ФРАКТУРЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Росен Стайков

Катедра по ортопедия и травматология, Медицински университет – Варна

FRACTURE RISK IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Rosen Staykov

*Department of Orthopedics and Traumatology, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Фрактурите на костите са чести усложнения при болните с хронично бъбречно заболяване. В настоящия кратък обзор се представят най-новите данни в достъпната чужда литература за значителния риск за тези фрактури. Обсъжда се важната роля на модерните биохимични изследвания и образната диагностика при нарушенията на костния и минерален метаболизъм, които допринасят за идентифициране на степента на риска за костни фрактури при хроничното бъбречно заболяване. Появата на тези сериозни усложнения в резултат на проведената хемодиализа заслужава специално внимание. Постигнат е напредък и по отношение на ефективността на медикаментозното лечение на костните промени с цел намаляване на фрактурния риск при болните с хронично бъбречно заболяване.

Ключови думи: хронично бъбречно заболяване, риск за костни фрактури, диагноза, лечение

ABSTRACT

Bone fractures are common complications in chronic kidney disease patients. In the present concise survey, the newest data about the considerable risk for these fractures available in the foreign literature are presented. The important role of modern biochemical examination and image diagnosis in bone and mineral metabolism disorders, which contribute to the identification of the degree of the risk for bone fractures in chronic kidney disease, is discussed. The occurrence of these serious complications as a result of the hemodialysis carried out deserves a special attention. An advance in terms of the effectiveness of the drug treatment of the osseous alterations with the purpose of fracture risk reduction in chronic kidney disease patients has been achieved.

Keywords: chronic kidney disease, bone fracture risk, diagnosis, management

ВЪВЕДЕНИЕ

При болните с хронично бъбречно заболяване във всяка възраст съществува повишен риск за фрактура на костите поради тяхната чупливост (19).

Клиничните рискови фактори за фрактури на костите, които не са непосредствено свързани с нарушението на костния и минерален метаболизъм при болните с хронично бъбречно заболяване, също трябва да се оценяват заедно с това нарушение за постигане на оптимална оценка на риска за тези фрактури (10). Алгоритъмът FRAX интегрира тези рискови фактори с нарушението на костния и минерален метаболизъм и осигурява десетгодишна вероятност за поява на фрактура на бедрената кост. Факторите, които са най-чести при болните с хронично бъбречно заболяване, са следните: вторичният хиперпаратиреоидизъм, фактори, свързани с хемодиализата и уремията, метаболитната ацидоза, недохранването, периферната невропатия, мускулната слабост, липсата на равновесие, повишеният риск за саркопения и падания, невропознателната дисфункция, захарният диабет, сърдечно-съдовото заболяване и съдовите калцификати (10).

При изследването на 153 болни с бъбречна трансплантация на средна възраст от $46,5 \pm 11,9$ г. се установява честота на фрактура на прешлените от 43,4% (22). Съгласно резултатите от мултивариационния анализ единствено приложението на кортикостероидни препарати е свързано с риск за тази фрактура (отношение на шансовете от 0,121; между 0,015 и 0,988 при доверителен интервал от 95%; $p=0,049$). Съгласно алгоритъм FRAX при 1,9% от болните е налице значителна вероятност за големи остеопоротични фрактури (с риск $\geq 20\%$), а при 23,5% – за значителна вероятност за фрактура на бедрената кост (с риск $\geq 3\%$).

През периода между 2011 г. и 2014 г. в Тайван са изследвани общо 5649 болни с хронично бъбречно заболяване, които не са на хемодиализа, и са проследени до 2018 г. (21). Фрактура на бедрената кост се установява при 229 болни (при 4,1%) в стадии от 1 до 4 и при 290 болни (при 5,1% от случаите) в стадий 5 на бъбречното заболяване. Рискът за тази фрактура е по-висок сред болните в първата група. Стан-

дартизираното относно на възрастта, пола, придружаващата заболяемост и анамнезата за фрактури отношение на риска при регресионния анализ по Cox е 1,53 (между 1,08 и 1,54 при доверителен интервал от 95%). Женският пол, възрастта, анамнезата за фрактури и индексът за придружаващата заболяемост на Charlson-Deyo са независимо свързани с повишения риск за фрактури на бедрената кост.

