

Krónikusan művese kezelésre szoruló, valamint vesetranszplantáción átesett betegek csontanyagcseréjének vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Ambrus Csaba Kálmán

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



1 sz. doktori iskola vezetője:

Dr. Rosivall László, egyetemi tanár, PhD, DSc

Témavezető: Dr. Mucsi István, egyetemi docens, PhD

Hivatalos bírálók: Dr. Reusz György, egyetemi tanár, PhD, DSc

Dr. Mátyus János, egyetemi docens, PhD

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Ligeti László, egyetemi tanár, PhD, DSc

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Barna István, egyetemi docens, PhD

Dr. Andréka Péter, főorvos, PhD

Budapest
2009

Tartalomjegyzék

1 RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2 BEVEZETÉS	6
2.1 CSONT ÉS ÁSVÁNYI ANYAGCSEREZAVAR VESEELÉGTELENSÉGBEN.....	9
2.1.1 A parathormon (PTH) funkciója és a szekunder hyperparathyreosis (SHPT) kialakulása.....	10
2.1.2 D-vitamin hiány veseelégtelenségben.....	15
2.1.3 Az FGF-23 szerepe veseelégtelenségben.....	17
2.2 A CSONT FUNKCIONÁLIS ANATÓMIÁJA.....	18
A CSONTANYAGCSERE VÁLTOZÁSA VESEELÉGTELENSÉGBEN	20
2.2.1 A hyperparathyreosis hatása a csontra.....	20
2.2.2 Osteomalacia.....	21
2.2.3 Adinamiás csontbetegség	22
2.2.4 Alumínium csontbetegség.....	23
2.3 A CSONT ÁSVÁNYI ANYAG TARTALMÁNAK ÉS SZERKEZETÉNEK VIZSGÁLATA VESEELÉGTELENSÉGBEN	24
2.3.1 Fotonabszorpciometriás vizsgálatok.....	24
2.3.2 Csontultrahang vizsgálat (QUS).....	27
2.4 A CSONTSŰRŰSÉG VÁLTOZÁSA VESEELÉGTELENSÉGBEN.....	29
2.4.1 A csont átépülési üteme és a csontsűrűség.....	30
2.4.2 D-vitamin hiány.....	32
2.4.3 Oestrogen-hiány.....	32
2.4.4 Alumínium csontbetegség.....	33
2.5 A CSONTSŰRŰSÉG ÉS KLINIKAI VÉGPONTOK KAPCSOLATA VESEELÉGTELENSÉGBEN	34
2.5.1 A csontsűrűség kapcsolata a csonttöréssel veseelégtelenségben.....	34
2.5.2 Csontsűrűség és mortalitás	35
2.5.3 Vaszkuláris kalcifikáció veseelégtelenségben.....	36
2.5.4 Csontsűrűség és kardiovaszkuláris rizikó.....	37
2.6 CSONT ÉS ÁSVÁNYI ANYAGCSEREZAVAR VESETRANSZPLANTÁCIÓ UTÁN	38
2.6.1 Csontvesztés és csonttörés transzplantáció után.....	38
2.6.2 Hypophosphatemia vesetranszplantáció után	39
2.6.3 Kardiovaszkuláris mortalitás vesetranszplantáció után.....	40
3 CÉLKITŰZÉSEK	42
4 MÓDSZEREK	45
4.1 A CSONTSŰRŰSÉG ÉS MELLÉKPÁJZSMIRIGY FUNKCIÓ VIZSGÁLATA HEMODIALIZÁLT BETEGEKBEN.....	45
4.2 A D-VITAMIN HIÁNY VALAMINT A CSONTSŰRŰSÉGÉNEK ÉS MINŐSÉGÉNEK VIZSGÁLATA.....	47
4.3 A CSONTTÖRÉSEL ÖSSZEFÜGGÉST MUTATÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA	49
4.4 CSONT ÉS ÁSVÁNYI ANYAGCSEREZAVAROK VESETRANSZPLANTÁCIÓ UTÁN.....	51
5 EREDMÉNYEK	53

5.1	A CSONTSŰRŰSÉG ÉS MELLÉKPAJZSMIRIGY FUNKCIÓ VIZSGÁLATA	53
5.2	A D-VITAMIN HIÁNY VALAMINT A CSONT SŰRŰSÉGÉNEK ÉS MINŐSÉGÉNEK VIZSGÁLATA	61
5.3	A CSONTTÖRÉSSEL ÖSSZEFÜGGÉST MUTATÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA HEMODIALIZÁLT BETEGEKBEN	65
5.4	CSONT ÉS ÁSVÁNYI ANYAGCSEREZAVAROK VESETRANSZPLANTÁCIÓ UTÁN.....	69
6	MEGBESZÉLÉS.....	74
6.1	A CSONTSŰRŰSÉG ÉS MELLÉKPAJZSMIRIGY FUNKCIÓ VIZSGÁLATA	74
6.2	A D-VITAMIN HIÁNY VALAMINT A CSONTSŰRŰSÉG ÉS CSONTMINŐSÉG VIZSGÁLATA	77
6.3	A CSONTTÖRÉSSEL ÖSSZEFÜGGÉST MUTATÓ TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA	79
6.4	CSONT ÉS ÁSVÁNYI ANYAGCSEREZAVAROK VESETRANSZPLANTÁCIÓ UTÁN.....	83
7	ÖSSZEFOGLALÁS, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	87
8	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	91
8.1	AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK	91
8.2	AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁTÓL FÜGGETLEN SAJÁT KÖZLEMÉNYEK	91
9	TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK JEGYZÉKE.....	93
10	IRODALOMJEGYZÉK.....	95
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	113	
ÖSSZEFOGLALÁS	114	
SUMMARY	115	

1 Rövidítések jegyzéke

25(OH)D ₃	calcidiol
95% CI	95%-os konfidencia intervallum
ABD	adinámiás csontbetegség (adynamic bone disease)
Al	alumínium
ALB	albumin
ALP	alkalikus foszfatáz
ANOVA	varianciaanalízis (analysis of variance)
BAP	csont (bone) alkalikus foszfatáz
BMD	csontsűrűség - bone mineral density
BMU	basic multicellular unit (többsejtű elemi egységek)
BUA	broadband ultrasound attenuation
Ca	calcium
CaCO ₃	calcium carbonat
CaR	calcium szenzor receptor
CTX	1-es típusú kollagén C-terminális keresztkötött telopeptid (cross-linked C-terminal polypeptid)
DEXA	kettős-foton Röntgen abszorpciometria (dual X-ray absorptiometry)
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EPO	erythropoetin
GFR	glomeruláris filtrációs ráta
GN	glomerulonephritis
HD	hemodialízis
Hgb	hemoglobin
iPTH	intakt parathormon
IQR	interquartilis távolság
IRMA	immunoradiometric assay
LTBD	alacsony átépülési ütemmel járó csontbetegség
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MMF	mycofenolat mofetil

NKF-KDOQI	National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NS	nem szignifikáns
ODM	osteodensitometria
OF	osteitis fibrosa
OPG	osteoprotegerin
P	foszfor
PTH	parathormon
QCT	quantitative CT
ROD	renalis osteodystrophia
SD	standard deviáció
SHPT	szekunder hyperparathyreosis
SOS	speed of sound
SPA	egyres-foton abszorpciometria (single photon absorptiometry)
USRDS	United States Renal Data System
VDR	vitamin D receptor

2 Bevezetés

A krónikus veseelégtelenség előfordulási gyakorisága az egész világon folyamatosan emelkedik. Ennek elsődleges oka, a krónikus vesebetegség alapjául szolgáló betegségek – leggyakrabban hipertonia és diabetes mellitus – prevalenciájának emelkedése. A krónikusan veseelégtelen betegek pontos száma nem ismert. A legutóbbi NHANES („National Health and Nutrition Examination Survey”) tanulmány szerint az észak-amerikai felnőtt lakosság mintegy 17%-a él beszűkült vesefunkcióval. Ez az arány a korábbi tanulmány eredményéhez képest (14.5%) jelentős emelkedést jelent. [1]

Magyarországon a művese kezelésben részesülő betegek száma jelenleg 900 körüli lehet, évente 120-130 új beteg kezd meg vesepótló kezelését. Becsült adatok szerint a legalább mérsékelt beszűkült vesefunkcióval ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) élők száma eléri a 900 ezret. Egy korábbi délmagyarországi felmérés szerint egy millió lakosra 6685, a krónikus veseelégtelenség valamelyik stádiumában lévő beteg jut. [2]

A krónikus veseelégtelenség (end-stage renal disease, ESRD) a vesefunkció – beleértve a vese endokrin funkcióit is – tartós, folyamatos csökkenését, illetve elvesztését jelenti. A veseszövet pusztulása során a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) csökkenésével párhuzamosan a szövődmények kialakulásának gyakorisága és a szövődmények súlyossága is emelkedik. Ez a felismerés az alapja a veseelégtelenség NKF KDOQI (National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative) által javasolt stádiumbeosztásának is. [3] (1. táblázat)

1. Táblázat: A krónikus veseelégtelenség stádiumbeosztása

Stádium	GFR (ml/min/1.73m ²)	Leírás
1	> 90	Normál vagy fokozott vesefunkció, vesebetegsége utaló egyéb eltéréssel (kóros vizelet lelet, strukturális vagy genetikai eltérés)
2	60-89	Korai veseelégtelenség: általában klinikai tünetek nélkül
3	30-59	Mérsékelt beszűkült vesefunkció: a szövődmények változó gyakorisággal fordulnak elő
4	15-29	Súlyosan beszűkült vesefunkció: a szövődmények szinte minden esetben megjelennek, súlyosságuk fokozódik
5	<15	Végstádiumú veseelégtelenség: vesepótló kezelés szükséges, e nélkül hosszú távon az élettel összeegyeztethetetlen állapot

Az utóbbi évtizedekben a veseelégtelen betegek gondozásának lehetőségei és színvonala egyre jobb lett, így egyre több beteg kerül gondozásra a predialízis ambulanciákon és a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő, vesepótló kezelésben részesülő betegek száma is nő.

A végstádiumú veseelégtelenség kialakulása után az élet hosszabb távon csak vesepótló kezeléssel tartható fenn: művese kezelés (hemodialízis – HD), hasi (peritonealis) dialízis (PD) kezelés vagy vesetranszplantáció.

Általánosan elmondható, hogy $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ alatti GFR esetén (3-as stádium) a krónikus veseelégtelenség tünetei és szövődményei megjelennek. Ezek a szövődmények végstádiumú veseelégtelenségben, vesepótló kezelésben részesülő betegek esetén jelentkeznek a legmarkánsabban: renális anémia, metabolikus acidózis, folyadékterhelés, hyperkalemia.

Az egyik legkorábban, már a krónikus veseelégtelenség 2-3-as stádiumában megjelenő szövődmény, a csont és ásványi anyagcsere zavar, korábban renális osteodystrophia (ROD), mely kezdetben panaszt nem okoz, tünet nélküli laboratóriumi eltérésként jelentkezik (parathormon emelkedése, D-vitamin szint csökkenése), a veseelégtelenség előrehaladtával viszont súlyos szövődmények kialakulásához vezet: csonttömeg vesztés, csonttörés, vaszkuláris kalcifikáció, calciphylaxis.

Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, vesepótló kezelésre szoruló betegek körében a halálozás leggyakoribb oka kardiovaszkuláris megbetegedés, az ebből adódó halálozás prevalenciája ebben a betegcsoportban az összmortalitás közel 45%-a; az összes kardiovaszkuláris esemény előfordulásának gyakorisága, pedig 30-100-szor nagyobb, mint az átlagpopulációban. [4, 5] Ennek a markáns különbségnek a hátterében a tradicionális kardiovaszkuláris rizikófaktorokon kívül további, specifikusan a vesebetegséggel kapcsolatos tényezők állnak. Az elmúlt években a nefrológia egyik legnagyobb paradigmaváltásának lehattünk szemtanúi, amikor felismerték, hogy a korábban renális osteodystrophia-ként ismert kórkép sajátos kardiovaszkuláris rizikótényezőt jelent ebben a betegcsoportban. Mind laboratóriumi, mind epidemiológiai tanulmányok szoros összefüggést igazoltak a csontátépülés zavara és a vaszkuláris kalcifikáció és kardiovaszkuláris morbiditás, mortalitás között. [6]

Ennek a paradigmaváltásnak az eredménye, hogy a kórkép neve „veseelégtelenséghez társuló csont és ásványi anyagcsere zavar” lett, tükrözve a csont-anyagcserezavaron túl a kardiovaszkuláris rendszer eltéréseinek jelentőségét. A csontban látható patológiás elváltozások jelölésére továbbra is a „renális osteodystrophia” kifejezés használatos.

A betegek várható életkilátása és életminősége szempontjából a vesetranszplantáció a választandó vesepótló kezelés. A fejlődő immunszuppressziós kezeléseknek köszönhetően a hosszú távon sikeres transzplantációk aránya, a betegek túlélése nő. A mortalitás okai között egyre ritkábban találtunk immunológiai eredetűeket, növekszik a a működő grafftal történő halálozás, elsősorban a kardiovaszkuláris illetve malignus betegség miatti halálozás aránya. [7, 8]

A sikeres vesetranszplantáción átesett betegek nagy részének is beszűkült a vesefunkciója, továbbá részben az immunszuppresszív kezelés következményeként, allograft nephropathia során krónikus veseelégtelenség alakul ki. Feltételezhető, hogy a fokozott kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás egyik oka – hasonlóan a natív vesével élő betegekhez – a krónikus veseelégtelenség és szövődményei, a csont és ásványi anyagcserezavar.

A vesetranszplantáció utáni csontbetegség régóta ismert jelenség, melyet korábban elsősorban a szteroidok alkalmazásával hoztak összefüggésbe. Patogenezisében az immunszuppresszív gyógyszerek mellékhatásain túl szintén szerepet játszik a korábban fennálló csontbetegség, perzisztáló hyperparathyreosis, hypophosphatemia kialakulása vagy a krónikus veseelégtelenség.

Dolgozatom első részében összefoglalom a csont és ásványi anyagcserezavar patogenezisének fontosabb pontjait és a renalis osteodystrophia egyes jellemzőit. A második részben a betegek csont-anyagcseréjével kapcsolatos saját kutatási eredményeimet mutatom be előbb veseelégtelen, művese kezelésre szoruló betegek, majd vesetranszplantáción átesett betegek körében.

2.1 Csont és ásványi anyagcserezavar veseelégtelenségben

A veseelégtelenséggel járó csont és ásványi anyagcserezavar kialakulásában számos tényező játszik szerepet egyszerre. Ezek közül a legfontosabb szereplő a D-vitamin szint és PTH szekréció változása, valamint a csont PTH rezisztenciájának kialakulása.

Az aktív D-vitamin – $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, calcitriol – a vese proximális tubulus sejtjeiben alakul át előhormonjából, a $25(\text{OH})\text{-D}_3$ vitaminból az 1-alpha-hydroxylase enzim hatására. A veseelégtelenség előrehaladtával a calcitriol vérszintjének csökkenése már viszonylag korán, 60-70ml/min/1.73m² GFR alatt (CKD 3) tapasztalható. [9, 10] Valószínű, hogy a calcitriol szint csökkenése okozza a PTH kezdeti emelkedését – melyet szintén a veseelégtelenség ezen viszonylag korai stádiumában leírtak – hiszen a vesefunkció ekkor még elegendő a P eliminációjához és hypocalcemia-t is ritkán észlelünk ezekben a betegekben. [9]

A veseelégtelenséghez társuló csont és ásványi anyagcserezavar kialakulásának fontos patogenetikai faktora a hyperphosphatemia kialakulása, mellyel általában jelentősen beszűkült vesefunkció (CKD 4) esetén találkozunk. A magas P szint gátolja az 1-alpha-hydroxylase enzim aktivitását, fokozza a PTH szekrécióját és hozzájárul a hypocalcemia kialakulásához is.[11] A hypocalcemia stimulálja a mellékpajzsmirigy fősejtjeinek calcium sensor receptorát (CaR), hatására PTH szabadul fel, mely fokozza a csontokból a Ca és P felszabadulását. Újabb kutatások igazolták, hogy a hyperphosphatemia emeli az FGF-23 növekedési faktor szintjét, mely gátolja az 1-alpha-hydroxylase-t és szintén fokozza a PTH elválasztást. [12] Feltehetően részben a calcitriol szint csökkenése, részben urémiás toxinok felszaporodásának hatására a csont PTH iránti érzékenysége csökken. Következésképp a fiziológias Ca szint fenntartása csak a normálisnál magasabb PTH termelés árán lehetséges. [13]

Veseelégtelenséget tehát alacsony calcitriol szint, általában magas PTH szint, hyperphosphatemia és mérsékelt hypocalcemia jellemzi. A patofiziológiai folyamatok részleteit a következőkben ismertetem.

2.1.1 A parathormon (PTH) funkciója és a szekunder hyperparathyreosis (SHPT) kialakulása

A parathormon fiziológiás hatása a csontra kettős: pulzatis termelődésekor vagy intermittens alkalmazásakor anabolikus, a csontképződést fokozza, míg folyamatos termelődése katabolikus hatású. Egészségesekben a PTH elválasztás jellegzetes cirkadian ritmust követ, melynek maximuma éjfél körül van, míg délben a legalacsonyabb a szérumban a koncentrációja. Mind a szérumban a P, mind a calcitriol szintben hasonló napszaki ingadozást észleltek. [14, 15]

A PTH szekréció változása, cirkadian ritmusának megszűnése, a szekunder hyperparathyreosis kialakulása ill. a PTH szint csökkenése és a csont PTH-val szembeni rezisztenciája (relatív hypoparathyreosis) központi szerepet játszik a veseelégtelenségben kialakuló csont és ásványi anyagcsere zavar kialakulásában. (2. táblázat)

A PTH szekréciójának legfőbb stimulusa a csökkent Ca szint. A mellékpajzsmirigysejt a szérumban a calcium kis változásaira is gyorsan reagál. A Ca szintet egy G-proteinhez kapcsolt receptor, a calcium szenzor receptor (CaR) érzékeli. Az alacsony Ca szint egyrészt azonnali PTH felszabadulást okoz a sejtől, másrészt néhány óra múltán fokozza a PTH gén expresszióját és így a PTH szintézist. Hosszabb fennálló hypocalcemia a mellékpajzsmirigysejtek proliferációjához vezet, mely kezdetben poliklonális, de később monoklonális sejtszaporulatot eredményezhet. [16] Urémiában megfigyelhető a CaR expressziójának csökkenése is, mely arányos a mellékpajzsmirigy hyperplasia mértékével. Ennek egyik oka az alacsony calcitriol szint lehet.

Régóta ismert jelenség, hogy emelkedett P szint fokozott PTH elválasztással jár. Az eredeti elképzelés szerint a P közvetve, a hypocalcemia-t fokozva és a calcitriol termelést csökkentve hat a mellékpajzsmirigysejtekre. Almaden és munkatársai állatkísérletes modellen megmutatták, hogy a szérumban a P szint az $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ és calciumtól függetlenül is hatással van a PTH gén expressziójára és a szérumban a PTH szintjére. [17, 18] Feltehetően a magas P szint szintén hozzájárul a mellékpajzsmirigysejtek proliferációjához.

Az intracelluláris D-vitamin receptor (VDR) aktiválása a PTH szintézis csökkenéséhez vezet és gátolja a sejtproliferációt. Slatopolsky és munkatársai igazolták először, hogy calcitriol adásával csökkenteni lehet hemodializált betegek PTH szintjét. [19] A SHPT kialakulásához az alacsony calcitriol szint mellett a VDR expressziójának csökkenése is hozzájárul urémiában. Nem csak a calcitriol, hanem a korábban inaktívnak hitt natív D-vitamin ($25(\text{OH})\text{D}_3$) is hatással van a mellékpajzsmirigy fősejtekre: Ghazali és munkatársai klinikai vizsgálatuk során észlelték, hogy a

csökkent 25(OH)D₃ szint a calcitrioltól független rizikófaktora a hyperparathyreosis kialakulásának. [20]

Súlyos veseelégtelenség egyik következménye a metabolikus acidózis. Az extracelluláris pH csökkenése – feltehetően a CaR-on keresztül – közvetlenül stimulálja a PTH szekréciónak, szintén hozzájárulva a szekunder hyperparathyreosis kialakulásához.

A hyperparathyreosis kialakulása és annak súlyossága betegenként különböző. Megfigyelték, hogy alacsonyabb PTH szint („relatív hypoparathyreosis”) gyakrabban fordul elő idősebb betegekben, peritonealis dialízisen lévő betegeknél, vesetranszplantáció után. [21] További oka lehet a hypoparathyreosis kialakulásának a diabetes, hiszen ismert, hogy a magas vércukorszint és az inzulinhiány gátolja a PTH szekréciónak. [22, 23] Szintén kapcsolat lehet az aktív D-vitamin analógok által okozott PTH szuppresszióval illetve a Ca tartalmú P kötők alkalmazása miatt kialakuló hypercalcemiának, mely a PTH szekréciónak gátolja. [19, 24] Egy nemrég megjelent közleményben Eleftheriadis és munkatársai igazolták krónikus gyulladás kapcsolatát az alacsony átépülési ütemmel: hemodializált betegeiknél az osteoblast és osteoclast funkcióra jellemző szérumban markerek szintje negatív korrelációt mutattak az IL-6 –tal, és ez a kapcsolat a független volt a PTH-tól. [25] Gupta és munkatársai veseelégtelen betegek PTH szintjei közötti különbséget vizsgálták a nem, kor és rassz függvényében [26]. A rassz egyik legfontosabb meghatározója volt a PTH szintnek: sötétbőrű betegekben súlyos hyperparathyreosis lényegesen gyakrabban fordult elő, mint kaukázusi rasszbéliekben. Az átlagos PTH szint és a mellékpajzsmirigyek átlagos mérete is magasabbnak bizonyult a fekete rasszban. Ennek egyik magyarázata lehet a bőr fokozott pigmentációja következtében alacsonyabb D-vitamin szint.

2.1.1.1 A PTH mérése

Mivel a PTH központi szerepet játszik a csontanyagcsere változásában, szintjének mérése és rendszeres követése alapvető fontosságú a veseelégtelen betegek gondozásában, és nélkülözhetetlen eszköz a csontanyagcserével foglalkozó kutatásokban is. A csont-anyagcsere, a csont átépülési ütemének jellemzésére a PTH a jelenleg ismert leghasználhatóbb marker, noha megbízhatósága alacsony, különösen a lassú átépülési ütem megítélésében.

A teljes PTH egy 84 aminosav hosszú polypeptid hormon, melyet a mellékpajzsmirigy fősejtjei szekretálnak. A PTH N-terminális végével – PTH(1-27) – kapcsolódik receptorához (PTH-1R). Az utóbbi évek kutatásai során kiderült, hogy a PTH nem homogén hormon, jelentős

immunoheterogenitást mutat, és a korábbi PTH esszék a teljes hormon – PTH(1-84) – mellett annak C-terminális fragmentumait – elsősorban PTH(7-84) és PTH(7,34) – is mérték. Ezek a fragmentumok részben még a mellékpajzsmirigy sejtben történő hasítás, részben a máj Kupffer-sejtjeiben történő lebontás eredményei. A PTH és fragmentumai a glomerulusokban távolítódnak el a keringésből és a proximális tubulusban kerülnek további lebontásra.

