

Praktični klinički vodič
Mineralno-koštani poremećaji u hroničnoj bubrežnoj
bolesti

Acc.Prof.dr Halima Resić

Prim.dr Emir Avdić

Septembar 2013.

Uvod

Hronična bolest bubrega (HBB) je međunarodni javno- zdravstveni problem koji zahvata 5-10% svjetske populacije. Sa opadanjem bubrežne funkcije dolazi do progresivnog pogoršanja homeostaze kalcija i fosfora u serumu i tkivima i promjene razine hormona u cirkulaciji, uključujući parathormon (PTH), 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D], 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25 (OH) 2D] i druge metabolite vitamina D, faktor rasta fibroblasta-23 (FGF-23), te hormon rasta. Počevši od stadija 3 HBB, sposobnost bubrega da na odgovarajući način izluči fosfate je smanjena, što dovodi do hiperfosfatemije, povećanja nivoa PTH, smanjenja nivoa 1,25 (OH) 2D uz povišen nivo FGF-23. Pretvaranje 25 (OH) D u 1,25 (OH) 2D je narušeno, čime se smanjuje crijevna apsorpciju kalcija a povećava nivo PTH. Bubrež ne reagira adekvatno na PTH (koji normalno potiče fosfaturiju i reapsorpciju kalcija), niti na FGF-23, koji također olakšava izlučivanje fosfata mokraćom. Osim toga, snižena je regulacija receptora vitamina D i povišena otpornost na aktivnosti PTH na tkivnoj razini. Terapija je općenito usmjerena na ispravljanje biohemijskih i hormonalnih abnormalnosti u nastojanju da se ograniče njihove posljedice.

Mineralne i endokrine funkcije su od ključne važnosti u reguliranju kako u početnom formiranju kostiju tokom rasta (modeliranje kosti), tako i u strukturi i funkcionisanju kostiju u odrasloj dobi (remodeliranje kosti). Kao rezultat poremećenih mineralnih i endokrinih funkcija u HBB, koštane abnormalnosti se mogu naći gotovo kod svih bolesnika na dijalizi (stadij 5D HBB), a i kod većine bolesnika u stadijima 3-5 HBB. U novije vrijeme, posvećuje se veća pažnja vaskularnim kalcifikacijama koje mogu nastati zbog poremećenog mineralnog i koštanog metabolizma u HBB, kao i zbog terapije korištene za korekciju tih abnormalnosti.

Brojne kohortne studije su pokazale povezanost poremećaja metabolizma minerala sa frakturama, kardiovaskularnim oboljenjima i smrtnošću. Sva tri procesa (abnormalan metabolizam minerala, abnormalnosti kostiju i vaskularne kalcifikacije) su usko povezana i zajedno u velikoj mjeri doprinose morbiditetu i mortalitetu bolesnika sa HBB.

Definicija mineralno-koštanih poremećaja u hroničnoj bolesti bubrega (MKP- HBB)

Tradicionalna definicija bubrežne osteodistrofije nije tačno obuhvatila ovaj raznolik klinički spektar temeljen na serumskim biomarkerima, neinvazivnim snimanjima i koštanim abnormalnostima. Nepostojanje opšteprihvaćene definicije dijagnoze bubrežne osteodistrofije ponukalo je Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) organizaciju da sponzorira konferenciju o kontroverzama, nazvanu „ Definicija, evaluacija i klasifikacija bubrežne osteodistrofije“ održanu 15-17 septembra 2005.g. u Madridu, Španija. Glavni zaključak konferencije je da izraz MKP-HBB (engl. **Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorders** ;skr. CKD-MBD) bi trebao biti korišten za opisivanje šireg kliničkog sindroma koji obuhvata mineralne, koštane i kalcifikantne kardiovaskularne abnormalnosti i koje se razvijaju kao komplikacija hronične bubrežne bolesti.

Također je preporučeno da se izraz „ bubrežna osteodistrofija“ ograniči na opisivanje patologije kostiju povezane s HBB.

Za evaluaciju i definitivnu dijagnozu bubrežne osteodistrofije potrebna je biopsija kosti uz korištenje proširenog sistema klasifikacije koji je konsenzusom razvijen na konferenciji na osnovu parametara koštanog prometa, mineralizacije i volumena (engl.: **Turnover, Mineralization, Volume**; skr. TMV).

Tabela 1. Definicija (MKP-HBB)

Sistemska poremećaj mineralnog i koštanog metabolizma zbog HBB koji se manifestuje pojedinačno ili u kombinaciji kao:

- abnormalnosti kalcijuma , fosfora, PTH, odnosno metabolizma vitamina D
 - abnormalnosti koštanog prometa, mineralizacije, volumena, linearnog rasta ili čvrstoće kosti
 - krvnožilne ili druge mekotkivne kalcifikacije
-

Izraz bubrežna osteodistrofija upućuje na niz histoloških lezija kosti nastalih zbog promjena mineralnog metabolizma u HBB uključujući: a) sekundarni hiperparatireoidizam, b) osteomalaciju, c) dinamsku koštanu bolest i d) miješanu koštanu bolest.

Biopsijom kosti moguće je raspoznati različite tipove bubrežne osteodistrofije.

Premda je bubrežna osteodistrofija prisutna kod većine bolesnika sa uznapredovalom HBB, samo manji broj ima simptome prije započinjanja liječenja dijalizom.

