

**UNIVERZITA KARLOVA
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



**OSTEOPORÓZA U PACIENTŮ S POKROČILÝM
CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN
HABILITAČNÍ PRÁCE**

MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.

Praha 2019

OBSAH

1. TEORETICKÝ ÚVOD	5
1.1. Renální osteodystrofie v rámci minerálové a kostní poruchy u chronického onemocnění ledvin (CKD-MBD)	5
1.2. Osteoporóza	7
1.3. Denzitometrie u chronického onemocnění ledvin	7
1.4. Fraktury u chronického onemocnění ledvin	8
1.5. Změna skeletálních parametrů v čase	10
1.6. Léčba osteoporózy u chronického onemocnění ledvin	10
1.7. Závěr	14
2. VLASTNÍ EXPERIMENTÁLNÍ PRÁCE	15
2.1. Úvod	15
2.2. Cíle práce	15
2.2.1. Prevalence denzitometricky zjištěné osteoporózy (T-skóre $\leq -2,5$) a zhodnocení trabekulárního kostního skóre	15
2.2.2. Zjištění incidence zlomenin v průběhu sledování a identifikace prediktorů fraktur	15
2.2.3. Popis přirozeného vývoje denzity kostního minerálu a trabekulárního kostního skóre a identifikace jeho prediktorů v průběhu sledování	15
2.2.4. Návrh doporučeného postupu péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin a kostním postižením	15
2.3. Metodika	15
2.3.1. Soubor pacientů	15
2.3.2. Protokol	17
2.3.2.1. Protokol studie zaměřené na prevalenci osteoporózy a výsledky trabekulárního kostního skóre	17
2.3.2.2. Protokol studie zaměřené na výskyt fraktur a jejich prediktory v průběhu dvouletého sledování	18
2.3.2.3. Protokol studie zaměřené na vývoj denzity kostního minerálu a trabekulárního kostního skóre v průběhu dvouletého sledování	18
2.3.2.4. Metodika návrhu doporučeného postupu péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin a kostním postižením	18
2.3.3. Statistické zpracování	19

2.4. Výsledky	19
2.4.1. Prevalence osteoporózy a výsledky trabekulárního kostního skóre	19
2.4.2. Výskyt fraktur v průběhu sledování a jejich prediktory	22
2.4.3. Vývoj denzity kostního minerálu a trabekulárního kostního skóre v průběhu dvouletého sledování	22
2.4.4. Návrh doporučeného postupu péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin a kostním postižením	24
2.5. Diskuze	25
2.5.1. Diskuze k prevalenci osteoporózy a výsledkům trabekulárního kostního skóre	25
2.5.2. Diskuze k výskytu fraktur a jejich prediktorů v průběhu sledování	26
2.5.3. Diskuze k vývoji denzity kostního minerálu a trabekulárního kostního skóre v průběhu sledování	29
2.5.4. Diskuze k návrhu doporučeného postupu péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin a kostním postižením	30
2.6. Závěry	31
3. LITERATURA	33
4. SEZNAM ZKRATEK	46
5. PŘÍLOHY	47
5.1. Publikované práce k tématu	47
5.2. Informovaný souhlas	49
5.3. Cena ČNS za nejlepší publikaci	51

PŘEDMLUVA

Problematice kostního postižení u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin, zvláště u pacientů léčených náhradou funkce ledvin, se v poslední době začíná dostávat oprávněně pozornosti. Mortalita chronicky hemodialyzovaných pacientů je sice stále vysoká a očekávaná délka života významně kratší ve srovnání s věkem odpovídajícími kontrolami, nicméně díky kvalitnější dialýze a kardiovaskulární péči se tito pacienti dožívají také komplikací z oblasti kostního systému – fraktur, dříve u této skupiny pacientů neobvyklých.

Poruchy kalciofosfátového metabolismu byly známy hned od počátku zavedení chronické dialyzační péče a tehdy se obvykle shrnovaly pod pojem „renální kostní choroba“. Koncem 90. let se ukázalo, že tyto poruchy mají komplexnější charakter a že postihují nejenom kostní, ale i cévní systém. Výsledkem bylo zavedení termínu minerálová a kostní porucha spojená s chronickým onemocněním ledvin (*chronic kidney disease – mineral and bone disorder / CKD-MBD*) a významné zvýšení zájmu o tuto problematiku, včetně zavádění nových léků a léčebných postupů (např. KDIGO doporučení / *Kidney Disease Improving Global Outcomes*). Přesto však zůstává řada otazníků, jak tyto pacienty diagnostikovat a účinně léčit, aby došlo k poklesu rizika fraktur. Fraktury se v této populaci totiž vyskytují mnohonásobně častěji a jsou spojeny s významnou morbiditou, sníženou kvalitou života, zvýšenými ekonomickými náklady, ale také mortalitou. V roce 2014 jsme jako jedni z prvních (ačkoli tehdy platná doporučení KDIGO nepovažovala provádění denzitometrie v této populaci za indikované), začali na kohortě chronicky hemodialyzovaných pacientů z jednoho dialyzačního střediska vyšetřovat kostní obrat pomocí kostních markerů a denzitometricky hustotu / denzitu kostního minerálu (*bone mineral density / BMD*) a parametr hodnotící kostní mikroarchitektiku – trabekulární kostní skóre (*trabecular bone score / TBS*). Opět jako jedni z prvních jsme publikovali až třetinový výskyt osteoporózy v této kohortě a jako první pak významně snížené TBS. Sledováním kohorty (tehdy bez specifické osteologické intervence) jsme získali také data o frakturách a byli jsme schopni identifikovat jejich prediktory, a popsali jsme přirozený vývoj BMD a TBS. Na problematiku osteoporózy u pacientů s pokročilým CKD jsem upozornila ve svém přehledovém článku, publikovaném v odborném časopise Společnosti metabolických onemocnění skeletu. Správnost trendu zařadit osteoporózu mezi uznávané jednotky v diferenciální diagnostice kostního postižení v rámci CKD-MBD potvrdil další vývoj v této oblasti – autorita v oboru osteologie, prof. Moe, postulovala o dva roky později koncept CKD-asociované osteoporózy. S prof. Dusilovou Sulkovou a prof. Paličkou jsme následně publikovali návrh praktického postupu péče o tyto pacienty a v současné době pracujeme na detailnějších doporučeních, která jsou však zatím limitována absencí silných důkazů jak v oblasti diagnostiky, tak terapie.

Výsledky obsažené v této habilitační práci jsou výstupem dlouholeté práce mnoha kolegů, z nichž můj velký dík patří na prvním místě profesoru Ivanu Rychlíkovi, se kterým jsme toto téma objevili a který umožnil vyšetřování pacientů z dialyzačního střediska, v němž v té době působil jako primář. Lékařkám, MUDr. Petře Ronové, MUDr. Janě Verešové a současné primaře MUDr. Renatě Lažanské a tehdejší vrchní sestře dialyzačního střediska Petře Beranové vděčím za vydatnou pomoc při realizaci a sběru klinických dat. Poděkování právem náleží také kolegům z Osteocentra Affidea – vedoucímu lékaři MUDr. Petru Kasalické-

mu, jednak za to, že mě k osteologii přivedl a také za skvělou spolupráci při vyšetřování denzitometrií, a MUDr. Janu Rosovi za cenné připomínky. Janě Potočkové jako tradičně velmi děkuji za precizní statistické zpracování všech výsledků a pomoc při finálních úpravách habilitační práce. Velký dík profesorce Dusilové Sulkové a profesoru Paličkovi za spolupráci na konceptu společné osteologicko-nefrologické péče o tyto pacienty. Projekt byl realizován na pracovišti Dialyzačního centra Fresenius Medical Care Vinohrady a na II. interní klinice 3. LF UK a FNKV, kterým tímto děkuji za poskytnuté zázemí. Poděkování za finanční podporu patří PROGRES Q36. V neposlední řadě děkuji svému partneru a rodině za trpělivou podporu.

V Praze, dne 10. 9. 2019

1. TEORETICKÝ ÚVOD

1.1. Renální osteodystrofie v rámci minerálové a kostní poruchy u chronického onemocnění ledvin (CKD-MBD)

Prevalence chronického onemocnění ledvin (*chronic kidney disease / CKD*) dosahuje celosvětově 11 – 13 % (1) a jeho výskyt roste s věkem. Důvodů snížené glomerulární filtrace (GFR), strukturálních abnormalit či patologií v močovém sedimentu ve vyšším věku je více – hemodynamické změny při přítomné ateroskleróze, rizikové systémové komorbidity (diabetes, hypertenze apod.) či vlastní renální onemocnění (2).

Snížená renální funkce se dle National Kidney Foundation / NKF (3) dělí dle odhadnuté glomerulární filtrace (eGFR) do pěti stupňů, CKD G1 - 5 (tabulka 1); současně se v každém tomto stupni hodnotí albuminurie v kategorii A1 až A3 (A1 = norma, tj. < 30 mg/g, A2 = středně zvýšená albuminurie 30 - 299 mg/g a A3 = významně zvýšená albuminurie ≥ 300 mg/g). Zatímco stádia CKD G1 - 2 jsou kromě eGFR charakterizována známkami jiné renální patologie (např. patologický močový nález, strukturální abnormalita ledvin či prokázaná genetická predispozice, apod.), pro diagnózu pokročilejších stupňů CKD stačí již definovaný pokles eGFR. Stádium CKD G3 je přelomové stran rozvoje metabolických abnormalit (mj. nárůst fibroblastového růstového faktoru / FGF-23, rezultující z nedostatečné exkrece fosfátu, dále porucha aktivace vitamínu D, ale také např. metabolická acidóza), které zásadním způsobem negativně ovlivňují metabolismus kosti (4, 5).

Tabulka 1. Stádia CKD podle NKF

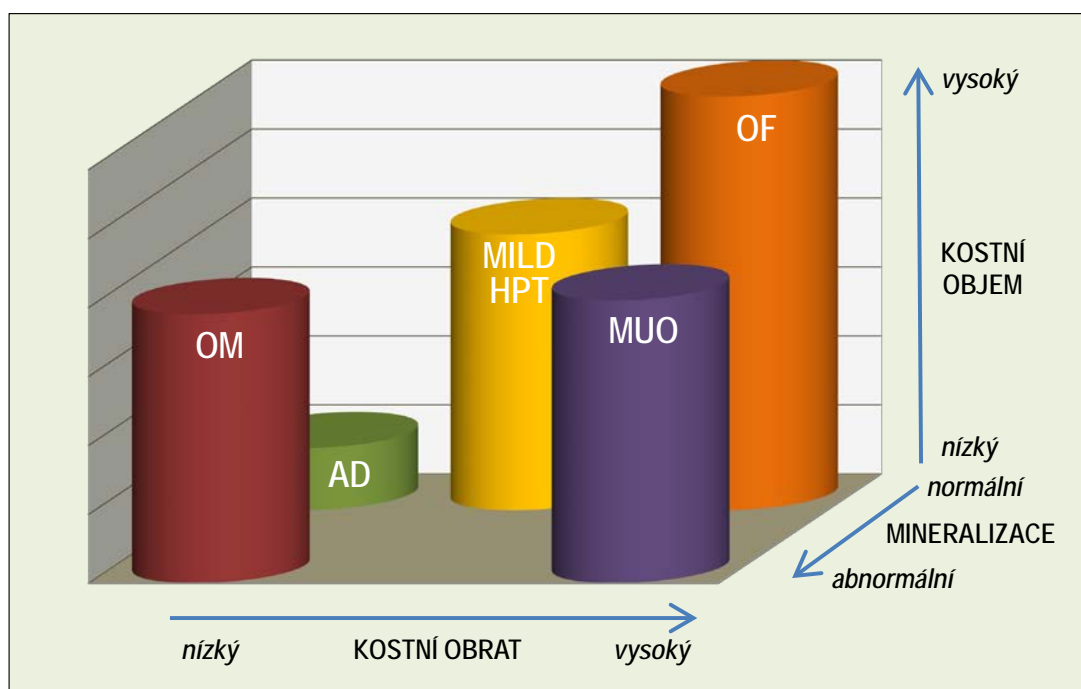
Stádium CKD	eGFR (ml/min)	Popis stadia
CKD G1	≥ 90	Normální renální funkce, ale známky nefropatie (patologický močový nález, strukturální abnormality, genetická predispozice)
CKD G2	60 - 89	Mírně snížená renální funkce se známkami nefropatie (viz výše)
CKD G3a G3b	45 - 59 30 - 44	Středně snížená funkce ledvin
CKD G4	15 - 29	Významně snížená funkce ledvin
CKD G5	< 15 /dialýza	Velmi významně snížená funkce ledvin či konečné selhání ledvin (ESRD)

CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace (hodnoty normalizovány na průměrný tělesný povrch 1,73 m²; NKF – National Kidney Foundation

Díky kvalitnější nefrologické a kardiovaskulární péči se značná část pacientů s CKD dožívá komplikací z oblasti kostního systému. Kostní postižení (renální osteodystrofie, historicky též nazývána renální kostní choroba) patří k významným komplikacím CKD, jejíž prevalence roste s tíží CKD a v pokročilých stádiích (CKD G5) dosahuje prakticky 100 % (6), představuje tak jednu z manifestací CKD-MBD (*mineral and bone disorder*), definovanou jedním až třemi kritérii: i) abnormality metabolismu vápníku, fosforu, parathormonu (PTH) či vitamínu D, ii) abnormality v kostním obratu, mineralizaci, objemu, růstu či síle a iii) kalcifikace cév či měkkých tkání (7).

Renální osteodystrofie je souhrnným pojmem pro histomorfometricky (z kostní biopsie) zjištěné abnormality kostní morfologie a k její klasifikaci se používá systém TMV (*turnover-mineralization-volume*). Každý z typů kostní poruchy (nejčastější vysokoobratová sekundární hyperparatyreóza, méně časté pak osteomalácie, smíšená kostní porucha a nízkoobratová adynamická kost) je definován třemi parametry – kostním obratem (nízký, normální, vysoký), mineralizací (normální, abnormální) a objemem kostní hmoty (nízký, normální, vysoký), obr. 1 (7, 8). S dialyzační amyloidózou a hliníkovou kostní chorobou se v současné době díky kvalitnější dialýze a bezpečnější léčbě snižující hladinu fosfátů prakticky nesetkáváme (8, 9).

Obrázek 1. **TMV (kostní obrat, mineralizace, objem) klasifikační systém kostní histomorfometrie.** Každá z os reprezentuje jeden z parametrů TMV klasifikace (T – kostní obrat, nízký až vysoký, M – mineralizace, od normální po abnormální a V – objem, nízký až vysoký). Každá z osteopatií v rámci renální osteodystrofie je definována různě vyjádřenými parametry TMV.



OM – osteomalácie, AD – adynamická kostní choroba, mírná HPT – kostní postižení při mírné sekundární hyperparatyreóze, OF – osteitis fibrosa cystica (kostní postižení při těžké sekundární hyperparatyreóze), MUO – smíšený typ renální osteopatie. Upraveno podle (7).

Zlatým diagnostickým standardem typů kostního postižení u pokročilých CKD je tedy kostní biopsie po dvojím značení tetracyklinem (10, 11). Vzhledem ke složitosti procedury (příprava pacienta, nedostatek specialistů provádějících a odečítajících biopsie, ekonomické náklady, schopnost zhodnotit typ kostní choroby pouze v okamžiku odběru a naopak neschopnost predikovat riziko fraktur) a její invazivitu je však v reálné klinické praxi tato metoda volena velmi vzácně, obvykle u nejasných a komplikovaných případech. Z těchto důvodů roste v odborných kruzích potřeba spolehlivé neinvazivní diagnostiky, založené obvykle na kombinaci densitometrie, rentgenového nálezu a laboratorních vyšetření (12 - 14).

1.2. Osteoporóza

Prevalence osteoporózy v obecné populaci dosahuje minimálně 8 % (15, 16) a postihuje dominantně také starší populaci. U části pacientů vyššího věku lze tedy předpokládat současný výskyt CKD i osteoporózy, což prokázala velká populační studie NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) – osteoporóza se u pacientů s eGFR < 60 ml/min vyskytovala dvakrát častěji ve srovnání s osobami s eGFR > 60 ml/min (17). Navíc, minimálně 80 % žen a 50 % mužů s osteoporózou mělo kalkulovanou GFR < 35 ml/min (18).

Osteoporóza je Světovou zdravotnickou organizací (19, 20) definována na základě denzitometrického nálezu denzity kostního minerálu (BMD) vyjádřené pomocí T-skóre $\leq -2,5$; klinicky pak výskytem nízkotraumatické fraktury (s/bez T-skóre v pásmu osteoporózy), ovšem po vyloučení jiné kostní patologie. *National Institutes of Health Consensus Development Panel on Osteoporosis* definoval osteoporózu (21) na základě snížené pevnosti kosti, predisponující k vyššímu riziku fraktury. Pevnost kosti představuje integrovaný parametr kostní denzity hodnocené denzitometricky BMD a kostní kvality, kterou můžeme do určité míry kvantifikovat pomocí různých metod (např. z denzitometrie softwarově odvozeného trabekulárního kostního skóre / TBS).

TBS odpovídá kvalitě kosti, neboť koreluje se standardními metodami jejího hodnocení (histomorfometrie, kvantitativní počítačová tomografie / QCT; 22, 23). TBS bylo studováno jak v obecné populaci, tak u různých patologických stavů negativně ovlivňujících kost (24). Na základě vztahu mezi TBS a rizikem fraktur byly definovány tři kategorie reflektující kvalitu kosti: normální kostní mikroarchitektonika s TBS $\geq 1,31$ je spojena s nejnižším rizikem, naopak při významně porušené mikroarchitektonice s TBS $\leq 1,23$ riziko fraktur významně roste (25). U pacientů s pokročilým CKD je kostní mikroarchitektonika, hodnocená pomocí QCT (26 - 29) či (jak jsme, jako jedni z prvních, ukázali) pomocí TBS, významně porušená (30 - 33) a recentně byl i v této populaci prokázán její význam v predikci fraktur (34).

1.3. Denzitometrie u CKD

Do roku 2017 platila původní doporučení KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) z roku 2009 (9), která však denzitometrické vyšetření / DXA u pacientů s CKD G3 - 5 nedoporučovala z několika zásadních důvodů – i) chybění silných důkazů, že je denzitometrie schopná predikovat fraktury (ač v té době již byly publikovány ojedinělé práce prokazující schopnost BMD predikovat riziko fraktur – 35, 36), ii) absence důkazů o efektivitě a bezpečnosti v té době standardní prvoliniové léčby – bisfosfonáty (9) a iii) faktu, že různé typy kostního postižení u těchto pacientů mohou mít denzitometricky obdobný nálezný (např. sníženou BMD) – denzitometrie tedy není schopná tyto jednotlivé typy odlišit (v přehledu 37).