Биохимични показатели, свързани с фрактурния риск

Резултатите от мултивариационния анализ при болни с хронично бъбречно заболяване на хемодиализа показват връзка между нечернодробната алкална фосфатаза и повишеният риск за фрактура на костите (стандартизирано отношение на риска от 1,06; между 1,01 и 1,11 при доверителен интервал от 95%) (1). Налице е значима асоциация между най-високият тертил на р-кресил фосфата и появата на фрактура (стандартизирано отношение на риска от 2,87; между 1,02 и 8,09 при доверителен интервал от 95%). По отношение на костните инциденти се касае за статистически значимо взаимодействие между нечернодробната алкална фосфатаза и р-кресил фосфата ($p<0,05$). Високите нива на циркулиращите нечернодробна алкална фосфатаза и р-кресил фосфат са свързани по усложнен начин с фрактурите на костите.

При проследяването на болни с хронично бъбречно заболяване в продължение на средно 36 месеца се установява, че при тези с ниски концентрации на магнезий и с ниска костна минерална плътност рискът за фрактура на костите е с 9,21 по-висок, отколкото при по-високи концентрации на магнезий и висока костна минерална плътност (между 2,35 и 47,00 при доверителен интервал от 95%; $p=0,0010$) (12). Добавянето на концентрациите на магнезий и костната минерална плътност на поясните прешлени към установените рискови фактори подобрява статистически достоверно прогнозирането на костните фрактури (C-индекс от 0,784 до 0,830; $p=0,041$).

В рамките на кохортно проучване върху общо 762 деца на възраст между 1,5 г. и 18 г. в стадий 1 до 4 на хроничното бъбречно заболяване се установяват редица расови и етни-

чески различия по отношение на честотата на костните фрактури (14). При децата от черната раса се откриват с 23% по-високи концентрации на паратиреоидния хормон ($p=0,03$) и с 33,1% по-ниски нива на 25-хидроксивитамин D ($p<0,0001$), отколкото при децата от бялата раса. При децата с произход от Латинска Америка се доказват с 15,9% по-ниски концентрации на С-терминалния фибробластен растежен фактор ($p=0,03$) и с 13,3% по-ниски нива на 25-хидроксивитамин D ($p=0,005$), отколкото при децата от бялата раса. Децата от черната раса и с произход от Латинска Америка са съответно с 74% ($p=0,001$) и с 66% ($p<0,0001$) по-малко отношение на шансовете за поява на фрактура на костите в сравнение с децата от бялата раса.

През периода между 2006 г. и 2011 г. в гр. Стокхолм, Швеция, са идентифицирани общо 2556 възрастни болни на средна възраст от 66 ± 15 г. с хронично бъбречно заболяване в стадий от 1 до 5 (24). Резултатите от мултивариационния анализ показват, че придружаващият вторичен хиперпаратиреоидизъм (при 784 болни, предимно в стадий 4 и 5) е свързан с относителен риск за костни фрактури, който е с 1,3 пъти (отношение на риска от 1,8; между 1,5 и 2,2 пъти при доверителен интервал от 95%) по-висок, отколкото при останалите болни.

G. Hampson и съавт. (2021) систематизират публикациите върху методите за оценка на риска от фрактури на костите при болните с хронично бъбречно заболяване, особено в стадий 4 и 5. Биохимичните нарушения при хроничните бъбречни заболявания с минерални и костни нарушения, реналното костно заболяване и рисковите фактори, свързани със зависимите от възрастта загуба на кост и остеоопороза, оказват кумулативен ефект върху риска за фрактури и смъртността при болните.

В хода на кохортното проучване Tromsø в Норвегия през периода между 1994 г. и 1995 г. в продължение на средно 14,6 г. са проследени общо 3016 жени и 2836 мъже с хронично бъбречно заболяване на възраст между 50 г. и 84 г. (15). При жените са диагностицирани 232 фрактури на бедрената кост, 135 – на проксималната част на раменната кост и 394 – на костите на китката, а при мъжете – съответно 118 – на бедрената кост, 35 – на проксималната част на раменната кост и 65 – на кости-

те на китката. Рискът за фрактура на бедрената кост и на проксималната част на раменната кост при жените е по-голям при по-ниски стойности на гломерулната филтрация, изчислена въз основа както на серумния цистатин С, така и на серумния цистатин С и креатинин, докато при мъжете липсва връзка между тези показатели и риска за костни фрактури.

При прогресирането на хроничното бъбречно заболяване се повишава рискът от костни фрактури, свързан с различни фактори – напреднала възраст, аменорея, употреба на кортикостероидни препарати, недоимък на витамин D, повишени концентрации на паратиреоидния хормон, недोхранване и хронично възпаление (7). Както високите, така и ниските серумни концентрации на фосфора корелират с този риск.

