



Przewlekła choroba nerek a osteoporoza

Jerzy Przedlacki

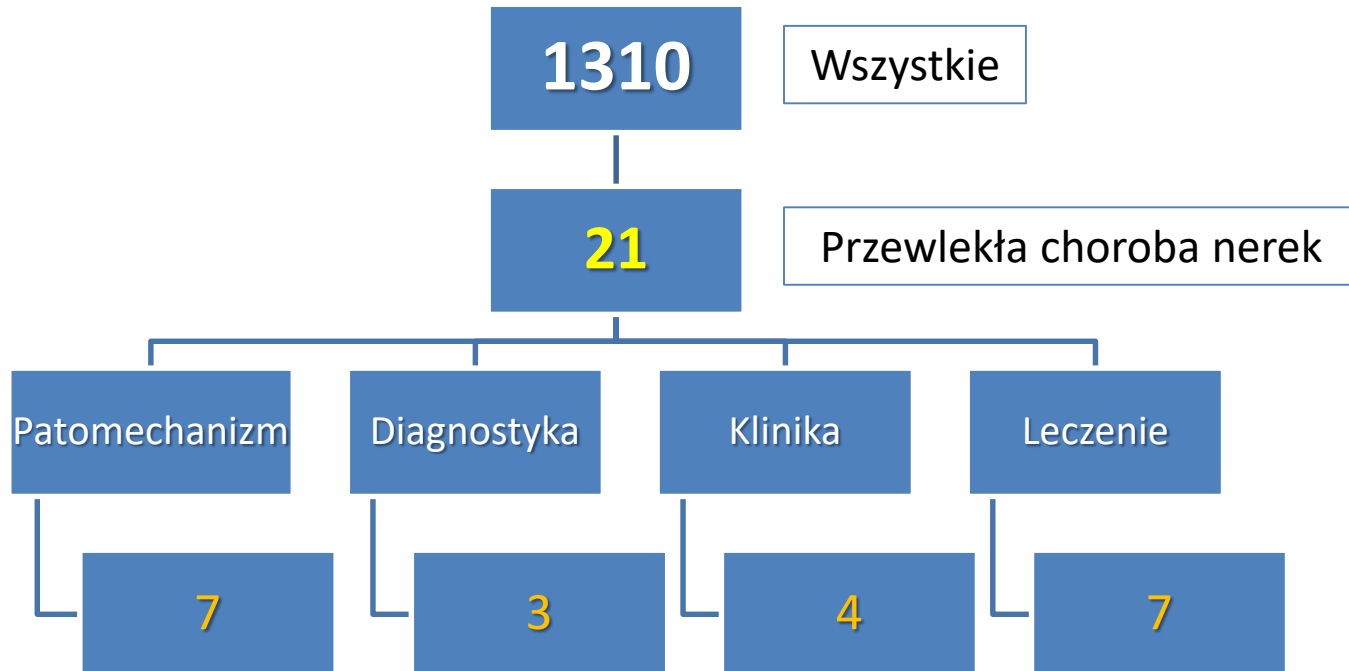
Katedra i Klinika Nefrologii Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych,
WUM

Echa ASBMR 2017

Łódź, 13.01.2018

Zmiany kostne w chorobach nerek

Liczba prezentacji



Inflammation, not phosphate or anemia, stimulates the initial rise in FGF-23 at the onset of Chronic Kidney Disease *Fretz J i inni*



Patomechanizm

- FGF-23 jest uważany za wczesny marker zaburzeń czynności nerek.
- Nie jest w pełni jasne co jest pierwotnym stymulatorem wzrostu produkcji FGF-23 przez osteocyty.
- Wzrost stężenia FGF-23 stwierdzono zanim pojawiły się zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i żelazowej.
- Prozapalne cytokiny mają zdolność stymulowania produkcji FGF-23 przez osteocyty.

Wniosek:

- Wczesny okres PChN może zależeć od wzrostu stężenia FGF-23 pod wpływem stanu zapalnego.

Increased FGF23 in chronic kidney disease results from osteocyte maturation delay *Pereira RC i inni*

- Wzrost stężenia FGF23 współistnieje z zaburzeniami mineralizacji kości u dzieci.
- Osteocyty produkujące FGF23 są zlokalizowane na obrzeżach kości beleczkowej gdzie występują młode osteocyty.
- Badano stężenie FGF23 i ekspresję FGF23 w osteocytach – liczbę osteocytów wydzielających FGF23 (biopsja kości, badanie immunofluorescencyjne).
- Stężenie FGF23 korelowało z liczbą osteocytów wydzielających FGF23 u chorych dializowanych ale nie u chorych w przeddializacyjnym okresie PChN.

Wnioski:

- Zaburzenia dojrzewania osteocytów mogą wpływać na wzrost stężenia FGF23 i zwiększoną ekspresję kostnego FGF23 co może tłumaczyć zaburzenia mineralizacji kości w PChN.

α -Klotho is associated with bone fractures and arterial stiffness in dialysis patients *Desbiens LC i inni*

Klotho – białko wydzielane przez osteocyty, które zwiększa łączenie FGF-23 z receptorem FGFR (aktywacja FGF-23).

- Stężenie α -Klotho dodatnio korelowało z aktywnością fosfatazy zasadowej i stężeniem P1NP.
- Stężenie α -Klotho odwrotnie korelowało z ryzykiem złamania kości.

Wniosek:

- Wyniki badania sugerują istotną rolę α -Klotho w powstawaniu nieprawidłowości dotyczących zaburzeń kostnych i naczyń krwionośnych u dializowanych pacjentów.

Activin A signaling is critical for renal osteodystrophy in the CKD-MBD *Sugatani T i inni*



Patomechanizm

- *Aktywina A* (Activin A) jest dimerem, białkiem z grupy TGF- β .
- *Aktywina A* może wpływać na powstawanie szybkiej przemiany kostnej poprzez wzrost aktywności osteoklastów niezależnie od wzrostu stężenia PTH w surowicy.
- Mechanizm komórkowy aktywności *aktywiny A* nie jest znany.

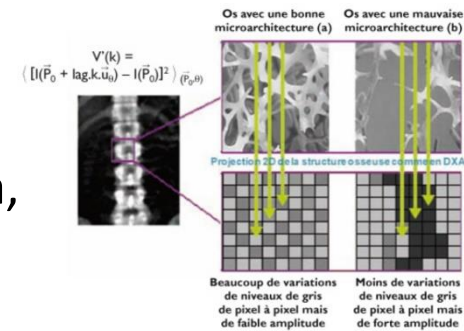
Wnioski:

- *Aktywina A* jest istotnym bezpośrednim mediatorem osteoklastogenezy indukowanej przez RANKL i wzrostu resorpcji kości przy jednoczesnej dysfunkcji osteoblastów.
- Wpływ na aktywność *aktywiny A* może być nowym celem terapeutycznym dotyczącym leczenia zaburzeń kostnych u chorych z PChN.

The Trabecular Bone Score is associated with bone mineral density, markers of bone turnover and prevalent fracture in patients with chronic kidney disease stages 5 and 5D *Aleksova J i inni*

Diagnostyka

- Ocena metody Trabecular Bone Score (TBS) w ocenie ryzyka złamania kości u pacjentów z PChN w okresie 5/5D.
- Wyniki TBS korelowały istotnie dodatnio z BMD kręgosłupa, biodra i przedramienia, BMI oraz odwrotnie ze stężeniem PTH i aktywnością fosfatazy zasadowej w surowicy.
- TBS nie korelowało z wiekiem i długością dializoterapii.
- Na podstawie analizy wieloczynnikowej stwierdzono korelację TBS z informacją o przebytych złamaniach pozakręgowym (bez korelacji ze złamaniami kręgosłupa).

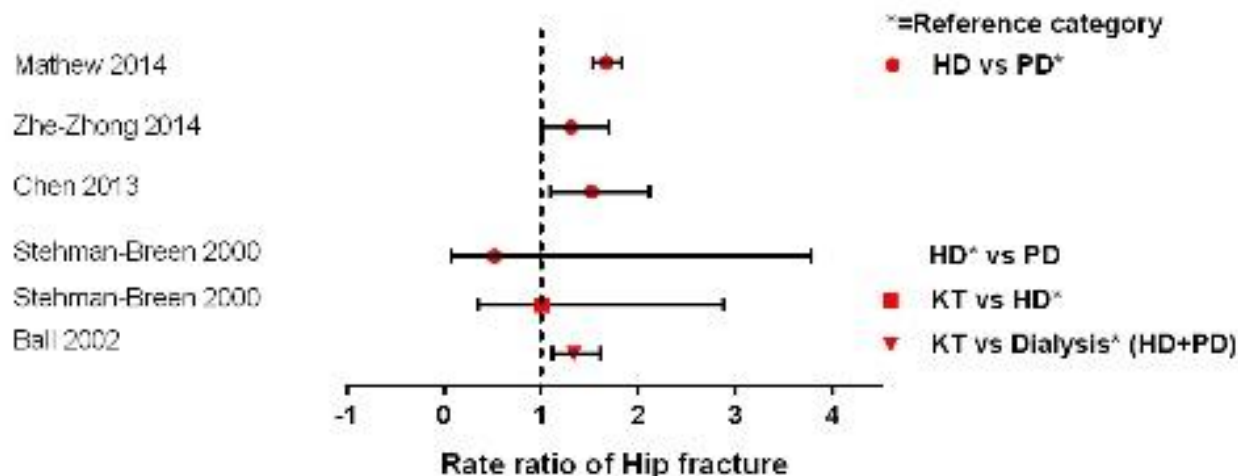


Wnioski:

- Wynik TBS może być przydatny w ocenie ryzyka złamania kości u pacjentów z PChN w okresie schyłkowym.

Fracture risk in dialysis and kidney transplantation patients: a systematic review *Sidibé A i inni*

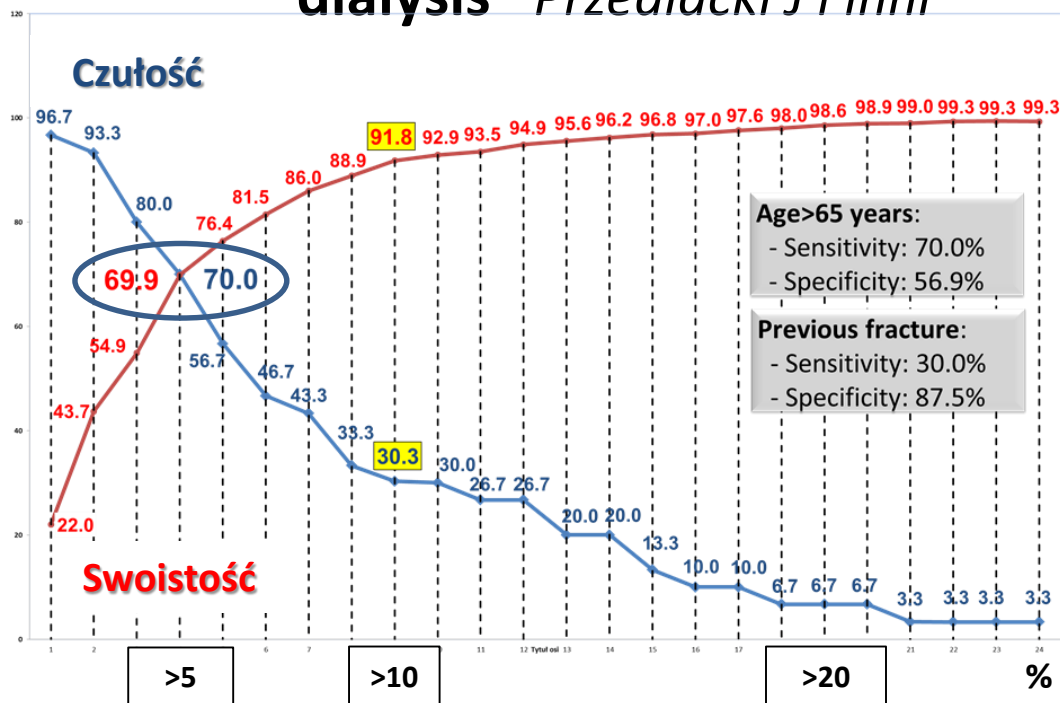
Porównanie częstości złamania biodra u pacjentów dializowanych otrzewnowo, hemodializami i po przeszczepieniu nerki.



Wniosek:

- Pacjenci leczeni hemodializami mają większe ryzyko złamania biodra niż pacjenci leczenia dializami otrzewnowymi.
- Nie ma przekonujących danych na temat porównania różnicy częstości złamań pomiędzy pacjentami leczonymi dializami i pacjentami po przeszczepieniu nerki.

FRAX-based intervention threshold for therapeutic decision in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis *Przedlacki J i inni*



Klinika

Obserwacja – 2 lata
718 pacjentów
30 złamań głównych

Wnioski:

- Przyjęcie progowej wartości FRAX dla oceny ryzyka złamania głównych kości >10%, jak dla ogólnej populacji, wymaga weryfikacji.
- Przyjęcie niższej wartości, szczególnie >5%, wydaje się bardziej praktyczne, ze względu na czułość, swoistość metody oraz liczbę pacjentów zakwalifikowanych do leczenia farmakologicznego.
- Otwartym zostaje problem wyboru optymalnego sposobu leczenia, przy użyciu leku antyresorpcyjnego czy proanabolicznego u poszczególnych pacjentów.

Risk factors for osteoporosis and muscle loss in hemodialysis patients *Tominaga H i inni*

Klinika

- BMD i objętość mięśni (*lean mass index*) badano przy użyciu metody DXA.
- Siłę mięśniową badano przy użyciu pomiarów siły uścisku ręki.
- Stan odżywienia oceniano na podstawie geriatrycznego wskaźnika stanu odżywiania (*geriatric nutritional risk index - GNRI*).
- Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy objętością i siłą mięśniową i stanem odżywiania a wartością BMD (DXA).

Wnioski:

- Prawidłowe odżywianie jest konieczne dla utrzymania siły mięśniowej i objętości mięśni.
- Utrzymanie właściwej siły i objętości mięśniowej oraz prawidłowe odżywianie są konieczne dla utrzymania prawidłowego BMD.
- Prawidłowy stan mięśni i odżywianie są istotne dla zapobiegania osteoporozie i sarkopenii u hemodializowanych pacjentów.

Risk factors of fractures in patients with stage 3 chronic kidney disease: analysis of Cartagene Desbiens LC i inni

Table 4. Risk factors for total fractures in CKD and control

	RR	95% CI	
		Low	High
Non-CKD			
Age (per year)	1.058	1.051	1.065
BMI	1.012	1.003	1.022
Smoking	1.224	1.087	1.378
T-score	0.769	0.736	0.804
Benzodiazepines	1.205	1.008	1.440
RAAS blocker	0.869	0.760	0.995
CKD			
★ Total cholesterol (per mmol/L)	1.267	1.046	1.534
T-score	0.687	0.566	0.834
Benzodiazepines	2.153	1.201	3.860
RAAS blocker	1.958	1.249	3.068
★ Mean arterial pressure (per mmHg)	1.022	1.003	1.042

BMI, Body mass index; RAAS, Renin-angiotensin-aldosterone-system.

Relative risks are calculated by logistic regression in a stepwise forward model which included the following covariables: age, BMI, cardiovascular disease, smoking, total cholesterol, high density lipoprotein, BMD T-score, Statin, Vitamin D, Mean arterial pressure, RAAS blockers, Benzodiazepines, Diuretics, Beta-blockers, Calcium channel blockers

Ocena ryzyka złamania kości w PChN

w okresie 3 (3-60 ml/min/1,73m²).

Ocena przydatności oceny BMD (badanie ultradźwiękowe kości pięty) w ocenie ryzyka złamania kości u tych chorych.

Łącznie zbadano 20.000 pacjentów, w tym 656 z PChN okres 3.

Wnioski:

- Ryzyko złamania osteoporotycznego kości w PChN okres 3 było podobne do ryzyka w grupie kontrolnej.
- W obu badanych grupach stwierdzono inne czynniki ryzyka złamania kości (analiza wieloczynnikowa).
- Patomechanizm zmian kostnych jest inny w PChN niż w ogólnej populacji, nawet we wczesnym (3) okresie PChN.

Oral bisphosphonate use and all-cause mortality in patients with advanced (stage IIIB+) chronic kidney disease: a population-based cohort study *Alarkawi D i inni*

Leczenie

- Korzyści i ryzyko stosowania bisfosfonianów w PChN nie są jasne.
- Formalnie bisfosfoniany są przeciwwskazane w PChN w okresie 4 i 5/5D.
- Oceniono częstość zgonów u pacjentów w wieku >40 lat z eGFR na początku leczenia <45 ml/min/1,73m² stosujących doustne bisfosfoniany i nie przyjmujących leku.
- Badanie obserwacyjne na podstawie wypisywanych recept przez Lekarzy Rodzinnych.

Wnioski:

- Stwierdzono 15% redukcję częstości zgonów w grupie pacjentów stosujących bisfosfoniany z PChN w 3 i 4 okresie, szczególnie u kobiet z prewencją wtórną złamań kości.
- Konieczne są dalsze badania nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania bisfosfonianów w PChN.

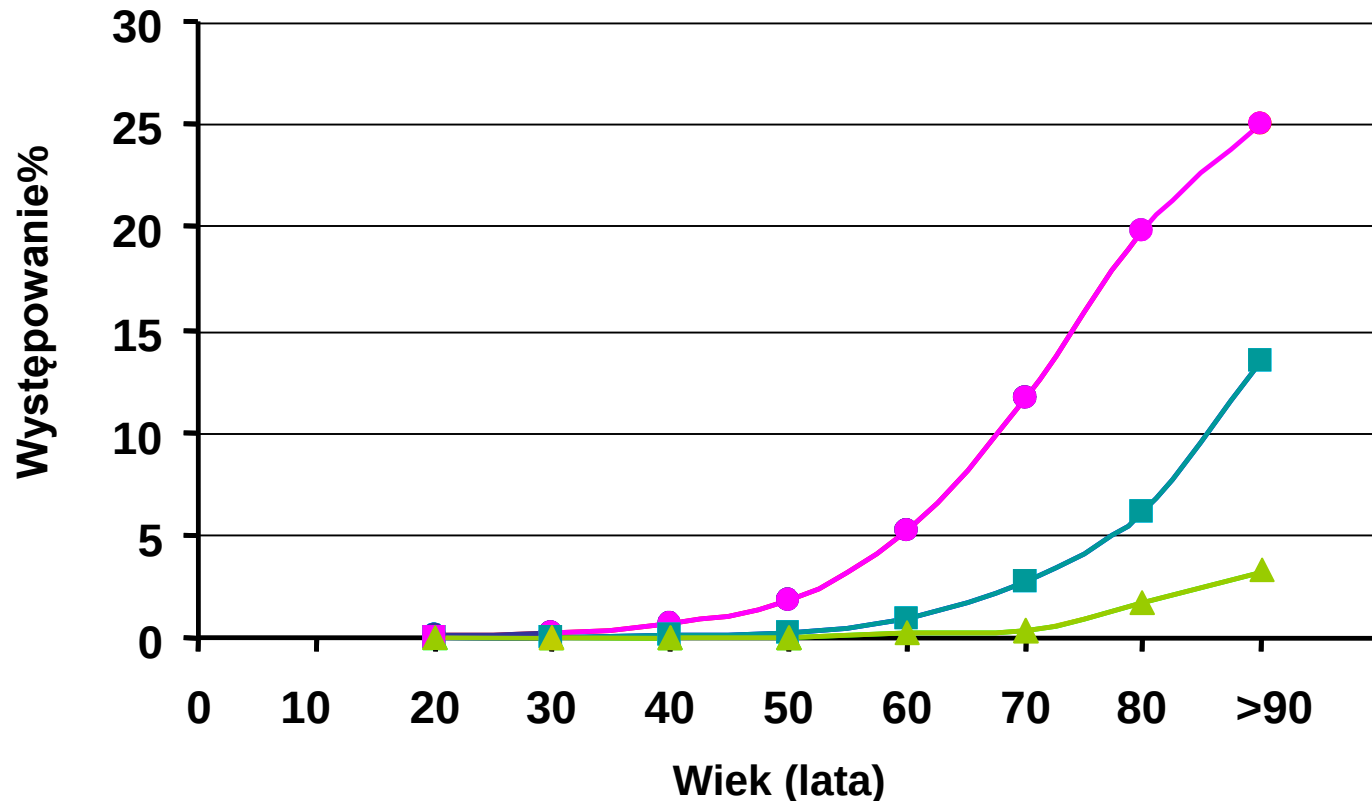
Use of oral bisphosphonates and bone mineral density changes in moderate-severe (Stage 3B+) chronic kidney disease: an open cohort multivariable and propensity score analysis from Funen, Denmark *Sanni Ali i inni*

Leczenie

Wnioski:

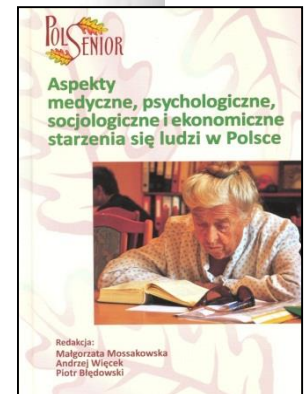
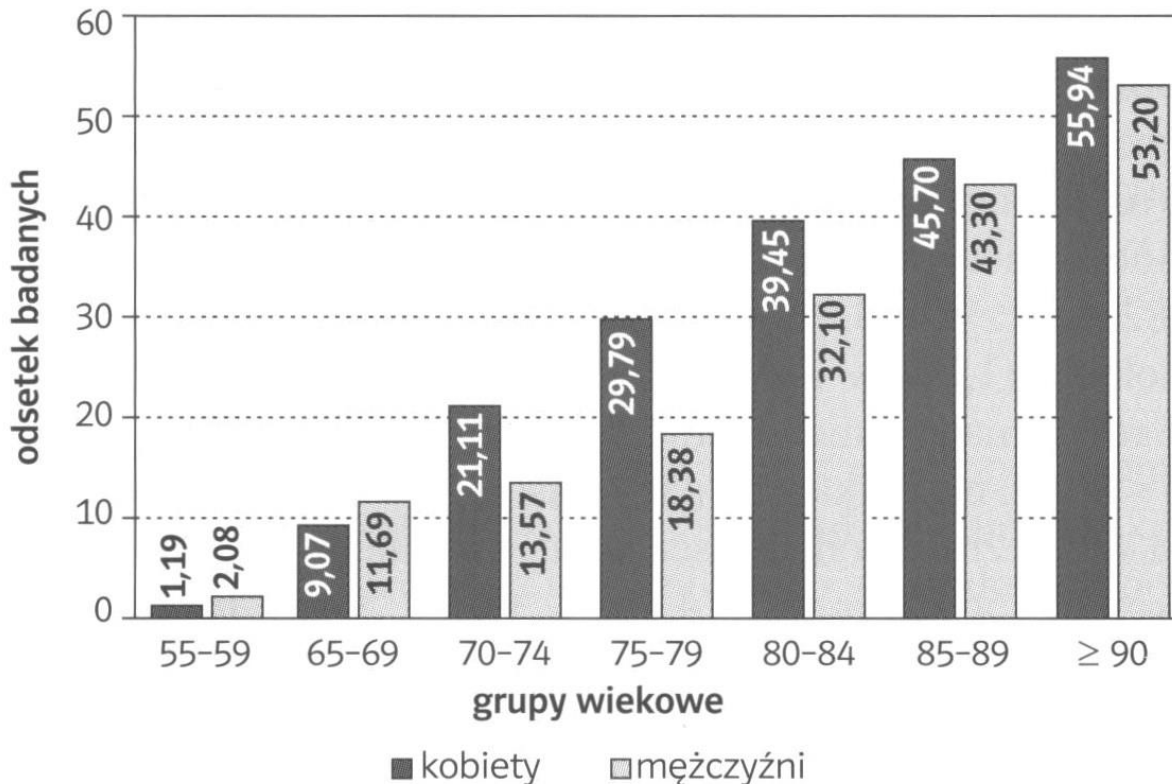
- W grupie >360 pacjentów z PChN okres 3B+ (eGFR<45 ml/min/1,73m²) uzyskano wzrost BMD w zakresie *total hip* o ok. 2%/rok.
- Potrzebne są dalsze badania nad skutecznością przeciwwłamaniową i bezpieczeństwem bisfosfonianów u pacjentów z PChN w okresie 3B+ (<45 ml/min/1,73m²).

Występowanie PChN w ogólnej populacji wzrasta z wiekiem



GFR (ml/min/1,73 m²): —●— 45–59 —■— 30–44 —▲— < 30

Okres 3-5D PChN



Rycina 1. Odsetek badanych osób z filtracją kłębuszkową poniżej 60 ml/min/1,73 m²

Hipotetyczna liczba pacjentów z GFR 15-30 ml/min (PChN okres 4.) ≈ 76.000

Liczba dializowanych w Polsce (koniec 2009 r.) - 16.520

Definicje

Okres 1-3 PChN

„osteoporoza”

Okres 4-5D PChN

„CKD-MBD z niską gęstością mineralną kości”

Chronic Kidney Disease-related Mineral and Bone Disorder

Powikłania Mineralne i Kostne - zależne od Przewlekłej Choroby Nerek

Kliniczne znaczenie problemu

Osteoporoza

- Zwiększone ryzyko złamania kości
- Zwiększone ryzyko zgonu po złamaniu kości
- Pogorszenie jakości życia
- Inwalidztwo

Osteodystrofia nerkowa

- Zwiększone ryzyko złamania kości
- Zwiększone ryzyko zgonu po złamaniu kości
- Pogorszenie jakości życia
- Inwalidztwo

Kliniczne znaczenie problemu

- Pacjenci w 3-5D okresie PChN mają zwiększone ryzyko złamania kości w porównaniu do populacji ogólnej.
- Pacjenci dializowani mają 4,4 razy większe ryzyko złamania biodra niż populacja ogólna.
- Pacjenci hemodializowani z przebytym złamaniem biodra mają 2,7 razy większe ryzyko zgonu niż pacjenci hemodializowani bez przebytego złamania biodra.
- Pacjenci hemodializowani z przebytym złamaniem biodra mają 2,4 razy większe ryzyko zgonu niż osoby bez PChN z przebytym złamaniem biodra.

KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

2017 revised KDIGO CKD-MBD recommendations	2009 KDIGO CKD-MBD recommendations	Brief rationale for updating
3.2.1. In patients with CKD G3a–G5D with evidence of CKD-MBD and/or risk factors for osteoporosis, we suggest BMD testing to assess fracture risk if results will impact treatment decisions (2B).	3.2.2. In patients with CKD G3a–G5D with evidence of CKD-MBD, we suggest that BMD testing not be performed routinely, because BMD does not predict fracture risk as it does in the general population, and BMD does not predict the type of renal osteodystrophy (2B).	Multiple new prospective studies have documented that lower DXA BMD predicts incident fractures in patients with CKD G3a–G5D. The order of these first 2 recommendations was changed because a DXA BMD result might impact the decision to perform a bone biopsy.

Leczenie osteodystrofii nerkowej

- Podstawą skutecznego leczenia osteodystrofii nerkowej w PChN jest utrzymanie optymalnego stężenia PTH w surowicy.
- Optymalne stężenie PTH u dializowanych: 2-9-krotność górnej granicy normy w ogólnej populacji.

Opcje terapeutyczne w PChN

Tradycyjne	Nowoczesne	Perspektywy
Dieta z ograniczeniem fosforanów		
Leki zmniejszające wchłanianie fosforanów w p. pokarmowym: węglan i octan wapnia	Sole sewelameru, sole lantanu, sole żelaza	?
Alfakalcydol/kalcytriol	parykalcytol, doksekalcyferol, wit D	?
Operacja przytarczyc	Nowoczesne metody operacyjne	?
Przeszczepienie nerki	Wczesne przeszczepienie nerki	?
		Leki o udowodnionej aktywności p-złamaniowej

Leki przeciwzłamaniowe w PChN

Leki	Wpływ czynności nerek na stosowanie leków
Bisfosfoniany	Nie zaleca się stosowania kiedy klirens kreatyniny <30-35 ml/min
Teryparatyd	Nie zaleca się stosowania kiedy klirens kreatyniny <30 ml/min
Denosumab	Stopień zaburzeń czynności nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę leku

Podsumowanie

- Nie ma istotnych różnic w obrazie klinicznym osteodystrofii nerkowej i osteoporozy.
- W osteodystrofii nerkowej i osteoporozie coraz częściej stosowane są te same metody diagnostyczne.
- Leki o skuteczności przeciwzłamaniowej powinny znaleźć szersze zastosowanie u chorych z przewlekłą chorobą nerek.