

Diagnostika a liečba kostnej choroby u pacientov s chronickým ochorením obličiek – osteoporóza alebo renálna osteodystrofia?

V. SPUSTOVÁ

Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

SÚHRN

Spustová V.: **Diagnostika a liečba kostnej choroby u pacientov s chronickým ochorením obličiek – osteoporóza alebo renálna osteodystrofia?**

Poruchy minerálneho a kostného metabolizmu sa vyvíjajú už vo včasných štádiách chronického ochorenia obličiek (CKD – Chronic Kidney Disease) a progredujú s poklesom renálnych funkcií. Kostná choroba môže viesť ku fraktúram, bolestiam kostí a deformitám kostí u rastúcich detí. Fraktúry sa vyskytujú asi u 47 %, častejšie u starších pacientov, žien, diabetikov, u pacientov užívajúcich glukokortikoidy a dlhodobo dialyzovaných pacientov. U pacientov s pokročilejším CKD (stupeň 3–5D) sa kostná choroba manifestuje ako renálna osteodystrofia, ktorú je možné exaktne charakterizovať len kostnou biopsiou. Starší pacienti s postmenopauzálnou/senilnou osteoporózou majú často tiež CKD (stupeň 1, 2 alebo včasné štádium stupeň 3). Osteoporóza aj renálna osteodystrofia môžu viesť k zvýšeniu fragility kostí a fraktúram, ale majú rôzny patofyziologický vývoj. Z toho vyplývajú aj rozdielnosti v diagnostike a liečbe.

Kľúčové slová: chronické ochorenie obličiek, renálna osteodystrofia, osteoporóza

SUMMARY

Spustová V.: **Diagnosis and treatment of bone disease in chronic kidney patients – osteoporosis or renal osteodystrophy?**

Abnormalities of mineral and bone metabolism develop already in the early stages of chronic kidney disease (CKD) and progress with decline of kidney function. Bone disease may result in fractures, bone pain and deformities in growing children. Fractures occur in 47 % more commonly in elderly patients, in women, in diabetic patients, in those using glucocorticoids and in those with a longer exposure to dialysis. In CKD patients with advanced decline of renal functions (stages 3–5D), bone disease is characterized as renal osteodystrophy which can only be exactly diagnosed by bone biopsy. Elderly patients with postmenopausal or age related osteoporosis usually have CKD (stages 1, 2 or early stage 3) as well. Both osteoporosis and renal osteodystrophy may result in fractures but the pathophysiology is different. Therefore, different diagnostic and therapeutic approach should be accepted.

Keywords: chronic kidney disease, renal osteodystrophy, osteoporosis

Osteologický bulletin 2011;16(1):8–10

Adresa: Prof. MUDr. Viera Spustová, DrSc., Slovenská zdravotnícka univerzita, Oddelenie klinickej a experimentálnej farmakoterapie, Limbová 12, 833 03 Bratislava 37, Slovenská republika, e-mail: viera.spustova@szu.sk

Došlo do redakcie: 14. 1. 2011

Prijato k tisku: 15. 4. 2011

Úvod

Poruchy minerálneho a kostného metabolizmu sa vyvíjajú už vo včasných štádiách chronického ochorenia obličiek a progredujú s poklesom renálnych funkcií. Patogenéza je multifaktoriálna, zahŕňa hypokalcémiu, retenciu fosfátov, zníženú syntézu 1,25(OH)₂ vitamínu D (kalcitriol) a rezistenciu skeletu na kalcemický účinok parathormónu (PTH). Hypokalcémia, hyperfosfatémia a nízka koncentrácia kalcitriolu stimulujú syntézu a sekréciu parathormónu (PTH) v závislosti od poklesu renálnych funkcií. Sekundárna hyperparatyreóza (sHPT) je príčinou rozvoja závažných klinických komplikácií. Najdlhšie poznanou komplikáciou je renálna osteodystrofia, ktorá je prítomná u pacientov s chronickým ochorením obličiek už pred začiatkom dialyzačnej liečby. Ďalším závažným dôsledkom sHPT sú extraskeletálne kalcifikácie prítomné u približne 50 % pacientov pred začiatkom dialyzačnej liečby. Vaskulárne kalcifikácie zvyšujú riziko a závažnosť kardiovasku-

lárných ochorení a významne sa podieľajú na kardiovaskulárnej morbidite a mortalite týchto pacientov.