Настоящите указания на KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) препоръчват оценката на костната минерална плътност при болните с хронично бъбречно заболяване с цел прецизиране на лечението и анализ на риска от костни фрактури (17). Използват се както редица циркулиращи биомаркери за минералния метаболизъм, така и съвременни образни диагностични методи.

Образна диагностика за оценка на фрактурния риск

Костните фрактури са често усложнение при болните с хронично бъбречно заболяване в напреднал стадий и на поддържаща хемодиализа и с помощта на двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия може лесно да се идентифицират тези от тях, които са с най-висок риск за фрактура (6).

При крос-секционното наблюдателно изследване на 109 болни с хронично бъбречно заболяване посредством двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия през периода между 1.I.2017 г. и 31.XII.2018 г. в два хемодиализни центъра в Канада, при 37,6% от които е налице фрактура на прешлените, резултатите от мултивариационния регресионен анализ показват по-високо отношение на шансовете от 1,48 (между 1,20 и 1,68 при доверителен интервал от 95%) за асоциацията между всяко намалено стандартно отклонение при оценката T на бедрената кост относно риска за фрактура (13).

Хемодиализа и риск за костни фрактури

При 196 болни със захарен диабет и хронична бъбречна недостатъчност, подложени на хемодиализа в Тайван през периода между 1998 г. и 2013 г. и проследени в продължение на средно 5,56 г., се установява по-висок риск за обща инфекция, повторна хоспитализация и смърт след фиксационна хирургия поради проксимална фрактура на раменната кост, отколкото при други 2152 болни със захарен диабет и хронична бъбречна недостатъчност, които не са на хемодиализа, и 8502 болни само със захарен диабет (2).

При ретроспективното кохортно проучване в Дания сред болни с хронична бъбречна недостатъчност и съпътстващ захарен диабет се установява нестандартизирано отношение на риска за поява на първа фрактура от 1,2 (между 1,0 и 1,3 при доверителен интервал от 95%) при болните, подложени на хемодиализа, от 1,4 (между 1,1 и 1,7 при доверителен интервал от 95%) – при лекуваните с перитонеална диализа и от 1,7 (между 1,4 и 2,2 при доверителен интервал от 95%) при пациентите с бъбречна трансплантация (11).

В рамките на многоцентрово проспективно кохортно проучване в Япония се установява, че при 249 болни с хронично бъбречно заболяване преди провеждането на хемодиализата и с анамнеза за фрактури на костите фактическа намалената скелетна мускулна маса е свързана с повишен риск за тези фрактури (25).

Хроничното бъбречно заболяване в напреднала възраст е свързано с повишена чупливост на костите и с риск за фрактура на бедрената кост сред кохорта от болни в Югоизточна Азия, които не са подложени на хемодиализа (18).

Костни фрактури с различни локализации се установяват при 136 от общо 2869 с хронично бъбречно заболяване на хемодиализа, проследени в продължение на четири години в рамките на многоцентрово кохортно проспективно наблюдателно проучване в Япония (16). При мултивариационния анализ се установява, че рискът за костна фрактура е статистически достоверно по-висок при болните с най-ниски ($<0,85$ г/кг/дневно) и с най-високи (между 0,95 и 1,05 г/кг/дневно) стойности на нормализирания протеинов катаболизъм, отколкото при пациентите с референтни стойности.

Връзката на риска за фрактура на прешлените с калцификатите на илиачните артерии и аортата е изследвана при 387 пациенти на хемодиализа в рамките на многоцентровото италианско крос-секционно проучване VIKI (5). Само наличието на калцификати на илиачните артерии е свързано с по-голямо отношение на шансовете за поява на фрактура на прешлените ($p=0,028$), при това независимо от тежестта на тези калцификати.

Лечение на костните промени за намаляване на фрактурния риск

Съгласно консенсусното схващане на Европейската асоциация по диализа и трансплантация от 2020 г. фрактурите на костите и оценката на риска за тези фрактури са определени като цел на лечението на реналната остео-дистрофия (3).

Болестността от фрактура на прешлените е статистически достоверно по-малка сред 177 болни, лекувани с перорален калцитриол, отколкото при останалите 210 болни (при 48,6% спрямо 61,0%; $p=0,015$) при споменатото проучване VIKI (4). Съгласно резултатите от мултивариационния логистичен регресионен анализ това лечение е свързано с намален риск от фрактура (отношение на шансовете от 0,598; между 0,363 и 0,985 при доверителен интервал от 95%; $p=0,043$).

