

Osteoporóza a selhání ledvin: Ize osteoporózu u pacientů se selháním ledvin diagnostikovat na podkladě stanovení kostní denzity?

Cunningham J, Sprague SM (on behalf of the Osteoporosis Work Group): Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Diseases* 2004;43: 556–571.

V roce 2003 uspořádala NKF (National Kidney Foundation) setkání odborníků v oblasti fosfokalciového metabolismu, nazvané „Sporné otázky kostního a minerálního metabolismu při chronickém onemocnění ledvin“. Cílem tohoto setkání bylo prodiskutovat stav současných znalostí, vybrané nové poznatky a sporné otázky a zejména se zaměřit na možnosti uvedení doporučených postupů pro fosfokalciový metabolismus do praxe.

Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu poruch fosfokalciového metabolismu při chronickém onemocnění ledvin byly dosud sestaveny tři: jako první přišla s iniciativou evropská skupina (European Algorithms on Renal Osteodystrophy, *Nephrol Dial Transplant* 2000;15,Suppl 5), druhý dokument pochází z Austrálie (CARI, Dariny for Australians with renal impairment, též z roku 2000) a konečně v roce 2003 byly publikovány doporučené postupy v rámci iniciativy K/DOQI. Ty zahrnují 16 klinických doporučení (*Am J Kidney Dis* 2003;42(Suppl 3):S1-S202) a byly ve svém základním znění přeloženy i do češtiny.

V úvodním článku závěru pracovního zasedání je uvedeno základní srovnání těchto tří dokumentů: zatímco všechna poměrně přísně posuzují přijatelnou horní hranici sérové koncentrace fosforu (5,6 mg%, tj. 1,8 mmol/l), v názoru na doporučenou koncentraci PTH se značně různí: evropští autoři považují za „optimální“ u dialyzovaných pacientů koncentraci PTH 85–170 pg/ml, američtí posunují hranici PTH na 150 až 300 pg/ml. Ve světle nových poznatků o metodikách stanovení PTH (testy další generace, stanovující již nikoli intaktní molekulu – intact PTH, ale molekulu „celou“ – whole PTH) je velmi pravděpodobné, že tato kritéria bude nutno opět přehodnotit. Kromě diskuse o tom, které závěry doporučení je možné považovat za shodné a které naopak zůstávají rozporné, se pozornost soustředila i na ty oblasti, které dosud nebyly natolik systematicky zkoumány, aby pro ně byl sestaven konsensuální doporučený postup.

Jedním z takovýchto témat byla osteoporóza ve vztahu k renální osteopatii. Článek Cunninghama a spol. prezentuje stanovisko skupiny odborníků, ke kterému dospěli v samostatném pracovním zasedání. V úvodu autoři konstatují, že výzkum a aplikace jeho výsledků v diagnostice a terapii metabolických osteopatií se u pacientů s normální funkcí ledvin soustředí

hlavně na osteoporózu, při poruchách funkce ledvin na renální osteopatii. I když v obou těchto oblastech se za posledních 20 let velmi pokročilo, vzájemnému vztahu osteoporózy a renální osteopatie bylo dosud věnováno velmi málo pozornosti.

Vlastní text je členěn do pěti okruhů: definice a terminologie, specifické oblasti vztahující se k chronickému selhání ledvin, specifické skupiny pacientů, nové poznatky a přístupy, oblasti zasluhující další výzkum.

Za jeden z hlavních problémů považuje pracovní skupina samotnou definici osteoporózy ve vztahu k chronickému selhání ledvin. Této základní otázce, co vlastně považovat za osteoporózu při poruše funkce ledvin, je věnována největší pozornost. Tradičně se diagnóza osteoporózy opírá o výsledky kostní densitometrie („bone mineral density“, BMD). Porovnáním dosaženého výsledku s referenční hodnotou je stanoveno tzv. skóre T (referenční je zde maximální BMD mladých osob téhož pohlaví a rasy) či skóre Z (zde je v referenčním zvažování zohledněn i věk). Podle Světové zdravotnické organizace je za osteoporózu považováno snížení BMD ve vyšetřované oblasti (tj. bederní páteř či krček femuru) pod -2,5 SD (směrodatné odchylky), rozmezí -1 až -2,5 SD je považováno za osteopenii. Tato definice se tedy opírá výhradně o kostní denzitu (tj. kvantitativní aspekt – množství kostní mineralizované hmoty).

