39]. Zároveň se ukládají v obou lokalitách cévní stěny kolagenní vlákna a nekolagenní proteiny (osteokalcin, osteonektin a alkalická fosfatáza) [40]. K rizikovým stavům rozvoje CK za CHOL náležejí mj. vysoká nálož kalcia a pozitivní kalciová bilance [41,42], nadměrná suplementace vitaminem D, zvláště za současné hyperkalcemie. Kalcitriol při 2HPT podporuje nárůst CK [43], v menší míře parikalcitol. V dřívějších observačních studiích byl opakovaně uváděn benefit kalcitriolu a parikalcitolu při přežívání HD nemocných [44]. Mechanismus, kterým aktivní formy vitaminu D ovlivňují CK, není znám [45]. Ve spektru RO jsou větším rizikem pro CK nízkooobratové typy osteopatií pro neschopnost zabudovávat kalcium do struktury skeletu [46]. Sérové koncentrace PTH patrně nekorelují s rozvojem CK. PTH nezpůsobuje kalcifikace VSMC nebo aorty v tkáňových kulturách. Teprve koncentrace PTH nad 600 pg/ml jsou podle observačních studií signifikantně spojeny se zvyšující

se mortalitou [47]. Vzestup sérového FGF-23 u HD nemocných se jeví citlivým ukazatelem jejich mortality, nezávislým na fosfatemii [10].

Terapeutické poznámky

Terapie CK má zohlednit předpokládaný typ RO a funkční stav ledvin. Podle platných doporučení by měl být každý nemocný s GF pod 60 ml/s vyšetřen ve smyslu možné poruchy Ca-P metabolismu, tj. nejpozději ve 3. stadiu CHOL/CKD. V časném stadiu CHOL lze udržovat kalcemii v referenčním rozmezí (2,12–2,62 mmol/l) běžně dostupnými suplementy podávanými mezi jídly. Ve vztahu k bilanci kalcia nelze opomenout skutečnost, že PTH nejen podporuje syntézu kalcitriolu, ale snižuje i renální vylučování kalcia v relativně funkčních ledvinách. Riziko pozitivní kalciové bilance a vývoj CK hrozí spíše v pozdním stadiu CHOL a za hemodialýzy. Maximální přijatelná dávka elementárního kalcia v pozdním stadiu CHOL je dosud uváděna 2 g/den (z kalciových vazačů fosfátů a z kalcia obsaženého v dietě) [48]. Přísnější stanoviska k této dávce vycházejí z metaanalýz observačních studií u postmenopauzálních žen [49,50] tolerující 1,2 g kalcia/den [51]. V rámci úvahy o predispozici renálně nemocných k pozitivní kalciové bilanci, kterou může zakrývat normokalcemie, je třeba posoudit mimo aktuální biochemické nálezy kvantitativní kalcii, věk nemocného a jeho renální a kardiovaskulární anamnézu. Suplementační dávka kalcia by měla být modifikována v případech hyperkalcie a RTG kontrastní urolitiázy, sporná je u starších osob, zvláště po prodělaných kardiovaskulárních komplikacích.

Manifestní hyperfosfatemie (S-P nad 1,49 mmol/l) se zjišťuje při GF pod 0,5 ml/s. Prvotním počinem při její úpravě je snížení obsahu fosfátů v dietě, tzn. pod 800–1 000 mg fosfátů/den. Nízkoproteinové diety ordinované nefrologii obsahují méně než 1 g bílkoviny/1 kg hmotnosti jedince/den a jsou zpravidla deficitní v příjmu kal-

cia. Z farmak se podávají střevní vazače fosfátů s kalcem spolu s jídlem [52]. Stimulovaná sekrece HCl vede k solubilnímu CaCl_2 , vazba disociovaného Ca s fosfáty pak může probíhat při vyšším pH. Kalcium karbonát v porovnání s kalcium acetátem obsahuje přibližně dvojnásobně větší množství kalcia, je rozpustný pouze v kyselém prostředí, má nižší kapacitu pro vazbu fosfátů a předpokládá se, že vyšší sklon k hyperkalcemii oproti kalcium acetátu, který je lépe solubilní a má vyšší vazebnou kapacitu pro fosfáty. Podle RTC studie [53] však nebyly prokázány výraznější rozdíly mezi oběma farmaky v korekci fosfatemie či výskytu hyperkalcemických epizod, cévních komplikací či sklonu k vývoji AKCH. Přímé korelace mezi celkovým příjmem kalcia a vývojem CK však platí [45].

