

Obsah

Seznam zkratk	3
1. Úvod	5
2. Úvod do problematiky	5
2.1. Skladba kosti a základní fyziologické děje	5
2.1.1. Anorganická složka kostní tkáně	5
2.1.2. Organická složka kostní tkáně	5
2.1.3. Remodelace kosti	6
2.2. Homeostáza minerálů v kostech	6
2.2.1. Parathormon a jeho účinky	6
2.2.2. Vitamín D	6
2.2.3. Kalcitonin a jeho účinky	7
2.2.4. Glukokortikoidy a jejich účinky	7
2.2.5. Estrogeny a jejich účinky	7
2.2.6. Thyreotropní hormony a jejich účinky	7
2.3. Patofyziologie renální osteodystrofie	7
2.3.1. Renální osteodystrofie na podkladě zvýšeného kostního obratu = vysokoobratová kostní choroba	8
2.3.1.1. Patofyziologie vysokoobratové kostní choroby	8
2.3.1.2. Změny na skeletu při vysokoobratové osteodystrofii	8
2.3.2. Renální osteopatie na podkladě sníženého kostního obratu = nízkoobratová kostní choroba	8
2.3.2.1. Nízkoobratová osteomalácie	8
2.3.2.2. Adynamická kostní choroba	8
2.3.2.3. Smíšený typ renální osteodystrofie	9
2.3.3. Ektopické kalcifikace	9
2.4. Diagnostika renální osteodystrofie	9
2.4.1. Zobrazovací metody určené k diagnostice změn skeletu při renální osteodystrofii a osteopenii	9
2.4.1.1. Základní radiografické vyšetření skeletu	9
2.4.1.2. Radiografická denzitometrie	10
2.4.1.3. Radiogrammetrie	10
2.4.1.4. Stanovení kostního minerálu podle absorpce záření gama o jedné energetické hladině (single – photon absorptiometry = SPA)	10

2.4.1.5. Stanovení kostního minerálu měřením absorpce záření gama o dvou energetických hladinách (dual – photon absorptiometry = DPA)	10
2.4.1.6. Stanovení kostního minerálu měřením absorpce rentgenového záření o dvou energetických hladinách (dual – energy X - ray = DXA)	10
2.4.1.7. Neutronová aktivační analýza	11
2.4.1.8. Dynamická scintigrafie skeletu	11
2.4.1.9. Výpočetní tomografie (CT)	11
2.4.1.9. Magnetická rezonance (MR)	11
2.4.1.10. Kvantitativní ultrasonografie (QUS)	11
2.4.2. Biochemická vyšetření parametrů kostního metabolismu	12
2.4.3. Kostní biopsie	12
2.4.4. Diagnostika ektopických kalcifikací	12
2.4.4.1 Kalciové skóre	12
3. Vlastní sledování	12
3.1. Soubor pacientů – vyšetření v roce 2005	13
3.1.1. Vyšetření kostní denzity kvantitativní výpočetní tomografií	13
3.1.2. Kalciové skóre	13
3.1.3. Vyhodocení výsledků	14
3.1.3.1. Vyhodocení kostní denzity	14
3.1.3.2. Vyhodocení kalciového skóre	14
3.1.3.3. Souvislost kostní denzity s hladinami iPTH	15
3.1.3.4. Souvislost kostní denzity s hladinami sérového vápníku	15
3.1.3.5. Souvislost kostní denzity s hladinami sérového fosforu	16
3.1.3.6. Souvislost kostní denzity s hodnotou kalcium – fosfátového součinu	16
3.1.3.7. Souvislost kostní denzity s diabetes mellitus	16
3.1.3.8. Souvislost mezi kostní denzitou a délkou hemodialýzy	16
3.1.3.9. Souvislost mezi kostní denzitou a hodnotou kalciového skóre	16
3.1.3.10. Souvislost kalciového skóre s hladinami iPTH	17
3.1.3.11. Souvislost kalciového skóre s hladinami sérového vápníku	17
3.1.3.12. Souvislost kalciového skóre s hladinami sérového fosforu	17
3.1.3.13. Souvislost kalciového skóre s hodnotou kalcium - fosfátového součinu.....	17
3.1.3.14. Souvislost kalciového skóre s délkou hemodialýzy	18

3.1.3.15. Souvislost kalciového skóre a Z – skóre	18
3.1.3.16. Souvislost kalciového skóre s diabetes mellitus	18
3.1.3.17. Srovnání kalciového skóre rizikových skupin pacientů	18
3.2. Soubor pacientů – vyšetření v roce 2006	19
3.2.1. Srovnání kostní denzity z roku 2005 a 2006	20
3.2.2. Srovnání kalciového skóre z roku 2005 a 2006	20
3.2.3. Srovnání kostní denzity u pacientů se suplementací vitamínu D a bez suplementace vitamínu D	20
3.2.4. Srovnání kalciového skóre u pacientů se suplementací vitamínu D a bez suplementace vitamínu D	20
4. Diskuse	20
4.1. Shrnutí patofyziologie renální osteodystrofie a ektopických kalcifikací	20
4.2. Shrnutí diagnostických metod při renální osteodystrofii	21
4.2.1. Zobrazovací metody kostních změn při renální osteodystrofii	21
4.2.2. Kalciové skóre	21
4.3. Zhodnocení sledovaného souboru	22
5. Závěr	23
Summary	24
Literatura	26
Vlastní publikační a přednášková činnost	31

Seznam zkratk

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 tomografie 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

S rozvojem léčby chronických onemocnění a při prodlužování průměrné délky života populace, dochází i k nárůstu pacientů, kteří podstupují náhradu ledvinných funkcí. Tím dochází i k nárůstu počtu pacientů s komplikacemi, které provází snížení funkce ledvin, ledvinné selhání i náhradu ledvinných funkcí. Spektrum komplikací je 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.

