

Obsah

| | |
|--|----------|
| Seznam zkratk | 4 |
| 1. Úvod | 6 |
| 2. Úvod do problematiky | 7 |
| <u>2.1. Skladba kosti a základní fyziologické děje</u> | 8 |
| 2.1.1. Anorganická složka kostní tkáně | 8 |
| 2.1.2. Organická složka kostní tkáně | 8 |
| 2.1.3. Remodelace kostí | 10 |
| <u>2.2. Homeostáza minerálů v kostech</u> | 11 |
| 2.2.1. Parathormon a jeho účinky | 12 |
| 2.2.2. Vitamín D | 14 |
| 2.2.3. Kalcitonin a jeho účinky | 15 |
| 2.2.4. Glukokortikoidy a jejich účinky | 16 |
| 2.2.5. Estrogeny a jejich účinky | 16 |
| 2.2.6. Thyreotropní hormony a jejich účinky | 16 |
| <u>2.3. Patofyziologie renální osteodystrofie</u> | 17 |
| 2.3.1. Renální osteodystrofie na podkladě zvýšeného kostního obratu = vysokoobratová kostní choroba | 17 |
| 2.3.1.1. Patofyziologie vysokoobratové kostní choroby | 17 |
| 2.3.1.2. Změny na skeletu při vysokoobratové osteodystrofii | 19 |
| 2.3.2. Renální osteopatie na podkladě sníženého kostního obratu = nízkoobratová kostní choroba..... | 21 |
| 2.3.2.1. Nízkoobratová osteomalácie | 21 |
| 2.3.2.2. Adynamická kostní choroba | 22 |
| 2.3.2.3. Smíšený typ renální osteodystrofie | 23 |
| 2.3.3. Ektopické kalcifikace | 24 |
| <u>2.4. Diagnostika renální osteodystrofie</u> | 25 |

| | |
|--|-----------|
| 2.4.1. Zobrazovací metody určené k diagnostice změn skeletu při renální osteodystrofii a osteopenii | 25 |
| 2.4.1.1. Základní radiografické vyšetření skeletu..... | 26 |
| 2.4.1.2. Radiografická denzitometrie | 27 |
| 2.4.1.3. Radiogrammetrie | 27 |
| 2.4.1.4. Stanovení kostního minerálu podle absorpce záření gama o jedné energetické hladině (single – photon absorptiometry = SPA) | 27 |
| 2.4.1.5. Stanovení kostního minerálu měřením absorpce záření gama o dvou energetických hladinách (dual – photon absorptiometry = DPA) | 28 |
| 2.4.1.6. Stanovení kostního minerálu měřením absorpce rentgenového záření o dvou energetických hladinách (dual – energy X - ray = DXA) | 29 |
| 2.4.1.7. Neutronová aktivační analýza | 30 |
| 2.4.1.8. Dynamická scintigrafie skeletu | 30 |
| 2.4.1.9. Výpočetní tomografie (CT) | 30 |
| 2.4.1.9. Magnetická rezonance (MR) | 32 |
| 2.4.1.10. Kvantitativní ultrasonografie (QUS) | 33 |
| 2.4.2. Biochemická vyšetření parametrů kostního metabolismu | 34 |
| 2.4.3. Kostní biopsie | 35 |
| 2.4.4. Diagnostika ektopických kalcifikací | 36 |
| 2.4.4.1 Kalciové skóre | 36 |
| 3. Vlastní sledování | 39 |
| <u>3.1. Soubor pacientů – vyšetření v roce 2005</u> | <u>39</u> |
| 3.1.1. Vyšetření kostní denzity kvantitativní výpočetní tomografií | 40 |
| 3.1.2. Kalciové skóre | 47 |
| 3.1.3. Vyhodnocení výsledků | 54 |
| 3.1.3.1. Vyhodnocení kostní denzity | 55 |
| 3.1.3.2. Vyhodnocení kalciového skóre | 56 |
| 3.1.3.3. Souvislost kostní denzity s hladinami iPTH | 57 |
| 3.1.3.4. Souvislost kostní denzity s hladinami sérového vápníku | 58 |
| 3.1.3.5. Souvislost kostní denzity s hladinami sérového fosforu | 59 |
| 3.1.3.6. Souvislost kostní denzity s hodnotou kalcium – fosfátového součinu | 60 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1.3.7. Souvislost kostní denzity s diabetes mellitus | 61 |
| 3.1.3.8. Souvislost mezi kostní denzitou a délkou hemodialýzy | 62 |
| 3.1.3.9. Souvislost mezi kostní denzitou a hodnotou kalciového skóre | 63 |
| 3.1.3.10. Souvislost kalciového skóre s hladinami iPTH | 64 |
| 3.1.3.11. Souvislost kalciového skóre s hladinami sérového vápníku | 65 |
| 3.1.3.12. Souvislost kalciového skóre s hladinami sérového fosforu | 66 |
| 3.1.3.13. Souvislost kalciového skóre s hodnotou kalcium - fosfátového součinu..... | 67 |
| 3.1.3.14. Souvislost kalciového skóre s délkou hemodialýzy | 68 |
| 3.1.3.15. Souvislost kalciového skóre a Z – skóre | 69 |
| 3.1.3.16. Souvislost kalciového skóre s diabetes mellitus | 70 |
| 3.1.3.17. Srovnání kalciového skóre rizikových skupin pacientů | 71 |
| | |
| <u>3.2. Soubor pacientů – vyšetření v roce 2006</u> | 73 |
| 3.2.1. Srovnání kostní denzity z roku 2005 a 2006 | 74 |
| 3.2.2. Srovnání kalciového skóre z roku 2005 a 2006 | 75 |
| 3.2.3. Srovnání kostní denzity u pacientů se suplementací vitamínu D a bez suplementace vitamínu D | 76 |
| 3.2.4. Srovnání kalciového skóre u pacientů se suplementací vitamínu D a bez suplementace vitamínu D | 77 |
| | |
| 4. Diskuse | 78 |
| | |
| <u>4.1. Shrnutí patofyziologie renální osteodystrofie a ektopických kalcifikací</u> | 78 |
| | |
| <u>4.2. Shrnutí diagnostických metod při renální osteodystrofii</u> | 80 |
| 4.2.1. Zobrazovací metody kostních změn při renální osteodystrofii | 80 |
| 4.2.2. Kalciové skóre | 82 |
| | |
| <u>4.3. Zhodnocení sledovaného souboru</u> | 83 |
| | |
| 5. Závěr | 86 |
| | |
| Literatura | 88 |

Seznam zkratek

- BMA - bone mineral analysis
- BMD - bone mineral density
- Ca - vápník
- CABG - aortokoronární bypass
- CAS - kalciové skóre
- Ca - P - kalciumfosfátový součin
- CT - výpočetní tomografie
- CX - ramus circumflexus
- DPA - absorpce záření gama o dvou energetických hladinách
- DTI - difúzní tenzorové zobrazení
- DXA - absorpce rentgenového záření o dvou energetických hladinách
- EBT - electron – beam tomography
- ECT - extracelulární tekutina
- EKG - elektrokardiogram
- GIT - gastrointestinální trakt
- HPTH - hyperparathyreoidizmus
- HRCT - výpočetní tomografe s vysokou rozlišovací schopností
- HU - Hounsfieldova jednotka
- IGFI - faktor podobný inzulínu
- iPTH - intaktní parathormon
- KVP - kardiovaskulární příhoda
- LAD - ramus interventricularis anterior
- LM - arteria coronaria sinistra
- MMR - magnetic resonance microscopy - magnetická rezonance s vysokou rozlišovací schopností
- MR - magnetická rezonance
- P - fosfor
- PDGF - růstový faktor z destiček
- PTH - parathormon
- QCT - kvantitativní výpočetní tomografie
- QMR - kvantitativní magnetická rezonance
- QUS - kvantitativní ultrasonografie

RCA - arteria coronaria dextra

RIA - radioimunoanalýza

ROD - renální osteodystrofie

RTG - rentgen

SD - směrodatná odchylka

SPA - absorpce záření gama o jedné energetické hladině

SRN - Spolková republika Německo

TGF - β - transformující růstový faktor β

TKS - trvalý kardiostimulátor

TNF - faktor nekrotizující tumory

TTC - tetracyklin

VIP - vazoaktivní intestinální peptid

1. Úvod

V souvislosti s rozvojem léčby chronických onemocnění jako je např. diabetes mellitus a chronické nefropatie a při celkovém prodlužování průměrné délky života populace, dochází i k nárůstu počtu pacientů, kteří podstupují náhradu ledvinných funkcí – hemodialýzu, peritoneální dialýzu či transplantaci ledviny.

Tím dochází i k nárůstu počtu pacientů s komplikacemi, které provází snížení funkce ledvin, ledvinné selhání i náhradu ledvinných funkcí. Spektrum těchto komplikací je velmi pestré. Včasná diagnostika důsledků patofyziologických změn, které provází ledvinné selhání, ale i jeho klinické řešení, je důležitým a rozsáhlým úkolem, který ve výsledku může zlepšit kvalitu života takto postižených pacientů.

V plzeňské fakultní nemocnici je poměrně velká koncentrace pacientů, kteří podstupují náhradu ledvinných funkcí peritoneální dialýzou či hemodialýzou. Zároveň jsou zde prováděny transplantace ledvin, a tedy indikovaní pacienti zde podstupují předoperační vyšetření. Dále je zde sledován stav pacientů po transplantaci ledviny, časně i pozdní komplikace transplantace včetně komplikací, které mohou vyplývat z imunosuprese.

Radiologická klinika FN Plzeň se účastí řešení výzkumného záměru č. MSM 0021620819, který se týká náhrady životních funkcí a je vázán na I. interní kliniku FN Plzeň. Součástí výzkumu je sledování změn kalcium – fosfátového metabolismu u pacientů s chronickým selháním ledvin, kteří pravidelně dochází na hemodialýzu. Známým faktem je, že pacienti s chronickým renálním selháním mají změny v kostním metabolismu, se kterými souvisí ektopické kalcifikace. Za tyto ektopické kalcifikace jsou považovány i kalcifikace v cévách. Zejména kalcifikace na srdečních tepnách jsou příčinou častějšího úmrtí pacientů s chronickým renálním selháním na kardiovaskulární choroby. Nezávislou a snadno reprodukovatelnou radiodiagnostickou metodou, která může zjistit objem kostní hmoty a rozsah kalcifikací na srdečních tepnách je kostní denzitometrie (bone mineral analysis – BMA) a kalciové skóre (Ca - scoring). Obě tyto metody jsou prováděny na výpočetní tomografii a lze je považovat za nezávislý způsob, jak určit výsledek patofyziologie kalcium – fosfátového metabolismu a jeho léčby.

Naším cílem bylo zjistit eventuální vztah mezi změnami v objemu kostní hmoty, kalcifikacemi na srdečních tepnách, hladinami intaktního parathormonu,

vápníku, fosforu, léčbou vitamínem D, přítomností diabetes mellitus a délkou hemodialýzy.

2. Úvod do problematiky

2.1. Skladba kosti a základní fyziologické děje

Kosti mají dvě základní funkce v lidském těle. Jsou podpůrným a ochranným systémem v lidském organismu a dále jsou hlavním místem regulace homeostázy minerálů.

Kostní tkáň je složena z anorganické a organické části.

2.1.1. Anorganická složka kostní tkáně

Z hlediska vlastního složení je hmotnost sušiny vyvrálé kosti tvořena přibližně ze dvou třetin anorganickým materiálem. Základem anorganické složky kostní tkáně jsou submikroskopické krystaly minerálních solí apatitové řady. Jedná se o hydroxyapatit, jehož krystaly tvarem připomínají štíhlé jehlice o velikosti několika desítek nanometrů. Základní složkou hydroxyapatitu je fosforečnan vápenatý, který se kromě tohoto krystalického uspořádání vyskytuje v kosti ještě jako amorfni sůl, její podíl s roztoucím věkem klesá. Fosforečnan vápenatý tvoří největší podíl minerálních solí v kostní tkáni (85 %). Dále je zde zastoupen uhličitan vápenatý (10 %), fluorid vápenatý (0,3 %), chlorid vápenatý (0,2 %), fosforečnan hořečnatý a další méně významné anorganické soli (53, 58, 62).

2.1.2. Organická složka kostní tkáně

Organická část tvoří asi jednu třetinu kostní masy. Organická komponenta je tvořena převážně kostní matrix, která představuje 98 % organické části kosti. Kostní buňky tvoří pouze 2 %.

Hlavní složkou kostní matrix je kolagen I. typu, který je nejdůležitějším proteinem osteoidu, podílí se z 95 % na jeho celkovém objemu. Kolagen je charakterizován aminokyselinami hydroxyprolinem a hydroxylyzinem .

Další organickou složkou kosti je tzv. základní hmota neboli tmel, který obklopuje kostní minerál a kolagenní vlákna, představuje asi 5 % organické složky kosti. Tmel je složen z nekolagenních proteinů osteokalcinu, osteonektin a osteopontinu, dále obsahuje proteoglykany, proteolipidy, sialoproteiny a mukopolysacharidy. Osteokalcin (GLA – protein) obsahuje rezidua karboxyglutamové kyseliny, která se výrazně váže na hydroxyapatit. Radioimunometrické stanovení osteokalcinu je spolehlivým moderním ukazatelem kostního obratu. Osteokalcin je mimo jiné produktem osteoblastů a vypovídá o kostní novotvorbě.

Kostní buňky představují osteoblasty, osteocyty a osteoklasty.

Osteoblasty jsou jednojaderné buňky, které pochází z mezenchymálních prekursorových hematopoetických kmenových buněk kostní dřene. Část osteoblastů je biologicky aktivní. V procesu novotvorby kosti vytváří kolagen, nekolagenní proteiny a jiné makromolekulární látky a je zdrojem kostní frakce alkalické fosfatázy. Tyto aktivní osteoblasty jsou umístěny na povrchu kostních trámčů, stejně jako tzv. klidové inaktivní osteoblasty. Klidové inaktivní osteoblasty vytváří buněčnou vrstvu oddělující extracelulární tekutinu organismu od vlastní tkáňové kostní tekutiny. Touto buněčnou membránou mohou pronikat z extracelulární tekutiny (ECT) ionty kalcia a dostávat se tak do přímého styku s kostním minerálem.

Malá část osteoblastů se dostává do hlubších částí kosti, kde je přeměněna na osteocyty. Osteocyty jsou tedy původem osteoblasty, které zůstaly zabudovány ve vlastním produktu osteoidu, který zmineralizoval. Přes tuto izolaci zmineralizovaným osteoidem jsou tyto buňky metabolicky aktivní. Osteocyty jsou v kontaktu s mateřskými osteoblasty buněčné membrány protoplazmatickými výběžky. Toto spojení umožňuje rychlou regulaci homeostázy kostních elektrolytů. Dále jsou osteocyty zřejmě schopny i pomalé syntézy kostní matrix a její mineralizace.

Osteoklasty odbourávají kostní substanci sekrecí osteolytických enzymů. Obsahují lyzozomální enzymy, především kyselou fosfatázu a kolagenázu.

Osteoklasty jsou makrofágy odvozené z monocytů v krvi. Vstupují do kostní tkáně jako syncytium buněk a tvoří dojem mnohojaderné buňky (53, 58, 62).

2.1.3. Remodelace kosti

Kost je dynamickou tkání a neustále probíhá její přestavba. V závislosti na růstu kostry a změnách mechanického zatížení skeletu dochází k remodelaci spongiózní i kortikální kosti, je zde stále přítomno odbourávání a novotvorba kostní tkáně. Jedná se o komplex změn, který se nazývá remodelační - přestavbový cyklus.

Tento proces probíhá na lamelách kortikální kosti a na trámčích spongiózy. I když hmotnostní podíl kortikální kosti je 80 % hmotnosti dospělého skeletu, trámce spongiózní kosti představují mnohem větší povrch skeletu, a proto se podílejí větší měrou na potřebách a remodelaci při udržování minerálové homeostázy nežli kompaktní kost.

Přestavba kosti probíhá ve čtyřech fázích. Celý cyklus přestavby se nazývá sigma. Ve zdravé kostní tkáni trvá jeden cyklus přestavby okolo 4 měsíců, ale v případě osteoporózy se prodlužuje až na 2 – 3 roky.

Nejprve dochází k aktivaci osteoblastů, které se nachází v klidové fázi a také dochází k aktivaci prekurzorů osteoblastů. Stimulace osteoblastů je způsobena paradoxně hormony kostní resorpce a osteoblasty na ni reagují uvolněním proteolytických enzymů a faktorů, které přímo aktivují osteoklasty. Jedná se např. o faktor aktivující osteoklasty (OAF), transformující růstový faktor β (TGF – β), prostaglandin E_2 a epidermální růstový faktor. V aktivaci osteoklastů se dále účastní i růstový faktor z destiček (PGDF), faktor nekrotizující tumory (TNF), vazoaktivní intestinální peptid (VIP) a řada endotoxinů, které se uvolňují při zánětlivých procesech.

Tím je spuštěna fáze osteoklastické resorpce. Během této fáze jsou uvolňovány vodíkové ionty, které lokálně zvyšují kyselost a rozpouští kostní minerál. Lyzosomální enzymy narušují kostní matrix včetně kolagenových vláken. Okolo osteoklastů se vytváří Howshipovy lakuny a objevují se zde nové jednojaderné makrofágy.

Jednojaderné makrofágy pochází ze stejných kmenových buněk jako osteoklasty, ale jejich úloha není dosud plně známa, zřejmě svou přítomností katalyzují průběh přestavby a ohraničují zónu kosti, na které probíhá přestavba. Dochází již k ukládání pojivové tkáně a kostního cementu na dno resorbční lakuny. Tato fáze se nazývá zvrátová a je zde přítomna zároveň resorpce a již i novotvorba kosti.

Během fáze opětovného novotvoření kosti je proliferace osteoblastů z prekurzorových buněk pozitivně ovlivňována růstovými faktory, jako jsou faktor podobný inzulínu (IGFI), transformující růstový faktor β (TGF – β), fibroblastický růstový faktor (FGF) a růstový faktor z destiček (PDGF) a zřejmě i osteonektin.

Poslední fáze kostní novotvorby je pomalejší nežli fáze resorpce. Začíná ukládáním kostní matrix a pokračuje mineralizací. Na konci fáze kostní novotvorby uvíznou osteoblasty v matrix, oplošťují se a vznikají osteocyty.

Kostní jednotka poté přechází do klidové fáze, která může trvat i několik let. Za normálních podmínek jsou procesy osteoresorpce a apozice nové kosti v rovnováze a jsou navzájem svázány (29, 53, 58, 62).

2.2. Homeostáza minerálů v kostech

Vápník (Ca) a fosfor (P) jsou hlavní minerální složky kostí a také patří mezi nejdůležitější minerály, které se účastní základních buněčných funkcí. Dospělý člověk obsahuje okolo 20 – 25 gramů vápníku na kilogram hmoty prosté tuku. Z toho 99 % vápníku a 87 % fosforu je vázáno v kostech, kde tvoří rezervoár těchto minerálů. Jen 1% vápníku se vyskytuje v krvi a v buňkách, z poloviny je zde vápník vázán na proteiny, jeho druhá polovina jsou volné vápenaté ionty.

Homeostatické funkce jsou dynamické, probíhá remodelace kostí a výměna Ca a P mezi kostí a extracelulární tekutinou. Abnormality v této rovnováze vedou k rozmanitým poruchám funkce buněk (např. tetanii, svalové slabosti, fibrilaci komor), ale také k poruchám struktury skeletu (osteoporóze, osteomalacii) a ztrátě hematopoetické kapacity (např. osteopetróza u malých dětí).

Vápník a fosfor se vstřebávají v buňkách duodena a proximálního jejunu, v ileu dochází spíše k jejich exkreci. Vylučování Ca a P je prostřednictvím ledvin

a v rovnovážném stavu jsou ztráty Ca a P močí vyrovnány resorpcí z gastrointestinálního traktu (GIT). Homeostázu kostních minerálů tedy může narušit jak onemocnění střeva (např. sprue), tak chronické ledvinné selhání.

Základními regulátory homeostázy Ca a P jsou parathormon a vitamín D. Konečným výsledkem působení PTH je zvýšení sérového vápníku a snížení sérového fosfátu. Konečným výsledkem působení vitamínu D je zvýšení sérového vápníku i fosfátu. Za sekundární regulátory je považován kalcitonin, růstový hormon, glukokortikoidy, thyreoidální a pohlavní hormony a prolaktin. U sekundárních regulátorů však jejich nedostatek či nadbytek ve fyziologickém rozmezí nevede k poruchám homeostázy Ca a P, jaké vidáme u parathormonu či vitamínu D. Určitou výjimkou jsou glukokortikoidy, estrogeny, thyreoidální hormony a kalcitonin, jejichž patologická hladina může způsobit změnu v objemu kosti.

Kromě hormonálních regulátorů se v rovnováze Ca a P uplatňují i ionty sodíku a fluoridu a řada léčiv (bifosfonáty, antiepileptika, diuretika, heparin) (29, 53, 58, 62).

2.2.1. Parathormon a jeho účinky

Parathormon patří spolu s aktivní formou vitamínu D mezi základní regulátory homeostázy kostních minerálů.

Parathormon (PTH) je lineární polypeptid, je syntetizován v příštinných tělíscích ve formě inaktivního prekurzoru, který je složen z 115 aminokyselin. Tento prekurzor obsahuje navíc 31 aminokyselin, které jsou vázány na N - terminální oblast aktivní formy PTH. Odštěpení přebytečných aminokyselin z N - terminální oblasti PTH se děje ve dvou krocích. Nejprve se oddělí prvních 25 aminokyselin v endoplazmatickém retikulu vodojasných buněk příštinných tělísek a poté je v Golgiho aparátu odděleno posledních 6 aminokyselin. Tím vzniká aktivní forma PTH, která je při hypokalcémii vyplavována do krevního oběhu. Tento vyplavený a aktivní PTH se nazývá intaktní PTH (iPTH). Jeho poločas rozpadu v krevním řečišti je krátký, okolo 7,5 minut. IPTH je však dále štěpen kalcium – senzitivní proteázou již v příštinných tělíscích, v játrech a ledvinách, hlavním místem jeho štěpení jsou však Kupferovy buňky jater. Vznikají fragmenty

N - PTH 1-34 a C - PTH 53 - 84. Aktivita PTH je vázána na fragment N - PTH 1 - 34, jehož syntetická forma je i užívána v terapii osteoporózy.

První cílovou oblastí pro N - PTH jsou buňky ledvinných tubulů. Zde aktivuje adenylcyklázový enzymový systém, který z ATP vytváří cAMP. CAMP zvyšuje permeabilitu buněčné membrány pro vstup vápenatých iontů. Navíc PTH stimuluje tvorbu 1,25 - dihydroxyvitamínu D. Celkově PTH v ledvinných tubulech stimuluje resorpci vápníku a hořčíku. Tlumí reabsorpci fosfátů, animokyselin, hydrogenuhličitanů, sodíku, chloridů a sulfátů.

Obdobný efekt PTH v transportu vápenatých iontů přes buněčnou membránu je i ve střevních buňkách duodena a proximálního ilea, které resorbují vápenaté ionty z lumen gastrointestinálního traktu (GIT). Vápenaté ionty spolu s fosforem jsou v GIT vázány a přenášeny do buněk pomocí kalcium - transportujících proteinů.

Syntéza proteinů je kódována na mRNA, jejichž transkripce je podporována aktivní formou vitamínu D. Z toho vyplývá, že vitamín D je v GIT nezbytný pro účinek PTH a i když jsou vitamín D a PTH na sobě nezávislé, jedná se o hormony synergní.

V kostech je PTH vázán na receptory, které jsou umístěny na osteoblastech, tedy na kostních buňkách, které se účastní kostní novotvorby.

Aktivací osteoblastů se dosud neznámým mechanismem ve výsledku aktivují osteoklasty, tedy buňky odbourávající kost. Vzniká osteolýza a z kostního minerálu se uvolňuje do extracelulárního prostředí vápník, fosfor a hydrogenuhličitan. Při delším působení PTH dochází i ke zvýšení počtu kostních buněk – osteoblastů i osteoklastů, prohlubuje se katabolismus kostní matrix a dochází k fibrotizaci kostní dřeně.

Právě vazba PTH na receptory osteoblastů se zdá být perspektivní v léčbě osteoporózy, kdy podávání malých dávek aktivní formy N - PTH může vést ke zvýšení tvorby kosti bez jejího odbourávání.

Eliminace PTH z krevního oběhu se děje následujícím mechanismem. IPTH je z největší části (55 %) vylučován a štěpen v Kupferových buňkách jater. Jeho aktivní N - terminální část je eliminována z oběhu vazbou na specifické receptory plazmatické membrány buněk ledvin a kostí. C - terminální část PTH je vylučována z organismu glomerulární filtrací. To vysvětluje nárůst C - PTH v krevním séru u pacientů s renální insuficiencí.

Z tohoto mechanismu vyplývá i diagnostika hladiny PTH. Základem je radioimunoanalýza (RIA). N - terminální fragmenty PTH lze z krve prokázat jen velice obtížně, jsou v krvi přítomny jen v malém množství a mají vysokou rychlost clearace. C - terminální fragmenty PTH jsou ve stanovení hladin PTH méně přesné, protože jejich koncentrace v krvi je významně ovlivňována ledvinnými funkcemi a objemem glomerulární filtrace. Proto se nejpřesnější metodou jeví stanovení iPTH. U pacientů s chronickým ledvinným selháním jsou normální hladiny iPTH 150 – 300 pg/ml, tedy 2-3 x vyšší než u běžné populace (29, 49, 53, 58, 62).

