

Novinky v diagnostice a léčbě renální kostní choroby

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková¹, prof. MUDr. Sylvie Dusilová-Sulková, DrSc.^{1,2}

¹Klinika nefrologie, Transplantační centrum IKEM, Praha
²Klinika gerontologická a metabolická LF UK a FN Hradec Králové

Zhoršení renálních funkcí vede k poruše metabolismu kalcia, fosforu, nižší aktivitě calcitriolu, vzestupu parathormonu a FGF-23. Bez adekvátní léčby mohou tyto abnormality minerálového metabolismu a endokrinní regulace zapříčinit změny v kostní struktuře (renální kostní choroba) a vznik extraoseálních kalcifikací. Tato systémová porucha je označována jako „minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin“ (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD) a je dávana do souvislosti s vyšší morbiditou a mortalitou pacientů s chronickým renálním onemocněním.

Typ renální kostní choroby lze přesně určit jen na základě kostní biopsie, která poskytuje měření kostního obratu, mineralizace a objemu (TMV) (20). Toto vyšetření je však pro svůj invazivní charakter prováděno zřídka, a je proto u většiny pacientů nahrazeno vyšetřením biochemických markerů, klinickým a rentgenovým vyšetřením.

Cílem léčby renální kostní choroby je kontrola fosfatemie, kalcemie a ovlivnění sekundární hyperparatyreózy buď konzervativně (vazače fosfátů, calcitriol a analoga vitaminu D, kalcimimetika), nebo invazivně (paratyreoidektomie).

Klíčová slova: renální kostní choroba, sekundární hyperparatyreóza, vaskulární kalcifikace, chronické onemocnění ledvin.

Advances in the diagnosis and treatment of renal bone disease

The reduction of renal function leads to disturbed calcium, phosphorus metabolism, impaired action of calcitriol, increased parathyroid hormone, FGF 23. Unless appropriate treatment these abnormalities in mineral metabolism and endocrine regulation can cause changes in bone structure (renal bone disease) and development of extraosseous calcifications. This systemic disorder is defined as Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) and it is associated with increased morbidity and mortality of CKD patients.

The type of renal bone disease can be exactly diagnosed only by a bone biopsy providing measurement of bone turnover, mineralization and volume (TMV). However, this examination is performed for its invasive nature rarely. Hence, biochemical markers, clinical and X-ray investigation are used in evaluation of renal osteodystrophy instead of bone biopsy in most patients.

The aim of renal bone disease treatment is to control phosphatemia, calcemia and to influence secondary hyperparathyroidism either conservative (phosphate binders, calcitriol or vitamin D analogs, calcimimetics) or invasive (parathyroidectomy).

Key words: renal bone disease, secondary hyperparathyroidism, vascular calcifications, chronic kidney disease.

Interní Med. 2010; 12(2): 67–71

Úvod

Jedním z důsledků chronického renálního onemocnění jsou změny kalciofosfátového metabolismu, které vedou k poruchám endokrinní regulace a k poškození řady orgánových systémů. Heterogenní změny kostní morfologie doprovázející chronické selhání ledvinových funkcí jsou souhrnně označovány jako renální kostní choroba či renální osteodystrofie a pro pacienta představují zvýšené riziko fraktur, vznik kostních bolestí a v dětství poruchy růstu. V současnosti je na renální kostní nemoc pohlíženo jako na součást systémového metabolického onemocnění nazývaného „minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin“ (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder CKD-MBD), které zahrnuje (1):

1. abnormality v metabolismu kalcia, fosforu, parathormonu (PTH) a vitaminu D

2. abnormality v kostním obratu, mineralizaci, objemu, růstu a pevnosti kosti
3. vznik extraoseálních kalcifikací (vaskulární kalcifikace, kalcifikace měkkých tkání)

Rozvinuté formy CKD-MBD mají negativní vliv na morbiditu a mortalitu pacientů s renálním onemocněním. Např. studie DOPPS (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) prokázala vyšší kardiovaskulární mortalitu dialyzovaných pacientů ve vztahu k poruše kalciofosfátového metabolismu (2).

