

Zvýšené riziko fraktury krčku femuru u nemocných s chronickým selháním ledvin

Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008 Jan;51(1):38–44.

Komplikacím chronického selhání ledvin je věnována značná pozornost. Kromě kardiovaskulárních příhod jsou tito nemocní vystaveni zvýšenému riziku renální osteopatie a frakturám krčku stehenní kosti. Morbidita spojená s frakturou proximálního femuru je vysoká, neboť až 50 % pacientů umírá do jednoho roku od zlomeniny (Mittalhenkle, 2004). Ačkoli vazba mezi chronickým onemocněním ledvin stadia V (dle klasifikace NKF/DOQI) a frakturou krčku femuru je dobře známa, nebylo dosud uspokojivě stanoveno riziko fraktury u nemocných s CKD nevyžadujícím dialyzační léčbu (stadia II–IV CKD). Lze odhadnout, že nemocných s tímto mírným a středním stupněm CKD ($<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je v USA kolem 8 milionů (Coresh, 2003). V časných stádiích CKD dochází ke vzniku poruch metabolismu minerálů včetně snížené tvorby vitamínu D a vývoji sekundární hyperparatyreózy, tedy faktorů, které mohou zvýšit riziko fraktury prostřednictvím narušené struktury kosti.

Primárním cílem studie bylo zhodnotit spojitost mezi CKD stadia III–IV dle klasifikace NKF/DOQI a incidencí fraktury stehenní kosti v rozsáhlém souboru mužských pacientů. Soubor se skládal z mužských veteránů, kteří vyhledali lékařskou péči jednoho z osmi center Veterans Affairs Medical Center na severozápadě USA v období od července 1999 do března 2006 a jejichž glomerulární filtrace (GF) byla nižší než $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ze souboru byli vyřazeni nemocní léčení pravidelnou dialyzační léčbou nebo ti, kteří prodělali orgánovou transplantaci, dále nemocní s anamnézou zhoubného nádoru či fraktury femuru. Glomerulární filtrace (eGF) byla vypočtena z opakovaného stanovení sérové hodnoty kreatininu dle vzorce MDRDS. Nemocní byli dále stratifikováni dle GF do dvou podskupin odpovídající stadiu III a IV CKD (tj. GF $30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, resp. $15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Ze stejného zdroje byl rovněž vytvořen kontrolní soubor nemocných s normální funkcí ledvin (tj. GF $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). *Fraktura femuru* byla identifikována na podkladě příslušných kódů ve zdravotnické dokumentaci. Byly zaznamenány vybrané charakteristiky, které by mohly mít potenciální vliv na hodnocení vazby mezi funkčním postižením ledvin a vznikem fraktury: věk, původ, BMI, kouření, diabetes mellitus, léčba perorálními kortikosteroidy, diuretiky, vápníkem a vitamínem D.

Výsledky: Do studie bylo zahrnuto 13 632 veteránů s chronickým onemocněním ledvin a 19 459 veteránů bez onemocnění ledvin, kteří všichni splňovali vstupní kritéria. Během celkové doby sledování 88 011 pacient-roků byla incidence fraktur zjištěna u 176 těchto nemocných. Průměrný věk v souboru byl 67,5 let a 94 % sledovaných bylo bělošského původu. Pacienti s CKD byli starší než osoby v kontrolním souboru a také byli častěji postiženi ischemickou chorobou srdeční a srdečním selháním. U nemocných s CKD stadia IV byl častější výskyt diabetu a také častější léčba s medikací vápníkem, vitamínem D a kličkovými diuretiky. U nemocných s CKD stadia III a IV a rovněž v kontrolním souboru stoupal incidentní výskyt fraktury krčku femuru s věkem. Po úpravě na věk, BMI a diabetes mellitus bylo možno prokázat, že u nemocných s CKD ve stadiu IV bylo riziko fraktury téměř čtyřnásobně vyšší než u zdravé populace (RR 3,98; 95% IS 2,05–7,74). U nemocných s CKD stadia III nebylo riziko fraktury významně zvýšeno (RR 1,28; 95% IS 0,88–1,86).

