

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

Új szemléletmód a renalis osteodystrophia diagnosztikájában és kezelésében

MÁCSAI Emília, SZLOVÁK Edina, DOLGOS Szilveszter

Szent Margit Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS – A renalis osteodystrophia (ROD) kezelése az új osteoporosis-ajánlások ismeretében a jelenlegi terápiás megközelítés újragondolását igényli. A D-vitamin-hiány rendezése és a csonttörés okozta életminőség-romlás mérséklése a veseelégtelen populációban is fontos szakmai kihívás. A ROD klasszikus nefrológiai kezelésével elérhető eredmények javítása az újabb molekuláris patomechanizmusok megismerésétől, a jobb képalkotó módszerektől várható. A vascularis kalcifikációval kapcsolatban felismert összefüggések a cardiovascularis szövődmények megelőzésére irányuló törekvéseinket segíthetik, a fogágybetegségekkel mutatkozó kapcsolat a rendszeres ellenőrzés jelentőségét támasztja alá. A foszforkötők, D-vitamin-agonisták és kalcimimetikumok mellett a jövőben várható a reszorpciógátló denosumab, a csontfelépítő folyamatokat támogató PTH-analógok, valamint a romosozumab szélesebb körben történő klinikai alkalmazása.

Kulcsszavak: *renalis osteodystrophia, osteoporosis, vascularis kalcifikáció, periodontitis*

Renal osteodystrophy – update

Mácsai E, Szlovák E, Dolgos S

Summary – Considering the new osteoporosis guidelines, treatment of renal osteodystrophy requires re-thinking. Correction of vitamin D deficiency is also important in the chronic kidney disease population, as occurrence of a bone fracture leads to significant decrease in quality of life. Improvement in results of classical nephrological treatment can be expected from the better understanding of newer molecular pathomechanisms and developed imaging methods. Associations with vascular calcification may help our efforts to prevent cardiovascular complications, and the connection with periodontal disease supports the importance of regular monitoring. In addition to phosphorus binders, vitamin D agonists and calcimimetics, the resorption inhibitor denosumab and PTH analogues or romosozumab, which support bone-building processes, may play a greater role in the near future.

Keywords: *renal osteodystrophy, osteoporosis, vascular calcificatio, periodontitis*

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK

béta-CTX-I = beta C-terminal telopeptid of type-I collagen

BCT = biomechanical CT

BMD = bone mineral density

BMP-7 = bone morphogenetic protein-7

BTM = bone turnover marker

BSALP = bone specific alkaline phosphatase

CCC = calcifying circulating cell

CKD-MBD = chronic kidney disease-mineral and bone disorder

CPP = calciprotein particula

DEXA = dual energy X-ray absorptiometry

DKK1 = Dickkopf-related protein1

Levelező szerző:

Dr. Mácsai Emília,
Szent Margit Kórház,
1032 Budapest, Bécsi út 132.
E-mail: nephro@sztmargit.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.012>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(3):105-11.

DOP = diabetic osteoporosis
 EPC = endothelial progenitor cell
 FEA = finite element analysis
 FGF23 = fibroblast growth factor 23
 HR-pQCT = high resolution peripheral quantitative computer tomography
 ICTP = carboxyterminal telopeptid of type-I collagen
 LCN-2 = lipocalin-2
 MOF = major osteoporotic fracture
 NTX = N-terminal cross-linking telopeptid of type-I collagen
 OC = osteocalcin
 OP = osteoporosis
 QUS = quantitative ultrasound (calcaneus)
 PICP = procollagen-type-I C-terminal propeptid
 PINP = procollagen-type-I N-terminal propeptid
 RANKL = receptor activator of nuclear factor (NF)- κ B-ligand
 Trap5B = tartarate resistant acid phosphatase
 TBS = trabecular bone score
 VFA = vertebral fracture assessment

Bevezetés

Az általános osteoporosis-irányelvek veseelégtelen populációra történő kiterjesztése újabb szemléletmód kialakításának szükségességét veti fel a krónikus vesebetegségben kialakuló csont- és ásványianyagcsere-zavar (CKD-MBD) eddigi konvencionális diagnosztikájában és kezelésében (1). Az osteoporosis csonttöréshez vezető csonttömegvesztéssel, mikroszerkezeti és minőségi változásokkal jellemezhető betegség. Az osteoporosis diagnózisát elsősorban DEXA-val (dual energy X-ray absorptiometry) a csigolya- vagy csípőrégióban mért bone mineral density (BMD)-2,5 T-score alatti érték alapján állították fel, valamint minden típusos osteoporoticus törést (major osteoporotic fracture – MOF) elszendedett beteget osteoporosis miatt kezelendőnek tekintettek.

A szekunder osteoporosis valamilyen más betegség talaján kialakuló csontanyagcsere-zavart jelent, mint például a hyperthyreosis, a hypogonadismus, a malabszorpció és a májbetegségek. A diabetes maga is osteoporosist okozhat (DOP), amelynek egyik tényezője a hyperglykaemia nyomán felgyorsuló AGE-képződés és a kollagén keresztkötések kialakulása (2). A tradicionális (időskor, női nem, alacsony BMI, csonttörési előzmények, egyes gyógyszerek tartós szedése, dohányzás, alkoholizmus) rizikótényezők mellett a veseelégtelenséggel összefüggő osteoporosis esetében a dialízis-időtartam (az uraemiás salakanyagok skeletalis toxikus hatása) mint nem tradicionális rizikófaktor emelhető ki. A CKD-MBD a veseelégtelenségben kialakuló szisztémás ásványianyagcsere-zavart és csontszerkezeti eltérést jelentő klinikai entitás, amelyhez extraskeletalis kalcifikáció és megnövekedett cardiovascularis morbiditás társul. Ezen belül a csontok strukturális eltéréseinek jellemzésére használatos a renalis osteodystrophia hisztomorfometrián alapuló jól ismert négy típusának (high turnover, low turnover, mixed formák, osteomalacia) megkülönböztetése (3).

