

# Je denzitometrie přesná v hodnocení stavu kostí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin?

Kim K, Song SH, Kim IJ, Jeon YK. Is dual-energy absorptiometry accurate in the assessment of bone status of patients with chronic kidney disease?

*Osteoporosis Int* 2021;32:1859–1868.

Cílem komentované práce, která má retrospektivní charakter, je porovnat nálezy DXA u zdravých osob ( $N = 363$ ) a u osob v predialýze (resp. osob s pokročilým chronickým onemocněním ledvin,  $N = 117$ ) a porovnat DXA vyšetření pacientů s onemocněním ledvin s jinou metodou vyšetření obsahu kostního minerálu, konkrétně s kvantitativní výpočetní tomografií (central quantitative CT, cQCT). Označení DXA (stručně denzitometrie) se rozepisuje jako rentgenová absorpční spektrometrie s dvojitou energií (dual energy X-ray absorptiometry).

Denzitometrické vyšetření zahrnovalo oblast L páteře a krčku femuru, tedy oblasti s trabekulární kostí (radius má zejména kost kortikální a ta je predispozicí pro osteoresorpční účinek parathormonu [PTH]). Běžné denzitometrické vyšetření zahrnuje stanovení obsahu minerálu v kosti (kvantitativní ukazatel,  $\text{g}/\text{cm}^2$  a T skóre, případně Z skóre). Zde bylo doplněno ještě o stanovení hodnoty tzv. trabecular bone score (TBS), v češtině lze užít název trabekulární kostní skóre. Jde o posouzení již nejen kvantity minerálu, ale kvality kosti (obratle L1–L4) ve smyslu zachování trabekulárního uspořádání, které kosti dodává pevnost.

Dalším sledovaným parametrem (u pacientů s onemocněním ledvin) bylo kalcifikační skóre abdominální aorty (AAC), stanovení bylo provedeno výpočtem z dat získaných při kvantitativním CT. Je dobře známo, že kalcifikační cévní potenciál je u těchto pacientů výrazně vyšší než u běžné populace. Nález bývá dáván do spojitosti nejen s kardiovaskulárním postižením, ale také s možností akcentace osteoporózy.

U pacientů s onemocněním ledvin byly současně stanoveny sérové koncentrace vápníku (Ca), fosforu (P), imunoreaktivního parathormonu (iPTH) (= test 2. generace), 25-hydroxyvitaminu D, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (ALP) a C-terminálního cross-linking telopeptidu kolagenu (CTX) (beta-cross-laps).

Věk i zastoupení mužů/žen byly v obou skupinách (pacienti s onemocněním ledvin a kontroly) shodné, věkový

medián byl 65 let. Shodná byla i hodnota indexu tělesné hmotnosti (BMI) ( $23,7 \text{ kg}/\text{m}^2$  vs.  $23,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ). Nejčastější příčinou onemocnění ledvin představovala diabetická nefropatie (téměř polovina nefrologických pacientů měla diabetes mellitus), dále glomerulonefritida a hypertenzní nefropatie. Vylučovací funkce ledvin byla stanovena odhadem (resp. výpočtem) podle rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Zatímco zdravé kontroly měly hodnotu nad  $1 \text{ ml}/\text{s}$  (vyšší hodnoty MDRD neumožní spolehlivě kvantifikovat), u nefrologických pacientů bylo mezikvartilové rozpětí  $21\text{--}42,3 \text{ ml}/\text{min}$ ; medián hodnot činil  $30,8 \text{ ml}/\text{min}$ .

Sérové koncentrace iPTH byly u nefrologických pacientů zvýšeny. Autoři sice neudávají referenční rozmezí jejich metodiky stanovení, avšak při testech 2. generace (iPTH) jsou fyziologické hodnoty obvykle do  $70 \text{ pg}/\text{ml}$ . Medián hodnot iPTH byl  $134 \text{ pg}/\text{ml}$  (= přibližně  $13,4 \text{ pmol}/\text{l}$ ) a mezikvartilové rozpětí  $80,1\text{--}232,8 \text{ pg}/\text{ml}$ , což znamená, že nejméně jedna čtvrtina pacientů měla iPTH zvýšené na více než trojnásobek horní referenční meze. Kalcemie byla u obou skupin v normě a hodnoty se nelišily ( $9,33 \text{ mg}/\text{dl}$  vs.  $9,3 \text{ mg}/\text{dl}$ ,  $1 \text{ mg}/\text{dl} = 0,25 \text{ mmol}/\text{l}$ ). U nefrologických pacientů byly však významně zvýšeny sérové koncentrace fosforu.

