

# MODIFICĂRI BIOCHIMICE ÎN PATOLOGIA OSTEO-ARTICULARĂ LA PACIENȚII CU BOALA CRONICĂ DE RINICHI STADIUL V SUB HEMODIALIZĂ

## BIOCHEMICAL CHANGES IN BONE AND JOINTS PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE V UNDER DIALYSIS

Rodica Negru-Mihalachi

Catedra Boli Interne Nr 5, Departamentul Nefrologie și Reumatologie, USMF "N.Testemițanu", Secția Hemodializă, IMSP CNȘPMU

### Summary

The objective of the study was to determine the biochemical changes in mineral metabolism and bone disease in hemodialysis (HD) patients and determine risk factors that may influence their disorder, as well as the clinical practices for bone disease control in relation to the laboratory targets recommended in the National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) guidelines. The mean values for calcium were  $2,28 \pm 0,37$  mmol/l, phosphorus  $2,13 \pm 0,37$  mmol/l, intact PTH (iPTH)  $386 \pm 365$  pg/ml, Ca X P  $4,91 \pm 1,1$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>, total alkaline phosphatase (tAP)  $292,39 \pm 174,9$  UI. Hypocalcemia ( $< 2,1$  mmol/l) was present in 37.9% of patients, whereas 7.4% of patients presented hypercalcemia ( $> 2,4$  mmol/l). Hyperphosphoremia ( $> 1,8$  mmol/l) was present in 52.4% of patients. Ca X P was  $< 4,5$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> in 73% of patients. Thirty nine percent of patients presented secondary hyperparathyroidism (HPTH  $> 300$  pg/ml), being severe in 12% ( $> 600$  pg/ml); 30,4% of patients presented iPTH  $< 150$  pg/ml. Only 30,4% of patients achieved the four recommendations provided in the KDOQI guidelines. Vitamin D treatment was not administered in patients. 54,7% of patients achieved targets based on the clinical recommendations of the KDOQI guidelines for calcium, 47,6% for phosphorus, 73% for Ca X P and 30,6% for iPTH levels in our study.

### Introducere

Tulburarea metabolismului mineral și osos (TMO) sunt caracteristice pentru pacienții cu boală cronică renală (BCR), având o prevalență de 90-100%. [1,2]

Dereglarea nivelului seric a hormonului paratiroid (PTH), nivelul seric al calciului, fosfaților și produsului calciu-fosfor care însoțesc hiperparatiroidismul secundar (HPTs) sunt asociate cu sporirea riscului mortalității totale, inclusiv cardiovascular (CV), și au consecințe grave asupra sănătății pacienților dializați, inclusiv asupra patologiei osteoarticulare. [3,4] Cercetările efectuate în studiul COSMOS (Current Management of Secondary Hyperparathyroidism: Multicentre Observational Study), au demonstrat că doar 1 din 10 pacienții dializați îndeplinesc valorile recomandate de ghidurile internaționale pentru nivelul seric al calciului, fosforului, produsului calciu-fosfor și parathormonului sub tratamentul standard. [6]

Prevenirea și tratamentul TMO-BCR sunt scopuri primordiale în managementul pacienților dializați. Dereglarea metabolismului mineral este direct asociată cu sporirea riscului morbidității și mortalității printre pacienții dializați și favorizează dezvoltarea calcificărilor extraosoase, în special a vaselor sanguine, patologiei osteoarticulare. [5]

### Obiectiv

Depistarea modificărilor biochimice în TMO-BRC la pacienți aflați la hemodializă iterativă și stabilirea factorilor de risc ce pot influența dereglarea lor.

### Materiale și metode

În studiu au participat 106 pacienți (60 bărbați, 46 femei) aflați la tratament prin hemodializă iterativă cu bicarbonat în

regim de 5 și 6 ședințe/2 săptămâni din secțiile hemodializă IMSP Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă și Centrul de Dializă și Transplant Renal IMSP SCR. Protocolurile clinice practice și tipul de dializă a fost similar: HD standard, concentrația Ca 1,75mmol/l, Na 140,00 mmol/l, Cl 109,5 mmol/l, K 2,0 mmol/l, Mg 1,00 mmol/l, CH<sub>3</sub>COOH 6,0 mmol/l, HCO<sub>3</sub> 32,0 mmol/l, Aluminiiu  $< 0,02$ mg/l. Procedura standard de HD la monitoarele „Fresenius 4008 B și 4008 S” cu filtre F-6HPS, F-7. Acordul informat a fost obținut.