Cílem naší práce bylo měření mineralizace skeletu a kalciového skóre u hemodialyzovaných pacientů. A srovnání zjištěných hodnot s 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 podpurným 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

Hmotnost sušiny vyzrálé kosti tvořena přibližně ze dvou třetin anorganickým materiálem, hydroxyapatitem. Jeho základní složkou je fosforečnan vápenatý (85 %), uhličitan vápenatý (10 %), fluorid vápenatý (0,3 %), chlorid vápenatý (0,2 %), fosforečnan hořečnatý a další méně významné anorganické soli.

2.1.2. Organická složka kostní tkáně

Organická část tvoří asi jednu třetinu kostní masy. Je tvořena převážně kostní matix, která představuje 98 % organické části kosti, je tvořena kolagenem typu I. a základní hmotou (tmelem) z nekolagenních proteinů (hlavní jsou osteokalcin, osteonektin a osteopontin). Kostní buňky tvoří pouze 2 % organické kostní hmoty, jedná se o osteoblasty, osteocyty a osteoklasty.

2.1.3. Remodelace kosti

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

2.2. Homeostáza minerálů v kostech

Vápník (Ca) a fosfor (P) jsou hlavní minerální složky kostí, patří i mezi nejdůležitější minerály, které se účastní základních buněčných funkcí. 99 % vápníku a 87 % fosforu je vázáno v kostech, kde je rezervoár těchto minerálů. Základními regulátory homeostázy Ca a P jsou parathormon a vitamín D. 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 zde jsou glukokortikoidy, estrogeny, thyreoidální hormony a kalcitonin, jejichž patologická hladina může způsobit změnu v objemu kosti.

2.2.1. Parathormon a jeho účinky

Parathormon patří spolu s vitamínem D mezi základní regulátory homeostázy kostních minerálů. Cílovou oblastí pro PTH jsou buňky ledvinných tubulů, kde zvyšuje resorpci vápenatých iontů a tlumí reabsorpci fosfátů, animokyselin, hydrogenuhličitanů, sodíku, chloridů a sulfátů. PTH stimuluje v ledvinách tvorbu aktivní formy vitamínu D. PTH umožňuje i transport vápenatých iontů z duodena a proximálního ilea. V kostech je PTH vázán na osteoblastech a jejich aktivací se ve výsledku aktivují osteoklasty a vzniká osteolýza.

Aktivní forma PTH se nazývá intaktní PTH (iPTH). U pacientů s chronickým ledvinným selháním jsou normální hladiny iPTH 150 – 300 pg/ml, tedy 2-3 x vyšší než u běžné populace.

2.2.2. Vitamín D

Vitamín D je odvozený z provitaminu D3 či provitaminu D2. Z provitaminu D3 v kůži vlivem ultrafialového záření vzniká vitamín D3. Aby se vitamín D3 stal

aktivním, musí být hydroxylován. První fáze hydroxylace probíhá v jaterních buňkách, druhá v ledvinných buňkách za účasti PTH. Tím vzniká aktivní forma vitamínu D3.

Cílovými orgány pro vitamín D3, jsou střevní buňky duodena a proximálního jejunu, kde D3 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.

2.2.3. Kalcitonin a jeho účinky

Kalcitonin je hormon méně významný ve vztahu k homeostáze vápníku a fosforu, je zařazen mezi sekundární hormonální regulátory homeostázy kostních minerálů. Hlavním biologickým účinkem kalcitoninu je snižování sérové hladiny vápníku a fosforu. Inhibuje osteoklastickou resorpci a předpokládá se, že zřejmě stimuluje mineralizaci kostní tkáně a nepřímo stimuluje činnost osteoblastů.

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 - rezorbující účinky PTH a 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 způsobují katabolismus kostní tkáně, vzniká osteoporóza z osteoklastické resorpce. Hypothyreóza vede k poklesu kostní remodelace

2.3. Patofyziologie renální osteodystrofie

Při chronické renální insuficienci vznikají změny v objemu i kvalitě skeletu a ektopické kalcifikace mimo kostní tkáň. Renální kostní choroba (ROD) se dělí na osteodystrofie s vysokým a nízkým typem obratu a smíšený typ renální osteodystrofie.

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 HPTH je spouštěcím faktorem poškození glomerulů vedoucí k retenci fosforu, snížení produkce aktivní formy vitamínu D a snížení absorpce vápenatých iontů z glomerulárního filtrátu i ze střevního lumen. Hypokalcémie stimuluje produkci PTH. Klasickým důsledkem hyperparathyreoidizmu je osteitis fibrosa cystica.

2.3.1.2. Změny na skeletu při vysokoobratové osteodystrofii

Změny při hyperparathyreoidizmu vedou k osteoporóze a jsou děleny do třech stádií: Osteitis dissecans, osteitis fibrosa a osteitis fibrosa cystica. Zvláštním projevem HPTH je naopak ložiskové nebo difuzní zvýšení sytosti stínu kosti, osteoskleróza.

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, 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.

2.3.2.2. Adynamická kostní choroba

Adynamická kostní choroba vzniká v průběhu dialýzy přílišným tlumením produkce PTH, je spojována s hladinami iPTH pod 100 pg/ml. Útlum sekrece PTH je

způsoben přímým podáváním aktivní formy vitamínu D, který snižuje sekreci PTH. PTH je dále tlumen vysokými dávkami uhličitanu vápenatého, který suplementuje 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.

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.