Během let 2009 – 2017 však byly publikovány klíčové práce (38 - 42), prokazující jasný vztah mezi BMD a výskytem fraktur, čímž doložily význam BMD pro predikci fraktur. Současně se objevily studie, které jednak prokázaly dobrou spolehlivost DXA v diagnostice osteoporózy (denzitometricky zjištěná osteoporóza korelovala s nízkým objemem (*volume / V*) v histomorfometrické klasifikaci TMV, tedy nálezem odpovídajícím osteoporóze, např. 29, 43 - 45),

ale také zpřesnily diferenciální diagnostiku jednotlivých typů kostního postižení, včetně klíčového (hlavně z hlediska následné volby specifické terapie) odlišení nízkoobratových od non-nízkoobratových forem – pomocí kombinace osteomarkerů (46 - 50). Tyto výsledky vedly panel expertů KDIGO k revizi původních doporučení (51). Tato nová (dosud platná) doporučení byla publikována online v roce 2017 (52) a zaznívá v nich, že by se denzitometrické vyšetření mělo provádět u všech pacientů s CKD-MBD a/nebo klinickými rizikovými faktory osteoporózy (povede-li výsledek ke změně terapie). Z doporučení prakticky vyplývá, že by se DXA vyšetření mělo provádět v podstatě rutinně, protože mj. kritérium klinických rizikových faktorů osteoporózy splňuje naprostá většina pacientů s pokročilým CKD (obvykle se jedná o pacienty starší, křehké, s rizikovou farmakoterapií či komorbiditami). Samozřejmě i u těchto pacientů platí, že diagnóza osteoporózy by měla být diagnózou per exclusionem, vyloučit by se (pomocí baterie standardních laboratorních a rentgenových vyšetření, včetně kostní biopsie v nejasných případech) měly jiné kostní patologie, typicky např. osteomalacie (53). Pacienti v pravidelné dialyzační léčbě (PDL) jsou však z hlediska kostního postižení velmi často poddiagnostikováni.

Diagnózu CKD-asociované osteoporózy tak můžeme od roku 2017 (54) stanovit na základě denzitometrického nálezu. Osteoporóza totiž postihuje pravděpodobně až třetinu pacientů s pokročilým CKD, včetně pacientů dialyzovaných, jak jsme (30, 55), ve shodě s dalšími skupinami (56 - 61), prokázali a bude dále diskutováno.

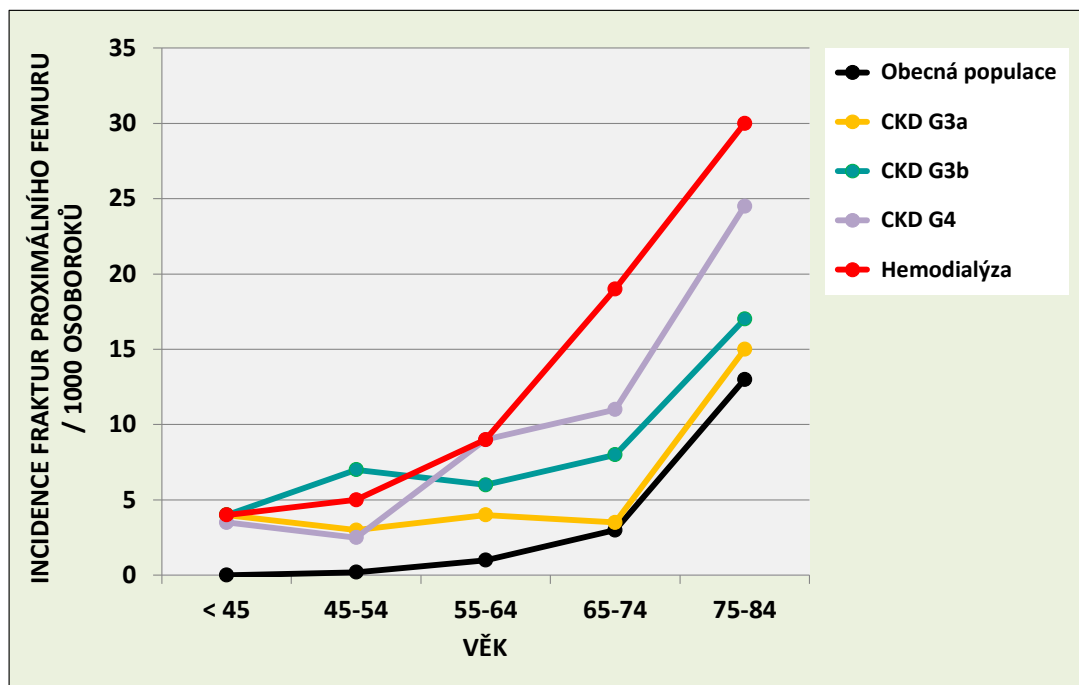
Hodnocení denzitometrie u pacientů s pokročilejším CKD však vykazuje určitá specifika. U těchto pacientů dochází (převážně z důvodu přítomné sekundární hyperparatyreózy) k většímu postižení kortikální než trabekulární kosti (62 - 64) a BMD nález v oblasti bederní páteře je často nadhodnocen (60), což je způsobeno v aortě přítomnými vaskulárními kalcifikacemi (65, 66) a degenerativními změnami bederní páteře. Je tedy vhodné provádět DXA kromě standardních lokalizací (bederní páteř, proximální femur) také v oblasti distálního rádia (zde a také v oblasti proximálního femuru je více zastoupena právě kost kortikální, v obratlích naopak dominuje kost trabekulární), protože větší výpovědní hodnotu BMD má právě nález z oblasti proximálního femuru a distálního rádia (67, 68). Provedení tzv. laterálního zobrazení (*lateral vertebral assessment*, LVA) je výhodné nejen z důvodu orientačního zhodnocení event. přítomnosti kompresivních fraktur, ale také k posouzení výskytu vaskulárních kalcifikací (69, 70), které negativně ovlivňují prognózu pacienta (71). Navíc, inverzní vztah mezi výskytem vaskulárních kalcifikací a kvalitativními i kvantitativními kostními parametry a rizikem fraktur byl dobře dokumentován (72 - 75). Současně může denzitometrický parametr TBS dále zpřesnit predikci fraktur (34).

1.4. Fraktury u chronického onemocnění ledvin

Nízká BMD (resp. nízké T-skóre) je spojena s vyšším rizikem fraktur nejen v obecné populaci (76), ale také u CKD (12, 13, 77 - 79), v podstatě bez ohledu na typ kostní poruchy. Fraktury se v populaci CKD pacientů, včetně pacientů léčených náhradou funkce ledvin, vyskytují 2 - 100x častěji (78, 80 - 89) ve srovnání s populací stejného věku bez CKD (obr. 2). Jejich výskyt sice dramaticky roste s věkem, minimálně dvojnásobné riziko bylo však pozorováno i u dětí s CKD (90, 91). Obdobně jako v obecné populaci, ovlivňují fraktury negativně prog-

nózu i pacientů s CKD. Mortalita dialyzovaných pacientů po hlavní osteoporotické zlomenině vyžadující hospitalizaci je ve srovnání s pacienty bez CKD více než trojnásobná (92 - 96). Nezanedbatelné jsou také ekonomické náklady spojené s léčbou fraktur a jejich komplikací u pacientů s CKD (např. v USA překročily v roce 2010 částku 600 miliónů USD (94)).

Obrázek 2. Incidence fraktur proximálního femuru ve vztahu k věku. Upraveno podle (77)



CKD – chronické onemocnění ledvin, G – stupeň CKD

BMD není jediným prediktorem fraktur u populace s CKD. Jak již bylo uvedeno, i kvalita kosti (parametr TBS) ovlivňuje riziko fraktur i u pacientů s CKD. Různé studie (včetně naší – 97) zkoumaly další rizikové klinicko-laboratorní faktory a shodly se na negativním vlivu známých rizikových faktorů jako věk, rasa či body mass index (BMI) (98 - 101), výsledky studií zkoumajících další možné rizikové faktory v predikci fraktur (např. markery kostního obratu, parametry kalciofosfátového metabolismu, kortikální porozita, různá medikace, zeměpisná šířka, typ dialyzační léčby) jsou však konfliktní (59, 102 - 114).

Zajímavým parametrem je strukturální analýza krčku proximálního femuru (*hip structure analysis / HSA*), kterou můžeme také získat z densitometrického vyšetření. Popisuje průřezovou geometrii v konkrétních oblastech proximálního femuru parametry *cross-sectional area / CSA*, odpovídající kortikální kosti (ekvivalentu množství kostní plochy v průřezu po vyloučení trabekulární kosti a měkkých tkání) a *cross-sectional moment of inertia / CSMI* představující index strukturální rigidity a reflektující distribuci strukturálních elementů kolem zvoleného středu (115, 116). HSA byla v několika studiích asociována s rizikem fraktur v obecné populaci (117, 118), u dialyzovaných pacientů, jak bude dále uvedeno, jsme ji však popsali jako jedni z prvních (97).

Velmi užitečným nástrojem k odhadu rizika fraktury je FRAX (kalkulátor 10-letého rizika *major osteoporotic fracture*, tedy hlavní osteoporotické zlomeniny a zlomeniny proximální-

ho femuru), neboť v sobě integruje nejen denzitometrické parametry (BMD krčku femuru, případně TBS), ale také ostatní významné klinické faktory zlomenin (119). Výpočet FRAX reflektuje reálné riziko fraktury v obecné populaci (120). Z jasných rizikových faktorů však FRAX neobsahuje údaj o přítomnosti CKD, přesto však lze FRAX u pacientů s CKD, včetně pacientů dialyzovaných a pacientů po transplantaci ledviny, ke kalkulaci rizika fraktury použít (121 - 126), ovšem, jak jsme prokázali, s vědomím, že toto reálné riziko je určitě vyšší (97).

1.5. Změna skeletálních parametrů v čase

Věk hraje zásadní roli v poklesu BMD v obecné populaci (127), u pacientů s CKD byl však prokázán významně rychlejší pokles ve srovnání s non-CKD osobami stejného věku a pohlaví (128). Dat o „přirozeném“ (tj. při standardní nefrologické léčbě CKD-asociovaných poruch kalciofosfátového metabolismu, ovšem bez terapie primárně ovlivňující BMD) vývoji BMD u pacientů s CKD, včetně pacientů dialyzovaných a po transplantaci ledviny, není příliš mnoho (39, 41, 63, 109, 128, včetně naší 129) a jejich výsledky jsou poněkud konfliktní, což souvisí s různými studovanými populacemi, které se mezi sebou lišily v klíčových parametrech ovlivňujících BMD. Také kvalita kosti se s věkem zhoršuje v obecné populaci (130 - 132), u pacientů s CKD máme zatím k dispozici ojedinělá data (128 + naše data 129).

1.6. Léčba osteoporózy u chronického onemocnění ledvin

Z výše uvedených důvodů vysoké medicínské i ekonomické náročnosti fraktur se v současné době také mění pohled na optimální léčbu kostního postižení u CKD a hledají se terapeutické postupy schopné bezpečně riziko fraktur snížit (77, 133). Tradičně byla léčba zaměřena na supresi vysokého kostního obrátu pomocí aktivních analog vitamínu D / aktivátorů receptoru pro vitamín D či kalcimimetik, za prevence rozvoje adynamické kostní choroby. Léčba aktivními analogy vitamínu D / aktivátory receptoru pro vitamín D však riziko fraktur nesnížila (88, 92, 134, 135). V posledních letech přibývá důkazů o efektivitě (zvýšení BMD, redukce rizika fraktur) a obecné i kostní bezpečnosti (tj. bez nárůstu rizika rozvoje adynamické kosti) anti-resorpční léčby (selektivní modulátory estrogenových receptorů / SERM, některé bisfosfonáty, denosumab) u pacientů s významně sníženou GFR (15 - 60 ml/min) i u pacientů s terminálním selháním ledvin (end stage renal disease / ESRD), tj. CKD G5 a G5D (v přehledu 136). Průkazní síla dat u této populace však zatím rozhodně nedosáhla úrovně, kterou požadujeme u velkých studií na běžné non-CKD populaci hlavně proto, že pacienti s vyššími stupni CKD většinou nebyli do velkých registračních studií různých anti-osteoporotik vůbec zařazeni a pokud ano, jednalo se o malé počty, jejichž výsledky byly často analyzovány až post-hoc.

U pacientů s CKD G1 - 2 (14, 53, 78) pravděpodobně není důvod, proč nepostupovat z hlediska diagnostiky a léčby osteopatie podle standardních doporučení platných pro obecnou populaci (137, 138). Pacienti s CKD G3 a vyšším však vyžadují specifický přístup optimálně vedený spolupracujícími odbornostmi – nefrologem a osteologem. Nefrolog indikuje standardní léčbu (pro kost) relevantních metabolických patologií (korekce hypovitaminózy D, léčba sekundární hyperparatyreózy, snížení nálože fosforu, prevence hyperkalcémie, správ-

ná dialyzační strategie /účinnost dialýzy/, případně korekce metabolické acidózy). Jsou-li u pacienta přítomny klinické rizikové faktory fraktur, měl by být odeslán k denzitometrickému vyšetření a při průkazu BMD T-skóre $\leq 2,5$ či při již přítomné fraktuře, je vhodné konzultovat osteologa. Úkolem osteologa je provést diferenciální diagnostiku osteopatie (zhodnocením anamnézy, fyzikálního, rentgenového, denzitometrického a laboratorního vyšetření, případně i kostní biopsie). Tento diferenciálně-diagnostický proces však není v populaci CKD pacientů standardizovaný, je obvykle centrově-specifický, v mnohých centrech není osteolog konzultován vůbec (53). Po vyloučení jiných osteopatií (hlavně osteomalácie) je pro volbu následné léčebné strategie (zaměřené na redukcí rizika fraktur) však klíčové u pacienta s nízkou BMD odlišit nízký kostní obrat od non-nízkého. Také tento diferenciálně diagnostický krok je stále kontroverzní (jednak v oblasti samotných metod: biopsie vs. markery kostního obratu, jednak v oblasti stanovení cut-off osteomarkerů) a je předmětem jedné z našich publikací (53).

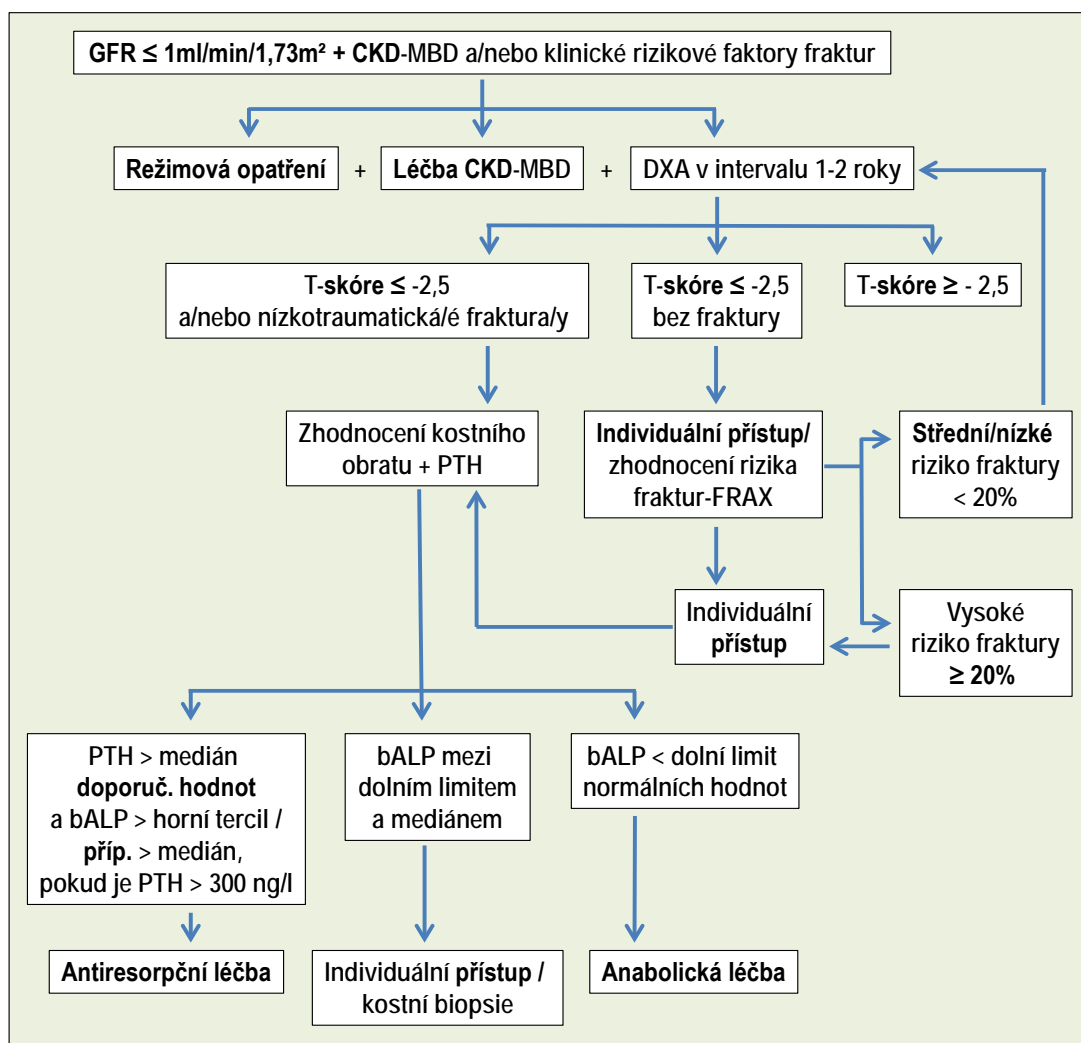
Režimová opatření (nekouřit, vyvarovat se excesivnímu příjmu alkoholu, přiměřený příjem vápníku v dietě, vhodná pohybová aktivita a prevence pádů) lze doporučit i CKD pacientům (jejich efektivita na snížení rizika fraktur není specificky v této populaci prokázána, ale u obecné populace účinná byla (139 - 141)). Naopak farmakologická substituce vápníku (jako standardní součást léčebného postupu u non-CKD pacientů) nad rámec příjmu 800 - 1000 mg vápníku z diety (a případně kalciových vazačů fosfátu, od kterých se v současné době ustupuje) se v populaci pacientů s pokročilým CKD z důvodu rizika kalcifikací a vyšší morbidity při vyšší sérové hladině kalcia nedoporučuje (52, 53, 142, 143). U dialyzovaných pacientů je relevantní používat nižší koncentraci kalcia (koncentrace 1,25 mmol/l ve srovnání s koncentrací 1,75 mmol/l byla ve většině studií dle citované metaanalýzy (144) spojena s menší progresí aterosklerózy, příp. nižší mortalitou a lepší kostní histomorfometrií i markery kostní novotvorby (144, 145)). Vitamín D (preferenčně cholekalciferol) by měl být podáván všem CKD pacientům s prokázaným deficitem (52, 53, 146). Nižší hladina 25-OH vitamínu D (za normální je (v obecné populaci, protože specifická doporučení pro pacienty s chronickým onemocněním ledvin nejsou k dispozici), považována hladina nad 30 ng/ml ~ 75 nmol/l, za insuficienci hladina 20 - 30 ng/ml ~ 50 - 75 nmol/l, za deficit pak hladina pod 20 ng/ml ~ 50 nmol/l), byla spojena s nižší kostní novotvorbou a vyšším rizikem fraktur v retrospektivních studiích (105, 147), prospektivně se jeho význam v redukcí fraktur zatím v této populaci zatím neprokázal (148), ovšem došlo k poklesu mortality (149). Tzv. duální substituce (aktivní analoga vitamínu D + cholekalciferol) se v současné době považuje za bezpečnou a je doporučována (150, 151). Aktivní analoga vitamínu D (kalcitriol a alfa-kalcidiol) příznivě ovlivňují kostní histomorfometrii sekundárně-hyperparatyreózních změn a zvyšují BMD (52, 147, 152, 153), jejich používání je však limitováno možným nárůstem kalcémie a fosfatémie.

Kalcimimetikum cinacalcet u pacientů s CKD a sekundární hyperparatyreózou také redukuje riziko fraktur o 16 – 29 % (154), v několika menších studiích prokázalo pozitivní vliv na BMD, hlavně proximálního femuru (155 - 157) a vedlo k normalizaci kostní histomorfometrie u části pacientů (158). Vliv nového kalcimimetika etelcalcetidu na CKD-MBD je předmětem probíhající studie (159).