Patofyziologie

Významné zhoršení renálních funkcí při CKD 3–5D (tabulka 1) vede k neschopnosti ledvin vyložit adekvátní množství fosfátů do moči, poruše konverze vitaminu 25 (OH) D (kalcidiol) na účinnou formu 1,25 (OH)₂D₃ (calcitriol) v ledvinách a tím snížení intestinální absorpce kalcia. Kombinace

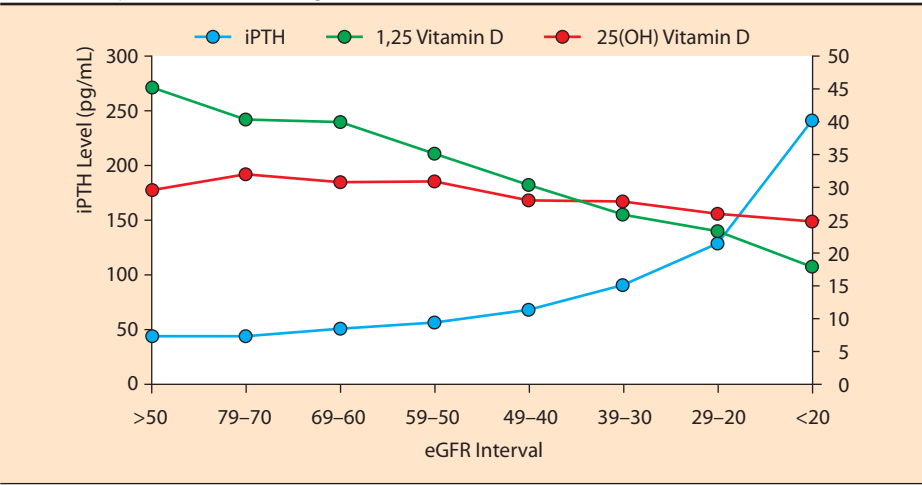
hypokalcemie, hyperfosfatemie a deficitu vitaminu D nastartuje kaskádu změn v tvorbě řady regulačních hormonů (parathormon, fibroblast growth factor-23, růstový hormon). Tyto mechanismy jsou do určité míry adaptivní a pomáhají znovu nastolit porušenou rovnováhu, není-li však včas zahájena adekvátní terapie, dochází k poškození skeletu, cév a měkkých tkání.

Tabulka 1. Chronické renální onemocnění dle klasifikace K/DOQI

Stadium	GF (ml/s/1,73 m ²)
CKD 1	≥ 1,5
CKD 2	1,0–1,49
CKD 3	0,5–0,99
CKD 4	0,25–0,49
CKD 5	< 0,25
CKD 5D	dialyzovaný pacient

Vysvětlivky: CKD – chronic kidney disease, GF – glomerulární filtrace

Obrázek 1. Sérové koncentrace 25 (OH) D, 1,25 (OH)₂ D₃ a iPTH v závislosti na renální funkci (Bakris, et al, 2005 – prezentováno na kongresu ASN)



Klíčovou roli při progresi renální kostní choroby hraje sekundární hyperparatyreóza. Protrahovaná hypokalcemie, hyperfosfatemie a deficit kalcitriolu vedou přes snížení aktivace CaSR (calcium sensing receptor) a VDR (jaderný receptor pro vitamin D) v příštítných tělískách ke zvýšené produkci parathormonu (PTH). PTH přes zvýšení fosfaturie, stimulaci produkce alfa hydroxylázy (enzym konvertující kalcidiol na kalcitriol) a zvýšením kostního obratu (uvolnění kalcia a fosforu ze skeletu) pomáhá udržet sérové koncentrace kalcia a fosforu. Dlouhodobá hypostimulace CaSR a VDR vede ke klonální proliferaci buněk příštítných tělísek a vzniku nodulární hyperplazie s rizikem vývoje adenomu při monoklonální expanzi (terciární hyperparatyreóza) a excesivní produkci PTH (obrázek 1). V této fázi je již sekrece parathormonu díky snížené expresi CaSR i VDR v příštítných tělískách do značné míry autonomní a obtížně farmakologicky ovlivnitelná a je nutné přistoupit k paratyreoidektomii.

