

Porucha minerálov a kostí pri chronickej obličkovej chorobe v predialýze

MUDr. Jaroslav Rosenberger, PhD.; MUDr. Mária Majerníková;
MUDr. Martin Bezák; MUDr. Ján Boldizsár; MUDr. Marta Drančíková;
MUDr. Jozef Fekete; MUDr. Andrea Ivaničová; MUDr. Alfonz Jurčina;
MUDr. Dušan Michalko; MUDr. Zuzana Sekerková;
MUDr. Zuzana Straussová, PhD. | FMC – dialyzačné služby, s.r.o., Piešťany

Súhrn

Rosenberger J, Majerníková M, Bezák M, Boldizsár J, Drančíková M, Fekete J, Ivaničová A, Jurčina A, Michalko D, Sekerková Z, Straussová Z. Porucha minerálov a kostí pri chronickej obličkovej chorobe v predialýze. *Farmakoterapia* 2015;5(2):125–128.

Porucha minerálov a kostí pri chronickej obličkovej chorobe (CKD-MBD) je systémové ochorenie minerálového a kostného metabolizmu spôsobené chronickou obličkovou chorobou (CKD). Výskyt tejto komorbidítity vzrastá od 3. štádia CKD. Cieľom tejto retrospektívnej observačnej štúdie je zmapovať súčasnú prax v liečbe CKD-MBD vo vybraných slovenských nefrologických ambulanciách so zameraním na pacientov v predialýze (4.–5. štádium CKD).

Do súboru boli zaradení všetci (nedialyzovaní, netransplantovaní) pacienti v 4. alebo 5. štádiu CKD, ktorí v čase od 1. 1. 2015 do 31. 7. 2015 boli aspoň raz na nefrologickom vyšetrení v jednej zo šiestich vybraných nefrologických ambulancií. Sledovali sme základné socio-demografické ukazovatele, laboratórne parametre a informácie o liečbe CKD-MBD. Dáta boli spracované vo forme deskriptívnej štatistiky, vzťahy medzi premennými boli analyzované χ^2 -testom a Mannovým-Whitneyovým U-testom.

Zozbierali sme údaje o 272 pacientoch, z toho 219 bolo v 4. štádiu CKD a 53 v 5. štádiu CKD. Iba 68 pacientov malo všetky sledované laboratórne parametre v normálnom rozmedzí, táto skutočnosť bola štatisticky významne častejšia v prípade pacientov v 5. štádiu CKD. Najčastejšie sa vyskytovali hyperparatyreóza a deficit vitamínu D. 79 pacientov nedostávalo žiadnu liečbu. Štatisticky viac bolo liečených pacientov v 5. štádiu CKD. Väčšina pacientov užívala natívny vitamín D, tretina analógy vitamínu D. Liečba viazačmi fosfátov bola zriedkavá (14 % pacientov), pozitívny je vzostup užívania nekalciových viazačov fosfátov.

V štúdiu sa celkovo zaznamenala 86 % prevalencia CKD-MBD, pričom 71 % respondentov malo v zdravotnej

dokumentácii uvedenú aspoň monoterapiu. Najčastejšími laboratórnymi abnormalitami sú hyperparatyreóza a deficit vitamínu D, výskyt hyperfosfatémie stúpa až v 5. štádiu CKD. Zisteným pozitívom je veľmi častá korekcia deficitu vitamínu D a nárast používania nekalciových viazačov fosfátov.

Kľúčové slová

porucha minerálov a kostí pri chronickej obličkovej chorobe (CKD-MBD), predialýza, epidemiológia

Summary

Rosenberger J, Majerníková M, Bezák M, Boldizsár J, Drančíková M, Fekete J, Ivaničová A, Jurčina A, Michalko D, Sekerková Z, Straussová Z. Chronic kidney disease – mineral and bone disorder in pre-dialysis. *Farmakoterapia* 2015;5(2):125–128.

Chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD) is a systemic disease affecting mineral and bone metabolism caused by chronic kidney disease (CKD). Occurrence rates of this comorbidity increase starting in stage 3 CKD. The objective of the present retrospective observational study is to map the current practice in treating CKD-MBD in selected Slovak outpatient nephrology clinics focusing on pre-dialysis patients (stage 4–5 CKD). The sample included all (non-dialysis, non-transplant) patients with stage 4 or 5 CKD who attended at least one nephrology examination in one of six selected outpatient nephrology clinics from 1. 1. 2015 to 31. 7. 2015. Variables of interest included socio-demographic measures, laboratory parameters and information on CKD-MBD treatment. Data were evaluated using descriptive statistics, and relationships among the variables were analysed using chi-square test and Mann-Whitney U-test.

