

# Vesebetegség által indukált osteoporosis

TISLÉR ANDRÁS

SEMMELWEIS EGYETEM

BELGYÓGYÁSZATI ÉS ONKOLÓGIAI KLINIKA

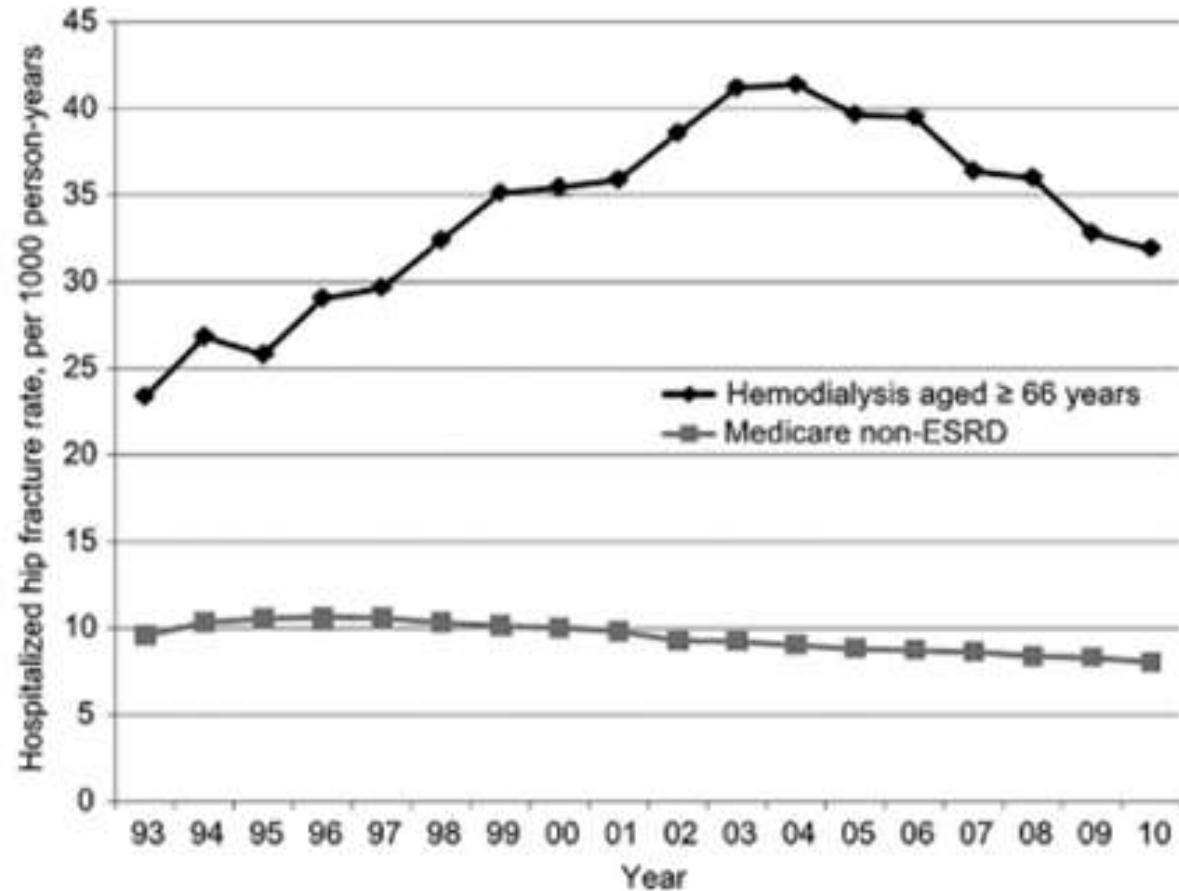
2022. NOVEMBER

A MAGYAR TUDOMÁNY ÜNNEPE



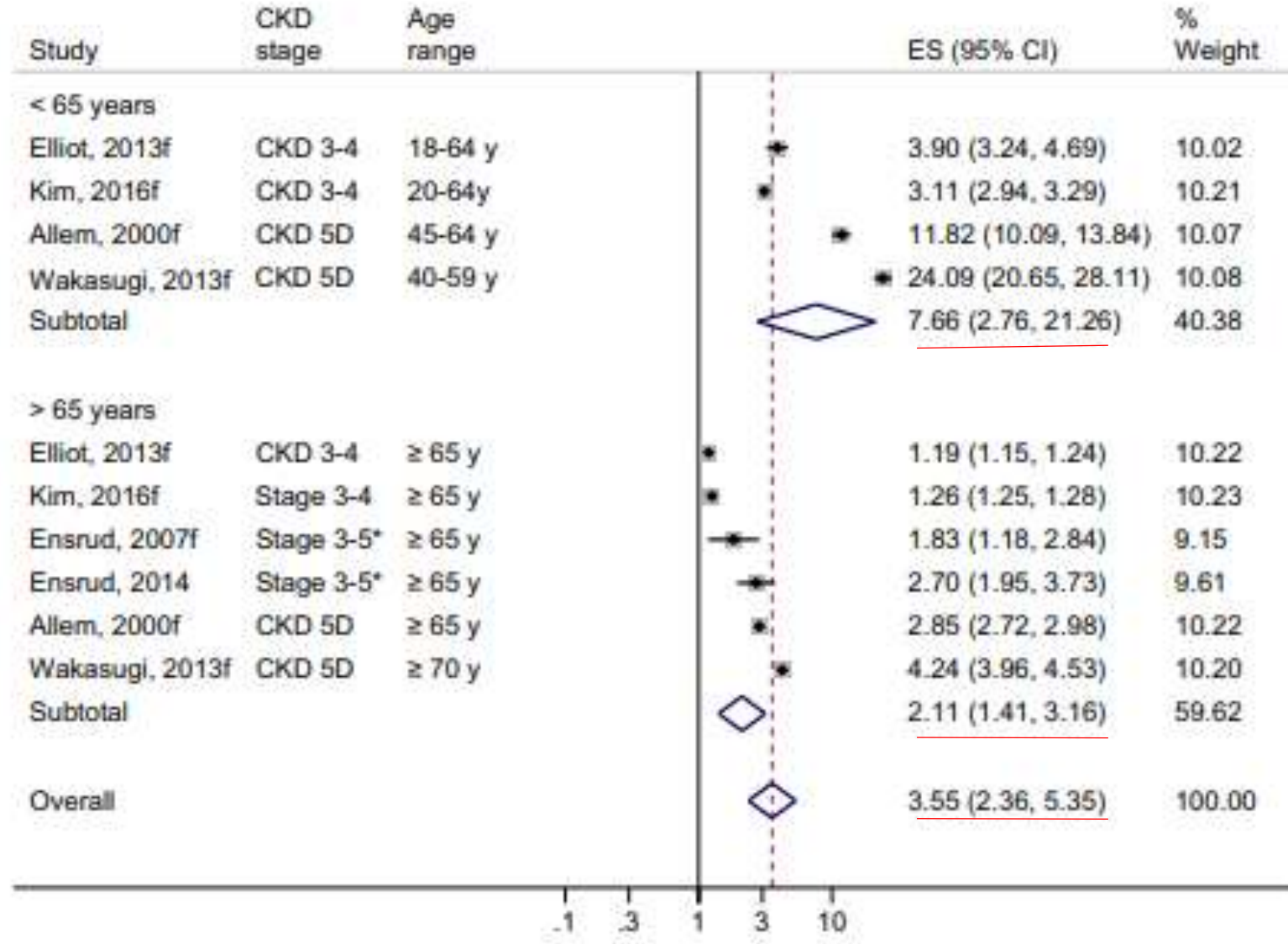
*Tudomány: út a világ megismeréséhez*

# Kórházi felvételt igénylő csonttörések előfordulása dializált betegek között az átlag népességhez képest



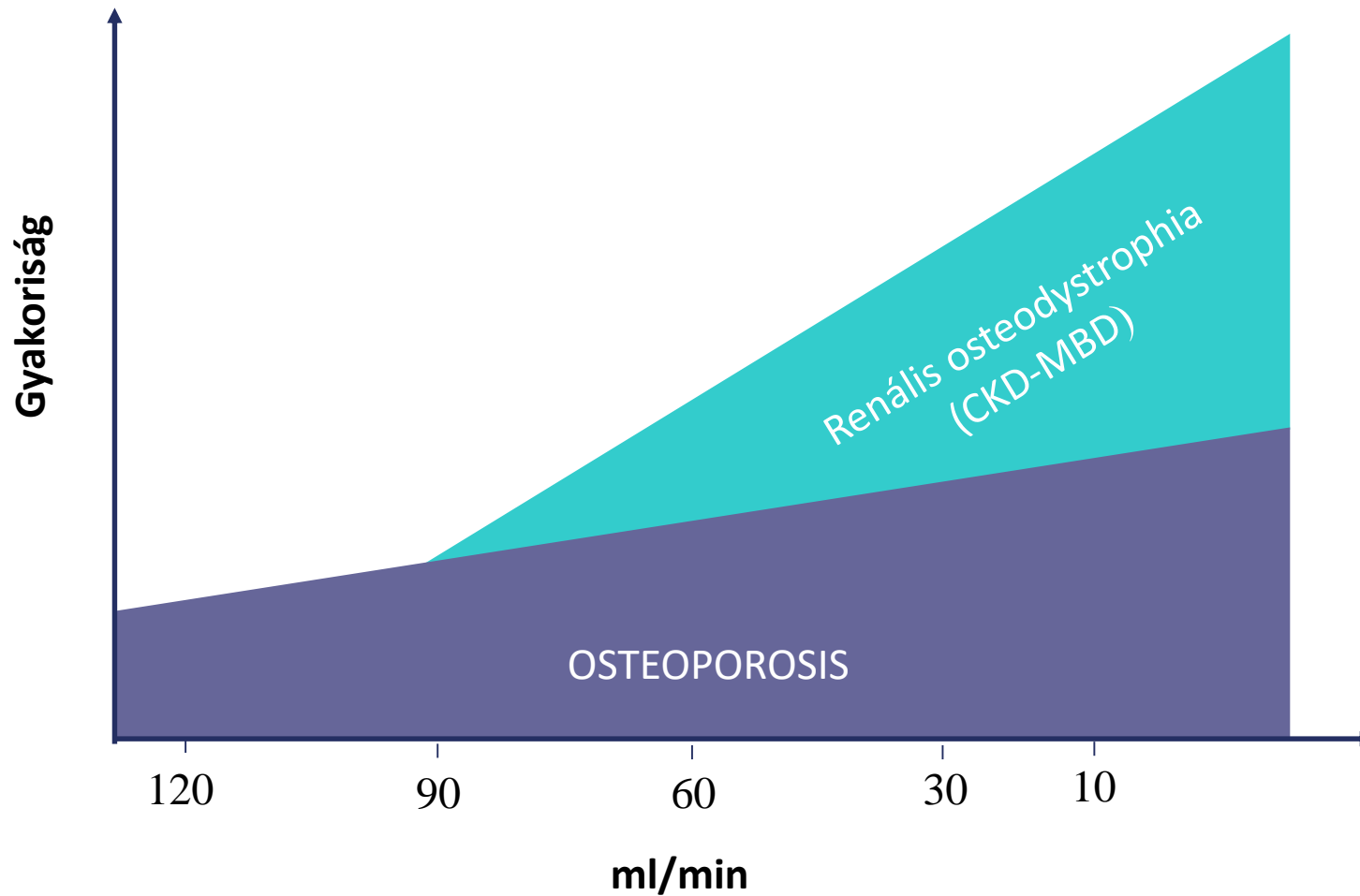
Trends in hip fracture rates in US hemodialysis patients, 1993-2010. Am J Kidney Dis. 2013;62(4):747-54

# Risks of Hip and Nonvertebral Fractures in Patients With CKD G3a-G5D



AJKD 2020;76:521

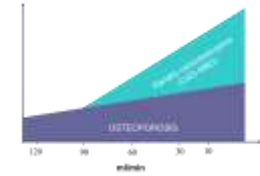
# A csonttörések és a GFR összefüggése



# Vázlat

- Vesebetegséget kísérő csont és ásványianyagcsere zavar (CKD-MBD)
  - Laboratóriumi eltérések
  - Csont manifesztáció: renális osteodystrophia
  - Kezelési lehetőségek
- Osteoporosis krónikus vesebetegségben (KVB)
  - Diagnosztikus lehetőségek
  - Terápia

# Definíció: Chronic Kidney Disease Mineral Bone Disorder (CKD MBD)



- Krónikus vesebetegség következtében kialakuló szisztémás csont- és ásványianyagcsere zavar, ami három komponensből áll:
  - Laboratóriumi eltérések
  - Csont eltérések (renalis osteodystrophia)
  - Extraossealis kalcifikáció

Kidney Int 2009; 76:S3

# Ásványianyag eltérések krónikus vesebetegségben

- Csont fájdalom
- Törések
- Mellékpajzsmirigy hiperplázia
- sHPT
- Parathyroidectomia
- Cardiovasculáris események
- Hospitalizáció
- Mortalitás