Velmi nízká hodnota PTH je rovněž nepříznivá. Pro zajištění normálního kostního obratu u dialyzovaných nemocných je kvůli rezistenci skeletu na PTH (důsledek hyperfosfatemie, metabolické acidózy, uremických toxinů) zapotřebí cca 2–9násobně vyšší hladina PTH. Suprese produkce PTH buď nadměrnou farmakoterapií, nebo v důsledku paratyreoidektomie může vést ke vzniku adynamické kostní choroby, při které je nízký kostní obrat a kost je místy zcela acelulární („mrtvá kost“). Takto poškozený skelet je vysoce fragilní. Nízkoobratová osteodystrofie je spojena

s hyperkalcemií, hyperfosfatemíí a zvýšenou tvorbou vaskulárních kalcifikací (3, 4).

Vaskulární kalcifikace jako nezávažnější komplikace CKD-MBD nejsou pouze pasivním ukládáním kalciumfosfátu do stěny cév, ale aktivním dějem, při kterém se uplatňuje řada endokrinních látek produkovaných osteoklasty a osteoblasty (osteopontin, osteoprotegerin (OPG), systém ligand aktivátoru receptoru NF κ-B (RANKL) a aktivátor receptoru NF κ-B (RANK)). Většina systémových i lokálních inhibitorů kalcifikací (fetuin A, matrix Gla protein, osteoprotegerin, pyrofosfáty) dosahuje v přítomnosti urémie nižších sérových koncentrací proti zdravé populaci (5).

Dalším z důsledků hyperfosfatemie je stimulace tvorby látky ze skupiny fosfatoninů nazývané fibroblast growth factor 23 (FGF 23), která je produkována osteoklasty, zvyšuje fosfaturii, potlačuje tvorbu alfa hydroxylázy v ledvinách a vede tak k prohloubení deficitu kalcitriolu s negativním dopadem na progresi sekundární hyperparatyreózy (6).

Diagnostika

U každého pacienta se sníženou funkcí ledvin monitoruje ošetřující nefrolog parametry kalciofosfátového metabolismu (hladinu kalcemie, fosfatemie, parathormonu, alkalické fosfatázy, event. její kostní frakce – tabulka 2), vzhledem k vysoké prevalenci deficitu vitaminu D (7, 8) je nyní doporučeno i vyšetření hladiny kalcidiolu. Laboratorní nálezy pak slouží k optimalizaci terapie.

Tabulka 2. Doporučené cílové hladiny korigovaného kalcia, fosforu a parathormonu dle jednotlivých stadií CKD dle K/DOQI 2003

	kalcium (mmol/l)	fosfor (mmol/l)	parathormon (pg/ml, (pmol/l))
CKD 3	2,10–2,37	0,97–1,49	35–70 (3,85–7,70)
CKD 4	2,10–2,37	0,97–1,49	70–110 (7,70–12,10)
CKD 5–5D	2,10–2,37	1,13–1,78	150–300 (16,50–33,00)

Denzitometrické vyšetření, běžně užívané k diagnostice osteoporózy, má smysl provádět pouze u pacientů s CKD 1–3, u pokročilejších forem renální insuficience již bohužel nízká kostní denzita (bone mass density, BMD) zřejmě nemá prediktivní hodnotu pro riziko fraktur a neumožňuje odlišení jednotlivých forem renální kostní nemoci, jak ukazuje řada klinických studií (9, 10).