We collected data on 272 patients, 219 of whom had stage 4 CKD and 53 stage 5 CKD. Only 68 patients had all laboratory parameters of interest in normal ranges, and this

fact was statistically significantly more common in stage 5 CKD patients. The most frequent were hyperparathyroidism and vitamin D deficit. 79 patients received no treatment. Patients in stage 5 CKD received more treatment. Majority of patients received native vitamin D, one third received vitamin D analogues. Therapy with phosphate binders was rare (14% patients), with the positive observation of increasing use of non-calcium-containing phosphate binders.

Overall, the study recorded CKD-MBD prevalence of 86%, 71% of the respondents having at least monotherapy recorded in their medical records. The most common laboratory abnormalities included hyperparathyroidism and vitamin D deficit, and the occurrence of hyperphosphatemia does not start to increase before stage 5 CKD. Positive finding was very common early vitamin D deficit correction and increasing use of non-calcium-containing phosphate binders.

Key words

chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD), pre-dialysis, epidemiology

Úvod

Chronická obličková choroba (CKD – chronic kidney disease) je známa nielen svojou vysokou úmrtnosťou, ale aj chorobnosťou.¹ Medzi najzávažnejšie komplikácie CKD patrí jej negatívny vplyv na kardiovaskulárny systém,^{1–3} no jej nepriaznivý účinok na kosti je tiež dôležitým faktorom.^{1,4} V minulosti sa pre túto komorbiditu používal termín „obličková kostná choroba“ alebo „uremická osteodystrofia“ (kód v medzinárodnej klasifikácii chorôb N25.0), pri ktorej bola popisovaná ako jej hlavný patofyziologický mechanizmus sekundárna hyperparatyreóza.⁵ V posledných desaťročiach však pribudlo množstvo experimentálnych aj epidemiologických dát, ktoré dokázali, že to nie je izolovaná choroba kostí, ale – naopak – systémové ochorenie.^{5–8} Preto sa dnes používa nomenklatura zohľadňujúca túto skutočnosť – porucha minerálov a kostí pri chronickej obličkovej chorobe (chronic kidney disease – mineral and bone disorder – CKD-MBD).

Celosvetová nefrologická organizácia venujúca sa príprave odporúčaní založených na dôkazoch, Kidney Disease Initiative for Global Outcomes (KDIGO), vydala v roku 2009 podrobné odporúčanie na diagnostiku, hodnotenie, prevenciu a liečbu CKD-MBD.⁹ KDIGO definuje CKD-MBD ako systémové ochorenie minerálového a kostného metabolizmu spôsobené CKD, ktoré sa manifestuje aspoň jedným z nasledovných príznakov: abnormalitami v metabolizme Ca, P, parathormónu (PTH) alebo vitamínu D, ďalej poruchami v obrate kosti, jej mineralizácii, objeme, raste alebo sile a tiež kalcifikáciami v cievach a/alebo mäkkých tkanivách.^{1,9} Manifestácia CKD-MBD začína v 3.–5. štádiu CKD.^{1,9}

Napriek tomu, že sa dokument KDIGO zaoberá celým rozsahom CKD, väčšina odporúčaní s dostatočnou silou dôkazov je známa až v skupine pacientov na dialýze.⁹ Nefrológovia z dialyzačných pracovísk tieto údaje dôverne

poznajú a aplikujú v praxi. Niektoré časti odporúčania KDIGO boli následne začlenené aj do slovenskej legislatívy vo forme Odborného usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.¹⁰ Na druhej strane, odporúčania pre pacientov v predialýze sú založené na dôkazoch nižšej sily a ich implementácia naďalej zaostáva.

Cieľom tejto práce je zmapovať súčasnú prax v liečbe CKD-MBD vo vybraných slovenských nefrologických ambulanciách so zameraním sa na pacientov v predialýze (4.–5. štádium CKD).

Metódy

Štúdia má charakter observačný a retrospektívny. Výskum prebiehal v šiestich nefrologických ambulanciách spoločnosti FMC – dialyzačné služby, s.r.o. (Bratislava Ružinov, Nitra, Nové Zámky, Banská Bystrica, Žilina a Košice). Do súboru boli zaradení všetci (nedialyzovaní, netransplantovaní) pacienti v 4. alebo 5. štádiu CKD, ktorí v čase od 1. 1. 2015 do 31. 7. 2015 boli aspoň raz na nefrologickom vyšetrení.