Tabela 2. Definicija bubrežne osteodistrofije

Bubrežna osteodistrofija je promjena koštane morfologije u bolesnika sa HBB

Bubrežna osteodistrofija je samo mjera skeletne komponente sistemskog poremećaja u HBB-MKP koja se kvantificira histomorfometrijom nakon biopsije kosti.

Tabela 3. TMV klasifikacija bubrežne osteodistrofije

<i>Promet</i>	<i>Mineralizacija</i>	<i>Volumen</i>
<i>Visok</i>	<i>Normalna</i>	<i>Visok</i>
<i>Normalan</i>		<i>Normalan</i>
<i>Nizak</i>	<i>Abnormalna</i>	<i>Nizak</i>

Najnovije smjernice objavljene 2009 g. od strane Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), bazirane su na ekstenzivnoj i sistematičnoj analizi raspoloživih dokaza u relevantnim studijama i odnose se na dijagnozu, evaluaciju, prevenciju i liječenje mineralno-koštanih poremećaja u hroničnoj bubrežnoj bolesti kod predijaliznih, dijaliznih i transplantiranih bolesnika (uključujući i djecu). Posebnu pažnju KDIGO je posvetio usklađivanju sistema jačine preporuka s GRADE sistemom (engl. **G**rades of **R**ecommendation **A**ssessment, **D**evelopment, and **E**valuation).

Tabela 4. Završno KDIGO ocjenjivanje preporuka

Stepenovanje za jačinu preporuke	Jačina	Izraz	Stepenovanje za kvalitet dokaza	Kvalitet dokaza
Nivo 1	Jako	Preporučujemo ...	A	Visok
			B	Umjeren
Nivo 2	Slabo	Predlažemo ...	C	Nizak
			D	Veoma nizak

Opcije stepenovanja: 1A, 1B, 1C, 1D, 2A, 2B, 2C, 2D ili "nije stepenovano"

Poglavlje 1.1: Dijagnoza HBB-MKP:biohemijske abnormalnosti

1.1.1. Preporučujemo da praćenje serumskih razina kalcija, fosfora, PTH i aktivnosti alkalne fosfataze započne u stadiju 3 HBB (nivo dokaza 1C). Kod djece, predlažemo da praćenje započne u stadiju 2 HBB (nivo dokaza 2D).

1.1.2. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, učestalost praćenja serumskog kalcija, fosfora i PTH je opravdano temeljiti na prisustvu i veličini abnormalnosti i na stopi progresije HBB (nije stepenovano).

Opravdani intervali praćenja su:

- U stadiju 3 HBB: za serumski kalcij i fosfor, svakih 6 do 12 mjeseci; za PTH na temelju bazalne vrijednosti i progresije HBB.
- U stadiju 4 HBB: za serumski kalcij i fosfor, svakih 3-6 mjeseci; za PTH, svakih 6-12 mjeseci.
- U stadiju 5, uključujući 5D HBB: za serumski kalcij i fosfor, svakih 1 do 3 mjeseca; za PTH, svakih 3-6 mjeseci.
- U stadijima 4-5D HBB: za aktivnost alkalne fosfataze, svakih 12 mjeseci, ili češće ovisno o prisustvu povišenih vrijednosti PTH (vidi poglavlje 1.2).

U bolesnika s HBB koji dobijaju terapiju za HBB-MKP, ili kod kojih su biohemijske abnormalnosti identificirane, opravdano je povećati učestalost mjerenja da bi se pratili trendovi, učinkovitost liječenja i nuspojave (nije stepenovano).

1.1.3. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, predlažemo određivanje razine 25 (OH) D (calcidiol) i ponavljanje mjerenja na osnovu bazalnih vrijednosti i učinjenih terapijskih intervencija(2C). Predlažemo da se deficit i insuficijencija vitamina D koriguju koristeći strategiju liječenja preporučenu za opštu populaciju(2C).

- 1.1.4. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, preporučujemo da se terapijske odluke temelje na trendovima, a ne na jednoj laboratorijskoj vrijednosti, uzimajući u obzir sve dostupne procjene HBB-MKP (1C).
- 1.1.5. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, predlažemo da se pojedinačne vrijednosti serumskog kalcija i fosfora, procijenjene zajedno, koriste za usmjeravanje kliničke prakse radije nego matematički konstrukt proizvod kalcija i fosfora (Ca XP) (2D).
- 1.1.6 Preporučujemo da klinički laboratoriji u izvještajima s laboratorijskim testovima za pacijente u stadijima 3-5D HBB, obavijeste kliničara o aktuелnoj metodi koju upotrebljavaju i da prijave bilo kakve promjene u metodama, uzimanju uzoraka (plazma ili serum), i rukovanju specifikacijama kako bi se olakšala odgovarajuća interpretacija biohemijskih podataka (1B).