A CKD-MBD terápia – az aktív D-vitamin és kalcimimetikum adásával – a PTH-szuppresszióra helyezi a hangsúlyt a high turnover aktivitás csökkentése céljából, miközben próbálja megakadályozni a túlzott terápiás hatásból eredő, low turnover állapot kialakulását. Sajnos, ezzel a terápiás megközelítéssel azonban nem sikerült érdemben csökkenteni a csonttörések arányát. Mindezek alapján várható, hogy a közeljövőben a konvencionális osteoporosis-terápia (reszorpciógátló vagy csontfelépítő folyamatokat serkentő készítmény) integrálni fogja a korábbi – klaszikus nefrológiai szemléletű – renalis osteodystrophia kezelést.

Osteoporosis és vesebetegség – eddigi megfigyelések

A dializált betegcsoportban a nonvertebrális törések kockázata körülbelül négy-hatszorosa az életkorban és nemben illesztett kontrollcsoporthoz képest (1), míg más vizsgálok a csonttörési rizikót még magasabbnak, akár 2-14-szeresnek találták, amelynek jelentős negatív kihatása van a betegek általános egészségi állapotára, a hospitalizáció szükségességére és az életminőségre (4). A csonttörést követő kórházi halálozást a hemodializált betegek között 2,48-szor nagyobb rizikójúnak tapasztalták az átlagpopulációba sorolható betegekhez képest (n=9320 vs. 547 726, 2012–2014 között Japánban; csípő-, csigolya-, alkar-, felkar-, láblokalisasióban elemezve), és különösen magas rizikó (OR 4,82-szoros) volt megfigyelhető felkartörések esetén a dialíziskezeléshez szükséges ércsatlakozás valószínűsíthető károsodása miatt (5).

A vesebetegekben megfigyelhető csontszerkezeti eltérések részben a 25(OH)D₃-vitamin-hiánnyal (szigorú diéta, kisebb napfény-expozíció) magyarázhatók, ami a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációján keresztül a kardiális hypertrophia és cardiorenalis szindróma kialakulásának lehetőségét is növeli. Különböző klinikai vizsgálá-

tok metaanalízise igazolta (6), hogy a 25(OH) D_3 -vitamin-kezelés szignifikáns módon csökkentette az összmortalitást a predialitikus stádiumú veseelégtelen és a már hemodializált betegek körében egyaránt (14 tanulmány, $n=194\,932$ beteg; a halálozás relatív rizikója három évnél 0,72 volt, öt évnél pedig 0,67). A nefroprotektív hatás molekuláris alapja a 25(OH) D_3 -vitamin okozta proinflammatorikus citokinszuppresszió, illetve az endothel-podocytá interakciók kedvező befolyásolása lehet.

Egyéb, kevésbé ismert kóroki tényező lehet a betegek által gyakran használt savelválasztást gátló protonpumpagátló (PPI) készítmények csoportja, amelyek már kis dózisban is – talán a csökkent gastrointestinalis kalciumabszorpció miatt – fokozzák a csípőtörés rizikóját hemodializált betegekben (USRDS 2009–2014 között, $n=4551$; OR 1,19, 95%-os CI 1,11–1,28), amíg a H_2 -blokkolókkal kapcsolatban ilyen összefüggést nem találtak (7).

A csontműködés anatómiai és molekuláris részletei

A csontváz nemcsak az emberi test szilárd váza, a mozgás passzív szerve, hanem egyrészt egy folyamatos átépülésben lévő aktív szövet, amelynek beidegzése van (nerve-bone axis), másrészt egy multifunkcionális endokrin szerv, amely szoros kapcsolatban áll a glükóz- és lipidanyagcserével, az ásványianyag-szabályozással, ezenkívül fontos szerepe van a vérvérvényben. Azokat a csontban termelődő hormonszerű anyagokat, amelyeknek extraskeletális hatásai vannak, oszteokineknek nevezzük (7). Ilyen például az oszteokalcin (OC), amely a perifériás inzulinszenzitivitást fokozza, vagy a lipokalin-2 (LCN-2), amely az osteoblastokból felszabadulva a hypothalamus paraventricularis magcsoportjához kötődve anorexián hatású (8). Ezen csonteredetű, hormonszerű anyagoknak szerepe lehet a diabetes mellitus és a kardiometabolikus betegségek kialakulásában (9). A túlnyomórészt osteoblastok és osteocyták által termelt fibroblast growth factor 23 (FGF23) erős foszfátürítő hatást fejt ki a vesékben, továbbá direkt módon gátolja az 1,25(OH) $_2D_3$ -szintézist. Az FGF23 további patofiziológiai hatása, hogy közvetlenül károsítja a szívizomszövetet, fokozza a balkamra-hypertrophia, ezáltal a szívelégtelenség, arhythmia kialakulását, így egy új cardiovascularis biomarkernek tekinthető (10).