Stran volby specifické antiosteoporotické léčby vycházíme z paradigmatu, podpořeného daty, že antiresorpční léčba (bisfosfonáty, denosumab, SERM) může být účinná u pacientů

s vysokým a normálním (non-nízkým) kostním obratem, naopak anabolickou léčbu (teriparatid, výhledově inhibitory sklerostinu) bychom měli volit u pacientů s nízkým kostním obratem (13, 53; obr. 3). Otázkou s nejasnou odpovědí zůstává, zda léčit všechny pacienty s pokročilým CKD a nízkou BMD, či pouze pacienty ve vysokém riziku fraktur a/nebo pacienty s již prodělanou frakturou. Jak je diskutováno dále (53), indikace specifické antiosteoporotické léčby u CKD pacientů představuje (vzhledem k absenci primárních dat o účinnosti a bezpečnosti těchto preparátů u pokročilejších CKD) závažné klinické rozhodnutí, s možnými legislativními problémy (léčba většinou z těchto preparátů u pokročilých CKD není v souladu s SPC) a vyžaduje souhlas edukovaného pacienta (160).

Obrázek 3. Diagnosticko-terapeutický algoritmus péče o pacienty s CKD a kostním postižením. Upraveno podle (13) a (53)



CKD-MBD – minerálová a kostní porucha spojená s chronickým onemocněním ledvin (t.j. abnormality sérového kalcia, fosforu, PTH a 25-OH vitamínu D). Klinické rizikové faktory fraktur – vyšší věk, postmenopauzální stav, anamnéza osteoporotické fraktury, riziková medikace (např. kortikosteroidy ad.), nízký BMI, riziková komorbidita (např. revmatoidní artritida, onemocnění jater, zánětlivá střevní onemocnění, ad.). Režimová opatření – vhodná fyzická aktivita, adekvátní výživa, substituce vitamínu D, prevence pádů. Vysoké riziko fraktury – riziko hlavní osteoporotické zlomeniny $\geq 20\%$ (nebo fraktury proximálního femuru $\geq 3\%$) – data vychází ze studií nákladové efektivity (ve Spojených státech amerických, Německu a Velké Británii) na obecné populaci. Data o nákladové efektivitě antiosteoporotické léčby u pacientů s CKD nejsou k dispozici. Antiresorpční léčba – denosumab či bisfosfonáty (cave úhradová vyhláška). Anabolika – teriparatid (cave úhradová vyhláška)

V tabulce 2 jsou přehledně uvedeny preparáty s dostupnými daty pro pacienty s CKD (včetně pacientů po transplantaci ledviny).

Tabulka 2. **Antiosteoporotické preparáty dostupné (registrované) v ČR s daty u pacientů s CKD či po transplantaci.** *Upraveno podle (13)*

Účinná látka	Dávkování	Indikace dle eGFR (SPC)	Efekt u CKD pacientů	Pozorovné nežádoucí účinky v kalciofosf. metabolismu	Pozn.
alendronát	70 mg týdně p.o.	eGFR \geq 35 ml/min	Testován u CKD G3-4, zvýšení T-skóre LP (162)	hypokalcémie, hypofosfatémie	Bez vlivu na renální funkci
ibandronát	150 mg měsíčně p.o. či 3 mg týdně i.v. (u dialyz. 2 mg á 4 týdny, 158)	eGFR > 30 ml/min	Bezpečný u eGFR 15-59 ml/min (163) i CKD 5D (164-167) zvýš. T-skóre LP i PF		Dialyzovatelný, bez vlivu na renální funkci, bez nárůstu PTH
risedronát	35 mg týdně p.o.	eGFR > 30 ml/min	Post hoc studie FIT až po eGFR15 ml/min, zvýšení BMD LP, suprese kostního obratu (163, 168, 169)	hypokalcémie, hypofosfatémie, zvýšení hladin PTH	Bez vlivu na renální funkci, biopsie neprokázaly rozvoj adynamické kosti
kyselina zoledronová	5 mg 1x ročně i.v.	eGFR > 35 ml/min	Zvýšení BMD LP i PF, bez ovlivnění zhoršené trabekulární konektivity v biopsii (170)	hypokalcémie, hypofosfatémie	Možné zhoršení funkce ledvin, vzácné případy renálního selhání vyžadující dialýzu (171)
denosumab	60 mg á 6 měsíců s.c.	U všech eGFR	Studie FREEDOM - eGFR 15-60 ml/min OR vert. fraktury 0,68 pro GFR 30-60 ml/min (172) Zvýš. BMD u dialyzovaných (173-178)	hypokalcémie (170 - 181) hypofosfatémie	Konfliktní vliv na renální funkci, možné zlepšení (182, 183)
teriparatid	20-40 μ g denně s.c.	eGFR > 30 ml/min	Post hoc Fracture Prevention Trial – pacienti s GFR 15-80 ml/min, vzestup BMD LP i PF, snížení rizika fraktur (184, 185) U ESRD s adynamickou kostí (186, 187), u ESRD s hypoparatyreózou a osteoporózou (188) – zvýšení BMD LP a osteoformačních markerů	hyperkalcémie, hypokalcémie, hyperkalciurie	Bez vlivu na renální funkci
raloxifen			Post hoc MORE (189) zvýšení BMD a snížení rizika vertebrálních fraktur bez ohledu na stupeň renální funkce, u dialyzovaných zvýšení BMD a pokles kostního obratu (190 - 192)		Možná renoprotektivní (193, 194)

BMD – denzita kostního minerálu, CKD – chronické onemocnění ledvin, eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace, ESRD – konečné selhání ledvin, FIT – Fracture Intervention Trial, FREEDOM – Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months, i.v. – intravenózně, MORE – Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation, LP – bederní páteř, OR – poměr šancí, PF – proximální femur PTH – parathormon, p.o. – perorálně, s.c. – subkutánně, SPC – souhrn informací o přípravku

Dosud není jasně definováno, jak monitorovat efektivitu léčby u pacientů s CKD. Chybí data o frekvenci intervalů mezi denzitometriemi a chybí důkazy, že vzestup BMD sníží riziko fraktur v této populaci. Obvykle se volí obdobná strategie jako u pacientů bez CKD, tj. kontrolní denzitometrie po 1 – 2 letech dle rizikovosti (13, 53, 161).

1.7. Závěr

Kostnímu postižení v rámci CKD-MBD u pacientů s pokročilým CKD se v poslední době věnuje stále více pozornosti, neboť incidence fraktur jako komplikace renální osteodystrofie je násobně vyšší než u srovnatelné populace bez postižení ledvin a fraktury významně zvyšují morbiditu, mortalitu a ekonomické náklady. Velkých změn doznala recentně diagnostika kostního postižení – s posunem od invazivní a z mnoha důvodů komplikované kostní biopsie (rezervované pro nejasné či hraniční případy) po kombinaci neinvazivních metod – denzitometrie a markerů kostního obratu. Souborem našich prací, jak bude diskutováno dále, jsme přispěli k rozvoji této oblasti na poli epidemiologie, diagnostiky a terapie.

2. VLASTNÍ EXPERIMENTÁLNÍ PRÁCE

2.1. Úvod

Přestože naše pilotní práce vznikala v nedávné době (2014), denzitometrické vyšetření nebylo tehdy u pacientů s pokročilým CKD doporučováno (9) a osteoporóza jako typ kostního postižení u této skupiny pacientů prakticky nebyla uváděna, ač ojedinělé práce již prokázaly vliv BMD na riziko fraktur (39, 40). Vysoký výskyt fraktur (80 - 89) a jejich morbidita a mortalita byly však dobře známé (92 - 96). Analogicky ke vztahu mezi BMD a rizikem fraktur (u obecné populace) jsme se rozhodli tento vztah zjistit na kohortě chronicky hemodialyzovaných pacientů. V té době také neexistovala publikovaná data o TBS a jeho vývoji a nemnoho prací se zabývalo vývojem BMD a jeho prediktory v této skupině pacientů (39, 41, 63, 109, 128). Proto jsme se této problematice věnovali podrobněji a publikovali výsledky týkající se vývoje BMD a výskytu fraktur a jejich prediktorů.

2.2. Cíle práce

Vyšetřením a následným dvouletým sledováním kohorty hemodialyzovaných pacientů z jednoho dialyzačního střediska jsme sledovali následující cíle:

- 2.2.1. **Zjistit prevalenci denzitometricky zjištěné osteoporózy (T-skóre \leq -2,5) a zhodnotit trabekulární kostní skóre.**
- 2.2.2. **Kvantifikovat incidenci zlomenin v průběhu sledování a identifikovat prediktory fraktur.**
- 2.2.3. **Popsat přirozený (tj. bez osteologické intervence) vývoj denzity kostního minerálu a trabekulárního kostního skóre a identifikovat jeho prediktory v průběhu sledování.**
- 2.2.4. **Návrh doporučeného postupu péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin a kostním postižením**

2.3. Metody

Studie byla schválena Etickou komisí a respektovala principy Helsinské deklarace Světové lékařské asociace (WMA). Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas (Příloha 9.2.).

2.3.1. Soubor pacientů

Studie se zúčastnilo 76 neselektovaných, chronicky hemodialyzovaných pacientů z Dialyzačního střediska Fresenius Medical Care Praha – Vinohrady. Vstupní kritéria zahrnovala pouze terminální selhání ledvin (ESRD) léčené vysokoobjemovou on-line hemodiafiltrací a podepsaný informovaný souhlas. Jediným vylučovacím kritériem pak byla gravidita. Předepsaná vstupní vyšetření však absolvovalo z různých důvodů (nespolupráce, odmítnutí některých

vyšetření, akutní zhoršení stavu s neschopností absolvovat vyšetření apod.) pouze 59 pacientů: 43 (73 %) mužů a 16 (27 %) žen, 37 diabetiků. Průměrný věk pacientů v souboru byl $67,6 \pm 13,1$ let. Další relevantní klinické a laboratorní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 3.

Všichni pacienti byli kvalitně a adekvátně dialyzováni v režimu 3x týdně (průměrná týdenní doba hemodialýzy činila $792 \pm 72,2$ minut) vysokoobjemovou on-line hemodialýzou na přístroji Fresenius 5008 k cílovým hodnotám sledovaných parametrů (tabulka 3).

Tabulka 3. Charakteristiky pacientů na začátku studie a na konci sledování.

Antropometrické, laboratorní a dialyzační parametry	Vstupní	Výstupní	P-hodnota
Věk (roky)	$67,6 \pm 13,1$		
BMI (kg/m^2)	$27,6 \pm 5,4$		
S-Ca (mmol/l)	$2,1 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	0,006
S-P (mmol/l)	$1,5 \pm 0,4$	$1,37 \pm 0,4$	NS
PTH (ng/l)	$396,9 \pm 384,4$	239 ± 422	0,0003
CTX ($\mu\text{g/l}$)	$1,6 \pm 1,0$		
bALP ($\mu\text{g/l}$)	$9,5 \pm 5,4$		
P1NP ($\mu\text{g/l}$)	$298,0 \pm 193,6$		
25-OH vitamín D (nmol/l)	$106,2 \pm 47,6$	$69,2 \pm 33,0$	0,003
Délka PDL (měsíce)	$53,8 \pm 46,3$		
Efektivní týdenní doba dialýzy (min/týden)	$792 \pm 72,2$	$799 \pm 70,1$	NS
Efektivní konvekční objem (l/týden)	$24,6 \pm 3,4$	$24,8 \pm 3,4$	NS
Kt/V	$1,74 \pm 0,28$	$1,74 \pm 0,29$	NS
Krevní průtok – Qb (ml/min)	371 ± 54	378 ± 61	NS

BMI – body mass index, S-Ca – sérové kalcium, S-P – sérový fosfát, PTH – parathormon, CTX – cross laps, bALP – kostní specifická alkalická fosfatáza, P1NP – N-terminalní peptid prokolagenu 1; PDL – pravidelná dialyzační léčba; l – litr; min – minuty; Kt/V – kvantifikace efektivity dialýzy, K – clearance urey v dialyzátu, t – doba dialýzy, V – distribuční objem urey, přibližně odpovídá objemu celkové tělesné vody pacienta; ml/min – mililitr/minutu; P-hodnota – statistická významnost

Nejčastější příčiny ESRD zahrnují ischemickou nefropatii (periferní vaskulární nefroskleróza) a diabetickou nefropatii (Kimmelstiel-Wilsonova choroba) – obě přibližně ve třetině případů, dále hypertenzní nefropatii (15 %) a další příčiny (IgA nefropatie, polycystické onemocnění ledvin, chronická tubulointerstickální nefritida a glomerulonefritidy).

Vzhledem k zaměření studie je třeba uvést farmakoterapii ovlivňující kalciofosfátový metabolismus (129). Cholekalciferol v průměrné dávce 5000 j týdně užívalo 23,7 % pacientů a 56 % bylo léčeno aktivními analogy či metabolity vitamínu D (kalcitriolem 32 pacientů v průměrné dávce 1 μg týdně či alfakalcidolem jeden pacient v dávce 3 μg týdně). Tzv. duální léčbu (tedy kombinaci cholekalciferolu a aktivního analogu vitamínu D) užívalo 15 % pacientů. Koncentrace kalcia v dialyzačním roztoku byla u všech pacientů 1,5 mmol/l. Je zajímavé, že všichni pacienti užívali některý z vazačů fosfátu (74 % sevelamer karbonát, 21 % lanthan karbonát a pouze 5 % kalcium karbonikum – tabulka 4). Vliv na kost může vykazovat též antikoagulační léčba, podávaná jako součást hemodialyzační léčby – všichni pacienti byli léčeni nízkomolekulárním heparinem (nadroparinem, v průměrné dávce 0,4 ml 3x týdně, podávaným intravenózně při zahájení hemoliminačního výkonu).

Tabulka 4. Změny v medikaci s vlivem na kalciofosfátový metabolismus v průběhu sledování.

Medikace	N-i (%)	Dávka-i	N-e (%)	Dávka-e
Calcium carbonicum	15,3	2,1 g/den	13,8	2 g/den
Calcium acetat / magnesium subcarbonas poderosus	6,8	1305/705 mg/den	6,9	1305/705 mg/den
Sevelamer	15,3	2844 mg/den	37,9	3636 mg/den
Lanthanum	3,4	3000 mg/den	6,9	3000 mg/den
Cholecalciferol	23,7	5000 IU/týden	79,3	5435 IU/týden
Paricalcitol	16,9	4,8 µg/týden	31	8,2 µg/týden
Kalcitriol	55,9	1,0 mg/den	44,8	1,1 mg/den
Cinacalcet	1,7	30 mg/den	13,8	26,3 mg/den

N-i – počet pacientů na příslušné medikaci při zahájení studie, dávka-i – dávka při zahájení studie, N-e – počet pacientů na příslušné medikaci na konci studie, dávka-e – dávka na konci studie, g – gram, mg – miligram, IU – mezinárodní jednotka, µg – mikrogram

2.3.2. Protokol

2.3.2.1. Protokol studie zaměřené na prevalenci osteoporózy a výsledky trabekulárního kostního skóre

V první fázi studie byli všichni účastníci vyšetřeni klinicky, denzitometricky a laboratorně ke zhodnocení kostního obratu. Denzitometrie byla provedena jedním operátorem na přístroji Lunar Prodigy (GE-Lunar, Madison, Spojené státy americké). Parametr TBS byl získán pomocí softwaru TBS iNsight TM verze 2.1.2. (Med-Imaps SASU, Francie). Hodnocení denzitometrických nálezů (včetně referenčních databází T-skóre a technických standardů) vycházelo z doporučení International Society for Clinical Densitometry (195).

Laboratorní vyšetření bylo provedeno v rámci pravidelných odběrů ráno nalačno a kromě rutinně vyšetřovaných parametrů sérového kalcia (S-Ca), fosfátu (S-P) a parathormonu (PTH) zahrnovalo vyšetření hladiny 25-OH vitamínu D a markerů kostního obratu (markeru osteoresorpce – cross laps / CTX a markerů osteoformace N-terminální peptid prokolagenu 1 / P1NP a kostní alkalická fosfatáza / bALP). S-Ca a S-P byly analyzovány automatickým analyzátozem a hladina kalcia byla korigována na hodnotu albuminu podle vzorce: celkové S-Ca + 0,020 x (41,3 - S-albumin), PTH chemiluminiscenční imunoesejí na přístroji Immulite 2000, DPC, s koeficientem variace /CV/ < 6 %, 25-OH cholecalciferol (25-OHD) chemiluminiscenční imunoesejí (Roche Diagnostics, CV < 6 %), β-cross laps /CTX/, N-terminální prokolagen typu 1 (P1NP) a kostní alkalická fosfatáza (bALP) též chemiluminiscenční imunoesejí (Roche Diagnostics, CV < 5,5 %) (30, 55).

Pacienti s nízkým T-skóre byli osteologicky vyšetřeni standardní baterií anamnesticko-laboratorně-zobrazovacích metod (parametry kalciofosfátového metabolismu, glykémie, jaterní testy, sedimentace, tyreostimulační hormon, protilátky proti tkáňové transglutamináze a u mužů testosteron, rentgenový snímek páteře) k vyloučení sekundární osteoporózy. Metodika je podrobněji zpracována v původním článku (30).

Pomocí standardizovaného kalkulátoru FRAX bylo vypočteno také individuální 10-leté riziko hlavní osteoporotické zlomeniny (definované jako vertebrální fraktura, fraktura humeru,

proximálního femuru a předloktí) a izolovaně pak riziko fraktury proximálního femuru s a bez adjustace na TBS (119).

2.3.2.2. Protokol studie zaměřené na výskyt fraktur a jejich prediktory v průběhu dvouletého sledování

Pacienti byli dále sledováni po dobu 24 měsíců (březen 2014 až březen 2016), zaznamenávány byly exity a výskyt osteoporotických (nízko-traumatických) fraktur. Nízko-traumatické fraktury byly definovány jako typicky osteoporotické (dle lokalizace) či fraktury v lokalizacích pro osteoporotické fraktury netypických, ke kterým však došlo po minimálním traumatu. Je nutné poznamenat, že jsme v průběhu sledování neprováděli žádné aktivní vyhledávání fraktur (např. použitím rutinních rentgenových snímků páteře). Pokud byl rentgenový snímek páteře proveden, pak na základě rozhodnutí ošetřujícího klinika. Na konci sledování bylo opět provedeno denzitometrické vyšetření na stejném pracovišti, přístroji a stejným operátorem. Chronická hemodialyzační léčba byla v mezidobí samozřejmě prováděna v souladu se současnými doporučeními s cílem naplnění parametrů adekvátní léčby. Taktéž ostatní léčebná opatření, včetně léčby kalciofosfátového metabolismu, byla vedena dle aktuálních odborných doporučení (tehdy KDIGO 2013 (9)). Žádný z pacientů nebyl léčen specifickou anti-osteoporotickou medikací (tj. selektivní modulátory estrogenových receptorů / SERM, bisfosfonáty, denosumab, teriparatid). Mezi antropometrickými, laboratorními a denzitometrickými parametry byly identifikovány prediktory fraktur. Metodika této části studie je podrobněji rozepsána v naší práci (97).

2.3.2.3. Protokol studie zaměřené na vývoj na vývoj denzity kostního minerálu a trabekulárního kostního skóre v průběhu dvouletého sledování

V další fázi jsme se zaměřili na vývoj denzitometrických parametrů – tedy do určité míry „přirozený“ (resp. neinterventovaný specifickou anti-osteoporotickou medikací). A opět z celé řady klinicko-laboratorních parametrů byly identifikovány prediktory změn BMD a TBS (129).

2.3.2.4. Metodika návrhu doporučeného postupu péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin a kostním postižením

Současně jsme publikovali konsenzuální postup k diagnostice a léčbě pacientů s osteoporózou a pokročilým chronickým onemocněním ledvin (53), který alespoň částečně pokrývá odbornými společnostmi v podstatě opomíjenou problematiku, jejíž klinický dopad je však velmi významný. Metodologicky vycházel tento komentář ze současného stavu poznání v dané oblasti a klinické praxe autorů, v domovských pracovištích nastavené úzké spolupráce mezi nefrology a osteology a individuálním přístupem respektujícím dostupné důkazy, zachovávajícím racionální klinický úsudek.