Původní klasifikace rozlišuje základní formy kostní choroby:

- 1. vysokoobratová kostní nemoc s normální úrovní mineralizace – osteitis fibrosa
- 2. nízkoobratová kostní choroba – osteomalacie s abnormální mineralizací kosti – adynamická kostní choroba s acelulární kostí
- 3. smíšený typ s vysokým kostním obratem a abnormální mineralizací

Přesný typ renální kostní choroby lze spolehlivě stanovit pouze na základě histomorfometrického nálezu v kostní biopsii, kde se posuzuje morfologie kosti dle tzv. TMV parametrů – kostní obrat, mineralizace, objem (T – turnover, M – mineralization, V – volume). Jedná se o invazivní ambulantní vyšetření, při kterém se v lokální anestezii odebírá z hřebene kosti kyčelní cca 1–2 cm vzorek kosti šíře přibližně 5 mm. Pro posouzení rychlosti kostního obratu je nutné provést značení tetracyklinem (tetracycline labeling), kdy je pacientovi v odstupu 1–2 týdnů podáván vždy 2 dny tetracyklin, který je deponován v kosti (11). Kostní biopsie při diagnostice renální osteodystrofie není v současnosti příliš využívána, dle nového doporučení KDIGO by měla být provedena vždy při nejasné fraktuře, perzistující kostní bolesti, nejasné hyperkalcemii či hypofosfatemii, podezření na hliníkovou toxicitu (hliníkové vazáče fosfátů již nejsou v léčbě hyperfosfatemie u dialyzovaných pacientů v České republice užívány) a před zahájením terapie bisfosfonáty (1).

Diagnózu renální kostní choroby většinou stanovujeme nepřímo z nálezů při laboratorním vyšetření (při vysokých hladinách PTH je častá vysokoobratová osteopatie, při velmi nízkých hladinách je vyšší incidence adynamické kostní choroby, „optimální“ hladiny) PTH však renální osteodystrofii nevyklučují (12), klinické symptomatologie a eventuálně z rentgenového obrazu. Těžkou sekundární hyperparatyreózou doprovázejí specifické změny na skeletu – subperiostální eroze, osteolýza distálních falang a klíčků, subperiostální projasnění na lebce, změny obratlových těl („rubber jersey spine“) (obrázek 2). Rentgenovým vyšetřením prokazujeme rovněž přítomnost ex-

traoseálních kalcifikací. Zlatým standardem pro posouzení vaskulárních kalcifikací, užívaným zejména pro výzkumné účely, je CT vyšetření koronárního kalcifikačního skóre, které umožňuje kvantifikovat tíži postižení. V běžné praxi je postačující prostý rentgenový snímek ke zhodnocení kalcifikací cév a echokardiografické vyšetření k posouzení přítomnosti chlopenních kalcifikací.

Obrázek 2. Sekundární hyperparatyreóza – změny na skeletu, vaskulární kalcifikace (ZRIR IKEM)



Terapie

Základní strategií je prevence rozvoje komplikací, které přináší chronické onemocnění ledvin, včetně prevence vzniku závažných forem CKD-MBD. Již u pacientů s poklesem glomerulární filtrace pod $1,0 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ jsou pravidelně sledovány laboratorní parametry kalciofosfátového metabolismu a je zahájena dietní intervence vedoucí k normalizaci kalcemie, fosfatemie a suplementace vitamínu D_3 při jeho deficitu.

V léčbě renální kostní choroby, která je problémem zejména u dialyzovaných pacientů, kdy dochází k větším odchylkám ve vnitřním prostředí organismu a minerálovým dysbalancím, se uplatňují:

1. režimová opatření (dieta s nízkým obsahem fosfátů, pohyb)
2. optimalizace dialyzační léčby (složení dialyzačního roztoku, způsob dialýzy)
3. farmakoterapie (vazače fosfátů, vitamin D a jeho analogy, kalcimimetika)
4. paratyreoidektomie v léčbě závažné rezistentní hyperparatyreózy