Pracovní skupina však ve svém článku konstatuje, že pestré metabolické důsledky poklesu funkce ledvin až jejich selhání podstatně pozměňují nejen obsah kostního minerálu, ale jeho celkovou strukturu a architekturu. Proto termín osteoporóza, založený na výsledcích vyšetření densitometrie, nepovažuje pro pacienty se selháním ledvin za vhodný a navrhuje používat nadále termín renální osteodystrofie. Současně se však autoři domnívají, že vyšetření kostní denzity by u pacientů se selháním ledvin mělo být prováděno, právě k posouzení kvantitativního úbytku kostní hmoty. Jeho prediktivní význam pro riziko kostních fraktur však na rozdíl od normální populace bude nutno teprve určit.

Následně autoři zvažují pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin jinou definici osteoporózy, a sice konsensuální stanovisko Národních ústavů zdraví („consensus statement“ NIH). Zde je osteoporóza definována jako onemocnění skeletu, které je charakterizováno sníženou kostní pevností, predisponující ke zvýšenému riziku fraktury, přičemž kostní pevnost je dána dvěma vlastnostmi – kostní denzitou a kostní kvalitou. Definice NIH tedy zohledňuje nejen kvantitativní, ale i již výše zmiňovaný kvalitativní prvek, v čemž se zásadně liší od definice WHO. Bohužel, kvalita kosti je těžko měřitelná. Promítá se do ní kostní obrat (který lze stanovit morfometrickým vyšetřením bioptického kostního vzorku), ale i kostní architektura, kterou *in vivo* stanovit nelze. Z uvedeného vyplývá, že pro posouzení kostní kvality u pacientů se selháním ledvin by bylo třeba souběžně vyšetřit nejen

kostní denzitu, ale i kostní histomorfometrii a stále ještě budou informace o kostní struktuře neúplné.

Skupina v dalším textu navrhuje vlastní klasifikaci postižení skeletu při selhání ledvin, které by tyto dva ukazatele (kostní obrat a kostní denzitu) zohlednilo souběžně: obě veličiny by byly rozděleny na dvě oblasti (nízký vs. normální/vysoký kostní obrat; nízká vs. normální kostní denzita), tím by vznikla klasifikace zahrnující čtyři kategorie. Lze si představit pacienta s nízkou kostní denzitou na podkladě nadměrně vystupňované činnosti příštítných tělísek, tedy ve spojení s vysokým kostním obratem, stejně jako pacienta s nízkou denzitou při adynamické kostní nemoci (při hypoparatyreóze, tj s velmi nízkým kostním obratem). Pro posuzování kostní denzity by se v této klasifikaci mělo dle autorů používat skóre Z. Tato klasifikace však zůstává teoretickým návrhem a není všeobecně přijímána.

Další odstavce jsou podstatně méně detailní. V textu o specifikách osteoporózy ve vztahu k chronickému onemocnění ledvin autoři konstatují různorodost patogenetických mechanismů v jednotlivých stádiích nemoci, ovlivnění procesu dialyzační léčbou a řadou individuálně odlišných faktorů a připomínají, že u pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4 (clearance kreatininu nižší než 1,0 ml/s) jsou znalosti o kostním metabolismu stále jen parciální. Velmi zajímavé je jejich upozornění, že v některých situacích může být pro posouzení kostní denzity výhodnější kvantitativní CT, neboť jeho výsledky na rozdíl od metody DEXA nejsou ovlivněny případnými kalcifikacemi abdominální aorty. Navíc vyšetření CT může přinejmenším do určité míry rozlišit, zda je úbytek kostní hmoty důsledkem hyperparatyreózy (zde je ztlustění trabekul), či důsledkem adynamické kosti (trabekulární části zobrazovaného skeletu jsou naopak ztenčeny).