2.3.3. Statistické zpracování

Statistické zpracování všech fází studie bylo provedeno v programech SPSS-PC verze 13 a 23. Na skupinové srovnání byly použity testy ANOVA, prezentovány byly výsledky z Dunanova testu. Na korelace mezi indikátory byly použity korelační matrice a Pearsonovy korelační koeficienty s $r > 0,5$ značícím silnou korelaci. K určení vztahu mezi závislou proměnou (osteoporotické fraktury) a ostatními proměnnými byla použita logistická regrese s chybnou $\alpha = 0,05$. Za statisticky významné rozdíly byly považovány ty s $P < 0,05$.

2.4. Výsledky

2.4.1. Prevalence osteoporózy a výsledky trabekulárního kostního skóre

Vstupní denzitometrická data (T- a Z-skóre proximálního femuru (PF) a bederní páteře (LP) a TBS) jsou uvedena v tabulce 5.

Tabulka 5. Vstupní denzitometrické parametry

Denzitometrické charakteristiky	Hodnota
T-skóre LP	-0,5 ± 1,8
T-skóre PF	-1,4 ± 1,6
TBS	1,26 ± 0,14

LP – bederní páteř, PF – proximální femur, TBS – trabekulární kostní skóre

Normální denzitometrické nálezy (tj. T-skóre $\geq -1,0$) byly zjištěny u 18 pacientů (30 %), osteopenie, resp. nízká BMD (u mužů a premenopauzálních žen) u 21 pacientů (36 %) a osteoporóza (T-skóre $\leq -2,5$) pak u 20 pacientů (34 %): u čtvrtiny mužů ($n = 11$) a více než poloviny žen (56 %, $n = 9$) (30, 55).

Ze skupiny pacientů s osteoporózou mělo 16 (80 %) vysoký kostní obrat dle kostních markerů (cross laps nad referenční normy pro danou populaci mužů a žen dle věku), z nich pak 11 pacientů (69 %) hladinu PTH nad doporučenou pro dialyzované pacienty (150 - 300 ng/l), tři z těchto pacientů měli těžkou sekundární hyperparatyreózu (s hladinami ≥ 1000 ng/l), ostatních 8 pak průměrné hodnoty $43,3 \pm 110,1$ ng/l. Mezi pacienty s T-skóre v oblasti normy, osteopenie, resp. osteoporózy nebyly zjištěny významné rozdíly v hladině PTH, 25-OHD či P1NP (tabulka 6) (30).

Tabulka 6. Rozdíly v laboratorních a denzitometrických parametrech mezi skupinami podle T-skóre

	T > -1	-1 ≤ T ≤ -2,5	T ≤ -2,5	P-hodnota
CTX (µg/l)	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,9	1,8 ± 1,2	NS
PTH (ng/l)	325 ± 233	347 ± 295	507 ± 531	NS
P1NP (µg/l)	319 ± 274	303 ± 223	366 ± 273	NS
25-OHD (nmol/l)	113 ± 47	110 ± 55	95 ± 38	NS
S-Ca (mmol/l)	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	NS
TBS	1,37 ± 0,16	1,26 ± 0,09	1,17 ± 0,12	P < 0,01

CTX – cross laps, PTH – parathormon, P1NP – N-terminalní peptid prokolagenu 1, 25-OHD – 25-OH vitamínu D, S-Ca – sérové kalcium, TBS – trabekulární kostní skóre, P-hodnota – statistická významnost

Normální hodnoty (≥ 75 nmol/l) 25-OH D byly nalezeny téměř u tří čtvrtin souboru (43/59); shodně 13,5 % vykazovalo hladiny v pásmu deficitu (≤ 50 nmol/l) a insuficience (50 - 75 nmol/l). Statisticky významné rozdíly mezi skupinami dle hladiny 25-OH D byly zjištěny pouze v hladině sérového kalcia (nejnižší u deficitní skupiny), ale nikoli u ostatních sledovaných parametrů (30).

Průměrné TBS bylo patologické $1,26 \pm 0,14$; u téměř poloviny pacientů (47,5 %) odpovídalo TBS pásmu významně poškozené kostní mikroarchitektury ($\leq 1,23$) s průměrem $1,15 \pm 0,06$, normální TBS ($\geq 1,31$) měla necelá třetina pacientů (32 %, průměr $1,43 \pm 0,09$) a TBS u zbylé pětiny souboru se pohybovalo v pásmu mírně zhoršené kostní mikroarchitektury (průměr $1,27 \pm 0,02$). Mezi skupinami s normální denzitometrií ($1,37 \pm 0,16$) a osteopenií/sníženou BMD ($1,26 \pm 0,09$; $P < 0,0001$), resp. osteoporózou ($1,17 \pm 0,12$; $P < 0,01$) byly zjištěny statisticky významné rozdíly. Obdobně se významně lišily T-skóre ve vyšetřovaných oblastech mezi skupinami s rozdílným TBS (tabulka 7). Ve všech ostatních sledovaných parametrech však významné rozdíly mezi skupinami s různým TBS pozorovány nebyly (tabulka 7) (30).

Tabulka 7. Rozdíly v laboratorních a denzitometrických parametrech mezi skupinami podle TBS

	TBS $\geq 1,31$	1,23 > TBS < 1,31	TBS $\leq 1,23$	P
CTX ($\mu\text{g/l}$)	$1,9 \pm 1,3$	$1,5 \pm 0,7$	$1,7 \pm 1,2$	NS
PTH (ng/l)	514 ± 399	251 ± 151	384 ± 231	NS
P1NP ($\mu\text{g/l}$)	404 ± 315	262 ± 180	310 ± 231	NS
25-OHD (nmol/l)	116 ± 51	107 ± 46	99 ± 46	NS
S-Ca (mmol/l)	$2,1 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,2$	NS
LP-T	$1,0 \pm 1,7^*$	$0,7 \pm 1,6^\wedge$	$-1,1 \pm 2,0^{*\wedge}$	$P = 0,002^*$; $P = 0,006^\wedge$
PF-T	$-0,8 \pm 1,3^*$	$-1,1 \pm 1,4$	$-1,9 \pm 1,7^*$	$P = 0,03^*$

CTX – cross laps, PTH – parathormon, P1NP – N-terminální peptid prokolagenu 1, 25-OHD – 25-OH vitamínu D, S-Ca – sérové kalcium, TBS – trabekulární kostní skóre, LP-T – T-skóre bederní páteře, PF-T – T-skóre proximálního femuru

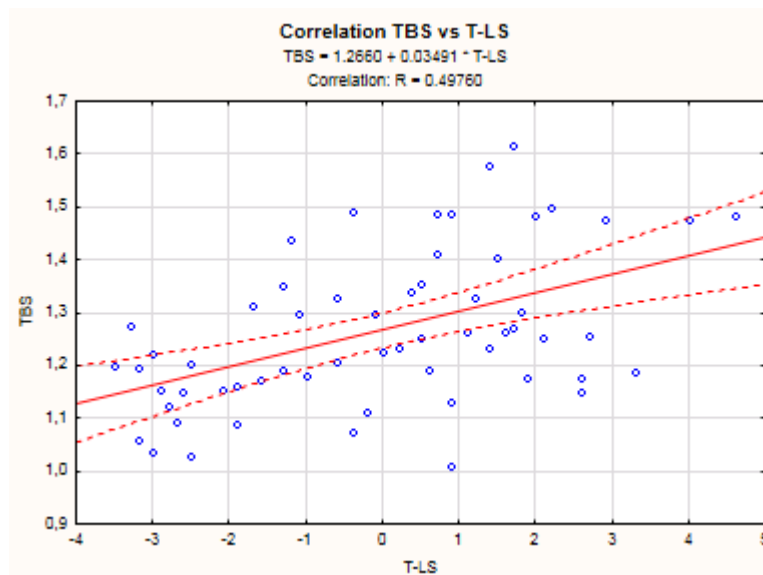
TBS korelovalo pouze negativně s věkem a pozitivně s T/Z-skóre v oblasti bederní páteře ($r = 0,49$; $P < 0,0001$ /graf 1/, resp. $r = 0,33$; $P < 0,01$) a proximálního femuru ($r = 0,46$; $P < 0,0001$ /graf 2/, resp. $r = 0,49$; $P < 0,0001$). Rozdíly v TBS mezi skupinami dle BMD (norma, osteopenie/snížená BMD, osteoporóza) a taktéž korelace mezi TBS a T/Z-skóre byly významné pouze u mužů (30).

Jinou sekundární osteoporózu jsme diagnostikovali u 4 (20 %) ze skupiny pacientů s osteoporózou (1 muž s Crohnovou chorobou a dlouhodobou kortikoterapií, 1 pacientka s Turnerovým syndromem odmítající hormonální substituční léčbu a 2 ženy léčené antiestrogenním preparátem anastrozolem pro karcinom prsu). Překvapivě nebyly mezi mužskými pacienty s osteoporózou zjištěny významně snížené hladiny testosteronu (s výjimkou jednoho 76-letého polymorbidního pacienta) (30).

Průměrné 10-leté kalkulované riziko velké osteoporotické fraktury v modelu FRAX adjustovaném na TBS bylo $11,9 \pm 7,9$ % a fraktury proximálního femuru $6,3 \pm 6,5$ %, model bez TBS vypočetl desetileté riziko nižší ($10,1 \pm 7,8$ %, resp. $5,5 \pm 6,1$ %). Osoby s hlavní osteoporotickou zlomeninou i zlomeninou proximálního femuru měly významně rozdílné FRAX skóre

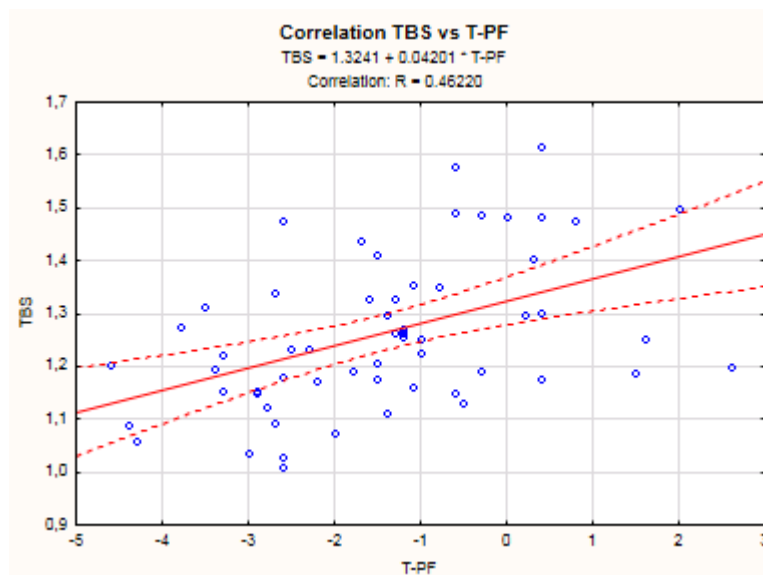
($P = 0,0005$; resp. $P = 0,0008$). Se skóre FRAX korelovaly parametry HSA – CSMI a CSA (hlavní osteoporotická zlomenina s $r = -0,45$; $P = 0,003$ s CSMI, $r = -0,67$; $P < 0,0001$ s CSA) a fraktura proximálního femuru s CSMI s $r = -0,37$; $P = 0,02$ a s CSA s $r = -0,62$; $P < 0,0001$) (30).

Graf 1. Korelace mezi TBS a T-skóre bederní páteře v celé populaci



TBS – trabekulární kostní skóre, T-LS – T-skóre bederní páteře

Graf 2. Korelace mezi TBS a T-skóre proximálního femuru v celé populaci



TBS – trabekulární kostní skóre, T-PF – T-skóre proximálního femuru

2.4.2. Výskyt fraktur v průběhu sledování a jejich prediktory

V průběhu dvouletého sledování došlo k 7 (11,9 %) osteoporotickým frakturám (2x proximální femur, 1x kompresivní fraktura obratle, 2x fraktura předloktí, 1x fraktura humeru a 1x nízkotraumatická fraktura žeber) a 13 úmrtím, nesouvisejícím s frakturou. Incidence fraktur činila 5,9/100 osoboroků. Incidence velkých osteoporotických fraktur byla v celém souboru 10,2 % (6/59) a 3,3 % (2/59) u fraktur proximálního femuru (při hodnocení pouze pacientů, kteří dokončili dvouleté sledování), vzrostla incidence na 13 % (6/46), resp. 4,3 % (2/46) (97).

Pacienti s frakturami byli starší ($76,3 \pm 13,4$ versus $66,6 \pm 12,8$ years; $P = 0,047$) a měli nižší BMI ($23,7 \pm 2,5$ versus $28,1 \pm 5,5$ kg/m²), nižší hladinu 25-OH vitamínu D ($73,5 \pm 40,9$ versus $111,6 \pm 46,7$), nižší T-skóre proximálního femuru ($-2,57 \pm 1,4$ versus $-1,25 \pm 1,6$) a vyšší FRAX skóre (tabulka 8) (97).

Tabulka 8. Skóre FRAX u pacientů s a bez fraktur – uvedeny ve formát průměr \pm S.D.

	Fraktura	Bez fraktury	P-hodnota
FRAX major TBS	$16,8 \pm 10,5$	$10,6 \pm 6,8$	0,06
FRAX PF TBS	$9,8 \pm 8,9$	$5,4 \pm 5,6$	0,1
FRAX major	$16,1 \pm 10,6$	$8,6 \pm 6,3$	0,01
FRAX PF	$9,4 \pm 8,4$	$4,5 \pm 5,2$	0,053

FRAX major TBS – kalkulace rizika velké osteoporotické fraktury pomocí FRAX s adjustací na TBS, FRAX PF TBS – kalkulace rizika fraktury proximálního femuru pomocí FRAX po adjustaci na TBS, FRAX major a FRAX PF – kalkulace rizika velké osteoporotické fraktury a fraktury proximálního femuru pomocí FRAX bez adjustace na TBS, P-hodnota – statistická významnost

V multivariantní analýze byl v celé skupině s frakturami asociován pouze BMI ($P = 0,047$). V nepočteně zastoupené skupině žen měly ženy s frakturou nižší fosfát a vyšší parathormon (97).

2.4.3. Vývoj denzity kostního minerálu a trabekulárního kostního skóre v průběhu dvouletého sledování

Denzitometrie po dvou letech sledování byla provedena u 29 osob (21 muže a 8 žen; u 7 osob s frakturami a 22 osob bez fraktur). Došlo ke statisticky významnému poklesu BMD pouze v oblasti proximálního femuru o 9,1 % (odpovídá ročnímu poklesu 4,55 %), pokles v oblasti bederní páteře o 4,1 % (odpovídá ročnímu poklesu 2,05 %), a v oblasti krčku femuru o 1,3 % (-0,65 % za rok) statistické významnosti nedosáhly (tabulka 9) (129).

Pokles BMD statisticky signifikantně negativně koreloval pouze s věkem (bederní páteř: $r = -0,53$; $P = 0,003$ a proximální femur: $r = -0,58$; $P = 0,001$), BMD bederní páteře pak slabě negativě s hladinou sérového kalcia ($r = -0,39$; $P = 0,04$). Na hranici statistické významnosti vyšla negativní korelace změny BMD bederní páteře a délkou dialýzy ($r = -0,387$; $P = 0,062$) (129).

Tabulka 9. Srovnání vstupní a výstupní denzitometrie (průměr ± S.D.)

Parametr	Vstupní denzitometrie	Výstupní denzitometrie	P-hodnota
T-LP	0,02 ± 2,1	-0,3 ± 2,2	0,01
Z-LP	0,7 ± 2,1	0,3 ± 2,1	0,03
BMD-LP	1,21 ± 0,26	1,16 ± 0,27	0,08
T-PF	-1,8 ± 1,5	-2,2 ± 1,6	0,009
Z-PF	-0,9 ± 1,4	-1,1 ± 1,3	0,18
BMD-PF	0,87 ± 0,2	0,79 ± 0,21	0,004
BMD-FN	0,75 ± 0,19	0,74 ± 0,18	0,3
TBS	1,27 ± 0,14	1,22 ± 0,13	0,03

T-LP – T-skóre bederní páteře, Z-LP – Z-skóre bederní páteře, BMD-LP – denzita kostního minerálu bederní páteře (g/cm²), T-PF – T-skóre proximálního femuru, Z-PF – Z-skóre proximálního femuru, BMD-PF – denzita kostního minerálu proximálního femuru (g/cm²), BMD-FN – denzita kostního minerálu krčku femuru (g/cm²), TBS – trabekulární kostní skóre, P-hodnota – statistická významnost

Po dvou letech došlo k významnému poklesu TBS (z 1,27 ± 0,14 na 1,22 ± 0,13, (t.j. o 0,05 = 3,9 %; P = 0,03), což odpovídá ročnímu poklesu 0,025 (1,95 %). Žádný ze sledovaných parametrů neměl dostatečnou sílu tento pokles predikovat (129).

Mezi pacienty s a bez fraktury nebyly zjištěny významné rozdíly v poklesu BMD ani TBS (tabulka 10) (129).

Tabulka 10. Rozdíly v BMD mezi pacienty s a bez fraktury

Změna BMD	N	F	P
BMD-LP	-0,022 ± 0,08	-0,045 ± 0,09	0,5
BMD-PF	-0,031 ± 0,06	-0,045 ± 0,04	0,6
BMD-FN	-0,01 ± 0,093	-0,035 ± 0,036	0,65

Při rozdělení kohorty podle pohlaví nebyly u mužů rozdíly v BMD po dvou letech významné (tabulka 11). Rozdíly v BMD proximálního femuru korelovaly negativně s věkem (r = -0,56; P = 0,008) a změny BMD bederní páteře pak negativně s kalcémií (r = -0,55; P = 0,011) a hladinou vitamínu D (r = -0,53; P = 0,018). U žen byla statisticky významná ztráta BMD v oblasti proximálního femuru a krčku femuru (tabulka 11). Změny BMD bederní páteře souvisely nejsilněji s věkem (r = -0,84; P = 0,009), změny v BMD v oblasti proximálního femuru pak korelovaly pozitivně s P1NP (r = 0,91; P = 0,002) a PTH (r = 0,93; P = 0,001) (129).

Tabulka 11. Rozdíly mezi vstupní a výstupní BMD podle pohlaví

BMD (g/cm ²) ± S.D.	Muži (N = 21)	Ženy (N = 8)
BMD-LP f	1,19 ± 0,27	1,06 ± 0,26
BMD-LP i	1,21 ± 0,28	1,11 ± 0,26
P	0,35	0,08
BMD-PF f	0,85 ± 0,22	0,67 ± 0,17
BMD-PF i	0,87 ± 0,21	0,73 ± 0,18
P	0,11	0,0005
BMD-FN f	0,78 ± 0,19	0,68 ± 0,13
BMD-FN i	0,89 ± 0,21	0,64 ± 0,11
P	0,71	0,019

BMD – denzita kostního minerálu, LP – bederní páteř, PF – proximální femuru, FN – krček femuru, f – výstupní vyšetření, i – vstupní vyšetření, P – statistická významnost

U mužů došlo k významnému poklesu TBS ($z\ 1,30 \pm 0,15$ na $1,25 \pm 0,14$; $P = 0,015$, tedy o 3,8 %), u žen bylo snížení TBS na hranici statistické významnosti ($z\ 1,17 \pm 0,07$ na $1,13 \pm 0,07$; $P = 0,056$, tedy o 3,4 %). Žádné ze sledovaných parametrů pokles TBS ani u jednoho pohlaví nepredikovaly (129).