Nekalciové střevní adsorbenty fosfátů jsou zastoupeny sevelamer hydrochloridem a lanthan karbonátem. Předností sevelamer HCl je schopnost signifikantně snížit koncentrace sérového kalcia a následně přispět k nižšímu výskytu CK včetně nálezu na koronárních arteriích [54]. Snižuje také aterogenní LDL-cholesterol [55], u HD nemocných kyselinu močovou [56]. Hyperurikemie je považována za nezávislý faktor kardiovaskulární morbidity, který se výrazněji projevuje za CHSL [57]. V novějších randomizovaných studiích [58] nebyl však potvrzen významný rozdíl v mortalitě HD nemocných léčených sevelamer HCl nebo kalciovým adsorbentem. Recentně bylo zjištěno, že sevelamer HCl způsobuje za CHSL hyperhomocysteinemii, pravděpodobně po vyvázání kyseliny listové nezbytné pro metabolismus homocysteinu [59].

Lanthan karbonát, jenž je pacienty dobře tolerován, je stejně účinný v korekci fosfatemie jako kalcium karbonát, a to bez rizika hyperkalcemie a koronárních kalcifikací [45]. Po jednorozhodnutí terapii lanthan karbonátem v dávce 125 mg/den bylo dosaženo úpravy polárních forem RO (tzn. sekundární HPT a AKCH) v kostní histomorfologii [60].

Za alternativní nekalciové vazače fosfátů jsou nadále považovány magnezium karbonát [61], který inhibuje ve fyziologických koncentracích formování hydroxyapatitu, dále sloučeniny s trojmocným železem [62] a látky na bázi kyseliny nikotinové [63].

Vitamin D a jeho deriváty

Pro soubor vitaminu D byla vypracována nomenklatura, jež sjednocuje odborná označení a obsah pro jeho jednotlivé komponenty, takto:

1. vitaminy D – cholekalciferol (D_3), ergokalciferol (D_2) označované také jako nutriční deriváty vitaminu D;
2. 5-hydroxyvitaminy D – kalcidiol (25OHD_3), erkalcidiol (25OHD_2);
3. VDRa (aktivátory, resp. agonisté vitamin D receptorů) – kalcitriol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], tzv. naturální hormon a analoga vitaminu D: α -kalcidiol ($1\alpha\text{-OHD}_3$), doxerkalciferol ($1\alpha\text{-OHD}_2$) – tzv. syntetické prohormony, jež vyžadují 25 hydroxylaci v játrech; parikalcitol [$19\text{nor},1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$], maxakalcitol [$22\text{oxa},1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] – tzv. syntetická analoga.

Status vitaminu D v organizmu se hodnotí podle sérových koncentrací 25OHD . Za insuficientní jsou považovány hodnoty v rozsahu 25,0–59,9 nmol/l (10–24 ng/ml), za deficitní pod 25 nmol/l. Akceptovatelné jsou koncentrace 50–80 nmol/l [64,65]. Už v běžné populaci jsou nízké koncentrace 25OHD značně rozšířeny [64] a jsou pokládány za rizikové z hlediska kardiovaskulárních chorob. Za CHOL je třeba léčit prakticky všechny nemocné s suboptimální koncentrací vitaminu D [66], a jsou proto doporučovány koncentrace 25OHD až 100 nmol/l (40 ng/ml). Hodnoty vitaminu D na této úrovni signifikantně zlepšují přežívání nemocných v CHOL [67]; naopak nedialyzovaní nemocní s koncentracemi pod 37,5 nmol/l (15 ng/ml) vykazovali o 33 % vyšší riziko mortality než nemocní s nálezy nad touto hodnotou.

tou [68]. Léčba vitaminem D by neměla být zahajována, jsou-li aktuální koncentrace sérového fosfátu nad 1,77 mmol/l, Ca-P součin nad 4,42 mmol/l a koncentrace intaktního PTH pod 150 pg/ml [66].

VDR aktivátory mohou několika mechanismy oslabit CK a aterosklerózu, např. inhibicí stimulátorů těchto procesů, renin-angiotenzin (RAS) a potlačením hypertrofie kardiomyocytů. Deficit vitaminu D zjištěný v časném období CHOL má být zprvu korigován cholekalciferolem a ergokalciferolem zvyšujícím kalcitriol ve 3. a 4. stadiu CHOL. Podávání nutričních derivátů vitaminu D předpokládá funkční extrarenální konverzi 25OHD na 1,25(OH)₂D. Existují sdělení přiřklánějící se k tomuto způsobu terapie [69]. Nedávno zveřejněná randomizovaná studie preferuje terapii parikalcitolem [70]. V případě diagnózy 2HPT se nasazují ihned VDR aktivátory [1,66]. Za této situace jsou parikalcitol a doxerkalciferol účinnější než kalcitriol, který zvyšuje kalcemii; u parikalcitolu a doxerkalciferolu je tendence k vzestupu fosfatemie.