Egészségesekben, alacsony calcium szint esetén legnagyobb koncentrációban a teljes PTH(1-84) kerül ki a véráramba. Hypercalcemia-ban a C-terminális PTH fragmentum – PTH(7-84) – aránya megnő a vérben a teljes hormonéhoz képest, elérheti az össz PTH kb 20%-t, míg hypocalcemia-ban ez az arány csak 10% körüli [27].

Beszűkült vesefunkció esetén a fragmentumok felhalmozódnak a keringésben és arányuk elérheti a teljes PTH 45-50%-át. A parathormon ismert funkciójáért felelős PTH-1R receptorhoz a hormonfehérje N-terminális vége kapcsolódik nagy affinitással, ezért korábban azt gondolták, hogy a N-terminális végétől megfosztott fehérjének nincs biológiai aktivitása. Az utóbbi évek kutatási eredményei arra utalnak, hogy a PTH(7-84) fragmentumnak a teljes hormontól eltérő, azzal antagonisztikus hatása van a csonton. [28-30] Langub kísérletében szintetikus előállított PTH(7-84) molekula antagonizálta a PTH(1-84) hypercalcemizáló valamint a csont átépülési ütemét fokozó hatását. [30] Usatii és munkatársai állatkísérletes modellben kimutatták, hogy a PTH (7-84) a calcitriol aktivációját szintén gátolja, és így feltehetően hozzájárul a veseelégtelenségre jellemző D-vitamin hiány kialakulásához. [31] Felmerült, hogy ez az antagonisztikus hatás egy C-PTH (7-84) molekulára specifikus receptor közvetítésével történne, bár szintén igazolták, hogy a C-terminális PTH(7-84) képes a PTH-1R receptorhoz kötődni, annak endocitózist okozva, mely így csökkenti az N-terminális PTH (1-84) hatását.

Az első generációs, RIA módszerrel alapuló PTH meghatározások a hormonfehérje majdnem minden fragmentumával keresztreakciót mutattak, és ez veseelégtelenségben extrém magas PTH értékeket okozott, gyakran reprodukálhatatlan eredményekhez vezetve. [32]

A később kifejlesztett második generációs PTH esszék csak a biológiailag intakt hormont (iPTH)(1-84) voltak hivatottak detektálni. Később derült fény arra, hogy ezek a második generációs esszék sem kizárólag a teljes hormont mérik, hanem számottevő keresztreakció tapasztalható a teljes PTH(1-84) és a PTH(7-84) között. [33]

A krónikusan veseelégtelen, művese kezelésre szoruló betegek jelentős részénél 100-400 közötti PTH értékeket találunk. [24, 34] Qi és munkatársai vizsgálatában a 65pg/ml alatti iPTH a lassú átépülési ütemmel járó csontbetegségnek jó prediktora volt, míg 500pg/ml feletti iPTH nagy eséllyel gyors átépülési ütemmel járt. Ezzel együtt, 500pg/ml feletti iPTH esetén is volt olyan

beteg, akinek átépülési üteme lassúnak bizonyult, és 100pg/ml körüli PTH esetén is leírtak a normálisnál gyorsabb átépülési ütemet. [35] Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a iPTH megbízhatatlan prediktora a csont átépülési ütemének.

Egy vizsgálatban Souberbielle és munkatársai 15 PTH esszé eredményeit hasonlították össze 47 krónikusan veseelégtelen betegnél [36]. Kimutatták, hogy noha a magas illetve alacsony PTH szinteket a különböző esszék egyformán meg tudták különböztetni, az egyes mérési eredmények között lényeges különbség volt. A módszerek közötti eltérést a C-terminális fragmentummal PTH(7-84) történő keresztreakció eltérő mértéke okozta. Jelen tudásunk szerint az új, harmadik generációs PTH esszék kizárólag a teljes PTH(1-84) fehérjét mérik, és nem mutatnak keresztreakciót fragmentumokkal.

Egyes szerzők szerint a PTH fragmentumok csonton kifejtett hatását a teljes PTH (1-84) és N-terminális fragmentumának (7-84) arányával lehet legjobban kifejezni. Egy vizsgálatban hemodializált betegek körében azt találták, hogy a wPTH: (iPTH-wPTH) arány volt a legjobb prediktora a histomorphometria alapján meghatározott csontátépülési ütemnek, összehasonlítva a más átépülési ütemre jellemző markerekkel és PTH mérésekkel. [37] Salusky és munkatársai viszont nem tudták igazolni ezt a hipotézist. Vizsgálatukban a teljes molekula – PTH(1-84) – szintje erős korrelációt mutatott a PTH(7-84) fragmentummal és nem volt jobb prediktora az alacsony átépülési ütemmel járó csontbetegségnek. [38]

2.1.1.2 A PTH rezisztencia

Urémiában a csont megfelelő átépülési ütemének fenntartásához, a Ca szint normál tartományban tartásához magasabb PTH szint szükséges. Ez alapján a veseelégtelenségben kialakuló szekunder hyperparathyreosis adaptív jellegű változásnak tekinthető, melynek hátterében a PTH hypercalcemias hatásának elmaradása, a csont PTH-val szembeni fokozott rezisztenciája áll. [39, 40]

PTH hatását vizsgálva urémiás állatokon azt találták, hogy még a fiziológiásnál magasabb PTH szint esetén is elhúzódó volt a hypercalcemias hatás; a normális Ca szint biztosításához, az osteoblastok és osteoclastok számának fenntartásához valamint a csont normális átépülési ütemének megtartásához a fiziológiásnál 2-4-szer magasabb PTH szint volt szükséges. [24, 41]

A csont PTH rezisztenciájának kialakulásában számos tényező játszhat szerepet. Iwasaky és munkatársai állatkísérletes modellen igazolták, hogy a csont PTH iránti rezisztenciája a

veseelégtelenség velejárója, és a csont átépülési üteme a reziduális vesefunkció függvénye. Normál PTH szint mellett romló vesefunkció esetén lassú, majd adinamiás átépülési ütemet tapasztaltak, mely PTH adása után normalizálódott. A jelenség háttérében a PTH-1R receptor gén csökkent expresszióját észleleték. Az, hogy mely urémiás toxin okozza ezt a hatást, nem ismert. Felmerül, hogy az előbb részletezett, a PTH-val antagonistá hatású C-terminális fragmentum, a PTH(7-84) felelős a csont PTH- rezisztenciájáért. [42]

A csont fiziológiája, a remodelling szabályozása szempontjából alapvető jelentőségű az osteoblast – osteoclast intercelluláris jelátvitel, melynek legfontosabb eleme egy osteoblast membránfehérje (RANKL), kapcsolódása receptorához (RANK). Ennek a jelátvitelnek fiziológiás gátló tényezője az osteoprotegerin (OPG), melyet szintén az osteoblast termel, és szolubilis receptorként kapcsolódik a RANKL-hoz, meggátolva ezzel annak receptorához való kötődését. Ismert, hogy veseelégtelenségben az OPG vérszintje emelkedik. [43] Noha az OPG csont mikrokozonyzetében termelődő citokin, egyes vizsgálatok azt sugallják, hogy a keringő OPG-nek is van hatása a csontátépülésre, hozzájárulva a csont PTH rezisztenciájának kialakulásához.

Már a 1970'-es években felmerült a $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ vitaminhiány szerepe, mint kóros tényező. Massry és munkatársai $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ adásával fokozni tudták a PTH hypercalcemiás hatását a csonton, állatkísérletes modellben. Feltehető, hogy ennek háttérében a $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ azon hatása áll, mely fokozza a RANKL expresszióját az osteoblast-okon. [13]

2.1.1.3 A PTH extraszkeletális hatásai

A hyperparathyreosis a csont és ásványi anyagcserén kifejtett hatásán túl több szervrendszer működését befolyásolja, az okozott elváltozások fontos meghatározói az urémiás tünetegyüttesnek; ennek megfelelően a PTH az egyik legfontosabb ismert urémiás toxin. [44, 45]

A SHPT-nak számos kardiovaszkuláris hatása ismert és egyértelmű összefüggést mutat a kardiovaszkuláris mortalitással. Ganesh és munkatársai a hirtelen halál fokozott rizikóját írták le olyan hemodializált betegek körében, akiknél 495pg/ml feletti PTH-t mértek, az alacsonyabb PTH-val rendelkező betegcsoporthoz képest. [46] A PTH-nak szerepe van a bal kamra hypertrophia kialakulásában is, mely a kardiális halálozás egyik rizikófaktora. [47]

A pontos pathomechanizmus nem ismert, de feltehetően a magasabb Ca szint, az anémia, a fokozott vaszkuláris rezisztencia mellett a PTH myocytakra és myocardialis fibroblastokra kifejtett hatása szerepet játszik kialakulásában. A PTH az interstitialis fibrózist fokozó hatása révén diasztolés diszfunkciót is okoz. [48, 49]

Ismert, hogy veseelégtelen betegek infekcióra hajlamosabbak. Számos tanulmány igazolta, hogy SHPT esetén a fehérvérsejtek funkciója károsodik. Az emelkedett intracelluláris calcium szint csökkentette a neutrofil sejtek fagocita funkcióját mind egészséges, mind hemodializált betegekben. Ugyanakkor ezen vizsgálatok nem zárták ki annak lehetőségét, hogy mindez az alacsony $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ szint következménye.

A SHPT szintén szerepet játszhat a veseelégtelen betegek erythropoetin rezisztenciájának kialakulásában. Néhány vizsgálatban leírták, hogy súlyos SHPT-ben szenvedő betegek esetén magasabb EPO dózisosok szükségesek az anémia korrekciójához [50], más szerzők viszont nem találtak egyértelmű kapcsolatot a SHPT és a renális anémia között. Feltehető, hogy a SHPT részben csontvelő fibrózist okozó hatása révén csökkenti a vörös csontvelő állományát és így járul hozzá az anémia kialakulásához. Szintén felmerült a szerepe a $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ vitaminnak, hiszen ismert, hogy calcitriol adása javítja a betegek anémiáját az EPO receptor expressziójának fokozása révén. [51, 52]

Ezen túlmenően a PTH a hasnyálmirigy szigetsejtjein hatva gátolja az inzulin szekrécióját, és a hepatocitákra kifejtett hatása révén hozzájárul a veseelégtelenségben látható zsíryanagcsere-zavarhoz is. [45]

2.1.2 D-vitamin hiány veseelégtelenségben

2.1.2.1 Calcitriol hiány

A vese egyik fontos endogén funkciója az aktív D-vitamin ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, calcitriol) előállítása előhormonjából, a natív D-vitaminból ($25(\text{OH})\text{-D}_3$), melyet a proximális tubulussejtek 1-alpha-hydroxylase enzime végez. A vese pusztulásával csökken az össz hydroxylase aktivitás, és csökkent a vér calcitriol szintje. Az ezzel párhuzamosan emelkedő PTH szint fokozná az 1-alpha-hydroxylase aktivitását, de veseelégtelenségben ez a hatás elmarad. [53] Ennek hátterében további, az enzim működését befolyásoló tényezők állnak: a veseelégtelenségben kialakuló hyperphosphatemia és az emelkedő FGF-23 szint, valamint a metabolikus acidózis egyaránt csökkenti az 1-alpha-hydroxylase aktivitását. [54]

A calcitriol elsődleges funkciója a Ca és P bélből való felszívódásának fokozása, Ca visszaszívásának elősegítése a vesetubulusokban és a mellékpajzsmirigy PTH termelésének gátlása. A calcitriol e klasszikus biológiai hatásáért elsősorban intracelluláris receptorához (vitamin D receptor, VDR) való kötődése felelős. Az aktivált VDR egy transzkripciós faktorról (retinoid X receptor) együtt kapcsolódik specifikus DNS szekvenciákhoz (vitamin D response elements)

számos célsejtben (csont, mellékpajzsmirigy, vese, vékonybél). A mellékpajzsmirigyben a calcitriol csökkenti a PTH szintézisét és gátolja a sejt proliferációját. Urémiában, különösen mellékpajzsmirigy hyperplasiában észlelték a VDR expressziójának csökkenését, valamint igazolták, hogy urémiás toxinok az intracelluláris jelátvitel további gátlásával – feltehetően a retinoid X receptor szintjének csökkentésével – csökkentik a calcitriol hatását. [55, 56] A csontban a calcitriol fokozza az osteoblast-ok mátrix szintézisét, mineralizációját, és az osteoclast csontlebontását is. Számos további sejtben illetve szervben igazolták VDR jelenlétét, melyek funkciója még nem minden esetben tisztázott, általában antiproliferatív, sejt differenciálódást elősegítő hatása van.

