

o její příčině (léčba vitamínem D či přípravky s obsahem vápníku, ale i všechny jiné příčiny bez souvislosti s onemocněním ledvin). Někdy takto u pacientů s CKD objevíme i primární hyperparathyreózu, zmíníme však např. i mnohočetný myelom (s normální hodnotou PTH).

### Koncentrace PTH při chronickém onemocnění a selhání ledvin

Koncentrace PTH v séru dialyzovaných pacientů, resp. pacientů se SHPT jsou vyšší než koncentrace při primární hyperparathyreóze (3, 12). Přesto jsou kostní změny méně vyjádřeny. Kost při selhání ledvin je jakoby oproti účinku PTH chráněna (neplatí však vždy). Tato „rezistence skeletu na PTH“ je dobře dokumentována, ale stále málo objasněna (13). Pro klinickou praxi je však její znalost velmi důležitá. Platí, že sérové koncentrace PTH u pacientů s pokročilým onemocněním a zejména selháním ledvin musí být cíleně vyšší než horní referenční rozmezí. Jinými slovy, není správné považovat mírně zvýšené koncentrace PTH (resp. koncentrace dvojnásobně vysoké než horní referenční rozmezí) za hyperparathyreózu, kterou je třeba léčit. Naopak, koncentrace PTH ve fyziologickém rozmezí je třeba u těchto pacientů považovat za známku sníženého kostního obratu a relativní hypoparathyreózu.

Podstata zmíněné „rezistence“ není dosud objasněna, opakovaně se zvažuje role indoxylsulfátu (uremický toxin s dosud nejvyšším popsáním rozdílem mezi fyziologickou a „uremickou“ koncentrací; prakticky nedialyzovatelný, produkován střevními bakteriemi a vstřebávaný do krve, kde při selhání retinován) (14, 15, 16).

Diskuze o tom, jaké je vlastně cílové rozmezí koncentrací PTH, jsou stále otevřené, a problematika je natolik složitá, že není možné ji zde podrobněji popisovat. Základem je vědět o nutnosti nesnižovat koncentrace dialyzovaných pacientů do referenčního rozmezí, a zejména sledovat jejich dynamiku v čase.

### Alkalická fosfatáza a její kostní izoenzym

Zvýšená alkalická fosfatáza (ALP) spolu s hypokalcemií může být důsledkem chybění vitamínu D (fenotyp osteomalacie). Častěji však vidíme elevaci ALP (resp. jejího kostního izoenzymu) a souběžně normokalcemii. Zde je nutno zvažovat již vysoký kostní obrat při pokročilé SHPT. Vysoká koncentrace ALP ukazuje na vysokou tvorbu osteoidu v návaznosti na osteoresorpci. Platí totiž, že při selhání ledvin je zachováno fyziologické spřažení funkce osteoblastů a osteoklastů. Novotvořená kost však nemá fyziologické trámčité uspořádání. Může být plně mineralizována, ale je málo pevná.

### Kostní nemoc, kostní komponenta CKD-MBD

Koncept CKD-MBD odráží poznatky souvislosti mezi kostní nemocí a dalším systémovým poškozením, zejména poškozením kardiovaskulárního systému, avšak nezahrnuje poznatky o prolínání non-renálních příčin do kostního postižení (1). Ty jsou relativně nové a jsou předmětem samostatných publikací (4, 5, 6, 7).

Zde zmíníme, že byť je SHPT při nemocech a selhání ledvin základní osteopatií, u některých pacientů nacházíme naopak kostní obrat snížený (tzv. adynamická kostní nemoc). Ke zvažovaným příčinám patří zánět a malnutrice, hypoparathyreóza z nejrůznějších příčin, ale také vliv

indoxylsulfátu (15, 16). S dřívější hliníkem způsobenou adynamickou kostní nemocí se v našich podmínkách již nesetkáme.

Dále zmíníme vysoké riziko fraktur, které je u dialyzovaných pacientů až násobně vyšší. Příčiny jsou nejen ve ztrátě pevné kostní struktury při hyperparathyreóze (zachovaná mineralizovaná kost; avšak s nízkou kvalitou, kdy chybí trámčité uspořádání), ale i vlastní osteoporóza charakterizovaná nízkou kostní denzitou (7, 8).

Přes četné studie zaměřené na non-invazivní diagnostiku metabolických kostních změn nebyla stanovena žádná laboratorní ani jiná neinvasivní vyšetřovací metoda, která by sama o sobě, jednoznačně a spolehlivě rozlišila osteoporózu od jiné formy renální osteopatie. Přesná diagnostika je možná pouze histomorfometricky, neboli invazivně. Při znalostech podstaty onemocnění a patogenetických souvislostí však není nutná. Vždy je třeba komplexní zhodnocení více laboratorních a dalších nálezů a sledování jejich dynamiky v čase.

### Cévní kalcifikace a jejich vztah ke kostnímu postižení

Pro CKD pacienty, zejména pro pacienty v dialyzačním programu, jsou typické patologické kalcifikace cévní stěny, resp. její hladké svaloviny (mediokalcinóza). Jsou úzce spjaty s poruchou minerálního metabolismu, zejména s hyperfosfatemií (17, 18, 19, 20, 21).

Je doloženo, že se nejedná o pouhý důsledek depozice vápníku a fosforu do cévní stěny vlivem jejich zvýšených koncentrací, ale o aktivní proces. Vlivem hyperfosfatemie se mění fenotyp buněk hladké cévní svaloviny cév na fenotyp podobný kostním buňkám. Ty poté produkují matrix, do které se soli kalcia a vápníku ukládají. Analogicky jsou postiženy například i srdeční chlopně. Tyto strukturální změny jsou příčinou velmi vysokého kardiovaskulárního rizika těchto pacientů.

Kalcifikační děj je přímo spojen s kostním metabolismem. Pokud je kostní obrat nefyziologicky nízký, či naopak vysoký, není prostor pro zabudování volného fosforu a vápníku do kostní tkáně. Jinými slovy, pro zabránění cévních kalcifikací je potřeba udržet fyziologickou rychlost kostního obratu. Jak již bylo zmíněno, pro normální kostní obrat je při selhání ledvin potřeba vyšší koncentrace PTH než u osob s normálními funkcemi ledvin.

V patogenezi mediokalcinózy se uplatňuje mnoho dalších dílčích mechanismů, příkladem je zánět či malnutrice. Hlavním cirkulujícím ochranným cévním faktorem je fetuin A, jeho koncentrace při selhání ledvin jsou významně nižší. Hlavním lokálním ochranným faktorem je matrix GLA protein v cévní stěně, který však je závislý na vitamínu K a při léčbě warfarinem se jeho dostupnost významně snižuje.

Vitamin D se většinou považuje za prokalcifikační, neboť zvyšuje dostupnost vápníku a fosforu. Na molekulární úrovni je však naopak vitamin D ochranný – snižuje expresi konkrétního membránového transportéru, kterým vstupuje fosfor do buněk (viz role vitamínu D jako regulačního transkripčního faktoru). Cévní kalcifikace dialyzovaných pacientů se vyskytují nejen při vysokých, ale také při nízkých koncentracích vitamínu D, viz tzv. „U“ křivka rizika (22).

Parathormon se účastní rozvoje a progresu kalcifikací nepřímo (po resorpci vápníku a fosforu z kosti dochází k jejich depozici do cévní stěny), ale i přímo v rámci své uremické toxicity.