A csontszövetet sejtes elemek, szerves és szervetlen mátrixkomponensek, erek és idegrostok alkotják. A haematopoieticus őssejtekből – a macrophagkolónia-stimuláló faktor és a RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) hatására – mononukleáris sejtek, majd osteoclastok képződnek. A csontvelői mesenchymalis őssejtekből pedig osteoblastok, osteocyták, adipocyták és chondrocyták alakulnak ki. A kommunikáció az egyes sejtvonalak között citokinek, direkt sejtkontaktus és az extracelluláris mátrix útján valósul meg. A csontszövet mennyiségét az osteoblastok és osteoclastok felépítő és lebontó folyamatainak egyensúlya szabja meg, amelyben az osteocyták mintegy karmester szerepet játszanak (2). A szövetközi térben struktúrfehérjék, dominánsan kollagén és proteoglikánok, valamint hidroxipatit találhatóak. A proteoglikánok a sejtek felszínén, az interstitialis térben kemokinek, citokinek, növekedési faktorok megkövetésével befolyásolják a helyi gyulladási és reparatív folyamatokat, az egyes ligandok sejtfelszíni receptorokhoz való

kötődését, az immunsejtek adhézióját, migrációját és aktivációját, összességében az extracelluláris mátrix stabilizációját (11). Az osteoblastokban termelődő OC karboxilációja kialakítja a hidroxipatitkristály-lerakódás „fészkeit”.

A csontremodelling és csontnövekedés egy szigorúan szabályozott, kifejezetten komplex, energiaigényes folyamat, az osteoclastok és osteoblastok a szervezet legtöbb mitokondriumot tartalmazó sejtípusai (12). A csontok vérellátása a perctérfogat körülbelül 10%-a, amely a kompakt állomány és a csontvelő között oszlik meg, a szabályozást az idegrendszeri befolyás alatt álló vasculatura végzi, amely egyúttal a skeletális osteoblast- és osteoclastprogenitorok kifejlődésében és azok perivascularis térből szisztémás keringésbe történő bejutásában is szerepet játszik.

A törési rizikó beclésében használt konvencionális vizsgálmódszerek

Képpalkotók, pontrendszerek

A veseelégtelen betegek osteoporosisának diagnosztikájában a kórelőzményi adatok és az osteoporosis típusának meghatározása mellett kiemelt szerep jut a csonttörési rizikó felmérésének (1. ábra). A 10 éves törési rizikó beclésére világszerte a FRAX-score (www.shef.ac.uk/FRAX) rendszer használatos. Ennek része a három tipikus lokalizációban (gerinc, csípő, alkar) elvégzett BMD-mérés, amely kiegészíthető a TBS- (trabecular bone score) méréssel. A TBS a lumbalis csigolyák DEXA-felvételeinek további informatikai elemzésével képezhető paraméter, amely már a csont mikroszerkezetére vonatkozó adatokat is hordoz (13). Ezek együttes alkalmazása pontosítja a rizikóbecslést. A DEXA-vizsgálat során oldalirányból készített csigolyafelvételek speciális kiterjesztésével, az egyes csigolyák méreteire vonatkozó adatok összegzése útján lehetséges a VFA- (vertebral fracture assessment) érték megállapítása, amely alapján a csigolyatörés esélyének kalkulációja szintén javítható (14).

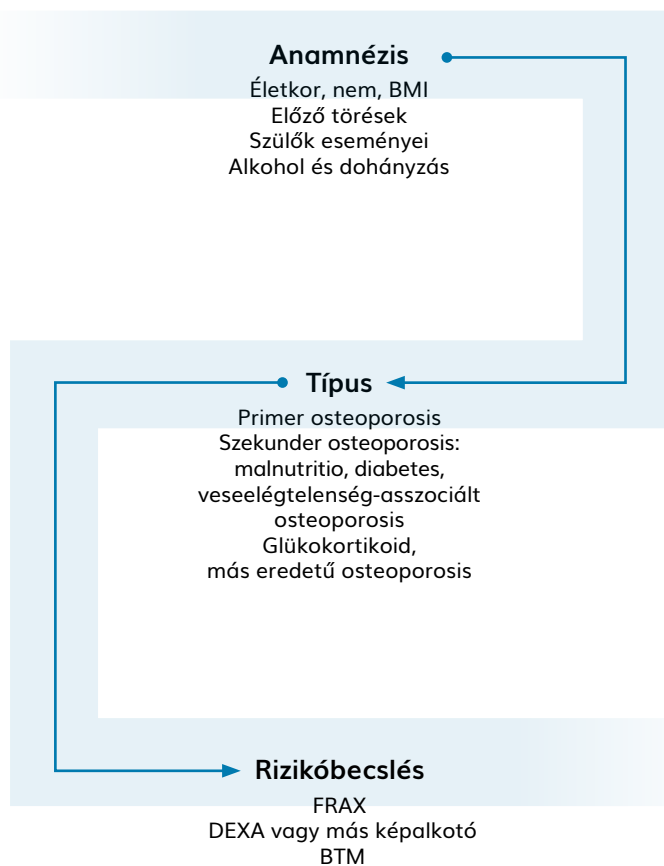
A csípő DEXA-vizsgálatával nyert adatok 3D leképezésével és egyes biomechanikai stresszhelyzetek modellezésével származtatható adat a FEA (finite element analysis), amely már dinamikus információt is nyújt a csont mikroszerkezetének mechanikai viselkedésével kapcsolatban (15). A csípő kvalitatív CT-vizsgálati adataiból, származtatott módon, a combcsont különböző rotációs helyzeteiben modellezett törési ellenállásának vizsgálatával még tovább pontosítható a törésrizikó (16). A módszer kifejlesztésével már korábbi – csípőt és csigolyákat tartalmazó – konvencionális CT-felvételek utólagos értékelése is lehetséges, ez a BCT- (biomechanical CT) analízis (17).

