

КОСТНИ ПРОТЕИНИ И МЕКОТЪКАННИ КАЛЦИФИКАТИ ПРИ БОЛНИ С ХРОНИЧНИ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Д. Йонова¹, Е. Възелов¹, И. Попов², И. Трендафилов¹, В. Папазов¹,
М. Георгиев¹, М. Лубих¹, И. Георгиева¹ и Р. Бонева³

¹Клиничен център по диализа, МФ, МУ – София

²Първа вътрешна клиника, УМБАЛ – Стара Загора

³Клиника по нефрология и диализа, УМБАЛ „Д-р Георги Странски” – Плевен

BONE PROTEINS AND SOFT TISSUE CALCIFICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

D. Yonova¹, E. Vazelov¹, I. Popov², I. Trendafilov¹, V. Papazov¹,
M. Georgiev¹, M. Lubih¹, I. Georgieva¹ and R. Boneva³

¹Dialysis Center, Medical University – Sofia

²First Internal Clinic, UMHAT – Stara Zagora

³Nephrology and Dialysis Clinic, UMHAT “Dr. Georgi Stranski” – Pleven

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>В последните десетилетия са публикувани редица проучвания върху механизма на мекотъканните калциеви отлагания при болни с хронични бъбречни заболявания (ХБЗ). Те дават основания да се счита, че една от главните причини за значително по-високата обща и сърдечно-съдова заболяемост и смъртност при този контингент болни в сравнение с общата популация е нарушеният минерален метаболизъм и свързаното с него патологично калцифициране на сърдечно-съдовите структури при ХБЗ. По-старите схващания, че отлагането на калцификатите е механично, са опровергвани с разкриването на механизми на активни процеси на калцификация, които играят основна роля при този тип увреждания.</p> <p>хронични бъбречни заболявания, сърдечно-съдови калцификати, нарушен минерален метаболизъм, костни протеини, костен морфогенен протеин-7, костен GLA-протеин, фетуин-А</p> <p>Доц. д-р Д. Йонова, Клиника по диализа, УМБАЛ “Александровска”, ул. “Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София, тел. 02 9230889, 02 9230515, 02 9230463, e-mail: dr_ionova@email.com</p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>In the last decades a number of publications appeared about the mechanism of soft tissue calcification in patients with chronic kidney disease (CKD). They proved that one of the main factors for the rather higher total and cardiovascular morbidity and mortality in these patients are the disturbed mineral metabolism and the related to it pathological cardiovascular calcification. The traditional knowledge of the simple mechanical deposition of calcium in soft tissues was changed with the discovery of active mechanisms mediating calcification, which seem to play a crucial role in this pathology.</p> <p>chronic kidney disease, cardiovascular calcification, disturbed mineral metabolism, bone proteins, bone morphogenetic protein-7, bone GLA-protein, fetuin-A</p> <p>Assoc. Prof. D. Yonova, M. D., Dialysis Center, UMHAT “Aleksandrovskia”, 1 “G. Sofiyski” St., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 9230889; +359 2 9230515; +359 2 9230463; e-mail: dr_ionova@email.com</p>

ВЪВЕДЕНИЕ

Мекотъканныте калцификати са много често срещано явление при болните с хронични бъбречни заболявания [1, 2]. Особено опасни сред тях са сърдечно-съдовите калциеви отлагания – т.нар. медиокалциноза. Тя е сред основните причини за неколккратно повишената обща и сърдечно-съдова заболяемост и смъртност сред този контингент пациенти [2, 3]. Сърдечно-съдовите калцификати при болните с хронични бъбречни заболявания са обусловени от множество фактори (хронично възпаление, уремията, интоксикация, хипертония, анемия, оксидативен стрес, продължителност на диализното лечение при тези с терминален стадий на хронични бъбречни заболявания), но нарушеният минерален метаболизъм има критична роля [1, 4]. По-старите схващания, че отлагането на сърдечно-съдови калцификати при ХБЗ е механично, са опровергани с разкриването на механизми на активни процеси на калцификация, с промяна *in situ* фенотипа на миоцитите и превръщането им в остеоцити, които играят основна роля при този тип увреждания. Процесът е подобен на костообразуване [5, 6].

СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ КАЛЦИФИКАТИ ПРИ ХБЗ

При пациентите с ХБЗ освен традиционни рискови фактори за отлагане на сърдечно-съдови калцификати – възраст, пол, фамилен обремененост, тютюнопушене, затлъстяване, хипертония, диабет, дислипидемия, другият вид са уремично-свързани – хроничното възпаление (крайните продукти на напредналото гликозилиране, оксидативният стрес и азотният оксид, асиметричният диметиларгинин, хомоцистеинът), уремията, интоксикация, анемията, продължителността на диализното лечение при терминален стадий на ХБЗ, хиперфосфатемията, ниските нива на калцитриол, вторичния хиперпаратиреоидизъм. Едно сравнително скорошно проучване при деца и млади хора на хемодиализа показва корелация между калцификатите на коронарните артерии и продължителността на диализата, серумния фосфат, калциево-фосфорното произведение и дневния прием на калций [7, 8, 9, 10]. В патогенетичния механизъм на калцифицирането при ХБЗ вече са включени както пасивни, така и активни процеси, последните – свързани с гени, определящи остеобластното превръщане на гладкомускулните артериални клетки. Тук добре е проучена директната роля на хиперфосфатемията върху остеобласт-специфичния ген *Cbfa-1*, който регулира експресията на няколко костни морфогенни протеина (КМПс) [11]. Експресията на КМПс се индуцира от уремичния серум независимо от фосфатната кон-