2.3.3. Ektopické kalcifikace

Důležitou součástí změn homeostázy kostních minerálů jsou i ektopické kalcifikace, které mohou modifikovat klinický stav pacienta podle místa svého výskytu. Vznik kalcifikací je multifaktoriální a podílí se na něm vysoká hodnota Ca - P součinu v krvi, změny tkáňového pH, lokální mechanické dráždění a mikrotraumata. Mezi ektopické kalcifikace se řadí i mediokalcinóza tepen, kalcifikace na srdečních chlopních a aortě.

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. Zahrnuje anamnesticko – klinické údaje, biochemická vyšetření parametrů kostního metabolismu, kostní biopsii a stanovení mineralizace skeletu a ektopických kalcifikací zobrazovacími metodami.

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

2.4.1.1. Základní radiografické vyšetření skeletu

Prostý snímek kosti patří mezi historicky nejstarší radiologickou metodu. Prokazuje úbytek kostního minerálu až okolo 30 % původní hodnoty. Hodnotí však architekturu a anatomické změny kosti.

2.4.1.2. Radiografická denzitometrie

Metoda vychází ze základního rentgenového snímku, opticky hodnotí denzitu kosti. Snímek musí být ovšem proveden za standardních podmínek. Tato vyšetřovací metoda je málo přesná a omezena na periferní skelet.

2.4.1.3. Radiogrammetrie

Jedná se o metodu vycházející z prostého snímku nejčastěji 2. – 4. metakarpu, jejichž předozadní snímek je provedený za standardních podmínek. Uprostřed metakarpu se kolmo k dlouhé ose měří zevní (D) a vnitřní (d) průměr kosti jemným kaliperem a vypočítá se tzv. kortikodiafyzární index.

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

Metoda je založena na absorpci záření, může být modifikováno kloubními změnami a obsahem tuku v kostní dřeni. Hůře koreluje s obsahem minerálu v kostech s odlišným poměrným zastoupením trámčité kosti, jako je např. krček femuru či obratlová těla páteře. Není diagnosticky postačující ve stavech, kdy ubývá převážně trabekulární kost, tedy v počátečních stadiích osteoporózy.

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

Podstatou metody jsou dvě energie záření, které prochází tkání. Lze tak eliminovat vliv měkké tkáně na měření kostního minerálu. Výsledky DPA mohou být ovlivněny přítomností jodové kontrastní látky v těle pacienta, vyšetření ztěžují až znemožňují změny obratlů s ložisky zvýšené hustoty (komprese obratlových těl se sklerotizací), degenerativní kloubní onemocnění, osteofyty a kalcifikace aorty.

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

Zde je již používáno rentgenové záření, jehož zdrojem je pulzující rentgenová lampa. Jedná se o nejrozšířenější metodu k určení obsahu kostního minerálu. DXA měří dohromady denzitu kortikální a trabekulární kosti a výsledky mohou být ovlivněny deformační spondylózou a kalcifikacemi v ateromatóze břišní aorty. Do

výsledku je 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.

2.4.1.7. Neutronová aktivační analýza

Jedná se o metodu nukleární medicíny, která je dostupná jen ve specializovaných pracovištích.

2.4.1.8. Dynamická scintigrafie skeletu

Její postatou je jen sledování metabolické aktivity kostní tkáně.

2.4.1.9. Výpočetní tomografie (CT)

Kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) vypovídá nejpřesněji o obsahu minerálu ve vyšetřované oblasti. Jedná se o kalibrační metodu využívající absorpci rentgenového záření v kosti v kalibraci s fantomem. Nejčastěji je aplikováno na bederní páteři. QCT není ovlivněno kalcifikacemi v dutině břišní, degenerativními změnami vyšetřované oblasti, z měření je eliminován zadní segment obratlového těla. Měří odděleně kortikální a trabekulární kost.

Výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností (high – resolution computed tomography = HRCT) je spíše o experimentální metodu.

2.4.1.9. Magnetická rezonance (MR)

Magnetická rezonance je neinvazivní metodou, která nezatěžuje pacienta zářením. Jedná o perspektivní vyšetřovací metodu v diferenciální diagnostice fraktur. Ve vyšetřování osteoporózy je dále zkoumá užití kvantitativní magnetická rezonance a magnetická rezonance s vysokou rozlišovací schopností, které se zabývají přímo zobrazením architektiky trabekulární kosti. Experimentální metodou je vyšetřování trabekulární kost pomocí difúzního tenzorového zobrazení (DTI).

2.4.1.10. Kvantitativní ultrasonografie (QUS)

Jedná se o neinvazivní levnou metodu 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. Lze ji užít na kosti patní, čéšce či na článcích prstů.

2.4.2. Biochemická vyšetření parametrů kostního metabolismu

Mezi základní biochemická vyšetření parametrů kostního metabolismu patří: stanovení hladin sérového vápníku, fosforu, hladin kyselé a alkalické fosfatázy a hliníku, radioimunologické stanovení intaktního parathormonu (iPTH), určování metabolitů aktivní formy vitamínu D3, kalcitoninu, RIA stanovení osteokalcinu a osteonektinu jako ukazatelů kostního obratu, stanovení hydroxyprolinu a mikroanalytickými metodami jsou určovány stopové prvky.

2.4.3. Kostní biopsie

Histologické vyšetření kostní tkáně je považováno za zlatý standart u všech forem metabolické osteopatie. Biopsie kosti je nejčastěji prováděna z hřebenu lopaty kosti kyčelní, alternativou je biopsie provedená ze žebra, vzorek by měl obsahovat kortikální kost i spongiózu. V diagnostice aktivity a výstavby kostní tkáně je nejčastěji užíván tetracyklinový test .

2.4.4. Diagnostika ektopických kalcifikací

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

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 (CAS) srdečních tepen. Jedná se o nativní vyšetření srdce na CT s EKG synchronizací, CAS bylo vyvinuto k určení rozsahu kalcifikací na srdečních tepnách a určení stupně rizika kardiovaskulární příhody (KVP).