A tibia és a radius vizsgálata HR-pQCT-vel (high resolution peripheral quantitative computed tomography) lehetőséget nyújt olyan mikroszerkezeti paraméterek vizsgálatára, mint a corticalis porozitás, a trabecularis terület és vastagság (18). Nemzetközi felmérésben ($n=7254$) a HR-pQCT a BMD-hez képest egyértelműen előnyösnek bizonyult a törések előrejelzésében, azonban a módszer elterjedését a magas költségek limitálják. Mindenképpen egy olcsóbb vizsgálati módszer a calcaneus QUS- (quantitative ultrasound) metodikával történő denzitásmérés, amely 15 tanulmány összegzése alapján jó korrelációt mutat a hagyományos denzitometriával (19). A QUS akár előszűrésre is használható, a T-score -1,5 alatti értékei jól jelzik az osteoporosist (20).

Szérumbiomarkerek

A szérumban és a vizeletben jellegzetes peptidek (bone turnover marker – BTM) találhatóak, amelyek a csontfelépülés és -lebomlás során termelődnek. A csontképződés markerei közül kiemelhető a PINP (procollagen-type-I N-terminal propeptid), valamint az OC (oszteokalcin), PICTP (procollagen-type-I C-terminal propeptid) és a BSALP (bone specific

1. ábra. A veseelégtelen betegek osteoporosisának kezelésében javasolható diagnosztikus algoritmus



alkaline phosphatase) is ebbe a csoportba sorolható. A csontreszorpció markerei között elsődleges a béta-CTX-I (beta C-terminal telopeptid of type-I collagen), jellemző még az NTX (N-terminal cross-linking telopeptid of type-I collagen), ICTP (carboxyterminal telopeptid of type-I collagen) és a Trap5B (tartaric acid phosphatase). A szérumbiomarkerek önmagukban nem alkalmasak az osteoporosis diagnosztizálására, más adatokkal együttesen azonban segítik a törésrizikó megállapítását, a klinikai gyakorlatban a biszfoszfonátszedéssel kapcsolatos adherencia megítélésében használjuk (21). A veseelégtelenségben nem kumulálódó csontmarkerek, a PINP, a BSALP és a Trap5b javasolhatóak a kezelés hatásának monitorozására (1).

A CKD-MBD kezelési szempontjai

A klasszikus nefrológiai szemlélet szerint a progresszív GFR-csökkenés esetében a megfelelő 25(OH)D₃-vitamin-ellátottság mellett az anorganikusfoszfát- (P) retenció és hypercalcaemia megelőzése az első lépés (a diéta optimalizálása, kalcium-tartalmú foszfátkötők, sevelamer, lantán-karbonát esetleg kombinált adása). Progresszíven emelkedő vagy a normáltartomány felső határát ismételten meghaladó szérumszintű iPTH-értékek esetén kalcitriol vagy D-vitamin-analógok (parikalcitol, doxerkalciferol, alfa-kalcidol), valamint kalcimimetikumok (cinacalcet, etelcalcetid) akár együttes adását kell mérlegelni az adott páciens D-vitamin-kalcium-foszfát státuszától függően. A szérumszintű iPTH megfelelő értéke vesebetegekben nehezen definiálható, körülbelüli céltartománya 150-600 pg/ml (adott laboratóriumi módszernél a normális tartomány felső határának kétszerese), a változás kinetikája is fontos. Amennyiben a terápiás döntésünket segíti, a DEXA-vizsgálat vagy a csontbiopszia elvégzése (ez egyben a renalis osteodystrophia típusát is egyértelműen meghatározza) is szóba jöhet.

A csontanyagcserére vonatkozó, utolsó, nemzetközi nefrológiai irányelv 2017-ben került megfogalmazásra. Nagy problémát jelent azonban ennek a klinikai gyakorlatba történő bevezetése, tekintve az alkalmazott gyógyszerek országok közötti különböző finanszírozási rendszerét. A végeredmény a betegek gyógyszeres adherenciájának tekintetében sem optimális (22), mindezek együtt vezettek a terápiás előírások újabb revíziójának gondolatához.

Az elmúlt években a veseelégtelenség és a csontbetegség kapcsolatának további molekuláris mechanizmusai váltak ismertté. A vesefunkció-beszűkülés korai szakában a foszfátürítés fokozása céljából megnövekszik a vér FGF23-szintje, ez a hatás azonban nem tud kibontakozni, mert a vesetubulusokban jelen lévő alfa-Klotho mennyisége a magas szérumanorganikusfoszfát-szint miatt csökken, mintegy „FGF23-rezisztencia” alakul ki. Az FGF23 és kofaktorának a megváltozott szintje más mineralizációs paraméterekben is változást okoz, ilyen a csontfelépítésben szereplő Wnt/béta-katenin útval aktivációja, amely különböző egyéb szervekben fibroticus folyamatokat indít be (például szív, vese, tüdő, máj, agy). A veseelégtelenségben kialakuló kardiális remodellingben, atheroscleroticus betegségekben, vascularis kalcifikációban is feltételezhető ez a patomechanizmus. A Wnt/béta-katenin aktivitás a további GFR-hyatlással párhuzamosan csökken, amelynek fő oka a gátlóhatású szklerosztin termelésének fokozódása, de kisebb szerepe a DKK1-nek (Dickkopf-related protein1) is van (23).

