

Otázky oponentů: Obhajoba disertační práce v rámci PGS MUDr. Kamil Žamboch

2. března 2016

Prof. Horák:

V jiných pracích hodnotících minerálovou kostní chorobu u dialyzovaných byly popisovány výrazně horší nálezy kostní denzity v oblasti proximálního femuru oproti bederní páteři. Byla hodnocena také denzita v této lokalitě, a jaké byly případně výsledky měření denzity krčku femuru v tomto souboru? Pokusil se autor při hodnocení kostní denzity bederní páteře zohlednit větší prevalenci spondylartrózy, větší senzitivitu kompaktní kosti k efektu parathormonu a vliv paravertebrálních kalcifikací či chondrokalcinózy u této specifické skupiny nemocných?

- U populace s CKD je hodnocení DEXA vyšetření složitější, pokles může být totiž ovlivněn nejen typem MBD-CKD tedy „renální osteopatie“ v užším slova smyslu, ale i faktory vedoucími ke vzniku OP v obecné populaci (Cunningham J. Clin J Am Soc Nephrol 2011). Vztah mezi DEXA a kostními změnami CKD není jednoznačně definován a u pacientů CKD 4-5D není doporučeno hodnocení rizika fraktury dle DEXA vyšetření (Salutsky I.B. Oxford University Press 2010). Z literatury víme o riziku fraktury u dialyzovaných 3-4x vyšším než v běžné populaci (Avramovski P. Korean J Intern Med 2012), nicméně o nejistotě mezi nízkou kostní denzitou a rizikem fraktur. Denzitometrie byla hodnocena v našem souboru standardně a byla provedena i v oblasti femuru- dle Z skóre výsledky měření u 16 pac. v oblasti femuru prokázali osteoporózu - nicméně histomorfometricky žádný pacient osteoporózu neměl- při délce trvání CHRI a následného selhání ledvin došlo k přestavbě kostní tkáně v rámci MBD-CKD. Prevalence spondylartrózy v populaci kolem 60 let věku je vysoká, dle literatury 60-90% a jistě i u našeho souboru ovlivňovala výslednou hodnotu denzitometrického měření. Histomorfometrie byla provedena z kostní kompakty- i s ohledem na možnost dalšího zpracování, vliv iPTH a jeho větší senzitivita ke kompaktní části by měl být tedy zohledněn. Stran paravertebrálních kalcifikací je hodnocení obtížnější, u 5 pacientů byla kalcifikace na bočním snímku Ao, při zpětné kontrole měli i kalcifikace paravertebrálně, u ostatních toto zhodnotit nelze.

Bývá popisován vztah mezi koncentrací PTH a zvýšeným rizikem úmrtí. Jaká jsou mortalitní data ve sledované skupině nemocných? Potvrzují tento vztah?

- Vztah mezi iPTH a mortalitou pacientů je prokázán v řadě studií (např. Reichel H. Nephrol Dial Transplant 2003), nicméně se nedá zohlednit pouze na hladinu iPTH ale i na ostatní markery „cévní“ složky MBD-CKD (aktivní forma cévních kalcifikací). KDIGO doporučení uvádí cílové hodnoty v 2-9 násobku referenčního rozmezí laboratoře s poukazem na dynamickou hodnotu. Zvýšené hladiny iPTH mohou být nalezeny u všech forem RO vč. nízkooobratových (Walsh SB. Am J Kidney Dis 2009). Hladiny iPTH nad 400-600 ng/l jsou dle observačních studií asociovány se zvýšenou mortalitou (Tentori F. Am J Kidney Dis 2008). Mortalitní data ve sledované skupině jsou také vysoká- z 26 pacientů- 21 zemřelo, Vstupně byli pacienti průměrného věku 74 let, průměrná délka dialyzační léčby byla 38 měsíců. Data ve skupině potvrzují vysokou mortalitu: 1. U diabetiků (16- všichni diabetici) 2. Zkrácenou dialyzační léčbu u pacientů s ABD (průměrně 19 měsíců) 3. U pacientů s velmi nízkými a naopak vysokými hodnotami iPTH (39, 79, 88, 468, 589, 651 ng/l). Je nutné podotknout, že léčebná

strategie se nemůže opírat o jednotlivou laboratorní výchylku, ale zejména o dlouhodobá opakovaná měření- zavedené pravidelné kontroly na HDS.

Prof. Opatrná

autor prokázal vztah mezi hladinou 1,25-hydroxyvitaminu D a s-osteoprotegerinu. Je možné, že tento vztah byl ovlivněn medikací – suplementací vitaminem D, jeho deriváty nebo paricalcitem?

- Dle literatury vyšší hladina 25-HOvit D je spojena u pacientů s CHRS se signifikantně lepším přežitím (Jean G. J Ren Nutr 2008), jestli ale suplementace zlepší přežívání je však zatím nejasné (Pilz S. Am J Kidney Dis 2011). Vztah mezi 1.25-HOvit D a OPG- v našem souboru $p=0.012$ ukazuje graf. Všichni pacienti užívali nekalciové vazače fosfátů, 12 mělo substituci rocaltremem p.o. v dávkách 0.25-0.5/den, 8 pacientů mělo i.v. paricalcitol (p.o. žádný pac.). Odběry byly prováděny po dobu téměř 4 let bez ohledu na roční období. Substituce vit. D tento vztah ovlivňuje, u 6 pacientů bez substituce byly hodnoty vit. D velmi nízké – např. 7,5, 9,7, 10,9, pg/ml a byli to pacienti s ABD. U OPG jsou jeho zvýšené koncentrace při chronické renální insuficienci dávány do souvislosti s adynamickou kostní chorobou (Felsenfeld AJ. Ox Univ Press 2010). To se potvrdilo i u našich pacientů, kteří s ABD měli zvýšené hodnoty (konkrétně 25,6, 19,8, 18,7, 12,6 pg/ml, při mediánu 14,5) než pacienti se smíšenou či vysokoobratovou formou.

