

Sklerostin a jeho význam v kontextu renální osteopatie

Cejka D, Jager-Lansky A, Kieweg H, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2011 May 25. [Epub ahead of print]

Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:877–882.

Jsou komentovány dvě práce ze stejného pracoviště, které se věnují možnému významu molekuly sklerostinu ve vztahu ke kostní tkáni hemodialyzovaných pacientů.

Cílem práce publikované v časopise *Nephrology Dialysis Transplantation* bylo určit vztah mezi sérovou koncentrací sklerostinu, sérovou koncentrací parathormonu, kostní densitou a kostní strukturou u hemodialyzovaných pacientů. Do studie bylo zařazeno 76 chronicky hemodialyzovaných pacientů. K posouzení kostní density bylo u všech provedeno DEXA vyšetření standardním způsobem. U 37 z nich bylo provedeno kvantitativní CT vysokým rozlišením (hrQCT) k posouzení kostní mikroarchitektury v oblasti tibie a radia. Byla vyšetřena i kontrolní skupina osob (téhož věku a pohlaví) s normální koncentrací kreatininu a parathormonu v séru.

Sklerostin v séru byl stanoven metodou ELISA. Dále byly stanoveny sérové koncentrace kalcia, fosforu, parathormonu, kostní izoenzym alkalické fosfatázy, osteokalcin (ukazatel aktivity osteoblastů), CTX (beta-CrossLaps – ukazatel aktivity osteoklastů) a 25-hydroxyvitamin D (elektro-chemiluminiscenci).

Koncentrace sklerostinu v séru byly třikrát vyšší u hemodialyzovaných pacientů ve srovnání se zdravými kontrolami. U hemodialyzovaných pacientů byla sérová koncentrace sklerostinu významně vyšší u mužů než u žen (1 532 pg/ml vs. 837 pg/ml; $p < 0,0001$). U zdravých kontrol tento rozdíl mezi muži a ženami nedosáhl statistické významnosti (449 vs. 368, uvedeny průměry hodnot v pg/ml).

Sérové koncentrace sklerostinu nebyly závislé na věku ani tělesné hmotnosti (resp. BMI). Mezi sklerostinem a parathormonem byla zjištěna inverzní korelace ($r = -0,28$; $p < 0,05$), naopak sklerostin pozitivně koreloval s 25-hydroxyvitaminem D a sérovou koncentrací kalcia (oba $p < 0,05$). Mnohorozměrná analýza zahrnující parathormon, kalcium, 25-hydroxyvitamin D a pohlaví jako nezávislé proměnné a sklerostin jako závislou proměnnou zjistila asociaci sklerostinu pouze s parathormonem (inverzně) a s pohlavím (signifikantně vyšší koncentrace u mužů).

Sérové koncentrace sklerostinu měly významný vztah k výsledkům zjištěným zobrazovacími metodami. Vyšší koncentrace sklerostinu ukázaly na vyšší kostní densitu v oblasti páteře, krčku femuru i předloktí. Sklerostin vysoce signifikantně koreloval i se všemi ukazateli kostní mikroarchitektury při CT vyšetření a vyšší koncentrace sklerostinu znamenaly příznivější strukturu kosti. Nález vyšší kostní density a vyššího objemu kosti při vyšších koncentracích sklerostinu považují autoři za překvapivý.

Ve druhé práci byla provedena kostní biopsie s vyšetřením statických a dynamických histomorfometrických parametrů po dvojitém značení tetracyklinem podle standardní nomenklatury a podle TMV klasifikace renální osteopatie jako součásti minerálové a kostní nemoci při chronickém onemocnění ledvin (MBD-CKD). Klasifikace TMV zahrnuje kostní obrat (turnover), mineralizaci a objem (volume) kosti. Soubor této průřezové studie představuje 60 klinicky stabilních hemodialyzovaných pacientů (věk 61 let, 50 % mužů, délka dialyzačního léčení v průměru 75 měsíců). Souběžně s kostní histomorfometrií byla pacientům odebrána krev pro stanovení koncentrace sklerostinu v séru (metoda ELISA), kalcia, fosforu a parathormonu. Podmínkou pro zařazení byla buď pravidelná léčba vitaminem D nejméně po dobu šesti měsíců, nebo přístup bez léčby vitaminem D (60 % pacientů vitaminem D léčeno nebylo). Preskripcí kalcimimetik představovala vyřazovací kritérium, stejně jako předchozí parathyreoidektomie.