2.4.4. Návrh doporučeného postupu péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin a kostním postižením

Ve společném návrhu postupů v péči o pacienty s CKD a kostním postižením (53) jsme shrnuli možný přístup k pacientům s osteoporózou a pokročilým CKD. Zatímco diagnostika a léčba pacientů s CKD G1 - 3a (tedy bez biochemických abnormalit kalciofosfátového metabolismu) odpovídá běžné populaci, vyžadují pacienti v pokročilejších stádiích CKD specifický přístup dvou spolupracujících odborností – nefrologa a osteologa. Symptomatictí pacienti (s kostními bolestmi, frakturami apod.) by měli být (krom rutinního zhodnocení parametrů kalciofosfátového metabolismu) vyšetřeni také denzitometricky. Léčbu sekundární hyperparatyreózy vede obvykle nefrolog – substituce cholekalciferolu a/nebo podávání aktivních metabolitů vitamínu D (kalcitriol, vzácně alfa-kalcidiol) či aktivátorů receptoru pro vitamín D (parikalcitol) nebo kalcimimetik (cinacalcet, etelkalcetid), případně parathyroidektomie, obdobně jako léčbu zaměřenou na snížení fosfatémie (nízkofosfátová dieta, vazače fosfátů, optimálně nekalciové). Samotnou diferenciální diagnostiku kostního postižení včetně interpretace BMD provádí osteolog za použití baterie laboratorních a radiologických metod. Ke kvantifikaci rizika fraktury může být (ač v této specifické populaci nevalidován) použit FRAX, byť pravděpodobně riziko spíše podhodnocuje. Klíčové pro další vedení terapie (po kontrole sekundární hyperparatyreózy) je odlišení vysokoobratové a nízkoobratové kostní choroby, k čemuž z neinvazivních metod lze použít kombinaci PTH a kostní specifické ALP a v nejasných případech kostní biopsii. Obecně lze i v této subpopulaci doporučit standardní režimová opatření (nekouřit, fyzická aktivita), obvykle se nedoporučuje rutinní suplementace vápníku a je třeba vhodně zvolit koncentraci kalcia v dialyzačním roztoku. Volba specifické antiosteoporotické léčby vychází z následujících skutečností:

1. Tyto léky nejsou schváleny pro léčbu pacientů CKD G4-5, hlavně z důvodu nedostatečných důkazů o jejich bezpečnosti a účinnosti (ač jsou v současné době k dispozici slibná data pro některé bisfosfonáty, denosumab, teriparatid a raloxifen). Z tohoto důvodu považujeme za racionální zahájit léčbu pouze u vysoce rizikových pacientů (tj. pacientů s nízkotraumatickými frakturami), samozřejmě po vyloučení jiných osteopatií (hlavně osteomalacie) a to s informovaným souhlasem pacienta a konsenzu obou pečujících odborníků.
2. Volba konkrétní antiosteoporotické léčby by měla být vedena mírou kostního obratu (antiresorpční léky preferenčně u vysokoobratových forem kostního postižení, anaboličká u nízkoobratových). Rozlišení těchto forem je klíčové. Zlatým standardem je kostní biopsie, metoda však čelí četným problémům a v rutinní praxi je využívána spíše vzácně u nejasných / hraničních případů. Ačkoli přibývá klinických dat o využití PTH a markerů kostního obratu (hlavně bALP), dosud nebylo žádnou odbornou společností vysloveno jasné stanovisko ke stanovení bezpečné hranice a přístup expertů se velmi liší. Za vyso-

koobratovou formu považujeme CKD-MBD při hladině PTH nad mediánem doporučených hodnot pro tuto populaci (dle KDIGO) a bALP nad horním tercilem (či nad mediánem u PTH > 300 ng/l) referenčního rozmezí dle pohlaví a stavu (pre/postmenopauzální). Nejčastěji voleným preparátem je denosumab za pečlivé monitorace kalcémie (a případně substituce kalcia při vývoji hypokalcémie). Bisfosfonáty jsou sice dle SPC kvůli své renální clearance u pacientů s CKD G4-5D kontraindikovány, mohou však být zváženy za použití upraveného dávkovacího režimu (nejvíce dat, hlavně farmakokinetických, je v této populaci k dispozici pro dialyzovatelný ibandronát). U nízkoobratových forem (dle hladiny markerů viz výše) existují data pro teriparatid.

3. Léčba těchto pacientů by měla být přísně individualizovaná a pečlivě monitorována, z nefrologického hlediska minimálně standardně pro příslušné stádium CKD (53).

2.5. Diskuze

2.5.1. Diskuze k prevalenci osteoporózy a výsledkům trabekulárního kostního skóre

Vysokou prevalenci (třetina souboru) osteoporózy dle kritérií WHO jsme naznačili v naší pilotní práci (30) a potvrdili po vyšetření kompletního souboru. Naše data odpovídají výsledkům dalších skupin (57, 59) s určitými rozdíly ve výskytu osteoporózy podle pohlaví (58). Ačkoli jsou sekundární příčiny osteoporózy významně častější u mužů (196, 197), v mužské části našeho souboru byly identifikovány pouze v 18 %.

Význam markerů kostního obratu v neinvazivní diferenciatní diagnostice nízkoobratových od non-nízkoobratových forem osteopatie, jak bylo již uvedeno, je na vzestupu. Problémem zůstává volba nevhodnějších markerů, neboť některé z nich (hlavně cross laps, méně P1NP) se u významně snížené renální funkce kumulují (9), proto se většina návrhů doporučení přiklání ke kombinaci b-ALP a PTH (12, 13, 53, 78). I přes prokázanou kumulaci (s odlišnou dynamikou u hemodialýzy a hemodiafiltrace) odrážejí cross laps a P1NP kostní obrat u dialyzovaných pacientů a mohou být využity jako markery doplňkové (196). V poslední době se využívají i další markery kostního obratu (sklerostin, fetuin, ad.), jejichž dynamika byla studována u různých CKD populací (59, 75, 114, 199, 200), vzhledem k faktu, že v době iniciace studie nebyly (což ani v současné době nejsou) rutinně dostupné a považované za jednoznačně využitelné, v naší kohortě studovány nebyly.

Nadlimitně vysoké hodnoty markerů kostní resorpce byly zjištěny u většiny pacientů (80 %) s osteoporózou a u 70 % z nich byla přítomna sekundární hyperparatyreóza (30). Stran frekvence výskytu vysokoobratových forem a sekundární hyperparatyreózy u dialyzovaných pacientů s nízkou BMD, léčených standardními prostředky snižujícími PTH, naše data jsou konzistentní s výsledky jiných skupin (např. 59, 200).

Nízký výskyt fraktur v retrospektivním hodnocení nám neumožnil zhodnotit prediktivní funkci markerů kostního obratu na riziko fraktur.

V rozporu s jinými studii (150, 201, 202) měly 3/4 pacientů v naší kohortě normální hladiny vitamínu D, na čemž se jistě parciálně podílela substituce části pacientů cholekalciferolem. Duální léčba (cholecalciferol + aktivní analog vitamínu D) byla bez rizika nežádoucích účinků (hyperkalcémie) podávána 15 % pacientů, což odpovídá publikovaným datům (150). Většina pacientů byla pomocí (tehdy standardní) terapie převážně aktivními metabolity vitamínu D či modulátory receptorů pro vitamín D, případně kalcimimetiky léčena k cílovým hodnotám parathormonu.

Naše práce (30), pravděpodobně jako vůbec první, popsala změny mikroarchitektoniky u dialyzovaných pacientů měřené pomocí parametru TBS. TBS dobře koreluje s QCT vyšetřením mikroarchitektoniky (203) a to zase s histomorfometrií (29). TBS bylo u dialyzovaných pacientů významně v pásmu patologických hodnot, což koresponduje s výsledky dalších skupin prokazujících porušenou kostní mikroarchitektoniku v této populaci pacientů pomocí QCT (26, 27, 28). TBS v naší studii korelovalo s denzitometrickými parametry (T- i Z-skóre v obou základních vyšetřovacích lokalizacích) a bylo významně odlišné ve skupinách podle BMD (osteoporóza, osteopenie, norma) v celé skupině a u mužů (30), ačkoli podle jiných autorů může být nezávislý na těchto parametrech (22). TBS nekorelovalo s denzitometrickými parametry u žen, z naší studie nelze ověřit, zda se jedná o efekt pohlaví, či zkreslení dané relativně nízkým počtem žen v naší kohortě (30). Retrospektivně jsme nebyli schopni vyjádřit se k prediktivní hodnotě TBS na riziko fraktur, tato otázka byla řešena během dalšího sledování kohorty. Naše výsledky potvrdil posléze i Yavroupoulou et al. (31) a Dusceas et al. (32), porovnávající hemodialyzované pacienty s kontrolami s obdobnou BMD v oblasti LS páteře.

Hlavní limitací této studie, odpovídající tehdejšímu stavu poznání, byla absence histomorfometrického korelátu, nicméně již některé v té době (a následně) publikované práce prokázaly korelaci mezi markery kostního obratu, resp. BMD s histomorfometrií (45, 49), což naznačilo potenciální výhodu kombinace denzitometrických parametrů a markerů kostního obratu v diferenciální diagnostice typů CKD-MBD. Další limitací je relativně nízký počet pacientů, kteří splnili všechna vstupní vyšetření (přibližně pětina zařazených pacientů nakonec z různých důvodů protokol studie nenaplnila). Za silnou stránku studie považujeme jednotnou dialyzační léčbu (vysokoobjemová on-line hemodiafiltrace), včetně léčby antikoagulační v celé studované kohortě pacientů.

2.5.2. Diskuze k výskytu fraktur a jejich prediktorů v průběhu sledování

Během dvouletého sledování byla incidence fraktur 5,9/100 osoboroků (11,9 % původní kohorty prodělalo nízkotraumatickou zlomeninu) (97). Vzhledem k charakteru uspořádání studie (prospektivní sledování jedné kohorty) nemáme k dispozici přímé srovnání s kontrolní skupinou z obecné populace, při nepřímém srovnání (s literárními daty – 204, 205) se však zlomeniny vyskytly v naší kohortě minimálně dvoj- až trojnásobně častěji. Obdobná studie, sledující kohortu pacientů v predialýze po dobu dvou let, zjistila prevalenci fraktur 10 %, z nichž nejčastější byly fraktury předloktí (206). Výskyt fraktur v různých typech studií prováděných na hemodialyzovaných pacientech se pohyboval od 25,6/1000 osoboroků po 126/1000 osoboroků (104 - 106). Extrapolovat naše data na 1000 osoboroků je problema-

tické, neboť vztah mezi věkem a výskytem fraktur (s dalšími ovlivňujícími faktory jako věk, pohlaví, etnicita, délka dialyzační léčby či např. také zeměpisná délka (80, 107, 109)) sice může být lineární (pro což svědčí pozorovaný nárůst fraktur o 1,9/100 osoboroků při dlouhodobém sledování – 39), ale může být i exponenciální. Studie Yamamoty a kol., která kalkulovala výskyt fraktur na 100 osoboroků, zjistila incidenci 1,48-2,33/100 osoboroků (108), což je 2 – 3x nižší incidence ve srovnání s našimi daty.

Zajímavou kapitolu představuje kalkulace rizika fraktur podle modelu FRAX. FRAX dosud nebyl validován u pacientů s CKD, nicméně nejen podle našich výsledků (97) se zdá, že výpočetní hodnota FRAX může být relevantní (121 - 126). V naší kohortě měli pacienti s frakturou signifikantně vyšší riziko fraktury dle FRAX, překvapivě statisticky významně pouze u FRAX kalkulovaného bez korekce na TBS (97). Toto pozorování není snadné vysvětlit, je možné, že se jedná o „chybu malých čísel“, či o specifikum populace hemodialyzovaných pacientů, neboť TBS u dialyzovaných bylo sice významně nižší (30, 31), ale jeho význam pro predikci fraktury prokázala zatím pouze jedna studie (34). Panel expertů sice doporučil adjustaci FRAX na TBS, upozornil však současně na to, že význam této adjustace bude nutné ještě ověřit (25). Rozdíly mezi FRAX modely s a bez adjustace na TBS byly statisticky významné (vyšší riziko ukázal model FRAX po adjustaci na TBS), ale multivariální analýzou jsme neprokázali, že by FRAX (ať již adjustovaný na TBS či bez adjustace na TBS) predikoval frakturu. Z našich výsledků vyplývá, že riziko hlavní osteoporotické zlomeniny kalkulované pomocí FRAX bylo 11,9 % a fraktury proximálního femuru 6,3 % (tj. ze 100 pacientů během 10 let prodělá velkou zlomeninu 11,9 a zlomeninu proximálního femuru 6,3 osob), nicméně naše reálná data ukázala 10,2% výskyt velké osteoporotické fraktury, resp. 3,3% výskyt fraktury proximálního femuru během 2 let (97). Ačkoli je jakákoli aproximace našich výsledků na 10-leté období velmi problematická (jak již bylo diskutováno výše – není jasný tvar křivky vzestupu fraktur s časem v této konkrétní populaci hemodialyzovaných pacientů), lze odhadnout, že FRAX riziko spíše podhodnocuje (zvláště v případě hlavní osteoporotické zlomeniny) a reálné riziko může být minimálně 2x vyšší.

Pouze několik studií se zabývalo predikcí rizika zlomenin pomocí FRAX. Ve studii Jamala et al. (121) se skóre FRAX lišilo mezi osobami s frakturou a bez ní (ovšem pouze do stadia CKD G4, nikoli u dialyzovaných osob), jeho prediktivní hodnota však byla obdobná jako hodnota BMD samotné. Obdobně, Chang et al. (122) nezjistili výhodu FRAXu oproti BMD v predikci fraktur u hemodialyzovaných pacientů. Naopak nejrecentnější studie prediktivní schopnost FRAX prokázala (123).

V našem souboru jsme nezjistili korelace mezi FRAX či reálným výskytem fraktur a sledovanými metabolickými parametry (97). Naopak ve studii Figurka et al. (206), který sledoval pacienty v predialýze, měli pacienti s frakturou vyšší FRAX a hodnotu PTH. Jednalo se však povětšinou o fraktury předloktí (s větším podílem kortikální kosti, která je dominantně negativně ovlivněna parathormonem). Jak ukazuje práce Carvalha et al. (62), tloušťka kortikální kosti negativně korelovala se stupněm renální funkce, ovšem stupeň kortikální porozity hodnocený periferní kvantitativní počítačovou tomografií s vysokým rozlišením (HR-pQCT) neodlišil pacienty s frakturou lépe než BMD (103). V naší kohortě se fraktury předloktí vyskytly v menšině a kortikální porozitu jsme nehodnotili.

V naší práci koreloval FRAX významně s parametry HSA, ačkoli tyto nebyly v žádné vazbě k výskytu fraktur (97). Nenalezli jsme práci, která by se zabývala parametry HSA specificky u hemodialyzovaných pacientů, ale v obecné populaci zvyšují jak CSA, tak CSMI riziko fraktury (115, 117, 118), což lze logicky vysvětlit faktem, že CSA i CSMI představují nezávislé prediktory BMD (např. CSA vysvětluje přes 60 % variability BMD proximálního femuru a 38 % variability BMD v oblasti páteře – 116).

V naší malé kohortě jsme v multivariantní analýze zahrnující věk neidentifikovali jiné prediktory fraktur než BMI a vitamín D. Vyšší BMI je považován za protektivní faktor většiny nízkotraumatických (osteoporotických) zlomenin (98). K obdobnému závěru došli i studie na hemodialyzovaných pacientech (99, 101). Na rozdíl od silící evidence (39 - 41, 89) jsme, pravděpodobně z důvodu nízkého počtu účastníků ve studii (obdobně jako Ureña et al., 205), neprokázali prediktivní schopnost BMD identifikovat osoby v riziku fraktury (97).

Ještě větší kontroverze panuje v názoru na prediktivní hodnotu parametrů kalciofosfátového metabolismu a markerů kostního obratu na určení rizika fraktur, např. Jørgensen et al. (102) neprokázali rozdíly v těchto parametrech mezi osobami s a bez fraktury, Fishbane et al. (110) naopak zjistili vztah mezi nižší sérovou hladinou PTH a kalcia a vyšším rizikem fraktur proximálního femuru. V našem souboru (97), konkrétně na málo početně zastoupené skupině žen, jsme prokázali vyšší PTH u žen s frakturou. Tato, na první pohled, konfliktní data, mohou být vysvětlena pozorováním limorihho et al. (39), že existuje U-tvar křivky mezi PTH a rizikem fraktur. Vztah mezi dalšími sérovými parametry (např. magnéziem či kontroverzním fosforem) jsme v rozporu s jinými autory (111 - 113) v celém souboru nenalezli.

Námi pozorovaný vztah mezi nižší hladinou vitamínu D a frakturami potvrdil např. Atteritano et al. (114). Nabízí se velmi zajímavá otázka role 1,25 (OH)₂ vitamínu D (kalcitriolu) na metabolismus kostí obecně i na riziko fraktur. Hladina kalcitriolu je z různých důvodů u pacientů s ESRD snižena. Nicméně její stanovování kvůli krátkému poločasu (6 h) není rutinně doporučováno k hodnocení stavu zásobení vitamínem D (208). Podávání kalcitriolu pacientům s ESRD jeho hladinu zvyšovalo (209). Ukazuje se, že efekt kalcitriolu na kostní metabolismus bude pravděpodobně odlišný od kalciferolu (210). Absenci informací nezměníme ani našimi daty, neboť jsme hladinu kalcitriolu nestanovovali.

Jak již bylo uvedeno, existují samozřejmě data o vztahu mezi dalšími kostními markery (v té době a v zásadě i v současnosti zatím rutinně nestanovovaných) a rizikem fraktur (např. fetuinu či sklerostinu – např. 59, 75, 114), v našem souboru však stanovovány nebyly. Obdobně jsme pro relativně malý počet nebyli schopni provést analýzu vlivu různé medikace na riziko fraktur, jak bylo popsáno v některých studiích (2, 64, 108).

Prediktivní hodnota TBS na riziko zlomeniny je v obecné populaci dokumentována (25). Ačkoli jsme jako první popsali, že TBS u hemodialyzovaných pacientů je významně snižena (30), ve shodě s Yavropoulou (31) jsme neprokázali roli TBS v predikci fraktur u této specifické populace. K odlišným závěrům došli Naylor et al. (TBS bez ohledu na BMD lépe predikuje budoucí frakturu než samotný FRAX u žen s CKD G2 a nižší) (3), studie však zahrnula jen minimum pacientů s těžšími stupni CKD a žádného pacienta s ESRD, a recentněji pak Aleksova et al. (34), která ukázala nižší TBS u pacientů s prevalentní frakturou.

2.5.3. Diskuze k vývoji denzity kostního minerálu a trabekulárního kostního skóre v průběhu sledování

Stran vývoje BMD v průběhu dvouletého sledování jsme zaznamenali poklesy BMD ve všech vyšetřovaných lokalizacích (129), statisticky významné však pouze v oblasti proximálního femuru. BMD samozřejmě fyziologicky klesá s věkem, jak v obecné populaci (4, 127), tak u pacientů s CKD. Jak ukázala práce Westa a kol. (41), kteří sledovali pacienty s CKD G3 - 5d (průměrného věku 62,1 let), lišil se průměrný roční pokles BMD významně mezi pacienty s frakturou a bez fraktury (proximální femur -2,6 % versus -1,2 % a bederní páteř -0,7 % versus 0,3 %). V naší kohortě jsme rozdílno rychlost poklesu BMD v závislosti na přítomnosti fraktury nezjistili, pozorovali jsme však téměř třikrát vyšší pokles v oblasti bederní páteře a 1,75x vyšší pokles BMD v oblasti proximálního femuru ve srovnání s pacienty se zlomeninami (obdobného průměrného věku jako naše kohorta – 66,1 let) z výše citované Westovy studie. Rozdíly lze vysvětlit přítomností pacientů s nižšími stadii CKD ve Westově studii, kteří jsou „osteologicky“ méně rizikováni.