Vzhľadom na komplexnosť zmien, ktoré sú vyvolané poruchou minerálneho a kostného metabolizmu, sa prehodnotil termín „renálna osteodystrofia“ na termín CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders), ktorý popisuje široký klinický syndróm, ktorý sa vyvíja ako systémové ochorenie charakterizované kardiovaskulárnym ochorením, fraktúrami a vysokou mortalitou pacientov. CKD-MBD sa manifestuje zoskupením metabolických abnormalít, ktoré predstavujú – a) abnormality metabolizmu vápnika, fosforu, PTH, a/alebo vitamínu D, b) abnormality kostného obratu, mineralizácie, objemu, rastu a sily kosti, c) cieвне kalcifikácie alebo kalcifikácie mäkkých tkanív [1].

Klinický manažment CKD-MBD je zložitý, čo je dané komplexnosťou poruchy a jej progresiou v priebehu ochorenia. Takéto komplexné poruchy si vyžadujú často medziná-

rodne akceptované odporúčania. Posledné KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) odporúčania boli publikované v roku 2009 [2].

Pri hodnotení pacienta s chronickým ochorením obličiek (CKD) sa vychádza zo štádia ochorenia hodnoteného na základe glomerulovej filtrácie (*tabuľka 1*) [3]. Poruchy minerálového metabolizmu začínajú už v štádiu 2, poruchy kostného metabolizmu sa manifestujú najčastejšie v štádiu 3 a viac.

Diagnostika

Podľa WHO klasifikácie sa osteoporóza diagnostikuje meraním denzity kosti. Toto však nie je dostatočné na hodnotenie kostných zmien u pacientov s pokročilejším štádiom renálneho ochorenia. Osteoporóza aj kostná choroba u pacientov s CKD vedú k zvýšenej fragilitate kosti a fraktúram [4,5,6], ale tieto ochorenia majú rozdielnu patofyziológiu. Väčšina literárnych prameňov charakterizuje kostnú zložku CKD-MBD na základe kostného obratu. Kostná choroba s vysokým kostným obratom je vyvolaná sHPT, čo vedie k zvýšenej resorpcii kosti a v pokročilých štádiách k osteitis fibrosa cystica. Kostná choroba s nízkym kostným obratom je charakterizovaná osteomaláciou (deficit vitamínu D, v minulosti hliníkom vyvolaná osteomalácia) a adynamic-kou kostnou chorobou, ktorej etiológia nie je dostatočne objasnená. Často sa vyskytujú zmiešané formy kostných zmien so znakmi vysokého kostného obratu a mineralizačnými defektmi. Spektrum kostných zmien sa mení podľa štádia CKD a spôsobu liečby [2].

Väčšina pacientov s postmenopauzálnou alebo senilnou osteoporózou má tiež včasné štádiá CKD [7]. Prekrývanie osteoporózy a CKD je zapríčinené hlavne tým, že strata kostnej denzity aj pokles renálnych funkcií súvisia predovšetkým s vekom. Kostné zmeny u pacientov s CKD v štádiách 1, 2 a v skorom štádiu 3 môžeme hodnotiť ako u bežnej populácie, teda na základe merania BMD a pomenovať ich ako osteopénia alebo osteoporóza. KDIGO odporúčania na diagnostiku a liečbu CKD-MBD sa týkajú hlavne štádií CKD 3–5D [2].

U pacientov s CKD stupeň 3–5D s verifikovaným CKD-MBD meranie BMD môže byť len pomocným vyšetrením, lebo neodráža riziko fraktúr ako u bežnej populácie a tiež neodráža typ renálnej osteodystrofie. Z neinvazívnych metód hodnotenia kostného obratu sa u týchto pacientov odporúča meranie intaktného PTH (iPTH) a kostného izoenzymu ALP alebo celkovej ALP. Žiaľ, výpovedná hodnota iPTH vo vzťahu ku kostným zmenám je obmedzená. Pacienti môžu mať normálny, alebo znížený kostný obrat aj pri vysokej koncentrácii iPTH. V klinickej praxi je potrebné skôr sledovať trendy zmien iPTH, než individuálne hodnoty iPTH v súčinnosti s aktivitou ALP. Hodnotenie kostných markerov vo vyšších štádiách CKD je otázne pre možnosť ich hromadenia v krvi, v dôsledku nedostatočnej renálnej eliminácie. Dodnes nebol nájdený žiadny hodnoverný biomarker histopatologických kostných zmien u pacientov vo vyšších štádiách CKD, preto zlatým štandardom stále zostáva kostná biopsia. Odporúča sa vykonať u pacientov s CKD stupeň 3–5D pri nevysvetliteľných fraktúrach, perzistentnej bolesti kostí, nevysvetliteľnej hyperkalciémii, novej hliníkovej toxicite, alebo pred zahájením liečby bisfosfonátmi.