A D-vitamin akut hatásáért egy másik, sejtfelszíni receptor felelős, melynek aktiválódása emeli az intracelluláris Ca szintet, fokozza a Ca és P felszívódását a bélben.

2.1.2.2 Natív D-vitamin hiány

A natív D-vitamin – 25(OH)D₃, calcidiol – a calcitriol előhormonja; sokáig úgy tekintettek rá, hogy nincs önálló funkciója. Mivel féléletideje a calcitriolénál lényegesen hosszabb, a D-vitaminhiány jellemzésére alkalmas. Az utóbbi évek kutatásai megmutatták, hogy a D-vitaminhiány prevalenciája magas az átlagpopulációban. Egy felmérés szerint az egészséges középkorúak 36%-a D-vitaminhiányos a tél vége felé, és ez az arány idősebb korban a 36-47%-ot is eléri. [57, 58] A vitaminhiány a földrajzi elhelyezkedés mellett az idős korról, a bőr fokozott pigmentációjával, a csekély UV expozícióval, alultápláltsággal mutat kapcsolatot. Gonzalez a hemodializált betegek 97%-ánál talált alacsony D-vitamin szintet, a betegek 14%-ának volt súlyos vitaminhiánya. [59]

Egyre több megfigyelés támasztja alá a 25(OH)D₃ önálló, calcitrioltól független hatását veseelégtelenségben. Számos célsejtben, pl. a mellékpajzsmirigy fősejtjeiben, osteoblastokban igazolták az 1-alpha-hydroxylase aktivitás valamint a 25(OH)D₃ celluláris felvételéhez szükséges megalin jelenlétét. [60, 61] Nemere és munkatársai igazolták, hogy a 25(OH)D₃ közvetlenül, feltehetően sejtfelszíni receptoron keresztül hat a vékonybél-hámsejtekre, és fokozza Ca felszívódását. [62] Ezen felül ismert, hogy számos szövetben, pl. tüdőben, aktivált macrophagokban is kimutatható 1-alpha-hydroxylase aktivitás, és feltehetően ezzel magyarázható, hogy egy korábbi kísérletben veseelégtelen betegekben adott 25(OH)D₃ hatására a calcitriol szint emelkedését észlelték. [63, 64] Az alacsony 25(OH)D₃ szint összefüggést mutatott a

hyperparathyreosis jelenlétével és az osteomalacia radiológiai jeleivel is Ghazali és munkacsoportja vizsgálatában. Ez az összefüggés a calcitriol szinttől függetlennek bizonyult. [20]

2.1.3 Az FGF-23 szerepe veseelégtelenségben

A P vesében történő reabszorpciójáért a proximális tubulusokban található Na függő P transzporter a felelős. A phosphatoninok ezt a transzportfolyamatot gátolva okoznak phosphaturiát, továbbá gátolják az 1-alpha-hydroxylase aktivitást, csökkentve a calcitriol szintet. A leginkább ismert phosphatonin az FGF-23, melyet elsősorban az osteocytak, kis mértékben az OB-ok és a csontvelő vénás sinusainak endothel-sejtjei termelnek. [65] Az FGF-23 plazmaszintje P terheléskor, D-vitamin adásakor és veseelégtelenségben emelkedik. [66-68] Feltételezhető, hogy a calcitriol fokozza az FGF-23 transzkripcióját a csontban, ugyanakkor az FGF-23 csökkenti a calcitriol szintjét. [69]

Veseelégtelenségben a veseszövet pusztulásával a P retenció és az FGF-23 csökkent eliminációja is magasabb FGF-23 szinthez vezet. Valószínű, hogy az FGF-23 fontos szerepet játszik az alacsony calcitriol szint és így közvetve a szekunder hyperparathyreosis kialakulásában. [70]

2. Táblázat: A szekunder hyperparathyreosis kialakulásában szerepet játszó faktorok

Csökkent calcitriol aktivitás	emelkedett P, csökkenő 1-alpha-hydroxylase aktivitás, csökkenő 25(OH)D ₃ bevitel, FGF23 szint emelkedése, metabolikus acidózis
Hypocalcemia	hyperphosphatemia, calcitriol hiány, mellékpajzsmirigy calcitriol rezisztenciája, szkeletális PTH rezisztencia
Szkeletális PTH rezisztencia	hyperphosphatemia, metabolikus acidózis, calcitriol hiány, PTH(7-84) szintjének emelkedése, urémiás toxinok, PTH-1R expressziójának csökkenése
Mellékpajzsmirigy hypertrophia, hyperplasia	alacsony calcitriol szint, calcitriol rezisztencia, VDR és CaR expressziójának csökkenése, hyperphosphatemia

2.2 A csont funkcionális anatómiája

Az emberi csontrendszer 80%-a kortikális, 20%-a trabekuláris csontszövetből áll. Különböző csontok változó arányban tartalmazzák e két komponenst. A csigolyákban a trabekuláris szerkezetű csontszövet aránya kb 75%, a combcsont fejében ez az arány 50-50%, míg a radius diaphysis-e majdnem kizárólag, 95%-ban kortikális csontból áll.

A csont folyamatos átépítés, remodelling alatt áll. A csontmátrix idővel előregedik, mikrotörésekre hajlamos lesz; a remodelling egyik fontos feladata az előregedett csontmátrix lebontása és új mátrix szintézise, valamint a csontban bekövetkezett mikrotörések kijavítása.

A csont szilárdságának szempontjából a kortikális komponens kiemelkedő fontosságú. A csont tömegének 70-80%-át a kortikális adja, a csonttörések mindig, még a döntően trabekuláris csontból álló csigolyákon is a kortikálisban kezdődnek. A trabekuláris csont felszíne a teljes csontfelszín 75-80%-a, itt a csont átépülési üteme normális esetben meghaladja a kortikálisét, jobban, mint az a mechanikus szilárdság fenntartásához szükséges lenne, ezzel biztosítva a sejtes aktivitást a Ca-P homeosztázis fenntartásához.

A csont átépítését soksejtű, osteoclastokból (OC) és osteoblastokból (OB) álló elemi egységek (basic multicellular unit – BMU) végzik a trabekuláris csont endostealis, valamint a kortikális csont endocorticalis és – Havers féle vaszkuláris csatornákat bélelő – intracorticalis felszínein. A remodelling pontos helyét feltehetően az osteocytak jelölik ki érzékelve a csont mechanikus igénybevételét és a mikrotöréseket. Egy-egy BMU működési ciklusa az osteoclast-ok apoptózisáig tart, mely feltehetően a PTH és oestrogen hormonok befolyása alatt van. Az elemi egységekben a osteoclast-ok és osteoblast-ok működése szoros összhangban áll, a csontszövet lebontásának és felépítésének sebessége megközelítően azonos (coupling). Minden kortikális elemi egységhez új kapilláris nő, létrehozva a vaszkuláris csatornát, mely biztosítja a mátrix mineralizációjához szükséges ásványi anyagok és fehérjék transzportját.

Az osteoclast-ok sokmagvú sejtek, melyek kivételes tulajdonsága, hogy a csontmátrixot képesek bontani. Feltehetően hemopoetikus, monocyta–macrophag prekursor sejtekből alakulnak ki. Fejlődésük és működésük szempontjából a csontvelői stroma sejtek által termelt monocyta stimuláló faktornak (M-CSF) és a RANK receptoron keresztül osteoclast-osteoblast, sejt-sejt típusú kölcsönhatásnak van kiemelkedő jelentősége.

Az osteoblast-ok mesenchymalis eredetű osteoprogenitor sejtekből fejlődnek, fő funkciójuk a csontmátrix szintézise. A csontmátrix 85-90%-ban különböző típusú kollagénekből, kisebb részt

más, igen sokfajta proteinből áll, melyek funkciója nem ismert. Szintén nem ismert a mátrix mineralizációjának folyamata és szabályozása.

A BMU működésére számos citokin és hormon van hatással (oestrogen, PTH, $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$, IL-1, IL-6, IL-11, TNF-alpha), melyeknek jellemzően az osteoblast-on van receptoruk, így hatásuk az osteoclast-ra közvetett. A RANKL az osteoblast-ok egyik sejtfelszíni fehérjéje, mely az osteoclast-ok RANK receptorához kapcsolódva ezek érését és aktivitását fokozza. Az osteoblast szintén termel egy fehérjét (osteoprotegerin – OPG), mely a RANKL-hoz kapcsolódva megakadályozza annak receptorához kötődését, így modulálva az osteoclast-ok működését.

Újabb kutatások fényt derítettek arra, hogy a osteoclast is rendelkezik PTH-1R receptorral, melynek expressziója különösen urémiában fokozódik, így felmerült a PTH közvetlen hatása az osteoclast-okra.

A csontanyagcsere változása veseelégtelenségben

Noha a veseelégtelenséggel járó csont és ásványi anyagcserezavar patogenezeise alapjaiban a legtöbb beteg esetén nagyon hasonló, az ennek során kialakult csontbetegség – renalis osteodystrophia (ROD) – számos, esetenként eltérő, de gyakran egymást átfedő elváltozásokat okozhat a csontban. Ezen elváltozások biztos differenciáldiagnosztikája csak a histomorfometria módszereivel lehetséges.

A klinikai gyakorlatban és a klinikai kutatások jelentős részénél nincs lehetőség csontbiopszia végzésére. Mivel a patogenezisben a hyperparathyreosis kialakulása központi szerepet játszik és a csontban látható elváltozásokat, átépülésének ütemét elsősorban a PTH határozza meg, pragmatikus okok miatt, a betegeket PTH szintjük alapján szoktuk csoportosítani és a csont állapotát eszerint tárgyalni, noha ez nem minden esetben fedti a valóságot.

2.2.1 A hyperparathyreosis hatása a csontra

A gyors átépülési ütemmel járó csontbetegség a szekunder hyperparathyreosis következménye.

A krónikus veseelégtelenség progressziója során a PTH szint viszonylag korán kezd emelkedni, melynek hátterében a csökkent calcitriol szint, hypocalcemia kialakulása, szkeletális rezisztencia valamint mellékpajzsmirigy hypertrophia és hyperplasia állhat – az előzőekben tárgyaltak szerint.