Tabela 5. Preporučena učestalost mjerenja kalcija, fosfora i iPTH

Stadij HBB	Kalcij/fosfor	iPTH	Alkalna fosfataza	25 (OH) vitamin D
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	svakih 6-12 mj.	svakih 12 mj. ¹	-	svakih 12 mj. ²
4	svakih 3-6 mj.	svakih 6-12 mj.	svakih 6-12 mj. ³	svakih 12 mj. ²
5-5D	svakih 1-3 mj.	svakih 3-6 mj.	svakih 3-6 mj. ³	svakih 12 mj. ²

¹ Ovisno o bazalnim vrijednostima PTH i stepenu progresije HBB. ² Ponavljati mjerenja u skladu sa bazalnim vrijednostima i preduzetim liječenjem. Poželjno određivati na kraju zimskog perioda, ukoliko postoje sezonske promjene. ³ Mjeriti skupa sa iPTH

Komentar

Otkrivanje biohemijskih promjena u metabolizmu minerala je od ključne važnosti u dijagnostici MKP-HBB. Ove promjene se obično javljaju u stadiju 3 HBB. Stoga je preporučljivo početi određivanje razina serumskog kalcija, fosfora i iPTH od tog stadija. Međutim, težina i stopa napredovanja biohemijskih promjena u metabolizmu minerala je vrlo promjenjiva, te se zbog toga i učestalost mjerenja mora odrediti prema njihovoj prisutnosti, trajanju i opsegu i uzimajući u obzir stepen progresije HBB i korištene lijekove za korekciju tih abnormalnosti. U jednoj studiji kod pacijenata koji su tek započeli dijalizu došlo je do povećanja vrijednosti serumskog kalcija i fosfora tokom prvih šest mjeseci nadomjesne terapije.

Postoje brojne ukrstene studije o razinama kalcija, fosfora i iPTH kod pacijenata na dijalizi. DOPPS studija (**D**ialysis **O**utcomes and **P**ractice **P**atterns **S**tudy) pruža najbolji uvid u učestalost abnormalnosti kalcija (korigiran albuminom), fosfora i parathormona. Nažalost, ne postoji globalna standardizacija određivanja P TH.

U novijim studijama, visoke razine ukupne alkalne fosfataze (ALP) u serumu prepoznate su kao potencijalne nezavisne varijable povezane s povećanim relativnim rizikom (RR) od smrtnosti u bolesnika na dijalizi. Međutim, nema dokaza da će snižavanje tih vrijednosti dovesti do boljih rezultata.

Iako su preporuke o učestalosti određivanja kalcija, fosfora i iPTH temeljene na mišljenju (engl. Opinion), one predstavljaju opsti okvir koristan u kliničkoj praksi. Nema podataka koji pokazuju

da rutinsko određivanje poboljšava kliničke ishode u bolesnika. Ipak, može se predložiti razumna učestalost laboratorijskih mjerenja tih parametara. Ljekari trebaju prilagoditi učestalost mjerenja u skladu sa opsegom anomalije i stepenom progresije HBB.

Učestalost mjerenja mora biti individualizirana za bolesnike koji dobijaju terapiju za MKP-HBB, s ciljem praćenja povoljnih efekata liječenja, kao i nuspojava.

Preporučuje se da se odluke o liječenju baziraju na trendovima sveobuhvatnim razmatranjem svih dostupnih procjena MKP-HBB, a ne na pojedinačnim laboratorijskim rezultatima.

Interpretacija biokemijskih i hormonskih vrijednosti u dijagnostici MKP-HBB zahtijeva poznavanje metoda određivanja i njihovih preciznosti, varijabilnosti, pravilno uzorkovanje krvi i poznavanje normalnih postprandijalnih, dnevnih i sezonskih varijacija.

Upravo zbog tih varijacija u metodama treba, po mogućnosti, koristiti trendove, a ne pojedinačne laboratorijske vrijednosti, kako bi se utvrdilo kada započeti i / ili prilagoditi liječenje.

Tabela 6. Porijeklo i opseg varijacija u mjerenjima serumskog CA, P, PTH i vitamina D

Varijabla	Kalcijum	Fosfor	PTH	Vitamin D
Koeficijent varijacije	+	+	++	++
Dnevna varijacija	+	++	++	-
Sezonska varijacija				++
Varijacija sa ishranom	+	+	+	-
Varijacija sa vremenom dijalize	+	+		
Validnost pokusa	+++	+++	+	+

+ : veoma niska ili niska; ++ : umjerena; +++ : visoka ili dobra; - : nema varijacija; prazna rubrika : nije analizirano

Ova tabela služi kao vodič za ljekare i osnova je za preporuku da laboratorijske testove treba raditi korištenjem iste metode, u isto vrijeme u toku dana ili sedmice za datog pacijenta. Zdravstveni radnici trebaju biti „familijarni“ s problemima i ograničenjima metode.

Kalcij: Serumske razine kalcija se rutinski mjere u kliničkim laboratorijima s automatiziranom opremom korištenjem kolorimetrijske metode i kontrolom kvaliteta standarda. Zbog toga je općenito ova metoda tačna i reproducibilna.

U zdravih osoba, serumski kalcij strogo je kontroliran unutar uskog raspona, obično 2,1-2,5 ili 2.6mmol / L, s minimalnim dnevnim varijacijama.

U bolesnika s HBB, serumske razine kalcija više variraju zbog promjena homeostaze i prateće terapije.

U bolesnika na dijalizi, postoje dodatne oscilacije povezane sa promjenama induciranim samom dijalizom, hemokonzentracijom i naknadnom hemodilucijom. Tu su i varijacije povezane sa danom kada je uzorak uzet; dakle, ponedjeljkom ili utorkom kada su prve dijalize u sedmici nadjene su veće vrijednosti kalcija od onih uzetih u srijedu ili četvrtak .