2.2.2. Vitamín D

Vitamín D je sekosteroid odvozený z provitaminu D3 (7-dehydrocholesterolu) či provitaminu D2 (22, 23-dihydroergosterol). Z provitaminu D3 v kůži vlivem ultrafialového záření vzniká vitamín D3 (cholecalciferol), provitamín D2 je obsažen v rostlinách a vzniká z něj vitamín D2 (ergocalciferol). Aby se vitamín D3 stal aktivním, musí být hydroxylován. Hydroxylace probíhá nejprve na poloze C25 v jaterních buňkách, vzniká 25 – monohydroxycholecalciferol (25 – OH D3). Tento metabolit je v druhé fázi znovu hydroxylován v ledvinných buňkách na aktivní metabolity vitamínu D3. Nejdůležitější je 1,25(OH)₂D3, který vzniká výlučně v buňkách proximálního tubulu alfa - 1 hydroxylázou. Biologicky významný je i 24,25(OH)₂D3. Dále v ledvinách vznikají početné di -, tri- a tetrahydroxymetabolity D3, které však mají malý biologický význam. Aktivní formy vitamínu D jsou ve vazbě na transportní protein dopravovány do cílových tkání.

Stupeň konverze vitamínu D3 závisí na aktivitě enzymu alfa - 1-hydroxylázy. Jeho stimulatorem jsou PTH, nízké hladiny sérového vápníku a fosforu, kalcitonin, prostaglandin E2, inzulin, estrogeny a růstový hormon. Cílovými orgány, které mají receptory pro vitamín D3, jsou střevní buňky duodena a proximálního jejunu, kde D3 aktivuje syntézu vápník – vážícího proteinu a tím stimuluje absorpci vápníku a fosforu. V ledvinách D3 podporuje reabsorpci Ca a P. V kostní tkáni je vitamín D3 nezbytný pro udržování normálních osifikačních

pochodů, podporuje mineralizaci kostní matrix. Vitamín D3 se váže na osteoblasty a podporuje syntézu kostního kolagenu a nekolagenních kostních proteinů (osteokalcinu a osteonektinu). Na druhou stranu vitamín D3 podporuje vyzrání nediferencovaných mezenchymových buněk kostní dřene, ze kterých vznikají monocyty a posléze osteoklasty, které odbourávají kostní tkáň. Vitamín D3 je schopen ve vyšší dávce mobilizovat vápník z kostí bez účasti PTH. Vitamín 24,25(OH)₂D3 stimuluje buňky chrupavky ke zvýšené syntéze nekolagenního proteoglykanu. V příštinných tělískách D3 inhibuje počáteční fázi syntézy PTH, nezávisle na hladině vápníku v séru.

Dalšími orgány, které mají receptory na vitamín D3 jsou placenta, pankreas, štítná žláza, příčně pruhovaná svalovina a hematopoetické buňky.

Poločas rozpadu vitamínu D3 je 23 dnů, u pacientů se sníženými renálními funkcemi je delší. Vitamín D3 je odbouráván v játrech, nadbytečné množství D3 je ukládáno v tukové tkáni (29, 58, 62).

2.2.3. Kalcitonin a jeho účinky

Kalcitonin je hormon méně významný ve vztahu k homeostáze vápníku a fosforu, proto je zařazen mezi sekundární hormonální regulátory homeostázy kostních minerálů.

Kalcitonin je rovněž polypeptid, který vzniká jako neaktivní prekursor v parafolikulárních buňkách štítné žlázy, které se nachází mezi folikuly štítné žlázy. Štěpením tohoto prekursoru vzniká kalcitonin obsahující 32 aminokyselin a katakalcin. Katakalcin má rovněž hypokalcemizující účinek, který je však méně významný.

Hlavním biologickým účinkem kalcitoninu je snižování sérové hladiny vápníku a fosforu. Jeho syntézu i sekreci stimuluje hyperkalcémie, 1, 25 – dihydroxyvitamín D3, estrogeny a gastrointestinální hormony (gastrin a cholecystokinin). Kalcitonin působí na kostní tkáň prostřednictvím osteoklastů, inhibuje osteoklastickou resorpci a předpokládá se, že zřejmě stimuluje mineralizaci kostní tkáně a nepřímo stimuluje činnost osteoblastů. V ledvinách v buňkách proximálního tubulu kalcitonin zvyšuje vylučování vápníku, fosforu

a v menší míře i sodíku a chloridů. I když kalcitonin stejně jako PTH zvyšuje tvorbu cAMP, není přímý účinek cAMP v případě kalcitoninu zcela potvrzen.

Poločas rozpadu kalcitoninu v oběhu je okolo 10 minut, ale jeho cirkulující formy jsou mnočetné, a proto jeho stanovení v krevním séru je poměrně obtížné. Standartizuje se bioanalyticky na potkanech a aktivita se srovnává se standartem (British Medical Research Council = MRC). Kalcitonin je metabolizován v játrech a zejména v ledvinách. Schopnost kalcitoninu blokovat kostní resorpci a snižovat sérový vápník jej činí perspektivní látkou v léčbě hyperkalcémie, osteoporózy a Pagetovy choroby (29, 62).

2.2.4. Glukokortikoidy a jejich účinky

Glukokortikoidy antagonizují střevní transport vápníku, blokují syntézu kolagenu v kosti a podporují resorpci kosti způsobenou PTH.

2.2.5. Estrogeny a jejich účinky

Estrogeny zřejmě potlačují kost - resorbující účinky PTH. Byly prokázány i estrogenové receptory v kostní tkáni, tedy zřejmě působí i na kostní remodelaci. Deficit estrogenů a snížená stimulace estradiolových receptorů na osteoblastech v menopauze je nejvýznamnějším faktorem úbytku kostní hmoty u žen.

2.2.6. Thyreotropní hormony a jejich účinky

V dospělosti nadbytek thyreotropních hormonů způsobuje katabolismus kostní tkáně, vzniká osteoporóza z osteoklastické resorbce, která převažuje nad kostní novotvorbou, v krevním séru je přítomna hyperkalcémie. Hypothyreóza vede k poklesu kostní remodelace (29, 62).

2.3. Patofyziologie renální osteodystrofie

Při chronické renální insuficienci vzniká kaskáda změn, jejímž výsledkem jsou změny v objemu i kvalitě skeletu a ektopické kalcifikace mimo kostní tkáň. Řetěz abnormalit kostního metabolismu vzniká již při poklesu glomerulární filtrace na 1,0 ml/s. Základní patologické procesy vzniku renální osteodystrofie (ROD) se vzájemně prolínají a ovlivňují. Zejména během dialýzy se do vývoje ROD zapojují další faktory, které ovlivňují výsledný obraz ROD. Tyto faktory vyplývají z léčby pacienta (např. koncentrace hliníku v krvi, léčba vitamínem D, suplementace vápníku).

Renální kostní choroba se dělí na osteodystrofie s vysokým a nízkým typem obratu a smíšený typ renální osteodystrofie.

Za výchozí aspekty typu renální osteodystrofie jsou považovány koncentrace PTH a hliníku v krvi (58).

2.3.1. Renální osteodystrofie na podkladě zvýšeného kostního obratu = vysokoobratová kostní choroba

2.3.1.1. Patofyziologie vysokoobratové kostní choroby

Do této kategorie patří nejdůležitější typ ROD. Jedná se o sekundární hyperparathyreoidismus (HPTH). Narozdíl od primárního hyperparathyreoidizmu je však jeho obraz modifikován léčbou renální osteodystrofie (ROD) a kombinací s osteomalácií, která provází nedostatek vitamínu D.

U sekundárního hyperparathyreoidizmu je rozdílný i mechanismus jeho vzniku. Spouštěcím faktorem je zde poškození glomerulů a tubulů ledviny při chronické nefropatii. Změny na glomerulech vedou k retenci fosforu. Nárůst fosforu je přítomen intracelulárně i extracelulárně. Zvýšení hladiny fosforu uvnitř buněk tubulů vede k jejich dalšímu porušení a ke snížení funkce enzymu

alfa-1-hydroxylázy. Porucha aktivity alfa-1-hydroxylázy způsobuje snížení produkce aktivní formy vitamínu D (1, 25 – dihydroxyvitamínu D).

Snížení koncentrace vitamínu D a hyperfosfatémie má za následek snížení absorpce vápenatých iontů z glomerulárního filtrátu i ze střevního lumen a vede tedy k poklesu hladiny vápníku v séru. Hypokalcémie stimuluje příštítná tělíska k produkci parathormonu (PTH), a tím vzniká sekundární hyperparathyreoidismus. Snížení koncentrace vitamínu D způsobuje zřejmě i zhoršenou reakci kostní tkáně na podnět PTH.

Fosfáty podmíněný nedostatek aktivní formy vitamínu D a jeho vlivem omezený transport vápníku ze střeva je považován za klíčový moment vzniku hypokalcémie a sekundárního hyperparathyreoidizmu.

Obecně lze říci, že jakékoliv stavy vedoucí k negativní kalciové bilanci, např. porucha střevní rezorbce kalcia nejrůznější etiologie (sprue, absence žlučových kyselin, chronické střevní záněty), hyperkalciurie nebo podávání kortikoidů, jsou spojeny s vývojem sekundárního HPTH. Ovšem v terénu chronického renálního selhání má daleko závažnější podobu.

Vývoj sekundárního HPTH v organismu je podmíněn následujícími vlivy:

1. Snížení produkce aktivní formy vitamínu D je způsobeno zánikem funkčního ledvinného parenchymu, hyperfosfatémií a také i metabolickou acidózou, která dále snižuje aktivitu alfa -1- hydroxylázy.

Hyperfosfatémie má za následek vypadávání kalcium – fosfátu do měkkých tkání a je podkladem mimokostních kalcifikací, postiženy jsou zejména měkké tkáně s nízkým stupněm metabolismu. Zvýšení fosfátů vede ke snížení produkce aktivní formy vitamínu D a patrně i nepřímo ovlivňuje sekreci PTH tím, že mění složení fosfolipidové buněčné membrány příštítných tělísek.

2. Nedostatek aktivní formy vitamínu D má za následek pokles střevní rezorbce vápníku, vzniká rezistence skeletu na působení PTH a zvyšuje se sekrece PTH, protože za normálních okolností vitamín D tlumí produkci PTH.

3. Neblokovaná sekrece PTH znamená, že v terénu pokročilé sekundární HPTH, kdy dochází i ke zmnožení buněk příštitných tělísek, je zapotřebí vyšších hladin sérového vápníku, aby se snížila produkce PTH.

4. Metabolická acidóza a přítomnost volných vodíkových iontů usnadňuje štěpení krystalů hydroxyapatitu na monohydrogenfosfát a dihydrogenfosfát.

Klasickým důsledkem hyperparathyreoidizmu je osteitis fibrosa cystica (5, 30, 32, 53, 58).

2.3.1.2. Změny na skeletu při vysokoobratové osteodystrofií

Typické histologické změny při hyperparathyreoidizmu vedou k osteopénii a jsou děleny do třech stádií:

1. Časné stádium je charakterizováno osteoklastickou resorbci skeletu. Je označováno jako osteitis dissecans. Resorpce je přítomna:

A. Subperiostálně. Subperiostální resorbce postihuje kortikální kost a je typicky přítomna na radiálním okraji mediálních článků prstů. Dále je přítomna na tibií, humeru, femuru. Může vyústit až v akroosteolýzu v oblasti akromioklavikulárního a sakroiliakálního kloubu.

B. Intrakortikálně. Intrakortikální resorbce probíhá uvnitř haverských kanálků a dává obraz intrakortikální pruhovité resorbce.

C. Endostálně. Endostální resorbce je rovněž přítomna na člancích prstů rukou, tvoří zoubkované defekty na vnitřní straně kortikální kosti.

D. Subchondrálně. Subchondrální resorbce je patrna pod kloubní plochou axiálního skeletu, při sakroiliakálních, akromioklavikulárních a sternoklavikulárních kloubech, na symfýze a diskovertebrálních spojeních. Resorpce je projevem zeslabením až kolapsem kloubní plochy.

E. Subphyseálně. Subphyseální resorbce bývá patrna u dětí s HPTH v oblasti metafýz, kde může imitovat křivici.

F. Trabekulárně. Trabekulární resorbce bývá přítomna na kalvě, kde dává obraz pepř a sůl.

G. Subligamentózně. Tento typ resorbce bývá v místě úponů velkých šlach.

2. Druhé stádium je označováno jako osteitis fibrosa. Kromě již přítomné resorbce skeletu je charakterizováno náhradou kostní dřene křehkou vaskularizovanou fibrózní tkání. Dochází zde ke krvácení z mikrofraktur při ztenčení kostních trabekul. Hemosiderin z výronů krve je fagocytován makrofágy.

3. Posledním stádiem je osteitis fibrosa cystica. Je způsobeno progresí krvácení v novotvořené fibrózní tkáni, která podléhá nekrotickým a kolikvaci s tvorbou cyst. V tomto stádiu jsou přítomny tzv. hnědé tumory, což jsou v podstatě ložiska kumulace makrofágů s fagocytovaným hemosiderinem. Toto poslední stádium je častěji vidět u primárního hyperparathyreoidizmu nežli u sekundárního hyperparathyreoidizmu.

Zvláštním projevem HPTH je naopak ložiskové nebo difuzní zvýšení sytosti stínu kosti. S difuzním zvýšením sytosti kosti, osteosklerózou, se setkáváme spíše u mladých jedinců a postihuje nejčastěji pánev a páteř. Jindy je osteoskleróza ložisková. Ložisková osteoskleróza bývá nejčastěji přítomna při krycích plochách obratlových těl (sendvičovitě obratle), méně často je subchondrálně na velkých kloubech.

Bez léčby HPTH je patrné postižení celého skeletu. Jsou zde výrazné subperiostální resorbce s maximem na prstech rukou až s vymizením nehtových drsnatin, které se deformují v tzv. pseudopaličkovité prsty. Resorbce je i v oblastech úponů na malých trochanterech, loktech a na proximální tibii. Rozšiřují se sakroiliakální klouby směrem do lopat kosti kyčelní. Obrisy kosti křížové však nejsou postiženy. Resorbce laterálního konce klíčku může způsobit až esovitou deformitu klíční kosti. Mohou být přítomny subluxace v metakarpokarpálních kloubech z rozpadu kloubní plochy z vystupňované

subchondrální resorbce. Tyto změny mohou být zaměněny za dnovou artropatii, která však bývá více bolestivá. Důležité jsou i změny na kalvě, jsou zde vícečetná drobná lytická kožiska, která nepostihují lební bazi. Postupně dochází k setření struktury lamina interna a lamina externa. Na obratlových tělech může být přítomna skleróza krycích ploch, která je v kontrastu s centrální osteoporózou. Obratlová těla jsou deformována, mají bikonkávní nebo klínovitý tvar při kompresích. Na pánvi je výrazný úbytek trámčiny, osteoporóza je vystupňována na acetabulech. Na dlouhých kostech je dominantní přestavba kortikális, která má pruhovitý vzhled při resorbci, ale nejsou zde přítomny zóny přestavby. Pokud jsou tyto zóny patrné, jedná se o kombinaci s osteomalácií. Stín kosti může být rozšířen periostálními apozicemi. Pseudocystické útvary z hnědých tumorů na žebrech, pánvi a v diafýzách článků rukou a dlouhých kostí jsou již poměrně vzácné a jsou přítomny spíše u primárního HPTH (13, 14, 40, 53, 58).

2.3.2. Renální osteopatie na podkladě sníženého kostního obratu = nízkoobratová kostní choroba

Nízkoobratová kostní choroba zahrnuje dvě jednotky. Nízkoobratovou osteomalácií a adynamickou kostní chorobu.

2.3.2.1. Nízkoobratová osteomalácie

Pro nízkoobratovou osteomalácií je typický pokles remodelace kostní hmoty. Je přítomna jen lehce zvýšená hladina PTH a v popředí vzniku poklesu kostního metabolismu je nedostatek vitamínu D a hromadění hliníku v kostní tkáni. Je patrný úbytek kostní hmoty a navíc tvořený osteoid není dostatečně mineralizován.

Patofyziologie nedostatku aktivní formy vitamínu D již byla popsána v předchozích kapitolách.

Další roli ve vzniku nízkoobratové osteomalácie má hromadění hliníku v organizmu dialyzovaných pacientů. Hliník se dostává do těla pacientů s chronickým renálním selháním prostřednictvím vazačů fosfátů. Dále je hliník přítomen v dialyzačních roztocích. Tento toxický kov se ukládá do remodelované kostní tkáně a interferuje s osteocyty. Depozita hliníku jsou patrna na povrchu kosti i v osteoidu, který by měl být mineralizován, ale hydroxyapatit je nahražen hliníkem. Hliník interferuje s účinkem vitamínu D i s PTH, naopak zvýšení hladiny PTH může urychlit ukládání hliníku do kostní tkáně.

Ve vývoji nízkoobratové osteomalácie se dále může uplatňovat železo, magnezium, fluoridy a heparin.

Železo je trojmocný kov stejně jako hliník a rovněž inhibuje mineralizaci kostní matrix i sekreci PTH. Navíc se zřejmě podílí i na vzniku adynamické kostní choroby.

Magnezium se do těla dialyzovaných pacientů dostává užíváním anacid a jeho vstřebávání střevem není ovlivněno nedostatkem vitamínu D. Magnezium také interferuje s mineralizací osteoidu.

Fluoridy mají tendenci ke kumulaci v organizmu při poklesu glomerulární filtrace a dále jejich koncentrace narůstá délkou dialýzy. Retinovaný fluor zvyšuje aktivitu osteoblastů a výsledkem je zvýšená produkce osteoidu, který však v terénu chronického renálního selhání nemůže být dostatečně mineralizován. Mění se i kvalita a obsah tvořeného osteoidu, vápník je nahrazován fluoridy a magnéziem. Namísto hydroxyapatitu vzniká fluoroapatit, který je rezistentní vůči působení PTH a dochází k dalšímu prohlubování hypokalcémie. Předpokládá se i absorpce hliníku fluoroapatitem a tím i kombinovaná toxicita těchto prvků na kost.

Heparin, který je podáván jednorázově dialyzovaným pacientům způsobuje mobilizaci vápníku z kostního minerálu, zřejmě i inhibuje hydroxylaci na aktivní formu vitamínu D a působí na strukturu kolagenu.

Incidence nízkoobratové osteomalácie z kumulace hliníku klesá, trvá možný výzkyt nízkoobratové osteomalácie z nedostatku vitamínu D. Obrazem osteomalácie je rozvláknění a ztenčení kompakty, rovněž struktura spongiózní kosti je neostrá a setřelá. Jsou přítomny zóny nemineralizovaného osteoidu (Looserovy zóny přestavby) v místech mechanické námahy (žebra, klíční kost, kosti stydké, kosti sedací, lopatka, krček femuru, na tibia i fibule). Dále jsou přítomny fraktury při minimálním úrazu a deformity kostí. Je patrna kyfoskolióza

z kompresí obratlových těl, zvonovitá deformita hrudníku a srdcovitá deformita pánve. Tento typ ROD je ze všech osteopatií nejvíce bolestivý (42, 53, 58).

2.3.2.2. Adynamická kostní choroba

Jestliže zastoupení nízkoobratové kostní choroby z retence hliníku klesá, naopak incidence adynamické kostní choroby vzrůstá a dostává se do popředí ROD.

Adynamická kostní choroba vzniká v průběhu dialýzy přílišným tlumením produkce PTH, bývá spojována s hladinami iPTH pod 100 pg/ml. Útlum sekrece PTH je způsoben v podstatě iatrogeně přímým podáváním aktivní formy vitamínu D, který snižuje sekreci PTH. PTH je dále tlumen vysokými dávkami uhličitanu vápenatého, kdy je suplementován vápník. Adynamická kostní choroba vzniká i po parathyreoidektomii. Její výskyt je častější u pacientů s diabetes mellitus.

Při tomto typu osteodystrofie kostní tkáň není téměř remodelována. Bez pobídky PTH ke kostní přestavbě je patrné snížení počtu osteoblastů i osteoklastů. Kostní lamely jsou pokryty širokým lemem osteoidu, který není mineralizován. Kostní lamety jsou tedy zesíleny, ale jsou málo pevné. Je redukován počet zón, kde probíhá remodelace, a pozice kosti je minimální. Objem kosti sice nemusí být výrazněji změněn, ale kost je náchylnější k frakturám a ztrácí svoji pufrovací schopnost (38, 54, 58).

2.3.2.3 Smíšený typ renální osteodystrofie

Smíšený typ ROD je kombinací kostních změn, které vyplývají z hyperparathyreózy a depozit hliníku v kostní tkáni. Tento typ ROD představuje závažný terapeutický problém a etiologie jejího vzniku není zcela jasná. Jedná se však zřejmě o nejčastější typ ROD.

Jednou z teorií vzniku tohoto typu ROD je, že hypokalcémie vedoucí ke zvýšené sekreci PTH a zároveň nedostatek aktivní formy vitamínu D, způsobuje,

že do nemineralizovaného osteoidu je namísto chybějícího vápníku zabudován hliník.

Dalším předpokladem je, že pacienti s hyperparathyreózou bývají v rámci terapie vystaveni i působení hliníku, který až v druhé fázi způsobuje depozita hliníku v kosti a působí i toxicky na buňky příštitných tělísek.

Histologicky není objem trabekulární kosti změněn, jsou přítomny změny svědčící pro HPTH, ale nedosahují takového stupně, fibrotizace není tak nápadná. Převažuje tvorba lamelárního a vláknitého osteoidu, který není dostatečně mineralizován, jsou přítomna depozita hliníku. Pokud je výraznější působení hliníku, je redukován počet kostních buněčných elementů.

Tyto popsané typy ROD se jen zřídka vyskytují v čisté formě. Častěji je jednotlivé typy překrývají a mění. Během historie onemocnění jednoho pacienta se může vyvinout několik typů kostní přestavby provázející chronické renální selhání a jeho léčbu (19, 54, 58).

2.3.3. Ektopické kalcifikace

Důležitou součástí změn homeostázy kostních minerálů jsou i ektopické kalcifikace. Ektopické kalcifikace mohou modifikovat klinický stav pacienta podle místa výskytu. Mimokostní kalcifikace se nejčastěji vyskytují u sekundárního hyperparathyreoidizmu jako výraz redistribuce kalcia pod vlivem parathormonu. PTH podporuje průnik vápenatých iontů do buněk různých tkání a tím může podporovat vznik mimokostních kalcifikací. Více jsou postiženy tkáně s nízkým metabolickým obrátem. Zvýšený Ca – P součin je častěji způsoben hyperfosfatémií nežli hyperkalcémií, ektopické kalcifikace jsou popisovány i u pacientů s hypokalcémií. Vznik kalcifikací je však zřejmě multifaktoriální a podílí se na něm i změny tkáňového pH, lokální mechanické dráždění a mikrotraumata. Podkladem ektopických kalcifikací je vysoká hodnota Ca - P součinu v krvi a precipitace krystalů hydroxyapatitu. Ukládání hydroxyapatitu mimo kostní tkáň vyvolává lokální zánětlivou reakci.

Mezi jednu z nejčastějších lokalizací ektopických kalcifikací jsou kalcifikace na spojivce a rohovce. Dále jsou časté periartikulární kalcifikace v kloubních pouzdrech a burzách, kde klinické projevy mohou připomínat dnu. Kalcifikace se mohou vyskytovat i ve vnitřních orgánech. Zde mohou pacienta i ohrožovat na životě. Např. kalcifikace v myokardu mohou postihovat převodní systém srdeční. Mimokostní kalcifikace často postihují tepny nejrůznějšího kalibru. Arteriální stěna podléhá ukládání vápníku spíše v tunica media než v intimě. Toto postižení může vyústit až v postižení periferních tepen s gangrénou v distálních úsecích dolních končetin. Důležitou kapitolou jsou kalcifikace na koronárním řečišti a srdečních chlopních. Kalcifikace v alveolárních septech plicní tkáně (tzv. pemzová plíce) mohou být příčinou dechové nedostatečnosti postiženého pacienta. Izolované kalcifikace mohou postihovat i kůži. Neuropsychické změny se vyvíjí zejména v souvislosti se zvýšením sérového vápníku a hliníku. Dále při hyperkalcémii jsou častěji popisovány peptické vředy a záněty slinivky (30, 58).

2.4. Diagnostika renální osteodystrofie

Diagnostika typu renální osteodystrofie je souborem diagnostických postupů k určení typu kostního postižení, jeho vztahu k mimokostním kalcifikacím a změnám v jiných orgánech, které lze přisoudit k poruše Ca – P metabolismu při chronickém selhání ledvin. Výsledkem tohoto souboru vyšetření je informace o tom, který druh kostní přestavby je u daného pacienta přítomen, či momentálně převládá.

Diagnostika ROD zahrnuje anamnesticko – klinické údaje, biochemická vyšetření parametrů kostního metabolismu, jako je stanovení hladin sérového vápníku a fosforu, hladin kyselé a alkalické fosfatázy a hliníku v séru. Dále radioimunologická stanovení parathormonu, radiologické vyšetření skeletu a histomorfologické vyšetření vzorku kosti. Mezi doplňkové biochemické vyšetření patří určování metabolitů aktivní formy vitamínu D₃, kalcitoninu, RIA stanovení osteokalcinu a ostenektinu jako ukazatelů kostního obratu. Mikroanalytickými metodami na základě elektronové spektroskopie jsou určovány stopové prvky (především hliník) ve strukturách různých tkání.