A hyperparathyreosis-os csontbetegség legfőbb jellemzője a gyorsult átépülési ütem, az osteoclast-ok és osteoblast-ok számának gyarapodása. A sejtek aktivitása a csont minden felszínén (endostealis, intra- és endocorticalis) fokozódik, melyet fokozott csontformációs ráta (bone formation rate – BFR) jellemez. Mérsékelt hyperparathyreosis esetén a csont felépítése lépést tud tartani a csontreszorpció ütemével, az osteoblast-ok normális, lamelláris szerkezetű mátrix szintézisére képesek, és ha ki is alakul mineralizációs deficit, az általában reverzibilis [71].

Tartósan fennálló hyperparathyreosis irreverzibilis mineralizációs zavarhoz és csontvesztéshez vezet, mely elsősorban a kortikális csontállomány elvékonyodásában nyilvánul meg mind a perifériás, mind a centrális csontokban. Veseelégtelenséggel járó csontbetegségnél ez korán, még a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása előtt diagnosztizálható a metacarpus-okon és a radius diafizisén, fotonabszorpciometriás vizsgálattal.

Az időskori és hormonhiányos állapotokban (postmenopauzális osteoporosis) kialakuló csontvesztéstől eltérően, mérsékelt hyperparathyreosis-ban a trabekuláris szerkezet ép marad, sőt, a fokozott PTH termelés „megóvja” a trabekuláris állományt az oestrogen-hiány által okozott strukturális átalakulástól. Az, hogy a trabekuláris osteoclast-ok funkciója miért csökken a PTH mérsékelt emelkedésekor, nem ismert. [72]

A súlyos hyperparathyreosis hatása a csontra alapvetően különbözik az előbb leírtaktól. Súlyos hyperparathyreosisban a lebontott csontállomány helyén vaszkuláris-fibrózus szövet és szabályos szerkezetét vesztett, gyakran metaplasztikus, mechanikailag a lamelláris mátrixnál lényegesen gyengébb csontszövet képződik (osteitis fibrosa – OF).

Ez a folyamat két okra vezethető vissza: az osteoclast-ok apoptózisa nem, vagy későn következik be, és a BMU-k lényegesen tovább haladnak a csontban, mint normális viszonyok között, nagyobb rezorpciós árkokat hagyva maguk után; másrészt az osteoclast-ok és osteoblast-ok működése közötti összhang (coupling) ebben az állapotban megbomlik, és a mátrix szintézis nem tud lépést tartani a lebontással. Ez a folyamat a kortikális és trabekuláris csontot egyaránt érinti. A fibrotikus szövet termelődése nem csak a trabekulákra és közvetlen környezetükre lokalizálódik, hanem kiterjedhet a csontvelő egészére, háttérbe szorítva a hemopoetikus csontvelőt is.

Az endocorticalis felszínen a rezorpciós üregek át- és átszövik a kortikális csontot, a kortikális „trabekularizációját” okozva. Az aktivált osteoclast-ok el is érheti a kortikális külső felszínét, és azt áttörve a csontállományt subperiostalisán bonthatják tovább. [71]

2.2.2 Osteomalacia

A csontmátrix szintézise után számos érési folyamaton megy keresztül, melynek végén mineralizálódik. A (még) nem mineralizálódott csontmátrix, az osteoid mérete egyértelműen függ a mátrixszintézis ütemétől, hyperparathyreosisban nagyobb osteoid felszínekkel találkozunk. A mineralizáció pontos folyamata nem ismert, de feltehetően az osteoblast-ok által alkotott mikroköznyezetnek jelentős szerepe van. Veseelégtelenségben a mátrix mineralizációjának zavara, az osteomalacia gyakori lelet, de általában nem önállóan fordul elő, hanem más csontelváltozáshoz, adinamiás csontbetegséghez, mérsékelt hyperparathyreosis-hoz társul (kevert csontbetegség). Az osteomalacia hátterében leggyakrabban D-vitamin hiány, vagy alumínium csontbetegség illetve a metabolikus acidózis állhat.

2.2.3 Adinamiás csontbetegség

A lassú átépülési ütemű, extrém esetben adinamiás csontbetegsége (adynamic bone disease, ABD) az osteoblast és osteoclast aktivitás csökkenése, következésképp a csontátépülés jelentős lelassulása jellemző. Valódi adinamiás csontbetegségben nem, vagy alig találhatók osteoblast-ok és az osteitis fibrosa-val ellentétben nincs peritrabekuláris ill. csontvelő fibrózis sem. A remodellinget végző elemi egységek száma alacsony, és a csontmátrix rezorpciójának és felépítésének üteme minimálisra csökken.

Az osteomaláciával ellentétben, ebben az állapotban nem találkozunk az osteoid felhalmozódásával, mivel az osteoblast-ok mátrix szintézise és annak mineralizációja is elmarad a normálistól.

Az elmúlt 20 évben az adinamiás csontbetegség lett a leggyakoribb csontelváltozás vesepótló kezelésben. Első leírásának idején háttérben elsősorban alumínium csontbetegség állt, de a betegek alumínium expozíciójának jelentős csökkentését követően az elmúlt két évtizedben egyéb kóroki tényezők kerültek előtérbe. Gyakrabban fordul elő diabetes, idős kor, malnutricio esetén, valamint férfiaknál, peritonealis dialízisben részesülő betegek körében, vesetranszplantáció után, de leírták vesepótló kezelés megkezdése előtt is. [21, 73-76].

Megfigyelték, hogy ezen betegek jelentős részének PTH szintje alacsonyabb, mint a ROD más típusaiban, ugyanakkor magasabb egészséges egyének PTH szintjénél (relatív hypoparathyreosis). Felmerült, hogy az ABD kialakulásának háttérben a csont PTH rezisztenciája áll, melyet az osteoblast-ok PTH-1R receptor expressziójának csökkenése, calcitriol-hiány és feltehetően további urémiás toxinok okozhatnak – a korábban említettek szerint.

Az ABD kialakulásában feltehetően szintén fontos patogenetikai faktor a PTH túlzott szuppressziója és a jelentősen pozitív Ca-egyensúly, mely D-vitamin származékok és Ca tartalmú P kötők alkalmazásának, valamint magas Ca tartalmú dializáló folyadékok alkalmazásának lehet következménye. Ezt támasztja alá az a megfigyelés, hogy a dializátum Ca tartalmának csökkentése a PTH szint emelkedéséhez és a csont átépülési ütemének normalizálódásához vezetett szövettanilag igazolt ABD esetén. [77, 78]

Megfigyelték, hogy ABD gyakrabban fordul elő diabeteses betegek körében. [21] Ennek valószínű magyarázata a hyperglycemia és inzulin hiány PTH szekréciót gátló hatása. Elképzelhető, hogy a diabetesre jellemző kísér-betegség, károsodott angiogenesis miatt a BMU működését kísérő kapilláris képződés, a BMU vérellátása károsodik, mely a sejtek funkciójának csökkenéséhez, korai nekrozisához vezet.

Az ABD klinikai következményei még nem teljesen világosak. Feltételezhető, hogy a lassú átépülési ütem miatt a csontmátrix megújításának hiánya annak fokozott törekenységét, a mikrotörések korrekciójának elmaradása azok akkumulációját okozza, melyek végül a csonttörés fokozott rizikójához vezetnek. [79] Ezen túlmenően zavart szenved a csont Ca – P homeosztázisban betöltött szerepe, puffer funkciója, ezért ABD-ben magasabb Ca és P szinttel, fokozott lágyrész és vaszkuláris kalcifikációval találkozunk. [80, 81]

2.2.4 Alumínium csontbetegség

Veseelégtelenségben magas alumínium (Al) szintet már 30-40 évvel ezelőtt leírtak, de toxicitása csak a 1980-as években került a figyelem előterébe, amikor összefüggésbe hozták az alacsony átépülési ütemmel járó csontbetegség, valamint encephalopathia kialakulásával. [82] Veseelégtelenségben az alumínium számos szervben akkumulálódik, melyek közül a legfontosabbak az agy és a csont. Korábbi vizsgálatokban az Al toxicitás volt az ABD leggyakoribb oka, bár a ROD minden formájában leírták Al jelenlétét a csontban [83]. Jó P-kötő tulajdonságuk miatt korábban igen elterjedten alkalmaztak Al tartalmú antacidumokat veseelégtelen betegek gondozása során. Ezen túl a korábbi, nem reverz-ozmózis alapján működő vízelőkészítő rendszerek alkalmazásakor a dializátum Al koncentrációja viszonylag magas volt, mely szintén hozzájárult az Al akkumulációjához a betegekben.

Az Al gátolja az osteoblast-ok és osteoclast-ok proliferációját (feltehetően a DNS szintézis gátlása révén), a PTH-tól függetlenül gátolja ezen sejtek funkciót. Leírták, hogy a csontmátrix szintézist gátló hatása jobban érvényesül, mint a csontreszorpció gátlása, ezért lassú, folyamatos csontvesztéshez vezet [84]. Ezen túl közvetlenül gátolja a mátrix mineralizációját, a hydroxyapatit képződését. Az Al szintén hatásosan gátolja a mellékpajzsmirigy PTH szintézisét még jelentős hyperphosphatemia mellett is. [85] Néhány megfigyelés arra utalt, hogy az Al beépülése a csontba nagymértékben függ a D-vitamin hiánytól és a PTH szinttől. Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy PTH-nak protektív szerepe lehet az Al okozta lassú átépülési ütemmel járó csontbetegség kialakulásával szemben [86]. Az Al csont betegség diagnózisa hisztológiai módszerrel, speciális festés alkalmazásával lehetséges. A szérum alumínium szint nem tükrözi a szöveti lerakódás mértékét, gyakran normális lehet súlyos toxicitás esetén is. Korábban leírták, hogy jelentős Al akkumuláció esetén desferroxamine adásakor a szérum Al szintje megemelkedik, de a teszt specificitása alacsonynak bizonyult. [87] Kezelésére nem áll rendelkezésre megfelelő módszer.

2.3 A csont ásványi anyag tartalmának és szerkezetének vizsgálata veseelégtelenségben

Ugyan az urémiára jellemző csontelváltozásokat az 1950-es években elsőként röntgenfelvételeken észlelték és kétségtelen, hogy néhány röntgen eltérés specifikus lehet súlyos hyperparathyreosis esetén (subperiostalis resorptio), ez a vizsgáló eljárás az esetleges csonttörések dokumentálásán túl nem alkalmas sem a ROD diagnosztikájára, sem a betegek követésére: a csont mineralizációjának változása csak jelentős, legalább 30%-os csökkenés esetén észlelhető röntgenfelvételeken.

2.3.1 Fotonabszorpciometriás vizsgálatok

A csont ásványianyag-tartalmának mérése a klinikai gyakorlatban leggyakrabban fotonabszorpciometriás vizsgálatokkal történik. A mérés alapja, hogy a gamma-fotonok a csontban, annak ásványianyag-tartalmával arányos mértékben nyelődnek el. Az első ilyen, klinikai gyakorlatban is alkalmazott vizsgálómódszer az egyes-foton abszorpciometria (single photon absorptiometry, SPA) volt. Mivel a mérés pontosságát nagymértékben befolyásolja a csontot körülvevő lágyrész mennyisége, ezért csak végtagok vizsgálatára alkalmas. Standard mérési helye a radius diafizise, mely csaknem kizárólag kortikális állományból áll, illetve a trabekuláris állományban gazdagabb ultradisztális radius.