центрация [9]. В редица проучвания са установени повишени експресии на *Cbfa-1* и остеопонтин на медията и интимата на артериалните съдове при уремици [11, 12].

КОСТЕН МОРФОГЕНЕН ПРОТЕИН-7

Един сравнително нов играч – костният матриксен протеин-7 (КМП-7) беше доказан като фактор в съдовата калцификация и патогенезата на бъбречната костна болест [12, 13, 14]. КМП-с са членове на суперфамилията на трансформиращите растежни фактори-бета (цитокени) и се състоят от над 15 морфогена, участващи в някои вътреклетъчни сигнали [13]. КМП-7 е много важен за развитието на бърещите, очите и костните структури. Неговият дефицит предизвиква поява на поголям от нормалния брой пръсти и ребра и нарушаване на остеобластната диференциация и костната минерализация. При хората в зряла възраст костният морфогенен протеин-7 влияе на остеобластните функции – една хормоноподобна роля на морфогена. Неговата експресия бързо намалява в хода на хроничната бъбречна недостатъчност [12, 13].

Дефицитът на КМП-7 има съществена роля в патогенезата на ХБЗ, но е важен и за патогенезата на съдовите калцификати. Костният морфогенен протеин-7 поддържа диференциацията на гладкомускулните клетки на кръвоносните съдове и предпазва трансформацията им в костни клетки – остеоласти [12]. При нарушения минерален метаболизъм и свързаната с него бъбречна костна болест, в хода на ХБЗ, той повлиява морфологията и броя на остеоластите, елиминира перитрабекулната фиброза, понижава костната резорбция и увеличава костното формиране при вторичен хиперпаратиреоидизъм. Костният матриксен протеин-7 възстановява и нормалните нива на образуване на костни структури при адинамичната (нискообменна) костна болест. Той се оказва много по-подходящ за лечение на този вид бъбречна костна болест в сравнение с паратиреоидния хормон, който увеличава не само формирането, но и резорбцията на костите. Така КМП-7 подобрява усвояването на фосфатите и калция в скелета от храната, подобрявайки йонния метаболизъм при ХБЗ.

ЧОВЕШКИ ФЕТУИН-А (АЛФА2-ХЕРЕМАН-ШМИД ГЛИКОПРОТЕИН)

Фетуин-А е друг важен инхибитор на екстраклетните калцификати [15, 16]. Серумното му ниво силно намалява във фазата на клетъчния имунитет при процесите на остро възпале-

ние. *In vitro* фетуин-А потиска образуването и преципитирането на калциево-фосфорни комплекси, без да влияе върху вече образуваните костни минерали (хидроксиапатит, хидроксикалциев фосфат). Той антагонизира антипролиферативните действия на трансформация растежен фактор бета-1 и блокира остеогенезата и калцифицирането на костномозъчни клетки при дексаметазон-третираните плъхове [17]. Мишки с дефицит на фетуин-А образуват интензивни калцификати в миокарда, бъбреците, белите дробове, езика и кожата [16, 17]. Пациенти на хемодиализа с понижени нива на фетуин-А имат повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност, което е свързано с намаления му ефект върху предпазването от мекотъканни калцификати [15, 16]. Значително по-ниски от нормалните нива на фетуин-А са намерени както при уремия, така и при възпалителни реакции, което е свързано с патологични мекотъканни калцификати [15, 16, 17].

МАТРИКСЕН GLA ПРОТЕИН (МГП)

МГП е член на витамин К-зависимата протеинна фамилия с уникални структурни и физически свойства [18, 19]. Експериментална постановка с мишки с дефицит на МГП през първите 2 месеца след раждането им доказва развитие на дифузни артериални калцификати, остеопороза и патологични фрактури [18]. МГП – един екстрацелуларен матриксен протеин – играе съществена роля в превенцията на съдовите калцификати и на остеопорозата поради високия си афинитет към калция и фосфатите [19, 20]. Свързването между МГП и КМП-2 предизвиква потискане на минерализацията. По-нови проучвания на тъканни култури от съдови гладкомускулни клетки демонстрират, че те могат да „поглъщат“ и да секретират фетуин-А. Това е допълнителен механизъм срещу патологичните съдови калцификати [20].