Diskuse: Výsledky studie dokumentují čtyřnásobné zvýšení rizika incidentní fraktury proximálního femuru u nemocných s CKD stadia IV. Ačkoli je tato studie ojedinělá ve svém zaměření na skupinovou analýzu mužů s CKD, jsou její výsledky v souladu s tematicky příbuznou studií publikovanou v roce 2006 (Nickolas, 2006), ve které bylo prokázáno dvojnásobné riziko fraktury u nemocných s $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. V jiné studii z oblasti komunitní péče byl sice při poklesu GF pod $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ pozorován mírně zvýšený vzestup rizika fraktury u žen, nikoli však u mužů – fakt, který autoři přikládají nedostatečnému počtu mužů v souboru (Fried, 2007). Ačkoli studie jednoznačně podporuje představu výrazně zvýšeného rizika fraktury v případě závažného funkčního postižení ledvin, není mechanismus, jímž se renální insuficience na výskytu fraktur uplatňuje, zcela jasný. V rámci prevence této komplikace je u nemocných s CKD ve stadiu IV třeba zaujmout důrazný přístup k úpravě metabolických poruch (hyperparatyreóza, nedostatečná tvorba vitaminu D a hyperfosfatémie), které se na jejím vzniku podílejí.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Miroslav Merta, CSc.

Výsledky studie amerických autorů přesvědčivým způsobem dokumentují významnou spojitost mezi pokročilou renální insuficiencí a rizikem fraktury proximálního femuru u mužů. Zatímco problematice renální osteopatie u nemocných v pravidelném dialyzačním léčení a po transplantaci ledviny je dlouhodobě věnována značná pozornost, jsou poznatky o patogenetice a klinických projevech renální osteopatie v časnějších stadiích CKD jen částečné. Přínosem komentované studie je skutečnost, že přinesla poměrně jednoznačnou informaci, důležitou z hlediska klinického – již v „predialyzační“ fázi chronické renální insuficience je nutno (u mužů) počítat se zřetelně zvýšeným rizikem fraktur femuru. Vzhledem k tomu, že v rámci souboru bylo možno provést analýzu nemocných s ohledem na různý stupeň funkčního postižení ledvin, je zřejmé, že riziko fraktur je spojeno s výraznějším úbytkem reziduální funkce ledvin a týká se především nemocných s CKD stadia IV, zatímco pro nemocné ve fázi III CKD je riziko nevýrazné. Studie nedává – a z povahy svého uspořádání nemohla dát – odpověď na některé otázky, které se v této souvislosti nabízejí: Je toto riziko obdobné pro ženy? Týká se riziko fraktur pouze femuru, či je spojeno s postižením jiných částí skeletu? Jaká je převažující příčina fraktur femuru? apod. Výsledky studie napovídají, že kromě stupně funkčního postižení ledvin se na incidentním výskytu fraktur ve stadiu IV CKD projevuje i vyšší věk, který se jako významný faktor podílí na vývoji osteoporózy u pacientů s normální glomerulární filtrací. Naopak, na podkladě retrospektivní analýzy nebyl identifikován vedoucí mechanismus vzniku fraktur. Lze pouze předpokládat, že u pacientů s CKD vyšších stadií se v důsledku hyperparatyreózy častěji vyskytovala snížená denzita minerálů a zvýšený kostní obrát. Kromě věku se na zvýšeném riziku fraktur podílely další faktory (BMI, diabetes mellitus a různé typy léků včetně kortikosteroidů) jen v omezené míře. Na druhou stranu nelze a priori vyloučit ani odlišné mechanismy vedoucí ke zvýšené incidenci fraktury krčku femuru. Jadoul se ve svém recentním přehledovém článku věnovaném problematice fraktur skeletu u dialyzovaných nemocných zamýšlel nad důvodem fraktur, a rozdělil je na dvě vedoucí skupiny: 1) snížená rezistence kosti vůči menším traumatům a 2) zvýšená tendence k pádům (Jadoul, 2007). Některá pozorování naznačují, že v obecné populaci je riziko fraktury femuru v užší vazbě na pády než na faktory osteoporózy či faktory kostní denzity (Cummings, 1995). K tomu přistupuje skutečnost, že u hemodialyzovaných nemocných se výskyt pádů zvyšuje (patrně zhruba dvojnásobně) proti ostatní populaci. U nemocných léčených