3. Vlastní sledování

Výzkum byl naplánován jako prospektivní studie. Cílem bylo vyšetřit skupinu pacientů s chronickým renálním selháním, které bylo řešeno hemodialýzou.

U pacientů byla vyšetřena kostní denzita QCT a kalciové skóre. Po jednom roce bylo vyšetření zopakováno. Výsledky BMD a CAS byly korelovány s ročními průměry hodnot iPTH, vápníku a fosforu, s délkou hemodialýzy, podáváním vitamínu D a přítomností cukrovky.

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 byl 65,4 let v rozpětí 40 – 92 let. Průměrná délka hemodialýzy byla 43,3 měsíců v rozpětí 5 – 180 měsíců. 33 pacientů mělo diabetes mellitus typu 2, šest pacientů mělo srdeční bypass (CABG). Dva pacienti měli provedenu náhradu aortální chlopně. Jeden pacient měl zaveden trvalý kardiostimulátor (TKS).

3.1.1. Vyšetření kostní denzity kvantitativní výpočetní tomografií

Všem nemocným byla měřena denzita trabekulární a kortikální kosti v úrovních obratlových těl L1-L3 na přístroji Somatom Sensation 16 (Siemens, Forchheim, SRN), výsledky byly vyhodnoceny programem Osteo (Siemens, Forchheim, SRN).

Z průměrné hodnoty hydroxyapatitu bylo automaticky vypočítáno T - skóre a Z - skóre. T- skóre vypovídá 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 směrodatně odchyly je: 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.

3.1.2. Kalciové skóre

Kalciové skóre bylo prováděno ihned po vyšetření kostní denzity na stejném přístroji, pacient byl pouze napojen na elektrody elektrokardiografu (EKG). Hodnota kalciového skóre byla měřena pomocí programu Ca scoring (Siemens, Forchheim, SRN). Hodnota thresholdu byla výrobcem stanovena na 130 HU. Dle hodnoty CAS bylo vypočítáno Agatstonovo skóre, které vyjadřuje stupeň rizika KVP. Hodnocení Agatstonova skóre je následující: 0 – velmi nízké riziko KVP, 1-10 – nízké riziko, 11-100 – zvýšené riziko, 101-400 – vysoké riziko, 401 a více – velmi vysoké riziko KVP.

3.1.3. Vyhodocení výsledků

Získané hodnoty kostní denzity a kalciového skóre byly korelovány s laboratorními výsledky sledovaných pacientů, hladiny i PTH, Ca a P byly průměry za rok a byly měřeny standartními metodami. 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

Viz tabulka č. 1

Tab. č. 1

	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

Nejvíce pacientů mělo normální kostní denzitu, větší podíl normální kostní denzity byl u obou pohlaví, třebaže bylo možno předpokládat vliv postmenopauzální osteoporózy při průměrném věku skupiny pacientů 65,4.

3.1.3.2. Vyhodnocení kalciového skóre

Viz tabulka č. 2

Tab. č. 2

	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

Zvažovali jsme 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. V závislosti na hladině iPTH nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů se sníženou BMD ($p=0,957$) a zvýšenou BMD ($p=0,906$) oproti skupině s normální BMD.

3.1.3.4. Souvislost kostní denzity s hladinami sérového vápníku

Hladina sérového vápníku byla snižena u 33 pacientů ($< 2,25$ mmol/l) a normální u 39 pacientů (2,25-2,75 mmol/l), žádný ze sledovaných pacientů neměl hyperkalcémii. V závislosti na hladině vápníku nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů se sníženou BMD ($p=0,895$) a zvýšenou BMD ($p=0,800$) oproti skupině s normální BMD.

3.1.3.5. Souvislost kostní denzity s hladinami sérového fosforu

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. V závislosti na hladině fosforu nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů se sníženou BMD ($p=0,752$) a zvýšenou BMD ($p=0,507$) oproti skupině s normální BMD.

3.1.3.6. Souvislost kostní denzity s hodnotou kalcium – fosfátového součinu

Jedná je o součin hladin sérového fosforu a vápníku (Ca-P součin), 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. V závislosti na hodnotě Ca-P součinu nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů se sníženou BMD ($p=0,731$) a zvýšenou BMD ($p=0,158$) oproti skupině s normální BMD.

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 porovnání Z-skóre nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině diabetiků a pacientů bez diabetes mellitus ($p=0,222$).

3.1.3.8. Souvislost mezi kostní denzitou a délkou hemodialýzy

Dále jsme chtěli zjistit souvislost mezi délkou hemodialýzy a stupněm mineralizace skeletu. V závislosti na délce hemodialýzy nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů se sníženou BMD ($p=0,675$) a zvýšenou BMD ($p=0,160$) oproti skupině s normální BMD.

3.1.3.9. Souvislost mezi kostní denzitou a hodnotou kalciového skóre

Předpokládali jsme souvislost snížené kostní denzity se zvýšením kalciového skóre. V závislosti na hodnotě CAS nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů se sníženou BMD ($p=0,621$) a zvýšenou BMD ($p=0,284$) oproti skupině s normální BMD.

3.1.3.10. Souvislost kalciového skóre s hladinami iPTH

Předpokládá se, že změny v hladinách iPTH mají vliv na hodnotu CAS.

Hypoparathyreóza a deficit aktivní formy vitamínu D by měli souviset s nárůstem ektopických kalcifikací, mediokalcinózy srdečních tepen i s hypertrofií levé srdeční komory. V závislosti na hladině iPTH nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů s nízkým rizikem KVP ($p=0,202$), zvýšeným rizikem KVP ($p=0,948$), vysokým rizikem KVP ($p=0,230$) a velmi vysokým rizikem KVP ($p=0,607$) oproti skupině s nulovou hodnotou CAS.