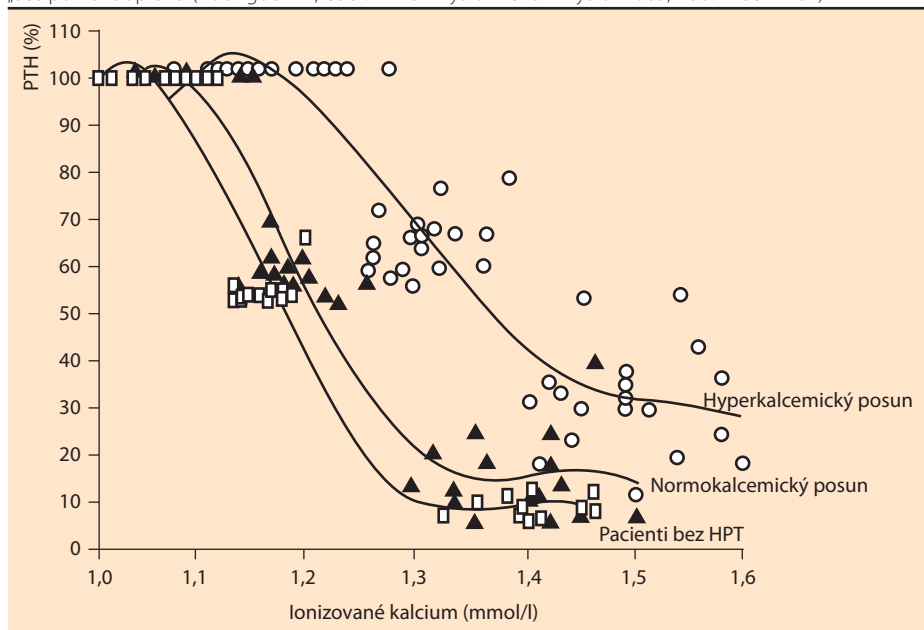
Především u dialyzovaných pacientů s anurií, kdy zcela chybí vylučování fosfátů do moči, často v kombinaci s noncompliance při dodržování diety s nízkým obsahem fosforu a závažnou hyperparatyreózou či adynamickou kostní chorobou, bývá největším problémem korekce hyperfosfatemie, která je hlavním rizikovým faktorem pro vznik vaskulárních kalcifikací. Lepší kontroly fosfatemie lze dosáhnout např. prodloužením dialýzy (13, 14) nebo podáváním vazačů fosfátů

(15), které se užívají s jídlem a svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi brání absorpci fosforu z gastrointestinálního traktu. Kalciové vazače (kalcium karbonát, event. kalcium acetát, citrát, laktát, glukonát, kombinovaný přípravek kalcium acetát + magnézium karbonát) jsou pro svou příznivou cenu stále velmi využívané, ale vzhledem k prevenci vzniku extraoseálních kalcifikací by měly být preferovány jen u pacientů s hyperparatyreózou a sklony k hypokalcemii. Nekalciové vazače (lanthanum karbonát a sevelamer hydrochlorid – v ČR již využívané, sevelamer karbonát – připravuje se využitím práškové formy jak u dialyzovaných, tak v predialýze) nemají kromě občasné gastrointestinální intolerance závažnější nežádoucí účinky. Sevelamer lze kombinovat s kalciovými vazači.

Cílem terapie vitamínem D a jeho analogy je jednak suplementace jeho deficitu a jednak suprese tvorby parathormonu přes aktivaci VDR receptorů v příštítných těliscích. Pro perorální terapii je užíván kalcitriol či jeho prekurzor alfa-kalcidol, v parenterální léčbě syntetický analog parikalcitol. Výhodou parikalcitolu je menší vzestup kalcemie a fosfatemie po jeho podání při zachování osteoanabolického efektu a vlivu na supresi PTH (16). Některé studie prokázaly nižší mortalitu pacientů na terapii parikalcitolem ve srovnání s kalcitriolem (17). Léčba parikalcitolem je indikována v případě závažné hyperparatyreózy u dialyzovaných pacientů, v současnosti je připravováno uvolnění jeho perorální formy pro léčbu pacientů v predialýze.

