

Νεότερα δεδομένα στην οστική νόσο της χρόνιας νεφρικής νόσου

Χρυσόστομος Δημητριάδης
Νεφρολόγος, Επιμελητής Α ΕΣΥ
Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ
Ιπποκράτειο ΓΠΝ Θεσσαλονίκης

ΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΚΑΙ ΟΣΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (CKD-Mineral Bone Disorder)

Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

ΟΡΜΟΝΕΣ/
ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ/
ΜΕΤΑΛΛΑ

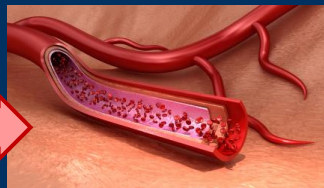
Table 3 | Definition of CKD-MBD

A systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD manifested by either one or a combination of the following:

Abnormalities of calcium, phosphorus, PTH, or vitamin D metabolism

Abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth, or strength

Vascular or other soft tissue calcification



ROD -
Renal OsteoDystrophy



ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΚΑΙ ΟΣΤΩΝ ΣΕ ΧΝΝ (CKD-Mineral Bone Disorder)

ΑΠΟ ΤΑ ΟΣΤΑ ΣΤΑ ΑΓΓΕΙΑ ...

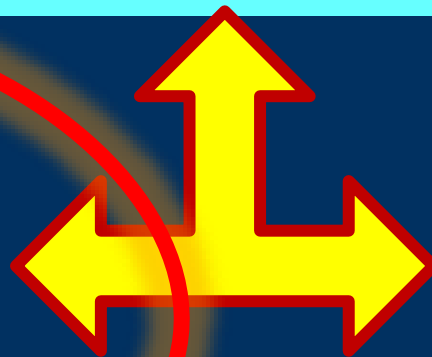
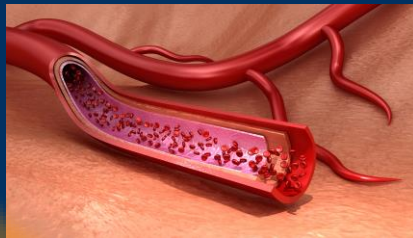
μας ενδιαφέρει επειδή ...

θεραπευτικές αποφάσεις για την οστεοδυστροφία ...

σχετίζονται με αγγειακή νόσο και καρδιαγγειακή θνητότητα !!

ΟΡΜΟΝΕΣ/ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ/ ΜΕΤΑΛΛΑ

ΑΣΒΕΣΤΙΟ/ ΦΩΣΦΟΡΟΣ/ ΡΤΗ/ FGF23



ROD - Renal OsteoDystrophy

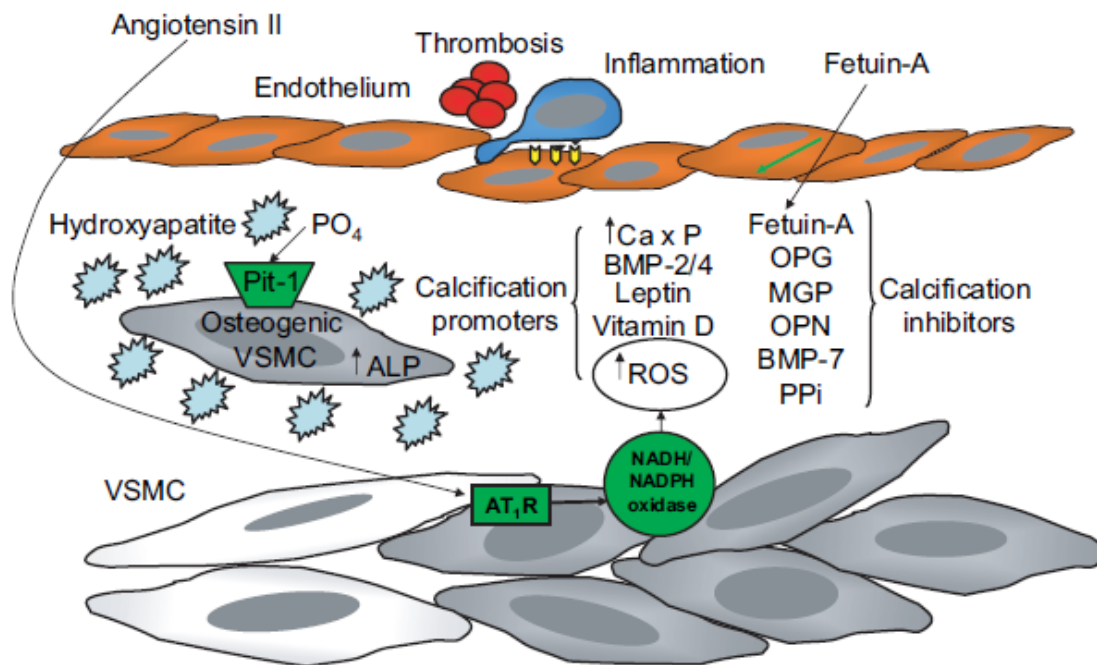
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

Προάγουν την επασβεστωση:

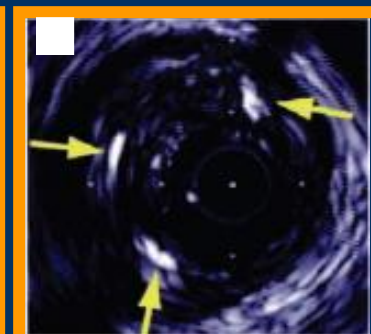
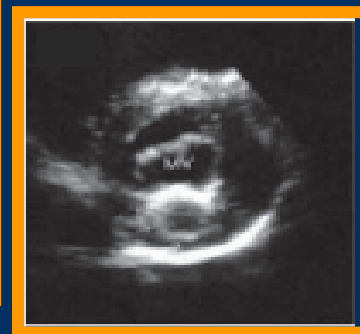
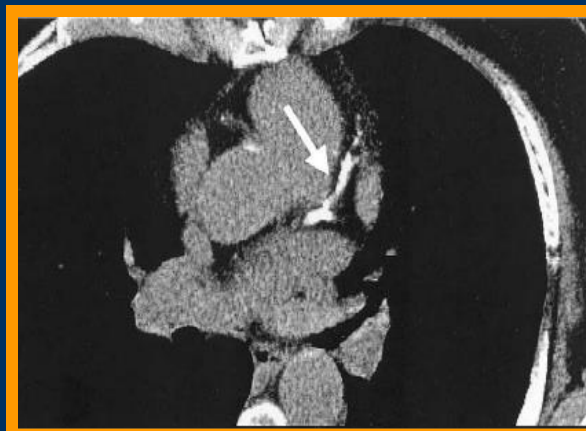
Φωσφόρος, Ασβέστιο, βιτ-D, Υπερπαραθυρεοειδισμός, ουραιμία, φλεγμονή

Αναστολείς των
επασβεστώσεων:

Φετουΐνη-A, bmp-7,
Μαγνήσιο, mGP



Καρδιαγγειακές πασβεστώσεις σε ΧΝΝ



ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΕΣ ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΕΙΣ

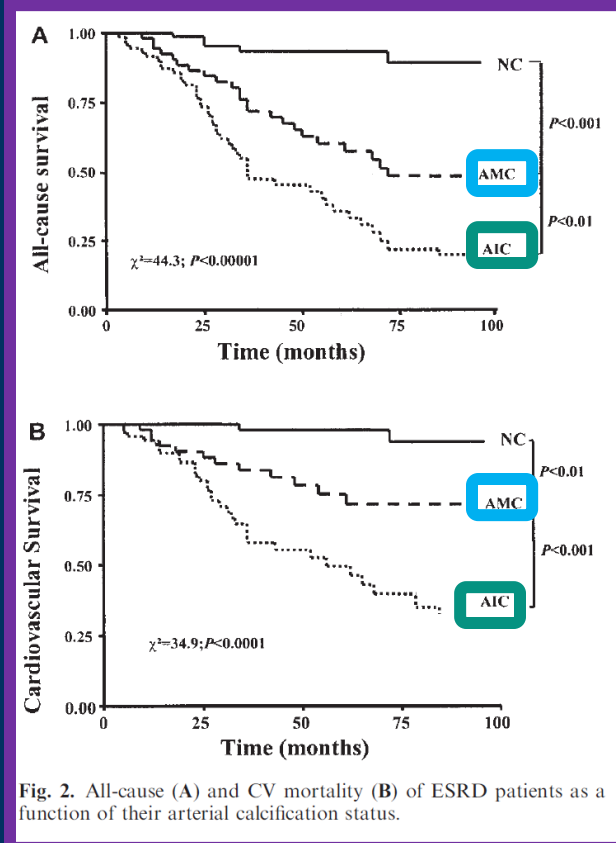
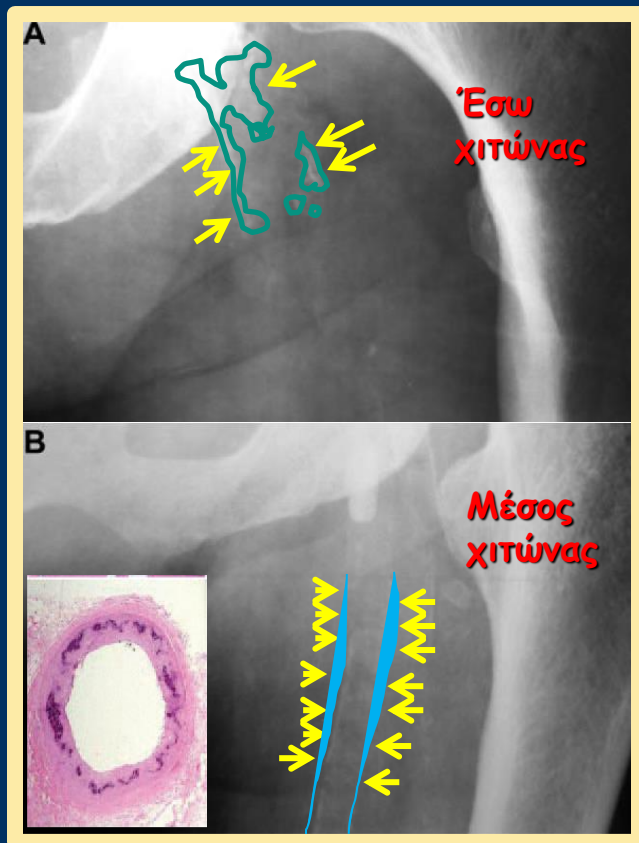


Fig. 2. All-cause (A) and CV mortality (B) of ESRD patients as a function of their arterial calcification status.

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ ΣΤΗ ΧΝΝ: IVUS

Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease

Keiji Kono¹, Hideki Fujii¹, Kentaro Nakai¹, Shunsuke Goto¹, Junya Shite², Ken-ichi Hirata², Masafumi Fukagawa^{1,3} and Shinichi Nishi¹

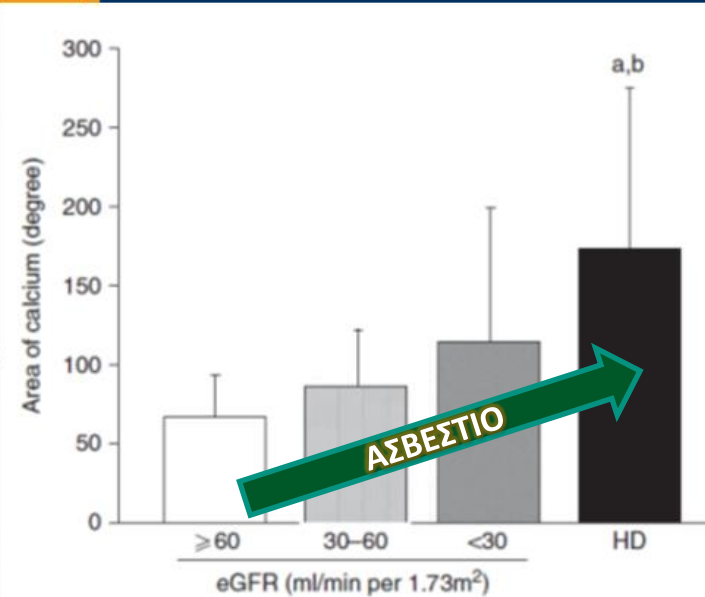
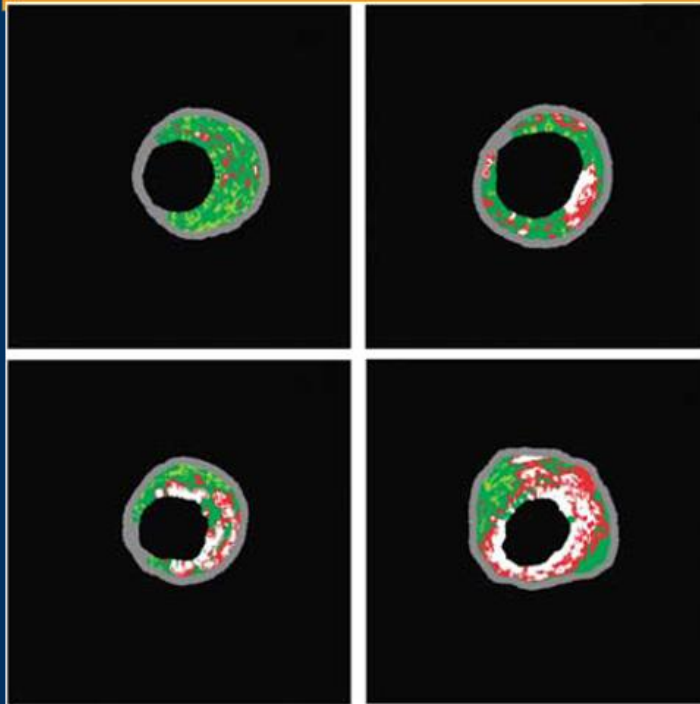
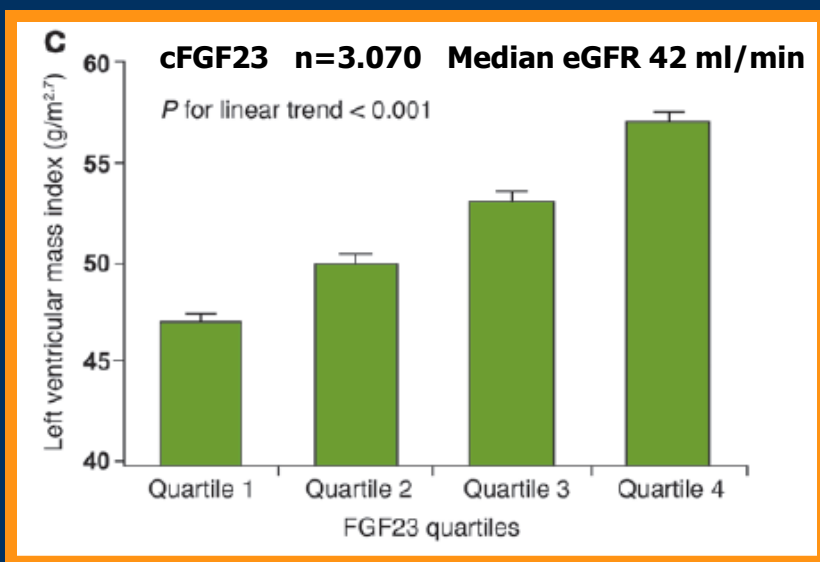


Figure 5 | Maximal arc of calcium deposit in the culprit lesion. HD, hemodialysis. Vs. eGFR (ml/min per 1.73 m²) ≥ 60: ^a*P* < 0.05 vs. 30 ≤ eGFR < 60: ^b*P* < 0.05. eGFR, estimated glomerular filtration rate.

FGF23 και νεοεμφανιζόμενη LVH σε νορμοτασικούς ασθενείς με ΧΝΝ



Elevated FGF23 is associated with increased risk of new-onset LVH

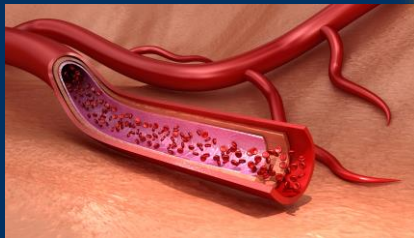
411 pts normal LV geometry at baseline,
84 (20%) new onset LVH (2.9 ± 0.5 years later)

Elevated FGF23 levels at baseline were
associated with increased future risk of new
onset LVH both in normotensive subjects

ΟΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΜΕΤΑΛΛΩΝ ΚΑΙ ΟΣΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ (CKD-Mineral Bone Disorder)

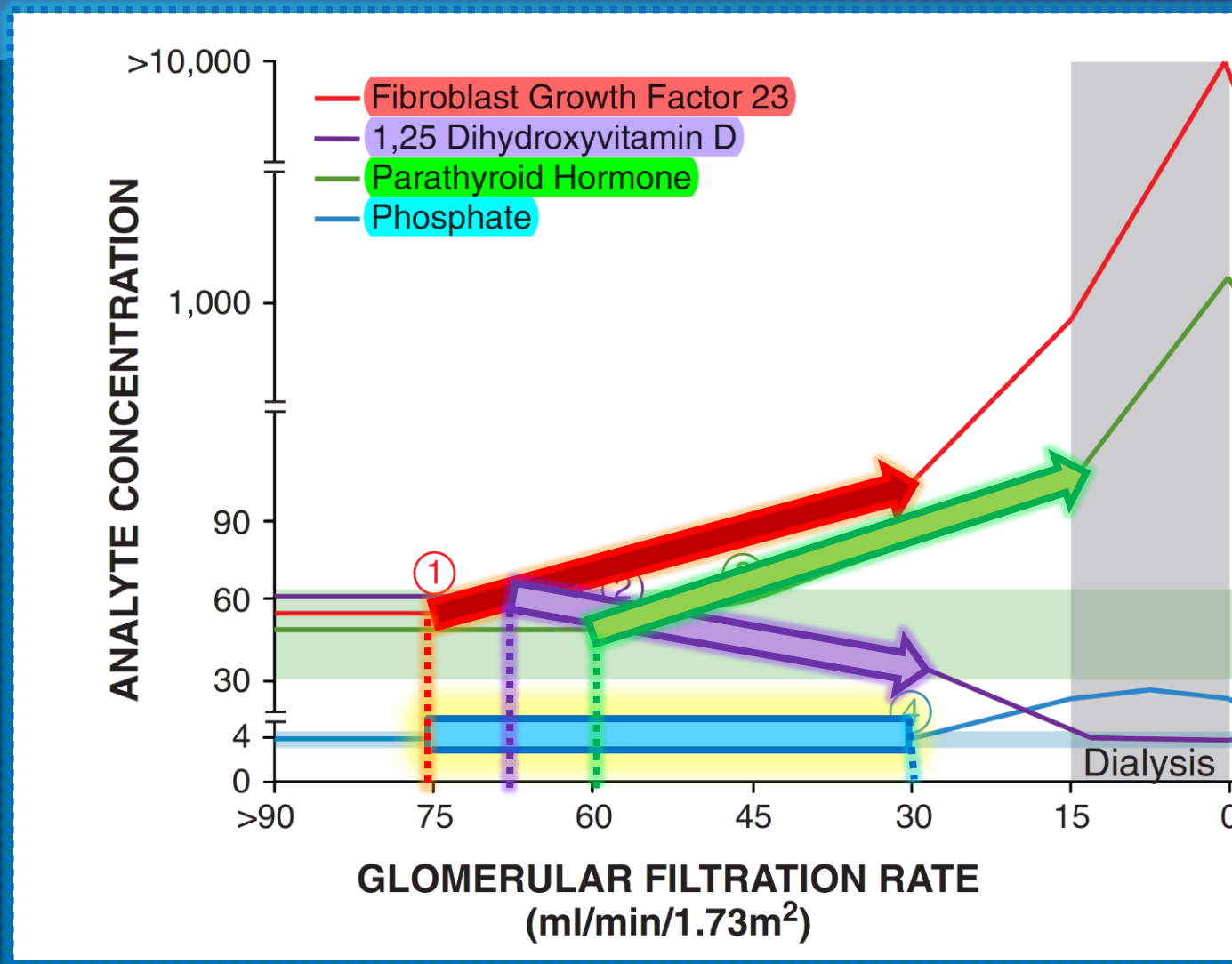
Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)

ΟΡΜΟΝΕΣ/ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ/ ΜΕΤΑΛΛΑ
ΑΣΒΕΣΤΙΟ/ ΦΩΣΦΟΡΟΣ/ ΡΤΗ/ FGF23



ROD - Renal OsteoDystrophy

Φώσφορος , FGF23, 1,25-D₃ και PTH σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5

