

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 příštítých 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 stadiích 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 ztluštění 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 příštítých 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 navrhuje 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).

Oba „krajní“ typy renální osteopatie mohou být spojeny s vyšším rizikem fraktur. Studie, které by se zabývaly vztahem kostní denzity a koncentrací PTH při poruchách funkce ledvin, jsou však jen ojedinělé, proto se autoři na tuto oblast zaměřili. Předpokládají, že nejbližší k normálnímu morfologickému obrazu kostní tkáně mají pacienti s koncentrací PTH v rozmezí 120 až 250 pg/ml, a na základě tohoto předpokladu rozdělili vyšetřované osoby do tří skupin (PTH < 120 pg/ml, PTH v rozmezí 120–250 pg/ml, PTH > 250 pg/ml).

Do studie bylo zařazeno 28 osob léčených hemodialýzou pro chronické selhání ledvin. Průměrný věk byl 61 let, dialyzační léčba trvala v průměru 5,9 let. Koncentrace PTH byla vyšetřována v průběhu dialyzačního léčení nejméně dvakrát ročně a pro účely studie byly vypočítány průměrné hodnoty za pět let a s těmi se dále pracovalo.

Kostní denzita (BMD, bone mineral density, densitometr Lunar DPX-L) byla měřena v oblasti lumbální páteře, krčku femuru, trochanteru a v oblasti předloktí. Klasifikace nálezu byla provedena dle WHO definice osteoporózy (T skóre nižší než -2,5 = osteoporóza, osteopenie = T skóre -2,5 až -1).

Jen 7 % pacientů mělo normální kostní denzitu ve všech vyšetřovaných oblastech! Naopak, osteoporóza alespoň v jednom z vyšetřovaných míst byla přítomna u 64 % pacientů. V souboru jako celku byla zjištěna souvislost mezi délkou PDL a úbytkem kostní hmoty, a to v těch oblastech skeletu, které jsou charakterizovány vysokým podílem kortikalis (zápěstí a kyčel). Mezi kostní hmotou a věkem vztah zjištěn nebyl.

Kostní denzita jevila trend k nižším hodnotám u diabetiků ve srovnání s nediabetiky, avšak rozdíl nedosáhl statistické významnosti (oblast páteře: diabetici 1,15 g/cm², nediabetici 1,12 g/cm²). Nikdo z diabetiků neměl kostní denzitu v normě, a to v žádné ze sledovaných oblastí. U 70 % diabetiků byla zjištěna osteoporóza ve všech vyšetřovaných lokalizacích, u ostatních byla diagnostikována osteopenie. U nediabetiků bylo rozložení následující: 61 % osteoporóza, 28 % osteopenie, 11 % normální nález. Průměrné hodnoty PTH byly u diabetiků výrazně nižší než u nediabetiků (79 pg/ml vs. 278 pg/ml), ostatní sledované parametry (kalcémie, fosfatémie, ALP, hematokrit, albumin se nelišily).

Při rozdělení do podskupin dle hodnot PTH byly rozdíl v denzitometrickém vyšetření opět statisticky nevýznamné, i když celkově se hodnoty kostní denzity jevily nejvyšší ve skupině PTH 120–250 pg/ml.

Autoři aplikují výsledky měření BMD analogicky jako pro pacienty bez poruchy funkce ledvin, neboli pracují s termínem osteoporóza. Její incidence byla 64 %, neboli podstatně více, než by odpovídalo „zdravé“ populaci – zde bychom očekávali maximálně 15 %. Snížení kostní denzity u dialyzovaných pacientů popsali i další autoři (např. Bianchi, 1992), avšak zcela chybějí kontrolované a longitudinální studie.

Prezentovaná studie je zatížena zejména metodickými nedostatky, plynoucími z malého počtu vyšetřovaných osob. Rozhodně však upozorňuje na potřebu věnovat se této problematice.

V kontextu s prací Cunningama a spolupracovníků, která vlastně definici osteoporózy založenou na samostatném vyšetření kostní denzity zpochybňuje a zdůrazňuje potřebu komplexnějšího pohledu, je zřejmé, že v celém přístupu k posuzování kostní denzity pacientů se selháním ledvin je stále mnoho nejasného.