Nemcsak a magas, hanem az alacsony szérumanorganikusfoszfát-szint is káros, csökkenti a leukocyták ATP-tartalmát, ezáltal kevésbé tudják a szuperoxid-gyökökkel elpusztítani a fagocitált mikroorganizmusokat. Több mint háromezer dializált páciens utánkövetése alapján (19,8±8,2 hónap) az alacsony szérumanorganikusfoszfát-szint korrelált a bármilyen eredetű, és az infekció okozta mortalitással (relatív kockázat [HR]: 1,43 [p=0,02], illetve HR: 1,66 [p=0,04]). A gyulladást okozó folyamat okozta halálozás kifejezettebb volt, ha a páciens 65 évnél idősebb volt, több mint egy éve dializáltak, valamint a szérumalbumin-szintje 39 g/l alatti volt (24). A szérumkalciumszintnek (Ca⁺⁺) infekció szempontjából is nagy jelentősége van hemodializált betegek körében. A Q-Cohort

vizsgálatban az albuminkorrigált szérumszintű Ca^{++} hatását négyéves vizsgálati időtartam alatt több mint 2800 dializált betegben követték. A vizsgálat alatt 107 beteg halt meg infektív ok miatt és 473 páciens egyéb ok miatt. A betegeket négy csoportba osztották a kezdeti szérumszintű Ca^{++} alapján, multivariációs analízisben megerősíthető volt, hogy a legmagasabb Ca^{++} -szintű csoport infektívval összefüggő mortalitási rizikója 2,34 ($p=0,002$) volt a legalacsonyabb Ca^{++} -szintű csoporthoz képest (25).

Vascularis kalcifikáció

A veseelégtelenséghez társuló ásványianyagcsere-zavar legspeciálisabb komponense az érfali kalcifikáció, amely a cardiovascularis morbiditás és mortalitás egyik legfontosabb előjele. Az érfali kalcifikáció egy aktív sejtregulált folyamat, amelyben komplex – nem minden részletében ismert – molekuláris szabályozómechanizmusok aktiválódnak. Jellemzője az elasztin-degradáció, az érfali simaizomsejtek apoptózisa és osteochondrogen differenciálódása, valamint a kalcium-foszfor tartalmú extracelluláris vesikulumok megjelenése. A gátló tényezők (pirofoszfát, adozin, mátrix Gla-protein, oszteopontin, fetuin-A, oszteoprotegerin, BMP-7) és az indukáló faktorok (magas szérumszintű Ca^{++} és anorganikusfoszfát-szint, magas iPTH, FGF23, alfa-Klotho, gyulladáscsökkentő citokinek, oxidatív stressz, uraemiás toxinok, AGE-termékek) egyensúlyának eltolódása esetén alakulhat ki (26).

Egy közelmúltban megjelent közlemény alapján a humán bélfőra (second human genome) összetétele csökkenő GFR esetén megváltozik, dominálónak válnak az uraemiás toxinokat nagyobb mértékben termelő baktériumtörzsek, bizonyos uraemiás toxinok pedig aktiválják az érfali simaizomsejteket, felgyorsítva az érfali kalcifikáció kialakulását. Az ebben részt vevő sejtes elemek közül a két legfontosabb a csontvelői eredetű CCC-sejtek (calcifying circulating cell) csoportja és EPC-állomány (endothelial progenitor cell) (27).

A valvularis kalcifikáció és a calciphylaxis patomechanizmusa hasonló az érfali kalcifikációhoz. A szívelégtelenséghez vezető billentyűmeszesedés részben tehát a CKD-MBD részjelenségének tartható. A calciphylaxisra jellemző intimaproliferáció, fibrosis és thrombosis veszélyességét az jelenti, hogy nemcsak a bőrben lévő kisebb erekben fordulhat elő, hanem a mélyebb struktúrákban is. Az ismert hajlamosító tényezők (a magas kalcium-foszfor szorzat, az emelkedett iPTH, a hypoalbuminaemia, a diabetes, a női nem, az obesitas, a warfarintúladozás) részleges átfedést mutatnak a vascularis kalcifikációt elősegítő faktorokkal (28).

Szájsebészeti összefüggések

A csontrendszer általános állapota tükröződik a fogászati státuszban, amely a tápláltsági paramétereket és a gyulladáscsökkentő laborértékeket is befolyásolja. A periodontitis és az alveolaris csontvesztés dializált betegekben gyakoribb az átlagpopulációhoz képest, a hasi dializált betegek körében 40-70%-os, míg HD-ben körülbelül 50%-os az előfordulása. HD-ben a periodontitis jelenléte szisztémás változásokat okozhat a tápláltsági állapotban (szérumszintű albumin), a hs-CRP szintjében, ugyanakkor nem egyértelmű az összefüggés a csontanyagcserét jellemző iPTH-val, ALP-vel, a szérumszintű kalcium- és anor-

ganikusfoszfát-szintekkel. A nyál pH-ja veseelégtelenségben megváltozik, a termelés sebessége csökken, ami a szájüregi mikrobiom módosulását okozza. Az immunrendszer csökkent működése mellett, elsősorban a cukorbeteg dializált betegcsoportban, a szájüregi infektívok gyakran szisztémás fertőzések (például pneumonia, endocarditis, osteomyelitis) kialakulását eredményezhetik. A kedvezőtlen periodontális státusz – egyes tanulmányokban – összefüggést mutatott az összhalálással, a cardiovascularis mortalitással, amelyben feltételezhető a magas gingivális TNF-alfa- és IL-8-szint szerepe. Kiemelt jelentőségű tehát ebben a betegcsoportban a szájhygiéna, a környezeti és szociális faktorok hatása (29).