Prof. Ryšavá

Došlo u pacientů Vašeho souboru v návaznosti na dosažené a získané výsledky histomorfometrických vyšetření ke změně pracovní diagnózy vyšetřovaných pacientů a pokud ano, tak jak se to projevilo v případné úpravě léčby?

- Histomorfometricky jsme ABD u všech „vstupních pracovních diagnóz“ potvrdili, nově prokázali dalších 6 pacientů, u 2 pacientů vedených jako vysokoobratová forma překategorizovali na smíšenou variantu, prokázali dalších 6 vysokobratových forem, ostatní byly smíšené. Při úpravě medikace jsme vycházeli z platných KDIGO doporučení. Při histomorfometrické diagnóze ABD jsme vysadili subst. vit. D (u 3 pac. jsme ale museli během HD léčby podávat Ca gluk i.v.- pro symptomatickou hraniční hypokalcémii). Další medikaci měli pacienti nastavenou vstupně – dialyzační roztok s Ca-1,25mmol/litr, nekalciové vazače fosfátů (sevelamer). U smíšených forem jsme medikaci neměnili, u vysokoobratových se aktuální medikace měnila v návaznosti na „měsíční“ kontroly- dynamika laboratorních parametrů.

S ohledem na výrazně zvýšené hodnoty s-prokolagenu 1 u vyšetřovaného souboru, kdy u všech pacientů byly hodnoty zvýšeny proti průměrnému rozmezí (16,3 – 73,9 $\mu\text{g/l}$) mnohonásobně (min. 152 – max. 989 $\mu\text{g/l}$, tab. 12), jakou hodnotu byste považoval za pravděpodobně svědčící („cut-off“ hodnotu) pro vysokoobratovou formu MBD-CKD?

- Prokolagen 1 vykazuje minimální cirkadiální rytmus, nemá na něj vliv roční období a je citlivým indikátorem při „rychlém“ kostním metabolismu (Sit D. Adv Ther 2007). Biochemické markery charakterizující kostní změny jsou doporučovány měřit i KDIGO skupinou expertů- síla důkazů 2C (Kidney Int Suppl 2009). Normální hodnoty prokolagenu 1 jsou 16,3-73,9 $\mu\text{g/l}$, v našem souboru byly u všech pacientů zvýšeny 10-61 x, medián -158, průměr -246. U

pacientů s ABD byly hodnoty zvýšeny 10-14x, u smíšených forem zvýšené 20x, u vysokoobratových forem dosahovali námi maximálních měření- nejvyšší hodnota byla 989 ug/l. Jestli bychom posuzovali pouze tento kostní marker v našem souboru s vysokoobratovými formami, byla by „cut- off“ hodnota mezi 563-989 ug/l, tedy 35-61x vyšší než normální mez, zahrnutou musíme ale i jednotlivé podtypy vysokoobratových forem a sekundární vlivy- např. zbytkovou diurézu, medikaci, věk, pohlaví. Výrazně zvýšené hodnoty u dialyzovaných pacientů v řádu desítek tedy naznačují trend vysokoobratové formy kostní nemoci.

Diskuze během obhajoby disertační práce.

Prof. Ščudla - Hodnotili jste index RANKL/OPG?

Spřažený vztah mezi základními kostními buňkami, může být pozměněn vlivem velkého množství faktorů. Významnou roli při CHRI představuje OPG, jako přirozený decoy receptorů pro RANKL brání aktivaci osteoklastů. Jeho zvýšené koncentrace při chronické renální insuficienci bývají dávány do souvislosti s adynamickou kostní chorobou. Zrání a funkce osteoklastů jsou tedy určovány poměrem mezi OPG/RANKL. Tento index jsme v práci ale nehodnotili.

Prof. Horák - Je k dispozici měření FGF-23? Je možné ho doměřit v souboru pacientů?

FGF-23 je cirkulující peptid produkovaný převážně osteocyty a osteoblasty. Jeho funkcí je kontrola fosfatémie s udržení hladin ve fyziologickém rozmezí. T.č. je již stanovení hladin FGF -23 celkem běžné v ČR, v době sběru dat se jednalo o novější marker kostních změn při CHRI a jeho měření bylo obtížně k dispozici. Ano, u některých pacientů lze tento znak doměřit.

Prof. Adam - V obrázku č. 2 (referát) jsou odlehle hodnoty dat, je možné je odstranit?

Ano

doc. Karásek - Jak často je v běžné praxi indikována histomorfometrie?

Indikována je dle doporučení KDIGO, ERA-EDTA- zejména u rizikových pacientů s ohledem na změnu léčebné strategie, obecně ne příliš často. V běžné klinické praxi se před zahájením terapie MBD-CKD vždy nejprve posoudí klinické obtíže pacienta, pečlivě se zhodnotí základní laboratorní parametry kostního metabolismu a jejich časový vývoj. Poté se v indikovaných případech provede bioptické vyšetření ke stanovení jednotlivých subtypů kostní histomorfometrie.

Prof. Ehrmann - Kdy se po transplantaci ledviny event. upraví kostní změny?

K dispozici je celá řada studií stran vývoje kostních změn po TxL. Situaci ještě komplikují sekundární vlivy- např. užívání kortikoidů, imunosuprese, stupeň CHRI při funkci štěpu. Obecně do jednoho roku při dobré funkci štěpu může dojít ke změně kostní choroby, definitivní diagnóza by byla opět bioptická.