Kóros Ca, P, PTH, FGF-23 és D vitamin anyagcsere

**Laboratóriumi eltérések**

**Klinikai események**

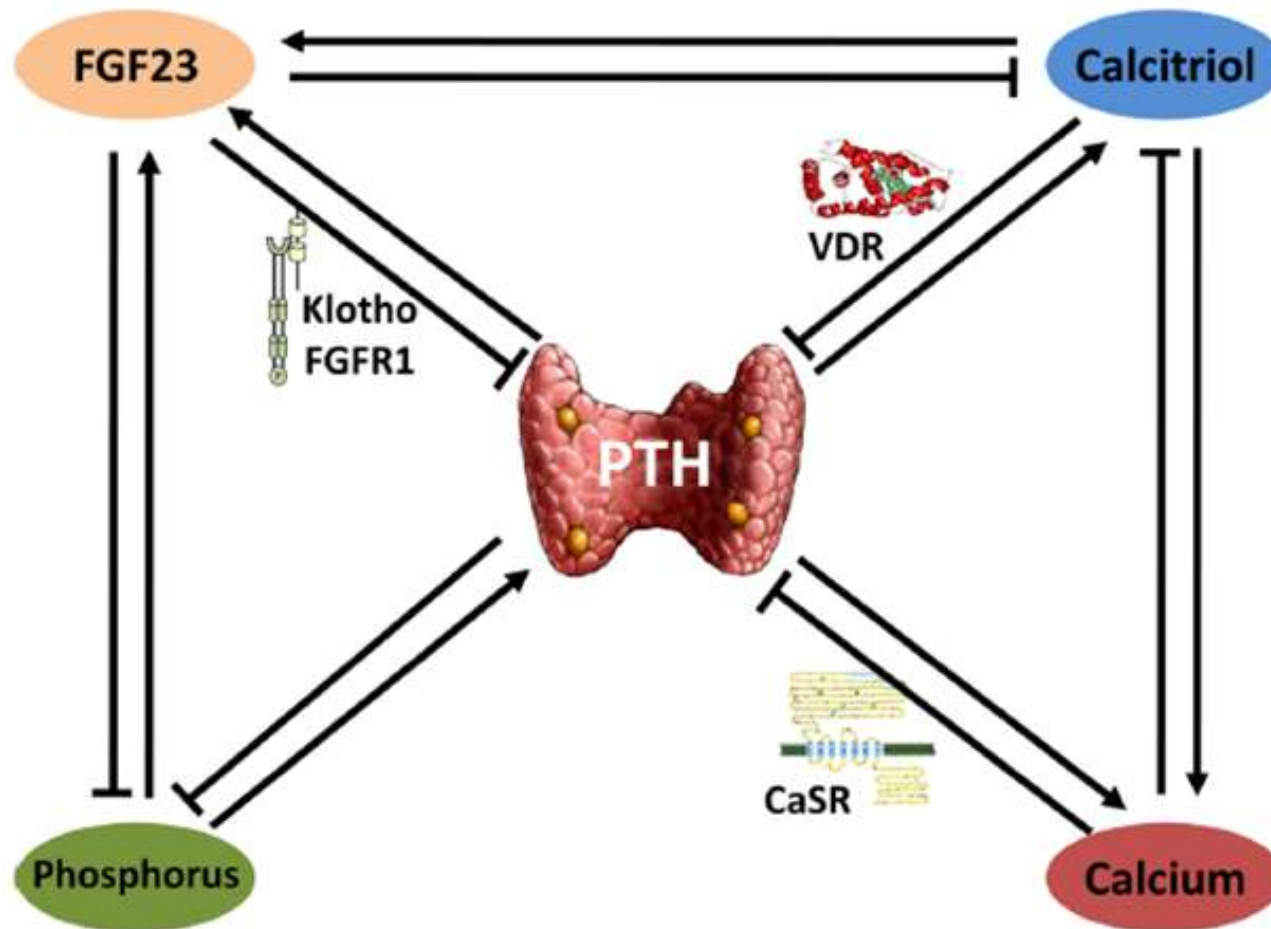
**Extraszealis kalcifikáció**

**Csont-  
anyagcsere**

Vaszkuláris és/vagy más szöveti kalcifikáció

Kóros csontanyagcsere: mineralizáció, térfogat és átépülés

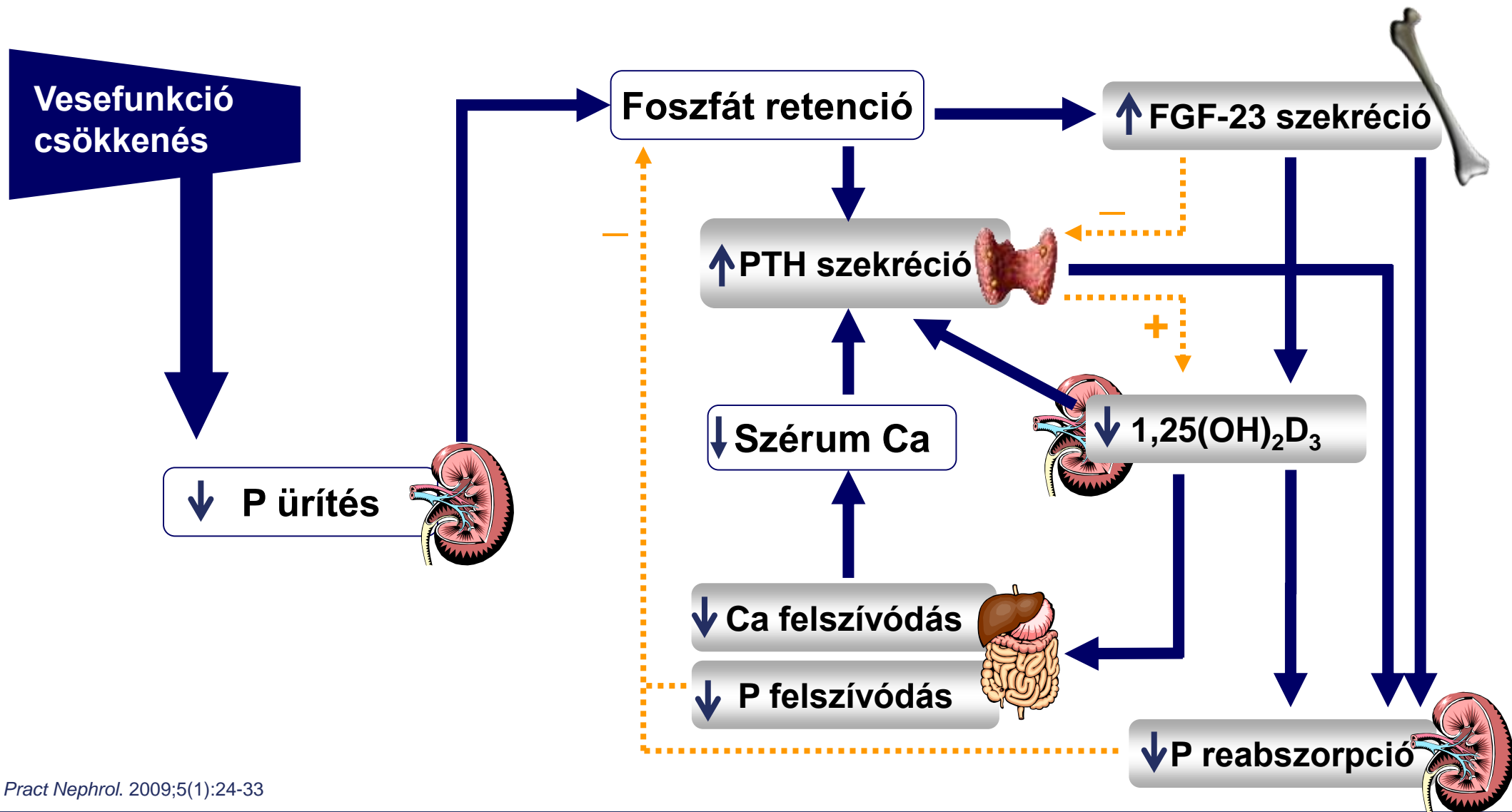
# Feedback szabályozások CKD MBD-ben



Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 541–547



# A CKD MBD pathogenezise



Nat Clin Pract Nephrol. 2009;5(1):24-33

# Ásványianyag eltérések krónikus vesebetegségben

Paraméter	3. Stádium	4. Stádium	5. Stádium
FGF23	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑
Foszfát	→	↑	↑↑↑
1-25(OH) D vitamin	↓	↓↓	↓↓↓
Kalcium	→	→	↑↓