Terápiás megfontolások

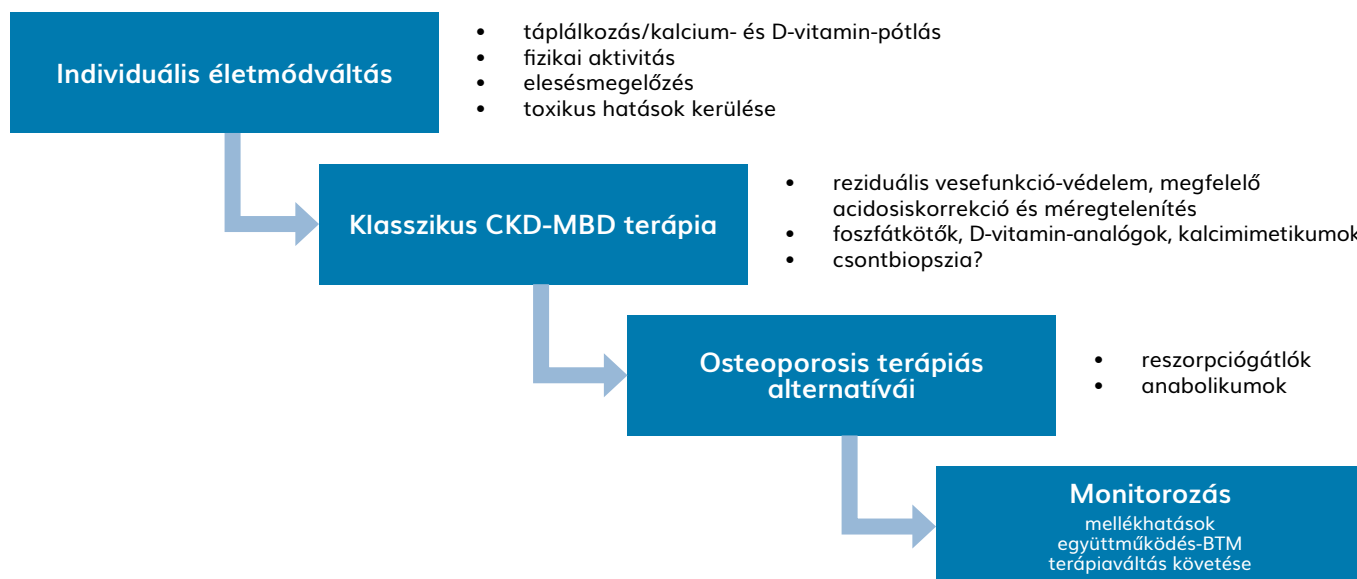
A CKD-MBD kezelésében az új algoritmus szerint (1) elsődleges az életmódváltás és a konvencionális CKD-MBD terápia, ezt követi az osteoporosis-specifikus gyógyszeres intervenció (2. ábra).

Javasolható a napi 800-1200 mg kalciumbevitel, a $25(\text{OH})\text{D}_3$ -vitamin-raktárak megfelelő feltöltése, a reguláris és egyénre szabott fizikai aktivitás, az elesés rizikójának csökkentése. A diéta megfelelő fehérje-, foszfor- és energiatartalma egyre jelentősebb szempont. A mai álláspont szerint az energiában gazdag táplálkozás a csontbetegség szempontjából káros hatású, úgymint P-retenció, nagyobb FGF23- és iPTH-szint, alacsonyabb Ca^{++} -szint, a renalis alfa-Klotho-expresszió és a keringő kalcitriol szintjének csökkenése mellett. A zsírban gazdag étrend – mivel a bélben kalciumszappan-molekulák képződnek – csökkenti a kalcium intestinalis abszorpcióját, ezért hosszabb távon negatív kalciumegyensúlyhoz vezethet (30).

Vesebetegekben a reziduális vesefunkció megőrzése a diuresis fenntartásával a foszfát eltávolítása miatt is fontos. Az acidosis-korrektúra és a megfelelő méregtelenítés mellett sor kerülhet foszfátkötők, aktív D-vitamin-származékok és kalcimimetikumok adására. A sevelamer karbonát veseelégtelen betegekben több évtizede megfigyelt mortalitást csökkentő hatása nemcsak a foszforkötő tulajdonságával magyarázható, hanem újabb felismerés alapján, az étellel bevitt AGE-termékek megkötésével mérsékli az exogén AGE-expozíció káros hatását (31). A lantán-karbonát hatékonysága a szérumszintű anorganikusfoszfát-szint és az iPTH-csökkentésben megegyezik az egyéb foszfátkötőkkel, ugyanakkor előnyös, hogy eközben nem emeli a szérumszintű Ca^{++} -szintet. A mellékhatások tekintetében a hányinger és a hasmenés valamivel kifejezettebb a kalciumtartalmú foszfátkötőkhöz képest és egy tanulmány szerint kedvezőbb a hosszabb távú önmortalitást csökkentő hatása, de továbbra sincs bizonyítható előnye a cardiovascularis morbiditásban és a vascularis kalcifikáció előfordulásában. Vesebetegekben, a lantán csontszövetben mért koncentrációja 50-80-szoros lehet az egészséges egyénnel szemben, de ennek a hosszú távú klinikai jelentősége jelenleg még nem ismeretes (32). Végső soron, a konzervatív terápiára nem javuló speciális helyzetekben a parathyreoidectomia jelentheti a végső megoldást.