A kettős-foton abszorpciometriás (dual photon absorptiometry, DPA) eljárás kifejlesztése lehetővé tette a csípő és gerinc denzitometriás vizsgálatát. Az SPA-hoz képest ez volt az egyetlen előnye: azokat a csontokat vizsgálata, ahol a klinikailag fontos törések szoktak bekövetkezni. A vizsgálat alapja, hogy az alkalmazott két, eltérő energiájú foton-nyaláb csontbéli és lágyrész béli elnyelődése között különbség van. Ebből a különbségből lehet számítani a csontra vonatkozó elnyelődést és – egy fantommal történő összevetés után – a csont ásványi anyag tartalmát, valamint sűrűségét.

Az eredeti DPA módszer legfőbb hátránya, hogy sugárforrásként izotópot (általában gadolinium: ^{153}Gd) alkalmazott, melynek aktivitása idővel jelentősen csökken, ezért rendszeres cserére szorult, továbbá a módszer precizitása (2-4%) nem volt megfelelő ahhoz, hogy 1-2 év alatt bekövetkező változásokat detektáljon.

2.3.1.1 Kettős-foton abszorpciometria (DEXA)

Az újabb kettős-foton abszorpciometriás készülékek sugárforrásként röntgensövet alkalmaznak (dual-energy X-ray absorptiometry – DEXA). A módszer előnye az alacsony fenntartási költség és rövid vizsgálati idő mellett a jelentősen nagyobb precizitás a DPA-hoz képest.

Napjainkban a DEXA a széles körben elfogadott és használt módszer a csontsűrűség meghatározására. Ezen a módszeren alapul az osteoporosis diagnosztikus kritériuma postmenopauzaban lévő nőknél; de alkalmazzák idős férfiaknál valamint szteroid-kezelésben részesülőknél, hiszen számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy a DEXA vizsgálattal mért csontsűrűség jó prediktora a csonttörésnek ezekben a populációkban. [88, 89]

Egyre több vizsgálatban alkalmazzák a csontsűrűség mérését metabolikus csontbetegségekben, bár még nem egyértelmű, hogy a csontsűrűség változása ezekben az állapotokban is meghatározója a csonttörésnek.

A DEXA vizsgálatok eredményének értékelésekor számos problémával szembesülünk, különösen veseelégtelen betegek vizsgálatakor. A vizsgálati eredmény értékelésének legnagyobb problémája, hogy a trabekuláris és kortikális csontkomponens diszkriminatív vizsgálata nem lehetséges. A vizsgálat kétdimenziós jellege miatt a pásztázott területen az egyes csontstruktúrák összevetülnek, így a mért ásványianyag-tartalom mind a trabekuláris, mind pedig a kortikális csont közös jellemzője lesz. A lumbális gerinc szokványos, antero-posterior vizsgálatok a döntően trabekuláris (95%) állományból álló csigolyatest egybevetül a hátsó csigolyaelemek nagyobbrészt kortikális állományával is. Veseelégtelen betegekben a trabekuláris és kortikális csont viselkedése eltérő lehet: mérsékelt hyperparathyreosis-ban megfigyelhető, hogy míg a kortikális állomány ásványi anyag tartalma csökken, a trabekuláris állományban fokozott a csontosodás. [72] Ebben az esetben a DEXA vizsgálat nem feltétlenül alkalmas a csontban bekövetkező változások megfelelő detektálására, hiszen előfordulhat, hogy a két ellentétes folyamat eredőjeként a mérés során azonos ásványianyag-tartalmat találunk.

Az életkor előrehaladtával a gerinc súlyosbodó degeneratív változásai illetve töréshez vezető deformitásai szintén növelik a lumbális denzitometriás mérések szórását. Az urémiás betegeknél gyakori lágyrész meszesedés, különösen a lumbális gerinc vizsgálatok az aorta kalcifikációja szintén befolyásolja a mért ásványianyag tartalmat.

A napi gyakorlatban a denzitás értékéből T- és Z-score értékeket határozunk meg, standard deviációban megadva az adott egyén mérésének eltérését egy referencia populáció átlagához képest. T-score a denzitás értékének standardizált formája, amely azt fejezi ki, hogy az adott mérési érték mennyiben tér el a populáció legmagasabb, fiatalkori átlagértékétől. A standardizálásra elsősorban a különféle denzitometriás készülékek közötti különbség miatt, a mérési eredmények összehasonlíthatósága érdekében van szükség. A Z-score a mért denzitás eltérését adja meg az életkor és nem szerinti illesztett referencia populáció átlagértéktől, annak szórásában kifejezve. A WHO ajánlása a T-score alapján határozza meg postmenopauzában lévő nők esetén az osteopenia (T-score: -1.0 - -2.5) illetve osteoporosis (T-score: < -2.5) diagnosztikus kritériumát. Ennek háttérében az áll, hogy a csonttörés kockázata az adott SD-t meghaladó értékek esetén jelentősen megnő.

Nem alkalmazható ez a klasszifikáció veseelégtelen betegek esetén, ahol jelenleg még nincs egyértelmű bizonyíték arra, hogy a csontsűrűség változása összefüggésben lenne a csonttörés rizikójával. Vesebetegek esetén nincs konszenzus arra vonatkozóan, hogy a denzitometriás módszerek eredményeinek értékelésekor a denzitás, a T-score vagy a Z-score értékét kell-e figyelembe venni. A legtöbb szerző eredményeit – részben – a Z-score megadásával publikálja, az NKF (National Kidney Foundation, USA) Osteoporosis Munkacsoportjának korábbi ajánlásának megfelelően.

Saját munkámban a Z-score használatára törekedtem. Számos korábbi közlemény és saját eredményeim is azt mutatták, hogy női nem esetén illetve az életkor előrehaladtával az átlagpopulációhoz hasonlóan veseelégtelen betegekben is csökken a csont denzitása.

2.3.1.2 Quantitatív komputertomográfia (QCT)

Kvantitatív komputertomográfia (QCT) a DEXA vizsgálat továbbfejlesztett változata. Legfőbb előnye, hogy háromdimenziós képkalkotása segítségével külön vizsgálható a kortikális és trabekuláris csontállomány. Noha a módszer kifejlesztésének eredeti célja a csigolyák trabekuláris állományának vizsgálata volt, lehetőség van a kortikális állomány méretének és denzitásának pontos mérésére is.

Veseelégtelenségben számos ok miatt (súlyos hyperparathyreosis, D-vitamin hiány, alumínium csont betegség) a csont mineralizációja zavart szenved, súlyos esetben osteomalacia alakul ki. Az ásványi anyag tartalom ilyen módú csökkenése a ROD szinte bármely szövettani formájával együtt járhat. Mivel egyik denzitometriás módszer, így a QCT sem ad felvilágosítást a csont

ultrastruktúrájáról, a vizsgálatok alapján nem tudunk különbséget tenni a tényleges csontállomány térfogatának csökkenése (mely a csont ultrastruktúrájának változása következtében alakul ki) illetve a megtartott struktúra melletti csökkent mineralizáció között [90].

2.3.2 Csontultrahang vizsgálat (QUS)

A csont törékenysége az ásványi anyag tartalom mellett a csontszerkezettől is nagymértékben függ. Különösen igaz lehet ez urémiában, amikor a csontszerkezet alapvetően megváltozhat. A fotonabszorpciós technikák egyike sem alkalmas a csontszerkezet változásainak detektálására. A kvalitatív csontultrahang (quantitative ultrasound – QUS) alkalmazása a postmenopauzális osteroporosis diagnosztikájában viszonylag új eljárás. Elméleti megfontolások és néhány kísérletes eredmény is arra utal, hogy a fotonabszorpciós eljárásokkal ellentétben, a QUS nem csak a csont mennyiségéről, hanem szerkezetéről, a csont mechanikus sajátosságairól is nyújt többletinformációt. [91, 92]

A vizsgálatokat általában az ujjpercen vagy a calcaneus-on végzik, és két paramétert határoznak meg: az ultrahang csontbéli terjedési sebességét (speed of sound – SOS) és 200-10000 kHz közötti frekvenciájú hangnyalábok gyengülését (broadband ultrasound attenuation – BUA).

A SOS értéke alapvetően különbözik a kortikális (3000-3600 m/s) és trabekuláris (1650-2300 m/s) csontban. Magasabb csontsűrűség esetén magasabb értékeket mérnek. Feltehetően a csont denzitása mellett annak szerkezete is jelentősen befolyásolja.

A csonton áthaladó ultrahang energiájának egy része elvész: elnyelődik, vagy szóródik a csontban. Ennek a energiagyengülésnek a mértéke függ a kibocsátott ultrahang energiájától, frekvenciájától és a csont tulajdonságaitól. Az ultrahang energiájának gyengülése annak frekvenciájának függvénye; ezt az összefüggést írja le a BUA (dB/MHz). Nagyobb csontsűrűség szintén magasabb BUA értékkel jár.

Számos klinikai vizsgálat támasztja alá azt a megfigyelést, hogy a QUS a csontsűrűségtől független összefüggést mutat a csonttöréssel, és az osteodensitometria (ODM) és QUS vizsgálatok együttesen alkalmasabbak a csont szilárdságának megállapítására. [93-95] Bauer és munkatársai prospektív vizsgálatában a QUS az ODM-től független prediktora volt a csípőtáji töréseknek postmenopauzában lévő nők körében. [96]

Peretz és munkatársai 30 hemodializált betegnél vizsgálták a QUS és BMD kapcsolatát a PTH függvényében. [97] Eredményeik szerint hyperparathyreosisban a calcaneuson mért BUA nem mutatott kapcsolatot az ugyanott mért csontsűrűséggel, noha ez a kapcsolat alacsonyabb PTH

esetén az átlagpopulációban leírtakhoz hasonlóan megvolt. Arra a következtetésre jutottak, hogy a csont struktúrájának változása hyperparathyreosisban a csontsűrűségtől függetlenül befolyásolta a QUS mérési eredményeit. Nem közöltek olyan vizsgálatot, mely a QUS eredményeit histomorphometriai módszerekkel vetette volna össze.

2.4 A csontsűrűség változása veseelégtelenségben

Az átlagpopulációban és postmenopauzában is jól ismert a kapcsolat az életkor, a nem és számos más faktor valamint a csontsűrűség között. Krónikus veseelégtelenségben a csontra számos további tényezők hatnak: hyperparathyreosis, metabolikus acidózis, krónikus gyulladás. A vesepótló kezelésben részesülő betegek jelentős részénél tapasztalunk D-vitamin hiányt, a nők többsége kortól függetlenül amenorrhoea, és a betegek számos, csontanyagcserét befolyásoló gyógyszert szednek. Mindezek alapján nem egyértelmű, hogy a csonttritkulás tradicionális rizikófaktorai veseelégtelenségben is hasonló hatással vannak a csontra, illetve, hogy ez a hatás ténylegesen érvényesül.

A legtöbb tanulmányban művese kezelésben részesülő betegeket vizsgáltak és a csontsűrűséget DEXA módszerrel mérték. Az előrehaladott kor és női nem – hasonlóan az átlagpopulációhoz – veseelégtelenségben is alacsonyabb csontsűrűséggel mutatott kapcsolatot [98-101]. Ezen túl a krónikus gyulladás jelenléte, a malnutricio és a metabolikus acidózis szintén prediktorai voltak az alacsony csontsűrűségnek. [102]

Az irodalmi eredmények azt mutatják, hogy nagyobb testsúly illetve testtömeg index (body mass index – BMI) nagyobb csontsűrűséggel áll kapcsolatban veseelégtelenségben. [103, 104]

A nagyobb csonttömeg kapcsolata a nagyobb testsúllyal ismert az átlagpopulációban; egy újabban publikált vizsgálatban igazolták, hogy ez az összefüggés a csont tömegétől független. [105]

Veseelégtelen betegekben a csonttömeg és BMI kapcsolatának hátterében az állhat, hogy nagyobb BMI feltehetően nagyobb csúcs csonttömeget jár. Ezen felül az alacsony BMI jelezheti krónikus gyulladásos állapot, malnutrici jelenlétét: a gyulladásos citokinek (elsősorban IL-6) közvetlenül hatva az osteoblastokra csökkenthetik a csontmátrix szintézisét. Az étvágytalanság, megfelelő táplálkozás hiánya okozhat D-vitamin hiányt is, mely szintén alacsony csonttömeget mutat összefüggést.