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. V závislosti na hladině vápníku nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů s nízkým rizikem KVP ($p=0,947$), zvýšeným rizikem KVP ($p=0,366$), vysokým rizikem KVP ($p=0,383$) a velmi vysokým rizikem KVP ($p=0,183$) oproti skupině s nulovou hodnotou CAS.

3.1.3.12. Souvislost kalciového skóre s hladinami sérového fosforu

Vliv fosforu je dosud nejméně prozkoumán, předpokládá, že zvýšené hladiny sérového fosforu způsobují přeměnu buněk hladké svaloviny cévní stěny. V závislosti na hladině fosforu nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů s nízkým rizikem KVP ($p=0,208$), zvýšeným rizikem KVP ($p=0,165$) a vysokým rizikem KVP ($p=0,129$) oproti skupině s nulovou hodnotou CAS. Byl však zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině a velmi vysokým rizikem KVP ($p=0,010$).

3.1.3.13. Souvislost kalciového skóre s hodnotou kalcium - fosfátového součinu

Hodnota kalciumfosfátového součinu v sobě zahrnuje hladinu sérového vápníku i fosforu a celkový potenciál k tvorbě ektopických kalcifikací. V závislosti na hodnotě Ca-P součinu nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů s nízkým rizikem KVP ($p=0,028$), zvýšeným rizikem KVP ($p=0,169$) a vysokým rizikem KVP ($p=0,113$) oproti skupině s nulovou hodnotou CAS. Byl však zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině a velmi vysokým rizikem KVP ($p=0,004$).

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. V závislosti na délce hemodialýzy nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů s nízkým rizikem KVP ($p=0,296$), zvýšeným rizikem KVP ($p=0,014$), vysokým rizikem KVP ($p=0,145$) a velmi vysokým rizikem KVP ($p=0,138$) oproti skupině s nulovou hodnotou CAS.

3.1.3.15. Souvislost kalciového skóre a Z – skóre

V závislosti na hodnotě Z - skóre nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve skupině pacientů s nízkým rizikem KVP ($p=0,094$), zvýšeným rizikem KVP ($p=0,047$), vysokým rizikem KVP ($p=0,390$) a velmi vysokým rizikem KVP ($p=0,300$) oproti skupině s nulovou hodnotou CAS.

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. V závislosti hodnoty CAS a přítomnosti diabetes mellitus nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p=0,130$).

3.1.3.17. Srovnání kalciového skóre rizikových skupin pacientů

Bylo zjištěno enormně zvýšené kalciové skóre ve sledované skupině hemodialyzovaných pacientů, proto jsme srovnali v roce 2005 skupiny dalších rizikových pacientů. Jednalo se o pacienty s diabetes mellitus a o pacienty s chlopenními vadami. Věkový průměr, rozložení i podíl mužů i žen byl srovnatelný se sledovaným souborem hemodialyzovaných pacientů. Viz tabulka č. 3.

Tab. č. 3

	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

Ve skupině hemodialyzovaných pacientů byly hodnoty ve srovnání s ostatními rizikovými skupinami nejvyšší, lze předpokládat, že se na nález podílela i mediokalcinóza, která nemusí způsobovat okluze srdečních tepen. Pro tento předpoklad 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. 4.

Tab. č. 4

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 %)

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 nezměnily, takže provedená vyšetření byla srovnatelná. Rovněž hodnocení výsledků bylo stejné.

3.2.1. Srovnání kostní denzity z roku 2005 a 2006

Provedli jsme srovnání Z- skóre zjištěné v roce 2005 a 2006. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi hodnotami Z – skóre z roku 2005 a 2006 ($p=0,671$).

3.2.2. Srovnání kalciového skóre z roku 2005 a 2006

Provedli jsme srovnání kalciového skóre zjištěného v roce 2005 a 2006. Byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi CAS z roku 2005 a 2006 daný výraznou progresí kalcifikací ($p=0,0001$).

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

Vitamín D je spolu s PTH je nejdůležitějším regulačním působkem kostního metabolismu, při chronickém renálním selhání je jeho tvorba nedostatečná a proto bývá suplementován. Sledovali jsme změny kostní denzity u pacientů, kterým byla aktivní forma vitamínu D podávána a kterým vitamín D podáván nebyl, statistický významný rozdíl nebyl zjištěn ($p=0,461$).

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

Podávání vitamínu D působí protektivně na kardiovaskulární systém u hemodialyzovaných pacientů, má zlepšovat srdeční funkce i podporovat imunitní systém. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl hodnoty CAS ve skupině pacientů, kterým byl podáván vitamín D a kterým nebyl podáván ($p=0,193$).

4. Diskuse

4.1. Shrnutí patofyziologie renální osteodystrofie a ektopických kalcifikací

Dle rychlosti kostního metabolismu rozlišujeme vysokoobratovou a nízkoobratovou kostní chorobu.

Vysokoobratová ROD 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. Do této skupiny řadíme osteitis fibrosa cystica a smíšenou kostní osteodystrofií.

Nízkoobratová ROD, která je způsobena příliš intenzivním tlumením PTH (iPTH pod 100 pg/ml). Útlum PTH může být způsoben vysokými hladinami vápníku v krevním séru při příliš velkém podávání kalcium karbonátu, calcitriolu či po parathyreoidektomii. Hladiny PTH mohou snížit vazbače fosfátů obsahující aluminium, které má toxický vliv na příštitná tělíska a váže se antagonisticky na receptory osteoblastů. Do nízkoobratové ROD řadíme adynamickou kostní chorobu a aluminiovou osteodystrofií.