Az osteoporosis speciális terápiás alternatívái közül először a biszofonátok kerültek bevezetésre. A pirofoszfát analógjaként a hidroxipatit kristályokhoz kötődve a csontban gátolják az osteoclastok akkumulációját és a csontreszorpciót. Ellenjavallatot képez a 30 ml/min/1,73 m² alatti GFR-érték, és a már

2. ábra. A veseelégtelen betegek osteoporosisának kezelésében javasolható terápia algoritmus



ismert periodontális folyamatok, a nem megfelelő szájhigiéné (mandibulanecrosis veszélye). Egyéni mérlegelés alapján anuriás betegek esetében azonban felmerülhet alkalmazásuk, elsősorban az intravénás származékok használatának, a jobb compliance miatt. Jelenleg a nitrogéntartalmú biszfoszfonátok (alendronát, ibandronát, risedronát, zoledronát) a legelterjedtebben használt készítmények, amelyek a farnezil-pirofoszfát-szintetáz gátlásával fejtik ki hatásukat (1). A veseelégtelenségben is alkalmazható denosumab a RANKL elleni humán monoklonális ellenanyag, amely szintén az osteoclastok működését gátolja. Figyelmet igényel a denosumab beadását követően jelentkező hypocalcaemia korrekciója és a kezelés felfüggesztését követő megnövekedett csonttörési rizikó. Postmenopausalis esetekben a szelektív ösztrogénreceptor-modulátor raloxifen kedvező hatását írták le, bár ez a klinikai gyakorlatban az egyéb osteoporosiskezelési alternatívákhoz képest 3-12 hónapos követés során szerényebb hatásának mutatkozott (33).

Napjainkban már a csontturnover magas vagy alacsony szintje alapján választhatunk készítményt. Az említett úgynevezett reszorpciógátlók után az anabolikumok kerültek be az osteoporosis terápia eszköztárába. Az egyik legújabb terápia lehetőség a PTH-analógok alkalmazása (1). A veseelégtelenségben kialakuló hyperparathyreosis esetén folyamatos a PTH-hatás és ez a csontleépülést segíti elő, míg az intermittáló expozíció azonban a csontfelépítést teszi intenzívebbé. Ilyen készítmény a humán PTH 1-34 rekombináns peptid származéka, a teriparatid, egy további származék pedig az abaloparatid, ami még inkább anabolikus hatású. A klinikai gyakorlatba nemrégiben bekerült egy szklerosztin elleni humán monoklonális antitest, a romosozumab. Élettani körülmények között a szklerosztint az osteocyták termelik, amely folyamatos gátlóhatást fejt ki a Wnt/béta-katenin útvonal aktivitására, tehát a romosozumab okozta szklerosztinhatás csökkentése a csontképződést segíti elő. Veseelégtelen betegekben egyelőre

kiseb tapasztalattal rendelkezünk, óvatosság szükséges a kezdeti megfigyelések során gyakoribbnak észlelt nemkívánatos cardiovascularis események miatt (1).

Konklúzió

A krónikus veseelégtelenségben a CKD-MBD és a primer osteoporosis megjelenése egymással szorosan összefüggő patológias állapot, amit tovább módosíthatnak az egyéb, szekunder osteoporosisot okozó társbetegségek, ezért az eddigi terápia gondolkodásmód szerint alkalmazott izolált klasszikus nefrológiai kezelést az evidenciákon alapuló általános osteoporosis-terápiák bevezetésével kell kiegészíteni.

A jövőben várható a veseelégtelen populációra vonatkozó pontosabb szűrési és kezelési irányelvek megfogalmazása, a lehetséges kezelési alternatívák liberálisabb, ezáltal individuálisabb alkalmazása.

Irodalom

1. 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 Collaborators. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(1):42-59. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa192>
2. Asadiipooya K, Uy EM. Advanced Glycation End Products (AGEs), Receptor for AGEs, Diabetes, and Bone: Review of the Literature. *J Endocr Soc* 2019;3(10):1799-818. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00160>
3. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945-53. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414>
4. McNerny EMB, Nickolas TL. Bone Quality in Chronic Kidney Disease: Definitions and Diagnostics. *Curr Osteoporosis Rep* 2017;15(3):207-13. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0366-z>