Serumska koncentracija kalcija je slab odraz ukupnog kalcija u tijelu. Vancelijski odjeljak sadrži

samo 1% od ukupne tjelesne kalcija, a sve ostalo je u kostima. Serumski jonizirani kalcij, obično 40-50% od ukupnog serumskog kalcija je fiziološki aktivan, dok je nejonizirani kalcij vezan za albumin ili anione kao citrat, bikarbonat i fosfat, te je stoga fiziološki neaktivan. U prisustvu hipoalbuminemije nadje se povećanje ioniziranog kalcija u odnosu na ukupni kalcij; dakle, ukupni serumski kalcij može podcijeniti fiziološki aktivnu formu (ioniziranog) kalcija.

Fosfor: anorganski fosfor je od kritične važnosti za mnoge normalne fiziološke funkcije, uključujući skeletni razvoj, mineralni metabolizam, sadržaj i funkciju fosfolipida u ćelijskoj membrani, ćelijsku komunikaciju, agregaciju trombocita i prijenos energije kroz mitohondrijski metabolizam. Zbog njegove važnosti, tijelo održava serumske koncentracije fosfora između 0,81-1.45 mmol / l. Termin fosfor i fosfati se često koriste naizmjenično, ali strogo govoreći, izraz fosfati označava zbir dva anorganska jona koja fiziološki postoje u serumu i drugim tjelesnim tekućinama: hidrogen fosfat i dihidrogen fosfat. Međutim, većina laboratorija to označava kao mjerljive anorganske komponente fosfora.

Za razliku od kalcija, značajna komponenta fosfora je unutar ćelije i faktori kao što su pH i glukoza mogu uzrokovati pomak fosfatnih jona u i iz ćelije, i kao rezultat toga može se promijeniti serumska koncentracija bez mijenjanja ukupnog fosfora u tijelu.

Fosfor se rutinski mjeri u kliničkim laboratorijima s automatiziranom opremom koristeći kolorimetrijske metode i kontrolom kvaliteta standarda.

Kao takva, metoda je uglavnom tačna i ponovljiva. Hemoliza tokom prikupljanja uzoraka stvara pogrešno visoke razine fosfora. Kod zdravih pojedinaca, postoje dnevne varijacije fosfora i u serumu i u mokraći.

Serumske vrijednosti fosfora su niske u ranim jutarnjim satima, dostižu plato u 16:00h podne i dalje rastu do najviših vrijednosti u 01:00-03:00h iza ponoći. Međutim, u studiji sa bolesnicima na dijalizi nisu nadjene dnevne varijacije fosfora u dane kada nisu na HD tretmanu. Općenito, razine su veće nakon dugog interdijalitičkog intervala (vikend).

Dakle, određivanje fosfora je općenito validno i reproducibilno, ali na njegove vrijednosti utiču normalne dnevne i postprandijalne varijacije.

Da ponovimo, trendovi progresivnog povećanja ili smanjenja vrijednosti fosfora mogu biti tačniji od male varijacije u pojedinacnim vrijednostima.

Alkalna fosfataza: alkalna fosfataza je enzim koji izdvaja fosfate iz proteina i nukleotida, a optimalno funkcionira u baznom pH. Mjerenje ukupne alkalne fosfataze se provodi u kliničkim laboratorijima s automatiziranom opremom korištenjem kolorimetrijske metode i kontrolom kvaliteta standarda.

Enzim se nalazi u tijelu u obliku izoenzima kojisu karakteristični za tkivo iz kojeg potiču.

Najveće koncentracije nalaze se u jetri i kostima, ali je također pronađena u crijevima, posteljici, bubrezima i leukocitima. Kostano specifična alkalna fosfataza se mjeri imunoradiometrijskim testom; njene razine su visoke uglavnom zbog abnormalne funkcije jetre (u tom slučaju, i drugi testovi su abnormalni), ili kod visoke koštane aktivnosti ili koštanih metastaza. Razine su obično veće u djece zbog rasta kostiju.

Vitamin D: Izraz vitamin D predstavlja i vitamin D2 (ergocalciferol) i vitamin D3 (holecalciferol). Ergocalciferol se sintetizira u biljkama iz ergosterola i zajedno s holecalciferolom iz ribljeg ulja je dijetetski izvor vitamina D za ljude. Međutim, 90% potrebnog vitamina D dolazi konverzijom 7-dehydrocholesterol u holecalciferol kroz reakcije koje katalizira sunčeva svjetlost u koži. Oba vitamina i D2 i D3 prolaze hidrosilaciju u jetri i postaju 25 (OH) D, a potom u bubregu nastaje 1,25 (OH) 2D3 ili kalcitriol, najaktivniji oblik vitamina D. Vitamin D kalcitriol (hormon) igra značajnu ulogu u homeostazi minerala i funkciji skeletnih mišića. Nadalje, opisani su modulatorni učinci na endotel i imunološke funkcije i regulaciju celijskog ciklusa, uključujući i pleiotropne učinke.

Pacijenti s HBB imaju pad aktivnosti bubrežne 1- α -hidrosilaze s posljedičnim smanjenjem razine kalcitriola u serumu, što doprinosi hipokalcemiji. Nedostatak kalcitriola pomaze razvoju

sekundarnog hiperparatireoidizma, jer ovaj hormon regulira proizvodnju i otpuštanje PTH preko specifičnih receptora.