Изследванията относно наличието на МГП са установили, че той не се намира в нормални кръвоносни съдове, докато експресията му е увеличена в области с атеросклеротични калцификати, уремийна медиокалциноза и калцифилаксия [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Много от факторите, участващи в мекотъканното калцифициране, вече са изолирани и са доказани техните въздействия. Едни от най-важните сред тях са инхибиторните протеини, които значително намаляват при патологична


калцификация. Механизмите на съдова калцификация се свързват с фенотипна трансформация на гладкомускулните клетки в стените им в клетки, подобни на остеобласти, които произвеждат костно вещество *in situ*. При болни с хронични бъбречни заболявания освен общи причини от сорта на нарушен липиден метаболизъм, диабет, хипертония, особена роля играят нарушеният минерален и костен метаболизъм, ятрогенното калциево и калцитриол-натоварване, вторичният хиперпаратиреоидизъм. Затова профилактиката и лечението на мекотъканните и в частност съдовите калцификати изисква многостранно въздействие върху всички известни фактори на калцификацията, в това число – модулиране продукцията и активността на КМП-7, фетуин-А и КГП като по-нови допълващи терапевтични средства [1, 2, 3, 14, 15, 19].

Библиография

1. Brancaccio, D. et M. Cozzolino The mechanism of calcium deposits in soft tissues. – In: Cardiovascular Disorders in Hemodialysis. R. C. Brendolan, N. W. Levin. (Eds.). Basel, Karger. – Contrib. Nephrol. **149**, 2005, 279-286.
2. London, G. M. Cardiovascular calcifications in uremic patients: Clinical impact on cardiovascular function. – J. Am. Soc. Nephrol., **14**, 2003, S305-S309.
3. Cozzolino, M., A. S. Dusso et E. Slatopolsky. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. – J. Am. Soc. Nephrol., **12**, 2001, 2511-2516.
4. Ganesh, S. K. et al. Association of elevated serum PO(4), Ca_PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. – J. Am. Soc. Nephrol., **12**, 2001, 2131-2138.
5. Cozzolino, M. et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. – Kidney Int., **68**, 2005, 1233-1242.
6. Goodman, W. G. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. – N. Engl. J. Med., **342**, 2000, 1478-1483.
7. Cozzolino, M. et al. The effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on kidney calcification in uremic rats. – J. Am. Soc. Nephrol., **13**, 2002, 2299-2308.
8. Cozzolino, M. et al. Sevelamer hydrochloride attenuates kidney and cardiovascular calcifications in long-term experimental uremia. – Kidney Int., **64**, 2003, 1653-1661.
9. Chertow, G. M., S. K. Burke, P. Raggi, Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. – Kidney Int., **62**, 2002, 245-252.
10. Jono, S. et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. – Circ. Res., **87**, 2000, E10-E17.
11. Moore, S. M. et al. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. – Kidney Int., **63**, 2003, 1003-1011.
12. Lund, R. J., M. R. Davies et K. Hruska. Bone morphogenetic protein-7: An anti-fibrotic morphogenetic protein with therapeutic importance in renal disease. – Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., **11**, 2002, 31-36.
13. Davies, M. R., R. J. Lund et K. A. Hruska. BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. – J. Am. Soc. Nephrol., **14**, 2003, 1559-1567.

14. Wang, S. et al. Bone morphogenic protein-7 (BMP-7), a novel therapy for diabetic nephropathy. – *Kidney Int.*, **63**, 2003, 2037-2049.
15. Schafer, C. et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. – *J. Clin. Invest.*, **112**, 2003, 357-366.
16. Ketteler, M. et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. – *Lancet*, **361**, 2003, 827-833.
17. Price, P. A. et al. Serum levels of the fetuin mineral complex correlate with artery calcification in the rat. – *J. Biol. Chem.*, **279**, 2004, 1594-1600.
18. Luo, G. et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. – *Nature*, **386**, 1997, 78-81.
19. Shearer, M. J. Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. – *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, **3**, 2009, 433-438.
20. Wajih, N. et al. Processing and transport of matrix Gla protein (MGP) and bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in cultured human vascular smooth muscle cells: Evidence for an uptake mechanism for serum fetuin. – *J. Biol. Chem.*, **96**, 2004, 345-379.
21. Canfield, A. E. et al. The involvement of matrix glycoproteins in vascular calcification and fibrosis: An immunohistochemical study. – *J. Pathol.*, **196**, 2002, 228-234.
22. Jono, S. et al. Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography. – *Thromb. Haemost.*, **91**, 2010, 790-794.

Постъпил за печат на 21 май 2013 г.



ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА
Отдел Научна медицинска информация

ПРЕДЛАГА

СТИЛОВА РЕДАКЦИЯ

КОРЕКЦИЯ

И ФОРМАТИРАНЕ

НА МЕДИЦИНСКИ ТЕКСТОВЕ

ХУДОЖЕСТВЕНО И ТЕХНИЧЕСКО ОФОРМЛЕНИЕ

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" № 1
тел./факс 952 23 93