KOMENTÁŘ K OBĚMA ČLÁNKŮM Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

Osteoporóza je velmi častým a závažným onemocněním, neboť její hlavní manifestací jsou fraktury. Riziko zlomenin lze poměrně dobře určit z vyšetření kostní denzity. Právě v tom spočívá praktický význam vyšetřování BMD a určování stupně odchylky od normy.

Při selhání ledvin je riziko fraktur velmi vysoké, mnohem větší než u osob s normální funkcí ledvin. Například fraktury krčku kyčelní kosti u dialyzovaných pacientů jsou 17,4krát častější (Coco, 2000). Riziko fraktur u dialyzovaných pacientů se navíc objevuje v nižším věku a je spojeno s vyšší mortalitou než v obecné populaci. Přesto však kostní denzitometrie není u pacientů se selháním ledvin tak rutinní a spolehlivou metodou. I když je známo, že je u většiny pacientů snižena, není znám vztah k riziku fraktur.

Osteoporózu lze i účinně léčit. Farmakologická léčba zahrnuje bisfosfonáty, HRT, SERM (selektivní modulátory estrogenových receptorů), kalcitonin, vitamin D a kalcium (Christodoulou, 2004). Tyto léčebné postupy jsou však u pacientů se selháním ledvin přinejmenším problematické. V lepším případě jsou s nimi jen ojedinělé zkušenosti (např. Torregrosa, 2003). Zde byl u 13 pacientů s akcentovanou hyperparatyreózou úspěšně použit pamidronát – po roční léčbě kostní denzita významně stoupla a vlivem inhibice aktivity osteoklastů byl pravděpodobně snížen i hyperkalcemizující účinek kalcitriolu, který tak mohl být rovněž použit. Bisfosfonáty představují stabilní analogy pyrofosfátů. Působí hlavně jako vyvolatelé apoptózy osteoklastů, a tím snižují kostní resorpci a následně remodelaci. Z uvedeného mimo jiné vyplývá, že je nelze použít u dynamické kostní choroby! Dalším problémem je jejich možná retence při selhání ledvin a akumulace ve skeletu.

Přebledné recentní práce o osteoporóze (Nguen, 2004) uvádějí celý výčet rizikových faktorů pro osteoporotickou frakturu, a sice kostní denzitu, hmotnost, kouření cigaret, konzumaci alkoholu, stav nutrice, fyzickou inaktivitu, deficit sexuálních steroidů, genetické faktory a další příčiny (a až mezi nimi se na posledním místě zmiňují o chronickém selhání ledvin). I z tohoto je zřejmé, že osteoporóza jako taková není totožná s úbytkem kostní hmoty při selhání ledvin.

I když obě komentované práce o osteoporóze při selhání ledvin jsou svou koncepcí zcela rozdílné, v jednom se autoři shodují (aniž by ovšem o své shodě věděli): zmiňují, že prosté vyšetření kostní denzity u dialyzovaných pacientů nesmí vést k přímé terapeutické aktivitě. Osteoporóza u pacientů se selháním ledvin prostě není touž nemocí, jako je osteoporóza u osob s normální renální funkcí.

Ovšem žádná ze zmiňovaných prací již nezabrnuje do svých rozvah skutečnost, že i pacient se selháním ledvin může trpět všemi těmi faktory, které k osteoporóze v pravém slova smyslu mohou vést. Prodloužení života pacientů se selháním ledvin znamená, že v dialyzačním programu jsou zákonitě starší pacienti s mnoha přidruženými komplikacemi nezávislými na stavu funkce ledvin, avšak procesem renálního onemocnění jsou tato onemocnění pravděpodobně modifikována. Do jaké míry je úbytek kostního minerálu u pacientů se selháním ledvin dán samotnou renální osteopatií a do jaké míry se na něm podílí na ledvinách nezávislé patogenetické mechanismy, zůstává v současné době neobjasněné.