2.4.1 Zobrazovací metody určené k diagnostice změn skeletu při renální osteodystrofii a osteopenii

Zobrazovací metody jsou nedílnou součástí diagnostiky strukturálních změn skeletu, které provází chronické renální selhání. U dospělých, kde časná stadia renální osteodystrofie nepoznáme, jsou přítomny změny v biochemických parametrech kostního metabolismu. V pokročilejším stadiu ROD jsou přítomny popsané charakteristické změny na skeletu provázející hyperparathyreózu či osteomalacii. Získané výsledky je nutno korelovat s věkem vyšetřovaného pacienta. Níže popsané metody jsou diagnostickými zobrazovacími metodami, které užíváme k posouzení obsahu kostního minerálu u rizikových pacientů (13, 14, 30, 32, 58).

2.4.1.1. Základní radiografické vyšetření skeletu

Prostý snímek kosti patří mezi historicky nejstarší radiologickou metodu. Již v kapitole 2.3. byly popsány typické rentgenologické změny, které jsou přítomny na skeletu při rozvinuté hyperparathyreóze a osteomalacii.

V diagnostice počátečních stadií ROD, kdy změny odpovídají jen osteopenii, je prostý snímek méně přesný. Prokazuje úbytek kostního minerálu až okolo 30 % původní mineralizace. Jedná se o metodu, která hodnotí hlavně architekturu kosti.

Prostý snímek je nenahraditelný v diagnostice anatomických změn a deformit, které mohou provázet osteopenii, zejména komprese obratlových těl hrudní a bederní páteře. Prvními známkami úbytku kostní hmoty je relativně výraznější vertikální uspořádání kostních trámčů a konturování okrajů obratlového těla. Tvar obratlového těla, zešikmení, bikonkavita či kolaps obratlového těla mohou být výchozím bodem pro semikvantitativní hodnocení stupně deformity obratlových těl z kompresí při osteopenii.

2.4.1.2. Radiografická denzitometrie

Ze základního rentgenového snímku vychází i radiografická denzitometrie, která opticky hodnotí denzitu kosti. Snímek musí být ovšem proveden za standartních podmínek (napětí, expozice, zpracování, provedení a kvalita filmu). Tato vyšetřovací metoda je omezena na periferní skelet a je málo přesná (58).

2.4.1.3. Radiogrammetrie

Jedná se rovněž o metodu vycházející z prostého snímku periferního skeletu, nejčastěji se k hodnocení osteopenie snímkují 2. – 4. metakarpy. Zhotovuje se předozadní snímek provedený za standartních podmínek. Uprostřed metakarpu se kolmo k dlouhé ose měří zevní (D) a vnitřní (d) průměr kosti jemným kaliperem a vypočítá se tzv. kortikodiafyzární index. Toto měření hodnotí tedy jen kortikális, nehodnotí trabekulární kost. Variantou radiogrammetrie jsou i indexy hodnotící stupeň komprese obratlových těl (27, 58).

2.4.1.4. Stanovení kostního minerálu podle absorpce záření gama o jedné energetické hladině (single – photon absorptiometry = SPA)

Tato metoda byla popsána roku 1963 Cameronem a Sorensonem a patří mezi často užívané techniky neinvazivního hodnocení kostního minerálu. SPA je určena k diagnostice osteopenie na periferním skeletu, protože vyšetřovaná kost musí být obklopena co nejmenším množstvím měkké tkáně. SPA nevyšetřuje odděleně kortikální a trabekulární kost. Rovněž nelze získat údaje o změnách na endostálním a periostálním povrchu.

Jednotkou měření je BMC (bone – mineral content, g/cm délky kosti). Tato jednotka odpovídá hmotnosti popele, který by vznikl spálením jednocentimetrového úseku kosti. Měřit lze nejčastěji radius, dále humerus, femur, tibií, mandibulu a patní kost. Absorpce záření (zdrojem je ^{125}I o energii 28 keV) se zaznamenává během pohybu nosného systému se zářičem a detektorem napříč předloktím ponořeným do vody či obklopeným pružným vakem. Měření může být ovlivněno kloubními změnami a u osob vyššího věku i obsahem tuku v kostní dřeni.

Vzhledem k tomu, že 80 % skeletu je tvořeno kortikální kostí, výsledky měření SPA na radiu korelují s výsledky měření na jiných dlouhých kostech a celotělovým obsahem vápníku. Méně významně koreluje s obsahem minerálu v kostech s odlišným poměrným zastoupením trámčité kosti, jako je např. krček femuru či obratlová těla páteře. Dále není diagnosticky postačující ve stavech, kdy ubývá převážně trabekulární kost, tedy v počátečních stádiích osteoporózy. Pokud je snižená hodnota kostního minerálu v radiu, lze předpokládat jeho snížení i v obratlových tělech. Naopak normální hodnota kostního minerálu v radiu nevylučuje jeho snížení v páteři (13, 36, 58).

2.4.1.5. Stanovení kostního minerálu měřením absorpce záření gama o dvou energetických hladinách (dual – photon absorptiometry = DPA)

DPA byla poprvé popsána roku 1963 Reedem. Jedná se poměrně rozšířenou metodu k určení osteopenie u rizikových pacientů. Užívá se při vyšetření hmoty bederní páteře a krčku femuru.

Podstatou metody jsou dvě energie záření, které prochází rozdílně měkkou tkání. Lze tak eliminovat vliv měkké tkáně na měření kostního minerálu. Energetické spektrum má dva fotoelektrické vrcholy. Absorpce energie se registruje během pohybu zářiče a detektoru nad měřeným místem. Chod zařízení a registraci dat zajišťuje počítač. Radiační zátěž je srovnatelná se SPA (okolo 100 mikroSv). Výsledky DPA mohou být ovlivněny přítomností jodové kontrastní látky v těle vřetřovaného pacienta. Vyšetření ztěžují až znemožňují změny obratlů

s ložisky zvýšené hustoty (komprese obratlových těl se sklerotizací), degenerativní kloubní onemocnění, osteofyty a kalcifikace aorty. Vyšetření je poměrně časově náročné, trvá okolo 30 minut v jedné lokalizaci (13, 58).

2.4.1.6. Stanovení kostního minerálu měřením absorpce rentgenového záření o dvou energetických hladinách (dual – energy X - ray = DXA)

Nevýhodu dlouhého vyšetření DPA odstraňuje DXA, kde je již používáno rentgenové záření, jehož zdrojem je pulzující rentgenová lampa (2 energie s hladinami 40 a 70 keV). Jedná se o nejrozšířenější metodu k určení obsahu kostního minerálu.

Doba vyšetření se zkracuje na 5 – 10 minut a vyšetření je kvalitnější než DPA. Vyšetření se koriguje na hodnotu kostního minerálu na věk pacienta a výsledkem tedy není hmotnost hydroxyapatitu v g/cm, ale směrodatná odchylka od průměru zdravé populace téhož věku a pohlaví (Z – skóre).

DXA rovněž měří dohromady denzitu kortikální a trabekulární kosti a výsledky mohou být ovlivněny deformační spondylózou a kalcifikacemi v ateromatóze břišní aorty. Do výsledku je rovněž zavzata denzita obratlového oblouku a obratlových výběžků, které nemají významný vliv na mechanickou odolnost obratle. Nově však DXA umožňuje i laterální projekci těl obratlů. Pak lze hodnotit i samotnou trámčitou kostní hmotu.

Výpovědní hodnota DXA je sice horší než je měření kostního minerálu kvantitativní výpočetní tomografií, DXA však představuje nižší radiační zátěž a celkově jsou její výsledky uspokojivé zejména u pacientů, kteří jsou často a pravidelně vyšetřováni (13, 36, 58).

2.4.1.7. Neutronová aktivační analýza

Jedná se o metodu nukleární medicíny, která je dostupná jen ve specializovaných pracovištích. Důvodem jsou nároky na manipulaci se zdrojem záření a nákladnost hodnocení radioaktivního ^{49}Ca . Vyhodnocením spektra záření gama se kvantitativně určí obsah ^{49}Ca ve sledované oblasti těla.

Tato metoda rovněž nerozlišuje mezi kortikální a trabekulární kostí a vzhledem k tomu, že pouze 20 % vápníku je vázáno v trabekulární kosti, jedná se o metodu s menší výpovědní hodnotou než je QCT (58).

2.4.1.8. Dynamická scintigrafie skeletu

Rovněž se jedná o metodu nukleární medicíny, která je však rozšířenější než je neutronová aktivační analýza. Její postatou je jen sledování metabolické aktivity kostní tkáně, která je zvýšená při hyperparathyreoidizmu a snižena u nízkoobratové osteomalacie a hliníkové osteodystrofie. K vyšetření se používá $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Sn – difosfonát (58).

2.4.1.9. Výpočetní tomografie (CT)

1. Kvantitativní výpočetní tomografie (QCT)

Kvantitativní výpočetní tomografie vypovídá nejpřesněji o obsahu minerálu ve vyšetřované oblasti. Jedná se o kalibrační metodu využívající absorpci rentgenového záření v kosti v kalibraci s fantomem. Fantom je vytvořen z vody a K_2HPO_4 a jeho denzity jsou ekvivalentní stanovené koncentraci vápníku.

QCT lze provádět dle dostupnosti fantomu nejčastěji na bederní páteři, dále na radiu či krčku femuru.

Výsledek kvantitativní výpočetní tomografie není ovlivněn přítomností osteosklerotických degenerativních změn, Schmorlovými uzly, kompresemi a zadním segmentem obratle, tedy obratlovým obloukem, spinózním výběžkem a zejména intervertebrálními kloubu, kde se často vyskutují iniciální degenerativní změny. Možnost vyloučení zadního segmentu obratlového těla je jedním z faktorů, který činí QCT nejpřesnější metodou, protože tato část obratle se nepodílí na základní mechanické odolnosti obratle, jeho hlavní nosnost je na těle obratle. QCT není ovlivněna ani kalcifikacemi v břišní aortě a dutině břišní. Vyšetřuje odděleně obsah minerálu v kortikální a trabekulární kosti. Fakt, že QCT umožňuje při měření odděleně hodnotit pouze trabekulární kost, činí z QCT metodu třikrát citlivější než je DPA, která stanovuje denzitu celého obratle. Právě úbytek trabekulární kosti zvyšuje náchylnost obratlového těla ke kompresím. QCT má však řádově vyšší radiační zátěž.

Nejčastěji je QCT aplikováno na bederní páteř, je však vyvinuto i periferní QCT s fantonem pro radius a krček femuru. Periferní QCT umožňuje rovněž odlišit kortikální a trabekulární kost, a tedy získané výsledky korelují se stupněm mineralizace kortikális a trabekul v obratlových tělech.

Získaná hodnota kostního minerálu je korelována na věk a pohlaví vyšetřovaného pacienta.

Principy a reprodukovatelnost výsledků kostní analýzy činí z QCT jednu z nejpřesnějších a nejpřínosnějších diagnostických metod v hodnocení stupně mineralizace kosti. Přesto je DXA vzhledem ke své širší dostupnosti na nižší radiační zátěži zřejmě nejčastěji užívanou metodou v praxi.

2. Výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností (high – resolution computed tomography = HRCT)

Jedná se spíše o experimentální metodu, která není v praxi příliš užívána. Vychází z výborné prostorové rozlišovací schopnosti výpočetní tomografie při zobrazení trabekulární kosti. Oblast zájmu vyšetřování je navíc velmi malá, pixel dosahuje velikosti pouze 0,1 - 0,25 mm. Toto vyšetření se provádí na tzv. ultrahigh CT přístroji a je někdy nazýván mikroCT. Detailní zobrazení malého objemu trabekulární kosti na tibií, radiu či obratlovém těle umožňuje měření šíře a délky

trabekul, včetně měření vzdálenosti mezi jednotlivými trabekuly (13, 14, 20, 21, 36, 40).

2.4.1.9. Magnetická rezonance (MR)

Magnetická rezonance je neinvazivní metodou, která nezatěžuje pacienta zářením. Magnetická rezonance dává anatomickou informaci o kosti a zejména je velmi citlivá ke změnám v kostní dřeni. Proto se jedná o perspektivní vyšetřovací metodu v diferenciální diagnostice fraktur. Je schopna odlišit akutní traumatické fraktury s edémem kostní dřeně, fraktury při patologické infiltraci kosti, kdy je normální signál dřeně nahrazen patologickou masou nádorových buněk a fraktury na podkladě osteoporózy. Změny v signálu kostní dřeně mohou pomoci odlišit akutní kompresi při osteoporóze s edémem v kostní dřeni od chronické deformity obratlového těla při osteoporóze, která je provázená sklerotizací a tukovou infiltrací dřeně. Ve vyšetřování osteoporózy je dále perspektivní kvantitativní magnetická rezonance a magnetická rezonance s vysokou rozlišovací schopností, které se zabývají přímo zobrazením architektiky trabekulární kosti.

1. Kvantitativní magnetická rezonance (QMR)

Kvantitativní magnetická rezonance je metoda, která je schopna specificky posoudit trabekulární kost. Jedná se o dosud experimentální metodu, která vychází z rozdílného chování kostní dřeně a trabekulární kosti v magnetickém poli. Přítomnost trabekulární kosti mění vzhled signálu kostní dřeně.

Zobrazení kvantitativní magnetické rezonance vychází z gradientového echa T2 star, jehož relaxační čas je zkrácen při vyšším výskytu trabekulární kosti. Experimentálně je prokázáno zkrácení relaxačního času na radiu směrem od dřeňové dutiny diafýzy k metafýze, nejkratší relaxační čas je v oblasti epifýzy, kde lze rovněž předpokládat největší výskyt trabekulární kosti.

2. Magnetická rezonance s vysokou rozlišovací schopností (magnetic resonance microscopy = MMR = high - resolution MR)

Magnetická rezonance s vysokou rozlišovací schopností je prováděna na článcích prstů, distálním radiu a kosti patní. Vychází z velmi tenkých řezů z vysokou rozlišovací schopností. Šíře vyšetřovaných řezů je 0,7 mm, matice např. pro

vyšetřování článků prstů je 78 x 78 x 300 mikrometru. Výsledkem je zobrazení jemné struktury trabekulární kosti a výchozím bodem pro hodnocení osteoporózy je měření délky a šířky trabekul, vzdálenosti mezi trabekuly a jejich počet. Jedná se rovněž o metodu dosud spíše experimentální, její princip je příbuzný ultrahigh computed tomography a jejímu hodnocení architektiky trabekulární kosti.

3. Vyšetřování trabekulární kosti pomocí DTI

Jedná se o experimentální metodu zkoumající trabekulární kost pomocí difúzního tenzorového zobrazení (DTI). DTI je metoda užívaná primárně v neuroradiologii zobrazující mozkové dráhy. Je zkoumána aplikace DTI ke studii anizotropie trabekulární kosti a tím i k detekci časných stádií osteoporózy. Při DTI kosti jsou vyšetřovány epifyzy dlouhých kostí, kde je vysoké zastoupení skupin kostních trámců, jejichž trajektorie je orientována dle zatížení kosti

DTI je zobrazování pomocí objemového vzorku, který může mít tvar elipsoidu. Elipsoid se zvětšuje v tukové tkáni, blíže ke kostnímu trámci se zmenšuje.

Jedná se však pouze o metodu experimentální (7, 20, 34, 39).

2.4.1.10. Kvantitativní ultrasonografie (QUS)

Kvantitativní ultrasonografie je neinvazivní levná metoda bez radiační zátěže, která může být použita k vyšetření stupně mineralizace periferního skeletu. Využívá změn rychlosti a oslabení energie ultrasonografického signálu,

který prochází vyšetřovanou kostí. Je použita oddělená sonda vysílající ultrasonografickou vlnu a sonda přijímající signál za vyšetřovanou kostí. QUS předpokládá, že složení a struktura kosti mění její kvalitu a elasticitu, která ovlivňuje mechanické prostředí, kterým ultrazvuk prochází, neměří tedy přímo kostní minerál jako DXA či CT.

Kvantitativní ultrasonografii lze užít na kosti patní, česky či na článkách prstů. Tedy na kostech, které jsou obklopeny minimem měkkých tkání, které by modifikovaly signál. K vyšetření jsou užívány frekvence okolo 2 – 6 MHz. Výsledkem měření je tzv. širokopásmové oslabení ultrasonografického signálu (broadband ultrasound attenuation = BUA) vyjádřené v dB/ MHz.

QUS není v současné praxi příliš často využívána, byla však užívána k orientačnímu zjištění stupně mineralizace periferního skeletu (15, 20).

2.4.2. Biochemická vyšetření parametrů kostního metabolismu

Biochemické vyšetření u pacientů s chronickým renálním selháním je nedílnou součástí diagnostiky stavu kostního metabolismu. Tato vyšetření nespádají do oboru radiodiagnostiky a jsou zde vzhledem ke své rozsáhlosti tedy zmíněna jen stručně.

Mezi základní biochemická vyšetření parametrů kostního metabolismu patří:

1. stanovení hladin sérového vápníku (i když hladiny vápníku nemusí být směrodatné). Vzhledem ke složité provázanosti metabolismu vápníku není vyloučeno, že při hypokalcémii není přítomna hyperparathyreóza a při hyperkalcémii naopak hliníková osteomalácie.
2. stanovení fosforu
3. stanovení hladin kyselé a alkalické fosfatázy a hliníku v séru. Jejich kostní izoenzymy jsou ukazateli aktivity osteoblastů a osteoklastů.
4. velmi důležitým ukazatelem je radioimunologické stanovení parathormonu, zejména intaktního parathormonu.
5. mezi doplňková biochemická vyšetření patří určování metabolitů

- aktivní formy vitamínu D3, kalcitoninu, RIA stanovení osteokalcinu a ostenektinu jako ukazatelů kostního obratu.
6. stanovení hydroxyprolinu, který je specifickou aminokyselinou pro metabolismus kolagenu v pojivových tkáních.
 7. mikroanalytickými metodami na základě elektronové spektroskopie jsou určovány stopové prvky (především hliník) ve strukturách různých tkání (58).

2.4.3. Kostní biopsie

Histologické vyšetření kostní tkáně je považováno za zlatý standart u všech forem metabolické osteopatie. Při náležitém vyšetření vzorku získáme informace, které ostatní zmíněné diagnostické metody nemohou nahradit. Jedná se však o bolestivý invazivní zákrok, jehož indikaci je třeba pečlivě zvážit.

U nemocných s chronickým renálním selháním je kostní biopsie prováděna pokud:

1. renální osteodystrofie neustupuje po šesti měsících symptomatické léčby.
2. laboratorní porucha kalciumfosfátového metabolismu není uspokojivě vysvětlena.
3. někdy je kostní biopsie prováděna před parathyreoidektomií.

Biopsie kosti je nejčastěji prováděna z hřebenu lopaty kosti kyčelní, alternativou je biopsie provedená ze žebra. Vzorek kosti by měl obsahovat kortikální kost i spongiózu.

1. zpracování odvápněných vzorků. Odvápněné vzorky umožňují jen nejzákladnější diagnostiku, neumožňují odlišení osteoidu od trámčiny a diagnostiku depozit hliníku, což je u renální osteodystrofie stěžejní.

2. zpracování neodvápněných vzorků. Jedná se o metodu technicky náročnější, ale přesnější, umožňuje odlišení osteoidu, který lemuje kostní trámce a podle

rozsahu nemineralizovaného osteoidu i stupeň osteomalácie.

3. v diagnostice aktivity a výstavby kostní tkáně je nejčastěji užíván tetracyklinový test. Tetracyklin (TTC) je levným a poměrně málo toxickým markerem, který může být užit v diagnostice kostní novotvorby. TTC se kumuluje v místech kostní novotvorby, kde právě probíhá mineralizace, v tzv. kalcifikačních liniích. Tyto linie jsou uloženy mezi již mineralizovanou kostí a dosud nemineralizovaným osteoidem. TTC test tedy vypovídá o aktivitě osteoblastů, které se na mineralizaci osteoidu podílí. Podávají se dvě dávky značeného TTC, každá dávka je značená jiným markerem, který je identifikovatelný v ultrafialovém světle. Časový interval mezi oběma dávkami značeného TTC a vzdálenost mezi obarvenými kalcifikačními liniemi jsou přepočítány na míru apozice kosti za den (58).

2.4.4. Diagnostika ektopických kalcifikací

Není vyvinuta jednotná metodika v diagnostice a celkové kvantifikaci ektopických kalcifikací u pacientů s chronickým renálním selháním.

Mezi klinicky nejvýznamnější ektopické kalcifikace patří depozita vápníku v tunica media cév, mediokalcinóza. Některé práce užívají semikvantitativní hodnocení rozsahu kalcifikací břišní aorty z prostého bočního snímku bederní páteře (29).

2.4.4.1 Kalciové skóre

Jako přesnou a nezávislou metodu k hodnocení mediokalcinózy a kalcifikovaných ateromatózních plátů ve stěně cév lze užít vyšetření kalciového skóre srdečních tepen.

Tato metoda vycházela původně z ultrarychlé výpočetní tomografie (ultrafast CT a electron – beam tomography = EBT).

Kalciové skóre vychází z nativního CT srdce, které je provedeno v synchronizaci se srdeční akcí pomocí elektrokardiografu. Tato synchronizace se nazývá EKG triggering.

Jedná se o nezávislý faktor, který hodnotí stupeň rizika kardiovaskulární příhody. Významnost kalciového skóre je dle studií jen o něco vyšší než jsou ostatní známé rizikové faktory (pozitivní rodinná anamnéza, hypertenze, hypertrofie levé srdeční komory, hyperhomocysteinémie, dyslipidémie, hypercholesterolémie, diabetes mellitus, kouření či mužské pohlaví).

Kalciové skóre (Ca scoring = CAS) není metodou morfologickou, která by hodnotila stupeň stenózy srdeční tepny. Naopak hodnota kalciového skóre a lokalizace kalcifikací velmi špatně koreluje s místem příčiny budoucí srdeční příhody ze stenózy či uzávěru srdeční tepny.

Kalciové skóre nezobrazuje měkké lipoidní pláty, které jsou nejčastější příčinou okluze srdeční tepny, kdy dochází k prokrvácení měkkého plátu s náhlým zvětšením objemu plátu, který tepnu obturuje. Tento mechanismus je nejčastější příčinou srdeční příhody u mužů do 40 let a u pacientů s dyslipidemií (např. pacienti s diabetes mellitus).

Naopak enormě vysoké hodnoty CAS jsou přítomny u pacientů s chronickým renálním selháním, kteří bývají postiženi mediokalcinózou tepen. Mediokalcinóza nemusí nutně způsobovat cévní okluzivní chorobu. Pacienti s mediokalcinózou mohou mít i negativní výsledek přímé koronarografie, a přesto mají pozitivní kalciové skóre. Přesto lze předpokládat, že pacient s CAS větším než 400, má stenózu aspoň jedné srdeční tepny s hemodynamickou významností nad 50%.

Synchronizace náběru dat během vyšetření se srdeční akcí je nutná proto, že srdeční tepny se během srdeční revoluce pohybují společně se srdcem. To by způsobilo setření a rozmazání kalcifikací a jejich arteficiální nadhodnocení.

Kalcifikace jsou identifikovány počítačovým programem dle nastavené hladiny zájmu (threshold). Threshold je základní práh, který je předem zvolen a jedná se o hladinu Hounsfieldových jednotek (HU), které již odpovídají kalcifikaci. Programem jsou automaticky označeny pixely splňující stanovený práh Hounsfieldovo jednotek. Je vypočítán počet a objem kalcifikovaných plátů a obsah hydroxyapatitu v plátech. Čtvrtým parametrem, který je vypočítán je tzv. Agatstonovo skóre. Hodnota Agatstonova skóre vyjadřuje pravděpodobnost ischemické příhody srdeční pro pacienta v následujících dvou až pěti letech.

Jedná se o nezávislý rizikový faktor a CAS je možno užít ke sledování vývoje onemocnění srdečních tepen. Měření kalciového skóre lze aplikovat i na hodnocení

kalcifikací na srdečních chlopních (zejména na aortální a mitrální chlopni) či v srdečních bypassech.

U pacientů s chronickým renálním selháním a poruchou kalciumfosfátového metabolismu může být CAS považováno i za metodu zjišťující obsah hydroxyapatitu v kalcifikacích, které jsou řazeny mezi kalcifikace ektopické, jako jsou kalcifikace v tunica media srdečních tepen či hrudní aortě a na srdečních chlopních. Tyto změny lze řadit mezi ektopické kalcifikace s velkým klinickým významem pro pacienta (6, 12, 24) .

3. Vlastní sledování

Naše práce byla prováděna ve spolupráci s I. interní klinikou FN Plzeň Lochotín.

Výzkum byl naplánován jako prospektivní studie. Cílem bylo vyšetřit skupinu pacientů s chronickým renálním selháním, které bylo řešeno hemodialýzou. U těchto pacientů byla na našem pracovišti vyšetřena kostní denzita kvantitativní výpočetní tomografií a kalciové skóre. Po jednom roce bylo vyšetření zopakováno. Výsledky byly korelovány s ročními průměry hodnot intaktního parathormonu, vápníku a fosforu. Dále jsme chtěli potvrdit předpokládanou souvislost s délkou hemodialýzy, kterou pacienti cyklicky podstupovali. Dále jsme chtěli sledovat eventuelní efekt léčby vitamínem D a souvislost přítomnosti cukrovky na kostní denzitu a rozsah kalcifikací na srdečním řečišti.