U većini studija serumske koncentracije 25 (OH) D manje od 15ng/ml smatraju se deficitom, a razine između 15 i 30ng/ml insuficijencijom. Međutim, ne postoji konsenzus o definiciji "odgovarajuće" i "toksичne" razine vitamina D.

Nedostatak 25 (OH) D je povezan s povećanim rizikom od smrtnosti u bolesnika s HBB i jedan je od faktora koji su uključeni u patogenezu sekundarnog hiperparatireoidizma.

Međutim, nije dokazano da postizanje određene serumske koncentracije vitamina D smanjuje smrtnost, niti je uspostavljen optimalan profil kod ovih pacijenata. Dok koristi od popravljanja serumske koncentracije 25 (OH) D nisu potvrđene, ipak smatramo da mjerenje vitamina D kod bolesnika s HBB u stadijima 3-5 HBB može biti od koristi.

Poglavlje 1.2: Dijagnoza HBB-MKP: kost

- 1.2.1. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, opravdano je da se uradi biopsija kosti iz različitih razloga, uključujući, ali ne ograničavajući se na: nerazjašnjene prelome, uporne bolove u kostima, nerazjašnjenu hiperkalcemiju, nerazjašnjenu hipofosfatemiju, moguću aluminijsku toksičnost, kao i prije terapije bisfosfonatima u bolesnika s HBB-MKP (nije stepenovano).
- 1.2.2. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB s dokazima o HBB-MKP, predlažemo da se denzitometrija kostiju ne obavlja rutinski, jer ona ne predviđa rizik od preloma, kao što to čini u opštoj populaciji, a ne predviđa ni tip bubrežne osteodistrofije (2B).
- 1.2.3. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, predlažemo da se mjerenja serumskog PTH ili koštano-specifične alkalne fosfataze mogu koristiti za procjenu koštane bolesti jer njihove izrazito visoke ili niske vrijednosti mogu predvidjeti kakav je osnovni koštani promet (2B).

- 1.2.4. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, ne predlažemo rutinsko mjerenje iz koštanog prometa izvedenih markera sinteze (kao što je prokolagen tip I C propeptid) i razgradnje kolagena (kao što su tip I za kolagen ukršteno vezani telopeptid, cross-laps, piridolin ili deokspiridolin) (2C).
- 1.2.5. Preporučujemo da manjoj djeci u stadijima 2-5D HBB treba mjeriti visinu najmanje tromjesečno, dok u veće djece u stadijima 2-5D HBB treba procijeniti linearni rast najmanje jedanput godišnje (1B).

Komentar

Bolesnici u stadijima 3-5D HBB imaju veću učestalost i rizik od prijeloma u usporedbi s opstom populacijom, a povezani su i sa povećanim morbiditetom i mortalitetom.

Glavne metode koje su korištene u istraživanjima bolesti kostiju povezanih s HBB su biopsija kosti i denzitometriju kostiju. Biohemijski markeri formiranja i resorpcije kosti su drugi potencijalni indikatori gore navedenih promjena.

Fragilnost kosti nastaje zbog alteracija u masi i / ili kvailtetu kosti. Razliciti tipovi renalne osteodistrofije

moгу biti povezana s bilo kojom od ovih promjena.

Histomorfometrijska analiza biopsije kosti je zlatni standard za dijagnozu renalne osteodistrofija i kao takvu bi je trebalo uzeti u obzir u bolesnika s koštanim simptomima ili biohemijskim abnormalnostima nejasne etiologije. Također se preporučuje kod sumnje na aluminijum-induciranu bolest kostiju, kod osteomalacije i prije liječenja sa bifosfonatima, jer ti lijekovi mogu pogorsati koštanu bolest s niskim prometom.

Biopsija kosti omogućava procjenu kvaliteta kosti i vrste dominantnih promjena, u skladu s patofiziologijom (osteitis fibroza, osteomalacija, adinamska bolest kostiju i mješovita bolest).

Parametri koji omogućavaju klasifikaciju su: koštani promet, mineralizacija i volumen. Međutim, različite vrste renalne osteodistrofije imaju iste kliničke posljedice, kao što su rizik od fraktura i arterijske kalcifikacije. Volumen je naredni parametar koji se procjenjuje biopsijom kosti.

Iako ne činio tradicionalne klasifikacije renalne osteodistrofije, utvrđeno je da je varijabla koja

samostalno utječe na fragilnost kosti. Stoga je volumen kosti uključen u novu TMV klasifikaciju koju je predložio KDIGO.

Najtačniji način određivanja stepena kostane formacije, a time i prometa je dvostruko tetraciklinsko obilježavanje koje također omogućava izračunavanje vremena mineralizacije osteoida (drugi parametar koji se koristi za klasifikaciju različitih tipova renalne osteodistrofije).

Mogućnosti denzitometrije kostiju u predviđanju rizika od preloma ili vrste bubrežne osteodistrofije

u bolesnika u stadijima 4-5D su slabe i nekonzistentne. Dakle, ne predlaže se rutinsko denzitometrijsko ispitivanje kod pacijenata sa dokazima o postojanju MKP-HBB.

PTH igra bitnu ulogu u patofiziologiji MKP-HBB zbog svojih učinaka na regulaciju fosfora i koštanu pregradnju.