Renoprotektivní působení vitaminu D

Nedostatek vitaminu D urychluje progresi chronických nefropatií mechanismy, které probíhají nad rámec řízení Ca-P metabolismu. K tzv. nekalcemickým účinkům vitaminu D náleží inhibující účinek na RAS [71] a nukleární faktor κB (NF- κB) [72] aktivovaných v průběhu CHOL na pozadí tubulointersticiální fibrózy a glomerulosklerózy, lokálního zánětu a proteinurie. V ledvinách jsou syntetizovány všechny komponenty RAS, jejichž produkce narůstá za hyperglykemie; u diabetiků je intrarenální obsah angiotenzinu II až 1 000krát vyšší než v cirkulující plazmě [73]. Zprvu se zjišťoval ochranný efekt kalcitriolu na lézi podocytů bazální membrány glomerulů v experimentálních studiích [74] a parikalcitolu při potlačování aktivity prozánětlivých a profibrotizujících faktorů [75]. Záhy byl popsán antiprotein-

urický efekt parikalcitolu v retrospektivní studii nemocných s CHOL [76]. Lze počítat s kauzální spojitostí se studiemi o benefitu kalcitriolu a parikalcitolu na mortalitu HD nemocných [77]. Renoprotektivní účinek na snižování proteinurie po analogích vitaminu D je nezávislý na působení ACE inhibitorů a blokátorů angiotenzinových receptorů, ale synergický, jak vyplývá z prací o diabetické nefropatii [78]. Sledovaný efekt parikalcitolu byl potvrzen v posledních randomizovaných studiích u nemocných s CHOL [79] a u diabetiků 2. typu [80]. Parikalcitol v dávce 2 μg /den per os pravidelně snižuje významně albuminemii u diabetické nefropatie, a představuje tak nový možný přístup snižující riziko renálního selhání u těchto nemocných [81]. Význam kalcimimetik a provádění paratyreoidektomií v rámci terapie sekundární HPT jsou uvedeny v kapitolách monografie [82]. Recentně bylo zjištěno, že pokles koncentrací PTH po cinacalcetu se nejeví závislým na stupni sekundární HPT [83], jak se dříve předpokládalo.

Cévní kalcifikace

I když stav kardiovaskulárního aparátu má zásadní význam pro prognózu nemocných s chronickou nefropatií, není dosud k dispozici jednoznačně stanovený léčebný postup. Existuje řada studií ve fázi experimentálního šetření nebo na počátku klinického hodnocení. Z hlediska prevence vzniku CK se doporučuje udržovat kostní metabolismus v co nejvyrovnanějším obratu při nízkých koncentracích fosforu a kalcia v cirkulaci [45,90]; v popředí zájmu je klinické využití inhibitorů CK. Pyrofosfát je účinný endogenní inhibitor tvorby hydroxyapatitu, jeho nízké plazmatické koncentrace u HD nemocných inverzně korelují s výskytem CK [43]; exogenně podaným pyrofosfátem byly inhibovány CK u uremických krys, aniž byla alterována mineralizace skeletu [84]. Analoga pyrofosfátů – bisfosfonáty, jež snižují kostní resorpci, by mohla omezit vývoj mimokostních kalcifikací včetně cévních. Aledronát

a pamidronát byly použity při kalcifylaxi. Vzhledem k jejich vysoké akumulaci v pokročilém stadiu CHOL je jejich ordinace považována spíše za výjimečnou [85]. Thiosulfáty byly s úspěchem použity jak při experimentální urolitiázě [86], tak u lidí s CHOL takto postižených s kalcifikovanými arteriemi [87]. Thiofosfáty nemění koncentrace kalcia a fosforu v krvi, mechanismus jejich účinku je nejasný.

Experimentálně bylo zjištěno, že metabolická acidóza snižuje výskyt CK [88], zároveň však podporuje uvolňování kalcia ze skeletu a zvyšuje jeho renální vylučování. Alkalizace prováděná při HD procedurách může přispívat k vývoji CK. Vztahy deficitu vitaminu K a podávání warfarinu jsou za CHOL neřešitelné. Na úrovni experimentálních studií jsou testovány kostní morfogenetický protein 7 (MBP-7), matrix Gla protein (MGP) a osteopontin [45]. Novým exogenním vazoprotektivem ze společenství kalcitonin gen related peptidů (CGRP) je tzv. intermedin působící proti oxidativnímu poškození cévních stěn [89].