Studie probíhala na Radiodiagnostické klinice FN Plzeň Lochotín v letech 2005 a kontrolní vyšetření po dvanácti měsících v roce 2006.

Studie byla schválena lokální etickou komisí v Plzni.

3.1. Soubor pacientů – vyšetření v roce 2005

Do souboru bylo v roce 2005 zařazeno 72 hemodialyzovaných pacientů. 40 pacientů byli muži a 32 žen. Průměrný věk pacientů v souboru byl 65,4 let v rozpětí 40 – 92 let. Průměrná délka hemodialýzy, kterou pacienti podstupovali, byla 43,3 měsíců v rozpětí 5 – 180 měsíců. Na hemodialýzu docházeli cyklicky třikrát až čtyřikrát v týdnu. Ve skupině bylo přítomno 33 pacientů s diabetes mellitus typu 2. Šest pacientů mělo srdeční bypass (CABG). Dva pacienti měli provedenu náhradu aortální chlopně. Jeden pacient měl zaveden trvalý kardiostimulátor (TKS).

Příčiny chronického renálního selhání nemocných jsou uvedeny v následující tabulce č. 1:

Tabulka č. 1

| | Počet pacientů |
|---------------------------------------|----------------|
| Diabetes mellitus | 28 |
| Tubulointersticiální nefritis | 21 |
| Glomerulonefritis | 12 |
| Polycystické ledviny | 4 |
| Nefroskleróza | 4 |
| Fokální segmentální glomeruloskleróza | 1 |
| Rychle progredující glomerulonefritis | 1 |
| Tumor | 1 |

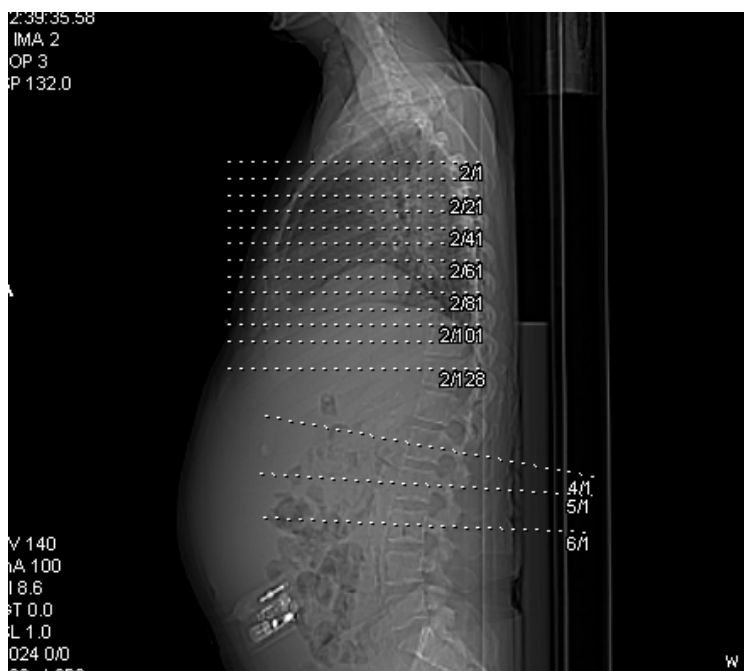
Vyšetření kostní denzity (BMA) a kalciového skóre (CAS) bylo provedeno v roce 2005 na přístroji Somatom Sensation 16 (Siemens, Forchheim, SRN).

3.1.1. Vyšetření kostní denzity kvantitativní výpočetní tomografií

Všem nemocným byla měřena denzita trabekulární a kortikální kosti v úrovních obratlových těl L1-L3. Pacient byl uložen vleže na zádech na vyšetřovací stůl, pod kterým je umístěn fantom. Jedna polovina fantomu odpovídá denzitám vody a druhá denzitám kosti. Po zhotovení bočního topogramu byly plánovány jednotlivé příčné řezy procházející obratlovým tělem a jeho pedikly, viz obr. č. 1 (plánování v oblasti hrudní páteře je z plánování kalciového skóre). Jedná se ve své podstatě o vyšetření sekvenční.

Použité vyšetřovací parametry jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Obr. č. 1



Tabulka č. 2

| | |
|--------------------------|-------------|
| kV | 80 |
| mAs | 250 |
| Rotační čas | 1,0 sec. |
| Akvizice | 1 x 10,0 mm |
| Kolimace | 10,0 mm |
| Šířka řezu | 10,0 mm |
| Posun stolu | 0,0 mm |
| Kernel | S 80 s |
| CT DI vol | 4 mGy |
| Efektivní dávka pro muže | 0,28 mSv |
| Efektivní dávka pro ženy | 0,37 mSv |

Po naplánování řezů byl pacient krokově vyšetřen dohromady s uvedeným fantomem. Byly získány tři transverzální řezy přes obratlová těla L1 – 3, pod kterými byl patrný i příčný řez fantomem.

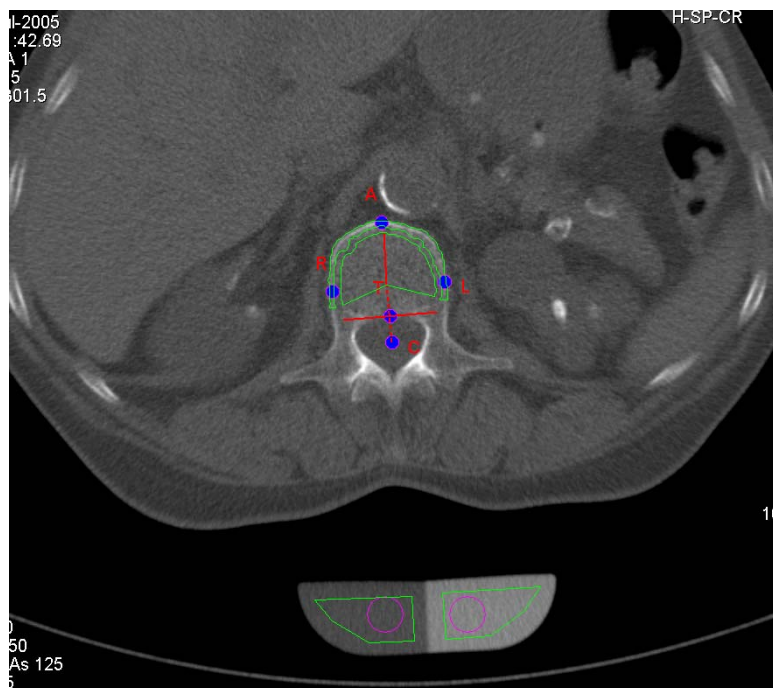
Tyto transverzální řezy byly vyhodnoceny programem Osteo (Siemens, Forchheim, SRN). Program porovnával denzity definovaného dvousložkového fantomu s označeným obrysem obratlového těla. Program určil automaticky hranice obratlového těla.

Vedoucími body obrysu obratlového těla byly :

1. střed kanálu páteřního (C)
2. nejventrálněji uložený bod kanálu páteřního (T)
3. nejventrálnější bod obratlového těla (A)
4. laterální bod obratlového těla vlevo (L)
5. laterální bod obratlového těla vpravo (R)

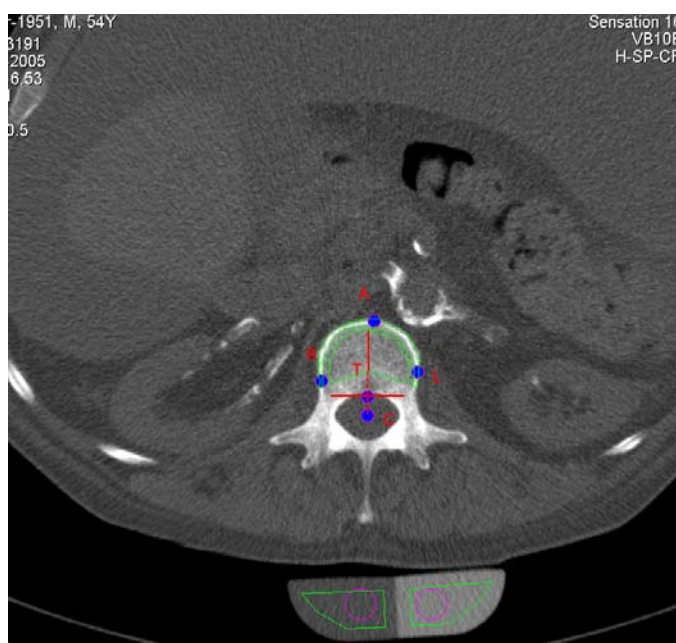
Definování obratlového těla a fantomu je na obrázku č. 2:

Obr. č. 2

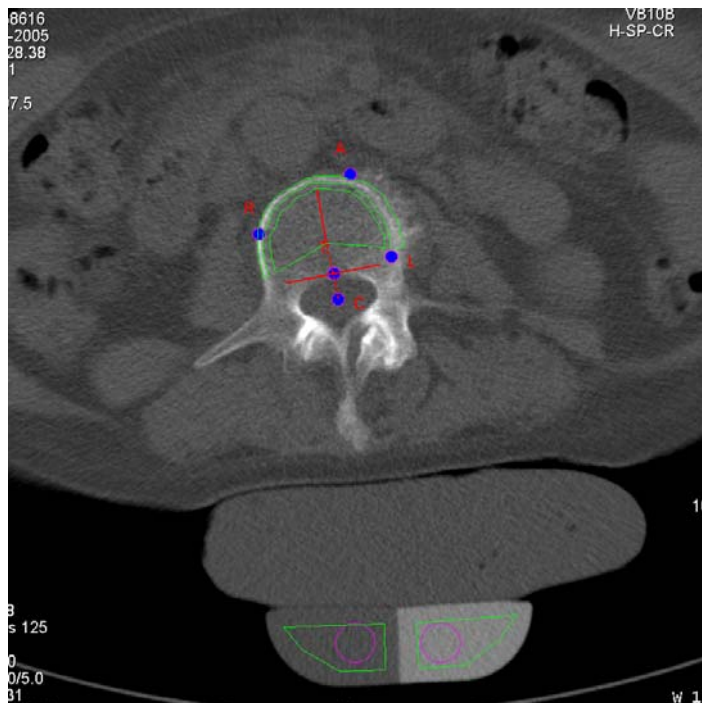
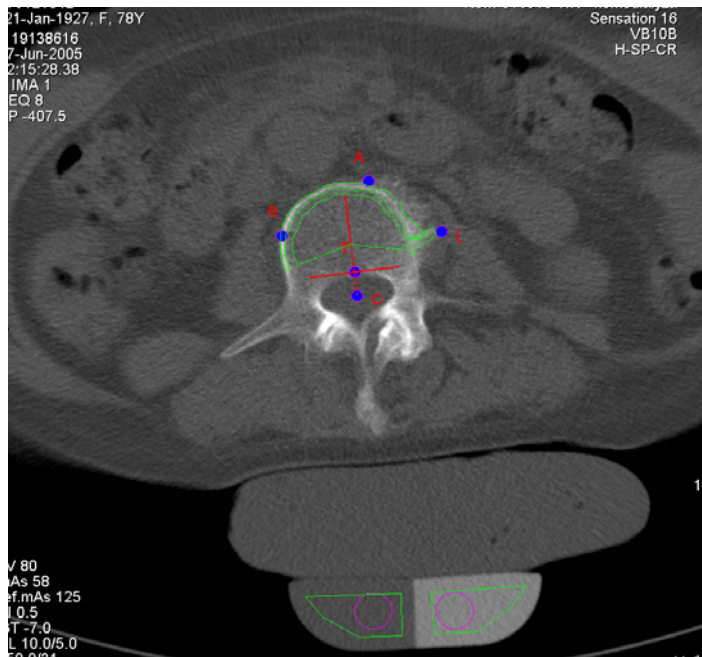


Pokud měl pacient deformující spondylózu či vystupňovanou aterosklerotickou aortu, mohly být tyto kalcifikace či ossifikace arteficiálně zavzaty do automaticky definovaného obrysu obratlového těla. Potom bylo nutno provést manuální korekci obrysů k eliminaci nežádoucího zkreslení, které by nepravdivě zvyšovalo obsah hydroxyapatitu v obratlovém těle, viz obr. 3a, b.

Obr. 3a



Obr. 3b



Poté byl programem Osteo vypočítán obsah hydroxyapatitu v kortikální a trabekulární kosti v jednotlivých obratlech. Zjištěné hodnoty hydroxyapatitu v tělech L1 – 3 byly zprůměrovány v sumární obsah hydroxyapatitu (v mg/ml) v kortikální a trabekulární kosti. Výsledek program Osteo koreloval s hodnotami obsahu hydroxyapatitu, které odpovídají věku a pohlaví vyšetřovaného pacienta.

Věku odpovídající obsah hydroxyapatitu, a tedy kostní denzita, vychází z rozsáhlých antropometrických studií, které byly prováděny na germánské populaci. Tyto hodnoty jsou našim zemím bližší, nežli programy na vyhodnocování kostní denzity jiných firem, které jsou určeny pro Ameriku a antropometrické studie zde zahrnují i hispánskou a černošskou populaci.

Z průměrné hodnoty hydroxyapatitu bylo automaticky vypočítáno T - skóre a Z - skóre. Hodnoty T- skóre zde vypovídají o odchylce průměrné kostní denzity od mladé kontrolní skupiny pacientů. Z – skóre v programu Osteo je odchylkou kostní denzity vyšetřovaného pacienta od kontrolní skupiny lidí téhož věku, a tedy má výpovědní hodnotu o skutečném stavu mineralizace skeletu a jeho změnách.

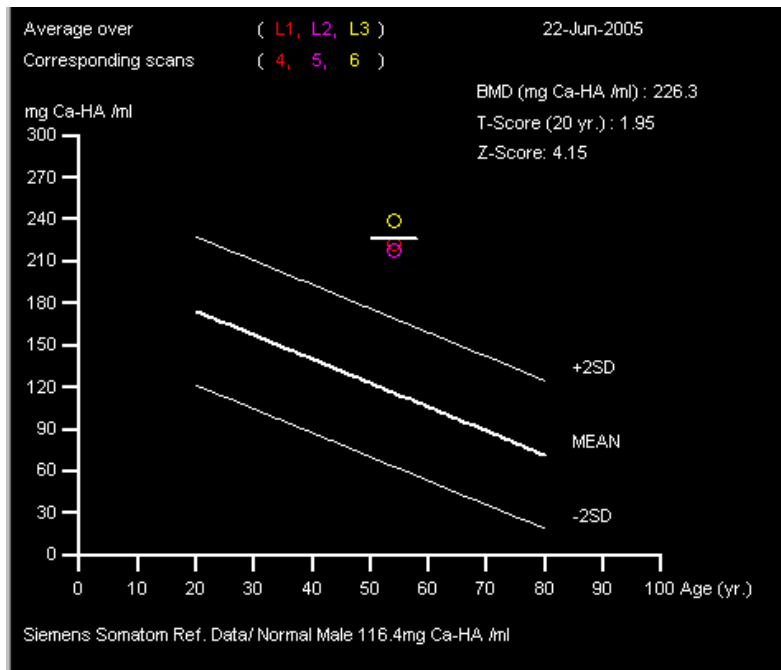
Hodnocení směrodatné odchylky (SD) je uvedeno v tabulce č. 3.

Tabulka č. 3

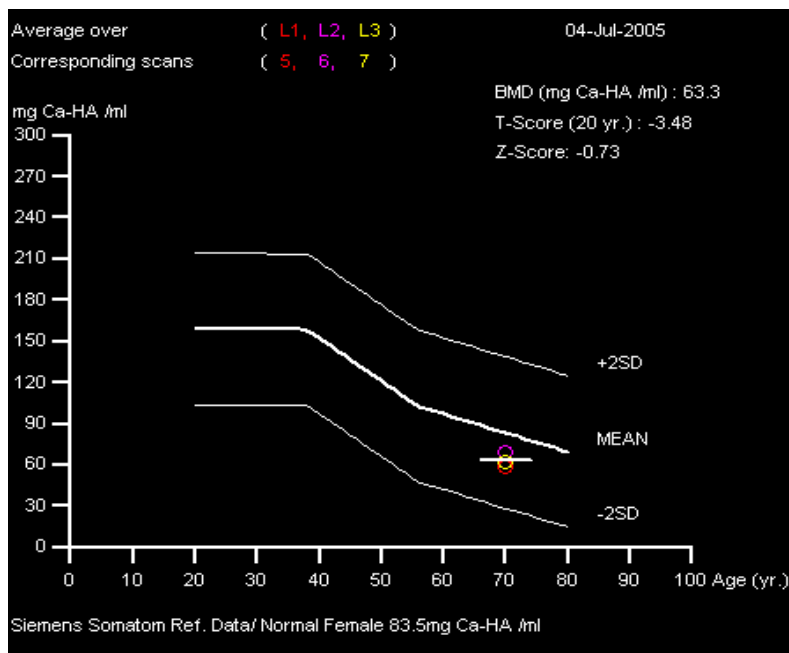
| Z – skóre | Stupeň mineralizace |
|------------------|-------------------------|
| Nad + 2,5 SD | Osteoskleróza |
| + 2,5 až + 1 SD | Zvýšená kostní denzita |
| +1 až -1 SD | Normální kostní denzita |
| -1 až -2,5 SD | Snížená kostní denzita |
| Méně než -2,5 SD | Osteopénie |

Vyhodnocení obsahu hydroxyapatitu v kortikální a trabekulární kosti v jednotlivých obratlových tělech, jejich sumarizace a zanesení výsledků do grafu v korelaci s normální kostní denzitou, která odpovídá věku, je vyobrazeno na obr. č. 4a, b. Jiný tvar grafu i hodnoty jsou aplikovány na mužskou (obr. 4a) a ženskou populaci (obr. 4b).

Obr. č. 4a



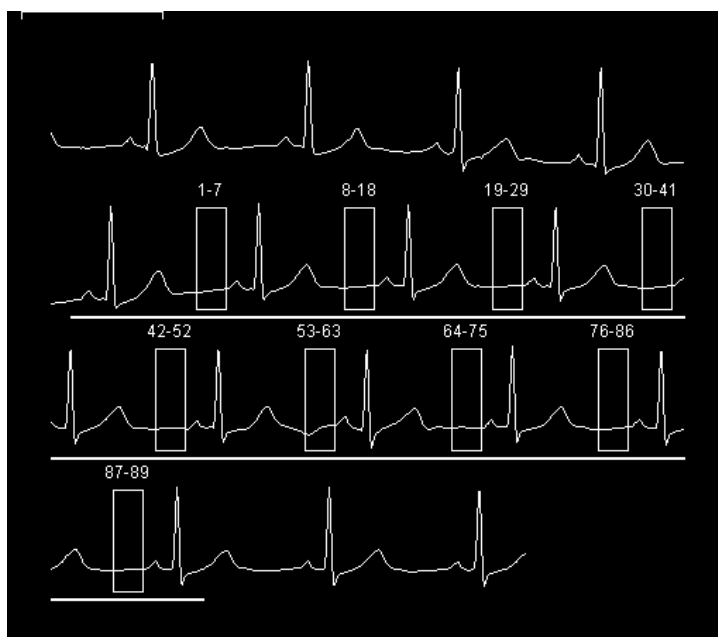
Obr. 4b



3.1.2. Kalciové skóre

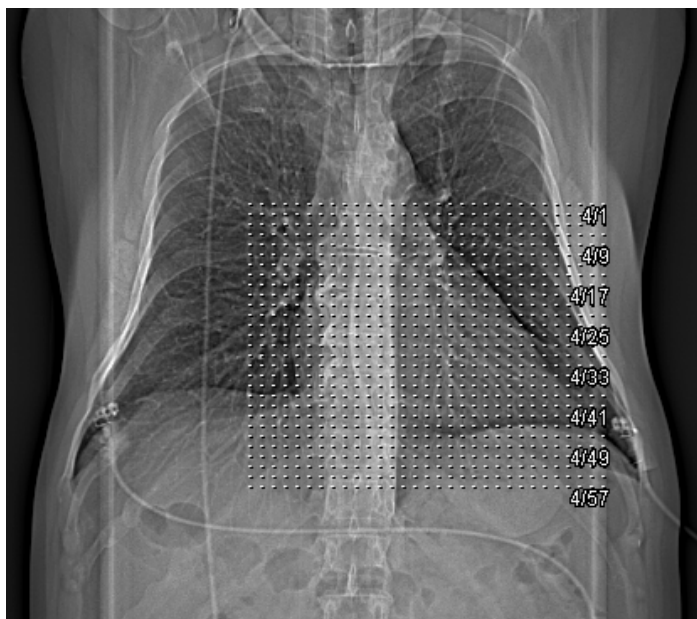
Kalciové skóre bylo prováděno ihned po vyšetření kostní denzity na stejném přístroji. Nebylo zapotřebí měnit polohu pacienta. Vyšetřovaný pacient byl pouze napojen na elektrody elektrokardiografu (EKG), které umožňují synchronizaci vyšetření se srdeční akcí pacienta. Tato synchronizace se nazývá EKG triggering. Data se nabírají během srdeční diastoly, tedy mezi vlnou T a P na EKG záznamu, viz. obr. č. 5.

Obr. č. 5



Rozsah vyšetření byl plánován z předozadního topogramu hrudníku od úrovně oblouku hrudní aorty po brániční oblouky, viz obr. č. 6.

Obr. č. 6



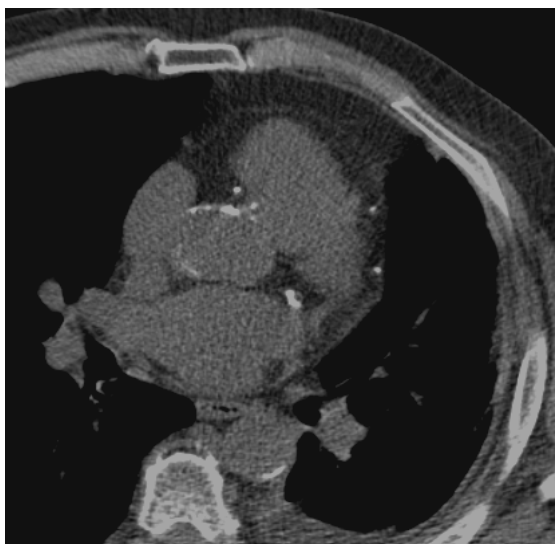
Nativní vyšetření srdce, které je základem pro zhotovení kalciového skóre je vyšetření spirální. Vyšetřovací parametry jsou uvedeny v tabulce č. 4.

Tabulka č. 4

| | |
|--------------------------|-------------|
| kV | 120 |
| mAs | 30 |
| Rotační čas | 0,33 sec. |
| Akvizice | 30 x 0,6 mm |
| Kolimace | 0,6 mm |
| Šířka řezu | 3,0 mm |
| Posun stolu | 18,0 mm |
| Kernel | B 35 f |
| CT DI vol | 2,2 mGy |
| Efektivní dávka pro muže | 0,59 mSv |
| Efektivní dávka pro ženy | 0,81 mSv |

Výsledkem tohoto vyšetření byla sada transverzálních řezů v oblasti srdce a části horního mediastina, na kterých byly patrné kalcifikace na srdečních tepnách. Na obr. č. 7 je příklad hrudkovitých kalcifikací v ateromatózních plátech.

Obr. č. 7



Na obr. č. 8 je typický obraz mediokalcinózy, kde kalcifikace ve stěně srdeční tepny má kolejnicovitý vzhled.

Obr. č. 8



Na obr. č. 9 je patrna kombinace mediokalcinózy a hrudkovitých kalcifikací, nález byl vystupňován u pacienta s chronickým renálním selháním.