Ukupna alkalna fosfataza je pokazatelj aktivnosti osteoblasta, ako pri tome ne postoje i

Promjene na jetri. Abnormalne razine PTH i ALP u serumu, iako slabo, indikatori su stepena koštane pregradnje, rizika od preloma kosti i drugih kliničkih manifestacija, uključujući mortalitet. Premda bi opsija kosti ostaje zlatni standard za

dijagnozu vrste renalne osteodistrofije, ona nije lako dostupna za većinu pacijenata. Zato se

određivanje kostane ili ukupne alkalne fosfataze i iPTH može koristiti u procjeni koštanog prometa.

Poglavlje 1.3: Dijagnoza HBB-MKP: krvno-žilni kalcifikati

1.3.1. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, predlažemo da se bočni abdominalni radiogram može koristiti za otkrivanje prisustva ili odsustva krvno-žilnih kalcifikacija, a ehokardiogram se može koristiti za otkrivanje prisustva ili odsustva valvularnih kalcifikacija, kao opravdane alternative CT snimanjima (2C).

1.3.2. Predlažemo da se pacijenti u stadijima 3-5D HBB sa poznatim vaskularnim / valvularnim kalcifikacijama razmotre kao pacijenti sa najvišim kardiovaskularnim rizikom (2A). Opravdano je koristiti ove informacije za upravljanje mineralno-koštanim poremećajima u HBB (nije stepenovano).

Komentar

Kardiovaskularne kalcifikacije mogu se pojaviti u intimi ili tunica mediji arterija, te u srčanim zaliscima, s različitim posljedicama, uključujući: ishemijsku bolest srca, moždani udar, valvularne disfunkcije, hipertrofiju i disfunkciju lijeve komore.

U opstoj populaciji, opseg koronarnih kalcifikacija, određenih multi-slice CT/om ili EBCT, visoko je prediktivan na rizik od kardiovaskularnih desavanja. U bolesnika s HBB, generalizirane kardiovaskularne kalcifikacije su mnogo češće, teže i sa bržim razvojem u odnosu na opstu populaciju.

Zlatni standard za otkrivanje kardiovaskularnih kalcifikacija i u opstoj populaciji i u bolesnika s HBB je indeks koronarne kalcifikacije temeljen na CT nalazu.

Međutim, i druge dostupnije metode kao što su bočni rtg snimak abdomena, mjerenje brzine pulsog talasa i ehokardiografija mogu osigurati usporedive informacije. Prisutnost i opseg kalcifikacija snažno predviđa obolijevanje i smrtnosti od kardiovaskularnih oboljenja kod ispitanika s HBB. Dokazi iz kliničkih studija o uticaju različitih intervencija na smanjenje progresije vaskularnih kalcifikacija, a time i mortaliteta, još uvijek su ograničeni.

Zbog svega gore navedenog, screening za randomizirano otkrivanje kardiovaskularnih kalcifikacija u svih bolesnika sa HBB trenutno ne može se preporučiti; mogao bi biti opravdan u bolesnika sa značajnom hiperfosfatemijom, kod onih koji dobijaju kalcijske vezivace fosfata u visokim dozama, bolesnika na listi čekanja za transplantaciju bubrega ili u drugim slučajevima ovisno o procjeni ljekara.

Kalcifikacija (uremijska arteriopacija) je rjeđa, ali vrlo teška komplikacija kalcifikacije Tunica medije malih arterija (koža). Ova komplikacija snažno povezana (u otprilike trećini slučajeva) s promjenama mineralnog metabolizma u HBB, uključujući, u trećini slučajeva, sekundarni hiperparatireoidizam. Odlikuje se veoma bolnim ishemijskim ulceracijama na koži, pracenim superinfekcijama. Ovaj poremećaj povezan je s visokim mortalitetom.

Poglavlje 2.1:Liječenje HBB-MKP usmjereno na snižavanje visokih vrijednosti serumskog fosfora i održavanje serumskog kalcijuma

- 2.1.1. U bolesnika u stadijima 3-5 HBB, predlažemo održavanje serumskog fosfora u normalnom rasponu (2C). U bolesnika u stadiju 5D HBB, predlažemo snižavanje povišenih razina fosfora prema normalnom rasponu (2C).
- 2.1.2. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, predlažemo održavanje serumskog kalcija u normalnom rasponu (2D).
- 2.1.3. U bolesnika u stadiju 5D HBB, predlažemo korištenje dijalizne otopine sa koncentracijom kalcija između 1,25 i 1,50 mmol / l (2,5 i 3,0 meq / l) (2D).
- 2.1.4. U bolesnika u stadijima 3-5 (2D) i 5D HBB (2B), predlažemo korištenje vezivača fosfata u liječenju hiperfosfatemije. Opravdano je da se prilikom izbora vezivača fosfata uzima u obzir stadij HBB, prisustvo drugih komponenti HBB-MKP, popratna terapija i profil nuspojava pojedinog vezivača (nije stepenovano).
- 2.1.5. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB sa hiperfosfatemijom i perzistentnom ili rekurentnom hiperkalcemijom , preporučujemo ograničavanje doze kalcijumskih vezivača fosfata i / ili doze kalcitriola ili analoga vitamina D (1B).