Лечението с еритропоетин при болните с хронично бъбречно заболяване през периода между 1997 г. и 2013 г. в САЩ е свързано с риска за появата на фрактури на бедрената кост (20). Стандартизираните отношения на риска за тези фрактури при дози на еритропоетина от 50-149, 150-299 и ≥ 300 единици/кг/седмица спрямо дозата от <50 единици/кг/седмица са съответно 1,08 (между 1,01 и 1,15 при доверителен интервал от 95%); 1,22 (между 1,14 и 1,31 при доверителен интервал от 95%) и 1,41 (между 1,31 и 1,52 при доверителен интервал от 95%).

Приложението на блокери на рецептора от тип 1 на ангиотензин II при 3276 болни с хронично бъбречно заболяване на поддържаща хемодиализа е свързано с намален риск от хоспитализация поради костни фрактури (23). Това се дължи на факта, че зависимият от ангиотензин II вътрескелетен оксидативен стрес уврежда еластичните механични свойства на

костта посредством стимулиране на апоптоза-та на остеоцитите и натрупване на пентозидин.

Анализът на редица наблюдателни и ран-домизирани контролирани проучвания, как-то и на метаанализи, базирани на доказател-ствата обзори и указания за клиничната прак-тика, посветени на профилактиката на фракту-рите на костите при болните с хронично бъб-речно заболяване и реферирани в базите дан-ни *PubMed*, *MEDLINE* и *Google Scholar*, показва, че денозунаб подобрява костната минерална плътност и намалява промените в костите при тези болни (8).

При болните с хронично бъбречно заболя-ване е налице повишен риск за костни фракту-ри поради увреденото качество и количество на костите (9). Ниската костна минерална плът-ност е прогностичен фактор за риска от фрак-тури във всички, включително и напредналите (4 и 5) стадии на това заболяване. При болните с умерено изразено заболяване този риск на-малява благодарение на фармакологичното лечение, което подобрява костната плътност.

Недоимъкът на витамин К и витамин D в серума на болните с хронично бъбречно за-боляване уврежда здравето на костите и по-вишава риска за поява на костни фрактури, но все още липсват ясни указания за начините на употреба на тези витамини с цел поддържане на нормалното образуване и минерализация на костта (26).

Необходими са рутинна оценка на този риск и профилактика на счупванията на кости-те при болните с хронично бъбречно заболя-ване (10).

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang JF, Hsieh CY, Liou J, Lu KC, Zheng CM, Wu MS, et al. Circulating p-cresyl sulfate, non-hepatic alkaline phosphatase and risk of bone fracture events in chronic kidney disease-mineral bone disease. *Toxins (Basel)*. 2021;13(7):479. doi: 10.3390/toxins13070479.
2. Chen CT, Lin SJ, Kuo LT, Chen TH, Hsu WH, Chen CL, et al. Effect of chronic kidney disease on out-comes following proximal humerus fragility fracture surgery in diabetic patients: A nation-wide population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258393. doi: 10.1371/journal.pone.0258393.
3. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javard MK, Lafage-Proust MH, et al.; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initia-tive of the CKD-MBD working group of the ERA-ED-TA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(1):42-59.
4. Fusaro M, Cianciolo G, Tripepi G, Plebani M, Aghi A, Politi C, et al. Oral calcitriol use, vertebral fractures, and vitamin K in hemodialysis patients: a cross-sec-tional study. *J Bone Miner Res*. 2021a Oct 8. doi: 10.1002/jbmr.4440.
5. Fusaro M, Tripepi G, Plebani M, Politi C, Aghi A, Tad-dei F, et al. The vessels-bone axis: iliac artery calcifi-cations, vertebral fractures and vitamin K from VIKI study. *Nutrients*. 2021;13(10):3567. doi: 10.3390/nu13103567.
6. Ginsberg C, Ix JH. Diagnosis and management of os-teoporosis in advanced kidney disease: a Review. *Am J Kidney Dis*. 2021:S0272-6386(21)00797-6.
7. González-Parra E, Bover J, Herrero J, Sánchez E, Molina P, Martín-Malo A, et al. Control of phospho-rus and prevention of fractures in the kidney pa-tient. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021;41(1):7-14.
8. Gopaul A, Kanagalingam T, Thain J, Khan T, Cow-an A, Sultan N, Clemens KK. Denosumab in chronic kidney disease: a narrative review of treatment ef-ficacy and safety. *Arch Osteoporos*. 2021;16(1):116. doi: 10.1007/s11657-021-00971-0.
9. Haarhaus M, Evenepoel P; European Renal Osteo-dystrophy (EUROD) workgroup; Chronic Kidney Dis-ease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) work-ing group of the European Renal Association–Euro-pean Dialysis and Transplant Association (ERA-ED-TA). Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteopo-rosis treatment. *Kidney Int*. 2021;100(3):546-558.
10. Hampson G, Elder GJ, Cohen-Solal M, Abraham-sen B. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease. *Endocrine*. 2021;73(3):509-529.
11. Hauge SC, Abrahamsen B, Gislason G, Olesen JB, Hommel K, Hansen D. Diabetes increases the risk of bone fractures in patients on kidney re-placement therapy: A Danish national cohort study. *Bone*. 2021 Dec;153:116158. doi: 10.1016/j.bone.2021.116158.
12. Hori M, Yasuda K, Takahashi H, Yamazaki C, Mo-rozumi K, Maruyama S. Impact of serum mag-nesium and bone mineral density on system-ic fractures in chronic hemodialysis patients. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251912. doi: 10.1371/journal.pone.0251912.
13. Jafari M, Anwar S, Kour K, Sanjoy S, Goyal K, Prasad B. T scores, FRAX, frailty phenotype, falls, and its relationship to fractures in patients on mainte-nance hemodialysis. *Can J Kidney Health Dis*. 2021 Aug 24;8:20543581211041184.
14. Laster M, Denburg M, Okuda Y, Kumar J, Furth S, Warady B, et al. Race and ethnicity predict bone markers and fracture in pediatric patients With Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res*. 2021;36(2):298-304.
15. Nordvåg SK, Solbu MD, Melsom T, Nissen FI, An-dreasen C, Borgen TT, et al. Estimated glomeru-lar filtration rate (eGFR) based on cystatin C was associated with increased risk of hip and proxi-