5. Mandai S, Sato H, Iimori S, et al. Nationwide in-hospital mortality following major fractures among hemodialysis patients and the general population: An observational cohort study. *Bone* 2020;130:115-22. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115122>
6. Gembillo G, Cernaro V, Salvo A, et al. Role of vitamin D status in diabetic patients with renal disease. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(6):273. <https://doi.org/10.3390/medicina55060273>
7. Vangala C, Niu J, Lenihan CR, et al. Proton pump inhibitors, histamine-2 receptor antagonists, and hip fracture risk among patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(10):1534-41. <https://doi.org/10.2215/CJN.02190218>
8. Mera P, Ferron M, Mosialou I. Regulation of energy metabolism by bone-derived hormones. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(6):a031666. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031666>
9. Lin X, Danise-Ann Onda DA, Yang CH, et al. Roles of bone-derived hormones in type 2 diabetes and cardiovascular pathophysiology. *Mol Metab* 2020;40:101040. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101040>
10. Vázquez-Sánchez S, Poveda J, José Alberto Navarro-García JA, et al. An overview of FGF-23 as a novel candidate biomarker of cardiovascular risk. *Front Physiol* 2021;12:632260. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.632260>
11. Pessentheiner AR, Ducasa GM, Gordts PL. Proteoglycans in obesity-associated metabolic dysfunction and meta-inflammation. *front immunol.* 2020;11:769. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00769>
12. De Paula FJ, Rosen CJ. Bone remodeling and energy metabolism: new perspectives. *Bone Res* 2013;1(1):72-84. <https://doi.org/10.4248/BR201301005>
13. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016;31(5):940-8. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2734>
14. Schousboe JT, Lix LM, Morin SN, et al. Vertebral fracture assessment increases use of pharmacologic therapy for fracture prevention in clinical practice. *J Bone Miner Res* 2019;34(12):2205-12. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3836>
15. Wills CR, Olivares AL, Tassani S, et al. 3D patient-specific finite element models of the proximal femur based on DXA towards the classification of fracture and non-fracture cases. *Bone* 2019;121:89-99. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.01.001>
16. Nishiyama KK, Ito M, Harada A, Boyd SK. Classification of women with and without hip fracture based on quantitative computed tomography and finite element analysis. *Osteoporos Int* 2014;25(2):619-26. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2459-6>
17. Keaveny TM, Clarke BL, Cosman F, et al. Biomechanical Computed Tomography analysis (BCT) for clinical assessment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2020;31(6):1025-48. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05384-2>
18. Fink HA, Langsetmo L, Vo TN, et al. Association of High-resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT) bone microarchitectural parameters with previous clinical fracture in older men: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Bone* 2018;113:49-56. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.05.005>
19. Tabor E, Pluskiewicz W, Tabor K. clinical conformity between heel ultrasound and densitometry in postmenopausal women: A Systematic Review. *J Ultrasound Med* 2018;37(2):363-9. <https://doi.org/10.1002/jum.14340>
20. Steiner B, Dimai HP, Steiner H, et al. Prescreening for osteoporosis with quantitative ultrasound in postmenopausal white women. *J Ultrasound Med* 2019;38(6):1553-9. <https://doi.org/10.1002/jum.14844>
21. Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, et al. Algorithm for the use of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis, assessment and follow-up of treatment for osteoporosis. *Adv Ther* 2019;36(10):2811-24. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9>
22. Yee-Moon Wang A, Akizawa T, Bavanandan S, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update Implementation: Asia Summit Conference Report. *Kidney Int Rep* 2019;4(11):1523-37. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.09.007>
23. Muñoz-Castañeda JR, Rodelo-Haad C, Pendon-Ruiz de Mier MV, et al. Klotho/FGF23 and Wnt signaling as important players in the comorbidities associated with chronic kidney disease. *Toxins (Basel)* 2020;12(3):185. <https://doi.org/10.3390/toxins12030185>
24. Lee JE, Lim JH, Jang HM, et al. Low serum phosphate as an independent predictor of increased infection-related mortality in dialysis patients: A prospective multicenter cohort study. *PLoS One* 2017;12(10):e0185853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185853>
25. Yamada S, Arase H, Tokumoto M, et al. Increased risk of infection-related and all-cause death in hypercalcemic patients receiving hemodialysis: The Q-Cohort Study. *Sci Rep* 2020;10(1):6327. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63334-8>
26. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone* 2017;100: 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.012>
27. Zununi Vahed S, Mostafavi S, Hosseiniyan Khatibi SM, et al. Vascular calcification: an important understanding in nephrology. *Vasc Health Risk Manag* 2020;16:167-80. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S242685>
28. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification-new insights into its mechanism. *Int J Mol Sci* 2020;21(8):2685. <https://doi.org/10.3390/ijms21082685>
29. Miyata Y, Obata Y, Mochizuki Y, et al. Periodontal disease in patients receiving dialysis. *Int J Mol Sci* 2019;20(15):3805. <https://doi.org/10.3390/ijms20153805>
30. Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Energy-Dense Diets and Mineral Metabolism in the Context of Chronic Kidney Disease-Metabolic Bone Disease (CKD-MBD). *Nutrients* 2018;10(12):1840. <https://doi.org/10.3390/nu10121840>
31. Mallipattu SK, Uribarri J. Advanced glycation end product accumulation: a new enemy to target in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(6):547-54. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000062>
32. Barreto FC, Barreto DV, Massy ZA, Drüeke TB. Strategies for phosphate control in patients with CKD. *Kidney Int Rep* 2019;4(8):1043-56. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.06.002>
33. Yusuf AA, Cummings SR, Watts NB, et al. Real-world effectiveness of osteoporosis therapies for fracture reduction in post-menopausal women. *Arch Osteoporos* 2018;13(1):33. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0439-3>