Literatura

1. Kidney Disease: KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, presentation and treatment of chronic kidney disease – mineral bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76: 1–130.
2. Levey AS, Atkins R, Coresh J et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007; 72: 247–259.
3. Moorthi R, Moe SM. CKD – Mineral and bone disorder: Core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 1022–1036.
4. Liu SH, Gupta A, Quarles LD. Emerging role of fibroblast growth factor 23 in bone-kidney axis regulating systemic phosphate homeostasis and extracellular matrix mineralization. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 329–335.
5. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 127–134.
6. Kobama H, Fukagawa M. FGF-23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 292–298.
7. Prié D, Beck L, Ureña P et al. Recent findings in phosphate homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 13: 675–681.
8. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T et al. Serum fibroblast growth factor 23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1171–1178.

9. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J et al. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 200–218.
10. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–592.
11. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009; 119: 546–551.
12. Yilmaz MI, Sinmez A, Saglan M et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78: 679–685.
13. Sato T, Tominaga Y, Ueki T et al. Total parathyroidectomy reduces elevated circulating fibroblast growth factor 23 in advanced secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 481–487.
14. Evenepoel P, Naesens M, Claes K et al. Tertiary hyperphosphatemia accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 1193–1200.
15. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 49–51.
16. Chang Q, Hoeps S, van der Kemp AW et al. The β -glucuronidase hydroxylizes and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005; 310: 490–493.
17. Kurosu M, Yamamoto M, Clark JD et al. Suppression of aging in mice by the hormone *klotho*. *Science* 2005; 309: 1829–1833.
18. Blahoš J. Stárnutí kosti a význam osteocytů. *Osteol Bull* 2011; 16: 1–3.
19. Haruna Y, Kashiwara N, Satoh M et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of *klotho* gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 2331–2336.
20. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. *Klotho* deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124–126.
21. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 116: 1202–1208.
22. Keller H, Kneissel M. *SOST* is a target gene for PTH in bone. *Bone* 2005; 37: 148–158.
23. van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 19–28.
24. Sotorník R. Mechanismy vlivu glukokortikoidů na skelet. In: Sotorník I, Kutlík Š (eds). *Kostní minerály a skelet při chronickém onemocnění ledvin*. Praha: Galén 2011: 230–281.
25. Bellido T, Ali AA, Gubrij I et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoclastogenesis. *Endocrinology* 2005; 146: 4577–4583.
26. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 877–882.
27. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization – induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2248–2253.
28. Cirmanová V, Stárka L. Sclerostin – nový regulační marker kostního obrátu a klíčový cíl v terapii osteoporózy. *Osteol Bull* 2011; 16: 16–19.
29. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG et al. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1991–1997.
30. Cejka D, Jäger-Lansky A, Kieweg H et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 226–230.
31. Dusilová Sulková S. Sclerostin a jeho význam v kontextu renální osteopatie. *Postgraduální nefrol* 2011; IX: 79–80.
32. Gooi JH, Pompolo S, Karsdal MA et al. Calcitonin impairs the anabolic effect of PTH in young rats and stimulates expression of sclerostin by osteocytes. *Bone* 2010; 46: 1486–1497.
33. Zikán V. Význam parathormonu, kalcitoninu a sclerostinu v regulaci kostní remodelace. *Osteol Bull* 2010; 15: 48–50.
34. Chan A, van Bezooijen RL, Löwik CW. A new paradigm in the treatment of osteoporosis: Wnt pathway proteins and their antagonists. *Curr Opin Invest Drugs* 2007; 8: 293–298.
35. Sotorník I, Karasová L, Kautznerová D et al. Vyšetřovací postupy. In: Sotorník I, Kutlík Š et al (eds). *Kostní minerály a skelet při chronickém onemocnění ledvin*. Praha: Galén 2011: 107–155.
36. Chowdhury UK, Airan B, Mishra TK et al. Histopathology and morphometry of radial artery conduits: basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1614–1621.
37. Raggi P, Boulay A, Chasa-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.
38. Amann K. Medial calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1599–1605.
39. Nolan CR, Qunibi WY. Calcium salts in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 373–379.
40. Giachelli CM. Vascular calcification mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2959–2964.
41. Lomashvili KA, Garg P, O'Neill WC. Chemical and hormonal determinants of vascular calcification in vitro. *Kidney Int* 2006; 69: 1464–1470.
42. Block GA, Raggi P, Bellaso A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438–441.
43. O'Neill WC, Wang X, Faugere MS et al. Effect of calcitriol on vascular calcification and uremic osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 37A.
44. Wolf M, Shah A, Gutiérrez O et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004–1013.
45. O'Neill WC, Lomashvili KA. Recent progress in the treatment of vascular calcification. *Kidney Int* 2010; 78: 1232–1239.
46. 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.
47. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–2218.
48. Moorthi RN, Moe SM. CKD – Mineral and Bone Disorder: Core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 1022–1036.
49. Bolland MV, Avenell A, Baron JA et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Brit Med J* 2010; 341: c3691.
50. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A et al. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporosis Int* 2011; 22: 1649–1658.
51. Elder GJ. Calcium supplementation: lessons from the general population for chronic kidney disease and back. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 369–375.
52. Salusky IB. A new era in phosphate binder therapy: What are the options? *Kidney Int* 2006; 70: 10–15.
53. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 619–637.
54. Block GA, Spiegel DM, Ehrich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to dialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815–1824.
55. Braulin W, Zhorov E, Guo A et al. Bile acid binding to sevelamer HCl. *Kidney Int* 2002; 62: 611–619.
56. Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentration in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 290–295.
57. Neri L, Rocca Rey LA, Lentine KL et al. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: A historical cohort study based on laboratory and claims data from a National Insurance Provider. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 398–408.
58. Suki WA, Zabaneh R, Cangiano JL et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1130–1137.
59. Goto S, Fujii H, Kim JI et al. Homocysteine and folic acid levels in hemodialysis patients treated with sevelamer hydrochloride. *Clin Nephrol* 2010; 73: 420–425.
60. DeBroe ME, D'Haese PC. Improving outcomes in hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 1): 14–18.
61. Spiegel DM, Farmer B, Smits G et al. Magnesium carbonate is an effective phosphate binder for chronic hemodialysis patients: a pilot study. *J Renal Nutrition* 2007; 17: 416–422.
62. Geisser P, Philipp E. PA21: a novel phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2010; 74: 4–11.
63. Maccubbin D, Tipping D, Kuznetsova O et al. Hypophosphatemic effect of niacin in patients

