

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 účastníci 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 depozitů 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 extraosseálních 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 obrátu 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 obrátu 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, podléjící 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	difúzně v elastických arteriích	fokálně
Cévní lokalizace	medie	intima
Morfologické změny	• ztlustění medie • lineární kalcifikace • zvětšení lumen a prodloužení tepny	• ztlustění intimy • nepravidelné (pathy) kalcifikace • ateromatózní pláty • zúžení lumen tepny
Následek	vyšší tuhost, nižší poddajnost tepenné stěny proximálně: zvýšení dotížení levého srdce	distálně: ischemie

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 alterované funkce alkalické fosfatázy (jako indikátoru osteogenní diferenciaci) a se změnami 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 hořečnatých 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 polymorfismu 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 následné 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-

kací, 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	• tepny povrchově uložené: - karotické arterie - femorální arterie • tepny uložené v hloubce: - abdominální aorta • srdeční chlopně
	Rtg – prostý snímek	• 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 = kardiiovaskulární 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. ACC, AAo, AF, ADP (0–4)
CS – kalcifikační skóre podle počtu postižených arterií [31]	Rtg – prostý snímek	
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 podílejí 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 zažívacích 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 – parikalcitol 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 obrátem 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 nízkooobratové 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 kombinaci podávání nekalciových fosfátových vazačů s malými dávkami parikalcitolu 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

parikalcitolu 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 Practice 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, Jahnke-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, Debroe 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 ultrafast 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.