iPTH	→	↑	↑↑↑ / ↓↓
Wnt gátló: sclerostin, DKK-1	→	↑	↑↑↑

# Ásványianyag eltérések krónikus vesebetegségben

- Csont fájdalom
- Törések
- Mellékpajzsmirigy hiperplázia
- sHPT
- Parathyroidectomia
- Cardiovasculáris események
- Hospitalizáció
- Mortalitás

Kóros Ca, P, PTH, FGF-23 és  
D vitamin anyagcsere

**Laboratóriumi  
eltérések**

**Klinikai események**

**Kalcifikáció**

**Csont-  
anyagcsere**

Vaszkuláris és/vagy más  
szöveti kalcifikáció

Kóros mineralizáció, térfogat és átépülés  
**Renális osteodystrophia**

# A renális osteopdystrophia spektruma

A mineralizáció, az átépülési sebesség, a csonttömeg zavara

Lassú átépülés

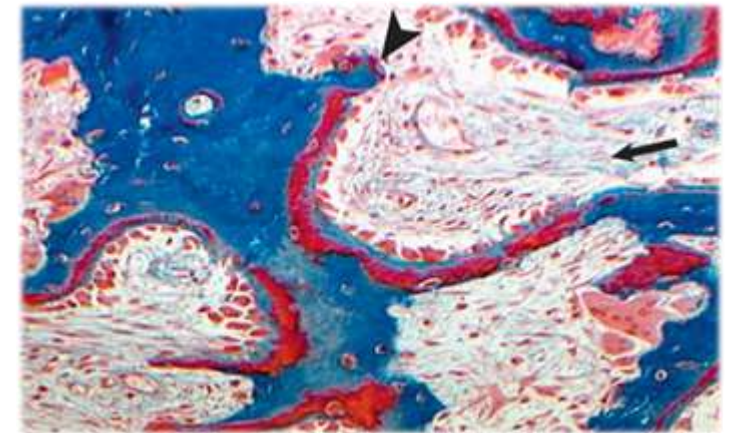
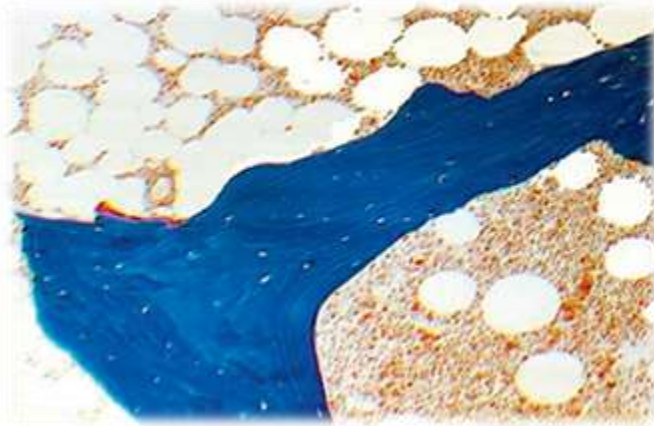
Gyors átépülés