Liečba

Primárna osteoporóza sa vyvíja ako dôsledok starnutia a približne 85 % starších žien s postmenopauzálnou osteoporózou má CKD [7]. Ide predovšetkým o CKD stupeň 1 a 2. U týchto pacientov s osteoporózou a/alebo vysokým rizikom vzniku fraktúr podľa WHO kritérií sa odporúča liečba ako u bežnej populácie.

Je otázne, či môžeme použiť termín „osteoporóza“ aj u pacientov s CKD stupeň 3–5D s biochemickými známkami CKD-MBD a nízkou BMD a/alebo rizikom vzniku fraktúr. Stále to je otázka odborných diskusií. Ako renálne ochorenie progreduje, menia sa aj kostné zmeny z primárnej osteoporózy na renálnu osteodystrofiu. Progresia ochorenia je variabilná a predpokladá sa, že tieto zmeny začínajú v druhej polovici štádia 3, t.j. pri glomerulovej filtrácii menej ako 0,75 ml/s, kedy sa začínajú prejavovať biochemické známky CKD-MBD. Výsledky klinických štúdií zameraných na prevenciu fraktúr u pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je možné generalizovať na CKD pacientov. Dostupné sú len *post hoc* analýzy veľkých randomizovaných klinických štúdií s bisfosfonátmi, teriparatidom a raloxifénom, ktoré zahŕňujú hlavne pacientky s CKD v štádiu 3. Pre pacientov s CKD v štádiu 4–5D však nie sú dostupné žiadne klinické údaje o dlhodobej účinnosti a bezpečnosti uvedenej liečby. Štandardný terapeutický prístup je u týchto pacientov zameraný na úpravu poruchy minerálového a kostného metabolizmu a pozostáva z ovplyvnenia všetkých hlavných patogenetických faktorov vyvolávajúcich sHP (hypokalciémia, retencia fosfátov, nedostatok natívneho vitamínu D a nízka koncentrácia kalcitriolu). Manažment liečby závisí nielen od bilancie minerálov a koncentrácie iPTH, ale aj od prítomnosti vaskulárnych kalcifikácií, celkového klinického stavu pacienta (kardiovaskulárne ochorenia, diabetes, nutricia, inflamácia, atď.) a je mimo rámec tohto prehľadu.

Skúsenosti s vybranými skupinami antiporotík u pacientov s CKD možno zhrnúť nasledovne:

Bisfosfonáty efektívne znižujú fraktúry kostí u pacientov s osteoporózou. Je však potrebné poukázať na niekoľko významných skutočností vo vzťahu k CKD. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa približne polovica viaže v kosti a druhá polovica podanej látky sa v priebehu niekoľkých hodín vylúči obličkami. Takže väčšina tkanív má minimálnu expozíciu k lieku. Nie sú štúdie zamerané na efektívnosť liečby bisfosfonátmi u pacientov s CKD. Určité informácie prinášajú *post hoc* analýzy klinických štúdií u pacientov s osteoporózou [8,9]. Napriek vylúčeniu pacientov s ochorením obličiek, *post hoc* analýzy ukázali, že časť žien mala vekom zníženú funkciu obličiek CKD stupeň 3 až 4 bez známok CKD-MBD, teda PTH a ALP boli v norme. U týchto pacientok sa zistilo podobné zlepšenie BMD a zníženie relatívneho rizika fraktúr ako u pacientok s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s CKD 4–5D sa v malej štúdií zistilo, že by mohli vyvolávať adynamickú kostnú chorobu. Zatiaľ nie je k dispozícii jednoznačný doklad o škodlivosti bisfosfonátov v štádiu 4–5D. Predpokladá sa, že by mohli mať priaznivý účinok u pacientov s nízkou BMD a vysokým kostným obratom pri dobre kontrolovanom PTH a mineráloch.

Tabuľka 1
Definícia chronického ochorenia obličiek podľa K/DOQI [3]

Štádium	Popis	GF/ml/s/1,73 m ²
1	Obličkové poškodenie s normálnou alebo zvýšenou GF	≥ 1,5
2	Obličkové poškodenie s mierne zníženou GF	1,0–1,49
3	Stredné zníženie GF	0,5–0,99
4	Závažné zníženie GF	0,25–0,49
5 (5D)	Zlyhanie obličiek	< 0,25 (resp. dialýza)

GF = glomerulová filtrácia

Chronické ochorenie obličiek (CKD) sa definuje podľa odporúčaní K/DOQI ako poškodenie obličiek trvajúce viac ako 3 mesiace so štrukturálnymi zmenami alebo funkčnými zmenami s/alebo bez poklesu GF a manifestuje sa patologickými abnormalitami alebo markermi poškodenia obličiek (krvné a močové analýzy, zobrazovacie metódy). V prípade, že je funkcia obličiek menej ako 1 ml/s, môže byť stanovená diagnóza CKD aj bez dokladov o poškodení obličiek.