Obr. č. 9



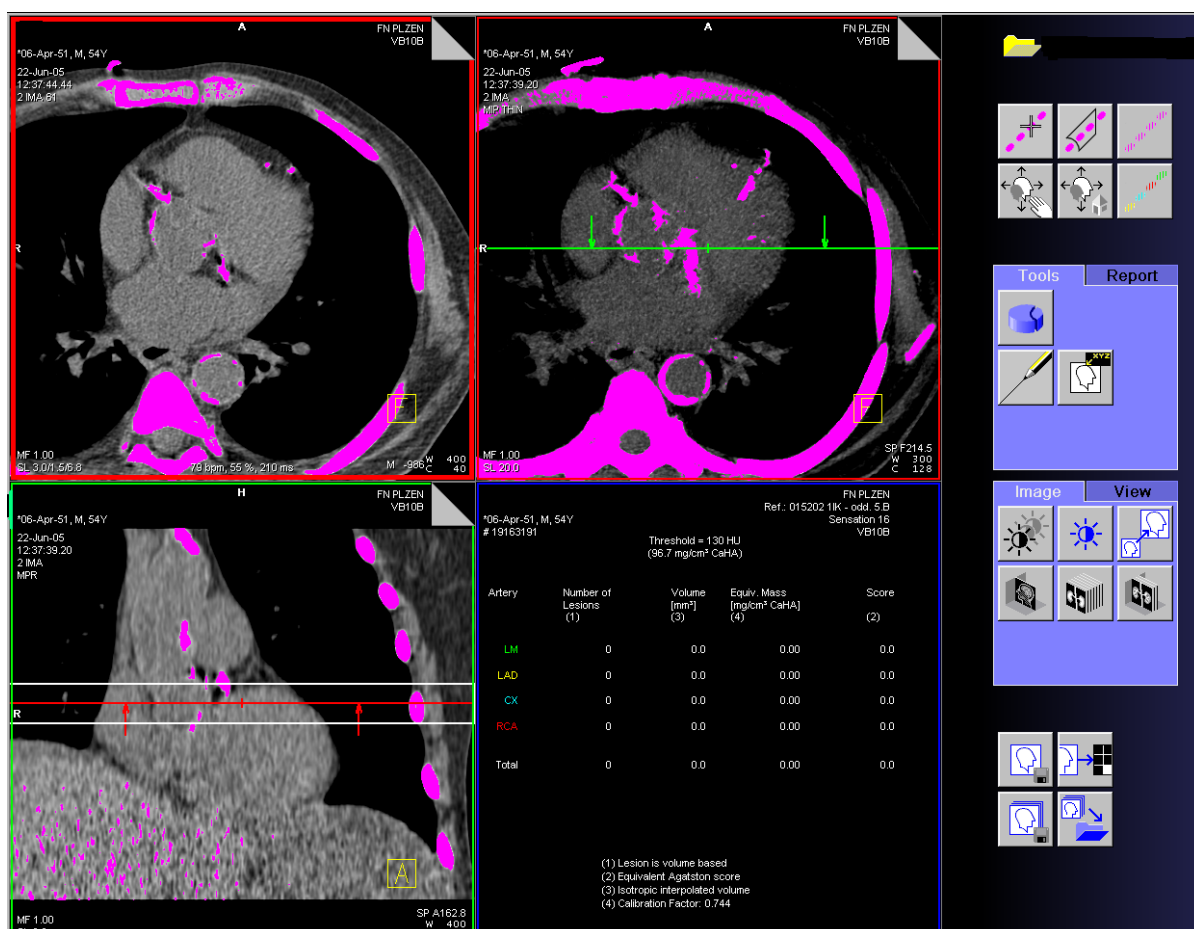
Hodnota kalciového skóre byla měřena pomocí programu Ca scoring (Siemens, Forchheim, SRN).

Program Ca scoring automaticky označil všechny zachycené pixely, které měly vyšší denzitu, než byl zvolený threshold.

Hodnota thresholdu byla výrobcem stanovena na 130 HU. Tato hodnota má vyšší senzitivitu, ale nižší specificitu než nižší nastavení hladiny thresholdu. Dále při nastavení thresholdu na 130 HU je kofaktor, který je součástí výpočtu rizika kardiovaskulární příhody, roven jedné (pro hodnoty 130 – 199 HU má kofaktor hodnotu 1, pro 200 – 299 HU má hodnotu 2, pro 300 - 399 HU má hodnotu 3 a pro 400 HU a více má hodnotu 4).

Automatické označení pixelů, které splňují hladinu stanoveného thresholdu je na obr. č. 10.

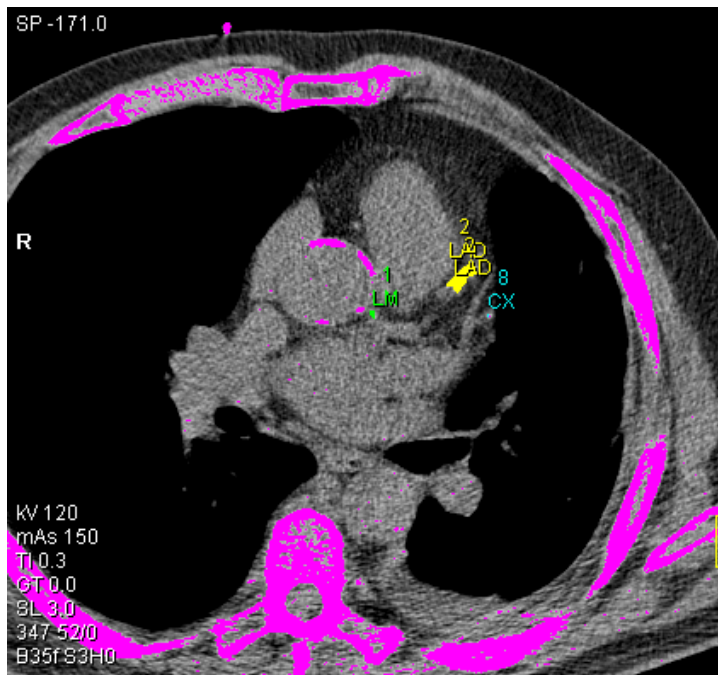
Obr. č. 10



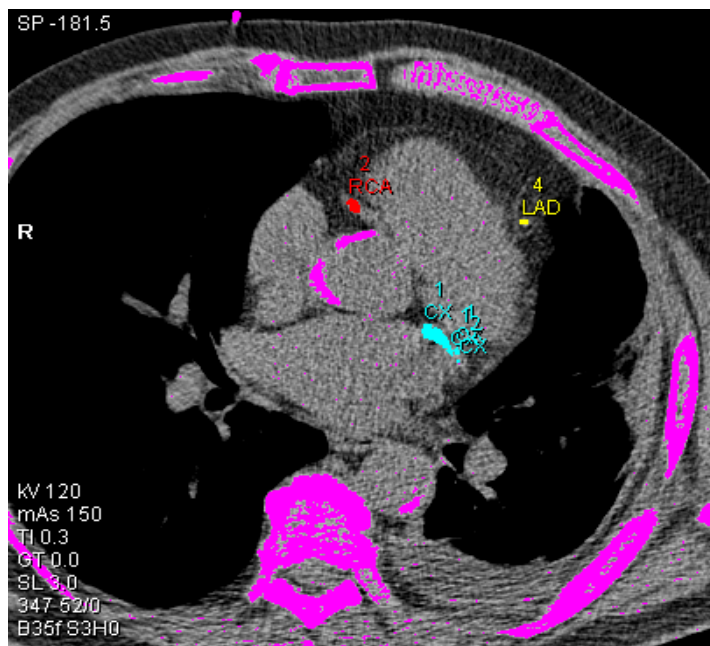
Po automatickém označení pixelů s denzitou vyšší než 130 HU bylo nutno manuálně označit kalcifikace v průběhu srdečních tepen. Samostatně se označují kalcifikace v průběhu arteria coronaria dextra (v programu Ca scoring je označena jako RCA), arteria coronaria sinistra (LM), ramus interventricularis anterior (LAD), ramus circumflexus (CX). Pixely splňující denzitu thresholdu, které jsou mimo průběh srdečních tepen, musí být vyloučeny.

Označení kalcifikací na srdečních tepnách je patrné na obr. č. 11 a a 11 b

Obr. č. 11 a



Obr. 11 b



Manuálně označené kalcifikace byly programem Ca scoring analyzovány. Byl určen jejich počet, objem a obsah hydroxyapatitu v miligramech. Tyto hodnoty byly základem pro výpočet čtvrté hodnoty, Agatstonova skóre. Agatstonovo skóre se vypočítá jako součet plochy kalcifikací v součinu s kofaktorem (při thresholdu 130 HU je kofaktor roven jedné). Výpočet Agatstonova skóre je uveden na obr. č. 12.

Obr. č. 12

| Artery | Number of Lesions (1) | Volume [mm ³] (3) | Equiv. Mass [mg CaHA] (4) | Score (2) |
|----------|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------|
| LM | 1 | 21.4 | 3.57 | 22.5 |
| LAD | 5 | 448.0 | 100.69 | 532.1 |
| CX | 8 | 595.5 | 153.86 | 721.8 |
| R RCA | 6 | 556.3 | 125.72 | 690.1 |
| Total | 20 | 1621.1 | 383.83 | 1966.6 |

(1) Lesion is volume based
(2) Equivalent Agatston score
(3) Isotropic interpolated volume
(4) Calibration Factor: 0.744

Hodnota kalciového skóre a tedy i Agastonova skóre vyjadřuje stupeň kardiovaskulárního rizika. Hodnocení kalciového skóre je uvedeno v tabulce č. 5.

Tabulka č. 5

| Kalciové skóre | Kardiovaskulární riziko |
|----------------|-------------------------|
| 0 | Velmi nízké riziko |
| 1 – 10 | Nízké riziko |
| 11 – 100 | Zvýšené riziko |
| 101 – 400 | Vysoké riziko |
| 401 a více | Velmi vysoké riziko |

3.1.3. Vyhodocení výsledků

Získané hodnoty kostní denzity a kalciového skóre byly korelovány s laboratorními výsledky sledovaných pacientů.

Chtěli jsme vysledovat eventuelní souvislost mezi stupněm mineralizace skeletu, hodnotou kalciového skóre a hladinami intaktního parathormonu, vápníku a fosforu a délkou hemodialýzy. Uváděné hladiny i PTH, Ca a P byly průměry za rok a byly měřeny standartními metodami. Předpokládali jsme, že na tíži kardiovaskulárního rizika se podílí mediokalcinóza srdečních tepen, a tedy hodnotu kalciového skóre lze považovat i za výraz stupně ektopických kalcifikací, které provází změnu kalciumfosfátového metabolismu. Dále jsme chtěli zjistit vliv diabetes mellitus a léčbu vitaminem D.

Výsledky byly zaznamenány do krabicových grafů a statistická významnost byla zhodnocena pomocí Studentova T-testu za použití softwaru Medcalc. Byla stanovena 1 % hladina významnosti ($p < 0,01$), výsledky byly zaokrouhleny na jednu tisícinu.

3.1.3.1. Vyhodnocení kostní denzity

Výsledky zjištěné kostní denzity s korekcí na věk pacienta jsou uvedeny v tabulce č. 6.

Tabulka č. 6

| | Celkový počet pacientů 72 (100 %) | Celkový počet mužů 40 (100 %) | Celkový počet žen 32 (100 %) |
|-------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Osteopénie | 1 (1,4 %) | 1 (2,5 %) | 0 |
| Snížená kostní denzita | 16 (22,2 %) | 9 (22,5 %) | 7 (22 %) |
| Normální kostní denzita | 45 (62,5 %) | 21 (52,5 %) | 24 (75 %) |
| Zvýšená kostní denzita | 9 (12,5 %) | 8 (20 %) | 1 (3 %) |
| Osteoskleróza | 1 (1,4 %) | 1 (2,5 %) | 0 |

Při hodnocení výsledků kostní denzity jsme zvláště hodnotili stupeň mineralizace skeletu u mužů a žen, protože u žen bylo možno předpokládat přítomnost snížené kostní denzity při postmenopauzální osteoporóze.

Nejvíce pacientů mělo normální kostní denzitu, větší podíl normální kostní denzity byl u obou pohlaví.

Snížená kostní denzita byla procentuelně zastoupena stejně u mužů i žen, přestože by bylo možno předpokládat, že u žen bude kostní denzita nižší vzhledem k postmenopauzální osteoporóze. Postmenopauzální osteoporózu bylo možno předpokládat při průměrném věku skupiny pacientů 65,4 let.

U mužů byl přítomen i jediný případ osteopénie a osteosklerózy ve sledovaném souboru.

3.1.3.2. Vyhodnocení kalciového skóre

Průměrná hodnota kalciového skóre byla 1570, tedy velmi vysoké riziko kardiovaskulární příhody.

Zastoupení Agatstonova skóre ve sledovaném souboru byla uvedena v tabulce č. 7.

Skupinu pacientů jsme rozdělili dle věkové kategorie do decénií. Ve všech věkových skupinách (kromě věkové skupiny nad 90 let, kde byl jeden pacient) převažovalo velmi vysoké kardiovaskulární riziko. Vzhledem k početnímu zastoupení však nelze tyto skupiny srovnat. Můžeme předpokládat, že na tomto výsledku se podílí mediokalcinóza, nejen hrudkovité kalcifikace v ateromatózních plátech.

Tabulka č. 7

| | Kardiovaskulární riziko | Velmi nízké riziko | Nízké riziko | Zvýšené riziko | Vysoké riziko | Velmi vysoké riziko |
|------------------|-------------------------|--------------------|--------------|----------------|---------------|---------------------|
| Věkové rozdělení | Celkem | 4 5,6 % | 4 5,6 % | 4 5,6 % | 10 13,8 % | 50 69,4 % |
| 40 – 49 let | 7 9,7 % | 1 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| 50 – 59 let | 17 23,6 % | 0 | 1 | 0 | 4 | 12 |
| 60 – 69 let | 17 23,6 % | 2 | 2 | 1 | 3 | 9 |
| 70 – 79 let | 25 34,7 % | 1 | 1 | 0 | 3 | 20 |
| 80 – 89 let | 5 6,9 % | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| 90 let a více | 1 1,5 % | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |

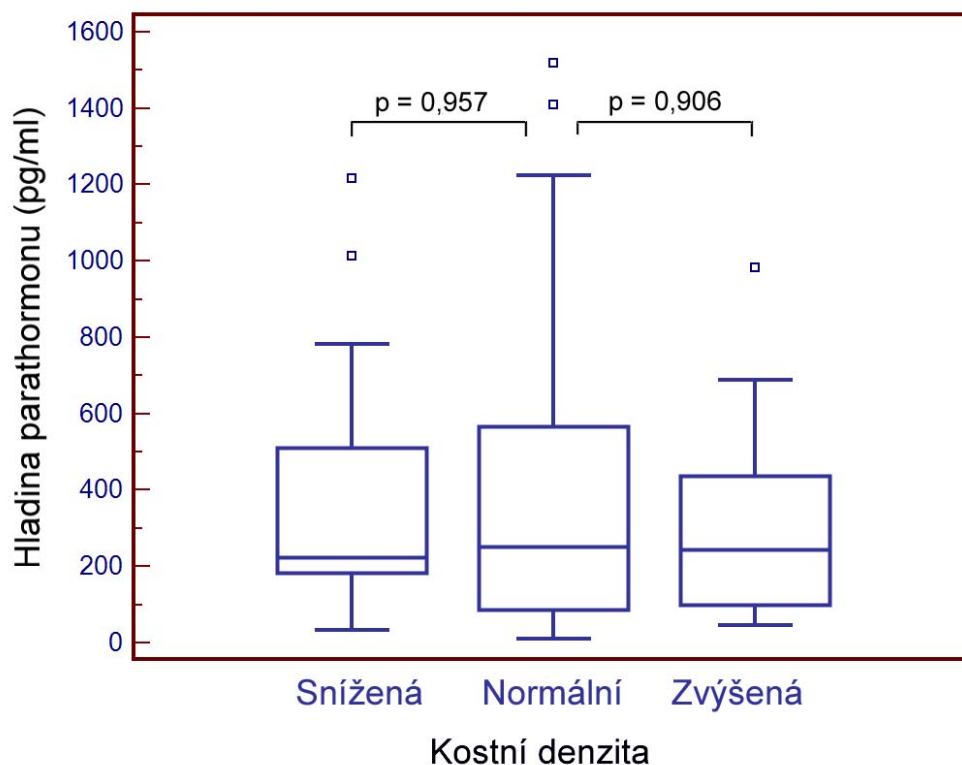
3.1.3.3. Souvislost kostní denzity s hladinami iPTH

Hladina intaktního parathormonu by měla být jedním z ukazatelů kostního metabolismu, a tedy nepřímo i mineralizace skeletu.

Snížené hladiny iPTH by měly být spojeny s adynamickou kostní chorobou, při které může být kostní denzita snížená, zvýšená i normální. Normální hladiny iPTH bývají patrné i při nezměněné kostní denzitě. Při zvýšené hladině iPTH bývá přítomna osteitis fibrosa, tedy osteopenie. U dialyzovaných pacientů jsou normální hodnoty iPTH 150 – 300 pg/ml (8, 25, 40, 49, 65).

Výsledky korelace kostní denzity a hladin iPTH jsou uvedeny v grafu č. 1. Zvažovali jsme zde pro zjednodušení jen normální kostní denzitu +1 až -1 SD, zvýšenou kostní denzitu +1 SD a více a sníženou kostní denzitu -1 SD a méně. Jediné případy osteosklerózy a osteopénie byly zařazeny ke skupině snížené či zvýšené kostní denzity.

Graf č. 1



Z uvedeného grafu tedy vyplývá, že nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi hladinou iPTH a kostní denzitou.

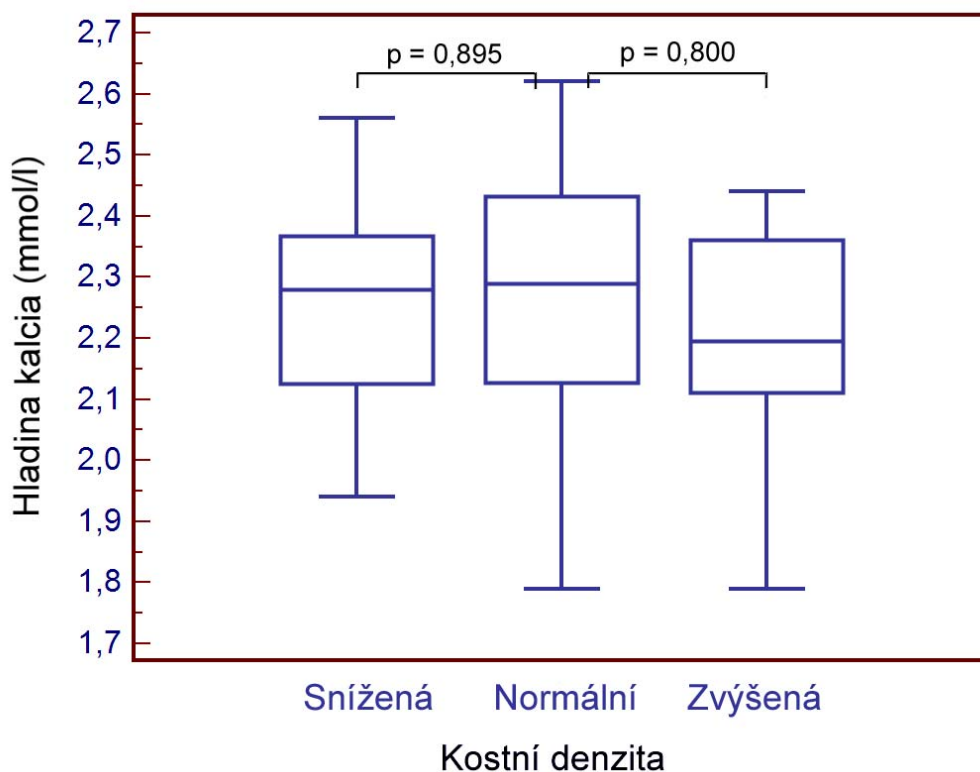
3.1.3.4. Souvislost kostní denzity s hladinami sérového vápníku

Hypokalcémie je jedním ze spouštěcích mechanismů sekundárního hyperparathyreoidizmu, proto by bylo možno předpokládat sníženou kostní denzitu u pacientů s hypokalcémií.

Hladina sérového vápníku byla snižená u 33 pacientů (< 2,25 mmol/l) a normální u 39 pacientů (2,25-2,75 mmol/l), žádný ze sledovaných pacientů neměl hyperkalcémii (40, 41, 62).

Vztah hladin vápníku a kostní denzity je uveden v grafu č. 2

Graf č. 2



Nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi změnami kostní denzity a hladinami sérového vápníku.

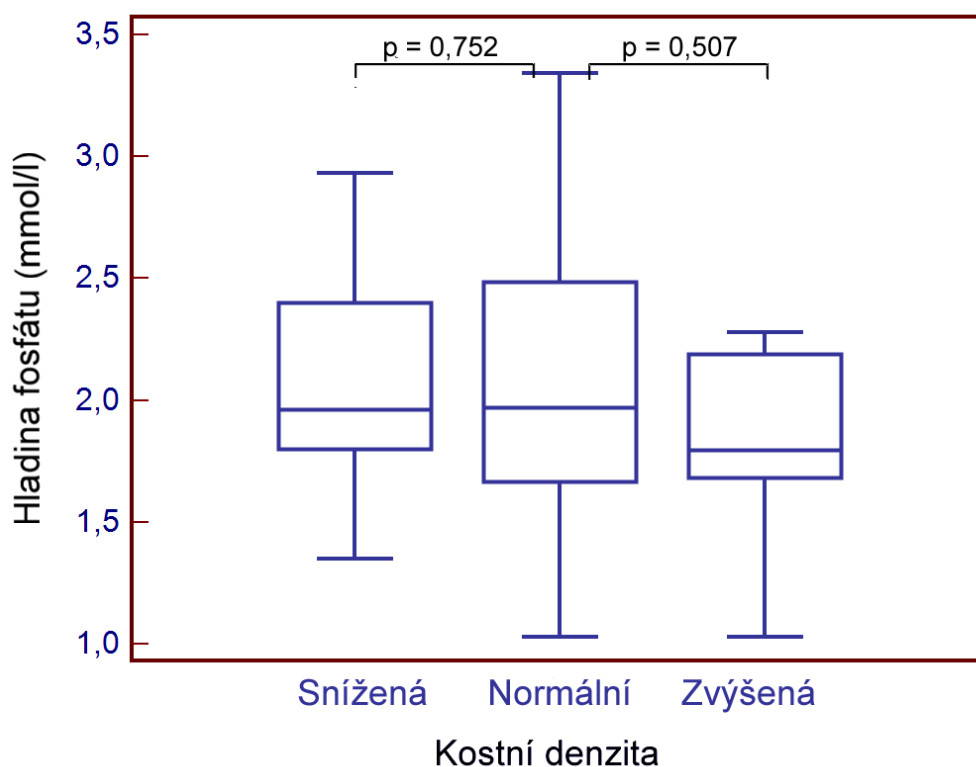
3.1.3.5. Souvislost kostní denzity s hladinami sérového fosforu

Vliv fosforu na kostní denzitu i hodnotu kalciového skóre je dosud nejméně prozkoumán. Snížené vylučování fosforu ledvinami při renální insuficienci je nejdůležitějším faktorem vzniku sekundární hyperparathyreózy (17,41, 61, 65).

Hladina sérového fosforu byla normální u 13 pacientů (0,65-1,62 mmol/l) a zvýšená u 59 pacientů (> 1,62 mmol/l), žádný ze sledovaných pacientů neměl hypofosfatémii (62).

Vztah hladin fosforu a kostní denzity je uveden v grafu č. 3.

Graf č. 3



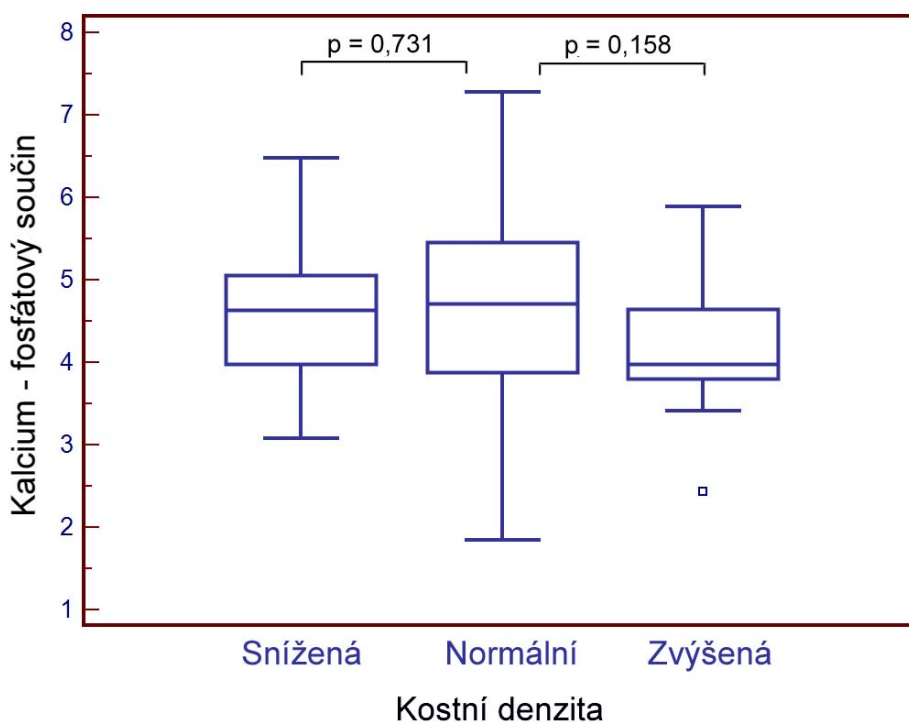
Nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi změnami kostní denzity a hladinami sérového fosforu.

3.1.3.6. Souvislost kostní denzity s hodnotou kalcium - fosfátového součinu

V souvislosti se změnami kalcium - fosfátového metabolismu se často zmiňuje kalcium - fosfátový součin. Jedná je o součin hladin sérového fosforu a vápníku, jehož hodnota může vypovídat o pohotovosti vypadávání sloučenin vápníku a fosforu do měkkých tkání, tedy tvorbě ektopických kalcifikací. Zvýšená hodnota by měla souviset s vyplavováním vápníku z kostí (17, 58).

Vztah hodnoty kalcium - fosfátového součinu a kostní denzity je uveden v grafu č. 4.

Graf č. 4



Nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi změnami kostní denzity a hodnotou kalcium- fosfátového součinu.