**Adinamiás  
csontbetegség**

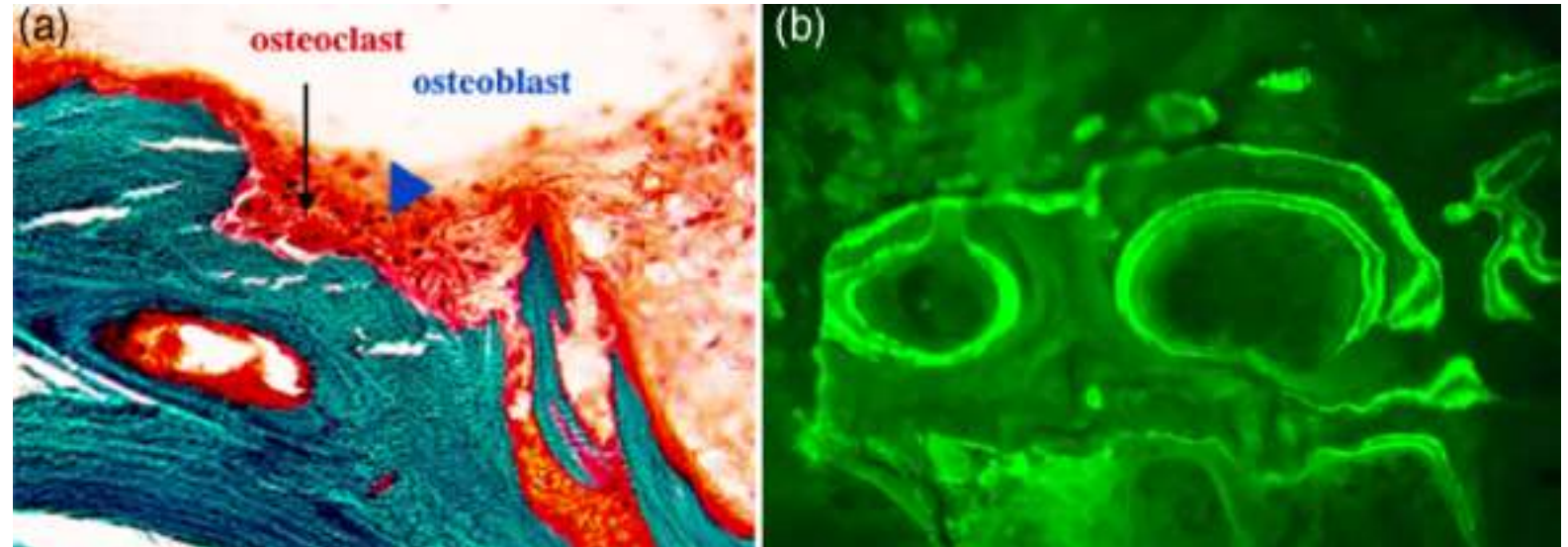
**Osteomalácia**

**Kevert**

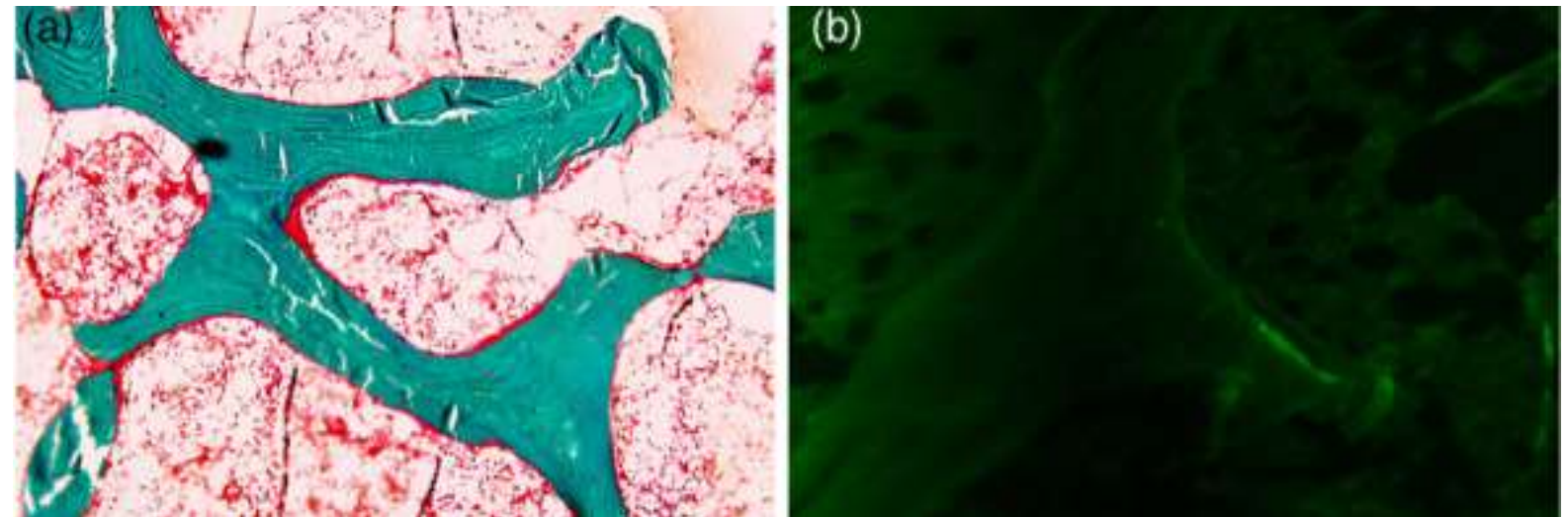
**Osteitis fibrosa cystica**



## Osteitis fibrosa cystica

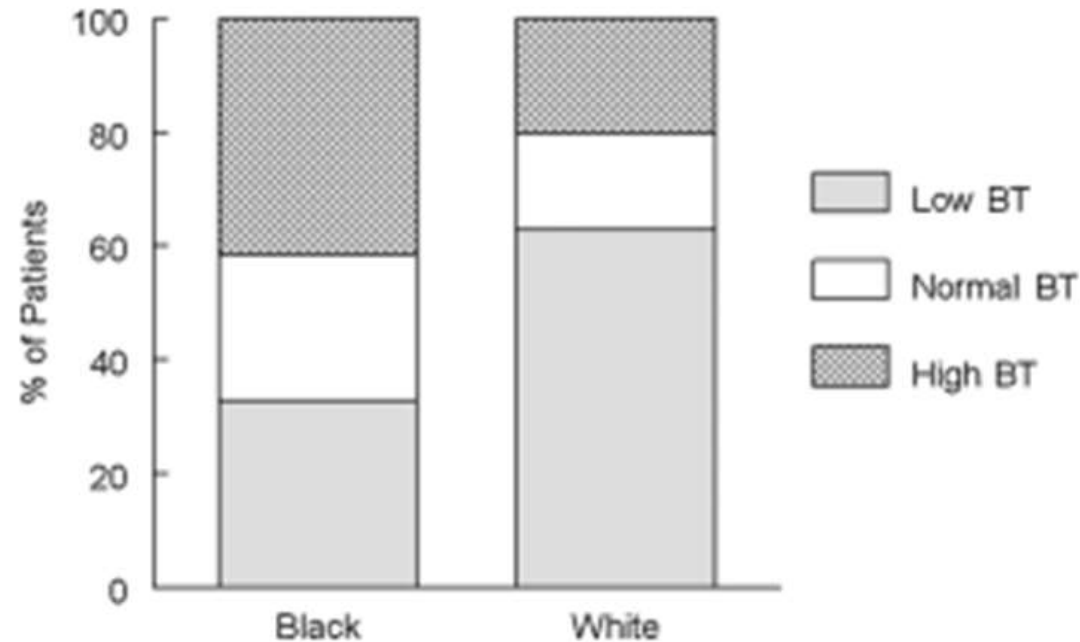


## Adinamiás csontbetegség



Nephrology25(2020) 163–171

# Renal Osteodystrophy in the First Decade of the New Millennium: Analysis of 630 Bone Biopsies in Black and White Patients

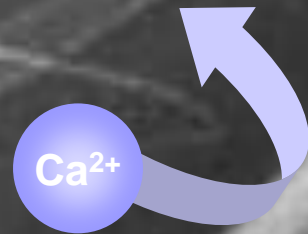
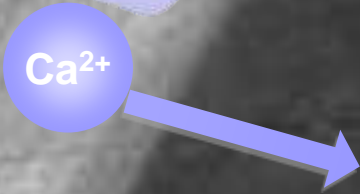


Prevalence of low, normal, and high bone turnover in black and white CKD stage 5 patients on maintenance dialysis. Significant difference in distribution (chi-square,  $p < .001$ ).

Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 26, No. 6, June 2011, pp 1368–1376



**Secunder  
hyperparathyreosis**



**Adinámias  
csontbetegség**



# A csontátépülés mértékét jelző szérumbiomarkerek

Biomarker Class	Renal Clearance	Hemodialysis Clearance	Association With Turnover Type <sup>a</sup>
<b>Bone metabolism</b>			
PTH	Yes	Yes (Fragments)	High
FGF-23	Yes	No	High
$\alpha$ -Klotho	Yes	No	Low
Sclerostin	Yes	Yes	Low
<b>Bone formation</b>			
BSAP	No	Yes	High
Osteocalcin	Yes	Yes	High
P1NP/P1CP	No	Yes	High
<b>Bone resorption</b>			
NTX/CTX	Yes	Unknown	High
TRAP5b	No	No	High

Abbreviations: BSAP, bone-specific alkaline phosphatase; CTX,  $\beta$ -C-terminal telopeptide; FGF-23, fibroblast growth factor 23; NTX, cross-linked N-telopeptides of type I collagen; P1NP, procollagen type 1 C-terminal propeptide; P1CP, procollagen type 1 N-terminal propeptide; PTH, parathyroid hormone; TRAP5b, tartrate-resistant acid phosphatase.