Do obrazu ROD patří i ektopické kalcifikace, které se ukládají zejména v tkáních s nižším metabolismem. Chronické renální selhání je úzce spjato se zvýšením sérového fosforu. Předpokládá se, že jeho úloha bude zřejmě významná zejména ve vztahu k ektopickým kalcifikacím, mediokalcinóze tepen a kalcifikacím na srdečních chlopních. Uvádí se, že zvýšená hladina sérového fosforu může transformovat buňky hladké svaloviny ve stěně cév v buňky připomínající osteoblasty. 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.

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 .

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), která je nejpřesnější.

4.2.2. Kalciové skóre

Kalciové skóre je metoda vyvinutá na hodnocení kalcifikací na srdečních tepnách a tím stupně kardiovaskulárního rizika, nezobrazuje však lipidní pláty, které jsou nejčastější příčinou náhlé srdeční příhody. Negativní CAS nevyklučuje změny na

srdečním řečišti. Naopak pacient s pozitivní hodnotou CAS může mít negativní nález na koronarografii, což je zapříčiněno mediokalcinózou. Proto se perspektivní metodou k přesnému zhodnocení stavu srdečních tepen jeví kombinace nativního vyšetření kalciového skóre, které je následováno kontrastní CT angiografií.

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. Pacienti s chronickým renálním selháním tedy patří do rizikové skupiny KVP, CAS lze u nich dále aplikovat ke kvantifikaci ektopických kalcifikací na srdečních tepnách, chlopních a hrudní aortě.

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.

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 ($p = 0,0001$).

Sice jsme v našem souboru neprokázali snížení kostní denzity povázející chronické renální selhání, přesto je hodnocení stupně mineralizace skeletu velmi důležité. Včasná diagnostika změn mineralizace může předejít komplikacím (frakturám), prodloužit a zlepšit kvalitu života pacienta.

5. Závěr

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.

QCT 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 naší studii jsme neprokázali snížení BMD během . Toto však může být dáno i krátkým časovým intervalem studie, protože u pacientů se sníženým kostním obrátem může cyklus kostní přestavby trvat i několik let. Prokázali jsme enormní progresi CAS, které statisticky významně korelovalo se zvýšeným kalcium - fosfátovým součinem a zvýšenou hladinou sérového fosforu. Pacienti s chronickým renálním selháním patří do rizikové skupiny a CAS je tedy u nich indikováno. Navíc může sloužit jako ukazatel změněného kalcium – fosfátového metabolismu.

Perspektivní je zřejmě zaměření výzkumu BMD a CAS do období před zahájením hemodialýzy.

Summary:

Origin of renal osteodystrophy and cardiovascular complications are multifactorial. These complications are caused by disorders of calcium – phosphate metabolism already at the beginning of patient's irreversible renal failure. The factors playing the most important part in the development of renal osteodystrophy and are hypocalcemia and increasing serum phosphate levels associated with a declining glomerular filtration.

Two main types of renal osteodystrophy can be described - high turnover bone disease and low turnover disease.

High turnover forms of renal osteodystrophy are characterized by rapid bone turnover caused by abnormally high PTH levels. The two types of high turnover renal osteodystrophy are predominant hyperparathyroid bone disease, and mixed uremic osteodystrophy.

Low turnover forms of renal osteodystrophy are characterized by a dramatic drop in the rate of bone remodeling, caused by oversuppression of PTH and/or by aluminum accumulation. The bones become thin and overly flexible, and bowing may occur. The two types of low turnover renal osteodystrophy are low turnover uremic osteodystrophy and aluminum-related bone disease.

Patients who have end-stage renal disease with increased serum phosphate levels and calcium-phosphate products are associated with an increased prevalence of ectopic calcifications – cardiovascular and valves calcifications and an increased cardiovascular mortality rate.

Bone densitometry has become an important tool in the diagnosis and management of renal osteodystrophy. The most available methods include plain X-ray, dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and quantitative computed tomography (QCT). QCT has the ability to measure selectively the trabecular compartment of the vertebrae and has therefore been recognized as the most sensitive method with which to assess BMD in patients with osteopenia.

Calcium scoring (CAS) is playing an important role in screening for coronary artery calcification and also for valves calcifications detection. The result of CAS is Agatston score, it is an independent factor for increased cardiovascular mortality rate.

Our study was performed in a group of 72 hemodialysis patients. All patients underwent computed tomography examination of the bone mineral density and calcium scoring. Detected values of Z- score and CAS were correlated with levels of intact parathormone, calcium, phosphorus, calciumphosphate products , duration of hemodialysis, vitamin D treatment and history of diabetes mellitus. The results were prospectively compared after one year.

There was found statistically significant dependency of increased CAS (very high risc of cardiovascular mortality) and increased levels of phosphorus ($p = 0,01$) and increased calciumphosphorus product ($p = 0,004$). We have found an extensive increasing of CAS during one year ($p = 0,0001$). There was not found statistically significant dependency of bone mineral density on investigated laboratory parameters. These results we explain by multifactorial origin of renal osteodystrophy and by development of these changes in praedialysis.

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. *Nárys 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.

Vlastní publikační a přednášková činnost

Přednášky se vztahem k tématu dizertace:

1. Ohlídálová K, Ferda J, Mírka H, Mareš J. Kalciové skóre u hemodialyzovaných nemocných. Plzeňský lednový den 26.1.06
2. Ohlídálová K, Mareš J, Ferda J, Mírka H, Kreuzberg B. Hodnocení kalciového skóre u hemodialyzovaných pacientů. 35. Český radiologický kongres, Český Krumlov, 12 – 14.10. 2006.
3. Ohlídálová K, Ferda J, Mírka H, Mareš J. Význam a hodnocení kalciového skóre. MDCT, MR, PET/CT kurz, 27.4.06, Darová,
4. Ohlídálová K, Mírka H, Ferda J . Význam výpočetní tomografie a magnetické rezonance v nefrologii. Symposium ČNS a '07 Jan Brod Memorial Lecture. 17-18. 05.06. Poděbrady

Publikace se vztahem k tématu dizertace:

1. Ohlídálová K, Mareš J, Ferda J, Mírka H, Kreuzberg B. Hodnocení kostní denzity u hemodialyzovaných pacientů. Ces Radiol 2007; 61 (1): 68 – 73.
2. Ohlídálová K, Mírka H, Ferda J, Kreuzberg B. Využití mulidetektorové výpočetní tomografie a magnetické rezonance v nefrologii. Aktuality v nefrologii, v tisku.