Autoři též připomínají, že velmi málo víme o kostním metabolismu u diabetiků se selháním ledvin a upozorňují na riziko fraktur těchto pacientů v dialyzačním programu a zejména po transplantaci ledvin.

Terapie úbytku kostní denzity při selhání ledvin je velmi diskutabilní. Velmi důležité je uvědomit si, že postupy léčby osteoporózy u pacientů s normální funkcí ledvin se u pacientů s renálním selháním nemohou rutinně převzít! Většinou jsou s nimi malé či žádné klinické zkušenosti a chybí průkaz jejich skutečného efektu. Zejména však je třeba vědět, že některé postupy mohou být vysloveně rizikové: bisfosfonáty mohou být velmi rizikové u dynamické kostní nemoci a neměly by se, dle mínění autorů, používat bez vyšetření kostní biopsie (která jediná spolehlivě dynamickou osteopatii vyloučí). Stejně tak je nevhodná aplikace PTH (při selhání ledvin lze aktivitu příštítných tělísek vyvolat například modulací obsahu kalcia v dialyzačních roztocích, nehledě na skutečnost, že citlivost skeletu na PTH je změněna). Právě rozdílné terapeutické postupy mezi osteoporózou a úbyt-

kem kostní denzity při selhání ledvin jsou příčinou zdrženlivosti autorů k používání termínu „osteoporóza“ při chronickém onemocnění ledvin.

Pro oblast dalšího výzkumu autoři navrhuji především další studie, zejména ty, které by současně obsahovaly data z kostních biopsií, a ty, které by určily vztah mezi kostní denzitou a klinickými důsledky jejího snížení. Další oblastí, kde jsou data dosud zcela nedostatečná, je vhodnost či rizikovost aplikace náhradní hormonální léčby u selhání ledvin.

Co ovlivňuje kostní denzitu při selhání ledvin?

Zayour D, Daouk M, Medawar W, et al. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. Transpl Proc 2004;36:1297–1301.

Autoři prezentují výsledky stanovení kostní denzity u pacientů s chronickým selháním ledvin léčených hemodialýzou. Kladou si dva základní cíle: určit, zda se liší BMD dle rozdělení do tří skupin podle koncentrací parathormonu v krvi a zda se liší BMD u diabetiků a nediabetiků.

V teoretickém úvodu připomínají, že zatímco dříve převažovala při chronickém selhání ledvin kostní nemoc s vysokým obratem (hyperparatyreóza s vystupňovanou resorpcí a novotvorbou), nyní hyperparatyreóza ustupuje a častěji se setkáváme s tzv. adynamickou formou, u které je kostní obrat naopak patologicky nízký. Obě tyto morfologicky i patogeneticky zcela rozdílné typy renální osteopatie jsou spojeny s úbytkem kostní hmoty.

Jedním z možných faktorů podmiňujících stoupající výskyt adynamické osteopatie je i nárůst diabetiků v dialyzačním programu. Koncentrace parathormonu jsou u diabetiků nižší ve srovnání s nediabeticky. Detailní vliv diabetu na kostní metabolismus při poruše funkce ledvin není dosud znám, stejně tak není známo, zda se hodnoty kostní denzity u diabetiků se selháním ledvin liší od BMD u nediabetiků.

Další část teoretického úvodu je věnována vztahu mezi koncentrací PTH v krvi a typem renální osteopatie. Vzhledem k určité rezistenci skeletu na PTH při selhání ledvin je kostní obrat nižší, než by se pro danou koncentraci PTH předpokládalo. Lze akceptovat názor, že hodnota PTH nižší než 100 pg/ml je vysoce suspektní z adynamické kostní nemoci, zatímco hodnoty vyšší než 450 pg/ml jsou vysoce pravděpodobně spojeny s akcentovanou hyperparatyreózou („high turnover bone disease“). V rozmezí hodnot 100–450 pg/ml je výskyt adynamické kostní nemoci či hyperparatyreózy méně pravděpodobný (Wang, 1995; Qi, 1995). Ovšem „ohraničení“ podle výsledku PTH není všemi autory hodnoceno stejně, jak ostatně ukazuje i odlišný přístup k „cílové“ hodnotě PTH v dosud publikovaných doporučených postupech (viz předchozí článek).