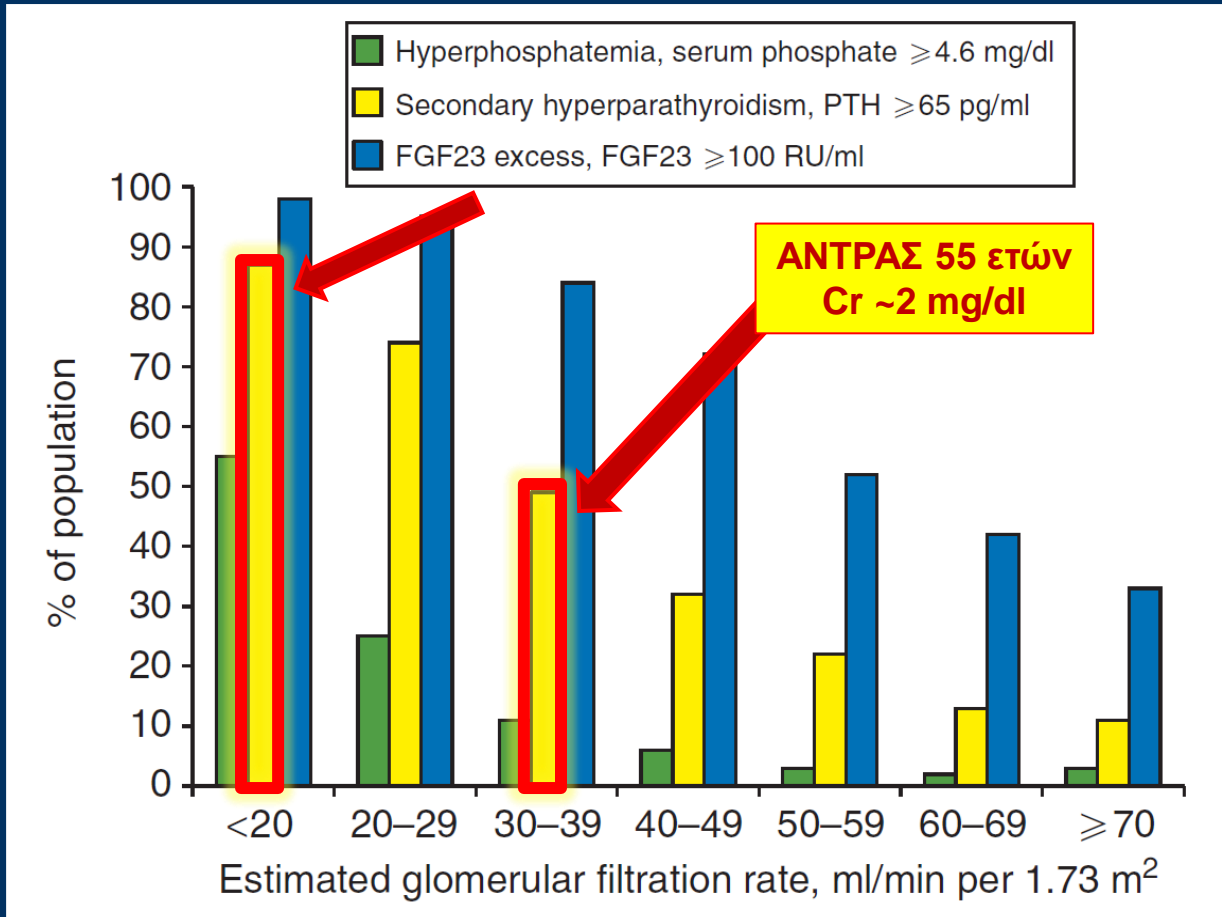


ΝΕΦΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

~50 % σε GFR 30-40 ml/min

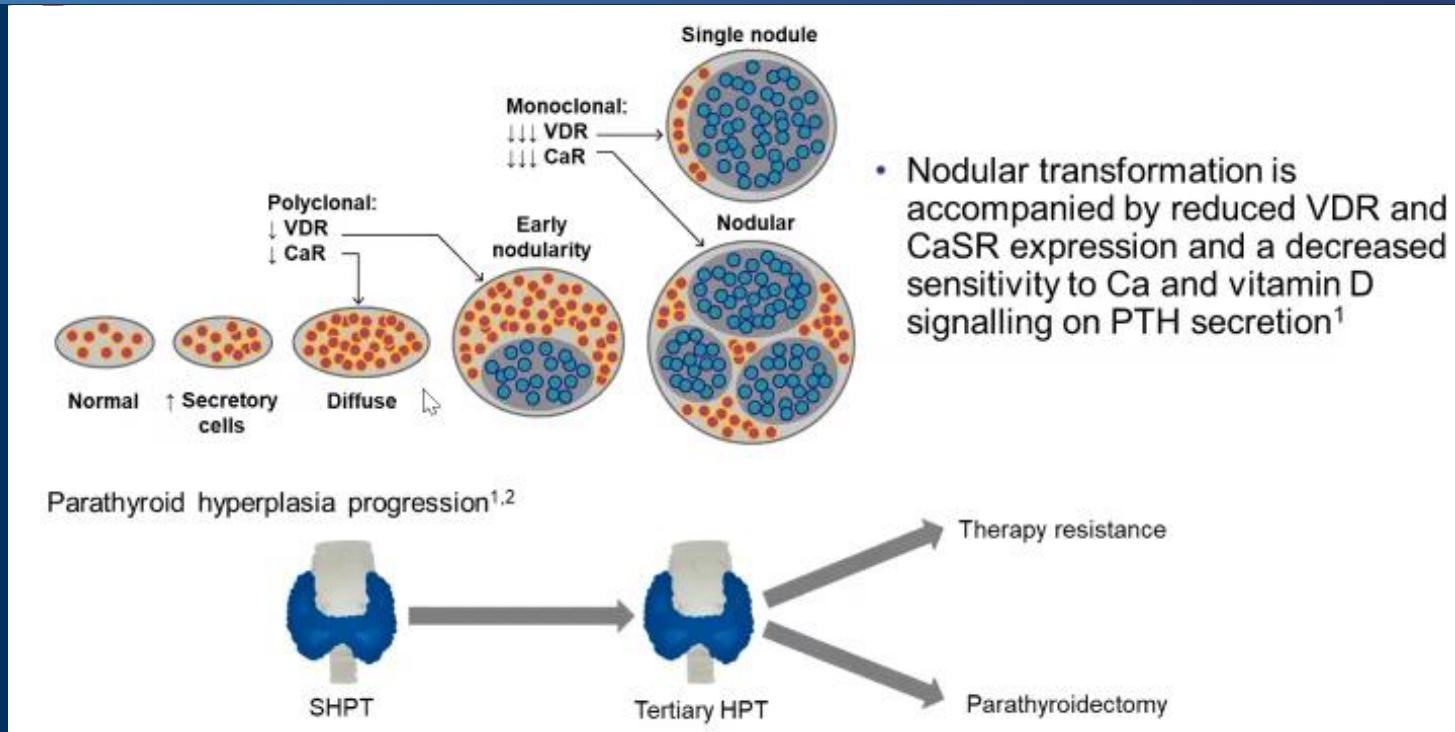
>80 % σε GFR <20 ml/min

έχει αυξημένες τιμές PTH !!



ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΛΕΙΟΨΗΦΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ :

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΥΠΕΡΠΑΡΑΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ



Η παρουσία αυξημένης PTH σχεδόν σε όλους τους ασθενείς ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ οδηγεί σε μία κοινή τυπική ΟΣΤΙΚΗ βλάβη «ινώδους κυστικής οστεΐτιδας»?

ΝΕΦΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ ΣΤΗ ΧΝΝ

ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΕΙΔΟΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ !!

**ΑΔΥΝΑΜΙΚΗ ?!
Οστική Νόσος**

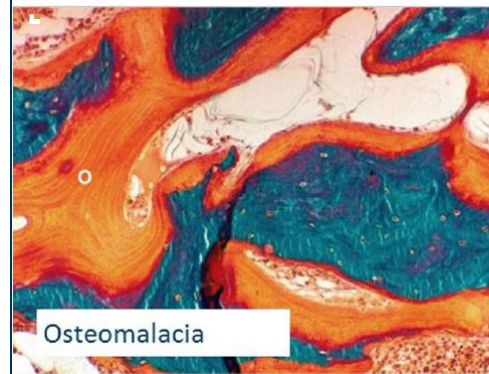
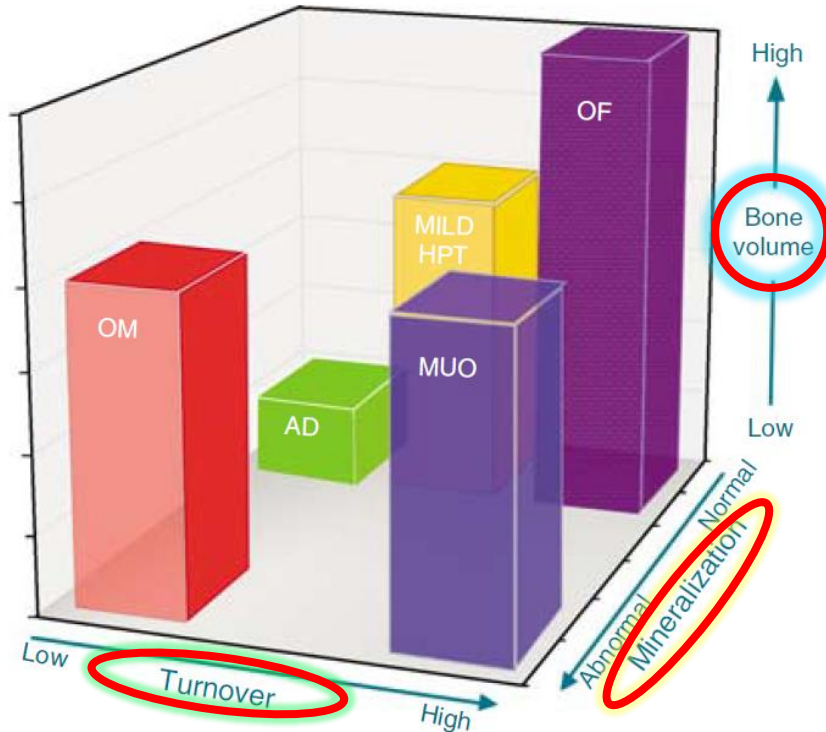
(OM, osteomalacia)

(AD, adynamic bone disease)

(mild HPT, mild hyperparathyroid related bone disease)

(OF, osteitis fibrosa or advanced hyperparathyroid-related bone disease)

(MUO, mixed uremic osteodystrophy)



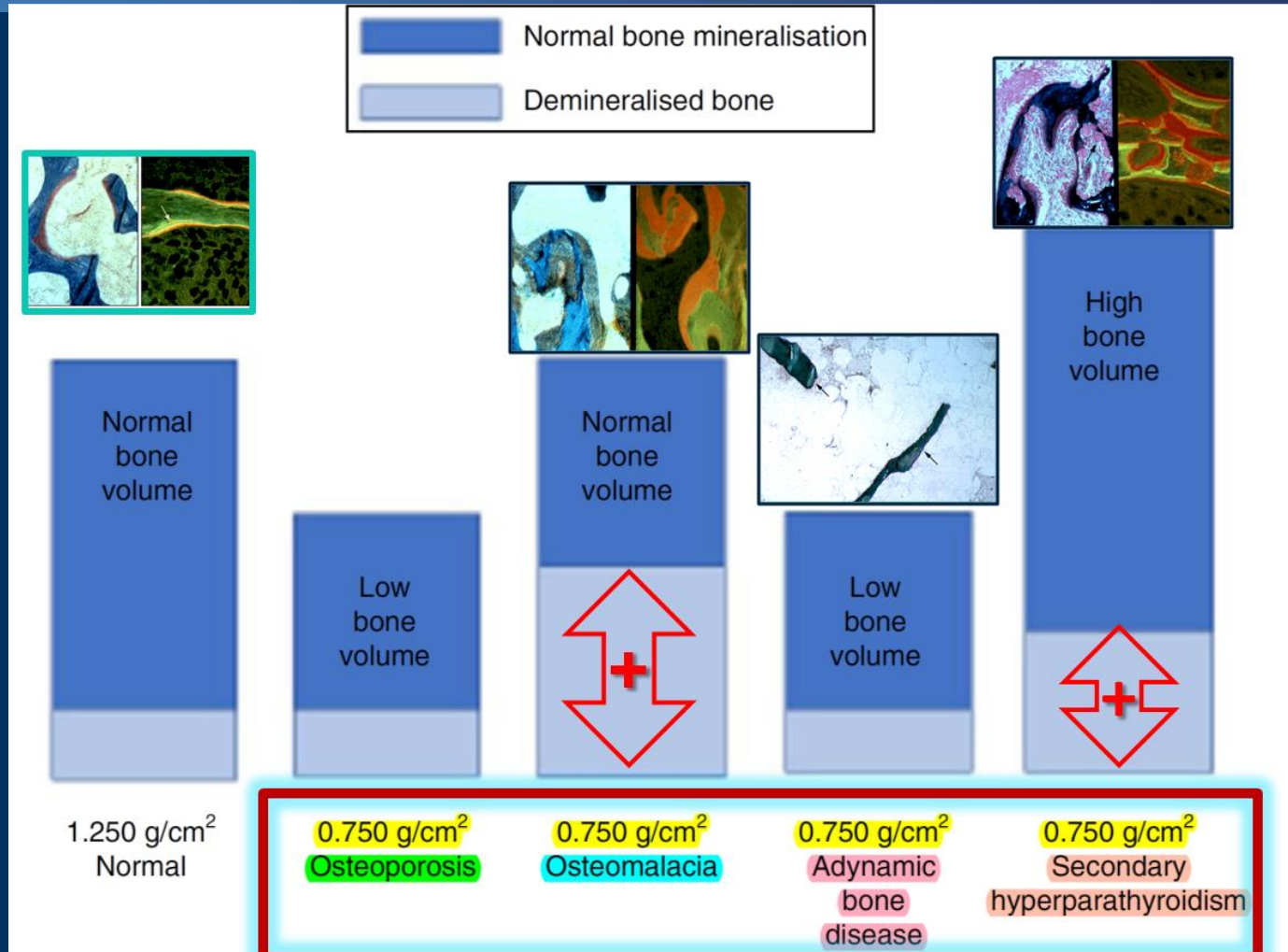
**Aluminum ??
Έλλειψη Vit D**

**PTH ↑↑↑ !!
«Κλασικός» 2παθής
Υπερπαραθυρεοειδισμός
Ινώδης κυστική Οστείτις**

ΝΕΦΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ ΣΤΗ ΧΝΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΕΙΔΟΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ !!

ΑΛΛΑ Η ΔΕΧΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ Η ΙΔΙΑ !!!

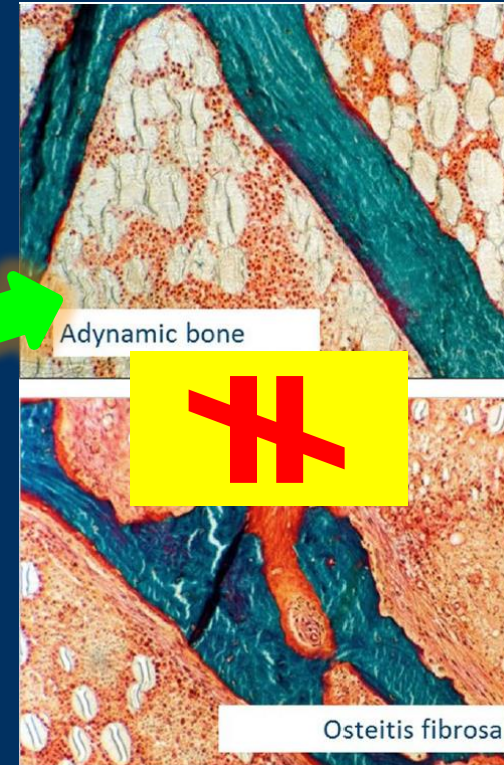


ΝΕΦΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΕΙΔΟΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ !!

**ΑΔΥΝΑΜΙΚΗ ?!
Οστική Νόσος**

- (OM, osteomalacia)**
- (AD, adynamic bone disease)**
- (mild HPT, mild hyperparathyroid related bone disease)**
- (OF, osteitis fibrosa or advanced hyperparathyroid-related bone disease)**
- (MUO, mixed uremic osteodystrophy)**

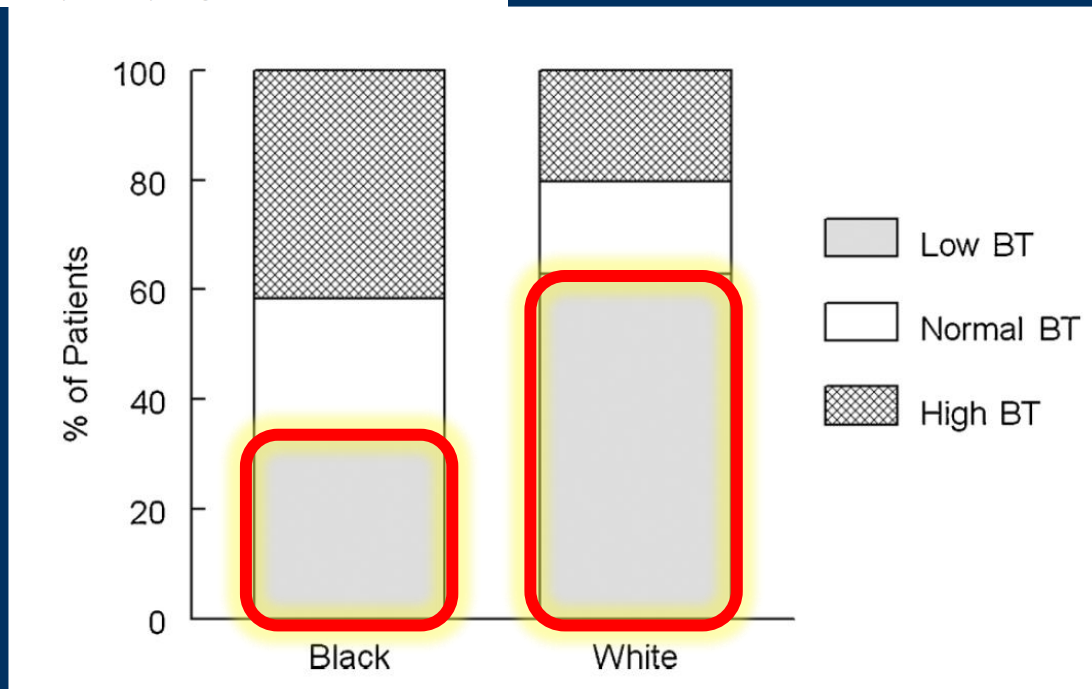


PTH ↑↑↑ !!
«Κλασσικός» 2παθής
Υπερπαραθυρεοειδισμός
Ινώδης κυστική Οστείτις

Η Αδυναμική Οστική νόσος εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό αιμοκαθαιρόμενων ασθενών (ΧΝΝ τελικού σταδίου)