Další přednášková činnost:

1. Ohlídálová K, Mírka H, Ferda J .Diagnostika neobvyklé příčiny trombozy dolních končetin pomocí MDCT, Srní 29-30.4. 2004.
2. Ohlídálová K., Mírka H., Vondráková R., Ferda J., Třeška V., Skalický T., Sutnar A.: Úloha MDCT v diagnostice nádorových procesů jater, korelace s peroperační ultrasonografií. 20.01.2004 Plzeňský lednový den
3. Ohlídálová K., Mírka H., Ferda J., Skála V. Možnosti CT a USG v diagnostice patologických procesů DDŽ. 20.1.2005 Plzeňský lednový den

- 4.** Ohlídálová K., Ferda J., Mírka H. MDCTA žil velkého oběhu. 29. – 30. 4. 2005, Srní - symposium Současný vývoj indikací MDCT a MR vyšetření - soupeři nebo spojenci?
- 5.** Ohlídálová K, Mírka H, Ferda J. MDCT – plánování a follow-up jaterních operací. Srní 28-29.4.06: Kam směřují MDCT, MRI a PET/CT?
- 6.** Ohlídálová K, Ferda J, Mírka H, Kreuzberg B, Novák M, Šlauf F. MDCTA periferních žil. 35. Český radiologický kongres, Český Krumlov, 12 – 14.10. 2006.
- 7.** Ohlídálová K, Mírka H, Novák M, Ferda J, Kreuzberg B. MDCT venografie povodí horní duté žíly. 35. Český radiologický kongres, Český Krumlov, 12 – 14.10. 2006.
- 8.** Ohlídálová K., Mírka H., Klečka J., Šimánek V. Radiofrekvenční ablace plicních nádorů. Plzeňský lednový den, , Plzeň, 25.1.2007

- 9.** Mírka H., Ohlídálová K., Ferda J., Vokurka S., Lysák D., Fakan F.: kazuistika – Méně obvyklé „břišní onemocnění“ – extramedullární hematopoeza. .3 – 4. 9. 2004, Valtice, III. Valtické kurzy vína
- 10.** Mírka H., Ohlídálová K., Vondráková R., Ferda J., Třeška V., Skalický T., Sutnar A. Peroperační ultrasonografie jater – pětileté zkušenosti. 20.1.2005 Plzeňský lednový den
- 11.** Ferda J., Hora M., Ohlídálová K., Mírka H. Dvoufázová MDCTA renálního karcinomu před laparoskopickou nefrektomií. 20.1.2005 Plzeňský lednový den
- 12.** Ferda J., Mírka H., Ohlídálová K., Ferdová E. Celotělové MDCT – zobrazení komplikací generalizovaných nádorových onemocnění. 29. – 30. 4. 2005, Srní - symposium Současný vývoj indikací MDCT a MR vyšetření - soupeři nebo spojenci?
- 13.** Ferda J., Mírka H., Kastner J., Ohlídálová K. MDCT a MRI nádorových onemocnění ledvin. 29. – 30. 4. 2005, Srní - symposium Současný vývoj indikací MDCT a MR vyšetření - soupeři nebo spojenci?
- 14.** Mírka H., Ferda J., Ohlídálová K., Kastner J. MDCT a MRI nádorových onemocnění jater. 29. – 30. 4. 2005, Srní - symposium Současný vývoj indikací MDCT a MR vyšetření - soupeři nebo spojenci?

- 15.** Mírka H, Ohlídalová K, Ferda J. Detekce intrabronchiálních lézí pomocí virtuální bronchoskopie se submilimetrovou kolimací, srovnání s optickou bronchoskopií. Plzeňský lednový den 26.1.06
- 16.** Mírka H, Ferda J, Ohlídalová K. Virtuální kolonoskopie. Srní 28-29.4.06: Kam směřují MDCT, MRI a PET/CT?
- 17.** Ferda J, Ferdová E, Mírka H, Ohlídalová K, Záhlava J. MDCT a PET/CT nádorů jater. Srní 28-29.4.06: Kam směřují MDCT, MRI a PET/CT?
- 18.** Mírka H, Ferda J, Ohlídalová K. _Difúzní postižení jater, portální hypertenze. Slezina. CT kurz Pec pod Sněžkou 16. – 18.3. 2006
- 19.** Mírka H, Ohlídalová K, Ferda J, Ferdová E, Skalický T, Třeška V, Sutnar A. Význam MDCT v chirurgii jater. Torino 2006, Turín (Itálie) 21. – 24. 9. 2006.
- 20.** Mírka H, Ferda J, Ohlídalová K, Jindra P, Karas M, Svoboda T, Vokurka S. Příklad HRCT v diagnostice plicní formy reakce štěpu proti hostiteli u nemocných po alogenní transplantaci krvetvorných buněk. 35. Český radiologický kongres, Český Krumlov 12 – 14.10. 2006.
- 21.** Mírka H, Ferda J, Ohlídalová K, Kreuzberg B, Jindra P, Karas M, Lysák D, Mukenšabl P. Možnosti HRCT v diagnostice invazivní plicní aspergilózy u nemocných s hematologickými malignitami. 35. Český radiologický kongres, Český Krumlov, 12 – 14.10. 2006, Český Krumlov
- 22.** Mírka H., Kastner J., Ohlídalová K., Havránek P., Vokurka S., Karas M., Mukenšabl P., Veselá P. Aspergilóza mozku u nemocných se závažnými poruchami imunity. Plzeňský lednový den, Plzeň, 25.1.2007
- 23.** Baxa J, Ferda J, Ohlídalová K, Mírka H, Pešek J, Hájek T. Indikace k MDCT-angiografii koronárních bypassů - retrospektivní analýza 250 vyšetření. 35. Český radiologický kongres, Český Krumlov, 12 – 14.10. 2006.
- 24.** Mírka H., Ohlídalová K. Kastner J, Lysák J. Aspergilóza mozku u nemocných se závažnými poruchami imunity. Plzeňský lednový den, , Plzeň, 25.1.2007
- 25.** Mírka H, Ohlídalová K, Ferda J, Lysák D, Vokurka S, Svoboda T. HRCT nálezy u plicní kandidózy. 35. Český radiologický kongres, 12 – 14.10. 2006, Český Krumlov.
- 26.** Ferda J, Třeška V, Kreuzberg B, Mírka H, Hes O, Skalický T, Ohlídalová K, Ferdová E, Skála V. Posouzení stupně diferenciací hepatocelulárního karcinomu hodnocením metabolismu pomocí hepatospecifické MRI kontrastní látky EOB –