Všetky údaje boli získané z nefrologickej dokumentácie v anonymizovanej forme. Zbierali sa nasledované dáta: vek a pohlavie pacienta, základná nefrologická diagnóza, odhadovaná glomerulová filtrácia (eGFR) podľa vzorca CKD-EPI s následným zaradením pacienta do 4. alebo 5. štádia CKD, laboratórne parametre z posledného vyšetrenia (Ca, P, PTH, vit. D) a údaje o liečbe CKD-MBD (užívanie fosfátových viazačov a vitamínu D). Evidovali sme aj prípadné úmrtie pacienta alebo jeho prechod do dlhodobého dialyzačného programu.

Dáta boli spracované v programe SPSS, verzia 20, vo forme deskriptívnej štatistiky (početnosti, priemery a smerodajné odchýlky, prípadne mediány a kvartily). Vzťahy medzi premennými boli analyzované χ^2 -testom a Mannom-Whitneyovým U-testom.

Výsledky

Zozbierali sme údaje o 272 pacientoch, z toho 219 bolo v 4. štádiu CKD a 53 v 5. štádiu CKD. V súbore prevažovali ženy ($n = 162$, 60 %), priemerný vek chorých bol 68 ± 13 rokov. Najčastejšími diagnózami boli chronická tubulointersticiálna nefritída (29 %), diabetická nefropatia (25 %) a vaskulárna nefroskleróza (21 %). Detailné údaje o popise vzorky uvádza **tabuľka 1**.

Laboratórne parametre boli k dispozícii vo väčšine prípadov, najviac chýbali informácie o PTH (46 pacientov) a vitamíne D (36 pacientov). Iba 68 pacientov malo všetky sledované parametre v normálnom rozmedzí, táto skutočnosť bola štatisticky významne častejšia v prípade pacientov v 5. štádiu CKD ($\chi^2 = 6,65$; $p = 0,01$). Vo všetkých laboratórnych parametroch (najviac v PTH) sme zaznamenali výrazný rozptyl sérových hladín. Z tohto dôvodu v detailných informáciách v **tabuľke 2** uvádzame okrem pomerovej prítomnosti zastúpenia patologickej hladiny aj interval 25.–75. percentilu jednotlivých markerov.

79 pacientov nedostávalo na CKD-MBD žiadnu liečbu, 131 užívalo jeden liek, 50 dva lieky a 12 až tri lieky. Štatis-

tabuľka 1 Základný popis vzorky

		4. štádium CKD (n = 219)	5. štádium CKD (n = 53)	Spolu (n = 272)
Vek		72 rokov (62–79)	65 rokov (56–75)	71 rokov (60–79)
Pohlavie	Ženy	130 (60 %)	32 (60 %)	162 (60 %)
	Muži	89 (40 %)	21 (40 %)	110 (40 %)
eGFR		0,38 ml/s (0,31–0,44)	0,19 ml/s (0,13–0,22)	0,35 ml/s (0,27–0,43)
Diagnóza	Tubulointerstiálna nefritída	69 (32 %)	11 (21 %)	80 (29 %)
	Glomerulonefritída	19 (9 %)	8 (15 %)	27 (10 %)
	Vaskulárna nefroskleróza	51 (23 %)	6 (11 %)	57 (21 %)
	Polycystické obličky	16 (7 %)	2 (4 %)	18 (7 %)
	Diabetická nefropatia	50 (23 %)	19 (36 %)	69 (25 %)
	Iné, neznáme	14 (6 %)	7 (13 %)	21 (8 %)

Údaje sú početnosti (v zátvorke %) alebo mediány (v zátvorke 25–75 percentil)

ticky viac bolo liečených pacientov v 5. štádiu CKD ($\chi^2 = 18,66$; $p < 0,001$). Najčastejším liečivom bol natívny vitamín D, ktorý užívala viac ako polovica pacientov (141 osôb). Pacienti užívajúci natívny vitamín D mali vyšší P a PTH a nižšie Ca než pacienti bez liečby ($p < 0,05$). Z analógov vitamínu D sa používali parikalcitol (68 pacientov) a alfakalcidol (14 pacientov), len dvaja pacienti dostávali kalcitriol. Pacienti užívajúci parikalcitol mali významne vyšší PTH ($p = 0,001$). Z viazačov fosfátov bol najčastejšie použitý uhličitan vápenatý (25 pacientov), siedmi pacienti boli liečení sevelamerom, piati kombinovaným prípravkom na báze Ca a Mg (octan vápenatý a uhličitan horečnatý) a dvaja lantánom. Pacienti užívajúci viazače fosfátov mali významne vyššie koncentrácie P ($p < 0,05$). Sevelamer a kombinovaný prípravok Ca/Mg boli častejšie podávané pacientom v 5. štádiu CKD ($p = 0,001$).