Hodnoty vitaminu D jsou udány v  $\text{ng}/\text{ml}$ , pro přepočet na jednotky SI tedy platí koeficient 2,5. Medián hodnot je  $23,7$  (mezikvartilové rozpětí  $16,9\text{--}32,67$ ) neboli nejméně jedna polovina pacientů má jasný deficit vitaminu D (dolní hranice normy je  $30 \text{ ng}/\text{ml}$ ) a z nich jedna polovina až deficit velmi těžký.

Výskyt osteoporózy páteře (T skóre v L oblasti) byl vyšší (!) u kontrolní skupiny ( $p = 0,007$ ,  $7\%$  vs.  $11\%$ ). T skóre je odvozeno od hodnot kostního minerálu. Nepřekvapí tedy, že i hodnoty kostního minerálu v oblasti L páteře byly vyšší u pacientů s onemocněním ledvin než u kontrol ( $1,12 \text{ mg}/\text{cm}^2$  vs.  $1,08 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ,  $p = 0,008$ ). Zde je vhodné upozornit na vyšší věk pacientů obou skupin, tj. i v kontrolní skupině je osteoporóza očeká-

vána. Současně z nálezu vyplývá, že osteoporóza páteře stanovená dle hodnoty T skóre není u pacientů s onemocněním ledvin vyšší než v běžné populaci, není tedy vázána na nefrologickou diagnózu či na daný stupeň snížení funkce ledvin.

V oblasti krčku femuru byla osteoporóza detekována u 8,5 % pacientů s onemocněním ledvin, což je více než u kontrol (4,7 %). Současně však vyšetření ukázalo normální nález v obou skupinách (pouze) u poloviny pacientů; výsledky DXA vyšetření se tedy mezi skupinami nelišily. Nálezy obou srovnávaných skupin byly shodné. Medián hodnot kostního minerálu v oblasti krčku femuru činil v obou skupinách 0,81 mg/cm<sup>2</sup> (NS).

Dalším sledovaným denzitometrickým parametrem bylo trabekulární kostní skóre (oblast L1–L4). Tento bezrozměrný parametr, jak již uvedeno, hodnotí nejen denzitu minerálu, ale i kvalitu kosti (kvalitu trabekulárního uspořádání). Zde byly hodnoty signifikantně vyšší (= lepší) u kontrolní skupiny (medián 1,38; rozpětí 1,33–1,43) než u pacientů s onemocněním ledvin (medián 1,27; rozpětí 1,19–1,37). Hodnoty u pacientů s onemocněním ledvin byly abnormálně nízké.

Kvantitativní výpočetní tomografie je pro posouzení kostní denzity (T skóre i kostní denzita [BMD]) v oblasti páteře zřejmě přesnější, zastoupení osteoporózy u pacientů s onemocněním ledvin se tímto vyšetřením dostalo na úroveň 17 % ( $p < 0,001$ ).

Analýza vztahu mezi denzitometrickými nálezy a laboratorními ukazateli u pacientů s onemocněním ledvin ukázala mimo jiné tyto charakteristiky: koncentrace PTH v séru nijak nesouvisela s výsledky denzitometrie (mezi osteoporózou, osteopenií a normálním nálezem DXA nebyl v koncentracích PTH žádný rozdíl). Stejný výsledek platí i pro kostní izoenzym ALP, a dokonce pro

koncentraci 25-hydroxyvitaminu D v krvi. Autoři tedy nezjistili, že by stav zásob vitaminu D ovlivnil výsledek měření DXA. Na druhou stranu, koncentrace byla měřena jednorázově a rozptyl mezi hodnotami byl poměrně malý. Překvapivým nálezem je zřejmě zjištění, že pacienti s osteoporózou neměli vyšší hodnoty kreatininu v séru ve srovnání s ostatními. To by značilo, resp. potvrzovalo jinou příčinu osteoporózy u pacientů s onemocněním ledvin, buď jako samostatný faktor, či přinejmenším jako aditivní, nicméně velmi důležitý faktor. Nelze tedy říci, že s postupující progresí onemocnění ledvin se zhoršuje osteoporóza.

