



**Medzinárodná nefrologická spoločnosť** (International Society of Nephrology - ISN) usporiadala v októbri 2006 v Kodani po prvýkrát nový typ sympózia – **ISN Nexus sympóziu**, na veľmi aktuálnu tému **Kosť a obličky**. Tento typ sympózií má spájať výskum s praxou vďaka účasti výskumníkov a klinikov s cieľom pokroku vedy a liečby v špecifickej a klinicky veľmi aktuálnej a významnej oblasti. (Informácie o budúcich sympóziách Nexus sa nachádzajú na [www.isn-online.org/nexus](http://www.isn-online.org/nexus).)

Keith A. Hruska v úvodnej prednáške **Nové výzvy ohľadom metabolizmu kalcia a fosforu** uviedol, že u pacientov s CKD fosfor stimuluje heterotopický osteogénny program vo vaskulatúre, preto je hyperfosfatémia u týchto pacientov kľúčovým kardiovaskulárnym rizikovým faktorom. Hyperfosfatémia vedie k vzniku kalcifikácií, vzostupu PTH a zvyšuje mortalitu pacientov. Fosfor sa podieľa na aktivácii rozhodujúcich procesov osteogénneho programu tým, že stimuluje transkripčný faktor osterix. Nový pohľad na renálnu osteopatiu vychádza zo zistenia, že CHRI vedie primárne k vzniku ABD a sekundárne k vzostupu hladiny PTH. Vo svojom príspevku sa Hruska zmienil aj o fosfatonínoch, novej triede hormónov regulujúcich fosfátový metabolizmus. Medzi ne patrí napr. FGF23, sFRP4 a MEPE. Tiež informoval o objave úlohy kalciového receptora pri vývoji hematopoézy v kostnej dreni. Záverom konštatoval, že význam metabolizmu kalcia a fosforu dnes nadobúda úplne nové rozmery.

Mariano Rodriguez informoval o **kontrole hyperplázie prištítnych teliesok pomocou kalcimimetík**. Uviedol, že u potkanov cinacalcet dokázal zastaviť hyperpláziu prištítnych teliesok a dokonca významne znížiť hmotnosť prištítnych teliesok. Dosiahlo sa to zmenšením objemu jednotlivých buniek, aj znížením počtu buniek prištítnych teliesok pri sekundárnej hyperparathyreóze. Kalcimimetikum redukuje proliferáciu buniek prištítnych teliesok zvýšením expície receptorov CaR a VDR. Cinacalcet má teda potenciál redukovať progresiu sekundárnej hyperparathyreózy a viesť k regresii existujúcej hyperplázie prištítnych teliesok.

Tilman B. *Drüeke* prednášal o **cievnych kalcifikáciach a predklinických skúsenostiach s kalcimimetikami**. Štúdie na zvieratách ukázali, že kalcimimetiká redukujú PTH bez indukovania cievnych kalcifikácií a môžu redukovať kalcifikácie a hyperkalcémiu navodenú calcitriolom. Cinacalcet znižuje hladinu PTH aj súčin Ca x P. Na grafe autor výstižne demonštroval rozdiel medzi osteitis fibrosa a adynamickou kostnou chorobou: pri osteitis fibrosa so zvýšenou hladinou PTH a hyperfosfatémiou sa z kosti uvoľňuje  $\text{PO}_4^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$  a  $\text{Mg}^{++}$ . Pri adynamickej kostnej chorobe so zníženou hladinou PTH a hyperkalcémiou je blokové vychytávanie  $\text{PO}_4^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$  a  $\text{Mg}^{++}$  kosťou. V oboch prípadoch sa  $\text{PO}_4^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$  a  $\text{Mg}^{++}$  deponujú v mäkkých tkanivách.

Jorge B. *Cannata-Andía* prednášal o nových **horizontoch v liečbe kostnej choroby – inhibícii RANKL**. Vysvetlil význam osi RANKL/RANK/OPG. Pre udržiavanie zdravej kostry je potrebná rovnováha medzi tvorbou a rezorpciou kosti osteoblastmi a osteoklastmi. RANKL (receptor activator NF- $\kappa$ B ligand) je membránový proteín osteoblastov, môže sa proteolyticky uvoľniť v solubilnej forme. RANK je receptor pre RANKL a nachádza sa v osteoklastoch a ich progenitoroch. RANKL sa viaže na RANK na povrchu prekursorov, kde stimuluje diferenciáciu, a na zreloch osteoklastoch, kde spôsobuje ich aktiváciu. V neprítomnosti RANKL sa osteoklasty nemôžu vytvárať, fungovať a prežívať. Za účelom modulovania rezorpčných účinkov RANKL, organizmus vytvára osteoprotegerin (OPG). OPG je kompetitívny receptor pre RANKL, ktorý naviazaním sa na RANKL zabraňuje jeho interakcii s RANK na povrchu osteoklastov a ich progenitorov. OPG takto neutralizuje účinok RANKL na diferenciáciu a funkciu osteoklastov a tým inhibuje rezorpciu kosti.