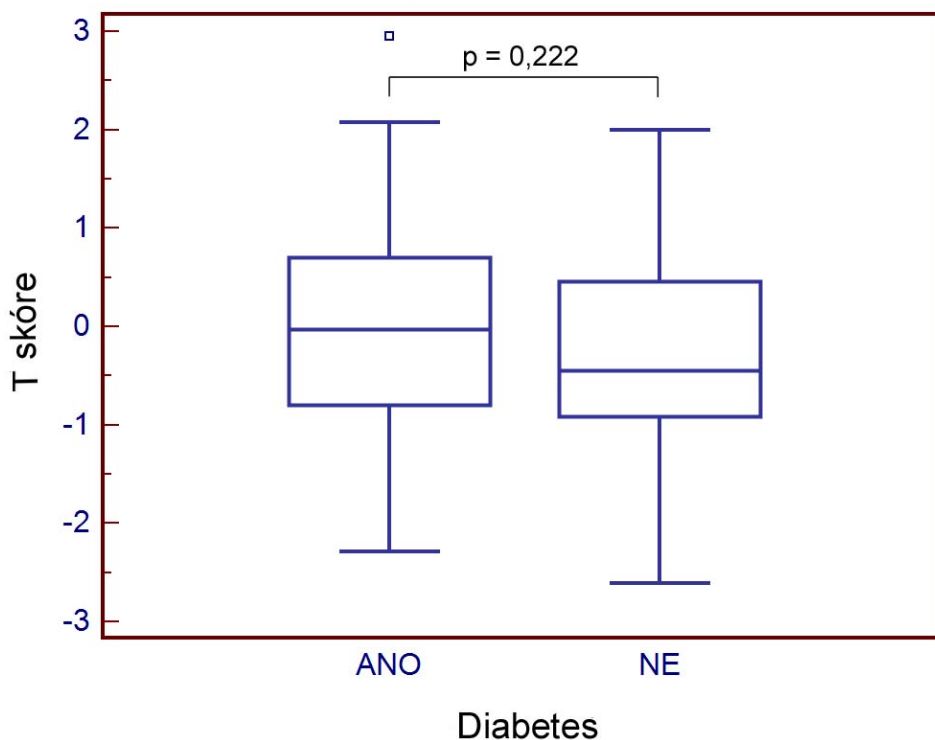
3.1.3.7. Souvislost kostní denzity s diabetes mellitus

Pacienti s diabetes mellitus jsou více ohroženi adynamickou kostní chorobou, která je riziková pro vznik fraktur.

V našem souboru bylo 33 pacientů s diabetes mellitus, proto jsme chtěli zjistit eventuelní souvislost mezi hodnotou Z – skóre (T – skóre korigované na věk pacienta) a přítomností diabetes mellitus (16, 47).

Výsledky jsou uvedeny v grafu č. 5.

Graf č. 5



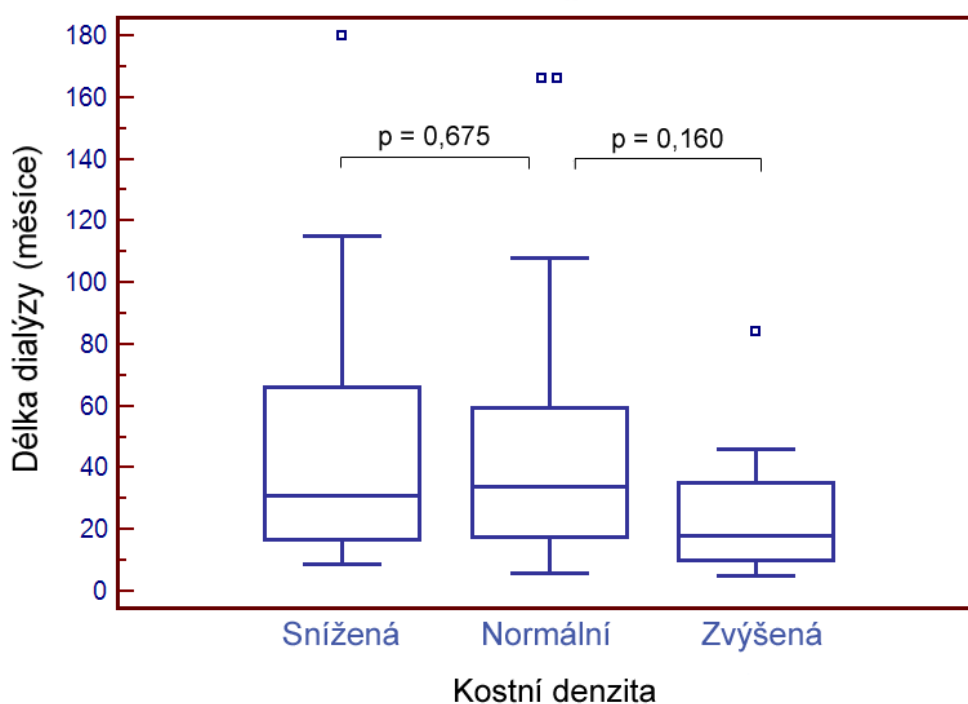
Nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi výskytem diabetes mellitus a kostní mineralizací.

3.1.3.8. Souvislost mezi kostní densitou a délkou hemodialýzy

Dále jsme chtěli zjistit souvislost mezi délkou hemodialýzy a stupněm mineralizace skeletu (17, 58).

Výsledky jsou uvedeny v grafu č. 6

Graf č. 6



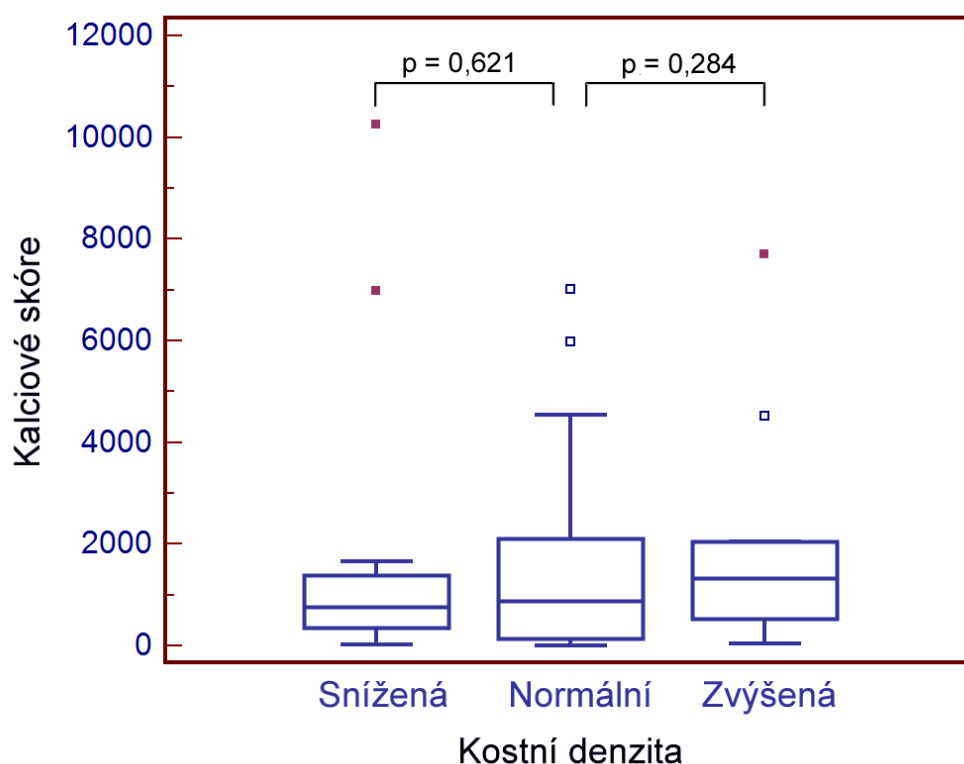
Ani zde nebyla prokázána statisticky významná souvislost.

3.1.3.9. Souvislost mezi kostní densitou a hodnotou kalciového skóre

Předpokládali jsme souvislost snížené kostní denzity s progresí kalcifikací na koronárních tepnách, a tedy se zvýšením kalciového skóre. Změny v hladinách iPTH a aktivní formy vitamínu D (zejména hypoparathyreóza) by měli souviset s nárůstem ektopických kalcifikací, mediokalcinózy srdečních tepen, kalcifikací na srdečních tepnách i s hypertrofií levé srdeční komory (3, 4).

Vztah mezi kostní densitou a hodnotou kalciového skóre je uveden v grafu č. 7.

Graf č. 7



Rovněž nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi mineralizací skeletu a hodnotami kalciového skóre.

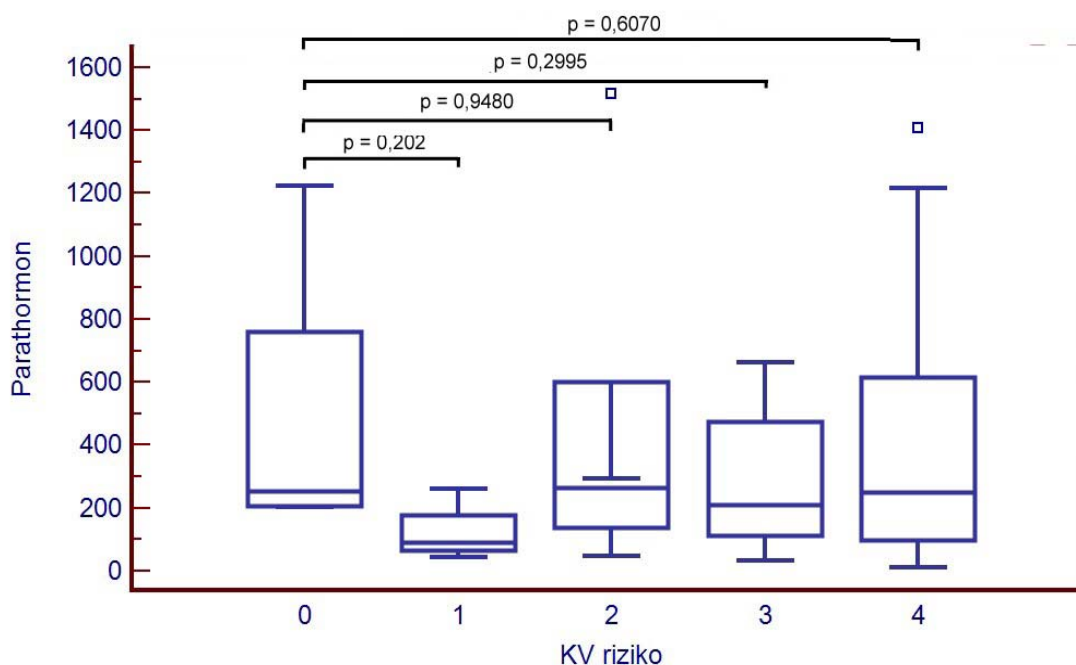
3.1.3.10. Souvislost kalciového skóre s hladinami iPTH

Předpokládá se, že změny v hladinách iPTH mají vliv na hodnotu CAS. Snížení iPTH je dáváno do souvislosti s adynamickou kostní chorobou, při které je kost málo aktivní a není schopna při snížené hladině iPTH dostatečné mineralizace osteoidu i přes normální hladiny vápníku a fosforu, jejichž sloučeniny mohou pak tvořit ektopické kalcifikace. Hypoparathyreóza a deficit aktivní formy vitamínu D by měli souviset s nárůstem ektopických kalcifikací, mediokalcinózy srdečních tepen, kalcifikací na srdečních tepnách i s hypertrofií levé srdeční komory (11, 16).

Vztah mezi CAS a hladinou iPTH je uveden v grafu č. 8.

Na ose x vyjadřující kardiovaskulární riziko vyjadřuje 0 velmi nízké riziko kardiovaskulární příhody (KVP), 1 nízké riziko KVP, 2 zvýšené riziko KVP, 3 vysoké riziko a 4 velmi vysoké riziko KVP. Stejně označení je použito v následujících grafech č. 9 – 13.

Graf č. 8



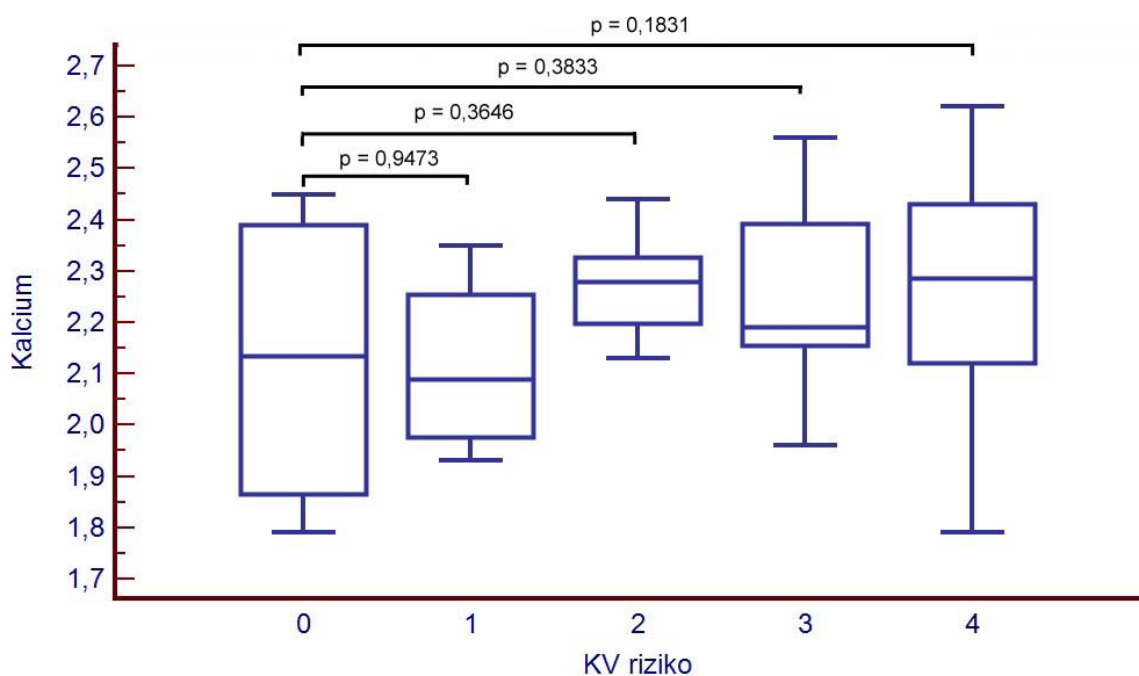
Z výsledků grafu vyplývá, že nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi hladinami iPTH a hodnotami CAS, které byly statisticky vyhodnoceny ve vztahu k velmi nízkému riziku KVP (CAS = 0).

3.1.3.11. Souvislost kalciového skóre s hladinami sérového vápníku

Zvýšená hladina sérového vápníku by měla zvyšovat riziko vzniku ektopických kalcifikací, a tedy i CAS (23, 51, 64).

Vztah mezi hladinou sérového vápníku a stupněm rizika kardiovaskulární příhody je uveden v grafu č. 9.

Graf č. 9



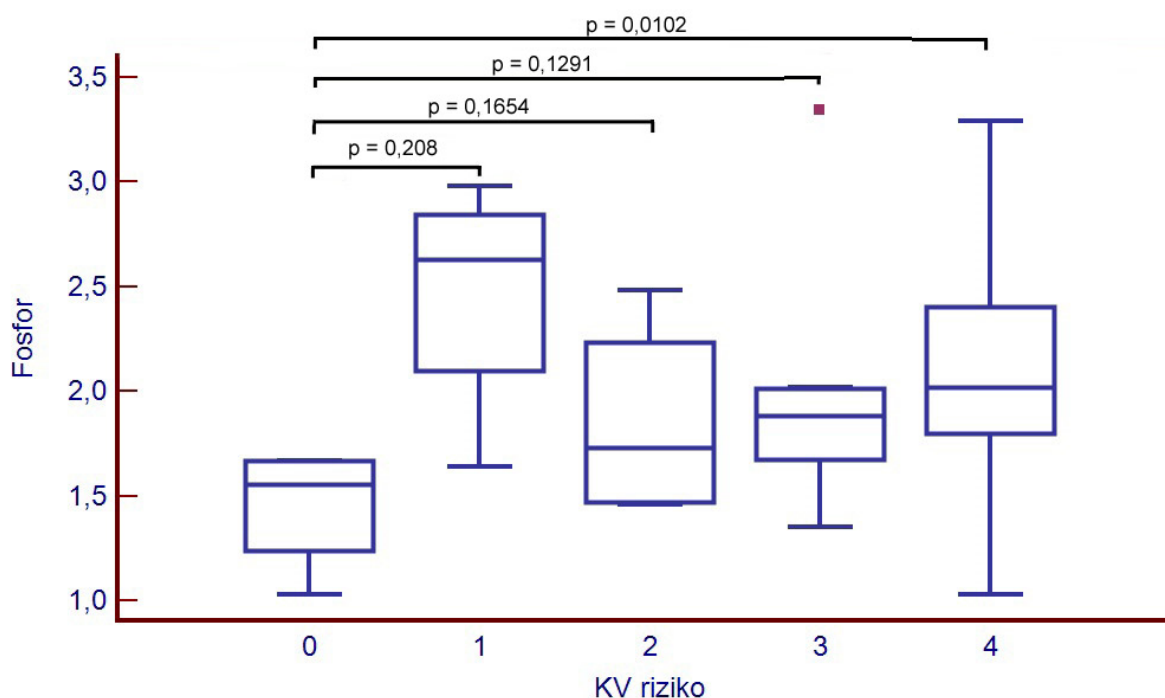
Nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi hladinou sérového vápníku a hodnotou Agatstonova skóre.

3.1.3.12. Souvislost kalciového skóre s hladinami sérového fosforu

Zvýšené hladiny sérového fosforu spolu s vápníkem tvoří hydroxyapatit, který je podstatou ektopických kalcifikací. Dále se předpokládá, že zvýšené hladiny sérového fosforu způsobují přeměnu buněk hladké svaloviny cévní stěny na buňky kostní. Vliv fosforu je dosud nejméně prozkoumán (23, 51, 64).

Vztah mezi hladinou sérového fosforu a stupněm rizika kardiovaskulární příhody je uveden v grafu č. 10.

Graf č. 10



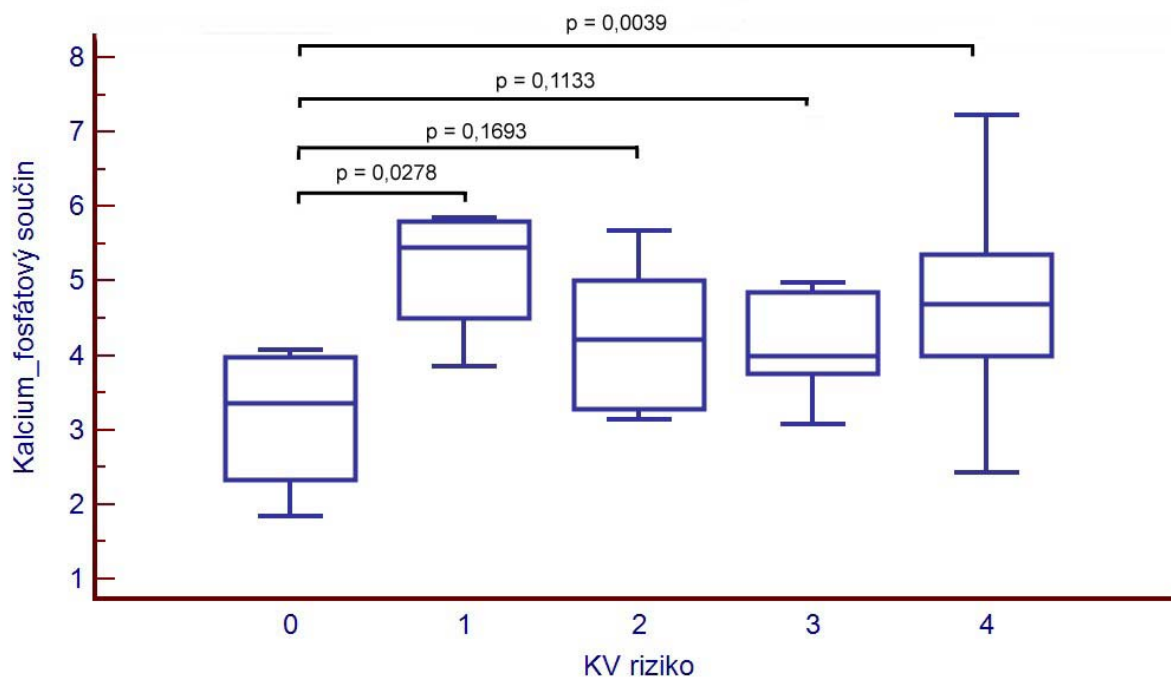
Při stanovené hladině statistické významnosti $p = 0,01$ byla zjištěna statisticky významná souvislost zvýšené hladiny sérového fosforu ve skupině pacientů s velmi vysokým rizikem KVP ($p = 0,010$). V ostatních skupinách nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi hladinou sérového fosforu a hodnotou Agatstonova skóre.

3.1.3.13. Souvislost kalciového skóre s hodnotou kalcium - fosfátového součinu

Hodnota kalciumfosfátového součinu v sobě zahrnuje hladinu sérového vápníku i fosforu, a tedy i celkový potenciál k tvorbě ektopických kalcifikací. Je vypočítán jako součin hladin vápníku a fosforu, jeho hodnota by měla být menší než 6. V hodnocení kalciumfosfátového metabolismu se jedná o jeden z nejdůležitějších faktorů (23, 51, 64).

Vztah mezi hladinou sérového fosforu a stupněm rizika kardiovaskulární příhody je uveden v grafu č. 11.

Graf č. 11.



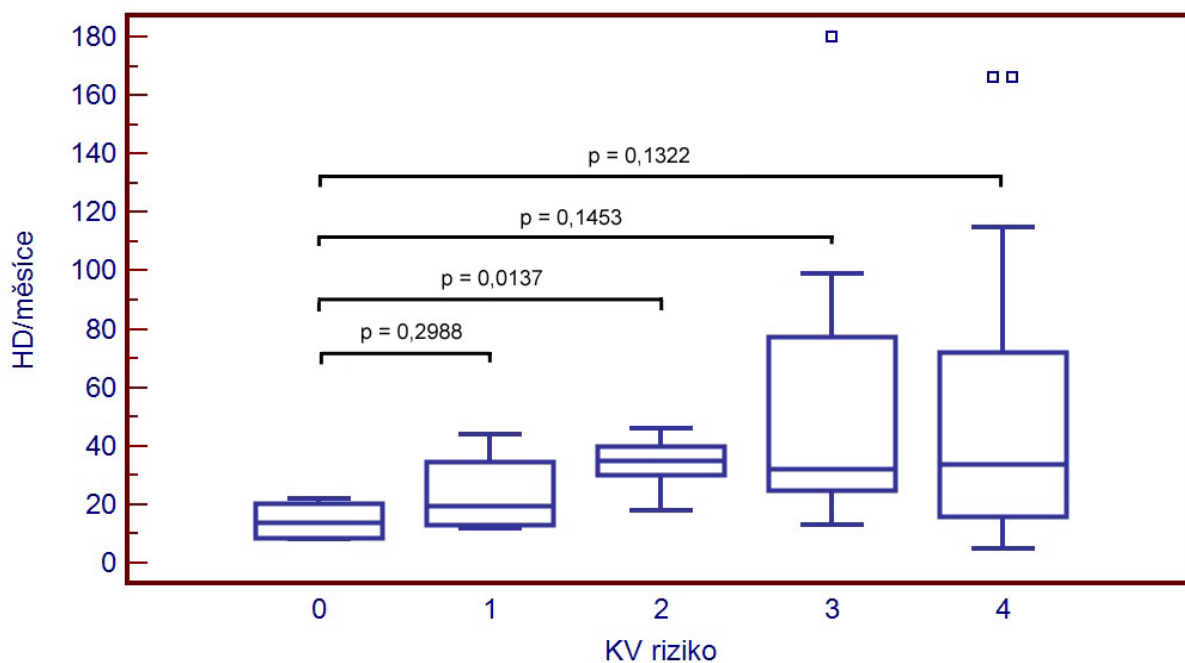
Byla zjištěna statisticky významná souvislost zvýšeného kalciumfosfátového součinu ve skupině pacientů s velmi vysokým rizikem KVP. V ostatních skupinách nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi kalciumfosfátovým součinem a hodnotou Agatstonova skóre.

3.1.3.14. Souvislost kalciového skóre s délkou hemodialýzy

Délka hemodialýzy je považována za jeden z rizikových faktorů vzniku a progresu kalcifikací na srdečních tepnách (44, 64).

Vztah mezi délkou hemodialýzy v měsících a stupněm rizika kardiovaskulární příhody je uveden v grafu č. 12.

Graf č. 12.