- mal humerus fractures in women and decreased risk of hip fracture in men, whereas eGFR based on creatinine was not associated with fracture risk in both sexes: The Tromsø study. *Bone*. 2021 Jul;148:115960. doi: 10.1016/j.bone.2021.115960.
16. Ohnaka S, Yamada S, Tsujikawa H, Arase H, Taniguchi M, Tokumoto M, et al. Association of normalized protein catabolic rate (nPCR) with the risk of bone fracture in patients undergoing maintenance hemodialysis: The Q-Cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(3):997-1004.
 17. Pimentel A, Ureña-Torres P, Bover J, Luis Fernandez-Martín J, Cohen-Solal M. Bone fragility fractures in CKD patients. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(4):539-550.
 18. Roy D, Pande S, Thalanki S, Yeon W, Prasad A, Lau A, et al. Hip fractures in elderly patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease: outcomes in a Southeast Asian population. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(27):e26625. doi: 10.1097/MD.00000000000026625.
 19. Rysz J, Franczyk B, Rokicki R, Gluba-Brzózka A. The influence of dietary interventions on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Nutrients*. 2021;13(6):2065. doi: 10.3390/nu13062065.
 20. Suresh S, Wright EC, Wright DG, Abbott KC, Noguchi CT. Erythropoietin treatment and the risk of hip fractures in hemodialysis patients. *J Bone Miner Res*. 2021;36(7):1211-1219.
 21. Tang CH, Chou CY. Hip fracture in patients with non-dialysis chronic kidney disease stage 5. *Sci Rep*. 2021 Oct 18;11(1):20591. doi: 10.1038/s41598-021-00157-1.
 22. Velioglu A, Kaya B, Aykent B, Ozkan B, Karapinar MS, Arikan H, et al. Low bone density, vertebral fracture and FRAX score in kidney transplant recipients: A cross-sectional cohort study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0251035. doi: 10.1371/journal.pone.0251035.
 23. Wakamatsu T, Iwasaki Y, Yamamoto S, Matsuo K, Goto S, Narita I, et al. Type I angiotensin II receptor blockade reduces uremia-induced deterioration of bone material properties. *J Bone Miner Res*. 2021;36(1):67-79.
 24. Xu Y, Evans M, Soro M, Barany P, Carrero JJ. Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2021;14(10):2213-2220.
 25. Yamada S, Tanaka S, Arase H, Hiyamuta H, Yoshizumi E, Tokumoto M, et al. Associations between surrogates of skeletal muscle mass and history of bone fracture in patients with chronic kidney disease: The Fukuoka Kidney disease Registry (FKR) Study. *Calcif Tissue Int*. 2021;109(4):393-404.
 26. Ziemińska M, Sieklucka B, Pawlak K. Vitamin K and D supplementation and bone health in chronic kidney disease - apart or together? *Nutrients*. 2021;13(3):809. doi: 10.3390/nu13030809.

Адрес за кореспонденция:

Росен Стайков
Катедра по ортопедия и травматология
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: poseh_md@abv.bg