Expresia RANKL a OPG je regulovaná hormónmi, zápalovými mediátormi/cytokínmi a lokálnymi faktormi. Kostné poruchy charakterizované excesívnou rezorpciou a úbytkom kosti odrážajú poruchu tejto regulácie. Keďže RANKL je primárnym mediátorom rezorpcie kosti, terapeutická inhibícia RANKL (pomocou denosumabu) sa môže využiť pri liečbe širokého spektra kostných ochorení spojených s úbytkom kosti, ako je osteoporóza, deštrukcia kostí spôsobená nádormi a zápalové ochorenia kostí. Denosumab je monoklonálna protilátka proti RANKL. Počas dvoch rokov testovania nebola pozorovaná tvorba protilátok proti denosumabu.

Olivier *Devuyst* mal prednášku s názvom **Tamm-Horsfallov proteín – uromodulín: nové poznatky o starej molekule**. Uromodulín moduluje adhéziu buniek, chráni pred vznikom obličkových kameňov, infekciami močového traktu, vytvára matrix valcov a podieľa sa na regulácii transportu jónov vo vzostupnom hrubom ramene Henleho kľučky. Nedávno boli objavené mutácie génu UMOD, ktorý kóduje uromodulín. Tieto mutácie sú spojené s familiárnou juvenilnou hyperurikemickou nefropatiou, čo je autozomálne-dominantná choroba charakterizovaná hyperurikémiou (spôsobenou redukovanou močovou exkréciou urátov) a rozvojom chronickej intersticiálnej nefritídy vedúcej ku zlyhaniu obličiek. Mutácie sa tiež spájajú s autozomálne-dominantnou dreňovou cystickou chorobou (MCKD2) – chronickou intersticiálnou nefritídou charakterizovanou neskorým a nekonštantným rozvojom kortikomedulárných cýst.

David A. *Bushinsky* prednášal o **geneticky hyperkalciurických kamene tvoriacich potkanoch**. Konštatoval, že idiopatická hyperkalciúria je najčastejšou metabolickou poruchou u ľudí s urolitiázou. Ca-oxalát u nich indukuje proliferáciu buniek hlavne v oblasti fornixov a následne dochádza v týchto miestach k tvorbe kryštálov. Idiopatická hyperkalciúria u ľudí súvisí so zvýšeným počtom receptorov pre vitamín D (VDR), je to teda systémová porucha.

Rajiv *Kumar* hovoril o **nových aspektoch genetických chorôb kostí a obličiek**.

V poslednom čase boli identifikované početné transportéry, kanály a receptory, ktoré regulujú reabsorpciu vápnika v obličkách. Hyperkalciurická nefrolitiáza je familiárnou poruchou až u 45% pacientov, hyperkalciúria môže byť spôsobená poruchou jediného génu, alebo postihnutím až troch lokusov. Boli identifikované mutácie zodpovedné za vznik Bartterovho syndrómu, Dentovej choroby, autozomálne dominantnej hypokalcemickej hyperkalciúrie a hypofosfatemickéj hyperkalciurickej nefrolitiázy spojenej s osteoporózou alebo krivicou.

Gérard M. *London* si zvolil tému **Aktivátory receptora vitamínu D a ich potenciálna úloha pri progresii CKD a kardiovaskulárnej choroby**. Nedávna štúdia u pacientov s ESRD ukázala, že deficit vitamínu D je spojený s dysfunkciou artérií a endotelu. Znížená reaktívna hyperémia a akcelerovaná artérioskleróza sú nezávislými prediktormi mortality u pacientov s ESRD. Výsledky štúdie ukázali, že chronicky hemodialyzovaní pacienti, ktorí dostávali injekčne aktívny vitamín D, mali významné výhody vo vzťahu k prežívaniu. Paricalcitol a calcitriol suprimujú renín rovnako, ale paricalcitol má štvornásobne nižší kalcemický efekt v porovnaní s calcitriolom. V pokuse na zvierati s renálnou insuficienciou a vysokou hladinou Ca a P sa kalcifikácie zistili iba po calcitriole. Paricalcitol neindukoval žiadne kalcifikácie.