Keď sme zobrali do úvahy laboratórne parametre a liečbu pacientov, zaznamenali sme 39 prípadov (14 %), ktoré nespĺňali definíciu CKD-MBD. Táto skutočnosť je významnejšia v 5. štádiu CKD, kde tieto kritériá nespĺňali iba dvaja pacienti ($\chi^2 = 6,03$; $p = 0,014$).

Z celkového súboru prešlo 12 pacientov (4,4 %) počas sledovania do dlhodobého dialyzačného programu a traja (1,1 %) zomreli.

Diskusia

Cieľom tejto štúdie bolo zmapovať stav CKD-MBD preddialyzovaných pacientov zo šiestich nefrologických ambulancií. Celkovo sme získali údaje o 272 pacientoch v 4. a 5. štádiu CKD, z ktorých 86 % spĺňalo definíciu CKD-MBD, pričom 71 % respondentov malo v zdravotnej dokumentácii uvedenú minimálne monoterapiu. Najčastejšie sa vyskytovali hyperparatyreóza a deficit vitamínu D, naopak hyperfosfatémia bola zriedkavá. Najčastejšími liečebnými modalitami boli natívny vitamín D a parikalcitol. Odchýlky v laboratórnych parametroch a v liečbe boli častejšie v 5. štádiu CKD.

Výsledky tejto štúdie potvrdili, že CKD-MBD je medzi preddialyzovanými pacientmi veľmi častou komorbiditou, pričom v 5. štádiu je jej prevalencia až 96 %. Tomu je potrebné prispôbiť adekvátny diagnosticko-terapeutický postup, t. j. frekvenciu ambulantných vyšetrení aj spektrum

tabuľka 2 Laboratórne parametre

	4. štádium CKD (n = 219)	5. štádium CKD (n = 53)	Spolu (n = 272)
Ca	2,32 mmol/l (2,24–2,41)	2,29 mmol/l (2,16–2,44)	2,3 mmol/l (2,2–2,4)
Patologické Ca	69 (32 %)	21 (41 %)	90 (34 %)
P	1,19 mmol/l (1,08–1,36)	1,5 mmol/l (1,26–1,7)	1,2 mmol/l (1,1–1,4)*
Patologický P	18 (8 %)	21 (41 %)	39 (14 %)*
PTH	80 pg/ml (32–127)	132 pg/ml (22–244)	88 pg/ml (30–150)*
Patologický PTH	104 (58 %)	29 (62 %)	133 (59 %)
Vitamín D	25 µg/ml (16–41)	18 µg/ml (11–27)	23 µg/ml (15–37)*
Patologický vitamín D	64 (34 %)	26 (57 %)	90 (38 %)*

Údaje sú mediány (v zátvorke 25–75 percentil) alebo početnosti (v zátvorke %)

* štatisticky významný rozdiel medzi 4. a 5. štádiom CKD

laboratórnych odberov, vrátane včasnej a cielenej terapie CKD-MBD. Podľa KDIGO je odporúčané monitorovanie tejto skupiny pacientov 3–4-krát ročne.⁹ Úplnou samozrejmosťou by malo byť sledovanie PTH a hladín vitamínu D, pretože práve ich abnormality sú najviac zastúpené.^{1,9}

Najčastejšou poruchou, ktorú sme registrovali, bola hyperparatyreóza. Asi tretina pacientov v súbore bola liečená analógmi vitamínu D, ktorého negatívom je prílišná supresia PTH. Výskyt tohto nežiaduceho účinku bol vyšší u pacientov v 5. štádiu CKD, čo je úzko späté s alikvotným nárastom uvedenej terapie v poslednom štádiu CKD.⁹ To môže viesť k adynamickej kostnej chorobe a cievny kalcifikáciám.⁹ Preto je v týchto prípadoch na mieste intenzívnejšie monitorovanie a väčšia obozretnosť v dávkovaní analógov vitamínu D.