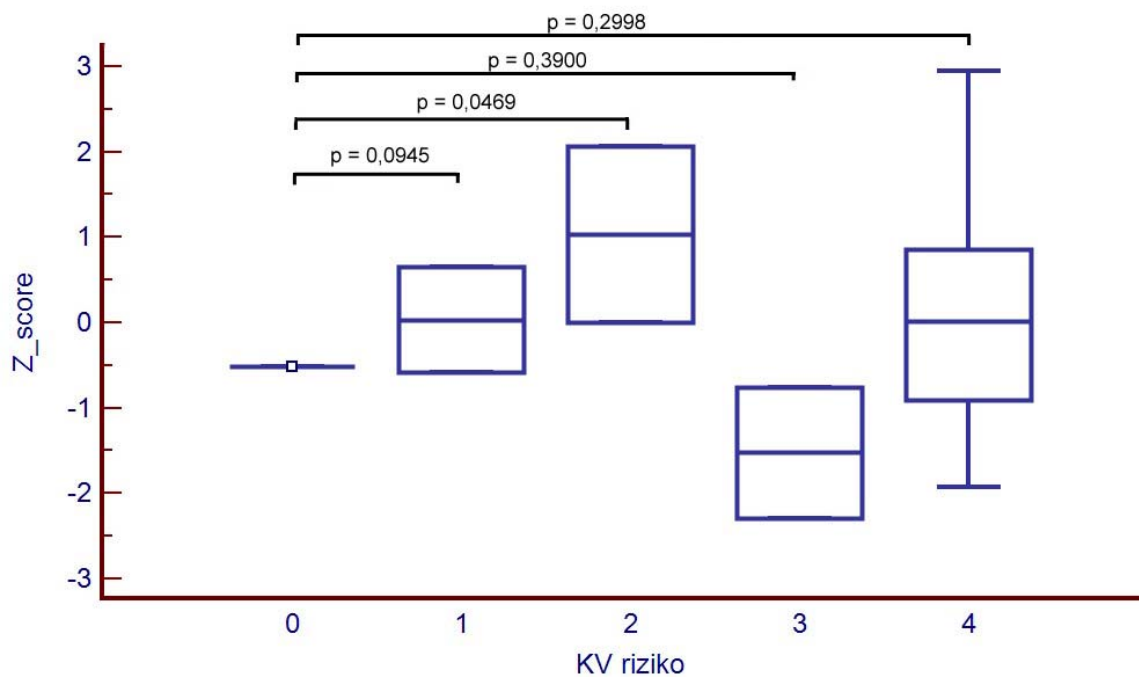


Nebyla zjištěna statisticky významná souvislost s délkou hemodialýzy.

3.1.3.15. Souvislost CAS a Z – skóre

Již na předchozím grafu č. 7 byla vyjádřena souvislost mezi stupněm mineralizace skeletu sledovaných pacientů a hodnotou CAS. Rovněž graf č. 13 ukazuje souvislost rizika KVP se Z - skóre (T - skóre korigované na věk pacienta), ani v tomto zobrazení nebyla zjištěna statisticky významná souvislost.

Graf č. 13

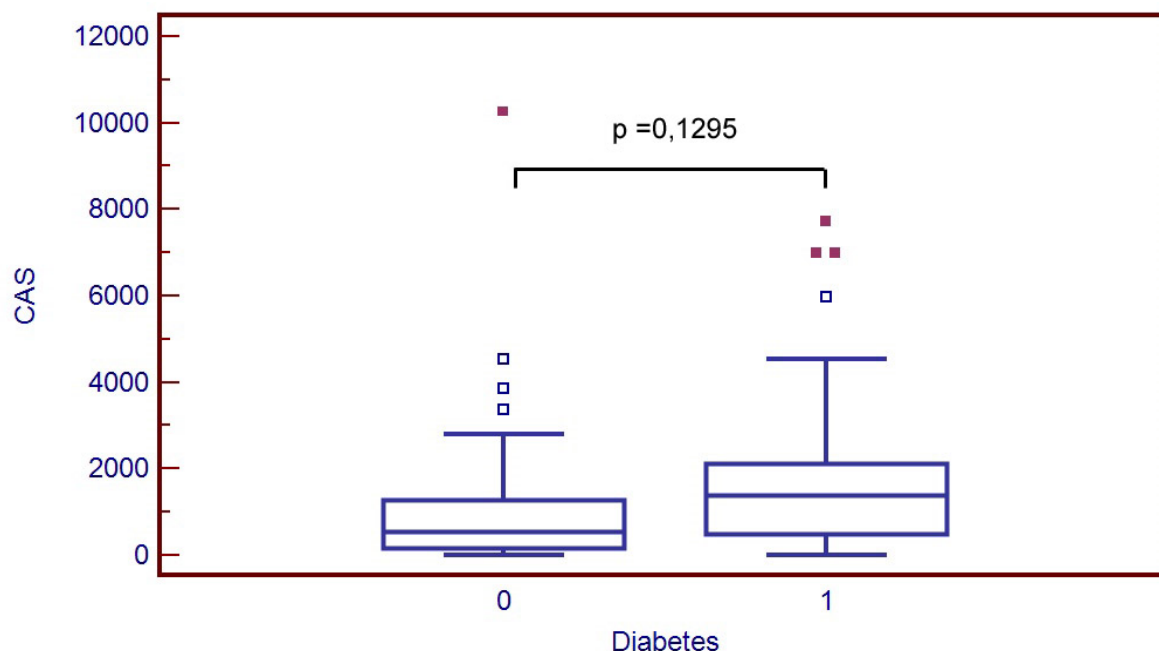


3.1.3.16. Souvislost kalciového skóre s diabetes mellitus

Diabetes mellitus je provázen změnami metabolismu lipidů a je jedním z významných rizikových faktorů vzniku sklerotických změn na cévním řečišti. Dále u pacientů s diabetes mellitus je častěji adynamická kostní choroba, která je spojována se sníženými hladinami iPTH a sníženou pufrovací schopností kosti pro vápník a fosfor. Bylo tedy možno předpokládat vyšší CAS u pacientů s diabetes mellitus ve sledované skupině (16, 23, 43, 64) .

Vztah mezi přítomností diabetes mellitus a stupněm rizika kardiovaskulární příhody je uveden v grafu č. 14. Číslo 0 na ose x znamená absenci diabetes mellitus, číslo 1 vyjadřuje přítomnost diabetes mellitus.

Graf č. 14



Nebyla zjištěna statisticky významná souvislost mezi přítomností diabetes mellitus a hodnotou Agatstonova skóre.

3.1.3.17. Srovnání CAS rizikových skupin pacientů

Bylo zjištěno enormně zvýšené kalciové skóre ve sledované skupině hemodialyzovaných pacientů.

Předpokládali jsme, že na tomto výsledku se podílí z části i mediokalcinóza srdečních tepen. Mediokalcinóza srdečních tepen patří mezi ektopické kalcifikace, které typicky provází chronické renální selhání.

Proto jsme srovnali v roce 2005 skupiny dalších rizikových pacientů. Jednalo se o pacienty s diabetes mellitus a o pacienty s chlopenními vadami. Tito pacienti rovněž patří mezi rizikové skupiny, které mohou být indikováni k provedení vyšetření kalciového skóre. Věkový průměr, rozložení i podíl mužů i žen byl srovnatelný se sledovaným souborem hemodialyzovaných pacientů.

Vyšetřovací protokol kalciového skóre se shodoval s vyšetřovacím protokolem souboru hemodialyzovaných pacientů v roce 2005.

Zjištěné výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 8

Tabulka č. 8.

| | Pacienti s diabetes mellitus | Pacienti s chlopenní vadou | Pacienti s chronickým renálním selháním a hemodialýzou |
|-------------------|------------------------------|----------------------------|--|
| Věk (rozmezí) | 64,4 (42-79) | 67,1 (48-82) | 65,4 (40-92) |
| Počet (muži/ženy) | 93 (57/36) | 67 (41/26) | 72 (40/32) |
| Agatstonovo skóre | 282 | 709 | 1570 |

Z tohoto výsledku vyplývá, že průměrné Agatstonovo skóre odpovídalo ve skupině pacientů s diabetes mellitus vysokému kardiovaskulárnímu riziku. Ve skupině pacientů s chlopenní vadou bylo průměrné riziko kardiovaskulární příhody již velmi vysoké. Ve skupině pacientů s chronickým renálním selháním bylo v průměru rovněž přítomno velmi vysoké riziko kardiovaskulární příhody, ale hodnoty Agatstonova skóre byly až dvakrát vyšší než ve skupině pacientů s chlopenní vadou.

Z tohoto výsledku lze předpokládat, že kromě rizikových faktorů, které byly přítomny ve všech třech vyšetřených skupinách, se zřejmě ve skupině pacientů s chronickým renálním selháním uplatňovala i mediokalcinóza.

Pro podíl ektopických kalcifikací, tedy mediokalcinózy, která nemusí způsobovat okluze srdečních tepen, nepřímo svědčí i fakt, že pouze šest pacientů ze souboru pacientů s chronickým renálním selháním mělo srdeční bypass.

3.2. Soubor pacientů – vyšetření v roce 2006

Při kontrolním vyšetření kostní denzity a kalciového skóre se soubor zmenšil o 18 pacientů, 6 žen a 12 mužů, průměrný věk byl 58,5 let.

Příčiny vyřazení pacientů ze souboru jsou uvedeny v tabulce č. 9.

Tabulka č. 9

| Příčina | Počet (18 pacientů) |
|----------------------------------|---------------------|
| Transplantace ledviny | 4 (22,2 %) |
| Nedostavil se | 5 (27,8 %) |
| Generalizace renálního karcinomu | 1 (5,6 %) |
| Sepse | 2 (11,0 %) |
| Maligní arytmie | 3 (16,7 %) |
| Příčina úmrtí nezjištěna | 3 (16,7 %) |

Během roku 2005 došlo k výměně výpočetního tomografu, takže soubor pacientů z roku 2006 byl vyšetřován na přístroji Somatom Sensation 64 (Siemens, Forchheim, SRN).

Vyšetřovací parametry pro BMA a CAS se však nezměnily, takže provedená vyšetření byla srovnatelná.

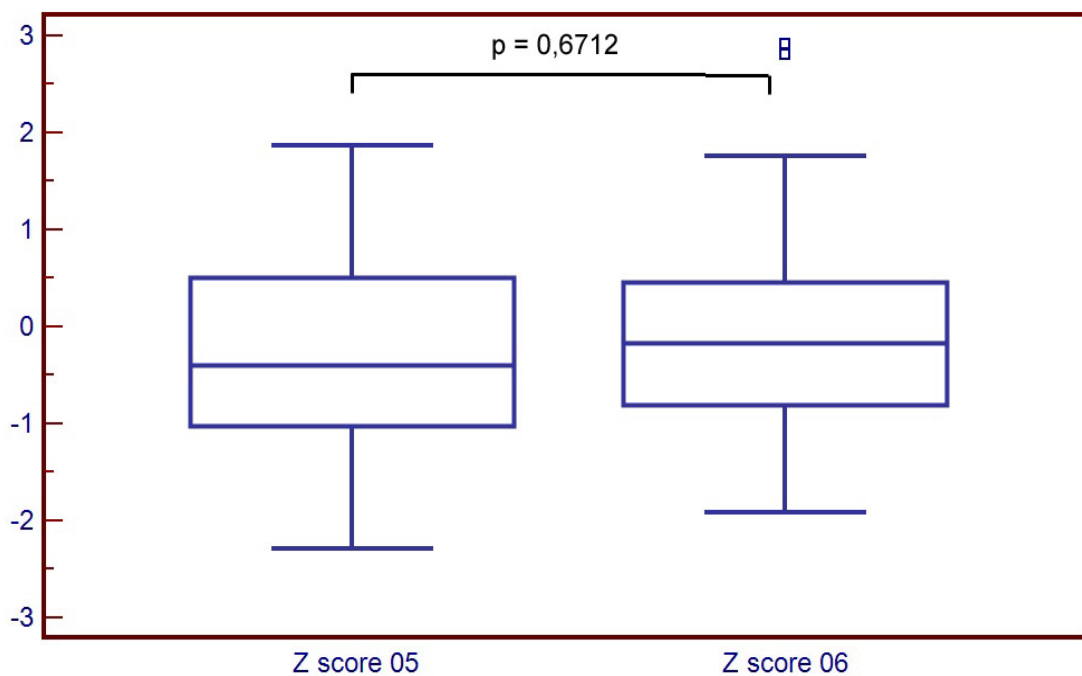
Výsledky kostní denzity a kalciového skóre byly srovnány s hodnotami zjištěnými v roce 2005. Výsledky byly zaznamenány opět do krabicových grafů a statistická významnost byla zhodnocena pomocí Studentova T - testu za použití softwaru Medcalc. Stanovená 5% hladina statistické významnosti se rovněž nezměnila.

Dále jsme provedli srovnání CAS a BMD mezi skupinou pacientů, které byl suplementován vitamín D, se skupinou, které vitamín D podáván nebyl.

3.2.1. Srovnání kostní denzity z roku 2005 a 2006

Provedli jsme srovnání Z- skóre zjištěné v roce 2005 a 2006.
Výsledky jsou uvedeny v grafu č. 15.

Graf č. 15

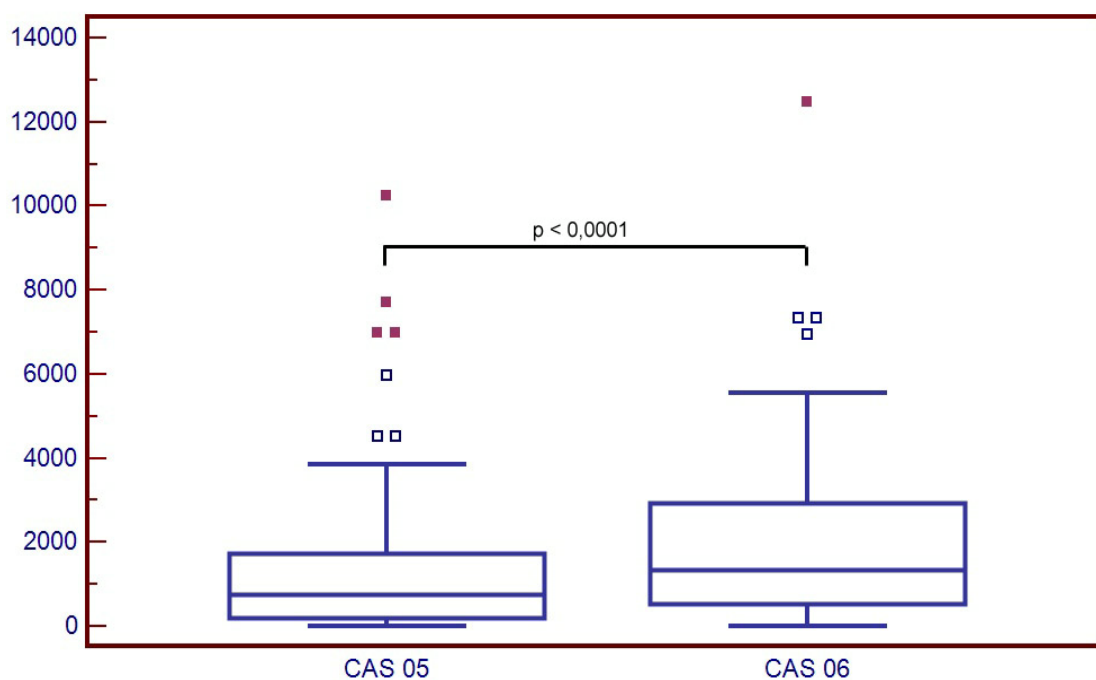


Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi hodnotami Z – skóre z roku 2005 a 2006. Nedošlo tedy k významné změně kostní denzity, byl zaznamenán jen nevýznamný nárůst kostního minerálu.

3.2.2. Srovnání kalciového skóre z roku 2005 a 2006

Provedli jsme srovnání kalciového skóre zjištěného v roce 2005 a 2006. Medián CAS v roce 2005 byl 798, v roce 2006 byl medián CAS 1370. Tři pacienti v souboru byli vyřazeni, protože u nich došlo v roce 2006 k výrazné progresi kalcifikací na mitrální chlopní, které nešlo oddělit od kalcifikací na srdečním řečišti. Srovnání CAS z roku 2005 a 2006 je uvedeno v grafu č. 16.

Graf č. 16

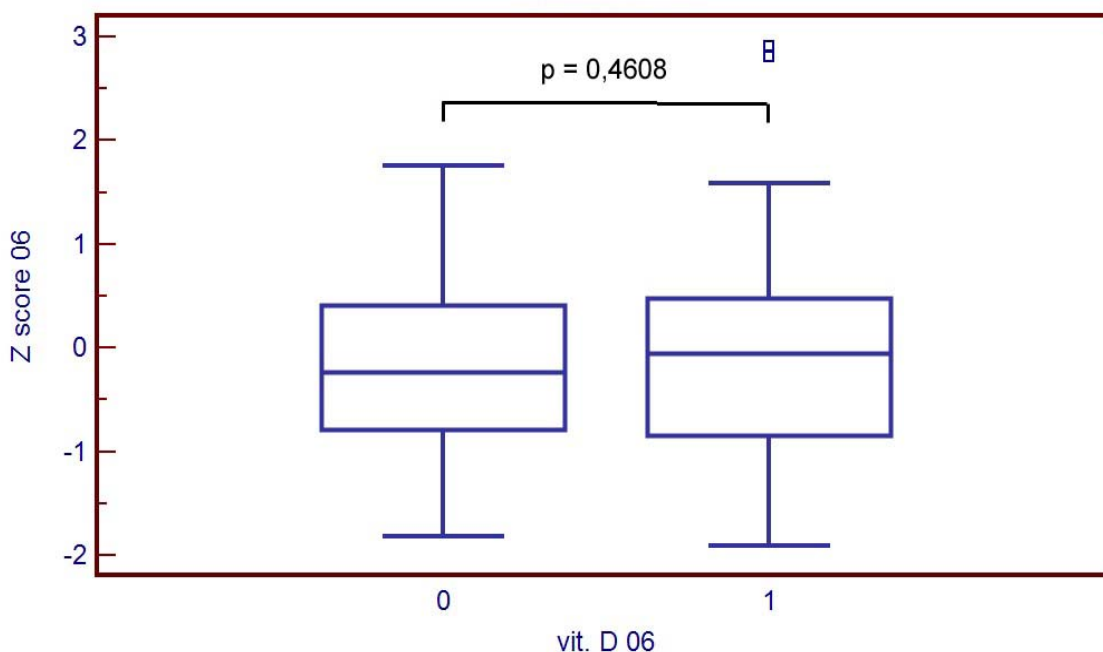


Byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi CAS z roku 2005 a 2006 daný výraznou progresí kalcifikací .

3.2.3. Srovnání kostní denzity u pacientů se suplementací vitamínu D a bez suplementace vitamínu D

Vitamín D spolu s parathormonem je nejdůležitějším regulačním působkem kostního metabolismu. Při chronickém renálním selhání je však jeho tvorba nedostatečná. Proto jsme sledovali změny kostní denzity u pacientů, kterým byla aktivní forma vitamínu D podávána a kterým vitamín D podáván nebyl. Výsledky jsou uvedeny v grafu č. 17.

Graf č. 17

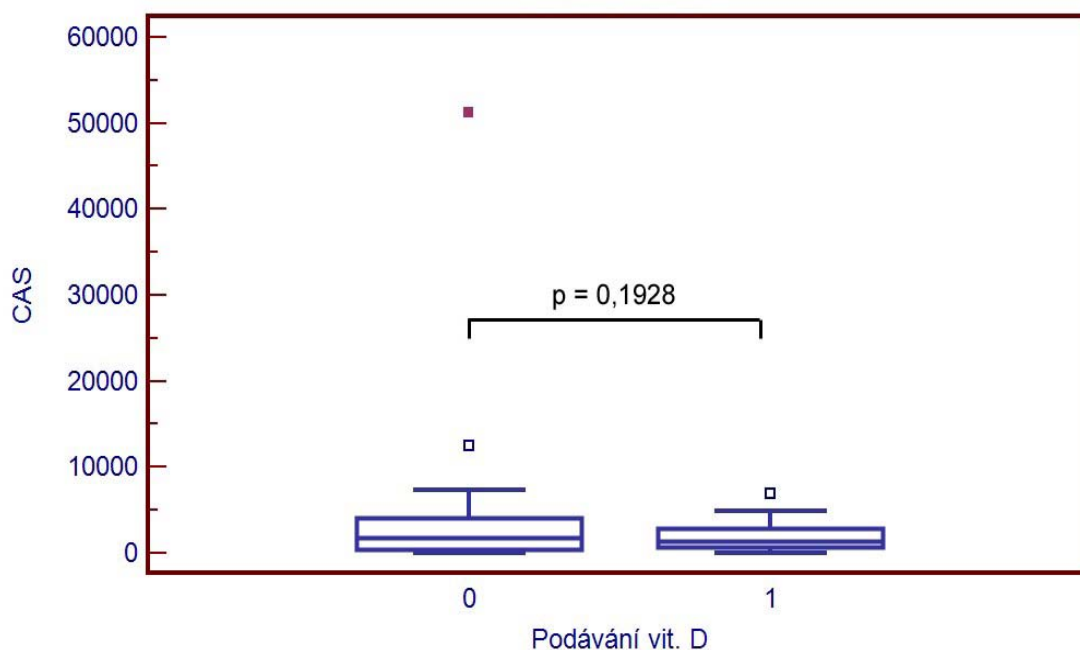


Z grafu vyplývá, že suplementace vitamínu D neměla vliv na stupeň mineralizace skeletu ve sledovaném souboru.

3.2.4. Srovnání kalciového skóre u pacientů se suplementací vitamínu D a bez suplementace vitamínu D

Vitamín D hraje důležitou roli nejen v metabolismu kostí, ale kardiovaskulárního systému. Podávání vitamínu D působí protektivně na kardiovaskulární systém u hemodialyzovaných pacientů, má zlepšovat srdeční funkce i podporovat imunitní systém (57). Výsledky jsou uvedeny v grafu č. 18.

Graf č. 18



Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl hodnoty kalciového skóre ve skupině pacientů, kterým byl podáván vitamín D a kterým nebyl podáván.

4. Diskuse

4.1. Shrnutí patofyziologie renální osteodystrofie a ektopických kalcifikací

Dle rychlosti kostního metabolismu rozlišujeme vysokoobratovou a nízkoobratovou kostní chorobu (48, 25, 19).

Vysokoobratová kostní choroba je charakterizována rychlou přestavbou kosti a je spojována s vysokými hladinami parathormonu (iPTH nad 450 pg/ml) a zvýšenou produkcí kolagenu, který není dostatečně mineralizován (8, 65). Do vysokoobratové kostní choroby řadíme osteitis fibrosa cystica, která je klasickým důsledkem patofyziologie sekundárního hyperparathyreoidismu, a smíšenou kostní osteodystrofií.

Druhým typem je nízkoobratová ROD, která je způsobena příliš intenzivním tlumením PTH (iPTH pod 100 pg/ml) (5, 8, 26, 65). Útlum produkce PTH může být způsoben vysokými hladinami vápníku v krevním séru při příliš velkém podávání kalcium karbonátu, calcitriolu či po parathyreidektomii. Dalším preparátem, který může způsobit snížení hladiny PHT jsou vazače fosfátů obsahující aluminium, které má toxický vliv na příštítná tělíska a navíc se váže antagonisticky na receptory osteoblastů. Nízkoobratová ROD je charakterizována dramatickým poklesem remodelace kosti. Kostní buňky jsou málo aktivní, je zde malá produkce osteoidu, který je chabě mineralizován a kost je ve výsledku slabá a ohebná. Do nízkoobratové ROD řadíme adynamickou kostní chorobu a aluminiovou osteodystrofií. Je častěji popisována při diabetes mellitus (47). Diabetes mellitus má zřejmě i vliv na vyšší výskyt fraktur obratlových těl (8, 65). Pacienti s cukrovkou mívají dle údajů z literatury i nižší hodnoty BMD (8). Podíl aluminiové ostedystrofie je v současné době na ústupu, protože již nejsou v takové míře užívány dialyzační roztoky a vazače fosfátů obsahující aluminium.

Nové studie ukazují na možnost dalšího typu renální osteodystrofie, jedná se o variantu adynamické kostní choroby, která je popisována z kostních biopsií u mladých hemodialyzovaných pacientů, kteří mají vyšší hladiny fosforu a iPTH. Histologicky je tato entita charakterizována velkým objemem osteoidu i fibrozní

tkáně. Předpokládá se, že by se mohlo jednat o přechodnou formu mezi vysokoobratovou a nízkoobratovou kostní chorobou (54).

Sérové hodnoty intaktního parathormonu (iPTH) jsou u hemodialyzovaných pacientů 2-3 x vyšší nežli u běžné populace, za normální hodnoty jsou zde považovány hodnoty 150-300 pg/ml. Tyto hodnoty iPTH bývají spojeny i s nezměněnou BMD a kostní histologií (8).

PTH je jedním z hlavních regulačních mechanismů homeostázy vápníku a fosforu a významně se podílí na vzniku ROD (26).

V případě sekundární hyperparathyreózy, která je přítomna u pacientů s chronickým renálním selháním, je spouštěcím mechanismem jejího vzniku hyperfosfatémie a hypokalcémie.

Významným mechanismem stimulace produkce PTH je hyperfosfatémie ze snížení glomerulární filtrace. Zvýšené hladiny fosforu tlumí resorpci vápníku ze střeva. Hyperfosfatémie dále prohlubuje hypokalcémii, protože tlumí resorpci vápníku i z renálních tubulů. Role fosforu v patogenezi renální kostní choroby a vzniku ektopických kalcifikací při zvýšeném kalciumfosfátovém součinu (Ca - P součinu) je dosud nejméně prozkoumána (17). Nové studie ukazují, že jeho úloha bude zřejmě významná zejména ve vztahu k ektopickým kalcifikacím, mediokalcinóze tepen a kalcifikacím na srdečních chlopních. Některé studie uvádí, že zvýšená hladina sérového fosforu může transformovat buňky hladké svaloviny ve stěně cév v buňky připomínající osteoblasty. Na aortální a mitrální chlopni jsou formace kostní a chrupavčité tkáně popisovány i z operačních nálezů po resekcii chlopně. Hyperfosfatémie dále podporuje produkci tkáňových faktorů, které podporují mineralizaci v kostní tkáni (10, 45). Nejedná se tedy jen o prostý proces precipitace sloučenin vápníku a fosforu. Hyperfosfatémie je u pacientů s renálním selháním korigována kalcium bikarbonátem, jehož podávání však zvyšuje obsah vápníku v séru, tím opět i kalciumfosfátový součin, a tedy i CAS (16).