Dennis L. *Andress* prednášal o **novej liečebnej paradigme CKD – systémovej selektívnej aktivácii receptorov vitamínu D**. Hlavným stimulom zvýšenia syntézy PTH u pacientov s CKD je znížená tvorba aktívnej formy vitamínu D. Zvýšenie PTH má výrazne negatívny účinok na kosť a kardiovaskulárny systém, čo vedie k vysokej incidencii kardiálnych príhod u pacientov v 3. a 4. štádiu CKD. Je dostatok dôkazov o súvislosti medzi vysokou mierou úbytku kostnej hmoty a výraznou kalcifikáciou ciev. K úbytku kostnej hmoty u pacientov s CKD dochádza v dôsledku zvýšenej rezorpcie kosti pod vplyvom vysokej hladiny PTH a v dôsledku zníženej novotvorby kosti v dôsledku deficitu vitamínu D. Veľké epidemiologické štúdie u dialyzovaných pacientov potvrdili zlepšenie prežívania u pacientov liečených i.v. calcitriolom alebo i.v. paricalcitolom, pričom efekt bol výraznejší u paricalcitolu. Potenciálne mechanizmy tohto účinku môžu byť nezávislé na negatívnych dôsledkoch hyperkalcémie, hyperfosfatémie a zvýšenej hladiny PTH. Ak sa toto potvrdí, potom liečba aktívnymi formami vitamínu D môže byť úspešná v liečbe a prevencii kardiovaskulárnych chorôb u pacientov v 3. štádiu CKD.

Predbežné štúdie ukázali, že p.o. paricalcitol podstatne redukuje proteinúriu u pacientov v 3. a 4. štádiu CKD. To, či je antiproteinurický účinok paricalcitolu spôsobený selektívnou aktiváciou receptorov vitamínu D (VDRs) v cievach, podobne ako sú aktivované VDRs v čreve a kostiach, nie je zatiaľ jasné.

VDRs sa nachádzajú v mnohých druhoch tkanív. Aktivátory VDRs spôsobujú napr. pokles renínu, zvýšenie počtu inzulínových receptorov a pod. Aktivátory VDRs 3. generácie (selektívne aktivátory receptorov vitamínu D – SVDRA) menej zvyšujú hladinu fosforu a vápnika, ako aktivátory nižšej generácie. Medzi SVDRA patrí napr. paricalcitol.

Na základe vyššie uvedeného by bolo vhodné uprednostniť selektívnejší aktivátor VDRs, akým je paricalcitol, už vo včasnom štádiu CKD za účelom prevencie hyperplázie prištítnych žliaz, straty kostnej hmoty a kardiovaskulárnej choroby. Zvýšenie aktivácie VDRs vedie k zníženiu úbytku kosti, zníženiu PTH a v dôsledku toho aj k zníženiu vzniku kalcifikácie v artériach.

David *Goltzman* predniesol príspevok o **molekulových a fyziologických následkoch genetických alterácií 25-hydroxyvitamín D3 1 $\alpha$ -hydroxylázy a receptora vitamínu D**.

Príčinou rachitídy závislej na vitamíne D (typ 1) je deficit aktivity  $1\alpha$ -hydroxylázy. Biologické aktivity  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sú sprostredkované receptorom vitamínu D (VDR), rachitída závislá na vitamíne D 2. typu je autozomálne recesívna choroba zapríčinená mutáciami VDR. Systém  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$  je rozhodujúci pre vstrebávanie vápnika v čreve a tiež optimálne zvyšuje aktiváciu osteoklastov. Okrem toho systém  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$  má významný anabolický vplyv na kosť. Z toho vidno, že systém  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$  má dvojakú úlohu pri regulácii kostného obratu.

Juan M. R. *Portillo* mal príspevok o **biológii bunky prištítneho telieska pri chronickom zlyhaní obličiek**. Proliferácia buniek prištítnych teliesok je spojená s poklesom počtu kalciových receptorov (CaR) a pri zlyhaní obličiek nízka hladina calcitriolu spôsobuje pokles počtu VDR v bunkách prištítnych teliesok. Tým sa znižuje kontrola činnosti prištítnych teliesok. Pri pokročilej hyperplázii prištítnych teliesok možno nájsť monoklonálne rozmnoženie buniek prištítnych teliesok, ktoré majú veľmi znížený počet CaR a VDR. Hladina kalcia v sére zvyšuje počet VDR v prištítnych telieskach a calcitriol stimuluje expresiu CaR v prištítnych telieskach. Preto na zníženie sekrécie PTH je spoločný vplyv kalcia a calcitriolu účinnejší. U uremických pacientov vedie pokles kalcia a calcitriolu k poklesu inhibičnej regulácie buniek prištítnych teliesok.