hemodialýzou stoupá tendence k pádům s vyšším věkem. Uplatňují se patrně i další faktory, jako je např. přítomnost diabetu či léčba antidepresiv. Vzhledem k tomu, že v rizikové skupině nemocných s CKD stadia IV rovněž stoupalo riziko s věkem, lze spekulovat, že jednou z možných příčin fraktur mohla být zvýšená tendence k pádům. Tento možný patogenetický faktor nebyl do retrospektivní analýzy zahrnut. Ať již jsou však skutečné důvody zvýšené incidence fraktur femuru jakékoli, zůstává významným výsledkem komentované studie apel na snahu o řešení a prevenci této závažné klinické komplikace.

Literatura

- Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:282–286.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332:767–773.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1–12.
- Jadoul M. Towards the prevention of bone fractures in dialysed patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3377–3380.
- Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2004;44: 672–679.
- Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 3223–3232.

Biokompatibilní roztoky pro peritoneální dialýzu a reziduální funkce ledvin

Fan SL, Pile T, Punzalan S, Raftery MJ, Yaqoob MM. Randomized controlled study of biocompatible peritoneal dialysis solutions: effect on residual renal function. *Kidney Int* 2008;73:200–206.

Úvod: Užití relativně bioinkompatibilních roztoků v rámci konvenční peritoneální dialýzy (PD) bylo považováno za jednu z příčin postupného zhoršování transportních vlastností peritonea a ztráty ultrafiltrační schopnosti (Devuyst, 2007). Při použití dialyzačních roztoků s neutrálním pH, vedoucích ke snížené akumulaci glukózových degradačních produktů (GDP) – jako např. Phosphate (fa Baxter) – bylo *in vitro* prokázáno zlepšení viability a funkčních charakteristik peritoneální membrány (Ha, 2000). Údaje z jihokorejského registru PD svědčily ve prospěch zvýšeného přežívání pacientů při použití jiného „biokompatibilního“ roztoku (roztok Balance, fa Fresenius), a to při obdobném přežívání PD techniky a výskytu peritonitid (ve srovnání se standardními roztoky) (Lee, 2005). Ve snaze objasnit nesoulad mezi těmito pozorováními byl vznesen předpoklad, že zvýšené přežívání u pacientů užívajících roztok Balance mohl souviset s příznivějším dopadem tohoto roztoku na uchování reziduální funkce ledvin (RRF). Zpětná analýza některých klinických studií (CANUSA, EuroBalance) neposkytla jednoznačnou podporu této hypotéze. Např. při retrospektivním vyhodnocení studie EuroBalance nebylo možno odlišit, zda pozorovaný pokles diurézy při záměně biokompatibilních roztoků za standardní souvisel se zvýšeným zachováním RRF či s krátkodobými změnami v bilanci tekutin (zvýšená diuréza v důsledku hyperhydratace) (Bargman, 2006).

Charakteristika studie: Byla provedena prospektivní randomizovaná kontrolovaná nezaslepená studie s cílem vyšetřit změny v RRF (hodnocené na podkladě 24hodinového sběru moči) v souboru incidentních pacientů zahajujících PD po dobu jednoho ročního období. Sekundární sledované ukazatele byly následující: výskyt peritonitid, přežití PD techniky, změny ve funkci peritoneální membrány hodnocené peritoneálním ekvilibračním testem (PET) a biomarkery zánětu, C-reaktivní protein (CRP).