Průměrné hodnoty sklerostinu byly 2 055 pg/ml (SD = 1 239), průměrné koncentrace parathormonu 287 (342) pg/ml. Mezi koncentracemi sklerostinu a parathormonu byla zjištěna významná inverzní korelace ($r = -0,34$; $p < 0,01$).

Sklerostin v séru vykazoval výrazné souvislosti s histomorfometrickými nálezy, zejména s kostním obratem (vyšší koncentrace sklerostinu byly spojeny s nižším kostním obratem), dále například i s počtem osteoblastů. Sklerostin zůstal prediktorem kostního obratu i po zohlednění věku, pohlaví, délky dialyzačního léčení, přítomnosti diabetes mellitus a užívání vitaminu D. Pro vysoký kostní obrat měly sérové koncentrace sklerostinu významně vyšší výpovědní hodnotu než koncentrace parathormonu. Na podkladě tohoto zjištění autoři uzavírají, že stanovení sklerostinu by mohlo přispět k určení typu renální osteopatie.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Obě práce sledují sérové koncentrace sklerostinu u hemodialyzovaných pacientů a jejich vztah ke kostní tkáni. V jedné ze studií je analyzována kostní densitometrie a mikroarchitektura, ve druhé kostní histomorfometrie.

Sklerostin (protein o molekulové hmotnosti 22 kDa, produkt genu SOST) je tvořen v osteoblastech a je cirkulujícím inhibítorem kostní tvorby, resp. funkce a viability osteoblastů. Na molekulární úrovni jde o solubilní inhibitor wnt/ β -katenin signalizace. Tato signalizace (signální dráha) má mimo jiné zásadní význam v kostní biologii. Zatímco u pacientů s renálním selháním je tato molekula prakticky neprozkoumaná, v experimentálních modelech osteoporózy byl prokázán anti-osteoporotický účinek protilátek, které sklerostin neutralizují a u postmenopauzálních žen probíhají klinické zkoušky této nové léčebné možnosti.

Produkce sklerostinu má úzký vztah k parathormonu. V experimentálním zvířecím modelu byla podáním exogenního parathormonu dosažena down-regulace genu SOST. U primární hyperparathyreózy jsou skutečně koncentrace sklerostinu nefyziologicky nízké a inverzně korelují s koncentrací parathormonu (Mirza, 2010; van Lierop, 2010).

Obě práce dokumentují signifikantně vyšší koncentrace sklerostinu u hemodialyzovaných pacientů ve srovnání se zdravými osobami (až trojnásobně; přitom u hemodialyzovaných mužů jsou koncentrace vyšší než u dialyzovaných žen, stejně jako u zdravých osob). Příčina vysokých koncentrací sklerostinu u hemodialyzovaných pacientů zůstává neznámá. Může jít o kombinaci absence vylučování či degradace a/nebo zvýšené tvorby sklerostinu. Ke zvažovaným příčinám zvýšené tvorby lze např. přiřadit nízkou fyzickou aktivitu, která je prokazatelným stimulem pro produkci sklerostinu (je známo, že pohybová aktivita je u hemodialyzovaných pacientů obecně nízká). Data o metabolismu sklerostinu zcela chybí.

Obě práce potvrzují inverzní vztah mezi koncentrací parathormonu a sklerostinu, což znamená, že biologický vztah mezi oběma regulátory kostního metabolismu je u hemodialyzovaných pacientů zachován a odpovídá vztahu u zdravých osob. Na druhou stranu je však patrna silná odlišnost mezi sekundární a primární hyperparathyreózou, neboť při primární hyperparathyreóze je koncentrace sklerostinu výrazně snížena.

Koncentrace sklerostinu vykazovaly vztah k nálezům zobrazovacích metod. O kostní struktuře se běžně dozvídáme jen málo konkrétních informací (DEXA má při selhání ledvin omezenou výpovědní hodnotu a kvantitativní CT vyšetření není určeno pro denní praxi). Právě proto si autoři položili otázku, zda znalost sérové koncentrace sklerostinu může přispět k určení typu kostní nemoci (zvýšený či nízký kostní obrat, kvalita kosti a její mikroarchitektura).

Literatura

Mirza FS, Padhi ID, Raisz S, et al. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol metab* 2010;95:1991–1997.

Van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, et al. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J endocrinol* 2010;163:833–837.