Predlažemo ograničavanje doze kalcijumskih vezivača fosfata u bolesnika u stadijima 3-5D HBB sa hiperfosfatemijom i prisustvom arterijskih kalcifikacija (2C) i / ili adinamskom koštanom bolešću (2C) i / ili trajno niskim serumskim vrijednostima PTH (2C).
- 2.1.6. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, preporučujemo izbjegavanje dugotrajnog korištenja aluminijskih vezivača fosfata, a kod bolesnika u stadiju 5D HBB, izbjegavanje kontaminacije dijalizata aluminijem da bi se spriječila aluminijska intoksikacija (1C).
- 2.1.7. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB, u liječenju hiperfosfatemije predlažemo ograničavanje unosa fosfata u ishrani, samostalno ili u kombinaciji s drugim postupcima (2D).
- 2.1.8. U bolesnika u stadiju 5D HBB, u liječenju uporne hiperfosfatemije predlažemo povećanje uklanjanja fosfata dijalizom (2C).

Komentar

Procjena i restrikcija fosfata u ishrani su "ugaoni kamen" liječenja hiperfosfatemije. To bi trebao raditi iskusan/kvalifikovan dijeteticar. Restrikcija fosfata se može sprovesti na siguran način ako se spriječi prateća restrikcija proteina. Kao dodatak dijeti, najčešće su potrebni i vezivaci fosfata.

Poglavlje 2.2: Postupak sa abnormalnim vrijednostima PTH u HBB-MKP

2.2.1. U bolesnika u stadijima 3-5 HBB koji nisu na dijalizi, optimalna razina PTH nije poznata.

Ipak, predlažemo da se kod pacijenata s razinama intaktnog PTH (iPTH) iznad gornje granice testa prvo procijeni hiperfosfatemija, hipokalcemija, i nedostatak vitamina D (2C).

Opravdano je korigovati te abnormalnosti smanjenjem unosa fosfata u hrani i propisivanjem vezivača fosfata, dodacima kalcijuma i / ili nativnog vitamina D (nije stepenovano).

2.2.2. U bolesnika u stadijima 3-5 HBB koji nisu na dijalizi, kod kojih serumski PTH progresivno raste i ostaje trajno iznad gornje granice testa uprkos korekciji promjenjivih faktora, predlažemo liječenje kalcitriolom ili analogima vitamina D (2C).

2.2.3. U bolesnika u stadiju 5D HBB, predlažemo održavanje nivoa iPTH u rasponu od dva do devet puta iznad gornje granice testa. (2C).

Predlažemo da se u slučaju značajnih promjena u razinama PTH u oba smjera unutar tog raspona odmah započne ili promijeni terapija kako bi se spriječilo daljnje napredovanje izvan tog raspona (2C).

2.2.4. U bolesnika u stadiju 5D HBB i povišenim ili rastućim PTH, predlažemo da se calcitriol, ili analozi vitamina D, ili kalcimimetici, ili kombinacija kalcimimetika i kalcitriola ili analoga vitamina D koriste za snižavanje PTH (2B).

- Opravdano je da se izbor početnog lijeka za liječenje povišenog PTH temelji na nivoima serumskog kalcija i fosfora i drugim aspektima HBB-MKP (nije stepenovano).
- Opravdano je prilagoditi doziranje kalcijumskih i nekalcijumskih vezivača fosfata

tako da postupci za kontrolu PTH ne ugrožavaju razine fosfora i kalcija (nije stepenovano)

- Preporučujemo da se u bolesnika s hiperkalcemijom, smanji ili prekine terapija kalcitriolom ili drugim sterolima vitamina D. (1B).
- Predlažemo da se u bolesnika s hiperfosfatemijom, smanji ili prekine terapija kalcitriolom ili drugim sterolima vitamina D (2D).
- Predlažemo da se u bolesnika s hipokalcemijom, ovisno o njenoj težini, dodatnim lijekovima i kliničkim znacima i simptomima smanji ili prekine terapija kalcimimeticima.(2D).
- Predlažemo da se, ako razina intaktnog PTH padne dva puta ispod gornje granice za test, smanji li prekine terapija kalcitriolom, analogima vitamina D i / ili kalcimimeticima (2C).

2.2.5. U bolesnika u stadijima 3-5D HBB s teškim hiperparatireoidizmom (HPT), koji ne reagiraju na medikamentoznu / farmakološku terapiju, predlažemo paratireoidektomiju. (2B).

Poglavlje 2.3: Liječenje kostiju bisfosfonatima, drugim lijekovima za osteoporozu i hormonom rasta

2.3.1. U bolesnika u stadijima 1-2 HBB s osteoporozom i / ili visokim rizikom od preloma, kao što je navedeno u kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), preporučujemo liječenje kao i u opštoj populaciji (1A).

2.3.2. U bolesnika u stadiju 3 HBB i sa vrijednostima PTH u normalnom rasponu i osteoporozom i / ili visokim rizikom od preloma, kao što je navedeno u kriterijima SZO, predlažemo tretman kao i za opštu populaciju (2B).

2.3.3. U bolesnika u stadiju 3 HBB s biohemijskim abnormalnostima HBB-MKP i niskom mineralnom gustoćom kosti (BMD) i / ili krhkim prelomima, predlažemo da se prilikom izbora tretmana uzme u obzir veličina i reverzibilnost biohemijskih abnormalnosti i progresija HBB, skupa sa razmatranjem biopsije kosti (2D).