Obdobně designovaná práce Malluche at al. (64) popsala iniciálně vyšší BMD (pravděpodobně z důvodu mladších účastníků – průměrný věk 53,3 let versus průměrný věk v naší kohortě 67,6 let), jak v oblasti proximálního femuru (0,944 g/cm²) i bederní páteře (1,207 g/cm²) ve srovnání s naší kohortou a obdobně dvouletý pokles BMD byl v oblasti proximálního femuru přibližně dvoutřetinový (-5,9 % versus -9,1 % v naší kohortě), zatímco změna BMD bederní páteře byla shodně statisticky nevýznamná.

Naopak japonská kohorta (39), průměrného věku 60 let, měla vstupní BMD ve všech lokalizacích nižší, což pravděpodobně souvisí spíše s rasovými rozdíly (viz např. 100).

Významnou roli hraje také typ dialýzy, neboť August et al. (109) ukázali, že konvenční dialýza je spojena s větší ztrátou BMD ve srovnání s noční dialýzou a hemodialýza ve srovnání s peritoneální dialýzou (211). Vliv hemodiafiltrace na kost (ve srovnání s jinými dialyzačními modalitami v rámci PDL) nebyl dosud popsán. Vyšší riziko fraktur u hemodialyzovaných je pravděpodobně ovlivněno horší kvalitou kostní mikroarchitektoniky (212), protože rozdíl v BMD mezi oběma metodami pozorován nebyl (213). Data o riziku fraktur při použití hemodiafiltrace (dialyzační metody používané v naší kohortě) nejsou k dispozici.

Problémem naší studie je absence kontrolní skupiny z obecné populace, jsme proto odkázáni na porovnání našich dat s literárními zdroji. Průměrný roční pokles BMD v oblasti proximálního femuru u žen obdobného věku z obecné populace (jak analyzovala data z 6 rozsáhlých longitudinálních studií K. Ensrud, 204) dosáhl -0,32 % ve věkové kategorii 65-69 let a -0,64 % u žen nad 70 let. U mužů dle Cawthona et al. (5) činil ve věkové kategorii 65-69 let pokles v oblasti proximálního femuru -1,66 % a krčku femuru -0,78 % za 4,6 let, což kalkulováno odpovídá ročnímu poklesu -0,36 % respektive 0,18 %. Obdobné poklesy zaznamenali i Melton et al. (u žen/mužů v proximálním femuru -0,29 % a krčku femuru -0,24 % /0,19 % a -0,67 %/-0,12 % v bederní páteři) (6). Z těchto srovnání je zjevné, že pokles BMD u dialyzovaných pacientů je několikanásobně (7 – 14x) vyšší ve srovnání s obecnou populací.

Rychlost poklesu BMD v bederní páteři je přibližně dvakrát pomalejší ve srovnání s poklesem v oblasti proximálního femuru. U pokročilých stádií CKD a zvláště u dialyzovaných pacientů je dobře známo, že BMD radia a proximálního femuru je ve srovnání s BMD bederní páteře významně nižší, protože pokles BMD je více vyjádřen ztrátou kortikální než trabekulární kosti (67) při přítomné sekundární hyperparatyreóze (v radiu a proximálním femuru je zastoupení kortikální kosti významně větší). Méně významný pokles BMD bederní páteře z předozadní projekce lze vysvětlit falešným zvýšením denzity z důvodu kalcifikací v aortě (69) či v tomto věku velmi častými degenerativními změnami v bederní páteři. K poklesu BMD v oblasti radia se nemůžeme vyjádřit, protože jsme tuto oblast nevyšetřovali.

Prediktory ztráty BMD se zabývalo jen minimum studií – nepotvrdili jsme pozorování Malluche et al. (64) o korelaci poklesu BMD a změny bALP, shodně jsme pozorovali, že pacienti s kratší dobou dialyzační léčby ztrácejí více kosti (v naší studii pouze v oblasti L-páteře a s hraniční statistickou významností). Naopak jsme našli významnou negativní korelaci mezi BMD a věkem (129) a vliv různé medikace na ztrátu BMD jsme nebyli z důvodu malého počtu finálně analyzovaného souboru schopni analyzovat.

Významný dvouletý pokles TBS jsme ve skupině dialyzovaných pacientů popsali pravděpodobně jako první. Vzhledem k absenci kontrolní skupiny z obecné populace jsme byli nuceni využít ke srovnání normativní data poklesu TBS ze studií na obecné populaci. Roční pokles TBS u mužů byl v naší kohortě přibližně 8 – 10x větší ve srovnání s muži ze studie MrOS/Osteoporotic Fractures in Men (-0,25 versus -1,95 % (130)) či v thajské studii (0,2 % (131)), u žen pak minimálně 3x vyšší (-0,006 versus 0,002 (132)).

Největší limitací této studie je velká ztráta pacientů ve studii s relativně malým počtem pacientů, kteří ji dokončili, což zásadním způsobem ovlivňuje statistickou sílu výsledků. Jedná se však o prospektivní sledování z běžné klinické praxe, které reflektuje realitu hemodialyzačních center a ukazuje na významně klesající BMD a TBS.

2.5.4. Diskuze k návrhu doporučeného postupu péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin a kostním postižením

Jak již bylo uvedeno, v současné době neexistují žádná specifická doporučení léčby nízké BMD (ať již symptomatické či asymptomatické) u pacientů s pokročilým CKD. Na rozdíl od původních i revidovaných KDIGO doporučení (9, 52), která jsou konkrétně v této oblasti velmi obecná, bylo naším cílem (53) referovat o postupech, zavedených na našich pracovištích, které se specificky zabývají nízkou BMD u pacientů s pokročilým CKD. Za velký přínos považujeme dvě změny – zavedení a širší akceptaci termínu CKD-asociovaná osteoporóza (analogicky ke glukokortikoidy-indukované osteoporóze (54)), neboť reflektuje komplexnost kostních změn u pokročilých CKD (osteoporózu založenou na výsledcích BMD + kostní změny související s vlastním chronickým onemocněním ledvin, zvláště negativním vlivem PTH) a naznačuje význam spolupráce osteologů a nefrologů pro lepší prognózu pacienta. Druhou pozitivní změnou je, dle našeho pohledu, změna názoru KDIGO na denzitometrické vyšetření, neboť její provedení je pro pacienta nenáročné a může přinést významná data o rizikosti pacienta stran fraktur.

V péči o tyto pacienty vidíme několik úskalí. Prvním je problém diagnostiky. V současné době sílí trendy diagnostikovat typ kostního postižení u této populace neinvazivně. Sdílíme názor Khaiallaha a Nickolase (13) (a stavíme se do opozice vůči názorům KDIGO 2017 (52) a např. Salama (85)) na rezervování kostní biopsie pouze pro nejasné případy, včetně případů, kde je nutné odlišit nízkoobratovou kostní nemoc (osteoporóza může být u některých CKD pacientů také nízkoobratová) od adynamické kosti. Kostní biopsie je procedurou invazivní, bolestivou, s náročnou přípravou pro pacienta, vysokými požadavky na erudici provádějícího ortopeda i odečítajícího patologa. S pokračujícími znalostmi o patofyziologii kostních změn a při pravidelné monitoraci kostních markerů, které nám (dle našeho názoru) umožní v naprosté většině případů odlišit nízkoobratové formy od non-nízkoobratových forem kostního postižení (bez nutnosti kostní biopsie). Odlišení těchto forem (pomocí kombinace PTH a bALP) je klíčové pro volbu vhodného antiosteoporotika (53).

Problematická zůstává také otázka, kterého pacienta léčit antiosteoporotiky – zda všechny pacienty s nízkou BMD či pouze pacienty symptomatické. Vzhledem k absenci robustních dat o účinnosti a bezpečnosti této léčby u pacientů s pokročilým CKD, souhlasíme s názory Pimentelové et al. (78) a Khairallaha and Nickolase (13) a léčíme převážně pacienty symptomatické (t.j. s nízkým BMD a frakturami). U pacientů rizikových (např. ve skóre vysokého rizika dle FRAX), nízkým BMD, ale dosud bez fraktur, volíme přísně individuální postup. Nezbytnou nutností je akceptace pacienta jako partnera, neboť většina antiosteoporotik není dle SPC schválena pro pacienty s pokročilým CKD a preskripce těchto léků (ač podpořena daty z klinických studií) je tedy stále off-label a vyžaduje informovaný souhlas pacienta, který chápe poměr benefitu / rizika.

2.6. Závěry

V sérii našich prací jsme došli k následujícím závěrům:

1. V neselektované kohortě pacientů s chronickým selháním ledvin léčených vysokoobjemovou on-line hemodiafiltrací jsme pomocí neinvazivních metod (denzitometrie) prokázali výskyt osteoporózy přibližně u třetiny pacientů. Většina pacientů s nízkou BMD měla vysoký kostní obrat a sekundární hyperparatyreóza (i přes v té době dostupnou léčbu) byla nejčastější příčinou vysokého kostního obratu. Přibližně u poloviny pacientů jsme zjistili významně postiženou kostní mikroarchitektoniku měřenou pomocí denzitometricky odvozeného parametru trabekulárního kostního skóre, které s denzitometrickými parametry korelovalo, ovšem pouze u mužů. Těmito výsledky jsme přispěli v té době rodící se diskuzi o výskytu a diagnostice osteoporózy u pacientů s konečným selháním ledvin.
2. Během dvouletého sledování jsme pozorovali významné poklesy BMD i TBS. Nejsilnějším prediktorem poklesu BMD byl věk, u BMD bederní páteře pak sérová hladina kalcia a na hranici statistické významnosti predikovala pokles BMD v této lokalitě délka dialyzační léčby. Pokles TBS jsme nebyli schopni předpovědět pomocí žádného ze sledovaných klinicko-laboratorních prediktorů.

3. Incidence fraktur v průběhu studie byla vysoká a jejich výskyt predikovalo T-skóre v oblasti proximálního femuru, nízká hladina vitamínu D, nízký BMI a skóre FRAX. Po korekci na zkreslující faktory však jediným významným prediktorem fraktur zůstal nízký BMI.

Limitací všech našich prací je malý počet účastníků ve studii, což je logickou komplikací studie z jednoho dialyzačního střediska. Nicméně i přesto se domníváme, že výsledky naší observační prospektivní studie přinesly významná data z reálné klinické praxe a přispěly tak ke stále se rozvíjející intenzivní diskuzi na toto téma.

Závěrem lze konstatovat, že v oblasti metabolických kostních chorob došlo v posledních několika letech k zásadní změně paradigmatu. Denzitometrie je u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin včetně pacientů s terminálním selháním ledvin v současné době akceptovanou a doporučovanou metodou nejen detekce osteoporózy, ale také nástrojem predikce rizika fraktur. Denzitometricky zjištěná osteoporóza (CKD-asociovaná osteoporóza) s významným rizikem fraktury se stává uznávanou klinickou jednotkou a požadavky na její léčbu, zaměřenou na redukci rizika zlomenin, vzrůstají. Klinici však v oblasti léčby CKD-asociované osteoporózy čelí zásadním problémům, pramenícím z absence robustních dat o účinnosti a bezpečnosti většiny antiosteoporotik. Velkou výzvou zůstává také standardizace diagnostického armamentária, které by optimálně neinvazivním způsobem s dostatečnou spolehlivostí pomohlo klinikům odlišit nízkoobratovou kostní chorobu od non-nízkoobratové s klíčovým dopadem na volbu léčebné strategie. Dokud nebudou k dispozici požadované důkazy, zůstane diagnostika a léčba metabolických kostních chorob včetně CKD-asociované osteoporózy komplikovaným úkolem pro úzce spolupracující specialisty nefrologa a osteologa a edukovaného pacienta.

3. LITERATURA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(7): e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
2. Coresh J, Astor B, Greene T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2013; 41: 1-12.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002; 2: S1-S266.
4. Hruska KA, Seifert M, Sugatani T. Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24(4): 303-309. doi: 10.1097/MNH.000000000000132.
5. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(2): 307-317. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.028.
6. Malluche HH, Ritz E, Lange HP, Kutschera L, Hodgson M, Seiffert U, et al. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1976; 9: 355-362.
7. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945-1953.
8. Dusilová Sulková S. et al. Renální osteopatie. Maxdorf. 2007, str. 21-23.
9. 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 Suppl* 2009; (113): S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188.
10. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, et al; Bone Turnover Work Group. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3): 558-565.
11. Dempster DW, Compston JE, Dreznar MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H et al. Standardized nomenclature, symbols and units for bone histomorphometry: an update of the report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 2-17.
12. Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, Górriz JL, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations. *Nefrologia* 2018; 38(5): 476-490. doi: 10.1016/j.nefro.2017.12.006.
13. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(6): 962-969. doi: 10.2215/CJN.11031017.
14. Brunerová L. Osteoporóza u pacientů s pokročilou renální insuficiencí – jak ji diagnostikovat a léčit? *Osteol bull* 2016; 4(21): 119-123.
15. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013; 8:136. doi: 10.1007/s11657-013-0136-1.
16. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019; 393(10169): 364-376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
17. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E: Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3223–3232.

-
18. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 2003; 14: 570-576.
 19. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Organization. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
 20. Kanis JA et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-1141.
 21. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement Online 2000 March 27-29; 17(1): 1-36. [online]: <https://consensus.nih.gov/2000/2000osteoporosis111html.htm> 9.8.2019
 22. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014; 29(3): 518-530. doi: 10.1002/jbmr.2176.
 23. Silva BC, Walker MD, Abraham A, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, et al. Trabecular bone score is associated with volumetric bone density and microarchitecture as assessed by central QCT and HRpQCT in Chinese American and white women. *J Clin Densitom* 2013; 16(4): 554-561. doi: 10.1016/j.jocd.2013.07.001.
 24. Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine* 2014; 47(2): 435-448. doi: 10.1007/s12020-014-0280-4.
 25. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, 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): 940-948. doi: 10.1002/jbmr.2734.
 26. Ramalho J, Marques IDB, Hans D, Dempster D, Zhou H, Patel P, et al. The trabecular bone score: Relationships with trabecular and cortical microarchitecture measured by HR-pQCT and histomorphometry in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2018; 116:215-220. doi: 10.1016/j.bone.2018.08.006
 27. Cejka D, Patsch JM, Weber M, Diarra D, Riegersperger M, Kikic Z, et al. Bone microarchitecture in hemodialysis patients assessed by HR-pQCT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(9): 2264-2271.
 28. Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Nobaru M, Silveira F, Puddu M, et al. Evaluation of bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2012; 23(10): 2543-2550.
 29. Carvalho AB, Carneiro R, Leme GM, Rochitte CE, Santos RD, Miname MH, et al. Vertebral bone density by quantitative computed tomography mirrors bone structure histomorphometric parameters in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013; 31(5): 551-555.
 30. Brunerová L, Ronová P, Verešová J, Beranová P, Potočková J, Kasalický P, et al. Osteoporosis and Impaired Trabecular Bone Score in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41(3): 345-354. doi: 10.1159/000443439.
 31. Yavropoulou MP, Vaios V, Pikilidou M, Chrysosgonidis I, Sachinidou M, Tournis S, et al. Bone Quality Assessment as Measured by Trabecular Bone Score in Patients With End-Stage Renal Disease on Dialysis. *J Clin Densitom* 2017; 20(4): 490-497. doi: 10.1016/j.jocd.2016.11.002.
 32. Dusceac R, Niculescu DA, Dobre R, Dragne MC, Tacu C, Peride I, et al. Chronic hemodialysis is associated with lower trabecular bone score, independent of bone mineral density: a case-control study. *Arch Osteoporos* 2018; 13(1): 125. doi: 10.1007/s11657-018-0541-6
 33. Shevroja E, Lamy O, Hans D. Review on the Utility of Trabecular Bone Score, a Surrogate of Bone Micro-architecture, in the Chronic Kidney Disease Spectrum and in Kidney Transplant Recipients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 561. doi: 10.3389/fendo.2018.00561.
-

-
34. Aleksova J, Kurniawan S, Elder GJ. The trabecular bone score is associated with bone mineral density, markers of bone turnover and prevalent fracture in patients with end stage kidney disease. *Osteoporos Int* 2018; 29(6): 1447-1455. doi: 10.1007/s00198-018-4468-y.
 35. Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, Seliger S, Kestenbaum B, Stehman-Breen C, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(1): 282-286.
 36. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 2008; 74(6): 721-731. doi: 10.1038/ki.2008.264.
 37. Miller PD. Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *Bonekey Rep* 2014; 3: 542. doi:10.1038/bonekey.2014.37.
 38. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, Thomas V, Stein E, Cohen A, et al. Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(8): 1560-1572. doi: 10.1681/ASN.2010121275.
 39. Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients - a single-centre cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(1): 345-351.
 40. Yencheek RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(7): 1130-1136.
 41. West SL, Lok CE, Langsetmo L, Cheung AM, Szabo E, Pearce D, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2015; 30(5): 913-919. doi: 10.1002/jbmr.2406.
 42. Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(4): 646-653. doi: 10.2215/CJN.06040614.
 43. Andrade MC, Carvalhaes JT, Carvalho AB, Lazarretti-Castro M, Brandão C. Bone mineral density and bone histomorphometry in children on long-term dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(10): 1767-1772.
 44. Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere MC, Branscum AJ, Ferreira A, Frazao JM, et al. Femoral bone mineral density reflects histologically determined cortical bone volume in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2010; 21(4): 619-625.
 45. Blomquist GA, Davenport DL, Mawad HW, Monier-Faugere MC, Malluche HH. Diagnosis of low bone mass in CKD-5D patients. *Clin Nephrol* 2016; 85(2): 77-83. doi: 10.5414/CN108708.
 46. Coen G., Ballanti P., Bonucci E. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(9): 2294-2302.
 47. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(3): 506-512.
 48. Salam S, Gallagher O, Gossiel F, Paggiosi M, Khwaja A, Eastell R. Diagnostic Accuracy of Biomarkers and Imaging for Bone Turnover in Renal Osteodystrophy. *Am Soc Nephrol* 2018; 29(5): 1557-1565. doi: 10.1681/ASN.2017050584.
 49. Žamboch K, Krejčí K, Škarda J, Tichý M, Überall I, Skýpalová P, et al. Histomorphometric diagnostics of renal osteopathy in chronic dialysis patients at high risk of cardiovascular disease. *Int Urol Nephrol* 2015; 47(7): 1195-1201.
 50. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(4): 559-566. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.023.