Velkým přínosem v léčbě sekundární hyperparatyreózy bylo zavedení kalcimimetika

Obrázek 3. Porucha citlivosti příštítných tělísek na kalcium při sekundární hyperparatyreóze – posun „set-point“ doprava (Rodriguez M, et al. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 288: F253–F264)



cinacalcetu (v České republice od roku 2005), který zvyšuje citlivost CaSR k extracelulární koncentraci kalcia. Při léčbě kalcimimetiky dochází k posunu set pointu doleva (set point je hodnota kalcemie, při které dochází k poklesu maximální sekrece parathormonu o 50 %, obrázek 3). K významnému potlačení sekrece parathormonu tak dochází již při výrazně nižších hodnotách kalcemie. Podávání cinacalcetu je indikováno u dialyzovaných pacientů, v individuálních případech jej lze užít i u pacientů v predialýze a po transplantaci ledviny. V současnosti probíhá studie EVOLVE, která má mimo jiné za cíl zjistit vliv kalcimimetik na snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

Při selhání konzervativní léčby hyperparatyreózy v důsledku snížené exprese CaSR a VDR receptorů v příštítných tělískách (PT), kde je již rozvinutá nodulární hyperplazie nebo došlo ke vzniku adenomu, je indikována paratyreoidektomie (PTE). K zobrazení hyperplastických PT se využívá sonografie a scintigrafie (dvoufázová $^{99m}\text{TcMIBI}$ nebo hybridní SPECT/CT), event. CT či MRI, výjimečně PET vyšetření. Při sonografii se vyšetřují rozměry PT ve třech na sebe kolmých rovinách (a, b, c) a provádí se přibližný výpočet objemu PT ($1/6 \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c$) (18). Při objemu PT nad $0,5 \text{ cm}^3$ je již většinou přítomná nodulární hyperplazie a naděje na dlouhodobou kontrolu hyperparatyreózy konzervativní terapií je velmi nízká. PTE se provádí v celkové anestezii a podle rozsahu operačního výkonu se rozlišuje: parciální PTE – je ponecháno nejméně 1 PT, subtotální PTE – je ponechána část 1 PT nebo totální PTE, kdy jsou odstraněna všechna PT a částice PT jsou implantovány do předloktí nebo do musculus sternocleidomastoideus.

Závěr

Minerálová a kostní porucha CKD-MBD je závažnou komplikací chronického onemocnění ledvin. Vyšší prevalence fraktur u renální kostní choroby, vaskulární a chlopní kalcifikace prokazatelně zvyšují morbiditu a mortalitu dialyzovaných pacientů (5, 19). Farmakoterapie pokročilých forem sekundární hyperparatyreózy je navíc nesmírně nákladná. Pro zlepšení kvality života pacientů je tedy nezbytná diagnostika poruch kalciofosfátového metabolismu již v časných stádiích chronického onemocnění ledvin a jejich účinná léčba.

Literatura

1. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD work group. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76, Suppl 113: S1–S130.
2. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 519–530.
3. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1827–1835.
4. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 1139–1150.
5. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension* 2006; 47: 1027–1034.
6. Nakanishi S, Kazam JJ, Nii-Kono T, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1171–1178.
7. Hollis BW, Wagner CL. Normal serum vitamin D levels. *N Engl J Med* 2005; 352: 515–516.
8. Levin A, Bakfiš GL, Molitsch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31–38.

9. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 674–681.
10. Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, et al. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 79–86.
11. Dusilová-Sulková S, a kol. Renální osteopatie. Praha: Maxdorf 2007. 89 s.
12. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, et al. K/DOQI recommended intact PTH levels do not present low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 771–777.
13. Ayus JC, Achinger SG, Mizani MR, et al. Phosphorus balance and mineral metabolism with 3h daily hemodialysis. *Kidney Int* 2007; 71: 336–342.
14. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized control trial. *JAMA* 2007; 298: 1291–1299.
15. Sprague SM. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 3167–3175.
16. Slatopolsky E, Finch J, Brown A. New vitamin D analogs. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 85): S83–87.
17. Teng M, Wolf M, Lotrie EG, et al. Surfoval of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–456.
18. Horáček J. Ultrazvukové vyšetření příštítných tělísek u chronických nemocí ledvin. *Osteologický bulletin* 2008; 13(4): 154–157.
19. Mittalhenkle A, Fillem DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 672–679.
20. Moe S, Druke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: A positron statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney international* 2006; 69: 1945–1953.

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková
Klinika nefrologie, Transplantační centrum IKEM, Praha
Václavská 1958/9, 140 21 Praha 4
jjsn@medicon.cz