Jedním z faktorů, který naopak se zastoupením osteoporózy i u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) souvisel, je BMI. Zatímco pacienti s normální kostní denzitometrií měli BMI 24,7 kg/m<sup>2</sup> (medián hodnot), pacienti s osteoporózou měli BMI významně nižší (medián 21,5),  $p < 0,001$ .

Souvislost s věkem byla jen hraniční, souvislost se zastoupením mužů a žen nebyla žádná.

Obsah kalcia v abdominální aortě (AAC) překvapivě nesouvisel s hodnotou T skóre, resp. s výslednou hodnotou kostního minerálu v L oblasti (DXA vyšetření), avšak negativně koreloval s hodnotou TBS i hodnotou kostního minerálu stanovenou CT vyšetřením. To mimo jiné znamená, že hodnoty DXA v oblasti páteře, které jsou často v normě, nelze vysvětlit „součtem“ s hodnotami kalcia v abdominální aortě a je nutno hledat jiné příčiny pravděpodobného nadhodnocení (degenerativní změny?).

Autoři v závěru zdůrazňují význam stanovení nejenom T skóre, ale zejména význam trabekulárního kostního skóre a doporučují jeho využití u pacientů s onemocněním ledvin.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.

V současné době je předmětem zájmu nefrologů téma osteoporózy spojené s CKD a dialýzou. Osteoporóza je dle své dominantní definice dána nízkým obsahem kostního minerálu v oblastech zájmu (kyčel, L páteř; ev. předloktí – radius; denzitometrické vyšetření, DXA), kdy hodnoty tzv. T skóre jsou nižší než minus 2,5. Hlavním, avšak nikoliv jediným klinickým důsledkem osteoporózy jsou zlomeniny.

Denzitometrické vyšetření nerozliší jednotlivý typ renální osteopatie. Při hyperparatyreóze, kdy je urychlená kostní resorpce, je stále zachována kostní novotvorba („sprážení“ osteoblastů a osteoklastů je zachováno) a kostní mineralizace může být normální (byť samotná kost je fragilní, neboť je porušena stavba kostních trámčů – „plstěná“ kost – woven bone). V minulých letech, kdy se pozornost nefrologů silně soustředila právě na odlišení dynamické kostní nemoci od patologických stavů s vysokým kostním obrátem, nebyla denzitometrie preferována, neboť k tomuto roz-

lišení nepřispěla, resp. ani přispět nemohla. DXA vyšetření nebylo doporučováno (to však neznamenalo, že se nesmělo provést).

Doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2017 se nově k DXA vyšetření vyjádřilo pozitivně, neboť bylo doloženo, že (nízká hodnota) DXA má určitou prediktivní hodnotu pro predikci fraktur (nejen) dialyzovaných pacientů. Přesto však je ohledně využitelnosti DXA nálezů v nefrologii řada nejasností, včetně rozvah o tom, jak vlastně výsledky hodnotit.

Na téma osteoporózy při onemocnění ledvin a selhání jejich funkce se v posledním roce objevilo vícero velmi zasvěcených kvalitních nejen původních, ale i přehledových publikací.<sup>1–3</sup> Přehledné texty popisují nejen diagnostické metody (komentovaná práce spadá mezi práce původní), ale i terapeutické aspekty. Léčba má za cíl jak zlepšení kostní denzity, tak i kostního objemu a kvality kosti.

Terapie „vlastní“ renální kostní nemoci je nefrologům dobře známa, a není tedy předmětem textu. Je vhodné poznamenat, že diagnostika a léčba renální osteopatie, tak jak tuto metabolickou osteopatii známe, je nutná vždy. Osteoporotickou komponentu nemůžeme řešit odděleně, avšak současně nemůžeme spoléhat na to, že léčba typické renální osteopatie (spojená s hyperparatyreózou) postačí i pro korekci osteoporózy. Platí totiž, že pokud zjistíme nízkou kostní densitu, může sice mezi příčinami mít určitou roli například uremická toxicita, tedy faktor spojený se selháním ledvin a dialýzou, ale především se jedná o zcela jiné patogenetické mechanismy. Velmi často jsou to mechanismy shodné s rozvojem osteoporózy v běžné populaci – věk, hormonální změny. U části pacientů jde také o důsledek dlouhodobé léčby kortikoidy. Možných vlivů spojených s poškozením ledvin je však víc, včetně spojitosti s narušeným metabolismem vitamínu D (včetně jeho nedostatku), metabolické acidózy, malnutrice a zánětu a dalších okolností.<sup>1</sup>