- 2.3.4. U bolesnika u stadijima 4-5D koji imaju biohemijske abnormalnosti HBB-MKP i nisku mineralnu gustoću kostiju i / ili krhke prelome, predlažemo dodatno istraživanje biopsijom kosti prije terapije antiresorptivnim agensima. (2C).
- 2.3.5. U djece i adolescenata u stadijima 2-5D HBB i odnosnim deficitom visine, preporučujemo tretman s rekombinantnim humanim hormonom rasta kada je dodatni rast poželjan, nakon što se prethodno riješe pothranjenost i biohemijske abnormalnosti HBB-MKP (1A).

Poglavlje 3: Evaluacija i liječenje koštane bolesti u bolesnika s presađenim bubregom

- 3.1. U bolesnika u neposrednom posttransplantacijskom razdoblju, preporučujemo mjerenje koncentracije kalcijuma i fosfora najmanje jednom sedmično, do stabilizacije (1B).
- 3.2. U bolesnika u daljnjem post transplantacijskom razdoblju, opravdano je temeljiti učestalost praćenja koncentracije kalcija, fosfora i PTH na prisustvu i i veličini abnormalnosti i stopi progresije HBB (nije stepenovano).

Opravdani intervali praćenja su:

- U stadijima 1-3T HBB, za serumski kalcij i fosfor, svakih 6-12 mjeseci, a za PTH jedanput i nadalje u intervalima ovisnim o osnovnom nivou PTH i progresiji HBB.
- U stadiju 4T HBB, za serumski kalcij i fosfor, svakih 3-6 mjeseci, a za PTH, svakih 6 do 12 mjeseci
- U stadiju 5T HBB, za serumski kalcij i fosfor, svakih 1 do 3 mjeseca, a za PTH, svakih 3-6 mjeseci.
- U stadijima 3-5T HBB, mjerenje alkalne fosfataze godišnje ili češće u prisustvu povišenih vrijednosti PTH (vidi poglavlje 1.2).

U bolesnika s HBB kod kojih se primjenjuje tretman za HBB-MKP, ili u kojih su biohemijske abnormalnosti identificirane, opravdano je povećati učestalost mjerenja da bi se pratila učinkovitost i nuspojave (nije stepenovano).

Opravdano je upravljati tim abnormalnostima kao u bolesnika u stadijima 3-5 HBB

(nije stepenovano) (vidi poglavlja 2.1 i 2.2).

- 3.3 U bolesnika u stadijima 1-5T HBB, predlažemo mjerenje nivoa 25 (OH) D (calcidiol) i ponavljanje testiranja na osnovu bazalnih vrijednosti i učinjenih intervencija (2C).
- 3.4. U bolesnika u stadijima 1-5T HBB, predlažemo da se nedostatak i manjak vitamina D korigira koristeći strategije liječenja preporučene za opštu populaciju (2C).
- 3.5. U bolesnika s procijenjenom glomerularnom filtracijom većom od 30 ml / min po 1.73m², predlažemo mjerenje BMD u prva 3 mjeseca nakon transplantacije bubrega, ako dobijaju kortikosteroide ili imaju faktore rizika za osteoporozu kao u opštoj populaciji (2D) .
- 3.6 U bolesnika u prvih 12 mjeseci nakon transplantacije bubrega s procijenjenom glomerularnom filtracijom većom od 30 ml / min po 1.73m² i niskom BMD, predlažemo da se razmotri tretman vitaminom D, kalcitriolom / alfakalcidolom ili bisfosfonatima (2D)
- Predlažemo da izbor liječenja ovisi o prisutnosti HBB-MKP, čiji su indikatori abnormalne razine kalcija, fosfora, PTH, alkalne phosphataze i 25 (OH) D (2C).
 - Opravdano je razmotriti biopsiju kosti zbog usmjeravanja liječenja, posebno prije upotrebe bisfosfonata zbog visoke incidence adinamske bolesti kostiju (nije stepenovano).

Ne postoji dovoljno podataka za usmjeravanje liječenja nakon prvih 12 mjeseci.

- 3.7. U bolesnika u stadijima 4-5T HBB, predlažemo da se testiranja mineralne gustoće kostiju ne obavljaju rutinski, jer denzitometrija ne predviđa rizik za prelome, kao što to čini u opštoj populaciji, a takođe ne predviđa ni tip koštane bolesti transplantiranog bubrega(2B)
- 3.8. U bolesnika u stadijima 4-5T HBB sa poznatom niskom mineralnom gustoćom kostiju, predlažemo upravljanje kao kod bolesnika u stadijima 4-5 HBB koji nisu na dijalizi, kako je navedeno u poglavljima 2.1 i 2.2 (2C).

REFERENCE

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N and Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945-1953.
2. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113): S1-S130.
3. Goldsmith D, Covic A, Fouque D, Locatelli F, Olgaard K, Rodriguez M, Spasovski G, Urena P, Zocalli C, London G and Vanholder R. Endorsment of the Kidney Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CK-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (12): 3823-3831.
4. Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini R, Carvalho A, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, Jara A, Jorgetti V, Negri A, Olaizola I, Salusky I, Slatopolsky E, Weisinger J. Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease (CK-MBD) in Adults. *Nefrologia* 2013; 33 (Suppl 1): 1-28.
5. Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(Suppl 3):S151-6.
6. Moe SM, Drüeke T. Improving global outcomes in mineral and bone disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(Suppl 3):S127-30.
7. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56:1084-93.
8. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in chronic renal failure: An evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43:436-42.
9. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333:166-74.