Sharon M. *Moe* dal svojmu príspevku názov **Nová renálna osteodystrofia: CKD-MBD (mineral bone disorder)**. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) prišla s iniciatívou GBMI (Global Bone and Mineral Initiative) a sponzorovala Controversies Conference on Renal Osteodystrophy za účelom vypracovania medzinárodne akceptovateľnej definície a klasifikácie. Odporúča, aby sa termín renálna osteodystrofia používal výlučne na označenie zmien kostnej morfológie pri CKD, ktoré sa bližšie zhodnotia histomorfometricky a výsledok sa interpretuje podľa zjednotenej klasifikácie, ktorá zahŕňa parametre kostného obratu, mineralizácie a objemu (TMV – Turnover, Mineralization, Volume). Termín CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) sa má používať na označenie širšieho klinického syndrómu, ktorý sa rozvíja ako systémová porucha minerálového a kostného metabolizmu pri CKD a manifestuje sa niektorým z nasledujúcich parametrov alebo ich kombináciou: 1. abnormality metabolizmu kalcia, fosforu, PTH alebo vitamínu D; 2. abnormality kostného obratu, mineralizácie, objemu, lineárneho rastu alebo pevnosti; 3. kalcifikácie ciev alebo iných mäkkých tkanív. Medzinárodné prijatie týchto odporúčaní výrazne zlepšilo komunikáciu, klinické rozhodovanie a vývoj praktických klinických odporúčaní založených na medicíne dôkazov. KDIGO plánuje vydať vlastné odporúčania v r. 2008.

Paul D. *Miller* hovoril o **úlohe bisphosphonátov v liečberenálnej kostnej choroby**. Bisphosphonáty sú KI pri osteomalácii a ABD. Oficiálne sú zatiaľ KI v 4. a 5. štádiu CKD. Je veľa dôvodov pre vznik osteoporózy u pacientov v 5. štádiu CKD (chronické podávanie heparínu, hypogonadizmus, hyperprolaktinémia atď.). Aj keď sa čaká na údaje o bezpečnosti a účinnosti bisphosphonátov v 5. štádiu CKD u pacientov s biopticky potvrdenou osteoporózou (kvantitatívnou histomorfometriou), možno u nich uvažovať o ich aplikácii (maximálne 2 roky, ½ odporúčanej dávky), ak ide o pacientov s fraktúrou. Podľa najnovších údajov risedronate (5 mg/deň) je bezpečný a účinný u pacientov v 4. štádiu CKD počas 2-ročnej aplikácie.

Marc *De Broe* prednášal o **vplyve viazačov fosfátov na kosť**. Keďže jeho prednáška sa konala v rámci sympózia firmy Shire, hovoril aj o bezpečnosti lanthanum carbonate. Uviedol, že lantán sa vylučuje pečeňou, preto nie je riziko jeho akumulácie. Toxicita alumínia je daná

jeho lokalizáciou (mineralizačná línia). Lantán sa lokalizuje na vonkajšom okraji kalcifikovanej kosti a neinterferuje s Ca-apatitovými kryštálmi.