Primární roli v léčbě osteoporózy mají antiresorpční léčiva. Ta lze rozdělit do tří skupin: bisfosfonáty, inhibitory RANKL (denosumab) a léčbu.<sup>1-4</sup> Bohužel dat, o která bychom se mohli opřít, je v literatuře velmi málo, zejména dat o bisfosfonátech. Jsou považovány za nefrotoxické, a jejich využití je tedy limitováno. Při selhání ledvin sice nefrotoxicita léku ztrácí smysl, na druhou stranu však zde je reálné riziko přílišného utlumení kostního obratu a vzniku adynamické kosti. Lze však dohledat i sdělení, ve kterých autoři uvádějí dobré zkušenosti s malými dávkami bisfosfonátů dokonce u dialyzovaných pacientů.<sup>1</sup> Denosumab nemá žádnou přímou kontraindikaci pro selhání ledvin, avšak léčba je spojena se třemi okruhy rizik: (i) hypokalcemie následovaná významnou akcentací hyperparaty-

reózy, (ii) data o skutečně prokázaném snížení rizika fraktur při léčbě denosumabem u dialyzovaných pacientů prakticky chybějí, (iii) vysazení léku je silně problematické, účinek totiž záhy vymizí a mohou se objevit fraktury. Anabolickou léčbu představuje rekombinantní parathormon. Je zvažován zejména u adynamických forem renální osteopatie. Jeho indikace pro praxi jsou však velmi limitované a lék spadá do centrové léčby vymezené pro vybraná osteologická pracoviště.

Význam DXA vyšetření u nefrologických pacientů spočívá v rozpoznání, že s kostí se může dít i něco (zcela) jiného, než je nám známá renální metabolická osteopatie. Interpretace však není snadná. Prakticky všechny práce se shodují, že oblast bederní páteře je při DXA vyšetření nadhodnocena. I když se jako důvod uvádí právě kalcifikovaná aorta, závěry komentované studie toto nepotvrzují! Pak je třeba hledat jiné vysvětlení, mimo jiné degenerativní změny páteře. Běžné densitometrické vyšetření je pro pacienty bez onemocnění ledvin vyhovující a plně postačující, podává relevantní data a podklady pro další rozhodování. U nefrologických i dialyzovaných pacientů bychom však měli vědět, a to je cílem komentovaného článku a též i cílem tohoto komentáře, že rozhodující je výsledek trabekulárního kostního skóre.<sup>5</sup> Žádanka by měla obsahovat právě tento požadavek! A ještě – co dalšího by na žádance mělo být? Je to vyšetření kostní denzity v oblasti předloktí (radius), kde nastává snížení právě vlivem PTH. Lze tak odlišit kostní nemoc asociovanou s hyperparatyreózou (která má zcela jinou léčbu).

Poznatky o podstatě osteoporózy, shodě a odlišnostech s běžnou populací, vysokém výskytu i u onemocnění ledvin (které má každý čtvrtý pacient s osteoporózou) jsou nové, avšak rychle se rozrůstají. Zdaleka však nevíme vše a tato problematika je velkou výzvou do budoucna.

#### LITERATURA

1. Ginsberg C, Ix JH. Diagnosis and management of osteoporosis in advanced kidney disease. A review. *Am J Kidney Dis* 2021 Aug 19;S0272-6386(21)00797-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.031. Epub ahead of print.
2. Hsu CY, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Diseases: A Systemic Review. *Int J Mol Sci* 2020;21:6846.
3. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, et al. European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup; an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA; and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. Diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages 4 to 5D: a call for a shift from nihilism to pragmatism. *Osteoporos Int* 2021 Jun 15. doi: 10.1007/s00198-021-05975-7. Epub ahead of print.
4. Brunerová L, Palická V, Dusilová Sulková S. Commentary on management of osteoporosis in advanced CKD: common view of a nephrologist and a bone specialist. *Endocrine Practice* 2019;25:193-196.
5. Brunerová L, Kasalický P, Verešová J, et al. Loss of bone mineral density and trabecular bone score in elderly hemodialysis patients: a 2-year follow-up, prospective, single-centre study. *Int Urol Nephrol* 2020;52:379-385.