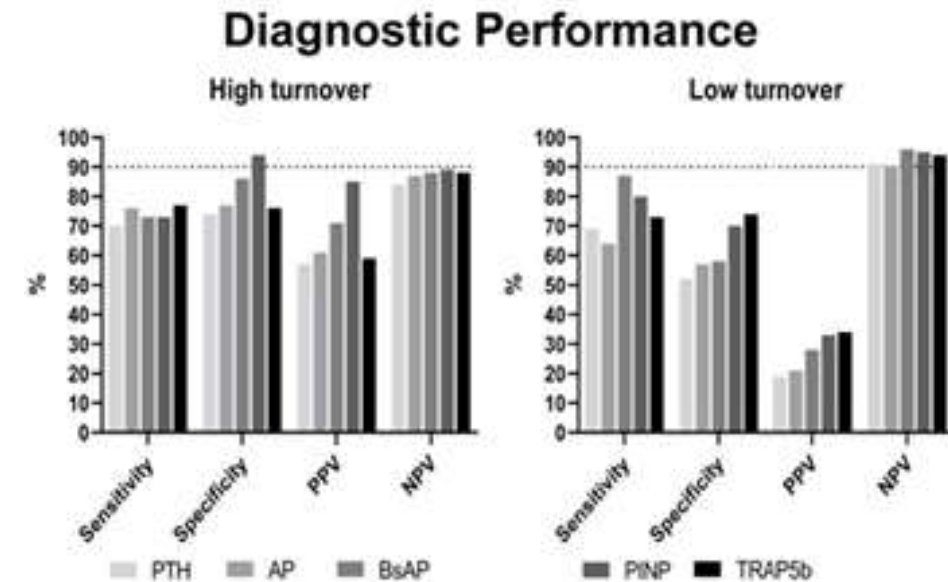


## Diagnostic Accuracy of Noninvasive Bone Turnover Markers in Renal Osteodystrophy



Hanne Skou Jørgensen, Geert Behets, Liesbeth Viaene, Bert Bammens, Kathleen Claes, Bjorn Meijers, Maarten Naesens, Ben Sprangers, Dirk Kuypers, Etienne Cavalier, Patrick D'Haese, and Pieter Evenepoel

	Exploration Cohort (n = 100)	
	AUC	Cutoff
<b>High Turnover</b>		
Biointact PTH, pg/mL	0.78 (0.67, 0.86)	>143.5
Total AP, U/L	0.77 (0.65, 0.86)	>97
BsAP, µg/L	0.83 (0.73, 0.91)	>33.7
Intact PINP, ng/mL	0.85 (0.74, 0.93)	>120.7
TRAP5b, U/L	0.78 (0.66, 0.86)	>5.05
<b>Low Turnover</b>		
Biointact PTH, pg/mL	0.77 (0.65, 0.86)	<90.5
Total AP, U/L	0.76 (0.63, 0.85)	<87
BsAP, µg/L	0.82 (0.72, 0.90)	<24.2
Intact PINP, ng/mL	0.83 (0.72, 0.91)	<49.8
TRAP5b, U/L	0.84 (0.74, 0.91)	<3.44



### Results

High negative predictive values were found for both high and low bone turnover

N=100+99, CKD4-5DT Am J Kidney Dis. 2022;79:667-676

# Célértékek a CKD-MBD kezelése során



	3-5. stádium	5. dializált stádium
Foszfát	Normál tartományra törekedni	Normál tartományra törekedni
Kalcium	Hiperkalcémia kerülése	Hiperkalcémia kerülése
PTH	Normál tartomány vagy kissé felette	Normál tartomány 2-9 szerese
25OH D-vitamin	Optimális tartomány (20-40 ng/ml)	Optimális tartomány (20-40 ng/ml)