Hypokalcémie vzniká při renální insuficienci ze snížení produkce enzymu alfa 1 – hydroxylázy v ledvinných tubulech, který napomáhá přeměně aktivního metabolitu vitamínu D3. Při jeho nedostatku nedochází k absorpci vápníku střevními buňkami. Vápník je absorbován v duodenu a proximálním jejunu, kde mají střevní buňky receptory na PHT. Při navázání PTH na tyto receptory při hypokalcémii, dochází k přeměně ATP na cAMP a střevní stěna se stává permeabilní pro vápenaté ionty. Proteiny kanálů transportujících vápenaté ionty

jsou syntetizovány pouze za podpory aktivní formy vitamínu D3. Tedy PTH a vitamín D, i když pracují nezávisle, jsou hormony synergními (49, 66).

Jestliže není vápník dodán do těla v jiné formě, jeho jediným rezervoárem v těle je kostní tkáň – zde je vázáno 99 % veškerého vápníku. Působením PTH je uvolňován vápník spolu s fosforem osteoklastickou resorpcí. Toto další zvýšení fosforu v séru s trvajícím nedostatkem aktivní formy vitamínu D3 vedou k bludnému kruhu a ke vzniku ROD.

Proto u pacientů v hemodialyzačním programu je substituována aktivní forma vitamínu D3, během hemodialýzy jsou upravovány hladiny minerálů a tím je i tlumena sekrece PTH.

4.2. Shrnutí diagnostických metod při renální osteodystrofii

Diagnostika renální osteopatie zahrnuje anamnesticko – klinické údaje, biochemická vyšetření parametrů kostního metabolismu, radioimunologické stanovení parathormonu, radiologické vyšetření skeletu a histomorfologické vyšetření vzorku kosti, eventuálně zobrazení příštitných tělísek .

Do spektra biochemických vyšetření patří stanovení vápníku, fosforu, alkalické a kyselé fosfatázy. Dále určení metabolitů vitamínu D, kalcitoninu, radioimunologické stanovení osteokalcinu a osteonektinu a stanovení hliníku v séru.

4.2.1. Zobrazovací metody kostních změn při renální osteodystrofii

V praxi mezi nejpoužívanější radiologické metody v diagnostice kostních změn při renálním selhání patří prostý snímek kosti, stanovení kostního minerálu měřením absorpce rentgenového záření o dvou energetických hladinách (DXA) a kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) (13).

Prostý snímek ruky může zobrazit typické známky renální osteodystrofie při sekundární hyperparathyreóze. Prostý snímek páteře je přínosný v diagnostice anatomických změn, jako jsou komprese obratlových těl a s nimi související deformity. V diagnostice počátečních stadií ROD, kdy změny spíše odpovídají jen osteopénii, je prostý snímek méně přesný. Prokazuje úbytek kostního minerálu až okolo 30 % původní hodnoty. Jedná se však o metodu, která hodnotí i architekturu kosti.

DXA je v hodnocení kostního minerálu a stupně osteopénie v praxi zřejmě nejrozšířenější. Oproti QCT zatěžuje pacienta nižší dávkou záření (asi desetkrát nižší než je prostý zadopřední snímek plic), proto je užívána i pro dlouhodobější sledování vývoje osteopénie u rizikových skupin pacientů. DXA je však méně přesná než QCT. DXA je zatížena možnou chybou měření při rozvinuté spondylóze a navíc je do měření zahrnuta i masa kostní tkáně oblouku a výběžků obratle.

QCT zatěžuje vyšetřovaného pacienta vyšší dávkou záření, je však metodou přesnější, která není ovlivněna faktory zmíněnými u DXA. Specificita QCT spočívá ve vyloučení marginálních osteosklerotických degenerativních změn, kalcifikací v břišní dutině, Schmorlových uzlů a zadního segmentu obratle z měření kostní denzity. Provádí se měření v úrovni trabekulární kosti, jejíž úbytek vede k nárůstu rizika vzniku fraktur. Senzitivita je dána přesností kalibrace s dvěma standarty koncentrace minerálů.

Výsledky vyšetření jsou podkladem diagnostického souhrnu, který poskytuje informace o tom, na jaké úrovni obratu se vyvíjí kostní patologie, resp. Který z patologických procesů má převahu a zda jsou přítomny další jevy podmíněné především vysokými hladinami parathormonu a hliníku v krvi. Diagnóza renální osteodystrofie je i východiskem pro posouzení možností reparace kostních změn po terapii nebo po transplantaci ledviny (58).

4.2.2. Kalciové skóre

Kalciové skóre je nová metoda vyvinutá na kvantifikaci a hodnocení kalcifikací na srdečních tepnách a hodnocení stupně kardiovaskulárního rizika. Je jedním z klinicky významných nezávislých rizikových faktorů kardiovaskulární příhody vedle hypercholesterolemie, hypertenze, pozitivní rodinné anamnézy a dalších (56, 64).

U pacientů s chronickým renálním selháním, které je provázeno změnami v metabolismu vápníku a fosforu je přítomna intimální ateroskleróza, ale častěji než v jiných rizikových skupinách je přítomna i mediokalcinóza tepen. (52) Rozsah mediokalcinózy však nemusí korelovat se stupněm okluzivní ateromatózy srdečních tepen. Kalciové skóre nezobrazuje lipidní pláty, které jsou nejčastější příčinou náhlé srdeční příhody. Naopak pacient s pozitivní hodnotou CAS může mít negativní nález na koronarografii, což je zapříčiněno mediokalcinózou. Přesto lze předpokládat, že pacient mající velmi vysoké riziko kardiovaskulární příhody (tj. CAS > 401), bude mít i hemodynamicky významnou stenózu aspoň jedné srdeční tepny. Proto se perspektivní metodou k přesnému zhodnocení stavu srdečních tepen jeví kombinace nativního vyšetření kalciového skóre, které je následováno kontrastní CT angiografií (35, 50).

Změny v hladinách iPTH, vápníku, fosforu a vitamínu D3 mají vliv i na kalcifikace na koronárních tepnách, na srdečních chlopních i aortě a hypertrofii levé srdeční komory, jsou spojeny s vyšší úmrtností (17, 41, 66). Snížené hladiny iPTH a přítomnost diabetes mellitus jsou spojeny s vyšším výskytem vaskulárních kalcifikací, substituce vitamínu D působí protektivně na kardiovaskulární systém (16, 57).

Není prokázán vliv transplantace ledviny na kalcifikace srdečních tepen (52).

4.3. Zhodnocení sledovaného souboru

V našem souboru jsme sledovali během dvou let změny mineralizace skeletu a kalciového skóre v souvislosti s hladinami iPTH, sérového vápníku a fosforu a hodnotou kalciumfosfátového součinu, s délkou trvání hemodialýzy a hodnotou CAS. Dále jsme srovnávali hodnotu Z – skóre a CAS ve skupině pacientů s diabetes mellitus a bez diabetes mellitus a sledovali jsme vliv podávání vitamínu D na Z – skóre a CAS.

Většina pacientů v našem souboru měla normální BMD. V našem souboru jsme nezjistili statistickou významnou souvislost mezi změnami BMD a hladinami intaktního parathormonu, sérového vápníku, fosforu a hodnotou kalciumfosfátového součinu.

Nepodařilo se prokázat ani statisticky významnou souvislost mezi BMD a CAS, kde jsme předpokládali souvislost snížené BMD s progresí kalcifikací na koronárních tepnách.

Rovněž se v tomto souboru nepodařilo prokázat častější výskyt snížené kostní denzity u diabetických pacientů.

Nebyla zjištěna ani závislost na délce hemodialýzy a podávání vitamínu D.

Při srovnání BMD v roce 2005 a 2006 se medián měřené kostní denzity sice lehce zvýšil (SD 2005 bylo -1,09; SD 2006 bylo -0,70), ale rozdíl rovněž nedosahoval statistické významnosti.

U kalciového skóre jsme prokázali, že hemodialyzovaní pacienti mají enormně zvýšené Agatstonovo skóre. I ve srovnání s dalšími rizikovými skupinami pacientů s chlopní vadou a diabetem, měli pacienti s chronickým renálním selháním výrazně vyšší riziko kardiovaskulární příhody. Přesto ve sledované skupině mělo jen 6 pacientů CABG a během ročního sledování na kardiovaskulární příhodu zemřeli tři pacienti (16,7 %).

Provedli jsme rovněž srovnání CAS s hladinami iPTH, sérového vápníku a fosforu a hodnotou kalciumfosfátového součinu, s délkou trvání hemodialýzy, diabetes mellitus a podávání vitamínu D.

Statisticky významná souvislost mezi hodnotou CAS a hladinou sérového vápníku, iPTH, délkou hemodialýzy a podáváním vitamínu D jsme neprokázali.

Byla přítomna statisticky významná souvislost ve skupině pacientů s velmi vysokým rizikem KVP a zvýšenou hladinou sérového fosforu ($p = 0,01$).

Dále jsme zjistili statisticky významnou souvislost s zvýšením kalciumfosfátového součinu ve skupině pacientů s velmi vysokým rizikem KVP ($p = 0,004$).

Provedli jsme srovnání CAS z roku 2005 a 2006. Zjistili jsme výraznou progresi kalcifikací na koronárním řečišti, medián CAS v roce 2005 byl v souboru roven 798 a v roce 2006 byl 1350. Byl tedy zjištěn statisticky významný rozdíl ($p = 0,0001$).

Třebaže některé studie zjistili statisticky významnou souvislost úbytku kostní denzity u hemodialyzovaných pacientů s diabetes mellitus, délkou hemodialýzy a progresí srdečních kalcifikací (23), existují i studie, které stejně jako náš výzkum neprokázali statisticky významnou souvislost (36).

Sice jsme v našem souboru neprokázali snížení kostní denzity povázející chronické renální selhání, přesto je hodnocení stupně mineralizace skeletu velmi důležité. Včasná diagnostika změn BMD a následně terapie mohou zlepšit kvalitu života pacientů, kteří jsou ohroženi např. kompresemi obratlových těl či frakturou krčku femuru, což jsou faktory, které často vedou i k úmrtí. Adynamická kostní choroba je navíc bolestivá (více než prostá osteoporóza) a snižuje kvalitu života postižených jedinců. QCT je nejpřesnější metodou ke stanovení mineralizace skeletu, není ovlivněna spondylózou či ateromatozou v lumbální oblasti.

Je popisována souvislost progresí kalcifikací na srdečním řečišti, chlopních i aortě v souvislosti se zvýšenými hodnotami fosforu a kalciumfosfátového součinu, rovněž je popisována výrazná progresí kalcifikací na srdečních tepnách a chlopních i během relativně krátkého časového horizontu, jako byl jeden rok v našem výzkumu (2, 23, 44, 50, 51). Souvislost kalcifikací na srdečním řečišti s hladinami fosforu a kalciumfosfátovým součinem a výraznou progresí kalcifikací během jednoho roku jsme v našem výzkumu prokázali.

Zvýšení hladin sérového vápníku, fosforu, kalciumfosfátového součinu, změny hladin iPTH jsou spojovány se zvýšenou mortalitou pacientů. Naše studie však zahrnuje krátký časový úsek, aby jsme toto mohli posoudit (41).

Kvantitativní výpočetní tomografie je metoda, která má své pevné místo v diagnostice změn mineralizace skeletu.

Měření kalciového skóre je metoda určená ke zjištění rozsahu kalcifikací na srdečním řečišti. Lze jí však aplikovat i k verifikaci a objektivnímu hodnocení kalcifikací na srdečních chlopních a aortě. U pacientů s renálním selháním je kalciové skóre a jeho prospektivní sledování i metodou ke sledování ektopických kalcifikací, které jsou výrazem změněného metabolismu vápníku a fosforu.

Výsledky naší studie vysvětlujeme tím, že změny v metabolismu minerálů a jeho důsledky (ROD, zvýšené CAS) jsou přítomny již v počátečních stádiích chronického renálního selhání, v období před zahájením hemodialýzy (44, 63).

Z uvedených výsledků řady studií vyplývá, že ROD a vznik kardiovaskulárních chorob jsou multifaktoriální. Kompenzace metabolismu minerálů, úprava vnitřního režimu při hemodialýze a tlumení PTH mohou ve svém důsledku nepřímo podporovat vznik kalcifikací na koronárním řečišti. Pacienti s chronickým renálním selháním mají významně zvýšené CAS.

Tvrzení o významnosti období predialýzy pro rozvoj změn ROD a CAS lze vysledovat v našem souboru na jednotlivých pacientech. Jediný pacient v tomto souboru, který neměl chronické renální selhání a ztrátu funkce ledvin způsobil tumor, měl i při délce trvání hemodialýzy 22 měsíců velmi nízké riziko KVP (CAS =0) a normální BMD (T skóre = -0,9). Oproti tomu pacient s dlouhodobým renálním selháním, který podstupoval hemodialýzu nejkratší dobu z našeho souboru (5 měsíců), měl velmi vysoké riziko KVP (CAS = 4524) a osteosklerózu (Z - skóre = 2,95). Toto jsou však jen jednotlivé případy.

Proto je plánováno prospektivní sledování souboru hemodialyzovaných pacientů v delším časovém horizontu. Dále bychom chtěli rozšířit soubor a zaměřit se na pacienty v počátečním stádiu renálního selhání, kde již předpokládáme rozvoj změn na srdečním řečišti.

5. Závěr

Během našeho sledování vývoje BMD jsme nezjistili statistickou významnost v souvislosti z hladinami iPTH, sérového vápníku, fosforu, kalciumfosfátového součinu, délkou hemodialýzy, suplementací vitamínu D a výskytem diabetes mellitus. Nezjistili jsme ani významný rozdíl v mineralizaci skeletu během jednoročního sledování.

Avšak při sledování CAS jsme prokázali statisticky významnou souvislost mezi zvýšenou hladinou sérového fosforu a zvýšeného kalciumfosfátového součinu ve skupině pacientů s velmi vysokým rizikem KVP. Dále jsme pozorovali enormní progresi hodnoty CAS během jednoročního sledování. Tyto výsledky korelují s údaji v literatuře.

Vznik ROD a kardiovaskulárních komplikací je multifaktoriální a příčiny těchto změn je nutno zřejmě hledat již v počátečním období chronického renálního selhání, než pacient začne pravidelně docházet na hemodialýzu a hladiny nejvýznamnějších faktorů ROD (PTH, Ca, P) jsou korigovány. Toto podporuje i zjištěná statistická nevýznamnost hodnot BMD a CAS na délce trvání hemodialýzy. Medikace a monitorace hladin PTH, Ca a P při pouze snížených renálních funkcích mimo dialyzační centrum nemusí být jednotná, což může mít vliv na změny na skeletu a kardiovaskulární soustavě.

Kvantitativní výpočetní tomografie umožňuje přesnou diagnostiku stupně mineralizace skeletu, není ovlivněna kalcifikacemi a ossifikacemi, které jsou v blízkosti bederní páteře, kde je vyšetření prováděno. Hodnocení stupně mineralizace skeletu a včasná terapie jeho změn má významný vliv na délku i kvalitu života pacientů nejen s chronickým renálním selháním. V praxi více preferována DXA, která pacienta zatěžuje menší dávkou záření. V naší studii jsme neprokázali snížení BMD během našeho sledování. Toto však může být dáno i krátkým časovým intervalem studie, protože u pacientů se sníženým kostním obratem může cyklus kostní přestavby trvat i několik let.

Kalciové skóre je v diagnostice stupně kalcifikací na srdečních tepnách, chlopních a aortě zcela nezastupitelné. Umožňuje zjistit stupeň rizika kardiovaskulární příhody v rizikových skupinách. V případě pacientů s chronickým renálním selháním je měření rozsahu kalcifikací a sledování jejich vývoje během historie onemocnění i ukazatelem tvorby ektopických kalcifikací, které provází změněný metabolismus vápníku a fosforu již od počátku renální insuficience. Pokud by kalciové skóre bylo použito v této indikaci, stalo by se nezávislým a snadno reprodukovatelným faktorem. Dlouhodobé hodnocení CAS by mělo dále přínos k posouzení vztahu CAS a mediokalcinózy a mortality pacientů s renálním selháním.

Literatura

1. Adami S, Braga V, Squaranti R. Bone measurements in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Bone* Vol. 22, No. 5, May 1998:565–570
2. Allison M, Cheung P, Criqui M. Mitral and aorticannular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113:861-866.
3. Bagger Y, Tanko´ L, Alexandersen P. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *Journal of Internal Medicine* 2006; 259: 598–605.
4. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int*. 2006 May;69(10):1852-7.
5. Buargub MA, Nabulsi MF, Shafeh TA. Prevalence and pattern of renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: a cross sectional study of 103 patients. *J Kidney Dis Transpl*. 2006 ;17(3):401-7.
6. Budoff MJ, Takasu J, Katz R. Reproducibility of CT measurements of aortic valve calcification, mitral annulus calcification, and aortic wall calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Acad Radiol*. 2006 Feb;13(2):166-72.
7. Capuani S, Rossi C, Fasano F Investigation of trabecular bone structure by means of DTI Techniques. ECR 2003. Scientific Poster C-0653.
8. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am. J. of Kidney Dis* 2000; 36:1115- 20
9. Coen G, Manni M, Mantella D, Splendiani G. Can cardiovascular calcifications be prevented in chronic kidney disease? *G Ital Nefrol*. 2006;23 Suppl 34:S21-5.

10. Coen G, Ballanti P, Balducci A. Renal osteodystrophy: alpha-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin-A, matrix GLA protein serum levels, and bone histomorphometry. *Am J Kidney Dis.* 2006 Jul;48(1):106-13
11. Cozzolino M, Gallieni M, Brancaccio D. Vascular calcification in uremic conditions: new insights into pathogenesis. *Semin Nephrol.* 2006 Jan;26(1):33-7.
12. Ferda J, CT angiografie. Praha, Galén, 2004.
13. Ferda J. Spinální kvantitativní výpočetní tomografie (QCT). *Ces Radiol,* říjen 2000, r. 54; 31-35.
14. Ferda J, Novák M, Kreuzberg B. Výpočetní tomografie. Praha, Galén, 2001.
15. Fuerst T, Gluer C, Genant H. Quantitative ultrasound. *European Journal of Radiology* 20 (1995); 188-192.
16. Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A et al. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident haemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 3215-3222
17. Gallieni M, Cucciniello E, D'Amaro E et al. Calcium, phosphate, and PTH levels in the hemodialysis population: a multicenter study. *J Nephrol.* 2002;15(2):165-70.
18. Genant H, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int* (2003) 14 (Suppl 3): S43–S55.
19. Gerakis A, Hadjidakis D, Kokkinakis E et al. Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis. *J Nephrol.* 2000;13(6):437-43.

20. Gilsanz V. Bone density in children: a review of the available techniques and indications. *European Journal of Radiology* 26 (1998); 177-182.
21. Gluer C, Engelke K, Lang T. Quantitative computed tomography (QCT) of the lumbar spine and appendicular skeleton. *European Journal of Radiology* 20 (1995); 173-178.
22. Grados F, Marcelli C, Dargent-Molina P. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. *Bone* 34 (2004) 362– 367.
23. Haydar Ali A., Hujairi Nabil M. A., Covic A. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 2307–2312.
24. Hong Cheng, Becker Ch, Schoepf U. Coronary artery calcium: Absolute quantification in nonenhanced and contrastenhanced Multi-Detector Row CT Studies. *Radiology* 2002; 223:474–480.
25. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1993;44(5):1071-7.
26. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T et al. Insufficiency of PTH action on bone in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2006 Jul; (102):S34-6.
27. Jevtic V. Imaging of renal osteodystrophy. *European Journal of Radiology* 46 (2003) 85_ 95.
28. Jie K, Bots M, Vermeer C, Vitamin K status and bone mass in women with and without aortic atherosclerosis: A population-based study. *Calcif Tissue Int* (1996) 59:352–356.

29. Katzung B. Základní a klinická farmakologie. Praha, Nakladatelství a vydavatelství H + H, 1994.
30. Klener P a kol. Vnitřní lékařství. Praha, Galén, 2000.
31. Kodras K, Haas M. Effect of kidney transplantation on bone. Eur J Clin Invest. 2006 Aug;36 Suppl 2:63-75.
32. Kolář J, Zídková H. Narys kostní radiodiagnostiky. Praha, Avicenum, 1986.
33. Koos R, Mahnken A, Sinha An. Aortic valve calcification as a marker for aortic stenosis severity: Assessment on 16-MDCT. AJR 2004;183:1813–1818.
34. Lang T, Augat P, Majumdar S. Noninvasive assesment of bone density and structure using computed tomography and magnetic resonanace. Bone Vol. 22, No 5, May 1998: 149S-153S.
35. Lau G, Ridley L, Schieb M. Coronary artery stenoses: Detection with calcium scoring, CT angiography, and both methods combined. Radiology 2005; 235:415–422.
36. Lechleitner P, Krimbacher E, Genser N. Bone mineral densitometry in dialyzed patients: Quantitative computed tomography versus dual photon absorptiometry. Bone, Vol. 15, No. 4, 1994 pp 387-391.
37. Ng A.H.M., Hercz G. Kandel R.. Association between fluoride, magnesium, aluminum and bone quality in renal osteodystrophy. Bone 34 (2004), 216– 224.
38. Mahmud Farid H., Schwenk W. Frederick II, Thomas Kristen B.. Radiologic Features of Renal Osteodystrophy in a Patient with “Normal” Bone Mineralisation. J Pediatr 2003;143:279.
39. Majumdar S, Genant H. Magnetic resonance imaging in osteoporosis. European Journal of Radiology 20 (1995); 193-197.

40. Mares J, Opatrna S, Ferda J. Computed tomography-based assessment of bone mineral density in patients treated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2003 Nov-Dec;23(6):601-3.
41. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(2):351-7.
42. Mesquita M, Wittersheim E, Demulder A. Bone cytokines and renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2005;21:181-4.
43. Merjanian R, Budoff M, Adler S. Coronary artery, aortic wall, and valvular calcification in nondialyzed individuals with type 2 diabetes and renal disease. *Kidney Int.* 2003 Jul;64(1):263-71.
44. Mehrotra R. Disordered mineral metabolism and vascular calcification in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2006;16(2):100-18.
45. Mohler E, Gannon F, Reynolds C. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation.* 2001;103:1522-1528.
46. Nakashima A, Yorioka N, Doi S. Osteoprotegerin and bone mineral density in hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2006;17(6):841-6.
47. Okuno S, Inaba M. Bone abnormalities in diabetic hemodialysis patients. *Clin Calcium.* 2006 ;16(8):84-90.
48. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract.* 2006;12(4):436-45.
49. Potts J. Parathyroid hormone: past and present. *Journal of Endocrinology* (2005) 187, 311–325.

50. Raggi P, Bellasi A. Clinical assessment of vascular calcification. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Jan;14(1):37-43.

51. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease?. *JACC Vol. 39, No. 4, 2002 February 20, 2002:695–701*

52. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis.* 2004 Jan;13(1):134-41.

53. Resnick D, Kransdorf M. *Bone and joint imaging.* Elsevier Inc., 1996

54. Rocha LA, Riga A, Barreto FC et al. Variant of adynamic bone disease in hemodialysis patients: fact or fiction? *Am J Kidney Dis.* 2006;48(3):430-6

55. Schulz E, Arfai K, Liu X. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(9):4246–4253.

56. Shaw L, Raggi P, Schisterman E. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003; 228:826–833.

57. Shoji T, Nishizawa Y. Effects of vitamin D on the cardiovascular system. *Clin Calcium.* 2006 ;16(7):23-30.

58. Sotorník I a kol. *Kostní choroba při nezvratném selhání ledvin.* Scientia Medica, Praha, 1994.

59. Stanford W, Thompson B, Burns T. Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus Electron-beam CT. *Radiology* 2004; 230:397–402.

60. Tanko L B, Bagger Y Z, Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int* (2003) 73:15–20.

61. Toussaint N, Boddington J, Simmonds R. Calcium phosphate metabolism and bone mineral density with nocturnal hemodialysis. *Hemodial Int*. 2006 Jul;10(3):280-6.

62. Trojan S a kol. *Lékařská fyziologie*, Praha, Grada Avicenum, 1994

63. Tsuchida T, Ishimura E, Hirowatari K et al. Serum levels of 1-84 and 7-84 parathyroid hormone in predialysis patients with chronic renal failure measured by the intact and bio-PTH assay . *Nephron Clin Pract*. 2006;102(3-4):108-14.

64. Varma R, Aronow Wilbert S., McClung John A. Prevalence of valve calcium and association of valve calcium with coronary artery disease, atherosclerotic vascular disease, and all-cause mortality in 137 patients undergoing hemodialysis for chronic renal failure. *The American Journal of Cardiology* Vol. 95 March 15, 2005, 742 – 743.

65. Zayour D, Daouk M, Medawar W. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. *Transplantation Proceedings*, 36 (2004) 1297–1301 .

66. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 ;92(1):39-48.