Pozornost zaslouží ještě jeden aspekt: sympozium odborníků, které formulovalo postoje a názory na současné guidelines a na možnosti jejich aplikace v praxi a dále se věnovalo i soubornu názorů na méně prozkoumané otázky metabolismu skeletu u dialyzovaných pacientů, bylo finančně podpořeno farmaceutickými firmami, a to prakticky všemi, jejichž produkty se v terapii renální osteopatie promítají. Závěry odborníků však zůstávají plně objektivní. Domnívám se, že akademická obec může spolu se společnostmi, které vyvíjejí, vyrábějí a prodávají přípravky k léčbě pacientů, tímto způsobem uplatnit své expertní znalosti.

Literatura

- Bianchi ML, Colantonio G, Montesano A, et al. Bone mass status in different degrees of chronic renal failure. *Bone* 1992;13:225.
- Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115.
- Christodoulou C, Cooper C. What is osteoporosis? *Postgrad Med J* 2003;79:133–138.
- Moe SM, Druke TB. Controversies in bone and mineral metabolism in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:552–557.
- Nguyen TV. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *MJA* 2004;180:S18–S22.
- Torregrosa JV, Moreno A, Mas M, et al. Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2003;85(Suppl 85):S88–S90.
- Wang M, Hercz G, Sherrard D, et al. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995;26:836.
- Qi Q, Monier-Faugere M, Geng Z, et al. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995;26:622.

Lze zpomalit progresi diabetické nefropatie inhibicí tvorby pokročilých produktů glykace?

*Kline Bolton W, Cattran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004;24:32–40.*

Diabetická nefropatie se stala ve vyspělých zemích (USA, Evropa, Japonsko) nejdůležitější příčinou chronického terminálního selhání ledvin. Ve snižování rizika vzniku diabetické nefropatie a její progresi do stadia selhání ledvin hraje důležitou roli normalizace krevního tlaku preferenčně inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisty angiotenzinu II a velmi dobrá kontrola glykémie. Je možné (ale nedostatečně prokázané), že progresi renální insuficience lze u těchto pacientů ovlivnit také hypolipidemickou léčbou statiny.

Reakce glukózy s aminoskupinami proteinů (neenzymatická glykace) vede k tvorbě časných produktů glykace (Schiffových bazí a Amadoriho produktů), které jsou poté na proteinech s dlouhým biologickým poločasem postupně konvertovány na pokročilé produkty glykace (advanced glycation endproducts – AGE). Předpokládá se, že tvorba AGE přispívá u diabetiků ke vzniku chronických mikrovaskulárních komplikací, zejména nefropatie, retinopatie a neuropatie.

Inhibitor tvorby pokročilých produktů glykace (AGE), pimagedin, zpomaluje v experimentálních modelech progresi diabetických komplikací. Hlavním cílem této randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované studie ACTION I (A Clinical Trial In Overt Nephropathy of Type 1 Diabetics), první kontrolované studie s inhibitorem tvorby AGE u lidí, bylo zjistit, zda pimagedin zpomaluje progresi diabetické nefropatie u pacientů s diabetem 1. typu.

Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem 1. typu (závislým na inzulínu) ve věku 22–50 let s anamnézou diabetu alespoň sedm let, začátkem onemocnění před 30. rokem věku, diabetickou retinopatií a nefropatií (s proteinurií > 500 mg/24 hodin a clearance kreatininu 0,67–1,5 ml/s). Vylučovacími kritérii byly dlouhodobě špatná kontrola diabetu, chronická nefropatie jiné etiologie, vyšší jaterní testy, titr antinukleárních protilátek vyšší než 1 : 80, aktivní vředová choroba, těžká autonomní neuropatie a symptomatická ischemická choroba srdeční. Během studie měli mít pacienti těsnou kontrolu diabetu, dobrou kontrolu krevního tlaku a měli být léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu či antagonisty angiotenzinu II dle doporučení dostupných v době zahájení studie (American Diabetes Association, 1999).

Pacienti byli randomizováni k užívání placebo nebo léčbě pimagedinem v dávce 150 mg nebo 300 mg dvakrát denně a dávka byla upravena vzhledem k renální funkci tak, aby se terapeutické koncentrace pi-