Kidney International (2009) 76 (Suppl 113), S22–S49

Kidney International (2017) 92, 26–36

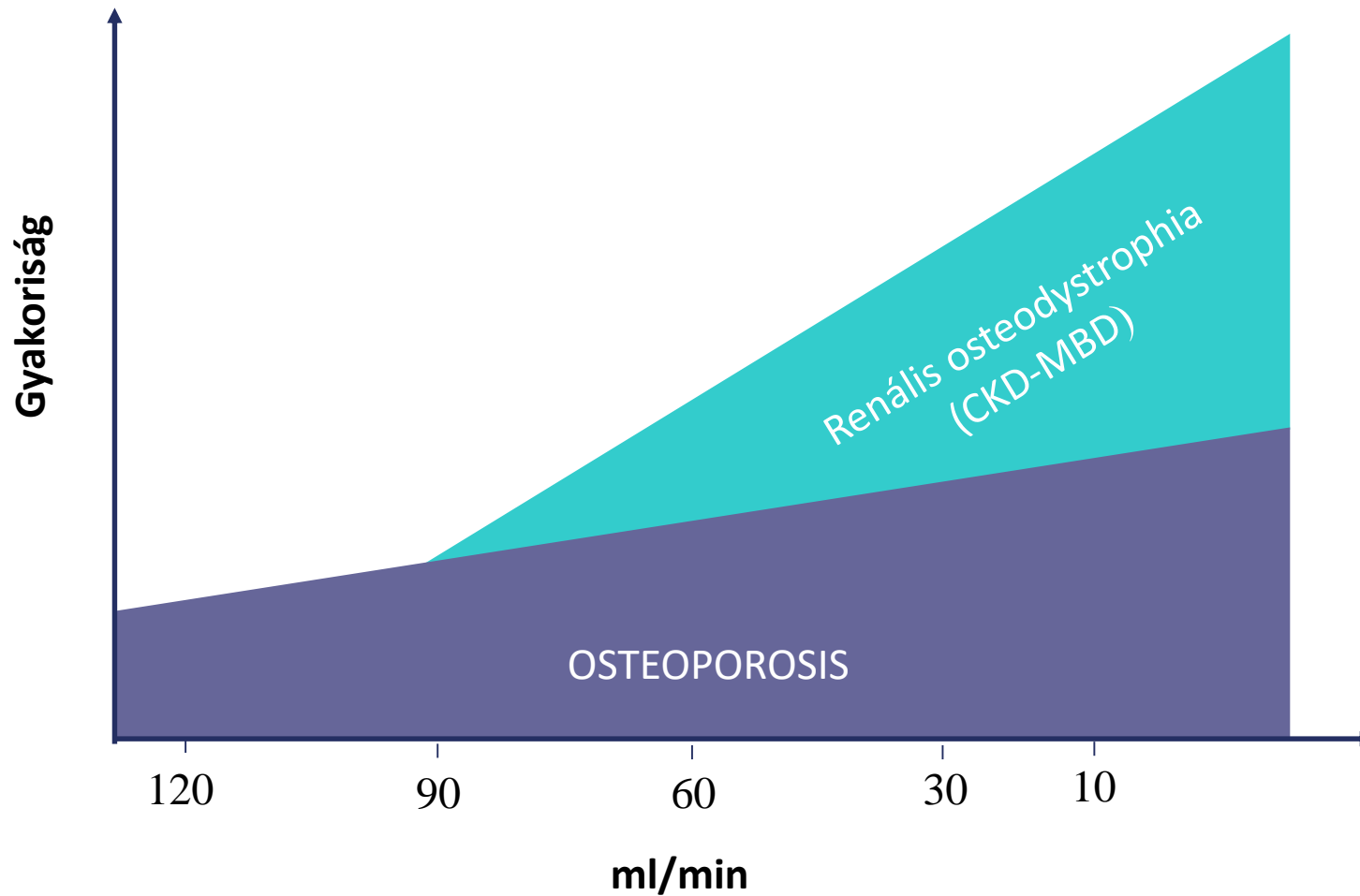
# CKD-MBD kezelési lehetőségek



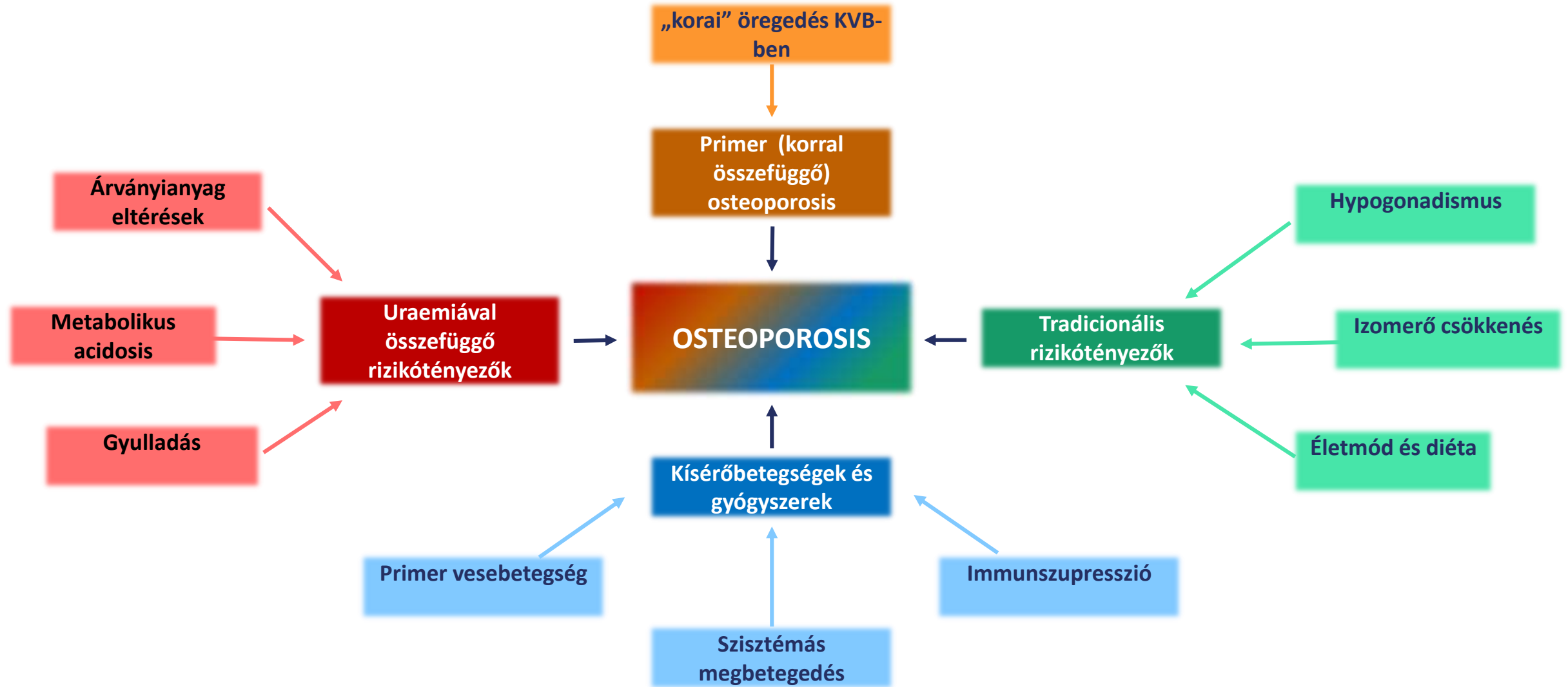
- Natív D-vitamin
- Étrendi foszfát bevitel csökkentése
- Dialízissel történő foszfát eltávolítás fokozása
- Foszfát kötők
  - Ca- tartalmú (Ca acetat, Ca carbonat)
  - Nem Ca-tartalmú (sevelamer, lanthan)
- Dializátó oldat alacsony  $\text{Ca}^{2+}$  tartalom (1,25mmol/l)
- Aktív D-vitamin
  - Alphacalcidol, calcitriol
  - D-vitamin analóg (paricalcitol)
- Calcimimetikumok
  - Cinacalcet
  - Etelcalcetid