Tabelul 1

Caracteristica pacienților cercetați (n=106)

Indici Variabili	Media/frecvența(%)
Vîrsta	43,4±12,5
Gen B/F	60/46
Index Masă Corporală (IMC) kg/m <sup>2</sup>	25,6 (18-34,5)
Hipertensiune arterială	79%)
Cauza BCRT:	
Glomerulonefrită	51,9%
Pielonefrită cronică	22,6%
D Z	9,4%
BPR	7,5%
Alte patologii	8,4%
Durata tratamentului HD	2-21(ani)

DZ- diabet zaharat, BPR-boala polichistică renală.

Pentru cercetarea indicilor de laborator au fost studiate mostrele de sânge colectate a doua zi după procedura de hemodializă. Nivelul calciului seric a fost apreciat conform concentrației albuminei după formula:  $CaIb(mmoll) =$

Cat.+0,2X(40-Alb.ser.). Determinarea PTHi a fost efectuată prin metoda radioimunometrică, valorile normale cuprinse 16-62 pg/ml. Concentrația fosforului, fosfatazei alcaline totale (FAT) au fost apreciate prin metoda automat. Pentru determinarea modificărilor radiologice ale scheletului și confirmarea prezenței calcificărilor vasculare pacienții au fost supuși examenului radiologic în incidente frontală și laterală a scheletului axial și periferic.

### Rezultate

Utilizând nivelul PTHi pentru diagnosticarea tipului de leziuni în TMO-BCR la pacienții incluși în studiu, am obținut următoarele rezultate: 39% din pacienți au fost depistați cu semne clinice și de laborator caracteristice hiperparatiroidismului secundar (HPTs), (PTHi >450 pg/ml), 30,4% din pacienți au fost diagnosticați cu semne de laborator caracteristice turnoverului osos scăzut PTHi <150 pg/ml. Media (M) PTHi-ului seric la pacienții cu hiperparatiroidism secundar a fost de 1040 pg/ml. Nivelul sporit al calciului seric (>2,4mmol/l) în studiul nostru a fost determinat la 7,4% din pacienți, nivelul mai mic de cât valorile recomandate în ghidurile internaționale a calciului seric total (<2,1mmol/l) a fost depistat la 37,9% din pacienți. Hiperfosfatemia (P>1,8 mmol/l) a fost determinată la 52,4% din pacienții cercetați.

În 32,6% din cazuri au fost depistate fracturi ale corpurilor vertebrelor, în special la pacienții cu semne de HPTs (p<0,05). Leziuni (calcificare) a arterelor de calibru mare (segmentele abdominale, toracice ale aortei, art.iliace, art.femorale) au fost depistate prin examenul radiologic și ecografic la 83,7% din pacienți. Arterele de calibru mediu (radiale, tibiale) au fost afectate de depozite de pirofosfat de calciu la 40,8% din pacienții incluși în studiu. (Figura 1, 2).

În studiul nostru nivelul țintă recomandat de ghidurile internaționale (KDOQI) a fost obținut la 30,6% din pacienți pentru valoarea PTHi, și la 54,7% din pacienți pentru valoarea calciului seric. Normofosfatemia a fost determinată la 47,6% din pacienții incluși în studiu. Produsul Ca X P recomandat de ghidurile internaționale a fost depistat la 73% din pacienți. (Graficul 1.) Indicele masă corporală (IMC) <23 a fost determinat la 19,2% din pacienții cercetați.

Tabelul 2

Valorile medii și normele indicilor studiați. (n=106)

	Media±SD	Variația	Recomandații K/DOQI
Vîrsta (ani)	43,4±12,5	21.0–71.0	
Durata HD (ani)	8,04 ± 4,8	1–21	
IMC(kg/m2)	24,8±3,8	18–34,5	>23
CaAlb.(mmol/l)	2,28±0,27	1.95–2.90	2.10–2.40
Phosphorus (mmol/l)	2.12 ± 0.37	1.32–3.06	1.13–1.78
Ca X P (mmol2/l2)	4,91±1,1	2,57-8,87	<4,4
FA tot (UI)	292,39±174,9	126–1000	73–207
iPTH(pg/ml)	386 ± 365	3–2155	150-300