Teriparatid – ľudský rekombinantný PTH má na rozdiel od všetkých ostatných antiporotík anabolický účinok. Podobne ako u bisfosfonátov, *post hoc* analýzou veľkej klinickej štúdie (Fracture Prevention Trial) [10] sa ukázala efektívnosť liečby u pacientov s CKD 2–3 s normálnou koncentráciou PTH. Žiadne údaje nie sú k dispozícii u pacientov s CKD 3 s biochemickými abnormalitami a u štádia 4–5. Teoreticky sa predpokladá, že by sa mohla exacerbovať hyperparatyreóza a anabolický účinok nevyváži katabolický účinok. Navyše pri skeletálnej rezistencii sa intermitentný účinok nemusí prejaviť vôbec.

Raloxifén – podobne ako s bisfosfonátmi, aj s raloxifénom je dostupná len jedna *post hoc* analýza klinickej štúdie u postmenopauzálnych žien [11]. Do štúdie boli zaradené postmenopauzálne ženy s kreatinínom menej ako 225 μmol/l a normálnou koncentráciou PTH. Dodatočne sa kalkulovala glomerulová filtrácia. Raloxifén bol efektívny vo zvyšovaní BMD a znižovaní fraktúr stavcov porovnateľne u postmenopauzálnych žien s normálnou funkciou obličiek aj s CKD bez známk MBD. Z fyziologického pohľadu sa očakáva, že raloxifén môže byť vhodný aj u postmenopauzálnych žien s CKD-MBD a zníženie rizika karcinómu prsníka je len ďalší benefit. Raloxifén však zvyšuje riziko tromboembolizmu. Preto sú potrebné väčšie štúdie, aby sa zistilo riziko tromboembolizmu alebo trombózy vaskulárneho prístupu u postmenopauzálnych žien s CKD v štádiu 5D. Najvýznamnejšie je, že pacienti zaradení do MORE štúdie nemali CKD-MBD, a preto nie je možné extrapolovať efektívnosť liečby na pacientky s CKD3–5D s MBD, u ktorých môže byť kvalita kosti zmenená z iných príčin než deficitu estrogénov.

Do budúca sa odporúča pre všetky možnosti liečby vykonať randomizované, placebo kontrolované klinické štúdie u žien a mužov s CKD štádium 4–5D so zameraním na sérovú koncentráciu PTH, fosforu, vápnika, ALP, incidencie fraktúr a vaskulárnych kalcifikácií. Aspoň časť pacientov by mala mať vyšetrenú kostnú biopsiu.

Záver

U pacientov s CKD porucha minerálového metabolizmu vedie k rozvoju kostného ochorenia, ktoré je súčasťou kli-

nického syndrómu, ktorý sa vyvíja ako systémové ochorenie charakterizované kardiovaskulárnym ochorením, fraktúrami a vysokou mortalitou pacientov. Je potrebné si uvedomiť, že veľa pacientov s postmenopauzálnou alebo senilnou osteoporózou má tiež včasné štádiá CKD (štádium 1, 2 a skoré štádium 3) s prítomnými biochemickými abnormalitami charakterizujúcimi CKD-MBD. Dôsledkom patofyziologických a diagnostických odlišností medzi osteoporózou a CKD-MBD nízka hodnota kostnej denzity na základe vyšetrenia BMD definuje osteoporózu len u pacientov s CKD stupeň 1–3. U pacientov s vyššími štádiami CKD a s nízkou BMD môžeme definovať ochorenie len ako CKD-MBD s nízkou BMD.

Prednesené na 13. kongrese slovenských a českých osteológov v Bratislave 9. 9. 2010.

Literatúra

1. Moe SM, Drüeke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;76, Suppl 113:S1–S130.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI, clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39, Suppl 1:S1–S266. http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm
4. Alem AM, Sherrard DJ, Gillem DL et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396–399.
5. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115–1121.
6. Stehman-Breen CO, Sherrard D, Walker A et al. Racial differences in bone mineral density and bone loss among end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:941–946.
7. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh Jr PF et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 2003;14:570–576.
8. Miller PD, Roux C, Boonen S et al. Safety and efficacy of risendronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005;20:2105–2115.
9. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:503–508.
10. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–1441.
11. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1430–1438.