Kidney International (2017) 92, 26–36

# A csonttörések és a GFR összefüggése



# Tradicionális és nem tradicionális osteoporosis rizikófaktorok krónikus vesebetegségben



# Diagnózis, képalkotó vizsgálatok krónikus vesebetegségben

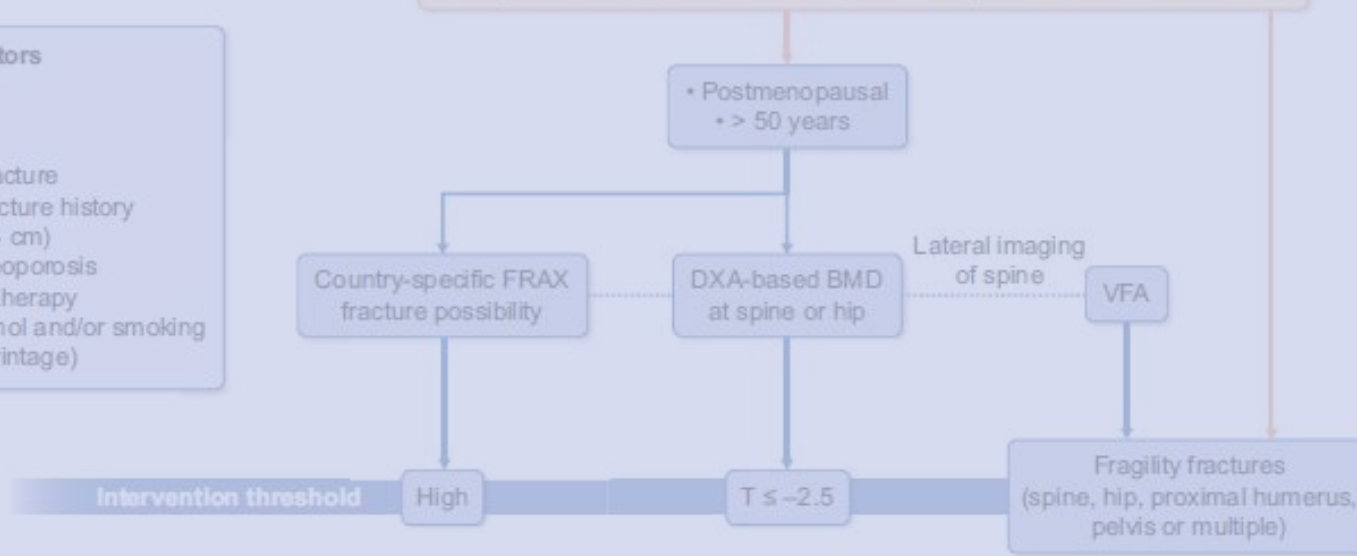
- Osteoporosis definíció
  - Csontsűrűség DXA-val gerincen és a csípőtájon  $<-2,5$  T-score
  - Szűrés indokolt: posztmenopauzában és 50 év felett
  - Rutin szűrés nem indokolt KVB G4-5D stádiumban
  - Alulbecsülheti a törési rizikót
  - Vaszkuláris kalcifikáció befolyásolhatja az eredményt
- Csigolyatörés felmérés (Vertebral Fracture Assessment - VFA)
  - Mindenkinél javasolt, akinél DXA történik
  - Hasi aorta calcifikáció felmérés is javasolt
- Trabecular bone score (TBS)
  - Klinikai alkalmazása krónikus vesebetegségben további vizsgálatok tárgya
  - FRAX-ba építve javíthatja a rizikó megítélést



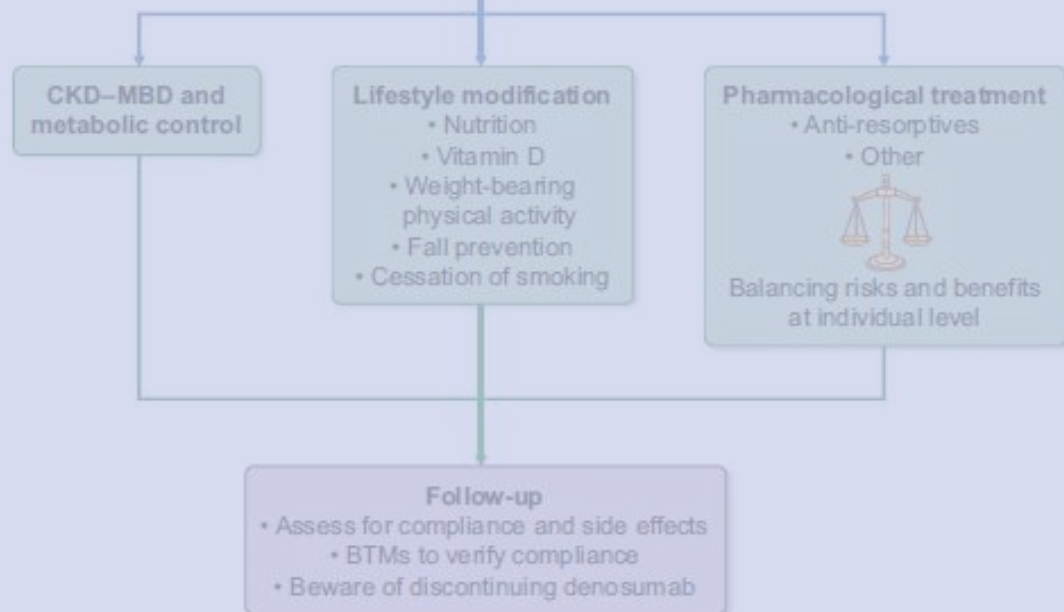
European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D  
Nephrol Dial Transplant (2021) 36: 42–59

## Osteoporosis diagnosis and management in patients with CKD G4–G5D

- Clinical risk factors**
- Age
  - Sex
  - Low BMI
  - Prior fragility fracture
  - Parental hip fracture history
  - Height loss (> 4 cm)
  - Secondary osteoporosis
  - Glucocorticoid therapy
  - Excessive alcohol and/or smoking (Long dialysis vintage)



- Additional information**
- (Residual) Renal function
  - Biochemistry
    - Phos
    - Ca
    - 25(OH)VitD
    - PTH
    - HCO<sub>3</sub>
    - Bone turnover markers
  - Bone histomorphometry
  - Ca intake



### Monitorozás

- Csont specifikus AP
- Intakt P1NP
- TRAP 5b
- DXA



## Osteoporosis gyógyszerek krónikus vesebetegségben (KVB)

Gyógyszer	<i>Post hoc</i> analízisekben	Előrehaladott KVB-ben	Biztonságosság	Megjegyzés	Magyar előirat
<b>Anti reszorptív</b>					
Bisphosphonat	Törések ↓	BMD ↑	GFR romlás Ca ↓ osteonecrosis	Dóziscsökkentés?	GFR <30: A, I tapasztalat hiányában ellenjavallt, többi ellenjavallt
RANKL inhibitor (denosumab)	Törések ↓	BMD ↑	Ca ↓↓	Rebound osteoclast aktivitás	Adható
Raloxifene	Törések ↓	BMD ↑			Súlyos KVB nem adható
<b>Anabolikus</b>					
PTH analóg (teriparatid, abaloparatid)	Törések ↓	BMD ↑ (adinámiás)	Ca ↑ hypotonia		Súlyos KVB kontraindikált, közepesnél elővigyázatosság
Anti-sclerostin antitest (romosozumab)			Ca ↓, CV események	Hatékonyság lecsengése?	adható

Nephrol Dial Transplant 2021;36: 42–59.

AJKD 2022;79:427-436



# Összefoglalás

- KVB-ben 2-3 szoros törési rizikó áll fenn
- KVB-re jellemző a csont és ásványi anyagcsere zavar (CKD-MBD) valamint az osteoporosis
- A CKD-MBD három komponense
  - laboratóriumi eltérések , extraosseális kalcifikáció, renális osteodystrophia
- A renális osteodystrophia két fő megjelenési formája az adinamiás és hyperparathyreotikus csontbetegség
- DXA alkalmas a törési rizikó megítélésére KVB-ben, szűrés nem indokolt mindenkinél
- Az osteoporosis terápiája az életmódbeli változtatások mellett a CKD-MBD kezeléséből és válogatott esetekben az egyéb osteoporosis szerekből áll (egyelőre nagyon korlátozott lehetőségek)



## A MAGYAR TUDOMÁNY ÜNNEPE

Az MTA programsorozata



# KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

[mta.hu](http://mta.hu)