### Discuții

Prezența ODR la pacienții cu BCR sub dializă, după datele din literatură, este confirmată histologic la 50-90% din pacienți. Tipul leziunilor în ODR variază de la un pacient la altul și este influențat de un șir de factori. [7,8] Naves și col. [10] în studiul său au demonstrat că sporirea valorilor serice medii ale fosfaților (> 1,8mmol/l), calciului (> 2,8mmol/l), produsului Ca X P (> 4,5mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) sunt asociate cu sporirea riscului mortalității CV. În contrast cu aceste studii, Block și col. [11], a demonstrat că valorile scăzute a calciului seric, Ca <1,9 mmol/l a fost de asemenea asociat cu sporirea semnificativă a riscului mortalității CV. Devierea valorilor unui sau doi indici ai metabolismului mineral de la recomandările KDOQI este asociată cu creșterea proporțională a riscului mortalității. Block și col. [12] au demonstrat o rată înaltă a riscului mortalității la pacienții cu valorile produsului Ca X P și PTH diferit de datele din grupul de control, care au fost încadrate în limitele recomandate de ghidurile internaționale (PTH 150–300 pg/ml, CaXP <4,5 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>). [13] Pe lângă contribuția sa la sporirea riscului mortalității CV, hiperfosfatemia și nivelul crescut a produsului Ca X P au o corelație pozitivă cu dezvoltarea calcificărilor vasculare. [13, 14]. Cercetările noastre au depistat o valoare medie a PTHi



Figura.1. Calcificarea segmentului toraco-lombar a Aortei (Ao)

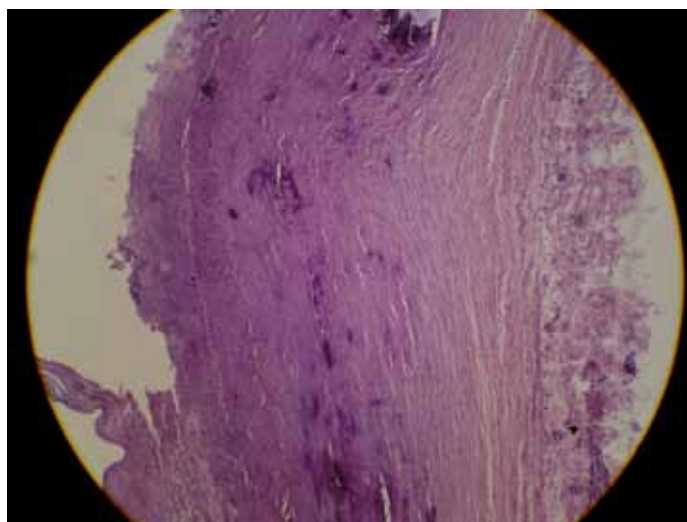
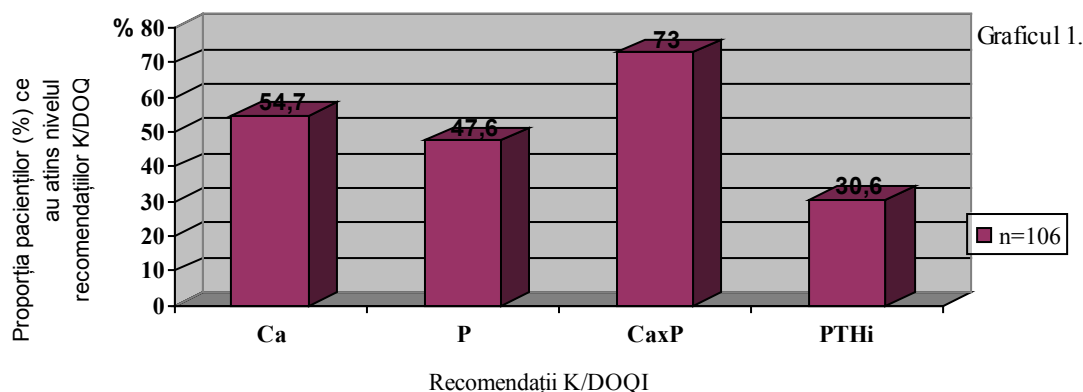


Figura. 2 Depuneri de cristale de pirofosfat de Ca în media peretelui Ao (microscopie electronică, date personale)



de  $386 \pm 365$  pg/ml și a produsul Ca X P mediu de  $4,91 \pm 1,1$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>. Din datele obținute am demonstrat o corelație pozitivă a prezenței calcificărilor vasculare cu durata tratamentului la HD (> 8ani, p<0,001). Conform datelor din literatură, atât calciul, cât și fosfații, sunt implicați direct în mecanismele ce induc mineralizarea celulelor musculare ale peretelui vascular. [15,16]. Mai mult, fosfații pot contribui indirect la calcificarea vaselor prin stimularea sintezei PTH și hiperplazia țesutului glandular. [17] O altă consecință al TMO sunt fracturile. [18] Sursele din literatură ne indică o sporire semnificativă (de 5 ori) a riscului de fracturi periferice la pacienții HD comparativ cu populația generală. [19] În studiul European Vertebral Osteoporosis Study [19], prezența calcificărilor vasculare a fost direct asociată cu un risc sporit de fracturi vertebrale (calcificarea aortei, RR = 1.9; calcificarea arterelor femurale, RR = 3.2; arterelor uterine-spermatice, RR = 3.9) [20]. Datele obținute în studiul nostru au confirmat prezența fracturilor ale corpurilor vertebrelor la 32,6% din pacienții investigați.