without renal failure: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 528–529.

64. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl Med J* 2007; 357: 266–281.

65. Kennel KA, Drake MT, Horley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 752–758.

66. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Use of vitamin D in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2010; 78: 146–151.

67. Pilz S, Iodice S, Zittermann A et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 374–382.

68. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 536–543.

69. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: Effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 905–911.

70. Kovesdy CP, Lu JL, Malkauskas SM et al. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 58–66.

71. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229–238.

72. Sun J, Kong J, Duan Y et al. Increased NF-(kappa)B activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E315–E322.

73. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2010; 78: 134–139.

74. Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F526–F533.

75. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol alternates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3382–3393.

76. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823–2828.

77. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115–1125.

78. Zhang Z, Zhang Y, Ming G et al. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 15896–15901.

79. Fishbane S, Chittineni H, Packman M et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 647–652.

80. Lambers Meerspink HJ, Agarwal R, Cuyne DW et al. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study: design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2009; 30: 280–286.

81. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1543–1551.

82. Sotorník I. Terapie renální osteopatie. In: Sotorník I, Kutálek Š (eds). *Kostní minerály a ske-*

let při chronickém onemocnění ledvin. Praha: Galén 2011: 173–223.

83. Frazão JM, Messa P, Mellotte GJ et al. Cinacalcet reduces plasma intact parathyroid hormone, serum phosphate and calcium levels in patients with secondary hyperparathyroidism irrespective of its severity. *Clin Nephrol* 2011; 76: 233–243.

84. Toussaint ND. Extracellular matrix calcification in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 360–368.

85. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 221–233.

86. Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U et al. Sodium thiosulphate prevents vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2008; 74: 1444–1453.

87. Yatzidis H, Agroyanis B. Sodium thiosulphate treatment of soft tissue calcifications in patients with end-stage renal disease. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 250–252.

88. Mendoza FJ, Lopez I, Montes de Oga A et al. Metabolic acidosis inhibits soft tissue calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2008; 73: 407–414.

89. Cai Y, Xu MJ, Teng X et al. Intermedin inhibits vascular calcification by increasing the level of matrix gamma-carboxy-glutamic acid proteins. *Cardiovasc Res* 2010; 85: 864–873.

prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

www.uvn.cz

e-mail: blahos@cls.cz

Doručeno do redakce: 15. 5. 2012