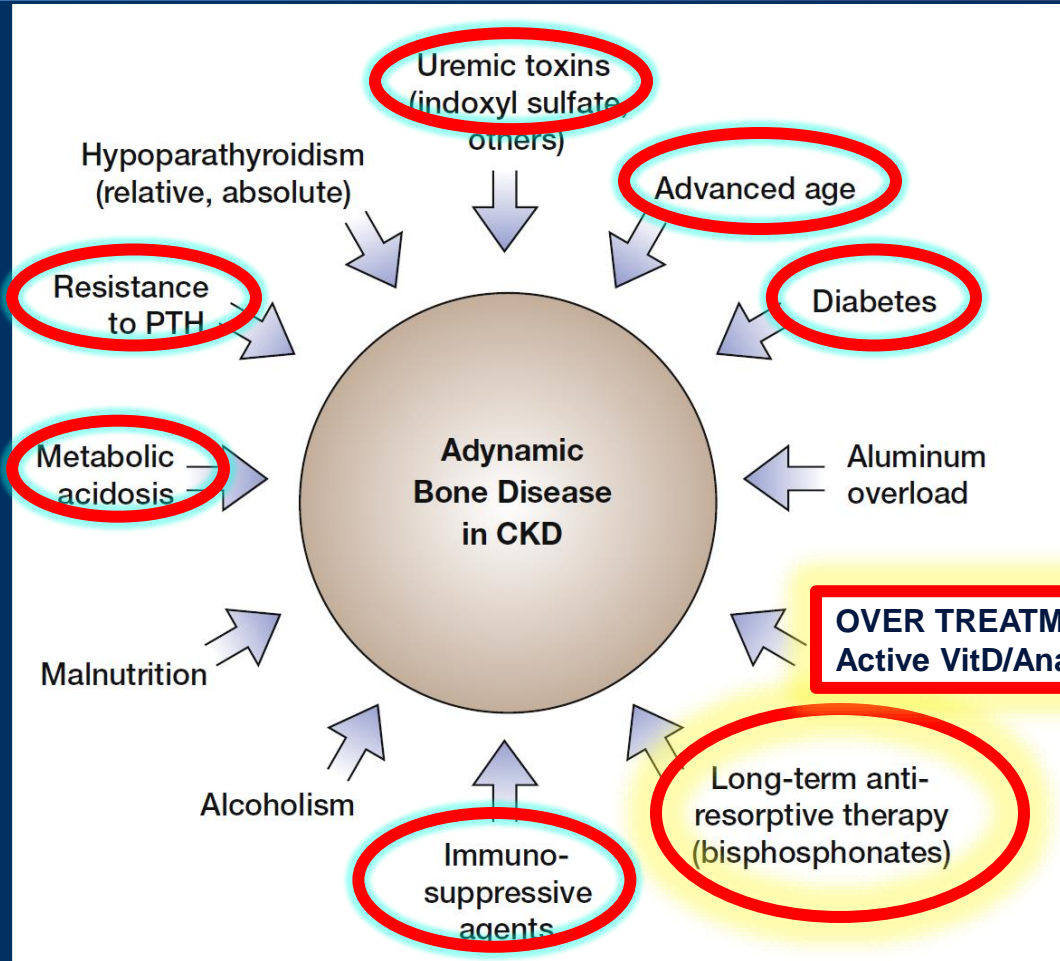
Renal Osteodystrophy in the First Decade of the New Millennium: Analysis of 630 Bone Biopsies in Black and White Patients

Hartmut H Malluche, Hanna W Mawad, and Marie-Claude Monier-Faugere
Division of Nephrology, Bone and Mineral Metabolism, University of Kentucky, Lexington, KY, USA



ΝΕΦΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΑΔΥΝΑΜΙΚΗ ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



Οι τιμή της i-PTH δεν είναι ευαίσθητος και ειδικός δείκτης του τύπου της οστικής νόσου

Sensitivity and specificity of parathyroid hormone using cutoffs of published clinical practice guidelines to predict bone turnover as assessed by bone formation rate/bone surface

	Sensitivity	Specificity
NKF-KDOQI guideline cutoffs		
iPTH <150 pg/mL for low turnover	68.6%	61.2%
iPTH >300 pg/mL for high turnover	58.0%	77.7%
KDIGO guideline cutoffs		
iPTH <2 × ULN for low turnover	65.0%	67.3%
iPTH >9 × ULN for high turnover	37.0%	85.8%
KDIGO guideline cutoffs		
wPTH <2 × ULN for low turnover	73.5%	56.7%
wPTH >9 × ULN for high turnover	30.7%	87.9%

Θεραπευτικές παρεμβάσεις και στόχος ΡΤΗ

Το ιστορικό των KDIGO-MBD Guidelines

2003¹: KDIGO® was established as an independent nonprofit foundation

2003

2009¹: First KDIGO® CKD-MBD Clinical Practice Guideline

2009

2010

2017²: KDIGO® CKD-MBD Clinical Practice Guideline Update

2017

2010³: European Renal Best Practice Commentary Statement

2010⁴: KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO

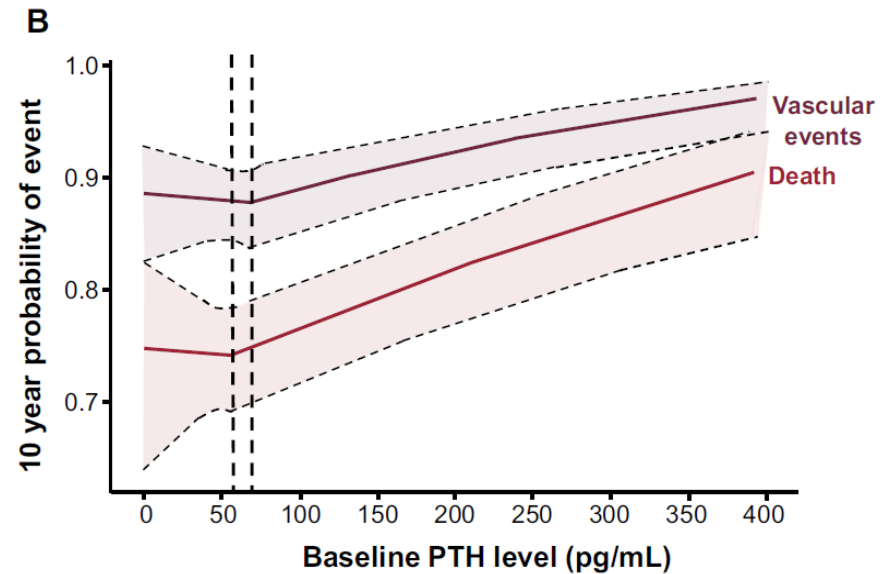
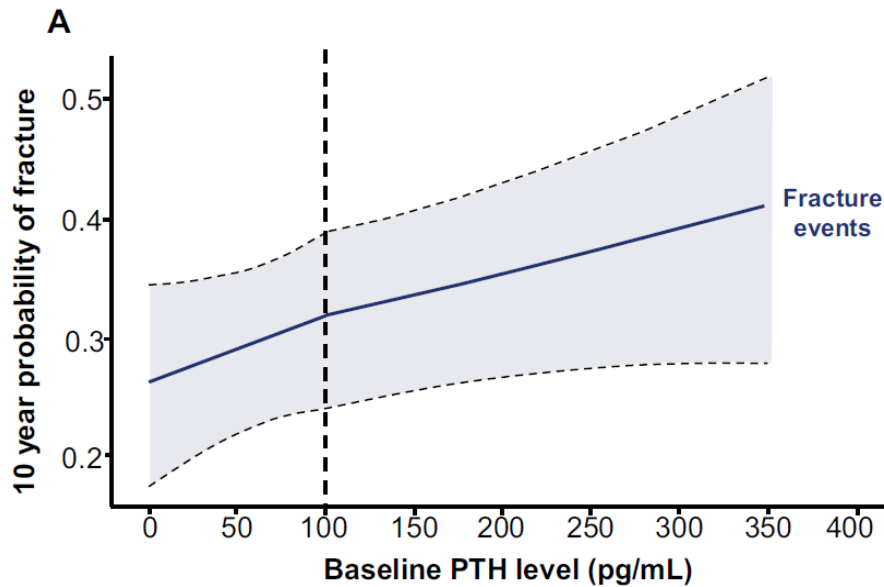
KDIGO®, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; NKF-KDOQI, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

1. KDIGO 2009 Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;S113:S1-S130.
2. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59.
3. Goldsmith JA, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3823
4. Uhlig K, et al. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:773-799.

Τα επίπεδα PTH συσχετίζονται με

Κίνδυνο κατάγματος, Καρδιαγγειακά και Επιβίωση σε ασθενείς με ΧΝΝ 3-4

PTH levels independently predict A fracture, and B vascular events, and death in CKD Stage G3–G4



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ ?

ΧΝΝ 3a-5 (ΟΧΙ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ)

Chapter 4.2: Treatment of abnormal PTH levels in CKD-MBD

4.2.1: In patients with CKD G3a–G5 not on dialysis, the optimal PTH level is not known. However, we suggest that patients with levels of intact PTH progressively rising or persistently above the upper normal limit for the assay be evaluated for modifiable factors, including hyperphosphatemia, hypocalcemia, high phosphate intake, and vitamin D deficiency (2C).

4.2.2 In adult patients with CKD G3a–G5 not on dialysis, we suggest that calcitriol and vitamin D analogs not be routinely used (2C). It is reasonable to reserve the use of calcitriol and vitamin D analogs for patients with CKD G4–G5 with severe and progressive hyperparathyroidism (*Not Graded*).

In children, calcitriol and vitamin D analogs may be considered to maintain serum calcium levels in the age-appropriate normal range (*Not Graded*).

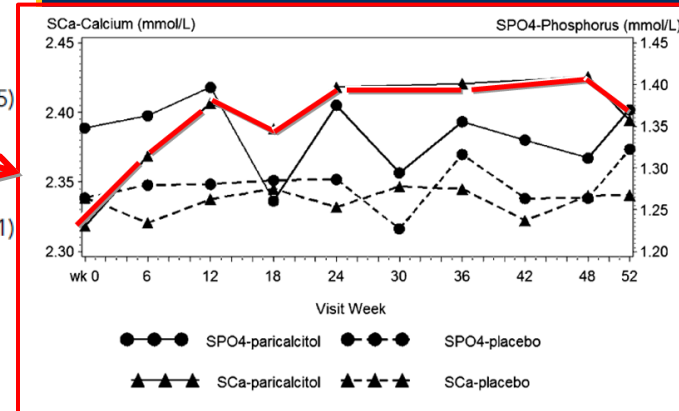
Θεραπεία των ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ σε ΧΝΝ 3-5 ?

ΧΝΝ 3α-5 (ΟΧΙ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ)

Effect of Paricalcitol on Left Ventricular Mass and Function in CKD—The OPERA Trial

Table 4. Change in key laboratory parameters and BP from baseline to 52 weeks

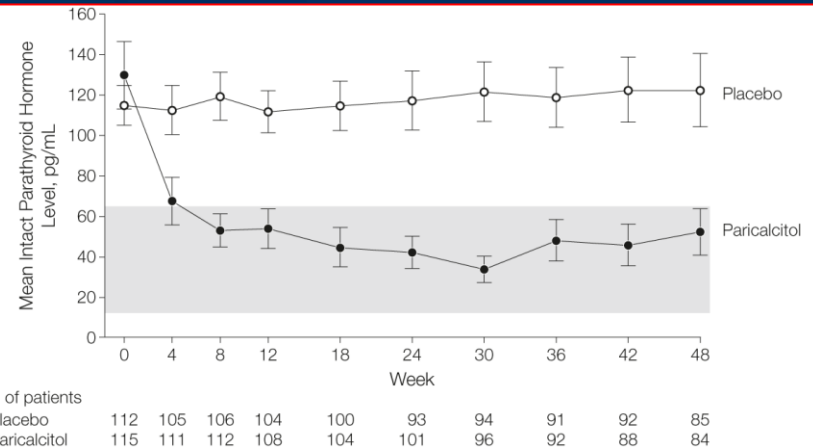
Laboratory Parameters	Paricalcitol (n=30)	Placebo (n=30)
Calcium, mmol/L		
Baseline	2.32 (0.10)	2.34 (0.09)
Week 52	2.39 (0.11)	2.34 (0.08)
Change from baseline to 52 wk	+0.08 (+0.02 to +0.16)	+0.01 (−0.06 to +0.05)
Phosphorus, mmol/L		
Baseline	1.35 (0.27)	1.26 (0.14)
Week 52	1.37 (0.23)	1.32 (0.16)
Change from baseline to 52 wk	+0.08 (−0.07 to +0.18)	+0.07 (−0.08 to +0.21)
Alkaline phosphatase, U/L		
Baseline	74 (24)	85 (23)
Week 52	60 (20)	87 (26)
Change from baseline to 52 wk	−12 (−21 to −1)	+2 (−6 to +10)
iPTH, pg/ml		
Baseline	156 (109 to 235)	158 (121 to 176)
Week 52	51 (37 to 78)	167 (107 to 330)
Change from baseline to 52 wk	−86 (−131 to −43)	+21 (−25 to +134)



Θεραπεία των ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ σε ΧΝΝ 3-5 ?

ΧΝΝ 3a-5 (ΟΧΙ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ)

Vitamin D Therapy and Cardiac Structure and Function in Patients With Chronic Kidney Disease
The PRIMO Randomized Controlled Trial



	Paricalcitol (N=115)	Placebo (N=112)
Any Adverse Event	92 (80.0)	87 (77.7)
Any Severe Adverse Event^a	17 (14.8)	11 (9.8)
Renal function decreased	7 (6.1)	2 (1.8)

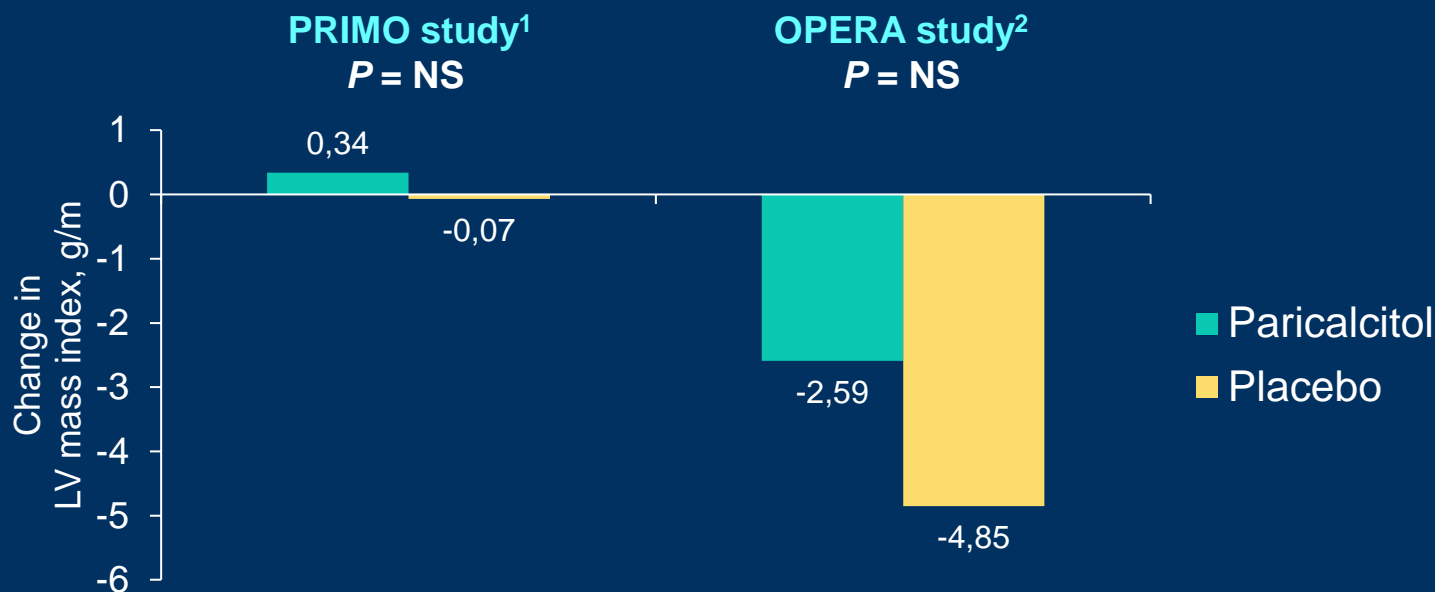
Laboratory Value	Change at 48-Weeks (95% CI)			Overall P-value ^c
	Paricalcitol	Placebo	P-value ^b	
Potassium (mEq/L)	-0.18 (-0.29, -0.06)	-0.01 (-0.12, 0.11)	0.02	0.006
Albumin (g/dL)	-0.10 (-0.16, -0.03)	-0.18 (-0.25, -0.11)	0.03	0.02
Calcium (mg/dL)	0.32 (0.19, 0.45)	-0.25 (-0.37, -0.12)	<0.001	<0.001
Phosphate (mg/dL)	0.23 (0.07, 0.39)	0.04 (-0.12, 0.20)	0.054	0.001
Intact parathyroid hormone (pg/mL)	-83.13 (-97.81, -68.45)	0.87 (-13.80, 15.53)	<0.001	<0.001

Θεραπεία των ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ σε ΧΝΝ 3-5 ?

ΧΝΝ 3a-5 (ΟΧΙ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ)

ΟΧΙ !

Left Ventricular Mass Index Change From Baseline to End of Study



The 2017 KDIGO® guidelines recommend that calcitriol and vitamin D analogs should not be routinely used in CKD stages 3–5 not on dialysis (level of recommendation, 2C)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ ?

ΧΝΝ 3a-5 (ΟΧΙ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ)

Chapter 4.2: Treatment of abnormal PTH levels in CKD-MBD

4.2.1 In patients with CKD G3a–G5 not on dialysis, the optimal PTH level is not known. However, we suggest that patients with levels of intact PTH progressively rising or persistently above the upper normal limit for the assay be evaluated for modifiable factors, including hyperphosphatemia, hypocalcemia, high phosphate intake, and vitamin D deficiency (2C).

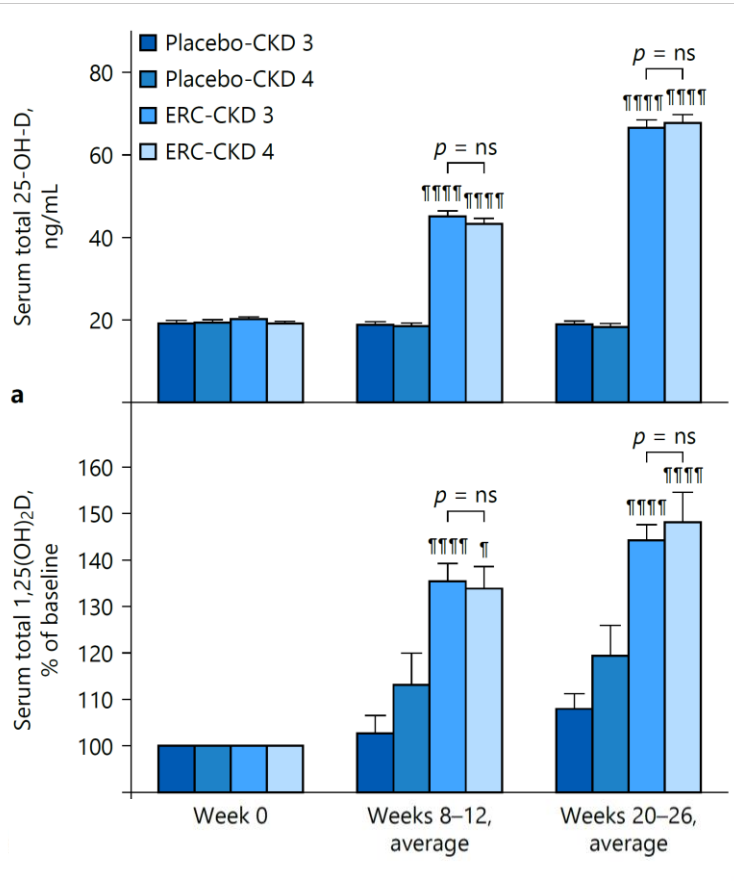
4.2.2: In adult patients with CKD G3a–G5 not on dialysis, we suggest that calcitriol and vitamin D analogs not be routinely used (2C). It is reasonable to reserve the use of calcitriol and vitamin D analogs for patients with CKD G4–G5 with severe and progressive hyperparathyroidism (*Not Graded*).

In children, calcitriol and vitamin D analogs may be considered to maintain serum calcium levels in the age-appropriate normal range (*Not Graded*).

Θεραπεία των ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ σε ΧΝΝ 3-5 ?

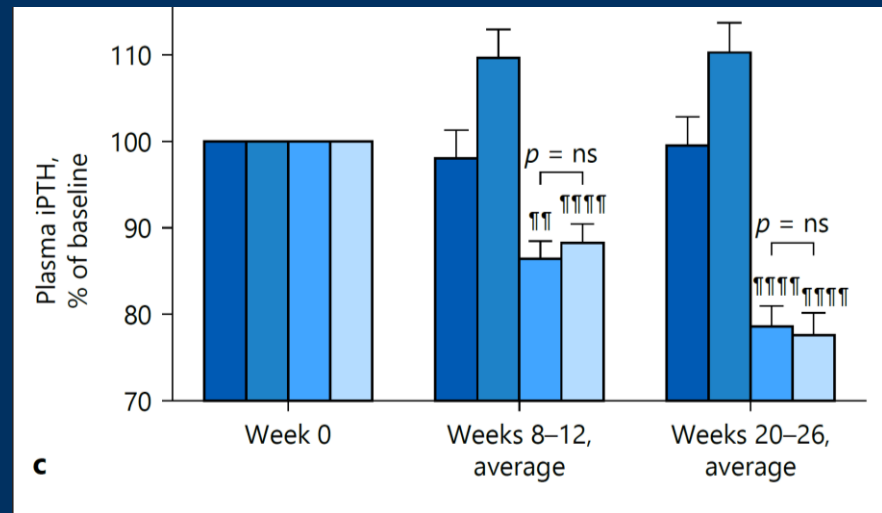
Επανεκτίμηση της αξίας/στόχων της 25-OH D στη ΧΝΝ ?

Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease



Extended-release calcifediol (ERC)

2019



Θεραπεία των ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ σε ΧΝΝ 3-5 ?

Επανεκτίμηση της αξίας/στόχων της 25-OH D στη ΧΝΝ ?

Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease

Mean (SE) posttreatment

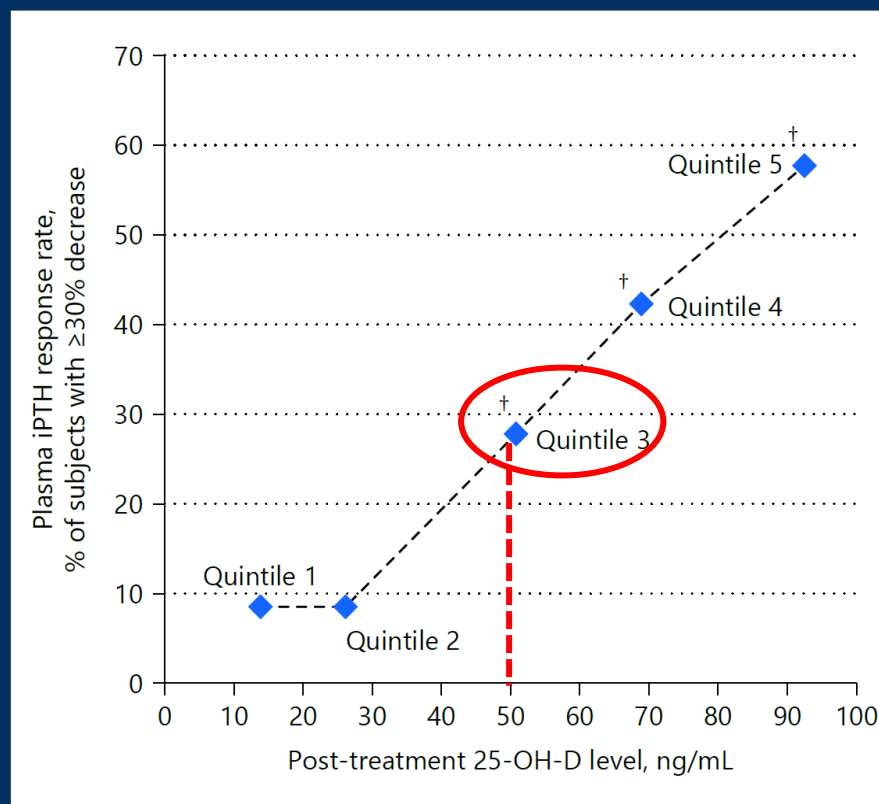
Quintile 1:

Ca 9.3 (0.05) / P 3.8 (0.06) mg/dL

Quintile 5

Ca 9.45 (0.03) / P 4.0 (0.07) mg/dL

ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΦΟΡΑ !!



2021

Challenges for the clinical management of SHPT in the non-dialysis CKD population

Applying recommendations:

Regular and early monitoring of PTH from CKD Stage G3a

Correcting vitamin D deficiency/insufficiency



Unclear target levels for:

- Optimal PTH
- 25(OH)D to achieve sufficient PTH reduction

Defining an optimal treatment strategy:

	25(OH)D	Ca	P	PTH	FGF-23
Nutritional vitamin D:	↑	—	—	— ↓	—
Active vitamin D/analogues:	↓	↑	↑	↓	↑
Treatment goal:	↑	—	—	↓	—

Novel approaches provide new opportunities

Οι ανανεωμένες κατευθυντήριες οδηγίες

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗΣ ?

ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ : ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ)

2017 KDIGO® recommendations

4.2.2 CKD stages 3a–5, not on dialysis *(Εκτός εξωνεφρικής κάθαρσης)*

- **Calcitriol and vitamin D analogs should not be routinely used (2C)**
- **Reserve** the use of calcitriol and vitamin D analogs **for patients with CKD stages 4–5 with severe and progressive hyperparathyroidism (Not Graded)**

4.2.4 CKD stage 5D requiring PTH-lowering therapy:

- Suggest **calcimimetics, calcitriol, or vitamin D analogs, or a combination of calcimimetics and calcitriol, or vitamin D analogs (2B)**

Οι τιμή της i-PTH δεν είναι ευαίσθητος και ειδικός δείκτης του τύπου της οστικής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου

ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis

Stuart M. Sprague, DO,¹ Ezequiel Bellorin-Font, MD,² Vanda Jorgetti, MD, PhD,³ Aluizio B. Carvalho, MD, PhD,⁴ Hartmut H. Malluche, MD,⁵ Aníbal Ferreira, MD, PhD,⁶ Patrick C. D'Haese, PhD,⁷ Tilman B. Drüeke, MD,⁸ Hongyan Du, MB, MS,¹ Thomas Manley, RN, CRNA,⁹ Eudocia Rojas, MD,² and Sharon M. Moe, MD¹⁰

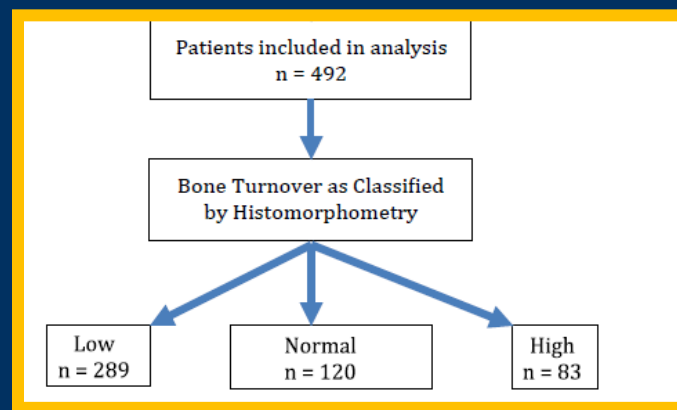


Table 2. Discrimination of Bone Turnover by Serum Biochemistry

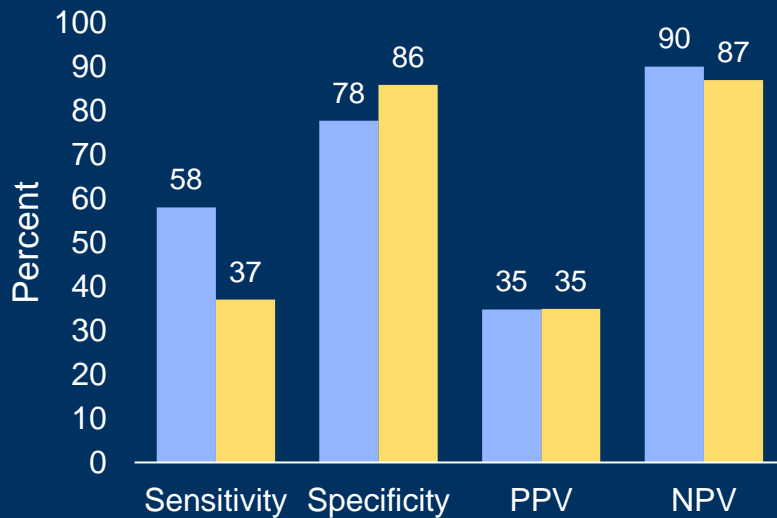
	Low (n = 289)	Normal (n = 120)	High (n = 83)	Reference Range
iPTH, pg/mL	68.2 [23.2-186.3]	180.7 [50.0-717.9]	382.6 [139.5-865.5]	15.0-65.0

Οι τιμή της i-PTH δεν είναι ευαίσθητος και ειδικός δείκτης του τύπου της οστικής νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου...

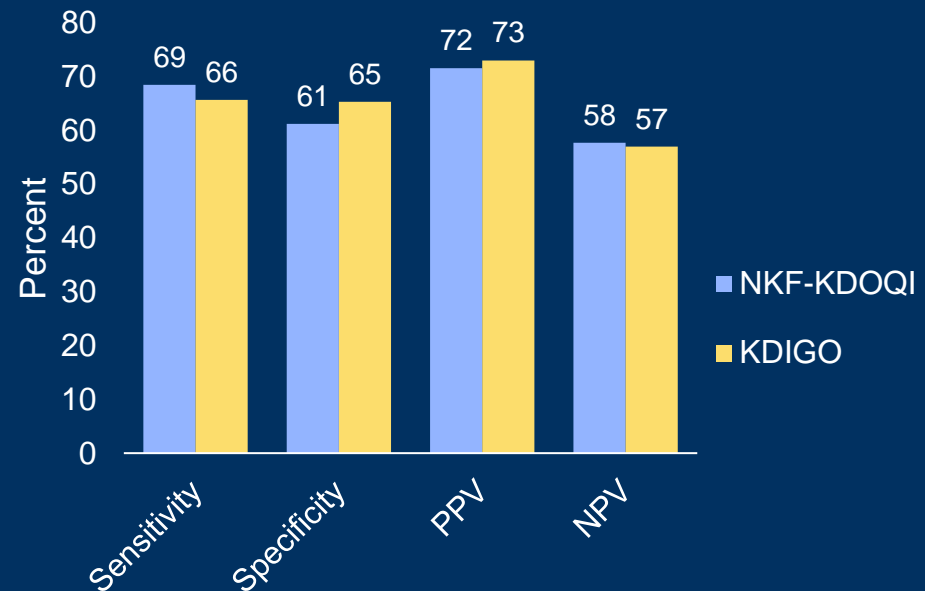
ούτε για τη θεραπεία της με βάση τα προτεινόμενα όρια !

ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Differentiating high from non-high turnover bone disease, or “When do I **START** therapy?”



Differentiating low from non-low turnover bone disease, or “When do I **STOP** therapy?”

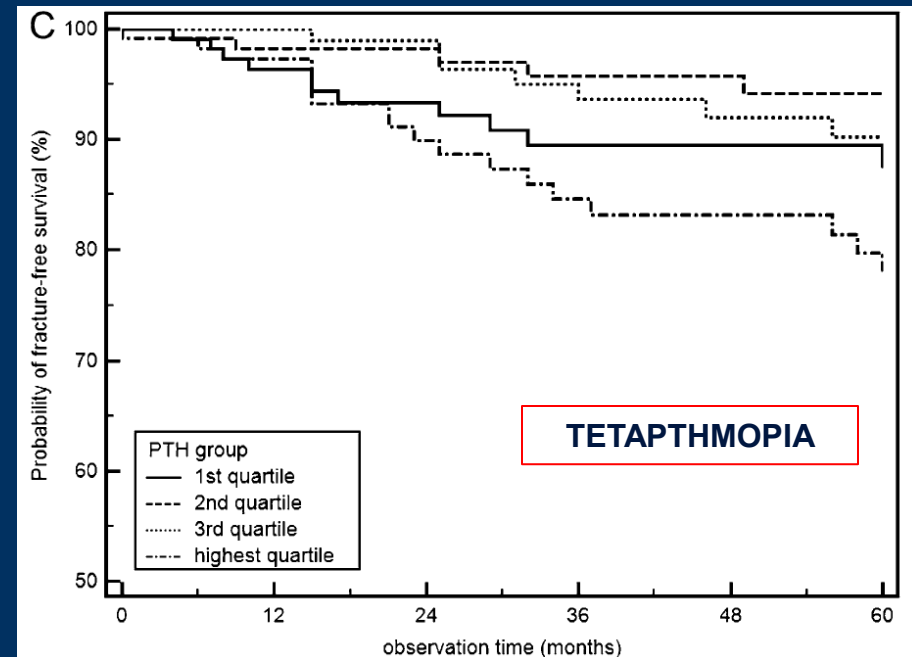
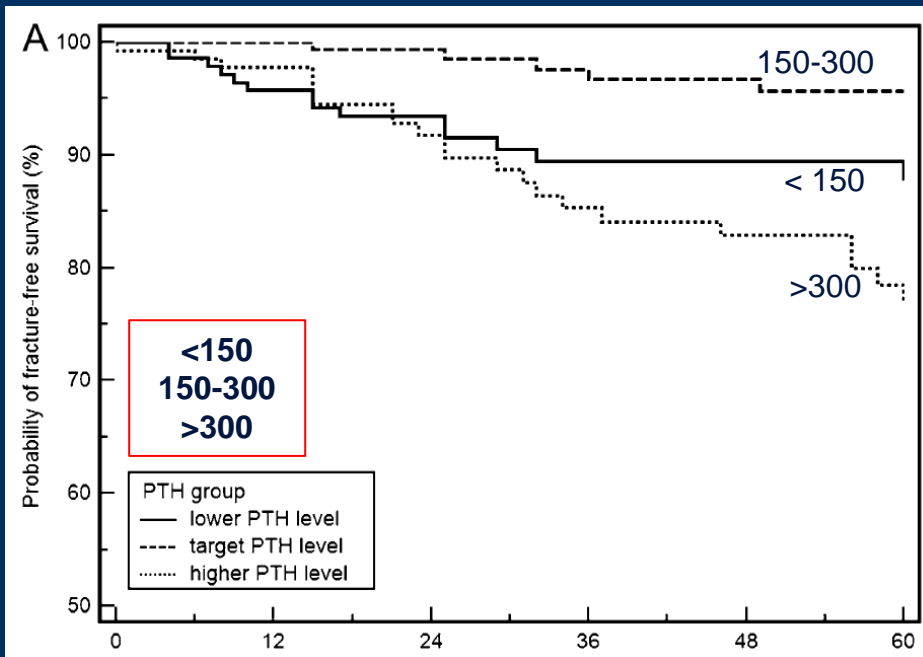


Οι πολύ αυξημένες τιμές παραθομόνης συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ...

... το ίδιο όμως και οι χαμηλές

ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study



Οι πολύ αυξημένες τιμές παραθορμόνης συσχετίζονται με αυξημένη θνητότητα...

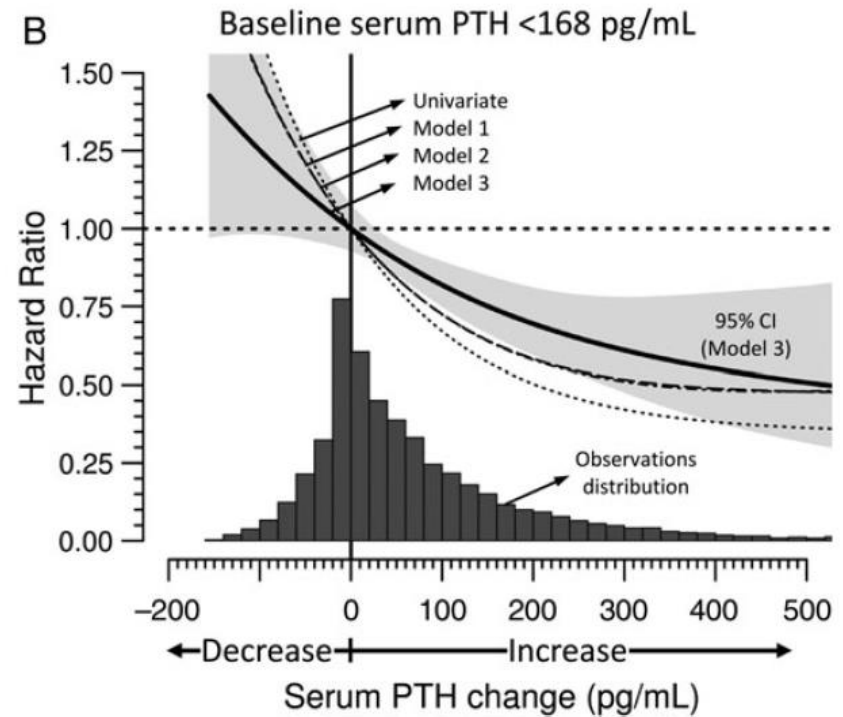
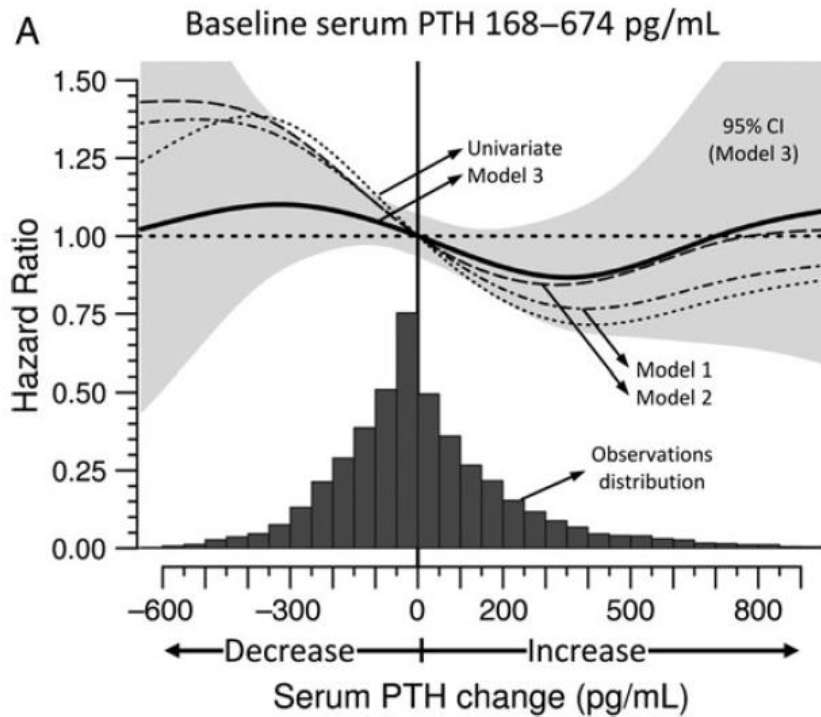
... το ίδιο όμως και οι χαμηλές

ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

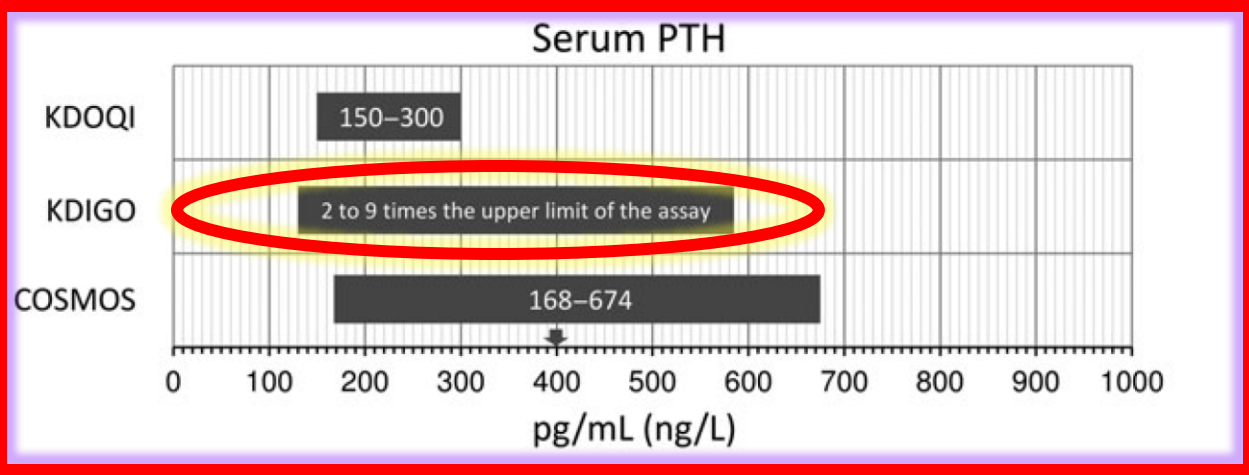
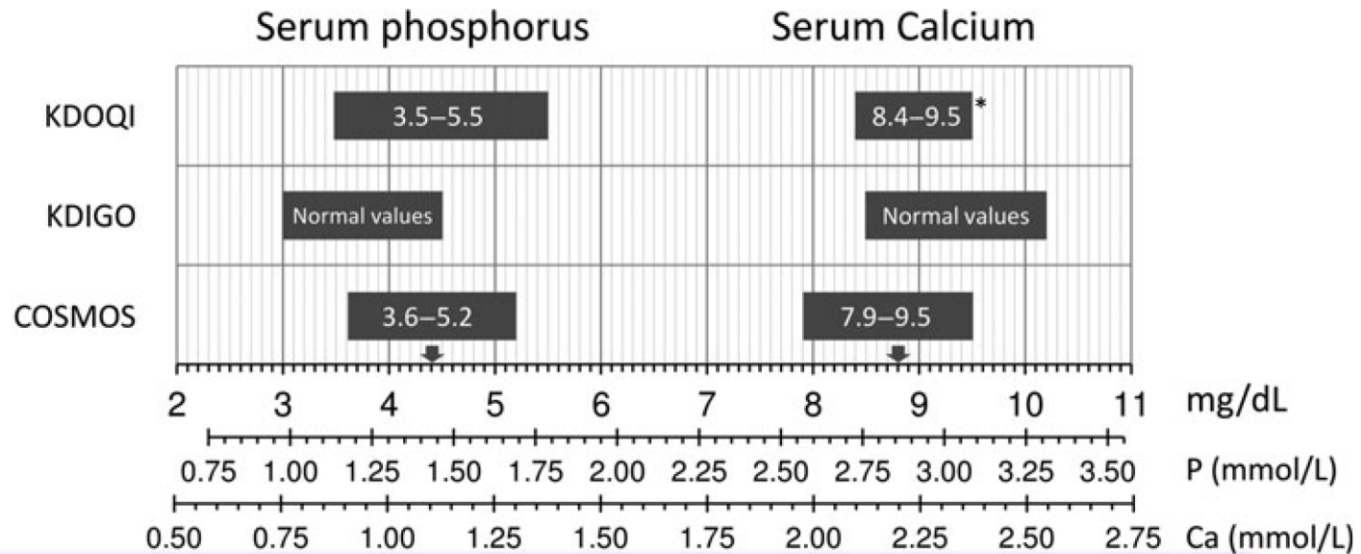
20 Ευρωπαϊκά κέντρα

COSMOS study

6797 ενήλικες αιμοκαθαιρόμενοι

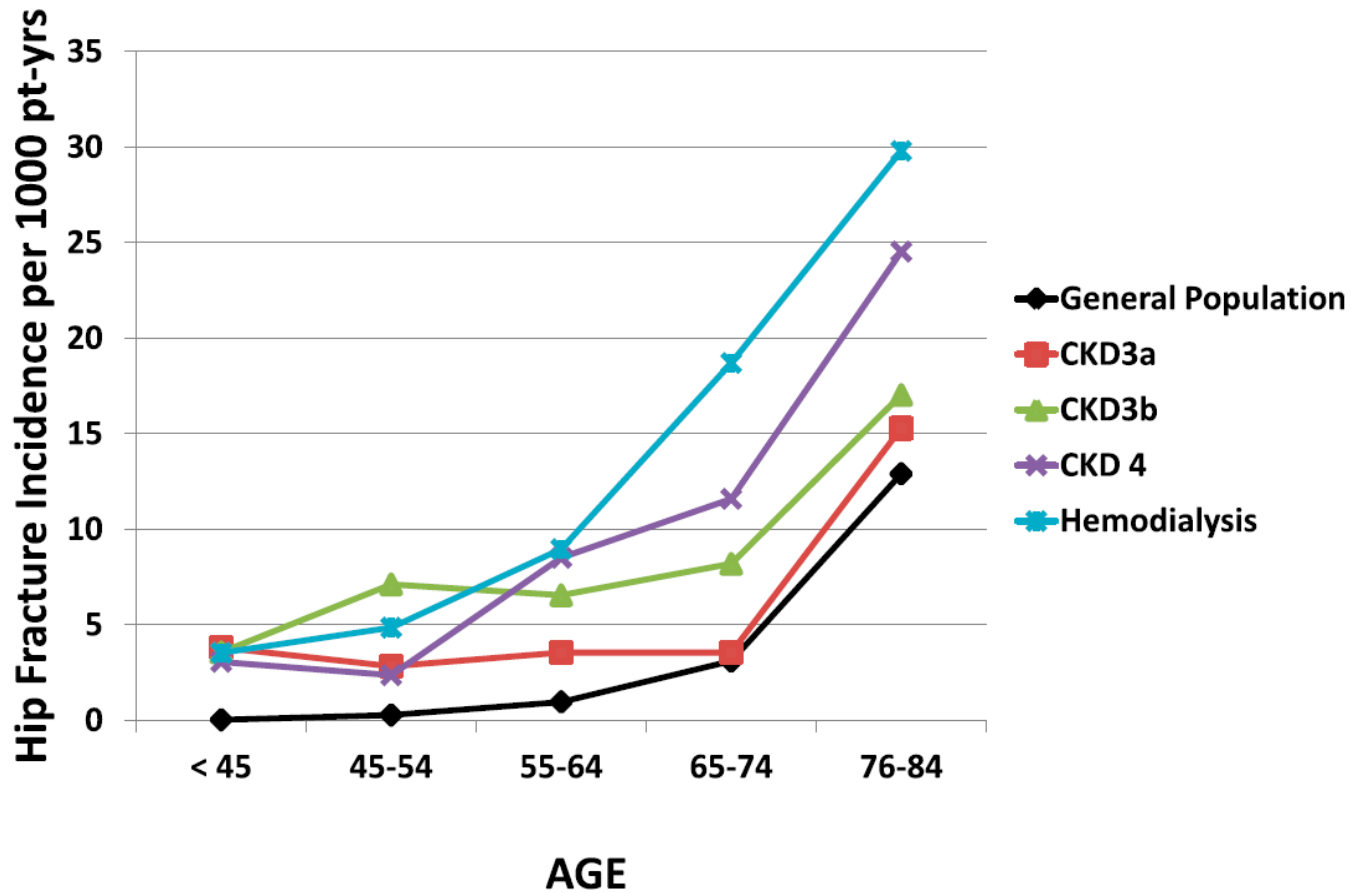


Στόχοι Παραθορμόνης, Ca, P σε ΧΝΝ τελικού σταδίου/Dialysis Καθορίζονται πλέον από μελέτες επιβίωσης !!



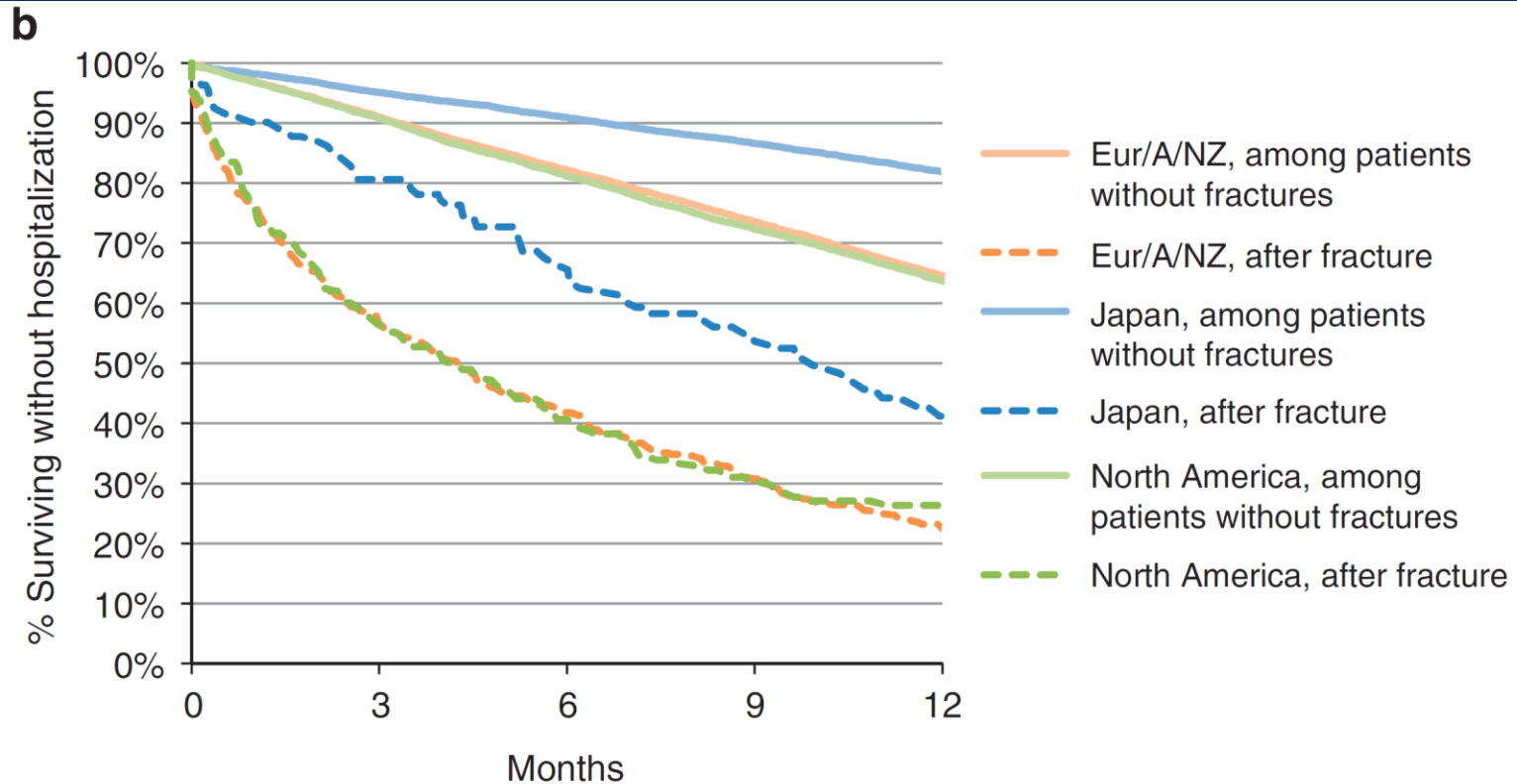
XNN και Κατάγματα

ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ



ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΟΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ / ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

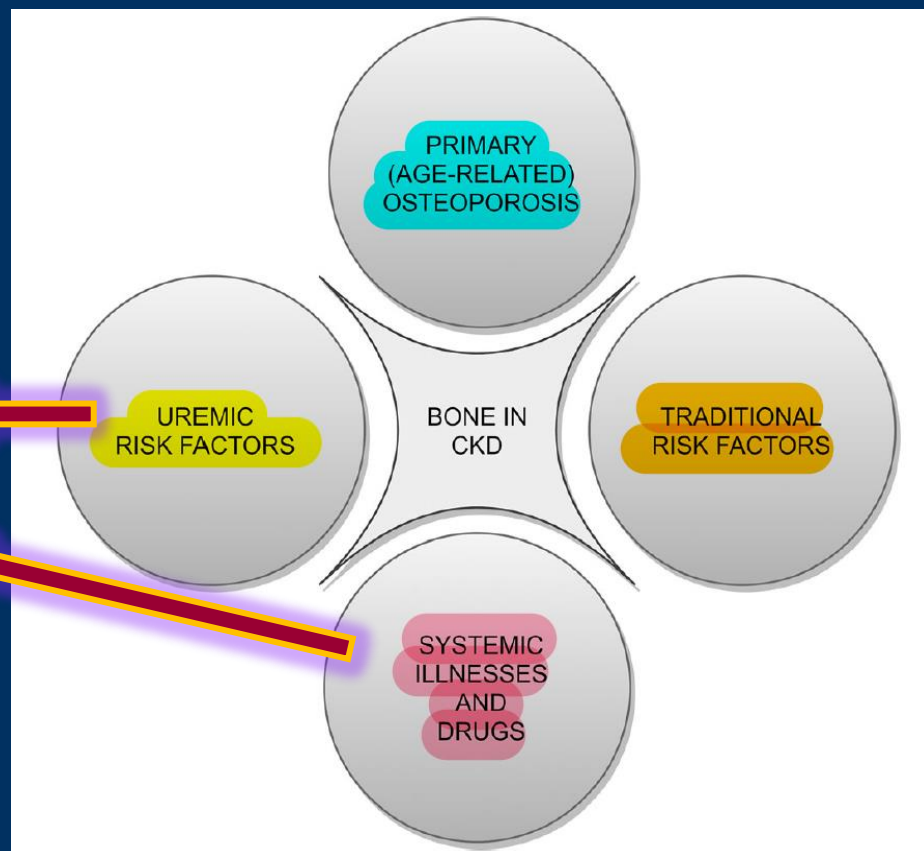
High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ

Table 1. General and chronic kidney disease-specific risk factors for bone loss and fractures

General risk factors	CKD-specific
Patient-related (nonmodifiable)	Hyperparathyroidism
Age	Low nutritional and activated vitamin D
Gender	Disordered mineral metabolism
Ethnicity	Chronic inflammation
Past history of fracture	Metabolic acidosis
	Premature hypogonadism
General (modifiable)	Medications
Low physical activity	Steroids
Smoking	Phosphate binders (e.g. aluminium)
Alcohol	Calcineurin inhibitors
Medications (e.g. steroids)	Dietary restriction
Diabetes	Dialysis-related amyloidosis
Sarcopenia	Higher prevalence of general risk factors for osteoporosis
Chronic inflammatory disorders	



Εκτίμηση και θεραπεία οστικής νόσου/ οστεοπόρωσης

ΧΝΝ 2^{ου}- 3/4^{ου} σταδίου

Serum Creatinine: mg/dL $\mu\text{mol/L}$

Serum Cystatin C: mg/L

Age: Years

Gender: Male Female

Standardized Assays: Yes No Not Sure

Adjust for body surface area: Yes No Not Sure

Results

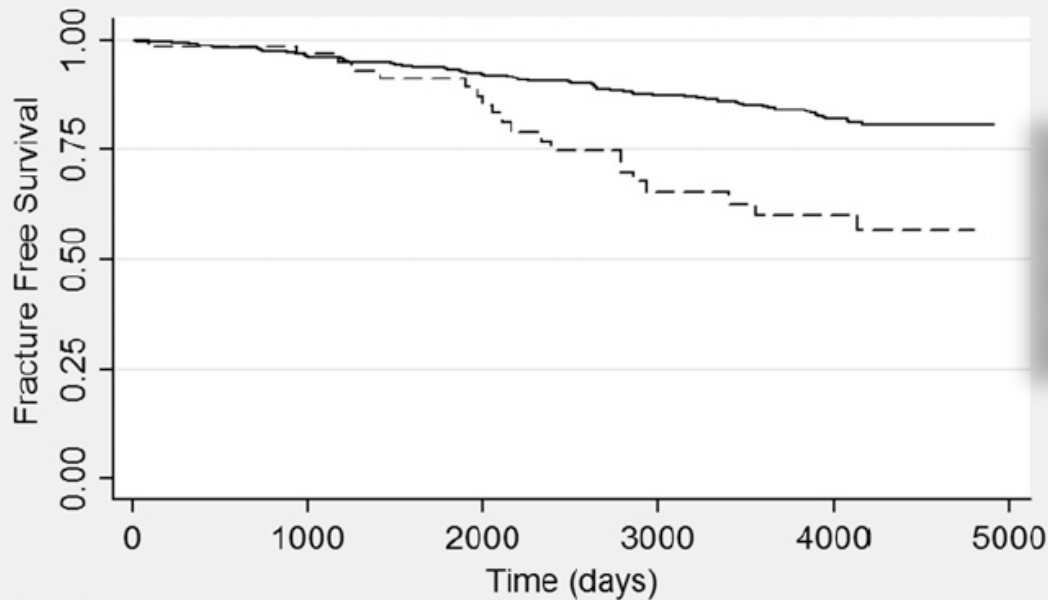
CKD-EPI creatinine equation mL/min/1.73m²

Η οστική πυκνότητα προβλέπει τον κίνδυνο καταγμάτων σε ασθενείς με XNN 3-5

Bone Mineral Density and Fracture Risk in Older Individuals with CKD

Health, Aging, and Body Composition Study

2754 συμμετέχοντες
(μέση ηλικία ~73,6 έτη)



Number at risk		0	1000	2000	3000	4000	5000
No Osteoporosis	529	477	395	319	229	0	0
Osteoporosis	58	54	43	28	21	0	0

— No Osteoporosis - - - - Osteoporosis

Εμφάνιση κατάγματος στους ασθενείς με XNN, ανάλογα με την παρουσία οστεοπόρωσης σε DEXA

Η οστική πυκνότητα προβλέπει τον κίνδυνο καταγμάτων σε ασθενείς με XNN 3-5

Bone Mineral Density Predicts Fractures in Chronic Kidney Disease

Sarah L. West,¹ Charmaine E. Lok,² Lisa Langsetmo,³ Angela M. Cheung,^{2,4} Eva Szabo,⁴ Dawn Pearce,⁵ Maria Fusaro,⁶ Ron Wald,⁵ Jordan Weinstein,⁵ and Sophie A. Jamal¹

N: 131

XNN 3-5 (όχι D)

Προοπτική

- Baseline BMD
- Ρυθμός μεταβολής

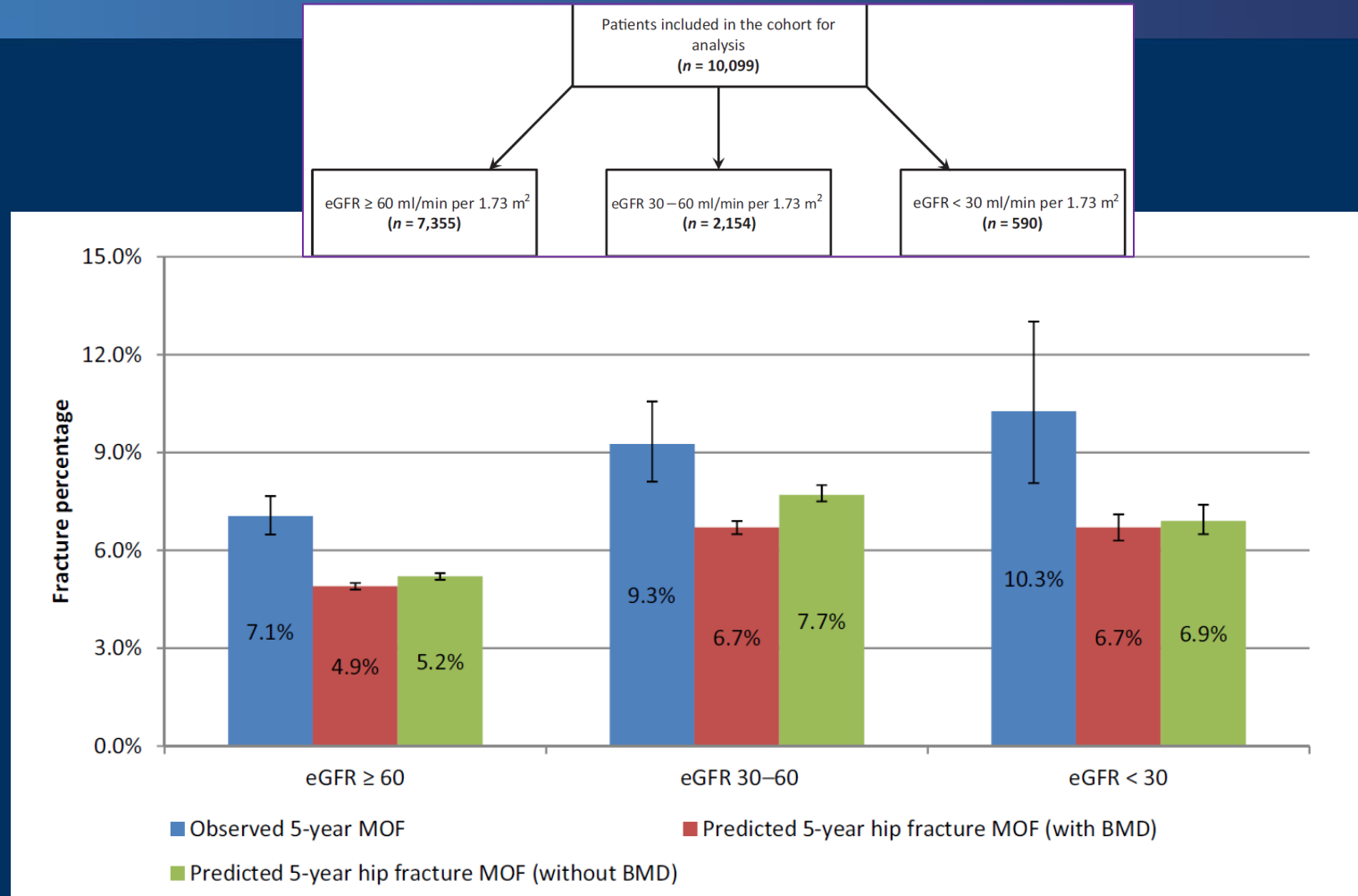
- αν και όχι άριστος δείκτης ...

Table 4. Ability of BMD by DXA to predict any incident fracture

Predictor	Fully adjusted* (n=131)	Minimally adjusted**
BMD by DXA; AUC (95% Confidence Interval)		
Total Hip	0.68 (0.57 to 0.79)	0.65 (0.54 to 0.76)
Lumbar Spine	0.62 (0.50 to 0.74)	0.64 (0.52 to 0.76)

FRAX και πρόγνωση καταγμάτων σε ΧΝΝ

Σε όλο το εύρος GFR...

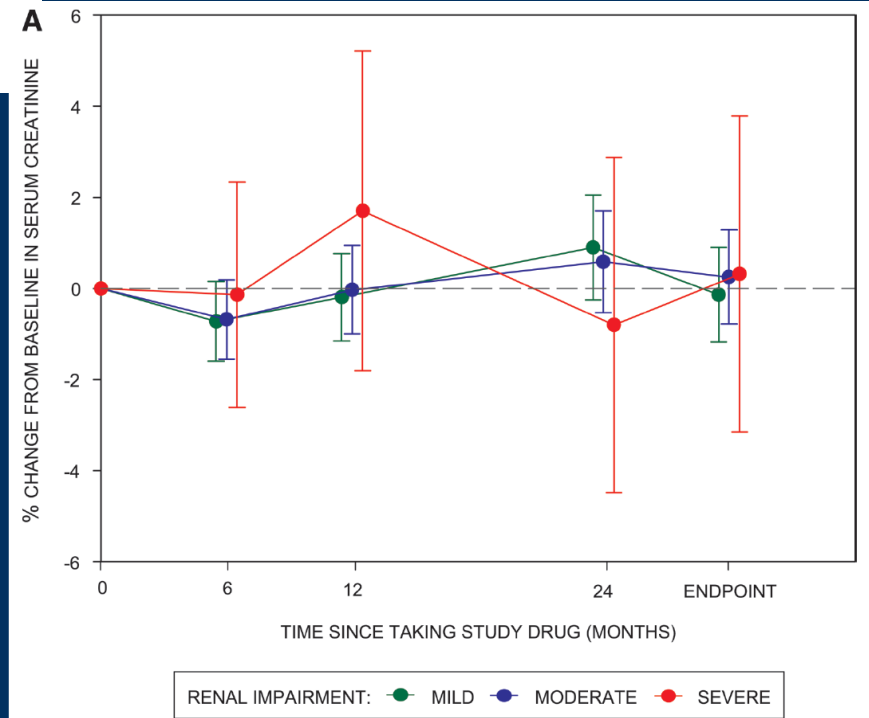
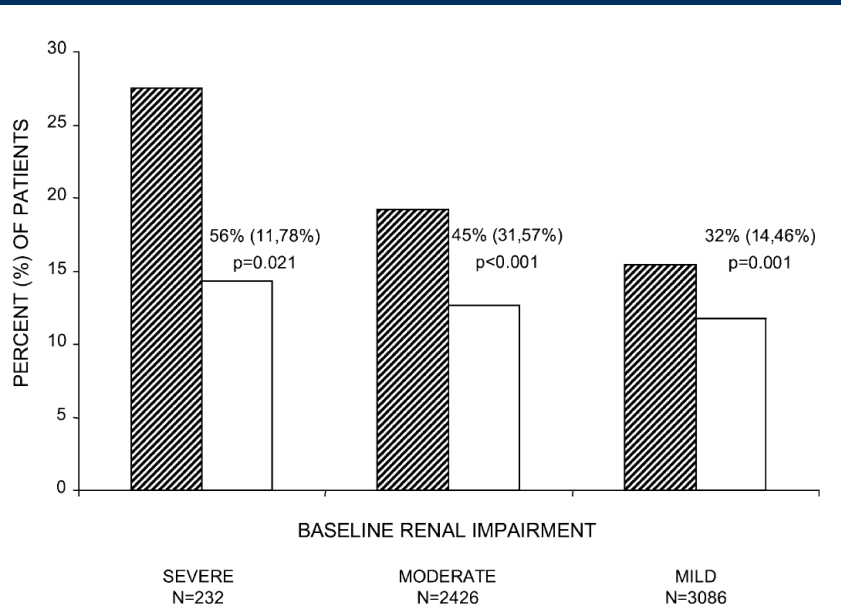


ΑΣΦΑΛΕΙΑ και ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΣΕ ΧΝΝ 3-4

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH
Volume 20, Number 12, 2005
Published online on August 22, 2005; doi: 10.1359/JBMR.050817
© 2005 American Society for Bone and Mineral Research

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

Paul D Miller,¹ Christian Roux,² Steven Boonen,³ Ian P Barton,⁴ Lisa E Dunlap,⁴ and David E Burgio⁴



Μείωση του ποσοστού των ασθενών με σπονδυλικά κατάγματα

Χωρίς μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας σε μέσο διάστημα 24 μ

ΑΣΦΑΛΕΙΑ και ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΣΕ ΧΝΝ 3-4

ΠΡΟΣΦΑΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

Alendronate use and bone mineral density gains in women with moderate-severe (stages 3B–5) chronic kidney disease: an open cohort multivariable and propensity score analysis from Funen, Denmark

Όφελος στην BMD

	Analysis	Non-user		User		Mean difference (95% CI)
		N	BMD change	N	BMD change	
Femoral neck	PS-matched	142	- 1.59	40	1.07	2.65 (1.32, 3.99)
	Multivariable	1492	- 1.67	71	0.63	2.14 (1.22, 3.05)
	PS-adjusted	1492	- 1.67	71	0.63	2.15 (0.97, 3.34)
Spine	PS-matched	142	0.34	40	3.36	3.01 (1.74, 4.28)
	Multivariable	1492	0.65	71	3.98	2.14 (1.22, 3.05)
	PS-adjusted	1492	0.65	71	3.98	2.87 (1.62, 4.12)
Total hip	PS-matched	142	- 1.16	40	0.95	2.12 (0.98, 3.25)
	Multivariable	1492	- 2.14	71	0.82	2.29 (1.46, 3.11)
	PS-adjusted	1492	- 2.14	71	0.82	1.91 (0.82, 3.00)

PS, propensity score

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΩΝ ΣΕ ΧΝΝ 3-4/5

ΠΡΟΣΦΑΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ





Safety of Oral Bisphosphonates in Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease: A Binational Cohort Analysis



GFR <45 ml/min που έλαβαν διφωσφονικά VS Propensity Score matched OXI

Table 2. Numbers of Events, Incidence Rates, and Hazard Ratios per 1000 person-years for All Analyses

		CPRD		SIDAP		Combined
		BP	 Non-BP	BP	 Non-BP	
Chronic kidney disease progression	Unmatched no. events	614	15,411	471	13,462	
	Unmatched incidence rates	90.8 (83.9, 98.3)	73.3 (72.1, 74.4)	119.0 (108.5,130.2)	104.7 (102.9,106.5)	
	Unadjusted HR	1.25 (1.15, 1.36)		1.13 (1.03, 1.23)		1.19 (1.12, 1.27)
	Fully adjusted HR	1.18 (1.08, 1.29)		1.19 (1.08, 1.31)		1.18 (1.11, 1.26)
	PS-matched no. events	576	1996	467	2015	
	PS-matched incidence rates	89.1 (82.1, 96.7)	85.6 (82.0, 89.5)	118.4 (107.9,129.6)	100.0 (95.7,104.5)	
	PS-matched sub-HR	1.14 (1.04, 1.26)		1.15 (1.04, 1.27)		1.14 (1.07, 1.23)

~15 % κίνδυνο για επιδείνωση ΧΝΝ/ένταξη σε κάθαρση

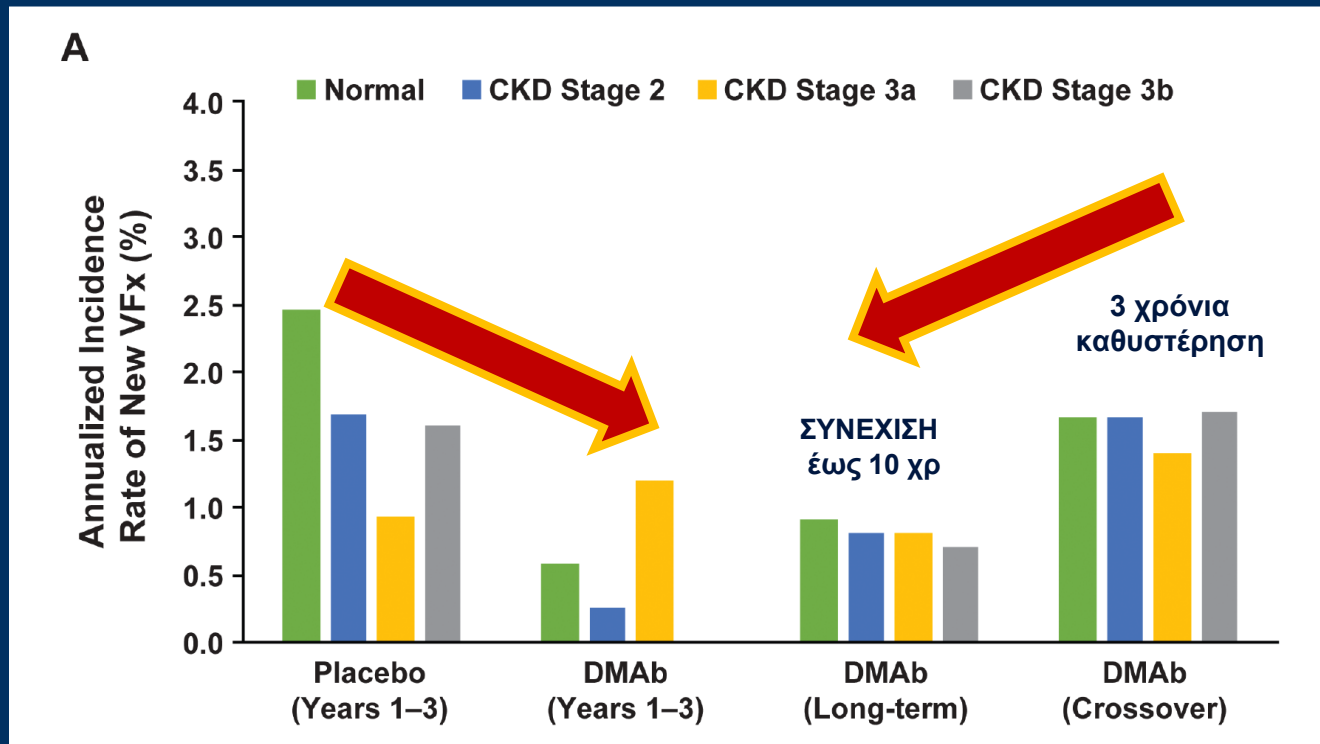
Χωρίς διαφορά στον κίνδυνο για :

- Οξεία νεφρική βλάβη
- ΓΕΣ
- Υπασβεσταιμία

Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια DENOSUMAB σε ΧΝΝ 2-3

Denosumab Safety and Efficacy Among Participants in the FREEDOM Extension Study With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease

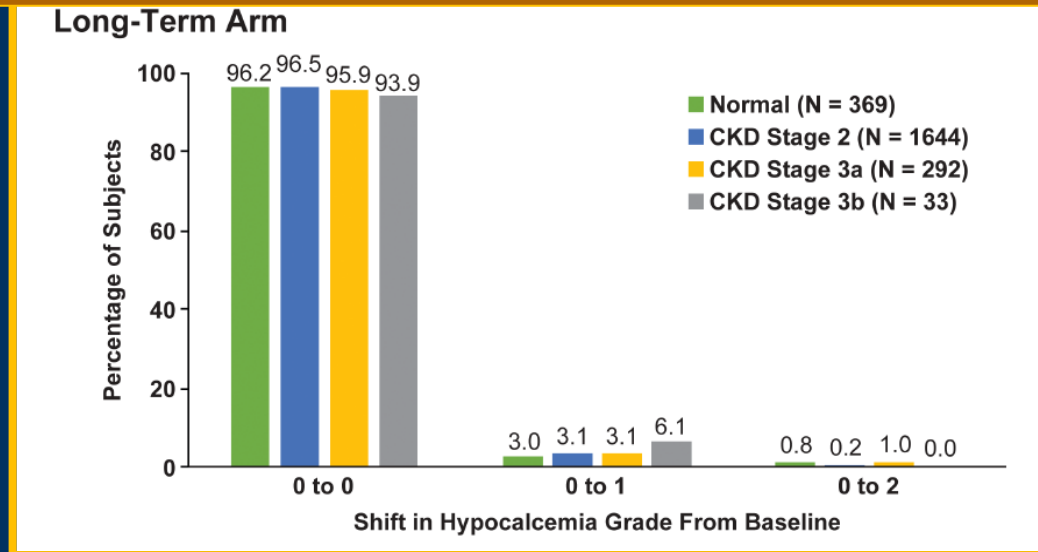
Ελάττωση Σπονδυλικών ΚΑΤΑΓΜΑΤΩΝ
(Όχι απλά της ΒΜΔ)



Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια DENOSUMAB σε ΧΝΝ 2-3

Denosumab Safety and Efficacy Among Participants in the FREEDOM Extension Study With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease

- Η συχνότητα κλινικά σημαντικής υπασβεσταιμίας σε μακροχρόνια χορήγηση ήταν πολύ μικρή και συγκρίσιμη μεταξύ των σταδίων ΧΝΝ 2-3 και φυσιολ. νεφρικής λειτουργίας



- Η πλειοψηφία (64% long-term arm; 66% crossover arm) που ήταν αρχικά σε στάδιο ΧΝΝ 2-3, δεν άλλαξαν στάδιο !!
- Λιγότερες από 3% εξελίχθηκαν σε στάδιο 4

Θεραπεία οστεοπόρωσης

ΧΝΝ 2^{ου}- 3/4^{ου} σταδίου

A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease

2021

Table 2 Summary of available drugs for use in fracture prevention in osteoporosis

Drugs	Dosage	Approved GFR cut-off, mL/min
Bisphosphonates		
Alendronate	70 mg weekly oral	>35 mL/min
Risedronate	35 mg weekly oral	>30 mL/min
Ibandronate	150 mg monthly oral or 3 mg every 3 months iv	>30 mL/min
Zoledronate	5 mg annually but may require less frequent dosing based on bone turnover markers	>35 mL/min
Denosumab ^a	60 mg every 6 months subcutaneous	Any GFR
Raloxifene	60 mg daily oral	Not endorsed for use in patients with severely impaired renal function
Hormone replacement therapy (HRT) (male and female)/menopausal hormonal therapy (MHT)	Differing doses and preparations; oral, transdermal, continuous or sequential	Any GFR
Teriparatide	20 µg daily subcutaneous daily for up to 2 years	>30 mL/min
Romosozumab	210 mg subcutaneously monthly for 12 months	Not known

**Εκτίμηση ελαττωμένης οστικής μάζας
ΧΝΝ 4-5σταδίου/ αιμοκάθαρση**

DXA και QCT στη ΧΝΝ 5D

~20-22 % Οστεοπορωτική τιμή σε ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση

Diagnosis of low bone mass in CKD-5D patients

Gustav A. Blomquist¹, Daniel L. Davenport², Hanna W. Mawad³,
Marie-Claude Monier-Faugere³, and Hartmut H. Malluche³

¹Department of Radiology, ²Department of Surgery, and ³Division of Nephrology,
Bone and Mineral Metabolism, University of Kentucky, Lexington, KY, USA

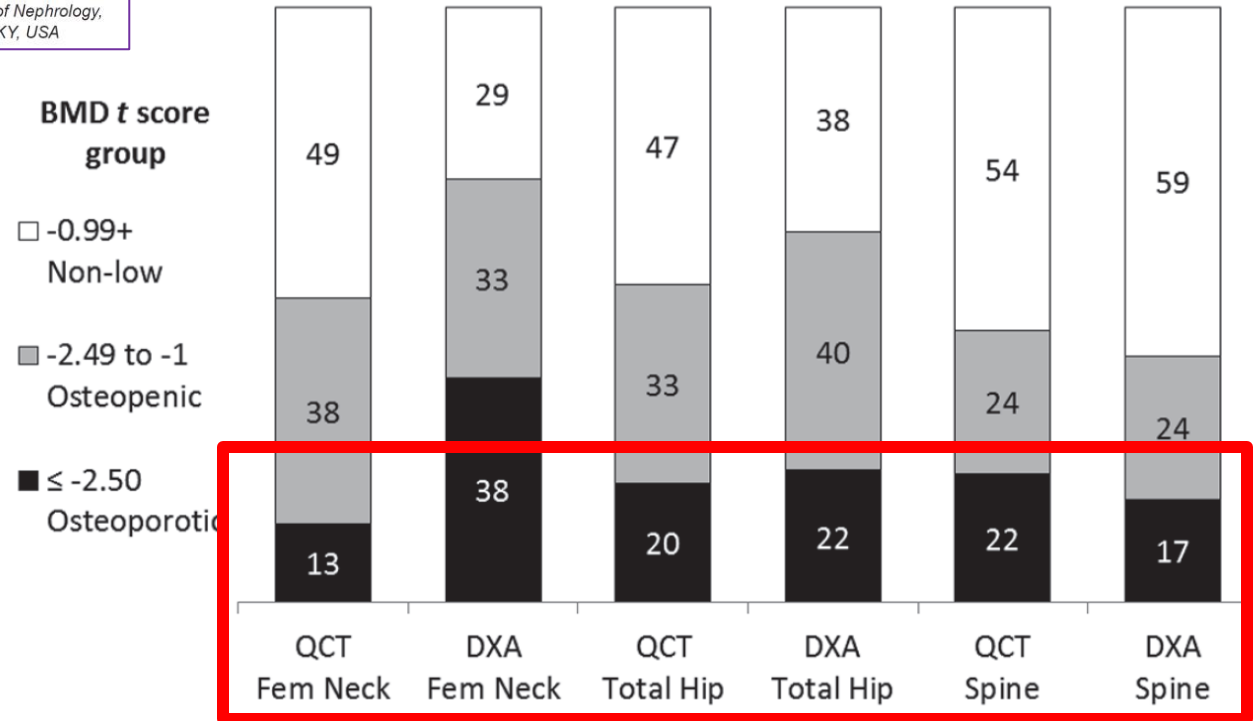


Figure 3. Percent of CKD-5D patients with osteopenia or osteoporosis by DXA or QCT at different sites.

DXA και QCT στη ΧΝΝ 5D

Ποιά και πού ανιχνεύει απώλεια οστικής μάζας σε 2 χρόνια ?

Two-year cortical and trabecular bone loss in CKD-5D: biochemical and clinical predictors

Table 2 Changes in BMD (\pm SD) after 1 and 2 years

	At 1 year		At 2 years	
No. of paired measurements	137		89	
BMD method and location	Mean absolute change \pm SD	Percent change \pm SD	Mean absolute change \pm SD	Percent change \pm SD
QCT total hip BMD (mg/cm³)	-11.5 \pm 23.6***	-4.0% \pm 7.8***	-17.3 \pm 22.1***	-5.9% \pm 8.5***
Total hip cortex				
Total hip cortical mass (g)	-0.8 \pm 2.2***	-4.0% \pm 15.0**	-1.5 \pm 2.9***	-7.3% \pm 17.1***
Total hip cortical volume (cm³)	-1.1 \pm 2.8***	-6.4% \pm 18.8***	-2.2 \pm 3.5***	-10.0% \pm 20.0***
Total hip trabeculum				
Total hip trabecular mass (g)	0.1 \pm 1.4	3.4% \pm 22.7	0.2 \pm 1.9	2.7% \pm 17.7
Total hip trabecular volume (cm³)	2.7 \pm 13.8*	5.8% \pm 29.2*	4.1 \pm 13.7**	5.9% \pm 15.9***
QCT spine BMD (mg/cm³)	-1.2 \pm 18.3	-0.6% \pm 11.5	-1.4 \pm 22.7	-0.7% \pm 13.4
DXA total hip BMD (g/cm²)	-0.011 \pm 0.047**	-1.2% \pm 5.2**	-0.031 \pm 0.057***	3.1% \pm 5.9***
DXA spine BMD (g/cm²)	-0.007 \pm 0.071	-0.6% \pm 6.1	-0.016 \pm 0.089	-1.1% \pm 7.4

Και οι δύο στο ισχίο , καμμία στην ΟΜΣΣ !!

Η οστική πυκνότητα προβλέπει τον κίνδυνο καταγμάτων σε ασθενείς με XNN 5-5D (τελικού σταδίου)

Bone turnover markers are associated with bone density, but not with fracture in end stage kidney disease: a cross-sectional study

Table 4 Bone density measurements in adult kidney transplantation candidates

	No fracture (n = 129)	Any fracture (n = 28)	
Volumetric BMD, mg/cm ³			
Lumbar spine	126 ± 38	103 ± 37	†
Total hip	237 ± 43	196 ± 35	‡
Femoral neck	242 ± 50	195 ± 37	‡
Areal BMD, mg/cm ²			
Total hip	0.71 ± 0.12	0.61 ± 0.10	‡
Femoral neck	0.60 ± 0.10	0.51 ± 0.09	‡
Z-score			
Lumbar spine	-0.30 ± 1.37	-1.11 ± 1.21	†
Total hip	-1.08 ± 1.05	-0.94 ± 1.04	‡
Femoral neck	-0.91 ± 0.94	-1.77 ± 0.86	‡
T-score			
Lumbar spine	-1.77 ± 1.43	-2.60 ± 1.44	†
Total hip	-1.79 ± 1.05	-2.73 ± 0.89	‡
Femoral neck	-1.74 ± 0.93	-2.60 ± 0.79	‡



FRAX και πρόγνωση καταγμάτων σε ΧΝΝ στην Αιμοκάθαρση ...

The utility of FRAX® in predicting bone fractures in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a two-year prospective multicenter cohort study

Risk factors	Major fracture		
	No. of analysis	AUC	95% CI
FRAX® (%)	718	0.76	0.69–0.84
Age (years)	718	0.66	0.55–0.76
Sex (women/men)	718	0.54	0.47–0.64
BMI (kg/m ²)	718	0.56	0.47–0.64
Previous fracture	718	0.59	0.50–0.67
Parent fractured hip	718	0.55	0.49–0.62
Current smoking	718	0.47	0.41–0.54
Glucocorticoids current/past	718	0.61	0.52–0.70
Rheumatoid arthritis	718	0.50	0.47–0.54
Alcohol	718	0.51	0.47–0.56
Diabetes (all types)	718	0.47	0.39–0.55
Diabetes type 1	718	0.49	0.49–0.50

2021 CONSENSUS ERA-EDTA και IOF

Εκτίμηση και θεραπεία οστικής νόσου/ οστεοπόρωσης στη ΧΝΝ

4^{ου}/5^{ου} σταδίου και σε εξωνεφρική κάθαρση

- Αξιολόγηση των μεθόδων εκτίμησης (DEXA ? FRAX score?)
- Αποτελεσματικότητα/Ασφάλεια από τις θεραπευτικές παρεμβάσεις με αναστολείς της οστικής απορρόφησης ?

European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D

Pieter Evenepoel ¹, John Cunningham², Serge Ferrari³, Mathias Haarhaus^{4,5}, Muhammad Kassim Javaid⁶, Marie-Hélène Lafage-Proust⁷, Daniel Prieto-Alhambra⁸, Pablo Ureña Torres^{9,10} and Jorge Cannata-Andia¹¹, on behalf of the European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF¹

Diagnosis of osteoporosis in chronic kidney disease

1. Osteoporosis is a condition characterized by low bone mass and microarchitectural and qualitative bone deterioration that leads to bone fragility and fracture susceptibility.
2. The operational definition of osteoporosis is based on an areal bone mineral density (BMD) assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) at the spine or hip < -2.5 standard deviation from the BMD in young female adults (T-score).

European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D

Εκτίμηση κινδύνου: BMD ?

2. BMD as assessed by DXA predicts fractures in patients with CKD G4–G5D. However, DXA probably underestimates the actual fracture risk in patients with CKD G4–G5D, as it does not account for impaired bone quality. The consistency of the risk prediction across stages of disease and degree of parathyroid hormone (PTH) control remains to be documented.

Έχει προγνωστική αξία κατάγματα σε ΧΝΝ 4-5D
Υποεκτίμηση ??

Σε ποιούς ?

- Μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Άνδρες >50 ετών

Ποιά σημείο ?

- Ισχίο και ΟΜΣΣ

1. In patients with CKD G4–G5D, DXA may be considered in postmenopausal women, or men >50 years of age. Routine DXA testing (screening) in all CKD G4–G5D patients is not supported by current evidence.
2. The hip and the lumbar spine are the primary skeletal site to evaluate BMD by DXA.
3. The forearm may be included in the DXA evaluation of the skeletal site panel, but one should be aware of operator-dependent variability and potential bias by arteriovenous fistula.
4. Trabecular bone score and alternative imaging techniques need further clinical evaluation pending clinical implementation.

Εκτίμηση κινδύνου: Πέρα από την BMD ?

5. Vertebral fracture assessment (VFA) and/or lateral spine imaging is recommended in all patients undergoing DXA evaluation and in patients with a history of ≥ 4 cm height loss, kyphosis, or recent or current long-term oral glucocorticoid therapy. Imaging should include the abdominal aorta for determination of vascular calcification.
6. FRAX predicts fracture probability in all CKD stages. Additional evidence is required to define whether further arithmetic adjustments to conventional FRAX estimates have to be made with knowledge of advanced CKD.
7. Non-kidney-retained bone turnover markers (BTMs), especially bone-specific alkaline phosphatase, may be useful for fracture risk prediction in CKD G4–G5D, awaiting further confirmation.



Σε ασθενείς με :

- DXA
- >4cm Δ ύψους
- Κύφωση
- Στεροειδή



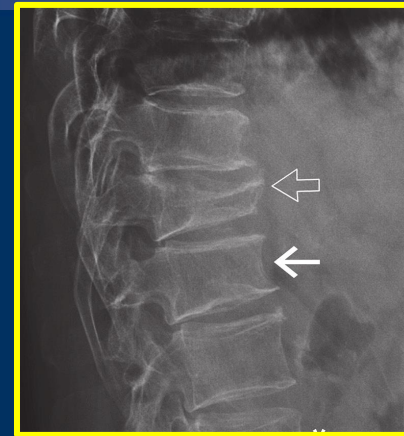
Biomarkers



Υποψήφιοι για Παρέμβαση ?

Intervention thresholds for pharmacological therapy

1. CKD patients >50 years of age with a prior fragility fracture [(major osteoporotic fracture (MOF))] may be considered for treatment without the need for further BMD assessment.
2. In the absence of MOF, a DXA T-score threshold ≤ -2.5 at the lumbar spine or hip is recommended, recognizing that a higher threshold of -2.0 or -1.5 may be more appropriate.
3. FRAX country-specific intervention thresholds are appropriate in CKD patients.



Μη φαρμακευτική Παρέμβαση ?

Non-pharmacological intervention

1. A sufficient supply of calcium should be guaranteed (800–1200 mg/day, preferentially through diet) and vitamin D stores should be repleted according to osteoporosis and CKD-MBD guidelines.
2. Regular weight-bearing exercise should be advised, tailored to the needs and abilities of the individual patient.
3. The falls risk needs to be evaluated regularly and acted upon.

Pharmacological intervention

1. CKD-MBD therapy should be optimized according to current guidelines before considering specific osteoporosis management.
2. Metabolic disturbances linked to bone fragility (acid–base, uraemic toxicity) should be controlled at all times.
3. Risks and benefits of available pharmacological interventions need to be balanced at the individual level and discussed with the patient. Formal informed consent may be required when considering off-label use.
4. Evolving evidence indicates that antiresorptive agents may be effective in advanced CKD and that vascular and skeletal risks are not excessively high.
5. Renal risks of bisphosphonates are poorly explored in patients with CKD G4–G5D, which calls for caution.
6. Denosumab confers no risk of kidney function decline, but the risk of severe hypocalcaemia with denosumab is increased in CKD and needs to be addressed by concomitant vitamin D and calcium supplementation.
7. Withdrawal of denosumab therapy may be associated with an increased risk of vertebral fracture.

Φαρμακευτική Παρέμβαση ?

CKD / ROD / PTH

- Ανάλογα Vit D
- Ασβεστομιμητικά (5D)
- Οξέωση

ΔΙΦΟΣΦΟΝΙΚΑ

??

DENOSUMAB

✓!

DENOSUMAB: οστική πυκνότητα και κίνδυνος υπασβεστιαμίας σε ΧΝΝ τελικού σταδίου

Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies

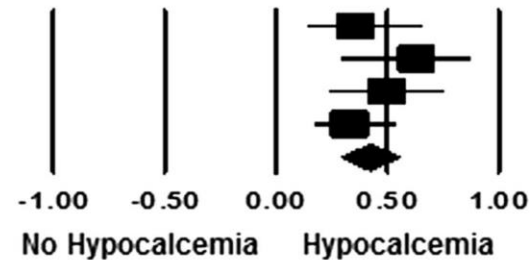
A. Denosumab-associated Hypocalcemia

Study name

Statistics for each study

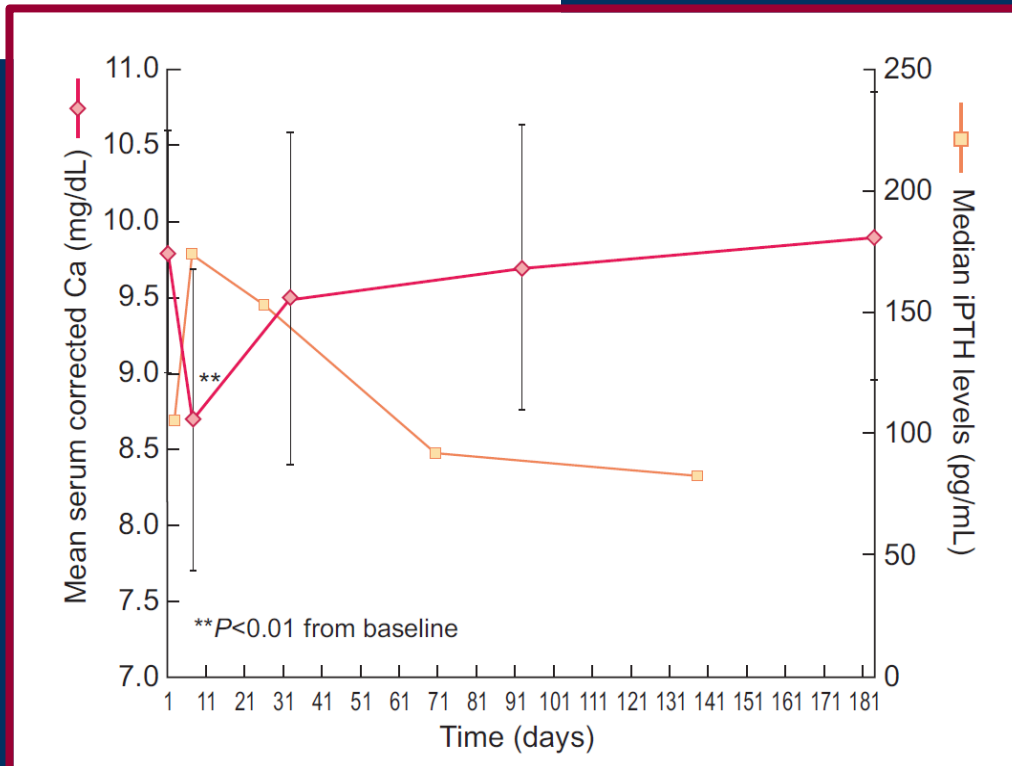
Event rate and 95% CI

	Event rate	Lower limit	Upper limit	p-Value
Hiramatsu et al	0.36	0.14	0.66	0.36
Block et al	0.63	0.29	0.88	0.47
Chen et al (1)	0.50	0.24	0.76	1.00
Chen et al (2)	0.33	0.17	0.54	0.10
	0.42	0.29	0.55	0.24



Αποτελεσματικότητα και Ασφάλεια DENOSUMAB σε ΧΝΝ 5D/HD

Hypocalcemia and bone mineral changes in hemodialysis patients with low bone mass treated with denosumab: a 2-year observational study



- Η συχνότητα άμεσης σημαντικής υπασβεσταϊμίας ~25% των ασθενών
- Ναδίρ ~ 7 ημέρες μετά τη χορήγηση

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΣΕ ΧΝΝ

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ? (EVIDENCE)



Cochrane
Library

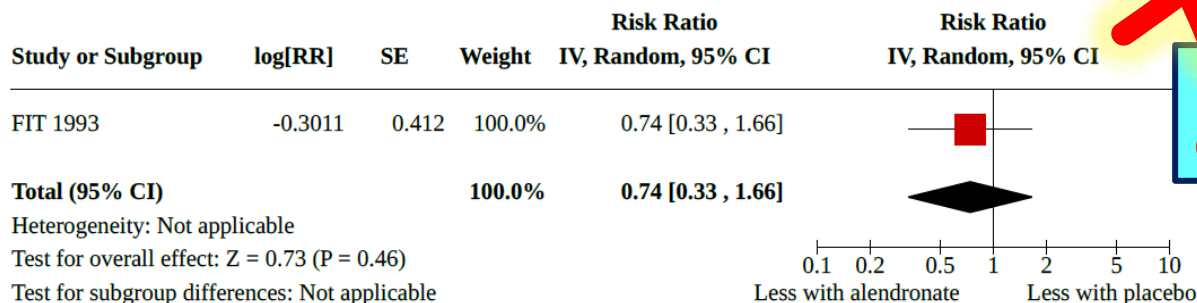
Cochrane Database of Systematic Reviews

Pharmacological interventions versus placebo, no treatment or usual care for osteoporosis in people with chronic kidney disease stages 3-5D (Review)

Με σκληρά καταληκτικά σημεία : Κατάγματα !

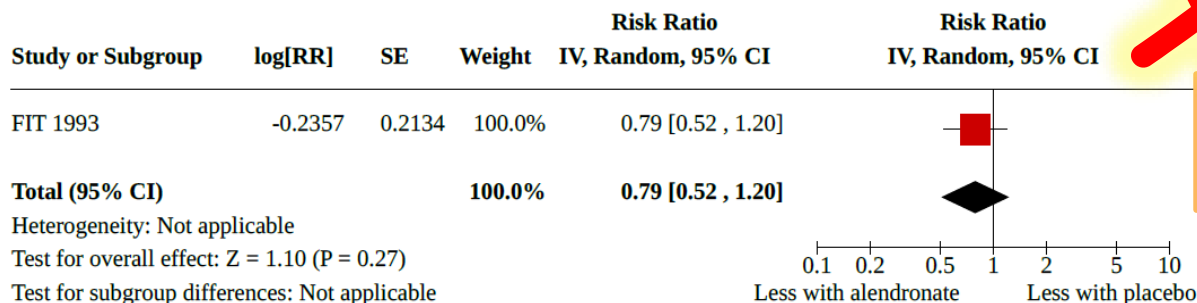
Διφωσφονικά (Alendronate) vs Placebo σε ΧΝΝ 3-4

Analysis 4.1. Comparison 4: Alendronate versus placebo for patients with osteoporosis and CKD stages 3-4, Outcome 1: Vertebral fracture by radiography



Κάταγμα σε απεικόνιση

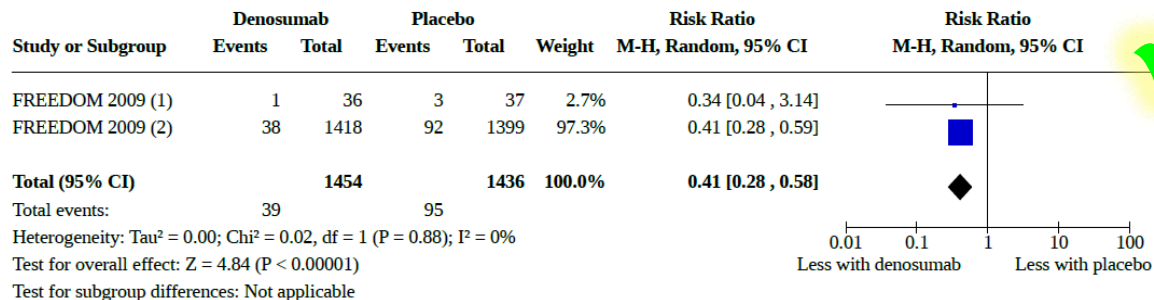
Analysis 4.2. Comparison 4: Alendronate versus placebo for patients with osteoporosis and CKD stages 3-4, Outcome 2: Clinical fracture



Κάταγμα Κλινικά

Denosumab vs Placebo σε ΧΝΝ 3-4

Analysis 5.1. Comparison 5: Denosumab versus placebo for patients with osteoporosis and CKD stages 3-4, Outcome 1: Vertebral fracture by radiography

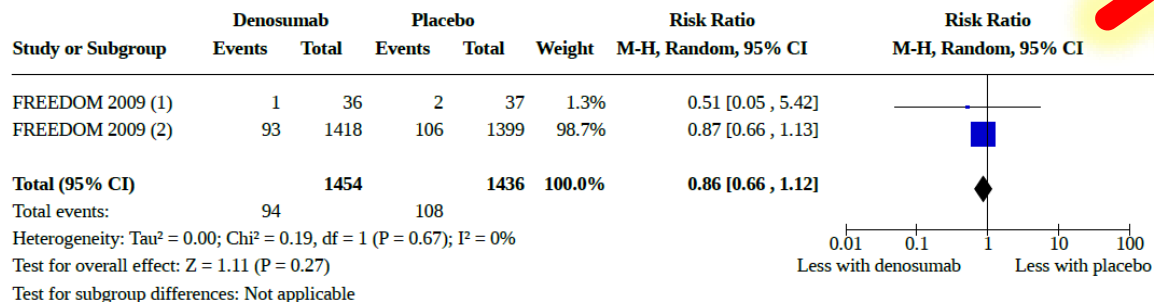


Κάταγμα σε απεικόνιση

Footnotes

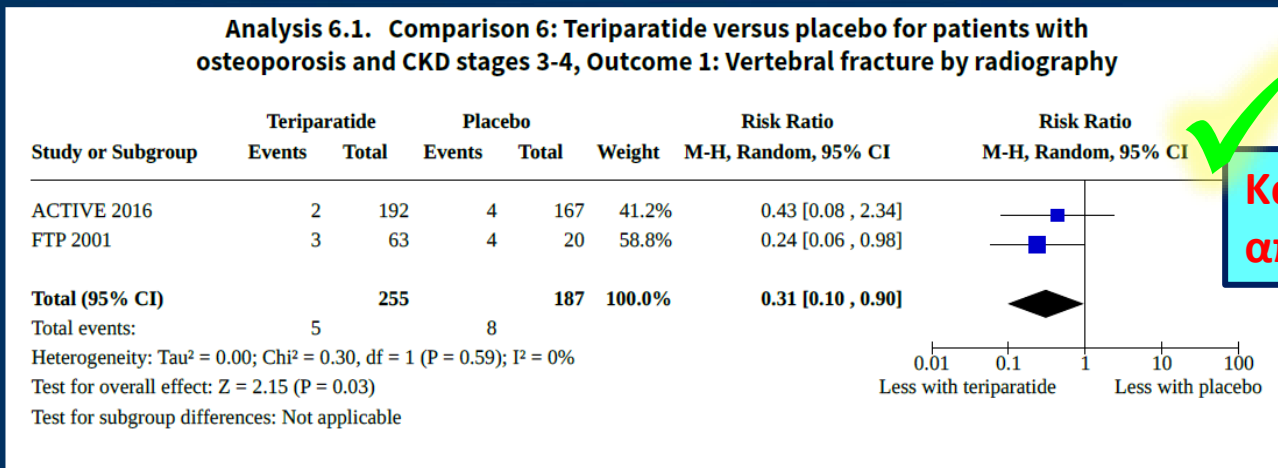
- (1) CKD stage 4
- (2) CKD stage 3

Analysis 5.2. Comparison 5: Denosumab versus placebo for patients with osteoporosis and CKD stages 3-4, Outcome 2: Clinical fracture

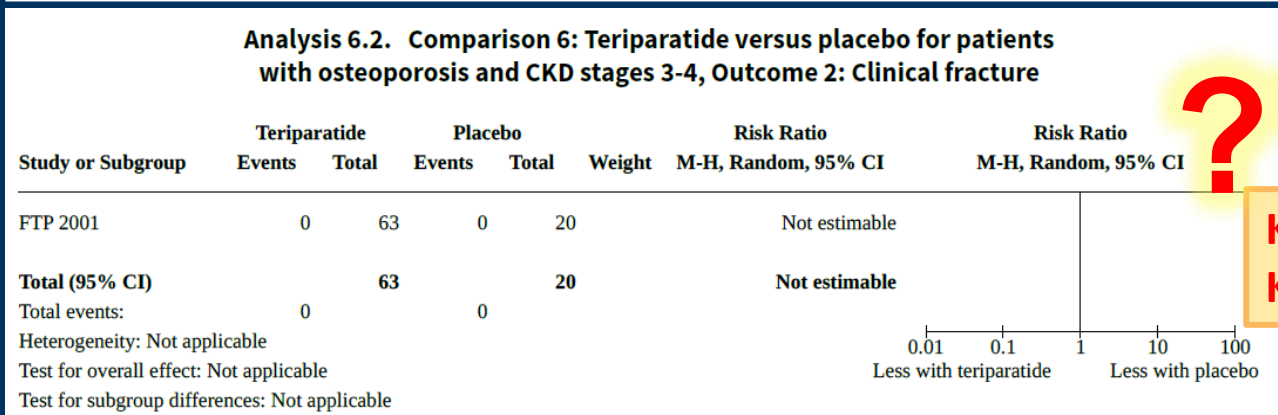


Κάταγμα κλινικά

Teriparatide vs Placebo σε ΧΝΝ 3-4



Κάταγμα σε απεικόνιση



Κάταγμα Κλινικά

ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΤΗΣ ΧΝΝ

ΚΑΙ

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Differences between CKD-MBD and postmenopausal osteoporosis