GdTPA (Primovist). 35. Český radiologický kongres, 12 – 14.10. 2006, Český Krumlov.

Další publikace:

1. Ohlídálová K, Mírka H, Ferda J, Ferdová E, Klečka J, Šimánek V. Radiofrakvenční ablace primárních a sekundárních plicních tumorů . Ces Radiol 2007; 61(2): 577–583
2. Šimánek V., Skalický T., Třeška V., Klečka J., Mírka H., Ohlídálová K. Závažnost poranění jater – kazuistiky. Úraz chir. 2004, 12, s. 17 - 22
3. Skalický T, Třeška V, Sunar A, Liška V, Mírka H, Ohlídálová K, Ferda J. Surgical treatment of benign liver tumors. Bratislava Medical Journal 10/2005 106(10): 330-332
4. Mírka H., Ohlídálová K., Ferda J., Brůha F., Kos S., Houdek J. Detekce intrabronchiálních lézí pomocí virtuální bronchoskopie se submilimetrovou kolimací, srovnání s flexibilníoptickou bronchoskopií. Ces Radiol 2006, vol. 60, č. 2, s. 67-72.
5. Ferda J., Ohlídálová K., Mírka H., Ferdová E., Kreuzberg B., Bosman R. Poranění střeva a mezenteria, zobrazení pomocí výpočetní tomografie. Ces. Radiol, 2006, vol. 60, s. 30-35.
6. Ferda J, Hora M, Hes O, Urge T, Reischig T, Mírka H, Ferdová E, Kreuzberg B, Ohlídálová K. Využití magnetické rezonance v zobrazení renálních karcinomů u nemorných s terminálním selháním ledvin. Ces Radiol., 2006, roč. 60, č.4, s 196-202.
7. Mírka H., Ferda J., Ohlídálová K., Vokurka S., Karas M., Jindra P., Lysák D., Mukenšabl P. Význam HRCT v diagnostice invazivní plicní aspergilózy u nemocných s hematologickými malignitami. Čes Radiol 2006; 60 (6), 412 – 418.
8. Mírka H., Ohlídálová K, Ferda J., Vokurka S., Schützová M., Mukenšabl P., Fakan F., Pužman P. Extramedulární hematopoeza s dominujícím postižením ledvin. Čes Radiol 2007; 61 (1): s. 32-36.
9. Ferda J, Kreuzberg B, Hes O, Hora M, Ferdová E, Baxa J, Mírka H, Ohlídálová K. Dvoufázová multidetektorová CT angiografie renálního karcinomu. Ces Radiol 2007; 61 (1):11 - 19.

10. Baxa J, Ferda J, Pešek J, Ohlídalová K, Mírka H, Rokyta R, Hájek T. Zobrazení koronárních bypassů pomocí multidetektorové CT-angiografie: retrospektivní analýza 250 vyšetření. Ces Radiol 2007; 61 (1): 97 – 104.

11. Ferda J, Hora M, Hes O, Reischig T, Kreuzberg B, Mirka H, Ferdova E, Ohlidalova K, Baxa J, Urge T. Computed tomography of renal cell carcinoma in patients with terminal renal impairment. Eur J Radiol. 2007 Feb 24

Postery:

1. Hora M, Klečka J, Ferda J, Ürge T, Mírka H, Ohlídalová K, Hes O: Role of biphasic CT or MR angiography before laparoscopic radical or partial nephrectomy for parenchymatous tumour, J Endourol, Aug 2005, 19, Suppl 1: A191, poster MP37-13, ISSN 0892-7790

2. Mírka H., Ohlídalová K., Ferda J., Lysák D., Vokurka S., Svoboda T. HRCT nálezy u plicní kandidózy 35. Český radiologický kongres, Český Krumlov 12 – 14.10. 2006.

3. Baxa J, Ferda J, Mírka H, Vondráková R, Kastner J, Ohlídalová K, Záhlava J, Kreuzberg B. Zkušenosti s perorální přípravou 2,5% roztokem manitolu při MDCT, MRI a PET/CT. 35. Český radiologický kongres, 12 – 14.10. 2006, Český Krumlov.

Spoluúčast na výzkumném záměru

Reg. č. MSM0021620819

Hlavní řešitel: Doc. MUDr. Martin Matějovič, PhD.

Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů