

Vztah mezi biochemickými parametry minerálové a kostní nemoci a statickou histomorfometrií kosti u pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialýze: indická průřezová studie

Chaturvedy M, Maurya SK, Bajpai NK, et al. Relationship between biochemical parameters of mineral bone disease and static bone histomorphometry in chronic kidney disease patients on hemodialysis: An Indian cross-section study.

Nefrologia (Engl Ed) 2023;43(Supl 2):67–76.

Kostní obrat je dynamický biologický proces, kdy aktivita kostních buněk je v procesu s mineralizací. Ačkoli je kostní histomorfometrie považována za zlatý standard, není příliš dostupná, její význam v diagnostice typu kostních změn při kostní a minerálové poruše spojené s chronickým onemocněním ledvin (CKD-MBD) je však nezastupitelný. Nejen v rámci CKD-MBD existuje rozsáhlá variace hodnot markerů kostního obratu.¹ Hledají se i další nové sérové kostní markery, kterými lze nepřímo formy kostního obratu při CKD-MBD zhodnotit a následně nemocné adekvátně léčit.

Uvedená studie se snažila odpovědět na otázku vztahu mezi běžně vyšetřovanými, tedy rutinními biochemickými laboratorními parametry (nikoliv novými kostními markery, které jsou obtížně dostupné a v běžné klinické praxi nevyužívané) a statickými kostními histomorfometrickými parametry (určujícími míru kostního obratu: vysoký, resp. nízký kostní obrat) u hemodialyzovaných pacientů. Jednalo se o průřezovou studii jednoho centra, do které bylo zařazeno 28 hemodialyzovaných pacientů ve věku 18 až 60 let (vzhledem k typu studie je počet zařazených pacientů střední, existují i histomorfometrická data na dialyzovaných pacientech při počtu 200). Studie byla schválena etickou komisí instituce (AIIMS/IEC/2019-20/1037).

Biochemickými sledovanými parametry byly: sérové hodnoty hemoglobinu, urey, kreatininu, kyseliny močové, vápníku, fosforu, alkalické fosfatázy (ALP), imunoaktivního parathormonu (iPTH) a 25-hydroxycholecalciferolu. Hodnocené histomorfometrické parametry (standardní nomenklatura histomorfometrie) zahrnovaly: aktivní osteoblasty na kostní a osteoidní perimetr nebo povrch (ObPm/BPm, ObPm/OPm, %), aktivní osteoklasty

na kostní a erodované perimetry nebo povrch (OcPm/BPm, OcPm/EPm, %), dále specifické korelace erodované na perimetr nebo povrch kosti (EPm/BPm), osteoid na kostní plochu (OAr/BAr) a přítomnost nebo nepřítomnost fibrózy.

Biopsie kostní tkáně byly provedeny standardně se *spina iliaca posterior inferior*. Vylučovacími kritérii ve studii byli pacienti, kteří užívali léky ovlivňující kostní metabolismus (např. steroidy, warfarin, cinakalcet a další blíže uvedené ve studii), pacienti užívající doplňky vápníku, vitamin D nebo jeho aktivní metabolity a kalcimimetika, pacienti s anamnézou zlomeniny před méně než šesti měsíci, dále pacienti s koagulopatií, kožní infekcí v místě odběru a při nesouhlasu s účastí ve studii.

Ve studii je podrobně uvedena forma histomorfometrického vyšetření. Pacienti byli rozděleni do skupiny s nízkým, normálním nebo vysokým kostním obratem, a to pomocí semikvantitativního hodnocení kostním patologem. Vysoký obrat kostní tkáně měli pacienti se známkami nadměrné kostní resorpce nebo se známkami fibrózy kostní dřevě více než 5 %. Značení tetracyklinem (TTC) (dynamická forma vyšetření s využitím dvou druhů TTC) nebylo ve studii provedeno. Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí softwarového programu SPSS verze 28.0., Spearmanova korelačního koeficientu, který hodnotil korelace mezi biochemickými ukazateli a histomorfometrickými parametry kosti. K určení vztahu mezi různými dalšími daty ze studie byla použita vícerozměrná lineární regresní analýza. Mannův-Whitneyho U test nebo Kruskalův-Wallisův test byly použity k porovnání dvou nebo více než dvou skupin. Statistická významnost byla stanovena na hladině hodnot $p < 0,05$. Ve studii byli ze 70 % muži, průměrný věk $33,07 \pm 10,42$ roku, sérová koncentrace al-

kalické fosfatázy (ALP) dosahovala $219,10 \pm 311,3$ IU/ml, koncentrace vitamínu D činila $18,18 \pm 9,56$ ng/ml a iPTH $650,7 \pm 466,0$ pg/ml.

Z velkého množství dat studie (řada z nich je teoretickým potvrzením složitosti kostních změn při kostní a minerálové poruše [MBD]) lze pro klinickou praxi uvést: iPTH měl významnou pozitivní asociaci s osteoblasty, osteoklasty, erodovaným povrchem (ve studii byly měřeny tyto znaky histomorfometrie) a perimetrem osteoidu. Sérová koncentrace ALP měla významný vztah s kostní fibrózou ($r = 0,525$, $p = 0,004$). Hodnota iPTH byla významně vyšší u žen než u mužů ($1\ 078,75 \pm 533,04$ vs. $479,6 \pm 309,83$; $p = 0,004$). Osteoidní povrch byl signifikantně vyšší u žen ve srovnání s muži ($p = 0,038$), což může být podmíněno přímým účinkem estradiolu na sekreci PTH. Věk měl významný vliv na osteoblast a erodo-

vaný povrch ($p = 0,008$ a $p = 0,031$).² V regresní analýze byl s osteoklastickou aktivitou nezávisle spojen iPTH (beta-koefficient = $0,463$; $p = 0,013$). S objemem kostí měl vitamin D statisticky významný pozitivní vztah ($r = 0,385$, $p < 0,043$).

Ze všech histologických parametrů byl iPTH významně spojen s povrchem osteoklastů, erodovaným povrchem kosti a povrchem osteoidu. Osteoblasty a erodovaný povrch pozitivně korelovaly s přibývajícím věkem. iPTH je dle této studie spolehlivým znakem kostního obratu ve srovnání s ALP ($p < 0,001$ a $p = 0,554$). To bylo prokázáno i v jiných studiích s kostními biopsiemi, kdy iPTH působí přímo na rané buňky v linii osteoblastů. Studie zdůraznila souvislost pohlaví, věku, iPTH a ALP se statickými kostními histomorfometrickými parametry u hemodialyzovaných pacientů.

KOMENTÁŘ

MUDr. Kamil Žamboch, Ph.D.; prof. MUDr. Karel Krejčí, Ph.D.
Oddělení nefrologie, III. interní klinika – NRE, FN Olomouc

Komplexním biochemickým vyšetřením zahrnujícím parametry fosfokalciového metabolismu, ALP a některé markery osteoresorpce/osteonotvorby lze při současné znalosti funkce a morfologie přístřitých tělísek a klinických zkušenostech odhadnout typ kostních změn v rámci MBD/sekundární osteoporózy při CKD a indikovat správnou léčbu. Špatně stanovená diagnóza/typ kostní choroby s nevhodně nastavenou terapií představuje nezávislý rizikový faktor progresu kardiovaskulárních onemocnění a dále zhoršuje prognózu pacientů. Jednotlivé typy renální osteopatie (RO) se liší svým vztahem k závažným klinickým projevům, které ovlivňují nejen kvalitu života pacientů, ale především jejich prognózu. Prediktivní hodnota hlavních laboratorních ukazatelů kostního metabolismu a rovněž dalších metod, například hodnocení kostní a minerálové denzity (BMD), ale není pro jednotlivé formy kostní choroby příliš vysoká (např. kostní denzitometrie).

Dvě nedávno publikované studie^{3,4} měřily předvídatelnost statických kostních histomorfometrických parametrů pro stav vysokého, resp. nízkého kostního obratu. První studie kategorizovala pacienty pouze podle indexu rychlosti tvorby kosti (BFR) a dospěla k závěru, že statické parametry nebyly užitečné při předpovídání kostního obratu. Naopak druhá studie na velkém počtu kostních biopsií ($n = 205$) použila BFR a úplnou histomorfometrickou analýzu. Studie zhodnotila, že statická kostní histomorfometrie poskytuje přijatelnou alternativu v predikci kostního obratu u renální osteodystrofie i při absenci využití dynamické formy s TTC. V případě provádění kostních biopsií na pracovištích by stačilo využít základní statickou histomorfometrii bez nutnosti dvojího značení TTC. Kostní komponenta CKD-MBD představuje heterogenní skupinu pěti základních forem postižení, jejichž procentuální zastoupení se v průběhu let s vývojem diagnostiky a léčby CKD-MBD mění.

V této indické studii iPTH souvisel nejen s parametry tvorby kosti, ale byl významně spojen i s parametry kostní resorpce (vliv růstového hormonu pro makrofágy [M-CSF] a systému RANK/RANKL, sklerostinu, tartarát-rezistentní kyselý fosfatázy [TRAP5b] a celé řady cytokinů, které řídí diferenciaci a funkci osteoklastů – ty ve studii nebyly měřeny).⁵ ALP neměla jednoznačný vztah k nízkému nebo vysokému kostnímu obratu, nebyla ovšem měřena kostní frakce, ale jen celková hodnota ALP. Velikost studijní populace je spíše průměrná. Až tři čtvrtiny pacientů trpěly nedostatkem vitamínu D, kdy vylučovacím kritériem bylo užívání vitamínu D nebo jeho aktivních metabolitů a kalcimimetik. iPTH je spolehlivým biomarkerem při predikci stavu kostního obratu ve srovnání s celkovou sérovou koncentrací ALP.⁶

Studie má některá omezení: rychlost tvorby kosti ve vztahu k věku (velký rozptyl věku pacientů – 18 až 60 let), dále semikvantitativní metody odhadu kostních histomorfometrických parametrů, které mají potenciál ovlivnit výsledek. Sporný je výběr pacientů, kteří neužívali doplňky vápníku, vitamín D nebo jeho aktivní metabolity a kalcimimetika. Vhodná by byla i korelace s dostupnějšími metodami (duální rentgenová absorpciometrie [DEXA], kvantitativní výpočetní tomografie [QCT] atd.). Rolí ALP v kostní fibróze u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) musejí potvrdit další studie.⁷

CKD-MBD zahrnuje různé podtypy choroby s podstatnými rozdíly v etiologii, někdy i v klinickém obraze, ale zejména s rozdílným přístupem k léčbě. V dlouhodobém horizontu se jednotlivé typy RO vyskytují prakticky u všech dialyzovaných nemocných. Je-li ale provedeno histologické vyšetření kostní tkáň, v optimálním případě odvápněných i neodvápněných vzorků, lze na tomto základě nastavit, resp. upravit předchozí medikaci s cílem výrazně ovlivnit kardiovaskulární i kostní prognózu, a tedy i kvalitu života pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

LITERATURA

1. Vervloet MG, Brandenburg VM, Bover J, et al. Circulating markers of bone turnover. *J Nephrol* 2017;30:663–670.
2. Bures C, Skachko T, Dobrindt EM, et al. Is there a gender difference in clinical presentation of renal hyperparathyroidism and outcome after parathyroidectomy? *Visc Med* 2020;36:34–40.
3. Salam S, Gallagher O, Hughes D, et al. The role of static bone histomorphometry in diagnosing renal osteodystrophy. *Bone* 2021;142:115689.
4. Jørgensen HS, Behets G, Viaene L, et al. Static histomorphometry allows for a diagnosis of bone turnover in renal osteodystrophy in the absence of tetracycline labels. *Bone* 2021;152:116066.
5. Wein MN, Kronenberg HM. Regulation of bone remodeling by parathyroid hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8:1–20.
6. Kim SW, Pajevic PD, Selig M, et al. Intermittent parathyroid hormone administration converts quiescent lining cells to active osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2012;27:2075–2084.
7. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:559–566.