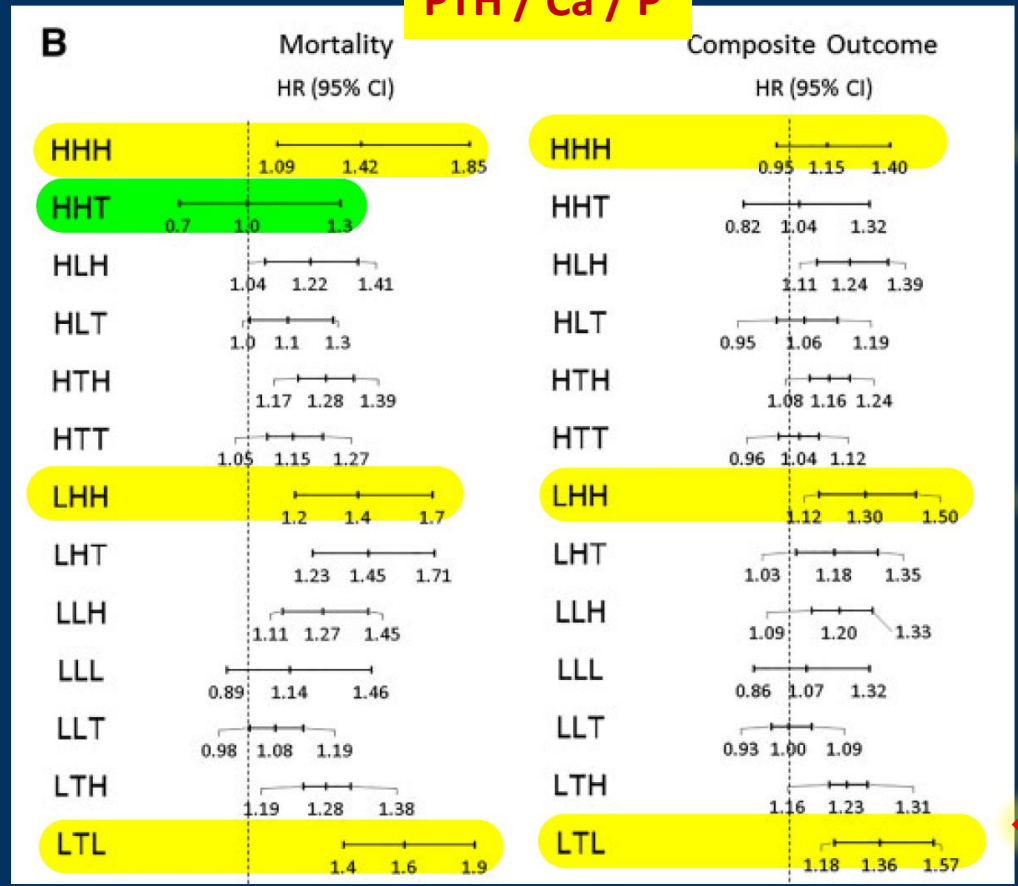
Clinical factor	CKD-MBD	Postmenopausal osteoporosis
PTH levels	Increased	Usually normal*
Alkaline phosphatase	Increased	Usually normal*
Bone mineral density	Weakly related to fracture risk	Predicts risk of fracture
Bone loss	Mostly in cortical bone	Trabecular and cortical bone
Bone formation rate	Either very low (in adynamic bone disease) or very high	Generally normal or slightly increased
Vascular calcification	Strongly associated	Weakly associated
Laboratory findings [†]	Abnormal	Normal or mildly abnormal

Η Αδυναμική Οστική νόσος στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου συσχετίζεται με θνητότητα και καρδιαγγειακές επιπλοκές

Detecting high-risk chronic kidney disease–mineral bone disorder phenotypes among patients on dialysis: a historical cohort study

PTH / Ca / P

35.721
αιμοκαθαιρόμενοι



← ΔΥΠΘ / ↑ PTH

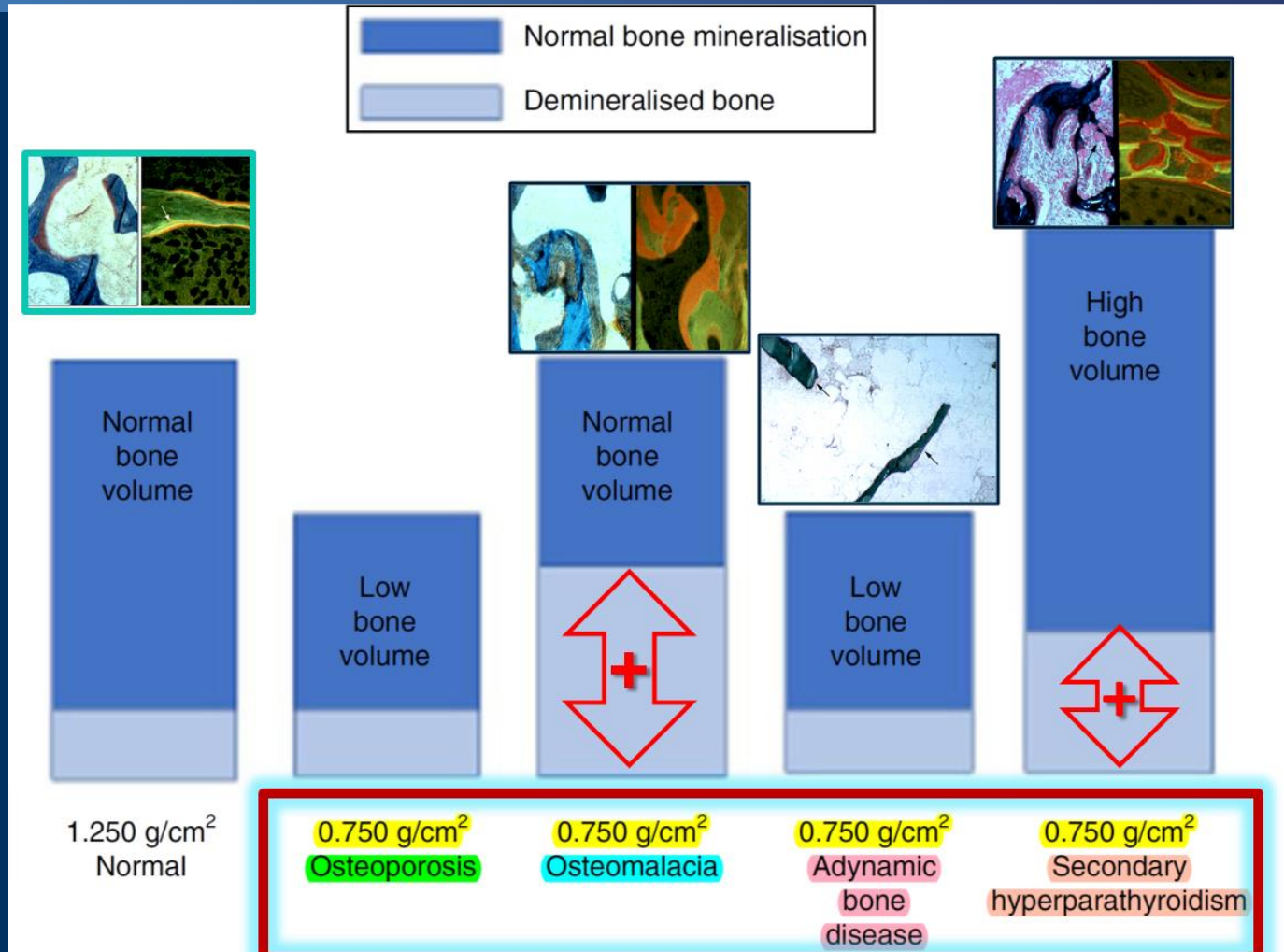
← ΑΔΥΝΑΜΙΚΗ

← ΑΔΥΝΑΜΙΚΗ

ΝΕΦΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑ

ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΕΙΔΟΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ !!

ΑΛΛΑ Η ΔΕΧΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ Η ΙΔΙΑ !!!



Οι τιμή της i-PTH δεν είναι ευαίσθητος και ειδικός δείκτης του τύπου της οστικής νόσου

Sensitivity and specificity of parathyroid hormone using cutoffs of published clinical practice guidelines to predict bone turnover as assessed by bone formation rate/bone surface

	Sensitivity	Specificity
NKF-KDOQI guideline cutoffs		
iPTH <150 pg/mL for low turnover	68.6%	61.2%
iPTH >300 pg/mL for high turnover	58.0%	77.7%
KDIGO guideline cutoffs		
iPTH <2 × ULN for low turnover	65.0%	67.3%
iPTH >9 × ULN for high turnover	37.0%	85.8%
KDIGO guideline cutoffs		
wPTH <2 × ULN for low turnover	73.5%	56.7%
wPTH >9 × ULN for high turnover	30.7%	87.9%

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗ Δ/ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΟΣΤΕΟΔΥΣΤΡΟΦΙΑΣ

Η Αλκαλική φωσφατάση, έχει καλύτερη διακριτική ικανότητα για την **ΑΔΥΝΑΜΙΚΗ** οστική νόσο, ειδικά ως αρνητική προγνωστική αξία

Table 3. Diagnostic accuracy of biomarkers and radius high-resolution peripheral quantitative computed tomography for identifying patients with low bone turnover

Variables	AUC (95% CI)	Criterion	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %
Biomarkers						
iPTH	0.563 (0.40 to 0.72)	≤183 pg/ml	70	53	32	85
Intact PINP	0.794 (0.64 to 0.90)	≤57 ng/ml	80	75	50	92
Total PINP	0.719 (0.56 to 0.85)	<124 ng/ml	80	68	44	91
βALP	0.824 (0.67 to 0.93)	≤21 μg/L	89	77	53	96
tALP	0.753 (0.60 to 0.87)	≤88 IU/L	91	63	46	95
CTX	0.766 (0.61 to 0.88)	≤0.84 ng/ml	60	84	55	87
TRAP5b	0.799 (0.64 to 0.91)	≤4.6 U/L	89	71	47	96

Τιμές tALP > 88 IU/L ή βALP > 21 μg/L ελαττώνουν πολύ την πιθανότητα **ΑΔΥΝΑΜΙΚΗΣ Οστικής Νόσου**

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΕ ΧΝΝ 4ου ΣΤΑΔΙΟΥ

με οστεοπόρωση (Tscore < 2,5 / κάταγμα / FRAX ↑)

Parathyroid hormone (PTH) concentrations			
	PTH φΤ	PTH εως x 2	PTH > 2-3
Pathophysiology		Mild sHPT in response to reduced GFR and/or vitamin D deficiency	Moderate sHPT response to reduced GFR and/or vitamin D deficiency
Management	Ensure serum calcium, phosphate normal 25(OH) D > 50 nmol/L Ensure adequate dietary calcium intake	Assess trends in PTH Exclude vitamin D insufficiency 25(OH)D < 50 nmol/L Hyperphosphataemia Ensure serum calcium, phosphate normal If phosphate above normal, consider dietary interventions Treat with vitamin D if vitamin D status is low Ensure adequate dietary calcium intake	Assess trends in PTH Exclude vitamin D insufficiency Hyperphosphataemia Ensure serum calcium, phosphate normal If phosphate above normal, consider dietary interventions Phosphate binders may have a role. Treat with vitamin D if vitamin D status is low If 25(OH)D is adequate, low dose active vitamin D may be used to reduce PTH values. Ensure adequate dietary calcium intake
Potential for therapy with osteoporosis drugs	✓ Denosumab can be used as there are no GFR limits: advise on the risk of hypocalcaemia	Denosumab can be used as there are no GFR limits: advise on the risk of hypocalcaemia	Denosumab can be used as there are no GFR limits: advise on the risk of hypocalcaemia
	?? Potential off-label options of oral bisphosphonate or HRT if no VTE risks	Potential off-label options of oral bisphosphonate or HRT if no VTE risks	Potential off-label options of oral bisphosphonate or HRT if no VTE risks

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΕ ΧΝΝ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

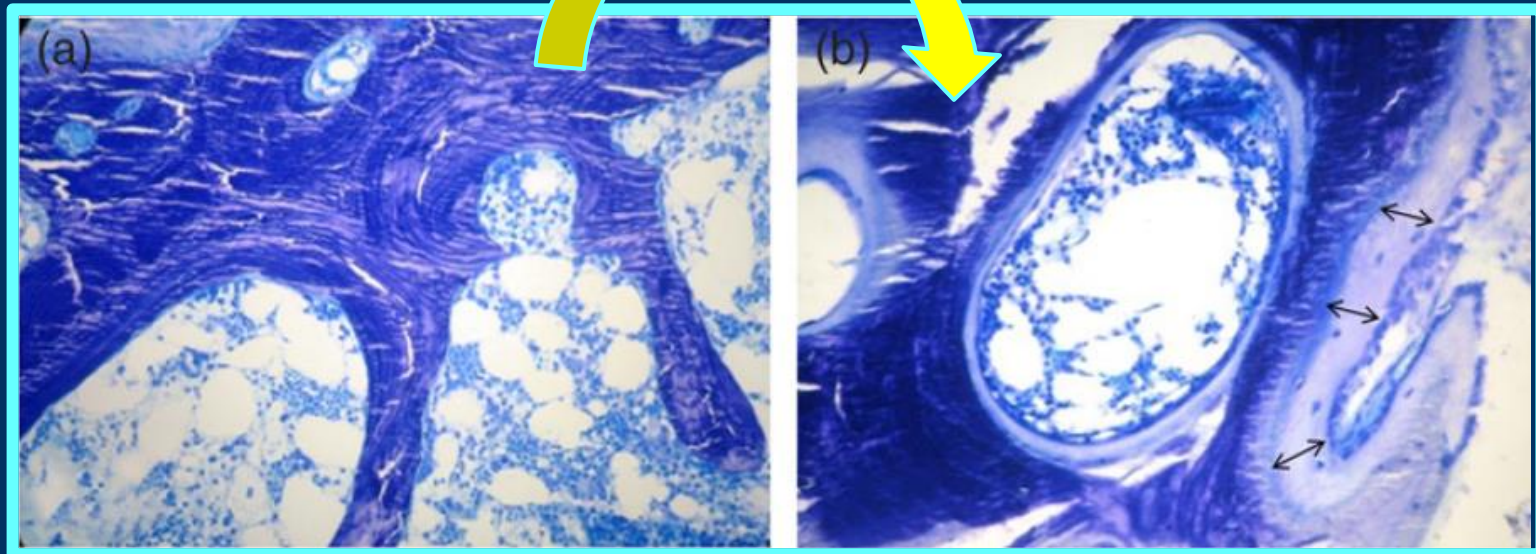
με οστεοπόρωση (Tscore < 2,5 / κάταγμα/ FRAX ↑)

	PTH <150 (x2)	150 < PTH < 500 (x2-9)	PTH >500(x9)
b-ALP →	<p>ΠΟΛΥ ΠΙΘΑΝΗ ΑΔΥΝΑΜΙΚΗ !!</p> <p>ΟΧΙ ΑΝΤΙΚΑΤΑΒΟΛΙΚΑ !!</p> <p>1. ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ ?? 2. ΒΙΟΨΙΑ !!</p>	<p>ΔΕΝ ΑΠΟΚΛΕΙΕΤΑΙ ΑΔΥΝΑΜΙΚΗ ?</p> <p>ΟΧΙ ΑΝΤΙΚΑΤΑΒΟΛΙΚΑ !!</p> <p>ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΤΙΟΥ Ca/P/ ↓ VitD ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ALP/PTH ? ΑΓΩΓΗ ΔΥΠΘ ? Ανάλογα D ? Ασβεστομιμητικά ?</p> <p>ΒΙΟΨΙΑ ?? DENOSUMAB?</p>	<p>ΔΥΠΘ/</p> <p>ΑΓΩΓΗ ΔΥΠΘ !!!! Ανάλογα D Ασβεστομιμητικά</p> <p>Denosumab/ Διφωσφονικά Με προσοχή</p>
b-ALP ↑	<p>ΠΟΛΥ ΠΙΘΑΝΗ ΑΔΥΝΑΜΙΚΗ ή ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ !! ////////// ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ! Ca/P/ VitD AI? Strontium?</p> <p>ΟΧΙ ΑΝΤΙΚΑΤΑΒΟΛΙΚΑ !!</p> <p>1. ΒΙΟΨΙΑ !!</p>	<p>ΔΥΠΘ/ αυξημένος μεταβολικός ρυθμός</p> <p>ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ALP/PTH ? ΑΓΩΓΗ ΔΥΠΘ ? Ανάλογα D ? Ασβεστομιμητικά ?</p> <p>Denosumab / Διφωσφονικά Με προσοχή</p>	<p>ΔΥΠΘ/Αυξημένος οστικός μεταβολισμός</p> <p>ΑΓΩΓΗ ΔΥΠΘ !!!! Ανάλογα D Ασβεστομιμητικά</p> <p>Denosumab/ Διφωσφονικά Με προσοχή</p>

Treatment of adynamic bone disease in a haemodialysis patient with teriparatide

Panagiotis Giamalis, **Dominiki Economidou**, Chrysostomos Dimitriadis, Dimitrios Memmos, Aikaterini Papagianni and Georgios Efstratiadis

Επειδή , όταν η ιατρική γίνεται προσωπική υπόθεση και πάθος, δεν ισχύει το «Ουδείς αναντικατάστος»



ΑΝΑΣΚΟΠΩΝΤΑΣ ΤΑ ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η χορήγηση **καλσιτριόλης ή συνθετικών αναλόγων της βιταμίνης D** δεν συστήνεται πλέον ως συνήθης κλινική πρακτική σε ασθενείς με **XNN σταδίων 3-5** που δεν είναι σε εξωνεφρική κάθαρση
- Νεότερα δεδομένα προτείνουν **αναπροσαρμογή του στόχου των επιπέδων της 25 OH D (>50 ?)** σε αυτούς τους ασθενείς, με στόχο τον έλεγχο της παραθορμόνης με μικρότερους κινδύνους υπερασβεστιαϊμίας
- Σε ασθενείς με **δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό** που βρίσκονται σε **εξωνεφρική κάθαρση** τα **καλσιμιμητικά** φάρμακα, η **καλσιτριόλη** και η **βιταμίνη D** αποτελούν αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές πρώτης γραμμής

ΑΝΑΣΚΟΠΩΝΤΑΣ ΤΑ ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Επί αδυναμίας διενέργειας οστικής βιοψίας, συνιστάται η συνεκτίμηση Αλκαλικής Φωσφατάσης και Παραθορμόνης σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου για την αποφυγή της συνταγογράφησης αντικαταβολικών φαρμάκων σε πιθανή αδυναμική νόσο
- Η χορήγηση **denosumab** φαίνεται εφικτή (ασφάλεια/αποτελεσματικότητα) για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΝΝ 3-5^{ου} σταδίου, αν και δεν είναι επίσημα εγκεκριμένη για το τελικό στάδιο. Προσοχή στην υπασβεστιαμία !
- Τα διφωσφονικά έχουν νεφρική απέκκριση και η χορήγηση τους μετά το 4ο στάδιο δεν είναι εγκεκριμένη και θα πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα και με ενημέρωση του ασθενούς. Τροποποίηση της δόσης?

ΑΝΑΣΚΟΠΩΝΤΑΣ ΤΑ ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) αλλά και το FRAX score προβλέπουν τα κατάγματα σε ασθενείς με ΧΝΝ και συνιστάται να εκτιμούνται σε αυτούς που με κίνδυνο για οστεοπόρωση
- Ωστόσο η BMD δεν μπορεί να υποκαταστήσει την οστική βιοψία στη διαφορική διάγνωση των τύπων της νεφρικής οστεοδυστροφίας.
- Η βιοψία οστού επιβάλλεται πριν τη χορήγηση θεραπείας με αντικαταβολικά φάρμακα στους ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και οστεοπόρωση αν ο ασθενής έχει πιθανότητα να έχει αδυναμική νόσο

ΑΝΑΜΕΝΟΝΤΑΣ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΕΞΕΛΙΣΣΟΝΤΑΙ...

Study Evaluating Denosumab on Bone and Vascular Metabolism in Osteoporotic Chronic Kidney Disease (HDENO)

>65 female, HD, no cinacalcet

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02792413