-
51. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92(6): 26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
 52. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Dostupné online <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf> - 9.8.2019.
 53. Brunerova L, Palicka V, Sulkova SD. Commentary on management of osteoporosis in advanced CKD: common view of a nephrologist and a bone specialist. *Endocr Pract* 2019; 25(2): 193-196. doi: 10.4158/EP-2018-0311.
 54. Moe SM. Renal Osteodystrophy or Kidney-Induced Osteoporosis? *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15(3): 194-197. doi: 10.1007/s11914-017-0364-1.
 55. Brunerová L, Ronová P, Verešová J, Beranová P, Rychlík I.: Osteoporóza u dialyzovaných pacientů – výsledky pilotní průřezové studie. *Aktuality v nefrologii* 2014; 20(4): 154-159.
 56. Najar MS, Mir MM, Muzamil M. Prevalence of osteoporosis in patients with chronic kidney disease (stages 3-5) in comparison with age- and sex-matched controls: A study from Kashmir Valley Tertiary Care Center. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017; 28(3): 538-544. doi: 10.4103/1319-2442.206439.
 57. Valkovský I, Tvrdík J, Martínek A, Olšanská R, Dědochová J, Petejová N, et al. Bone mineral density in patients with chronic renal failure at the start of haemodialysis therapy. *Vnitr Lek* 2012; 58(11): 817-824.
 58. Khan MI, Syed GM, Khan AI, Sirwal IA, Anwar SK, Al-Oufi AR, et al. Mean bone mineral density and frequency of occurrence of osteopenia and osteoporosis in patients on hemodialysis: a single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25(1): 38-43.
 59. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere MC. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(7): 1254-1262.
 60. Bezerra de Carvalho KS, Vasco RFV, Custodio MR, Jorgetti V, Moysés RMA, Elias RM. Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine. *Osteoporos Int* 2019; 30(5): 1015-1023. doi: 10.1007/s00198-019-04864-4.
 61. Bo-Lin Pan, Song-Seng Loke. Chronic kidney disease associated with decreased bone mineral density, uric acid and metabolic syndrome. *PLoS One* 2018; 13(1): e0190985. doi: 10.1371/journal.pone.0190985.
 62. Carvalho C, Magalhães J, Neto R, Pereira L, Branco P, Adragão T, et al. Cortical bone analysis in a predialysis population: a comparison with a dialysis population. *J Bone Miner Metab* 2017; 35(5): 513-521. doi: 10.1007/s00774-016-0781-8.
 63. Nickolas TL, E.M. Stein EM, Dworakowski E, Nishiyama KK, Komandah-Kosseh M, Zhang CA, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2013; 28(8): 1811-1820. doi: 10.1002/jbmr.1916.
 64. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Blomquist G, Davenport DL. Two-year cortical and trabecular bone loss in CKD-5D: biochemical and clinical predictors. *Osteoporos Int* 2018; 29(1): 125-134. doi: 10.1007/s00198-017-4228-4.
 65. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1943-1951.
 66. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 586-593.
-

-
67. Orlic L, Crncevic Z, Pavlovic D, Zaputovic L. Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: difference between genders and what to measure. *Ren Fail* 2010; 32(3): 300-308. doi: 10.3109/08860221003611661.
 68. Orlic L, Mikolasevic I, Crncevic-Orlic Z, Jakopcic I, Josipovic J, Pavlovic D. Forearm bone mass predicts mortality in chronic haemodialysis patients. *J Bone Miner Metab*, 2017; 35(4): 396-404. doi: 10.1007/s00774-016-0766-7.
 69. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Using vertebral bone densitometry to determine aortic calcification in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2010; 15(5): 575-583. doi: 10.1111/j.1440-1797.2010.01288.x.
 70. Bover J, Górriz JL, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz-García C, daSilva I, et al. Detection of cardiovascular calcifications: Is it a useful tool for nephrologists? *Nefrologia* 2016; 36(6): 587-596. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.021.
 71. Wang XR, Zhang JJ, Xu XX, Wu YG. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2019; 41(1): 244-256. doi: 10.1080/0886022X.2019.1595646.
 72. Cejka D, Weber M, Diarra D, Reiter T, Kainberger F, Haas M. Inverse association between bone microarchitecture assessed by HR-pQCT and coronary artery calcification in patients with end-stage renal disease. *Bone*. 2014; 64: 33-38. doi: 10.1016/j.bone.2014.03.048.
 73. Watanabe R, Lemos MM, Carvalho AB, Rochitte CE, Santos RD, Draibe SA, et al. The association between coronary artery calcification progression and loss of bone density in non-dialyzed CKD patients. *Clin Nephrol* 2012; 78(6): 425-431. doi: 10.5414/CN107515.
 74. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 Suppl 2: 51-62.
 75. Chen HY, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, Peng YS. Relationship between Fetuin A, Vascular Calcification and Fracture Risk in Dialysis Patients. *PLoS One* 2016; 11(7): e0158789. doi: 10.1371/journal.pone.0158789.
 76. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993; 8(10): 1227-1233.
 77. Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action..*Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(11): 1929-1931.
 78. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int* 2017; 92(6): 1343-1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.021.
 79. Khairallah P, Nickolas TL. Updates in CKD-Associated Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018; 16(6): 712-723. doi: 10.1007/s11914-018-0491-3.
 80. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C: Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 396-399.
 81. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E: Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3223-3232.
 82. Delgado C, Frassetto, L. Hip Fractures in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2013; 62(4): 653-655. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.07.002.
 83. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int* 2014; 25: 159-165.
 84. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 315-321.
-

-
85. Salam SN, Eastell R, Khwaja A. Fragility fractures and osteoporosis in CKD: Pathophysiology and Diagnostic Methods. *Am J Kidney Dis* 2014; 63 (6): 2049-2059.
 86. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, Pouget JG, Lok CE, Hodsmann AB, Adachi JD, Garg AX. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 86(4): 810-818. doi: 10.1038/ki.2013.547.
 87. Rodríguez García M, Gómez Alonso C, Naves Díaz M, Díaz López JB, Megido J, Gago E, et al. Prevalence of vertebral fractures and aortic calcifications in hemodialysis patients: comparison with a population of the same age and sex. *Nefrologia* 2003; 23 (2): 106-111.
 88. Wagner J, Jhaveri KD, Rosen L, Sunday S, Mathew AT, Fishbane S. Increased bone fractures among elderly United States hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(1): 146-151. doi: 10.1093/ndt/gft352.
 89. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, West SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015; 26(2): 449-458. doi: 10.1007/s00198-014-2813-3.
 90. Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, Brooks ER, Skversky A, Portale AA, et al. Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(2): 543-550. doi: 10.1681/ASN.2015020152.
 91. Denburg MR. Skeletal manifestations of renal disease in childhood. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25(4): 292-300. doi: 10.1097/MNH.0000000000000233.
 92. Beaubrun AC, Kilpatrick RD, Freburger JK, Bradbury BD, Wang L, Brookhart MA. Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(9): 1461-1469. doi: 10.1681/ASN.2012090916.
 93. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115-1121.
 94. Kim SM, Long J, Montez-Rath M, Leonard M, Chertow GM: Hip fracture in patients with non-dialysis-requiring chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 1803-1809.
 95. Frisch NB, Wessell N, Jildeh TR, Greenstein A, Trent Guthrie S. Early-Stage Chronic Kidney Disease and Hip Fracture Mortality. *J Surg Orthop Adv.* 2018; 27(3): 226-230.
 96. Robertson L, Black C, Fluck N, Gordon S, Hollick R, Nguyen H, et al. Hip fracture incidence and mortality in chronic kidney disease: the GLOMMS-II record linkage cohort study. *BMJ Open* 2018; 8(4): e020312. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020312.
 97. Brunerova L, Lazanska R, Veresova J, Potockova J, Fialova A, Kasalicky P, Rychlik I. Predictors of fractures in a single-centre cohort of hemodialysis patients: two year follow-up study. *Int Urol Nephrol* 2018; 50(9): 1721-1728. doi: 10.1007/s11255-018-1958-y.
 98. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 223-233. doi: 10.1002/jbmr.2017.
 99. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58(5): 2200-2205.
 100. Stehman-Breen CO, Sherrard D, Walker A, Sadler R, Alem A, Lindberg J. Racial differences in bone mineral density and bone loss among end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(5): 941-946.
 101. Castillo RF, de la Rosa RJ. Relation between body mass index and bone mineral density among haemodialysis patients with chronic kidney disease. *J Ren Care* 2009; 35 (Suppl 1): 57-64. doi: 10.1111/j.1755-6686.2009.00039.x.
 102. Jørgensen HS, Winther S, Bøttcher M, Hauge EM, Rejnmark L, Svensson M, et al. Bone turnover markers are associated with bone density, but not with fracture in end stage kidney

-
- disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 284. doi: 10.1186/s12882-017-0692-5.
103. Bielez B, Patsch JM, Fischer L, Bojic M, Winnicki W, Weber M, et al. Cortical porosity not superior to conventional densitometry in identifying hemodialysis patients with fragility fracture. *PLoS One* 2017; 15(12): 2 e0171873. doi: 10.1371/journal.pone.0171873.
 104. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006; 70(7): 1358-1366.
 105. Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Marton A, Molnar MZ, et al. Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(2): 475-482. doi: 10.1007/s11255-010-9723-x.
 106. Dey V, Farrah TE, Traynor JP, Spalding EM, Robertson SE, Geddes CC. Symptomatic fracture risk in the renal replacement therapy population. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(7): 1211-1216. doi: 10.1093/ndt/gfw222.
 107. Wetmore JB, Liu J, Wirtz HS, Gilbertson DT, Cooper K, Nieman KM, et al. Geovariation in Fracture Risk among Patients Receiving Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(8): 1413-1421. doi: 10.2215/CJN.11651115.
 108. Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, Fukuma S, Akizawa T, Fukagawa M, et al. Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122691. doi: 10.1371/journal.pone.0122691.
 109. Auguste BL, Yuen D, Chan CT Conventional hemodialysis is associated with greater bone loss than nocturnal hemodialysis: a retrospective observational study of a convenience cohort. *Can J Kidney Health Dis* 2016; 3:27. doi: 10.1186/s40697-016-0118-5.
 110. Fishbane S, Hazzan AD, Jhaveri KD, Ma L, Lacson E Jr. Bone Parameters and Risk of Hip and Femur Fractures in Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(6): 1063-1072. doi: 10.2215/CJN.09280915.
 111. Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Hoshino J, Masakane I. Magnesium and Risk of Hip Fracture among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(3): 991-999. doi: 10.1681/ASN.2017080849.
 112. Aleksova J, Wong P, Mulley WR, Choy KW, McLachlan R, Ebeling PR, et al. Serum phosphorus levels and fracture following renal transplantation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 87(2): 141-148. doi: 10.1111/cen.13363.
 113. Campos-Obando N, Koek WNH, Hooker ER, van der Eerden BC, Pols HA, Hofman A, et al. Serum Phosphate Is Associated With Fracture Risk: The Rotterdam Study and MrOS. *J Bone Miner Res* 2017; 32(6): 1182-1193. doi: 10.1002/jbmr.3094.
 114. Atteritano M, Di Mauro E, Canale V, Bruzzese AM, Ricciardi CA, Cernaro V, et al. Higher serum sclerostin levels and insufficiency of vitamin D are strongly associated with vertebral fractures in hemodialysis patients: a case control study. *Osteoporos Int* 2017; 28(2): 577-584. doi: 10.1007/s00198-016-3770-9.
 115. Esenyel M, Ozen A, Esenyel CZ, Rezvani A, Sariyildiz MA, Ergin O. Hip structural changes and fracture risk in osteopenia and osteoporosis. *Eurasian J Med* 2011; 43(2): 73-78. doi: 10.5152/eajm.2011.17.
 116. Farrow L, Oldroyd A, Bukhari M. THU0391 Is there a Relationship between Hip Structural Analysis and Bone Mineral Density at the Hip and Spine? *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 72:A297.
 117. Kaptoge S, Beck TJ, Reeve J, Stone KL, Hillier TA, Cauley JA, et al Prediction of incident hip fracture risk by femur geometry variables measured by hip structural analysis in the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1892-1904. doi: 10.1359/jbmr.080802.
-

-
118. Bredbenner TL, Mason RL, Havill LM, Orwoll ES, Nicolella DP Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. Fracture risk predictions based on statistical shape and density modeling of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 2014; 29(9): 2090-2100. doi: 10.1002/jbmr.2241.
 119. World Health Organization, FRAX. 2011. <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp>. 9.8.2019.
 120. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19 (4): 385-397.
 121. Jamal SA, West SL, Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2014; 25(1): 71-76. doi: 10.1007/s00198-013-2524-1.
 122. Chang AJ, Ying Q, Chen XN, Wang WM, Chen N. Evaluation of three risk assessment tools in discriminating fracture status among Chinese patients undergoing hemodialysis. *Osteoporos Int* 2016; 27(12): 3599-3606.
 123. Przedlacki J, Buczyńska-Chyl J, Koźmiński P, Niemczyk E, Wojtaszek E, Gieglis E, et al; Mazovia Fracture Study Group. The utility of FRAX® in predicting bone fractures in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a two-year prospective multicenter cohort study. *Osteoporos Int* 2018; 29(5): 1105-1115. doi: 10.1007/s00198-018-4406-z.
 124. Hayashi T, Joki N, Tanaka Y, Iwasaki M, Kubo S, Asakawa T, et al. The FRAX® as a predictor of mortality in Japanese incident hemodialysis patients: an observational, follow-up study. *J Bone Miner Metab* 2015; 33(6): 674-683. doi: 10.1007/s00774-014-0631-5.
 125. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2019; 95 (2): 447-454.
 126. Naylor KL1, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014; 97(9): 940-945. doi: 10.1097/01.TP.0000438200.84154.1a.
 127. Clarke BL, Khosla S. Physiology of Bone Loss. *Radiologic clinics of North America*. 2010; 48(3): 483-495. doi:10.1016/j.rcl.2010.02.014.
 128. Avramovski P, Sikole A. The progression of bone mineral density loss in dialysis patients compared with the general population. *Korean J Intern Med* 2012; 27(4): 436-442. doi: 10.3904/kjim.2012.27.4.436.
 129. Brunerová L, Kasalický P, Verešová J, Lažanská R, Potočková J, Rychlík I. Two-year loss of bone mineral density and trabecular bone score in hemodialysis patients: a prospective, single centre study. Under review *Archives of Osteoporosis*.
 130. Schousboe JT, Vo TN, Langsetmo L, Taylor BC, Kats AM, Schwartz AV, et al.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Predictors of change of trabecular bone score (TBS) in older men: results from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Osteoporos Int* 2018; 29(1): 49-59. doi: 10.1007/s00198-017-4273-z.
 131. Sritara C, Thakkinstian A, Ongphiphadhanakul B, Amnuaywattakorn S, Utamakul C, Akrawichien T, et al. Age-Adjusted Dual X-ray Absorptiometry-Derived Trabecular Bone Score Curve for the Lumbar Spine in Thai Females and Males. *J Clin Densitom* 2016; 19(4):494-501. doi: 10.1016/j.jocd.2015.05.068.
 132. Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A, Hans D, Mehse N. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int* 2013; 24(11): 2837-2846. doi: 10.1007/s00198-013-2384-8.
 133. Damasiewicz MJ, Nickolas TL. Rethinking Bone Disease in Kidney Disease. *JBMR Plus*. 2018; 2(6): 309–322. doi: 10.1002/jbm4.10117.
 134. Arneson TJ, Li S, Liu J, Kilpatrick RD, Newsome BB, St Peter WL: Trends in hip fracture rates in US hemodialysis patients, 1993- 2010. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 747-754.
-

-
135. Nair SS, Mitani AA, Goldstein BA, Chertow GM, Lowenberg DW, Winkelmayr WC: Temporal trends in the incidence, treatment, and outcomes of hip fracture in older patients initiating dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1336-1342.
 136. Wilson LM, Rebholz CM, Jirru E, Liu MC, Zhang A, Gayleard J, et al. Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017; 166(9): 649-658. doi: 10.7326/M16-2752.
 137. Rosa J, Šenk F, Palička V and SMOS committee members. Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy (Diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Guidelines of Czech Society of Metabolic Bone Diseases). Společnost metabolických onemocnění skeletu (Society for metabolic bone diseases). 2015. Online: http://smos.cz/wp-content/uploads/2014/10/DP_2015.pdf - accessed 26.2.2018.
 138. Rosa J. Osteoporóza u mužů. Stanovisko SMOS ČLS JEP (Osteoporosis in men. Guidelines of Czech Society of Metabolic Bone Diseases). Společnost metabolických onemocnění skeletu (Society for metabolic bone diseases) 2016. Online: <http://smos.cz/wp-content/uploads/2014/10/Rosa.pdf> - accessed 26.2.2018.
 139. West SL, Jamal SA, Lok CE: Tests of neuromuscular function are associated with fractures in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2384-2388.
 140. Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP: Protein supplements increase serum insulin-like growth factor- I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 801-809.
 141. Brauer CA, Coca-Perrillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009; 302: 1573-1579.
 142. Hill Gallant KM, Spiegel DM. Calcium balance in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15 (3): 214–221. doi: 10.1007/s11914-017-0368-x.
 143. Moe SM. Rationale to reduce calcium intake in patients with CKD. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018; 27(4): 251–257. doi: 10.1097/MNH.0000000000000416.
 144. Yoshikawa M, Takase O, Tsujimura T, Sano E, Hayashi M, Takato T, et al. Long-term effects of low calcium dialysates on the serum calcium levels during maintenance hemodialysis treatments: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8(1): 5310. doi: 10.1038/s41598-018-23658-y.
 145. Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, Toz S, Ozkahya M, Yilmaz M, et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27(8): 2475–2486. doi: 10.1681/ASN.2015030268.
 146. Shroff R, Wan M, Nagler EV, Bakkaloglu S, Fischer DC, Bishop N, et al; European Society for Paediatric Nephrology Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders and Dialysis Working Groups. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2-5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(7): 1098-1113. doi: 10.1093/ndt/gfx065.
 147. Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2005; 68: 1840-1848.
 148. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 50-62.
 149. Durantón F, Rodríguez-Ortiz M, E, Duny Y, Rodríguez M, Daurès J, -P, Argilés A. Vitamin D Treatment and Mortality in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2013; 37: 239-248. doi: 10.1159/000346846.
-

-
150. Dusilová-Sulková S, Safránek R, Vávrová J, Horáček J, Pavlíková L, Palička V. Low-dose cholecalciferol supplementation and dual vitamin D therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2015; 47(1): 169-176.
 151. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*. 2017; 25; 9(4). pii: E328. doi: 10.3390/nu9040328.
 152. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease – mineral bone disease (CKD–MBD) *Bonekey Rep*. 2014 3: 498. doi: 10.1038/bonekey.2013.232.
 153. Negrea L. Active Vitamin D in Chronic Kidney Disease: Getting Right Back Where We Started from? *Kidney Dis (Basel)*. 2019; 5(2): 59-68. doi: 10.1159/000495138.
 154. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter Ret al.; Evaluation of Cinacalcet HTCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators: Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE trial. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1466-1475.
 155. Tsuruta Y, Okano K, Kikuchi K, Tsuruta Y, Akiba T, et al. Effects of cinacalcet on bone mineral density and bone markers in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 120-126.
 156. Lien YH, Silva AL, Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6): 1232-1237.
 157. Mitsopoulos E, Ginikopoulou E, Economidou D, Zanos S, Pateinakis P, Minasidis E, et al. Impact of long-term cinacalcet, ibandronate or teriparatide therapy on bone mineral density of hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol* 2012; 36(3): 238-244.
 158. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 87: 846-856.
 159. Nickolas T. The Effect of Etelcalcetide on Bone-tissue Properties and Calcification Propensity in End Stage Kidney Disease. NCT03960437. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03960437>.
 160. Wilson LM, Rebholz CM, Jirru E, Liu MC, Zhang A, Gayleard J, et al. Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017; 166(9): 649-658. doi: 10.7326/M16-2752.
 161. Bruyère O, Reginster JY. Monitoring of osteoporosis therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28(6): 835-841. doi: 10.1016/j.beem.2014.07.001.
 162. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(1): 57-68. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.039.
 163. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007; 22(4): 503-508.
 164. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Schmidt-Gayk H, Lenz T, Uppenkamp M. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. *J Nephrol* 2008; 21(4): 510-516.
 165. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Lenz T, Bals G, Ullmann M, et al. High bone-binding capacity of ibandronate in hemodialysis patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; 25(3): 123-131.
 166. Bergner R, Dill K, Boerner D, Uppenkamp M. Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on haemodialysis: a monocentre open study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(7): 1281-1285.
 167. Bergner R. Bisphosphonate therapy in renal osteodystrophy--a review. *J Nephrol* 2013; 26(3): 450-455. doi: 10.5301/jn.5000188.
-