Deficit vitamínu D je v našej zemepisnej šírke veľmi častý a jeho výskyt v populácii CKD výrazne stúpa so zvyšujúcim sa štádiom chronickej obličkovej choroby,⁹ čo potvrdzuje aj náš výskum. Avšak pozitívom posledných rokov je zmena od neuznávania cez podceňovanie až po aktuálne takmer plné využívanie liečby natívnou formou vitamínu D v nefrologickej praxi.^{11,12} V minulosti bola takmer 100% prevalencia deficitu vitamínu D, keďže jeho suplementácia sa považovala za dôležitú a iniciovala sa až po zaradení pacienta do pravidelnej dialyzačnej liečby, a aj to len analógmi vitamínu D.¹² Na druhej strane táto práca potvrdzuje posúvanie terapeutických hraníc, keďže v súbore bolo takmer 52 % predialyzačných respondentov v suplementácii natívnou formou vitamínu D, a len u tretiny pacientov sme preukázali jeho nedostatočnú surogáciu.

Hyperfosfatémia je v populácii predialyzaovaných pacientov relatívne zriedkavá, čo sa vysvetľuje mechanizmami spätnej väzby na úrovni obličky a prístítnych teliesok. V na-

šej vzorke bol potvrdený výskyt hyperfosfatémie u 8 % pacientov so 4. štádiom CKD, no pri progresii ochorenia do 5. štádia jej prítomnosť dramaticky stúpa (až na 40 %), napriek liečbe. To vyžaduje od nefrológa zmenu terapeutickú stratégiu a súčasne vyvíja tlak na edukáciu realizovanú nefrologickou sestrou. Podľa štúdie Di Iorio majú pacienti s CKD liečení sevelamerom o 38 % nižšiu úmrtnosť a progresiu do dialýzy v porovnaní s pacientmi liečenými uhličitanom vápenatým.¹³ V roku 2013 sme analyzovali našu databázu predialyzaovaných pacientov v 16 ambulanciách a našli sme len štyroch pacientov liečených sevelamerom. V aktuálnej štúdii bolo deväť pacientov (zo 6 ambulancií) liečených nekalciovými viazačmi. To v prepočte znamená 6-násobný nárast terapie, čo je jednoznačne pozitívny trend.

Nami uskutočnená štúdia má retrospektívny charakter, čo výrazne limituje interpretáciu výsledkov najmä v zmysle kauzality. Na druhej strane ukazuje realnosť implementácie odporúčaní KDIGO do praxe. Preskúmaná vzorka 272 pacientov je na slovenské pomery dostatočne veľká a jej výsledky v rámci slovenského regiónu môžu byť generalizovateľné. Avšak nemôžeme vylúčiť, že zúčastnené centrá sú viac-menej lídrami v tejto oblasti, a skutočnosť tým pádom môže byť o niečo horšia.

Záver

Na vzorke 272 predialyzaovaných pacientov (4.–5. štádium CKD) zo šiestich nefrologických ambulancií sme zistili až 86% prevalenciu CKD-MBD, pričom väčšina pacientov mala dokumentovanú aspoň monoterapiu. Najčastejšími laboratórnymi abnormalitami sú hyperparatyreóza a deficit vitamínu D, výskyt hyperfosfatémie stúpa až v 5. štádiu CKD. Priaznivými zisteniami sú veľmi častá korekcia deficitu vitamínu D a nárast používania nekalciových viazačov fosfátov.

Literatúra

- 1 Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150.
- 2 Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. Excerpts from the United States Renal Data System, 2008 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health NIDDK/DKUH. *Am J Kidney Dis* 2009;53:S1–S374.
- 3 Locatelli F, Bárányi P, Covic A, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1346–59.
- 4 K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(1523-6838; 4):S1–S201.
- 5 Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913–21.
- 6 Moe S, Drüeke T, Lameire N, et al. Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007;14:3–12.
- 7 Cunningham J. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68:1793–800.
- 8 Lajdová I, Okša A, Spustová V, et al. Chronické ochorenie obličiek a vápniková homeostáza bunky. *Vnitř Lék* 2012; 58(788):525–30.
- 9 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Kidney Int* 2009;76(Suppl 13):1–132.
- 10 Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na liečbu porúch minerálového a kostného metabolizmu u pacientov s chronickým ochorením obličiek. *Vestník MZ SR* 2009;190–197.
- 11 Oksa A, Spustová V, Krivosikova Z, et al. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008;31:322–9.
- 12 Marckmann P, Agerskov H, Thinesh Kumar S, et al. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3523–31.
- 13 Di Iorio B, Bellasi A, Russo D; INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487–93.