### Concluzii

1. Studiul efectuat a demonstrat prezența tulburărilor metabolismului mineral și osos la peste 70% din pacienții aflați la tratament prin hemodializă. 39 % din pacienți suferă de leziuni osoase cu turnover osos sporit, PTH > 450 pg/ml, 30,4 % din pacienți au fost depistați cu leziuni osoase cu turnover osos scăzut, PTH <150 pg/ml.

2. Durata tratamentului la HD a dovedit o corelație pozitivă cu prezența calcificărilor în vasele de calibru mare și mediu.

3. Fracturile la nivelul scheletului axial au fost depistate la 32,6% din pacienții incluși în studiu, și au avut o corelație pozitivă cu durata tratamentului la dializă.

4. Monitorizarea nivelului seric al Ca, P, produsului Ca X P, PTH sunt măsuri necesare indispensabile în tratamentul și managementul pacienților dializați.

5. Este necesar școlarizarea și informarea pacienților aflați la tratament prin dializă despre complicațiile posibile ale dereglărilor metabolismului mineral, și în cadrul altor patologii cronice ca hipertensiunea arterială sau diabetul zaharat.

### Bibliografie

- GAL-MOSCOVICI A, SPRAGUE SM. Bone health in chronic kidney disease-mineral and bone disease. *Adv.Chronic.Kidney Dis* 2007;14:27-36
- 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;113:1-130.
- BLOCK GA, KLASSEN PS, LAZARUS JM, OFSTHUN N, LOWRIE EG, CHERTOW GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-2218.
- GANESH SK, STACK AG, LEVIN NW, HULBERT-SHEARON T, PORT FK. Association of elevated serum P<sub>04</sub>, Ca × P<sub>04</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-2138.
- ELDER G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2002;17:2094-2105.
- JORGE B, CANNATA-ANDÍA, FERNANDO CARRERA. The Pathophysiology of Secondary Hyperparathyroidism and the Consequences of Uncontrolled Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease: The Role of COSMOS. *NDT Plus* 2007;1:(1): i2-i6
- SPASOVSKI GB, BERVOETS AR, BEHETS GJ, ET AL. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1159-66.
- MARTIN KJ, OLGAAARD K, COBURN JW, ET AL. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3):558-65.
- KIATTISUNTHORN K, MOE S.M. Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder (CKD-MBD). *IBMS BoneKEy.* 2010; 7(12): 447-457.
- NAVES M, GUINSBURG A, MARELLI C, ET AL. Relative risk of death according to serum Ca, P, and PTH. Results from a large sample of dialysis patients from Latin America followed for up to 54 months. 2005. Presented at: Renal Week, 8-13 November; Philadelphia, PA, USA.
- BLOCK GA, HULBERT-SHEARON T, LEVIN NW, PORT FK. Association of serum phosphorus and calcium × phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-617.
- BLOCK GA, KLASSEN P, DANESE M. Association between proposed NKF-K/DOQI bone metabolism and disease guidelines and mortality risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 474-478.
- ISHIMURA E, TANIWAKI H, TABATA T, ET AL. Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:859-865.
- GOODMAN WG, GOLDIN J, KUJZON BD, ET AL. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-1483.
- YANG H, CURINGA G, GIACHELLI CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004; 66:2293-2299
- JONO S, MCKEE MD, MURRY CE, ET AL. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87:E10-E17
- BLOCK GA, PORT FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1226-1237
- KIM J, DYLAN M, DOAN Q, ET AL. Association of elevated serum parathyroid hormone (PTH) and calcium with hip, vertebral, or pelvic fracture in hemodialysis patients [Abstract S026]. 2004. Presented at: ERA-EDTA Congress, 15-18 May; Lisbon, Portugal.
- RODRIGUEZ-GARCIA M, NAVES M, CANNATA-ANDÍA J. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: associations beyond mere coincidence. *J Nephrol* 2005;18:458-463.