-
168. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005; 20(12): 2105-2115.
 169. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, Nishizawa Y. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 66. doi: 10.1186/s12882-017-0478-9.
 170. Marques IDB, Araújo MJCLN, Gracioli FG, Dos Reis LM, Pereira RMR, Alvarenga JC, et al. A Randomized Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in the First Year after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(2): 355-365. doi: 10.1681/ASN.2018060656.
 171. Souhrn údajů o přípravku Acclasta 5 mg (kyselina zoledronová). SÚKL. Dostupné online - https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aclasta-epar-product-information_cs.pdf. 7.9.2019.
 172. Cummings SR, SanMartin J, McClungMR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al.; FREEDOM Trial: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765.
 173. Hiramatsu R, Ubara Y, Sawa N, Hoshino J, Hasegawa E, Kawada M, et al. Denosumab for low bone mass in hemodialysis patients: a noncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(1): 175-177. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.012.
 174. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1829-1835. doi: 10.1002/jbmr.403.
 175. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1471-1479.
 176. Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou KJ, Lee PT, Fang HC, et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2426-2432.
 177. Festuccia F, Jafari MT, Moioli A, Fofi C, Barberi S, Amendola S, et al. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic hemodialysed patients. *J Nephrol* 2017; 30: 271-279.
 178. Suzuki H, Kihara M, Mano S, Kobayashi T, Kanaguchi Y, Goda T, et al. Efficacy and Safety of Denosumab for the Treatment of Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Clin Exp Nephrol* 2017; 2: 30. DOI: 10.21767/2472-5056.100030.
 179. McCormick BB, Davis J, Burns KD. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(4): 626-628.2.
 180. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Am J Nephrol*. 2015; 41(2): 129-137. doi: 10.1159/000380960.
 181. Jalleh R, Basu G, Le Leu R, Jesudason S. Denosumab-Induced Severe Hypocalcaemia in Chronic Kidney Disease. *Case Rep Nephrol*. 2018; 2018:7384763. doi:10.1155/2018/7384763.
 182. Miyaoka D, Inaba M, Imanishi Y, Hayashi N, Ohara M, Nagata Y, et al. Denosumab Improves Glomerular Filtration Rate in Osteoporotic Patients With Normal Kidney Function by Lowering Serum Phosphorus. *J Bone Miner Res* 2019. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/jbmr.3821.
 183. Hsu TW, Hsu CN, Wang SW, Huang CC, Li LC. Comparison of the Effects of Denosumab and Alendronate on Cardiovascular and Renal Outcomes in Osteoporotic Patients. *J Clin Med* 2019; 8(7). pii: E932. doi: 10.3390/jcm8070932.
 184. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007;18: 59-68.
-

-
185. Nishikawa A, Yoshiki F, Taketsuna M, Kajimoto K, Enomoto H. Safety and effectiveness of daily teriparatide for osteoporosis in patients with severe stages of chronic kidney disease: post hoc analysis of a postmarketing observational study. *Clin Interv Aging*. 2016; 11: 1653–1659. doi:10.2147/CIA.S120175.
 186. Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M: Treatment of hemodialysis associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1-34): A pilot study. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33: 221-226.
 187. Giamalis P, Economidou D, Dimitriadis C, Memmos D, Papagianni A, Efstratiadis G. Treatment of adynamic bone disease in a haemodialysis patient with teriparatide. *Clin Kidney J* 2015; 8(2): 188-190.
 188. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Mise K, Hayami N, Suwabe T, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: A prospective study. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1441-1450.
 189. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE; MORE Investigators. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(7): 1430-1438. doi: 10.1681/ASN.2007050555.
 190. Nagatoya K, Nishimoto K, Shibahara N, Takahashi T, Kanehara H, Ueno N, et al.; Hokusetsu Renal Osteodystrophy Study Group. Effects of raloxifene on bone metabolism in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2014; 19(5): 939-946. doi: 10.1007/s10157-014-1065-z.
 191. Eriguchi R, Umakoshi J, Miura S, Sato Y. Raloxifene ameliorates progressive bone loss in postmenopausal dialysis patients with controlled parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2009; 72(6): 423-429.
 192. Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Matsushita K, Moriishi M, Kawanishi H, et al. Effects of raloxifene on bone mineral metabolism in postmenopausal Japanese women on hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2011; 15 Suppl 1: 62-66.
 193. Melamed ML, Blackwell T, Neugarten J, Arnsten JH, Ensrud KE, Ishani A, et al. Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, is renoprotective: a post-hoc analysis. *Kidney Int* 2011; 79(2): 241-249. doi: 10.1038/ki.2010.378.
 194. Lee WL, Cheng MH, Tarng DC, Yang WC, Lee FK, Wang PH. The benefits of estrogen or selective estrogen receptor modulator on kidney and its related disease-chronic kidney disease-mineral and bone disorder: osteoporosis. *J Chin Med Assoc* 2013; 76(7): 365-371. doi: 10.1016/j.jcma.2013.03.010.
 195. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC; International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004; 7(1): 1-6.
 196. Giusti A, Bianchi G. Male osteoporosis. *Reumatismo* 2014; 66(2): 136-143.
 197. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2019; 14(1): 85-102. doi: 10.1007/s11739-018-1874-2.
 198. Palička V, Dusilová-Sulková S, Holečková M, Šafránek R, Pavlíková L. Bone turnover markers and different dialysis procedures. *J Bone Miner Res* 2014; 28/S-1: S478.
 199. Bonani M, Rodriguez D, Fehr T, Mohebbi N, Brockmann J, Blum M, et al. Sclerostin blood levels before and after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2014; 9(4): 230-239.
 200. Ishimura E, Okuno S, Ichii M, Norimine K, Yamakawa T, Shoji S, et al. Relationship between serum sclerostin, bone metabolism markers, and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11): 4315-4320.
 201. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24(5): 503-510.
-

-
202. Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(8): 1773. doi:10.3390/ijerph15081773.
 203. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-dimensional (3D) microarchitecture correlations with 2D projection image gray-level variations assessed by trabecular bone score using high-resolution computed tomographic acquisitions: effects of resolution and noise. *J Clin Densitom* 2013; 16(3): 287-296.
 204. Ensrud KE. Epidemiology of fracture risk with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(10): 1236-1242. doi: 10.1093/gerona/glt092.
 205. Amin S, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, Melton LJ. Trends in Fracture Incidence: A Population-Based Study Over 20 Years. *J Bone Miner Res* 2014; 9(3): 581-589. doi:10.1002/jbmr.2072.
 206. Figurek A, Vlatkovic V, Vojvodic D, Gasic B, Grujicic M. The frequency of bone fractures among patients with chronic kidney disease not on dialysis: two-year follow-up. *Rom J Intern Med* 2017; 55(4): 222-228. doi: 10.1515/rjim-2017-0021.
 207. Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(11): 2325-2331.
 208. Dusso AS. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney International Supplements* 2011; 1(4): 136-141. doi:10.1038/kisup.2011.30.
 209. Massart A, Debelle FD, Racapé J, Gervy C, Husson C, Dhaene M, et al. Biochemical parameters after cholecalciferol repletion in hemodialysis: results From the VitaDial randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(5): 696-705.
 210. Vanderschueren D, Pye SR, O'Neill TW, Lee DM, Jans I, Billen J, et al. EMAS Study Group Active vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D) and bone health in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3):995-1005. doi: 10.1210/jc.2012-2772.
 211. Boonpheng B, Thongprayoon C, Mao MA, Wijarnpreecha K, Bathini T, Kaewput W, et al. Risk of hip fracture in patients on hemodialysis versus peritoneal dialysis: A meta-analysis of observational studies. *J Evid Based Med* 2019; 12(2): 98-104. doi: 10.1111/jebm.12341.
 212. Pelletier S, Vilayphiou N, Boutroy S, Bacchetta J, Sornay-Rendu E, Szulc P, et al. Bone microarchitecture is more severely affected in patients on hemodialysis than in those receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2012; 82(5): 581-588.
 213. Nybo M, Jespersen B, Aarup M, Ejersted C, Hermann AP, Brixen K. Determinants of bone mineral density in patients on haemodialysis or peritoneal dialysis- a cross-sectional, longitudinal study. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23(3): 342-350.

4. SEZNAM ZKRATEK

25-OHD	25 hydroxyvitamín D
bALP	kostní specifická alkalická fosfatáza, marker osteoformace
BMI	body mass index
BMD	denzita kostního minerálu
CKD	chronické onemocnění ledvin, G1 - 5 (stupně 1 - 5)
CKD-MBD	minerálová a kostní porucha spojená s CKD
CSA	cross sectional area – plocha příčného řezu, strukturální parametr, parametr z HSA
CSMI	cross sectional moment of inertia – průřezový moment setrvačnosti, parametr z HSA
CT	počítačová tomografie
CTX	cross laps, marker osteoresorpce
DXA	denzitometrie
ESRD	terminální selhání ledvin
FGF-23	fibroblastový růstový faktor-23
FIT	Fracture Intervention Trial, registrační studie alendronátu
FN	krček femuru
FRAX	kalkulátor rizika fraktur
FREEDOM	Fracture REduction Evaluation of Denosumab, registrační studie denosumabu
GFR	glomerulární filtrace, eGFR – odhadnutá GFR
HSA	hip structure analysis, strukturální analýza proximálního femuru
IU	mezinárodní jednotka
KDIGO	Kidney Disease – Improving Global Outcomes
Kt/V	parametr účinnosti dialýzy
l	litr
LP	bederní páteř
µg	mikrogram
mg	miligram
ml	mililitr
MORE	Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation, registrační studie raloxifenu
NHANES	National Health and Examination Survey
NKF	National Kidney Foundation
NS	bez statistické významnosti
P	statistická významnost (α -chyba)
PF	proximální femur
p.o.	perorálně
P1NP	N-terminální propeptid kolagenu 1, marker osteoformace
PDL	pravidelná dialyzační léčba
PTH	parathormon
Qb	krevní průtok (dialyzační parametr)
QCT	kvantitativní CT
s.c.	subkutánně
S-Ca	sérová hladina kalcia
SD	směrodatná odchylka
S-P	sérová hladina fosforu
SERM	selektivní modulatory estrogenových receptorů
SPC	souhrn údajů o přípravku, summary of product characteristics
T-skóre	denzitometrický parametr, směrodatný odchylka BMD konkrétního pacienta od normy stanovené na mladé zdravé populaci
TBS	trabekulární kostní skóre
TMV	kostní histomorfometrická klasifikace turnover-mineralization-volume
WMA	Světová lékařská asociace
Z-skóre	denzitometrický parametr, směrodatná odchylka BMD konkrétního pacienta od jeho věkové a pohlavní normy

5. PŘÍLOHY

5.1. Jednotlivé publikace k tématu

1. **Brunerová L, Ronová P, Verešová J, Beranová P, Rychlík I.: Osteoporóza u dialyzovaných pacientů – výsledky pilotní průřezové studie. Aktuality v nefrologii; 2014; 20(4): 154-159.**

Pilotní práce projektu zaměřeného na zjištění prevalence osteoporózy u pacientů s konečným selháním ledvin naznačila, že osteoporóza dle denzitometrických kritérií je přítomna přibližně u třetiny vyšetřovaného souboru hemodialyzovaných pacientů z jednoho dialyzačního střediska.

2. **Brunerová L. Osteoporóza u pacientů s pokročilou renální insuficiencí – jak ji diagnostikovat a léčit? Osteol bull. 2016; 4(21): 119-123.**

Přehledovaný článek publikovaný v časopise České společnosti pro metabolická onemocnění skeletu v roce 2016 se jako jeden z prvních v české i světové literatuře věnoval spojení osteoporózy a chronického onemocnění ledvin. V článku jsou shrnuty možnosti diagnostiky a léčby osteoporózy u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin a je naznačena nutná změna pohledu na problematiku kostního postižení u této skupiny pacientů.

3. **Brunerová L, Ronová P, Verešová J, Beranová P, Potočková J, Kasalický P, Rychlík I. Osteoporosis and Impaired Trabecular Bone Score in Hemodialysis Patients. Kidney Blood Press Res. 2016; 41(3): 345-354. doi: 10.1159/000443439.**

Originální práce sledovala výskyt osteoporózy, diagnostikované na základě denzitometrických kritérií, u pacientů s konečným selháním ledvin léčených hemodiafiltrací. Studie prokázala výskyt osteoporózy u třetiny souboru a současně popsala významně porušenou kostní mikroarchitektoniku, hodnocenou denzitometrickým parametrem trabekulárního kostního skóre, v této populaci.

4. **Brunerová L, Kasalický P, Verešová J, Lažanská R, Potočková J, Rychlík I. Two-year loss of bone mineral density and trabecular bone score in hemodialysis patients: a prospective, single centre study. Under review in Archives of Osteoporosis.**

Originální práce se zabývala poklesem denzity kostního mineralu (BMD) a trabekulárního kostního skóre (TBS) a jeho prediktory v průběhu dvouletého sledování kohorty pacientů s konečným selháním ledvin léčených hemodiafiltrací. Pokles obou sledovaných parametrů v čase byl významný. Pokles BMD byl predikován pouze věkem a hladinou kalcia (a na hranici statistické významnosti délkou dialyzační léčby); prediktory poklesu TBS identifikovány nebyly.

-
5. Brunerova L, Palicka V, Sulkova SD. **Commentary on management of osteoporosis in advanced CKD: common view of a nephrologist and a bone specialist. Endocr Pract 2019; 25(2): 193-196. doi: 10.4158/EP-2018-0311.**

Práce shrnuje postupy v diagnostice a léčbě osteoporózy u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin, založené na úzké spolupráci nefrologa a edukovaného osteologa. Slouží jako jeden ze zdrojů pro vypracování národních doporučení diagnostiky a léčby osteoporózy u této skupiny pacientů.

6. Brunerova L, Lazanska R, Veresova J, Potockova J, Fialova A, Kasalicky P, Rychlik I. **Predictors of fractures in a single-centre cohort of hemodialysis patients: two year follow-up study. Int Urol Nephrol. 2018 Sep;50(9):1721-1728. doi: 10.1007/s11255-018-1958-y**

Originální práce sledovala výskyt fraktur v kohortě hemodialyzovaných pacientů v průběhu dvou let a zabývala se identifikací prediktorů rizika fraktur. Výskyt zlomenin ve studovaném souboru byl vysoký (téměř 12 %), v multivariantní analýze však jako nezávislý prediktor figuroval pouze body mass index. Studie, pravděpodobně z důvodu malého počtu účastníků, tak nepotvrdila (v současné době prokázanou) roli denzity kostního minerálu (BMD) ani trabekulárního kostního skóre (TBS) v predikci fraktur.

5.2. Informovaný souhlas ke studii

Informovaný souhlas k projektu OPaD (Osteopatie /= kostní nemoc/ u dialyzovaných pacientů)

Vážená paní, vážený pane,

postížení kostí je velmi častou komplikací u pacientů léčených hemodialýzou či peritoneální dialýzou. Na tzv. kostní nemoci se u pacientů se selháním ledvin podílí porušená látková výměna vápníku a fosforu, zvýšená produkce parathormonu, nedostatek vitamínu D a další vlivy. Přítomny však mohou být i jiné kostní poruchy, jako například osteoporóza (= „řidnutí kostí“).

Cílem našeho projektu je zkvalitnění péče o dialyzované pacienty v oblasti kostní nemoci a proto účast na tomto projektu nabízíme všem pacientům našeho dialyzačního střediska.

V rámci projektu Vám bude jednorázově v rámci Vašich rutinních měsíčních odběrů na dialýze odebráno cca 10 ml krve na speciální kostní markery. Dále provedeme dvě pomocná vyšetření – kostní denzitometrii a boční rentgenový snímek páteře a srdečnice (aorty). Denzitometrie je neinvazivní zobrazovací rentgenové vyšetření s minimální radiační zátěží, odpovídající zhruba 1/10 záření při standardním rentgenovém snímku plic (denzitometricky se bez omezení vyšetřují i děti a osoby v reprodukčním věku), prováděné ve zdravotnickém zařízení Mediscan, Praha 4, které trvá cca 15 minut. Pomocí denzitometrie určíme minerálovou kostní hustotu a míru odvápnění kostry. Boční rentgenový snímek páteře a srdečnice (aorty) bude proveden ve FNKV a slouží jednak ke zhodnocení změn na páteři (např. výskyt zlomenin obratlů) a určení míry ukládání vápníku v cévní stěně, které představuje významný rizikový faktor srdečně-cévních onemocnění. Dále bude z Vaší dokumentace zjišťována současná léčba ovlivňující kostní metabolismus a budete dotázáni na výskyt zlomenin.

V případě zjištěné kostní poruchy Vám bude nabídnuto další podrobné vyšetření specialistou na kostní metabolismus, popřípadě ve vzácných situacích nejasného kostního nálezu Vám mohou být navržena další doplňující vyšetření (například scintigrafie kostí či kostní biopsie), která však již nejsou součástí tohoto projektu.

Sledování, v jehož průběhu budou zaznamenávány případné zlomeniny, bude probíhat dva roky, a na závěr Vám bude opět provedeno denzitometrické vyšetření. Samozřejmě v průběhu sledování Vám bude poskytována standardní dialyzační péče.

Výsledky projektu Vám přinesou informace o stavu a kvalitě Vašeho kostního aparátu, zhodnocení rizika zlomeniny a podle typu kostní poruchy bude případně možné i zahájit speciální léčbu (nad rámec běžné léčby poskytované v rámci péče v dialyzačním středisku), která je spojena se zvýšením kvality a hustoty kostní tkáně a snížením rizika zlomenin.

Vaše účast na projektu je zcela dobrovolná, z projektu můžete v kterékoli fázi vystoupit, aniž by toto Vaše rozhodnutí mělo negativní vliv na další zdravotní péči. Záznamy údajů, podle kterých by bylo možné Vás identifikovat, budou uchovány jako důvěrné a data budou

dále zpracována anonymně. Kromě vyšetřujícího lékaře mají k Vaší dokumentaci v míře povolené právními předpisy přístup pověřené osoby (monitor studie, auditor, etická komise, státní orgány) a to za účelem ověření průběhu projektu anebo údajů, aniž by došlo k porušení důvěrnosti informací.

Účast na tomto projektu pro Vás představuje prakticky nulové riziko poškození zdraví, neboť všechny vyšetření jsou neinvazivní a radiační zátěž je minimální.

Potvrzuji, že jsem byl/a jsem podrobně poučen/a o průběhu projektu, poučení jsem porozuměl/a a bylo mi umožněno klást doplňující otázky.

Souhlasím s účastí v projektu.

Jméno a příjmení

Podpis

Jméno a příjmení lékaře

Podpis lékaře

V Praze, dne

5.3. Cena ČNS za nejlepší publikaci

Cena za nejlepší publikaci v oboru nefrologie za rok 2016 udělená Českou nefrologickou společností za publikaci Brunerová L, Ronová P, Verešová J, Beranová P, Potočková J, Kasalický P, Rychlík I. Osteoporosis and Impaired Trabecular Bone Score in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41(3): 345-354. doi: 10.1159/000443439.

Výbor České nefrologické společnosti
uděluje cenu za nejlepší publikaci
v oboru nefrologie za rok 2016

MUDr. Ludmile Brunerové, Ph.D.
a spol.

za publikaci

Brunerová L, Ronová P, Verešová J,
Beranová J, Potočková J, Kasalický P, Rychlík I.
Osteoporosis and Impaired Trabecular Bone Score
in Hemodialysis Patients. Osteoporosis and Impaired
Trabecular Bone Score in Hemodialysis Patients.
Kidney Blood Press Res 2016;41(3):345-54.

MUDr. Martin Havrda

vědecký sekretář ČSN 2017-2018

V Praze 4.6.2018



Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA

předseda ČNS 2017-2018