Jürgen *Floege* sa zaoberal **osou kost'-oblička a cievnyimi kalcifikáciami**. Kalcifikácia v artériach je regulovaný proces podobný tvorbe kosti. Bunky hladkého svalstva ciev (VSMCs) v normálnej stene artérie exprimujú účinné inhibitory kalcifikácie, napr. matrix Gla protein (MGP). Pri kalcifikácii je expresia endogénnych inhibítorov znížená a VSMCs exprimujú markery osteoblastickej a chondrocytovej diferenciácie. Pri ESRD sa kalcifikácia spúšťa v dôsledku vysokého Ca x P, zápalových cytokínov a oxidatívneho stresu. V ľudskom sére je prítomný účinný inhibitor kalcifikácie VSMC – fetuin-A, ďalšími inhibítormi kalcifikácie sú napr. Klotho, FGF23. Tie isté faktory (napr. warfarín, lipidy, AGEs) inak regulujú kalcifikáciu v cievach a inak v kostiach. Existuje inverzná korelácia medzi vaskulárnymi kalcifikáciami a tvorbou kosti, teda tieto procesy sú funkčne prepojené. U pacientov s ESRD sa vyskytujú extenzívne cievne kalcifikácie aj porucha kostného metabolizmu. Zatiaľ je možné progresiu kalcifikácií v cievach iba spomaliť. Potenciálnymi mechanizmami regresie kalcifikátov sú acidifikácia pomocou karboanhydrázy a reabsorpcia pomocou osteoklastom podobných makrofágov (osteoclast-like macrophages). (Ako v poslednej prednáške sympózia uviedol Markus *Ketteler*, aktivitu MGP možno zvýšiť zlepšením statusu vitamínu K u daného jedinca, fetuin-A možno zvýšiť protizápalovými opatreniami. Meraním sérových hladín inhibítorov fetuinu-A, MGP a pyrofosfátov možno zase identifikovať pacientov s vysokým rizikom kalcifikácií.)

Wadi n. *Suki* predstavil **výsledky štúdie DCOR**. Táto štúdia mala ukázať, či užívanie sevelameru je spojené s nižšou mortalitou a morbiditou v porovnaní s kalciovými viazačmi fosfátov u HD pacientov. Štatisticky významná redukcia mortality sa síce nezistila v rámci celého súboru pacientov, ale sevelamer bol spojený s lepším prežívaním u pacientov vo veku nad 65 rokov.

Takeyoshi *Yamashita* sa venoval **cirkulujúcim hormónom regulujúcim fosfáty, známym ako fosfatoníny**. Patrí sem napr. FGF23 – „nový“ fosfaturický faktor, ktorý inhibuje účinok vitamínu D v obličkách. FGF23 sa tvorí v kostiach a znižuje reabsorpciu fosfátov v proximálnych tubuloch a reguluje renálne enzýmy metabolizujúce vitamín D (potláča tvorbu aktívneho vitamínu D). Niektoré mutácie génu FGF23 vedú k vzniku familiárnej tumorovej kalcinózy, charakterizovanej hyperfosfatémiou a neprimerane normálnou alebo zvýšenou hladinou 1,25-dihydroxyvitamínu D v sére. Ako konštatoval v nasledujúcej prednáške Masafumi *Fukagawa*, systém funguje aj vo včasných štádiách CKD. Zatiaľ nie je jasné, či vysoká hladina FGF23 v 5. štádiu CKD priamo stimuluje rast parathyreoidey.

Gérard M. *London* v príspevku o **kostnej histomorfometrii a cievnej dysfunkcii** uviedol, že existujú dve formy arteriálnych kalcifikácií: kalcifikácia intímy a kalcifikácia médiu. Prvý typ je znakom progresie bežnej aterosklerózy. Kalcifikácia médiu je charakterizovaná difúznymi depozitmi minerálov v médiu arteriálnej steny. Difúzna forma zvyšuje tuhosť artérií s následným zvýšením systolického tlaku a práce srdca so všetkými dôsledkami. Autor tiež pripomenul, že PTH nie je spoľahlivým ukazovateľom kostnej choroby, pretože aj pri ABD môže byť hladina i-PTH až 500 pg/ml. Odporúčal tiež nedávať starším pacientom kalciové viazače fosfátov, ale uprednostniť nekalciové viazače.

Klaus *Olgaard* v prednáške **Vitamín D versus kalcimimetiká v liečbe sekundárnej hyperparathyreózy** uviedol, že zatiaľ nie je jasné, k čomu dochádza skôr – či k zníženiu expresie CaR alebo proliferácii prištítnych teliesok. Vitamín D (calcitriol) zvyšuje počet

svojich receptorov (VDR), potláča syntézu PTH a reguluje expresiu CaR v gl. parathyreoidea, okrem toho má ešte veľa účinkov mimo kostru a gl. parathyreoidea. Analógy vitamínu D redukujú transkripciu génu PTH a majú menšiu tendenciu vyvolať hyperkalcémiu, než calcitriol. Calcimimetiká zvyšujú senzitivitu CaR na kalcium, potláčajú sekréciu PTH aj expresiu génu PTH a vývoj proliferácie prištítnych teliesok bez zvýšenia hladiny Ca a P v plazme. Nové terapeutické postupy by mali kombinovať priaznivé preventívne a/alebo terapeutické účinky analógov vitamínu D a calcimimetík u pacientov s CKD.

spracoval T. Pasminka  
2006-11-02