A legtöbb klinikai vizsgálat nem tér ki a BMI és csontsűrűség kapcsolatának elemzésére, de általános lelet, hogy alacsony BMI esetén a csontsűrűség is alacsony. [102-104] Vesetranszplantációra kerülő betegek körében végzett vizsgálatukban Dolgos és munkatársai leírták, hogy a csontsűrűség egyik legerősebb prediktora a BMI volt az életkor és korábbi transzplantáció mellett. [98]

2.4.1 A csont átépülési üteme és a csontsűrűség

Veseelégtelen betegek harmadánál hyperparathyreosis-os csontbetegséggel találkozunk. Az oestrogen-hiánnyal szemben, a mérsékelt hyperparathyreosis-nak anabolikus hatása van a trabekuláris csontra, a csont átépülési üteme fokozódik és a szintetizált mátrix struktúrája szabályos. [71, 72, 99] Súlyos hyperparathyreosis-ban viszont a csontmátrix elveszti lamelláris szerkezetét, minőségében károsodik.

Csak néhány kísérletben vizsgálták az összefüggést a csont histomorphometriai mutatói és fotonabszorpciós módszerrel mért sűrűsége között veseelégtelenségben. A kortikális csontszövet elvékonyodása általános lelet hyperparathyreosisban. [106, 107] A radius denzitását SPA módszerrel, míg a lumbális gerinc trabekuláris denzitását QCT-vel mérve, Hutchinson és munkatársai leírták, hogy hyperparathyreosis-ban a radius csontsűrűsége alacsony volt, de a lumbális gerinc trabekuláris komponensén nem észleltek csökkenést. [106] Haas kísérletében DEXA vizsgálatot alkalmazott a lumbális gerinc és combnyak denzitásának meghatározására: azon betegek, akiknél gyors átépülési ütemet talált, alacsonyabb Z-score-ral rendelkeztek a combnyakon, mint betegtársaik. A lumbális gerinc esetén nem talált ilyen különbséget. [108]

Ebben a vizsgálatban a csontminták Ca tartalmát is mérték a csontmátrix tényleges denzitásának kiszámításához: igazolták, hogy gyors átépülési ütem esetén a csontmátrix mineralizációja is károsodik. Osteitis fibrosa-ban tehát a csontsűrűség csökkent az egészséges referencia populációhoz képest és a normális átépülési ütemű csonttal rendelkező veseelégtelen betegekhez képest is.

Mivel a csontbiopszia invazív eljárás és a minták megfelelő értékelése csak kevés centrumban lehetséges, a klinikai gyakorlatban és számos klinikai vizsgálatban is a csont átépülési ütemére a PTH alapján következtetnek. Tudjuk azonban, hogy a PTH nem jó prediktora a turnover-nek, különösen a normális és alacsony mérési tartományokban. Ugyancsak, magas PTH szintet az osteodystrophia minden szövettani formájában leírtak, még adinamiás csont esetén is. Ennek ellenére a gyakorlatban a PTH-t használjuk a csont átépülési ütemének jellemzésére.

Számos közleményben leírták a PTH és a csontsűrűség közötti negatív korrelációt, de az irodalom ebben a tekintetben nem egységes. A súlyos hyperparathyreosis szinte minden mérési helyen alacsony denzitással jár. Lacativa vizsgálatában 42, súlyos hyperparathyreosis-ban szenvedő betegnél a csonttritkulás radiológiai jelei mellett jelentősen csökkent denzitást észlelt (teljes test Z-score: -2.44 ± 1.75). [109] Megjegyzendő, hogy ebben a vizsgálatban extrém magas PTH szinteket mértek (2198 ± 1419 ; $552-6195$ pg/dl), de a PTH ebben a tartományban is jó korrelációt mutatott a

denzitással. Az alacsony denzitás további összefüggést mutatott az alacsony albumin szinttel, az alacsony BMI-vel, és a fizikális aktivitás hiányával.

Ezzel ellentétben, mérsékelten emelkedett PTH szint (239 ± 222 pg/dl) mellett normális Z-score értékeket írtak le a combnyakon és csípő felett mérve hemodializált betegekben, egy másik vizsgálatban; a denzitásnak a kor és PTH voltak független prediktorai. [100] Hutchinson ezzel ellentétben nem talált összefüggést a PTH valamint a lumbális gerinc trabekuláris denzitása között. [106] Ugyancsak, Russo és munkatársai felmérésében sem volt kapcsolat a PTH és trabekuláris csont denzitása között. [99] Ez utóbbi munkában a lumbális gerinccsigolyák kortikális állományának denzitását is mérték QCT vizsgálattal. Ez utóbbi negatív korrelációt mutatott a PTH-val és az életkorral. Egy másik vizsgálatban Urena radius denzitását mérte DEXA módszerrel. Betegeinél jelentősen csökkent Z-score-okat talált, mely összefüggést mutatott az iPTH-val, a CTX szinttel, a BMI-vel és az életkorral. [104] Megjegyzendő, hogy a vizsgált betegek körében a D-vitamin hiány prevalenciája magas volt, mely szintén hozzájárulhatott az alacsony csontsűrűséghez. Ezek az eredmények tehát azt támasztják alá, hogy a hyperparathyreosis hatása a trabekuláris és kortikális csonton eltérő, elsősorban a kortikális komponens csontsűrűségének csökkenésével jár.

Igen kevés ismerettel rendelkezünk adinamiás csonttal rendelkező betegek csontsűrűségéről. Egy korábbi vizsgálatban a lumbális gerincen mért denzitás nem volt alacsonyabb ebben a betegcsoportban. Barreto azonban alacsonyabb átépülési ütemet és károsodott mineralizációt észlelt olyan betegekben, akiknél szövettani kritériumok alapján osteoporosist diagnosztizált; felvetve, hogy az adinamiás állapottal csökkent mineralizáció és alacsonyabb csontsűrűség áll kapcsolatban. [110] Ezzel ellentétben Hutchinson nem talált összefüggést a lumbális gerincen DEXA-val mért csontsűrűség és alacsony átépülési ütem között. [106] A lassú turnover gyakori diabetes-es betegek körében, mely feltételezhetően a PTH szekréció gátlása és a csontbéli angiogenesis károsodása következtében alakul ki. Egy, a diabetes csontsűrűsége kifejtett hatását vizsgáló tanulmányban a diabetes jelenléte a radius magasabb denzitásával mutatott kapcsolatot, míg a PTH szintek között nem volt különbség. Cukorbetegben a lumbális gerinc denzitása nem volt különböző a nem cukorbetegkéhez képest, viszont a csigolyatörések gyakorisága magasabb volt. Mindezzel ellentétben Elder és munkatársai munkájukban diabetes esetén alacsonyabb csontsűrűségről számoltak be. [111]

Látható, hogy az eddigi vizsgálatok alapján nem egyértelmű a kapcsolat az alacsony átépülési ütem és a csontsűrűség között.

2.4.2 D-vitamin hiány

A veseelégtelenségben kialakult csont és ásványi anyagcserezavar patogenezisében jelentős szerepe van a vese 1-alpha-hydroxylase aktivitás csökkenésének, következésképpen az alacsony calcitriol szintnek. Az utóbbi évek kutatásai fényt derítettek arra, hogy a (natív) D-vitamin – 25(OH)D₃ – hiány prevalenciája magas az átlagpopulációban és összefüggést mutat a csonttrikulás kialakulásával. [112-114] Veseelégtelenségben szintén magas a D-vitamin hiányos betegek aránya. [115, 116] Egyre több vizsgálat támasztja alá azt a hipotézist, hogy a 25(OH)D₃-nak a PTH-tól és calcitriol-tól függetlenül is hatása van a csontra.

A 25(OH)D₃ önálló hatását a csonton először Fournier írta le 1979-ben, veseelégtelenség betegeknél. [117] Kísérletében a csontmátrix mineralizációjának fokozódását észlelte 25(OH)D₃ adásakor, viszont calcitriol alkalmazásával ezt a hatást nem tudta kimutatni. [325, vesepótló kezelésre nem szoruló veseelégtelen beteg vizsgálatok] Tomida és munkatársai azt találták, hogy a lumbális gerincen és a combnyakon mért csontsűrűség független prediktora volt a 25(OH)D₃ szint, a BMI, az ALP és az eGFR, viszont a PTH vagy a calcitriol nem. [103] Elder szintén pozitív korrelációt talált 242 hemodializált beteg radius-án és lumbális gerincén mért BMD és 25(OH)D₃ szintjük között, mely számos társváltozóra (PTH, diabetes, P, ALP, dialízis kezelés időtartama) való korrekció után is szignifikáns maradt. [111] Ugyanakkor Urena és munkatársai nem találtak összefüggést a lumbális gerincen és combnyakon mért csontsűrűség valamint a 25(OH)D₃ vagy calcitriol szint között. [104]

2.4.3 Oestrogen-hiány

A mellékpajzsmirigy fősejtjein található oestrogen receptor funkciója feltehetően a PTH szintézis gátlása. Emellett az oestrogen-nek közvetlen hatása is van az osteoblastok-ra: gátolja számos citokin termelődését (IL-1, IL-6, IL-11, TNF-alpha), valamint gátolja az osteoclastok érését és működését. Ennek megfelelően oestrogen-hiányban alacsony átépülési ütemmel és fokozott osteoclast aktivitással, csontreszorpció val találkozunk az átlagpopulációban. [118]

Veseelégtelen, különösen művese kezelésre szoruló nők körében a menopauza, szekunder amenorrhoea gyakorisága igen magas. [119, 120] Ennek ellenére kevés vizsgálat foglalkozott a csontsűrűség és a hormonális státusz összefüggésével ebben a populációban. Weisinger leírta, hogy amenorrhoea-s veseelégtelen nők csontsűrűsége lényegesen alacsonyabb menstruáló betegtársaikénál. [118] Vizsgálatában a lumbális gerincen mért csontsűrűség pozitív korrelációt

mutatott az össz-estradiol szinttel, valamint az amenorrhéas betegekben a csontreszorpció t jelző markerek szintje a PTH-tól függetlenül magasabb volt.

Ugyanez a munkacsoport raloxifen kezelés hatását vizsgálta művese kezelésre szoruló, amenorrhéa-s, súlyosan osteopenia-s betegekben randomizált, kontrollált kísérletben. A kezelt csoportban a lumbális gerincen mért csontsűrűség szignifikáns mértékben emelkedett, míg a kontroll csoportban nem történt változás. A hormonpótló kezelés jelentőségére hívta fel a figyelmet Matuszkiewicz kísérlete is, ahol estradiol és noretisterone kombináció adásával érték el hasonló eredményt egyéves kezelés után. [120]

2.4.4 Alumínium csontbetegség

Az alumínium, amellett hogy gátolja a PTH szekrécióját a mellékpajzsmirigyben, a PTH-tól függetlenül, közvetlenül is hat a csontra, gátolja sejtek (elsősorban az osteoblast-ok) proliferációját, csökkenti azok aktivitását, gátolja a mátrixszintézist és a mineralizációt. [83, 90] Ng és munkatársai negatív korrelációt találtak a csont alumínium tartalma valamint a csont trabekulák vastagsága, a csontformációs ráta és a mineralizáció között. [121] Ez alapján feltételezhető, hogy számottevő alumínium akkumulációja esetén a csontsűrűség szintén alacsony. Erre vonatkozó közvetlen klinikai adatokkal azonban nem rendelkezünk.

2.5 A csontsűrűség és klinikai végpontok kapcsolata veseelégtelenségben

2.5.1 A csontsűrűség kapcsolata a csonttöréssel veseelégtelenségben

Az észak-amerikai és európai nyilvántartók adatai alapján tudjuk, hogy veseelégtelenségben a csonttörések incidenciája magas. A csípőtörés gyakorisága a USRDS adatai alapján 1000 betegre vetítve 7.45 volt férfiak és 13.63 nők esetén. [122] A csípőtörések teljes, életkor szerint korrigált incidenciája az átlagpopulációénál négyszer volt magasabb. Fokozott törési rizikót jelentett a magasabb életkor, a női nem, a kaukázusi rassz, a magasabb BMI és érbetegség jelenléte, viszont sem a diabetes, sem a PTH nem voltak prediktorai a csonttörésnek. [123] A közölt adatok további értékelésekor kiderült azonban, hogy a csigolyatörés és a PTH között fordított U alakú összefüggés van, mely szerint 50pg/dl alatti PTH esetén a törési rizikó fokozódik. [124]

A DOPPS adatbázis elemzése hasonló eredményt mutatott: a csípőtörés incidenciája 8.9 volt 1000 betegre vetítve, míg bármely törés előfordulása 25.6 / 1000 betegév; a kor, a női nem, az alacsony albumin szint és a korábbi vesetranszplantáció voltak a csonttörések önálló prediktorai.

Az átlagpopulációban jól ismert a csípőtörés kapcsolata a csonttritkulással és a mortalitással: White és munkatársai felmérése szerint a csípőtörés postmenopauzában az egyéves mortalitás kb 20%-os növekedésével járt. [125] Egyértelmű adatok támasztják alá, hogy veseelégtelenségben a csípőtörés ennél még nagyobb mortalitási rizikóval jár. Egy retrospektív vizsgálatban Mittalhenkle és munkatársai 1272 művese kezelésben részesülő beteg adatait elemezték; mintájukban a csípőtörés utáni mortalitás igen magas, 64% volt. A mortalitás rizikófaktoraik között a kor, az albumin és foszfor szintek, valamint a 195pg/dl alatti PTH szerepeltek. [126]

Számos munka foglalkozott a csontsűrűség és -törés közötti kapcsolat vizsgálatával veseelégtelen betegek körében, de az összefüggés továbbra sem teljesen világos.

A súlyos hyperparathyreosis következtében kialakult jelentősen csökkent csontsűrűség (Z-score < -2.5 SD) feltehetően a csonttörések fokozott rizikójával jár. [109] Atsumi 39 hemodializált beteg körében kereste az összefüggést a csigolyatörések megléte és a csontsűrűség között. [127] Vizsgálatában a törések prevalenciája 20.9%-nak bizonyult. Eredményei szerint a teljes test T-score minden 1 SD csökkenése esetén a törési rizikó kétszeresére nőtt. Az alacsony PTH tercilisbe tartozó betegeknél 2.4-szer magasabb, a felső tercilisben pedig 1.6-szor magasabb volt a csigolyatörések előfordulása, mint a középső tercilisben. Ezzel szemben Jamal és munkatársai nem

tudtak kapcsolatot találni a lumbális gerincen és csípőtájon mért denzitás és korábbi törési események között. [128] Egy japán vizsgálatban a csonttörésről beszámoló betegek radius-on mért denzitása lényegesen alacsonyabbnak bizonyult, mint akiknek nem volt korábbi csonttörésük; a lumbális gerinc esetén a szerzők nem találtak ilyen összefüggést. [101] Noha a PTH nem különbözött a csonttöréssel rendelkezők és betegtársaik között, az ALP magasabb volt, mely gyorsabb csont átépülési ütemre utalhat a töréses betegek esetén.

Ezek az eredmények ismételten felhívják a figyelmet arra, hogy a csontsűrűség értékelésekor különbséget kell tenni a kortikális és trabekuláris komponens között. A trabekuláris denzitásának esetleges fokozódása mérsékelt hyperparathyreosis-ban elfedheti a kortikális csontvesztést, mely a törések rizikóját viszont önmagában fokozhatja.

Jamal és munkatársai hat korábbi vizsgálat metaanalízisét végezték el, összesen 683 veseelégtelen beteg eredményeit elemezve. [129] Tanulmányuk szerint a csigolyatöréssel, vagy bármely más csont törésével rendelkező betegek radius-on mért csontsűrűsége alacsonyabb, mint akiknek nem volt csonttörésük. Más mérési helyen észlelt alacsonyabb csontsűrűség nem volt kapcsolatban a csonttöréssel. Megemlíthető, hogy a metaanalízisben szereplő hat publikáció közül három Japánból származik, így ez a rasszbeli eltolódás az eredmények értékelését megnehezíti.

Noha egy adott törési helyen a csonttörés rizikóját eredetileg az adott helyen mért csontsűrűséggel jellemzik, számos adat támasztja alá az átlagpopulációban, hogy a radius-on mért csontsűrűség prediktora lehet mind a csigolya-, mind pedig a csípőtáji töréseknek. Hasonlóan, a radius denzitása feltehetően prediktora lehet az általános törési rizikónak veseelégtelen betegek esetén is, noha az összefüggések háttere lényegesen különbözik a postmenopauzális osteoporosisétól.

2.5.2 Csontsűrűség és mortalitás

A csonttöréstől függetlenül, az osteoporosis és a fokozott mortalitás közötti kapcsolat jól ismert az átlagpopulációban. Néhány adat hasonló összefüggésre utal veseelégtelenségben is. Taal 88 hemodializált beteget követett átlagosan 3 és fél éven keresztül. [130] Ez idő alatt 45%-os mortalitásról számolt be, mely az életkorral, a Ca-P szorzattal, korábbi transzplantáció hiányával és alacsony csontsűrűséggel mutatott szoros kapcsolatot. Azon betegeknél, akik T-score-ja -1 és -2.5 SD között volt 3.3-szor, akiknél a T-score -2.5 alatt volt, 4.3-szor magasabb mortalitási rizikót állapított meg. A vezető halálok kardiovaszkuláris betegség volt. Hasonló összefüggésre mutatott rá Matsubara 277 krónikusan veseelégtelen, vesepótló kezelésre még nem szoruló beteg

vizsgálatakor: mind a kardiovaszkuláris, mind pedig az össz-mortalitás magasabb volt csökkent csontsűrűség esetén. [102]

2.5.3 Vaszkuláris kalcifikáció veseelégtelenségben

Veseelégtelenségben, művese kezelésre szoruló betegek körében a vezető halálok kardiovaszkuláris betegség, az ebből adódó mortalitás 30-100-szor nagyobb az azonos korú átlagpopulációhoz viszonyítva. [5] E magas mortalitást a hagyományos framingham-i rizikófaktorokon kívül további speciális, veseelégtelenségre jellemző rizikófaktorok jelenléte magyarázza, melyek közül talán az egyik legfontosabb a csont és ásványi anyagcserezavar és ennek következtében kialakuló vaszkuláris kalcifikáció.

Elektron-nyaláb CT vizsgálattal Braun és munkatársai megmutatták, hogy dializált betegek coronaria kalcifikációs pontszáma 2-5-szöröse az azonos korú, ép vesefunkciójú, igazoltan coronaria stenosisal rendelkező betegekének. [131] Goodman vizsgálatában igazolta, hogy a coronaria kalcifikációs pontszám egyenesen arányos a szérum calcium szinttel és a Ca-P szorzattal. Számos további vizsgálat igazolta ezeket a megfigyeléseket. [132] A kalcifikáció rizikófaktorának bizonyult az életkor, a végstádiumú veseelégtelenség fennállásának ideje, valamint a magas szérum P szint, magas Ca-P szorzat, a calcium tartalmú P-kötők alkalmazása. A coronaria kalcifikáció és a mortalitás kapcsolatát, mind az átlagpopulációban, mind hemodializált betegek körében igazolták. [133-135]

A vaszkuláris kalcifikáció mindkét formája, az endointimalis- és media-kalcifikáció (Mönckebeck sclerosis) egyaránt megfigyelhető veseelégtelenségben. Az előbbi a nem diabeteses, nem veseelégtelen betegeknél is megtalálható az atherosclerotikus plakk fokozott kalcifikációja, mely a stenosiszt okozva elégtelen szöveti perfúzióhoz vezet. Diabeteses és veseelégtelen betegeknél a calcium akkumulálódik az erek falában, a vascularis mediában, mely nem befolyásolja számottevően a szöveti perfúziót, mégis komoly haemodinamikai következményekkel jár: Blacher és munkatársai igazolták, hogy az erek csökkent elasztikus tulajdonsága és az ennek következtében megnövekedett pulzushullám terjedési sebesség erős, független prediktora a kardiovaszkuláris mortalitásnak ebben a betegcsoportban. [136, 137]

Számos kísérlet bizonyítja, hogy a media kalcifikáció veseelégtelenségben nem passzív calcium és phosphor lerakódás, hanem aktív, szabályozott, sejt-mediált folyamat, mely hasonlóságot mutat a csontosodás folyamatával. [138] Vaszkuláris simaizom-sejt kultúrában a hyperphosphatemia csont-

specifikus proteinek szekréciójához vezet (osteocalcin, csont-sialoprotein, core-binding-factor-alfa-1, osteonectin, alkalikus phosphatase, I-es tip. kollagén, osteoprotegerin), melyek elősegítik ill. regulálják a kalcifikáció folyamatát. [139, 140] Bostrom és munkatársai igazolták egy osteoblast differenciálódási faktor, a bone morphogenetic protein-2A (BMP-2A) jelenlétét ezekben a sejtekben, mely az érfali simaizom sejt osteoblast-tá történő transzformálódását bizonyítja. [141] A csontosodási folyamat egyik fontos regulátora az osteoprotegerin (OPG), melynek jelenlétét szintén igazolták a csontosodó érfalban. OPG knockout egérben súlyos osteoporosis és vaszkuláris kalcifikáció alakul ki, további bizonyítékot szolgáltatva a két folyamat közötti szoros kapcsolatra. [142]

2.5.4 Csontsűrűség és kardiovaszkuláris rizikó

Az elmúlt évek kutatásai igazolták, hogy összefüggés van az osteoporosis és a cardiovascularis morbiditás között ép vesefunkcióval rendelkező, posztmenopauzában lévő nők esetén is. Adragao és munkatársai a közelmúltban publikált tanulmányukban megmutatták, hogy hemodialízis kezelésben részesülő betegek esetén csökkent csonttömeg magasabb coronaria kalcifikációs pontszámmal van kapcsolatban. [143] A csontsűrűség és a vaszkuláris kalcifikáció közötti kapcsolatot Toussaint és munkatársai igazolták ebben a betegcsoportban. [144] A femoralis artéria kalcifikációja és a combnyakon mért denzitás között negatív korrelációt észleltek, míg a lumbális gerinc denzitása az aorta kalcifikációjával pozitív korrelációban állt. Ez utóbbi összefüggés feltehetően műtermék, mely alátámasztja azt az elméleti megfontolást, hogy ebben a betegcsoportban a lágyrész és érrendszeri kalcifikáció nagymértékben befolyásolja az ODM eredményeket, különösen a lumbális gerinc esetében.

2.6 Csont és ásványi anyagcserezavar vesetranszplantáció után

A vesetranszplantáció egyik gyakori és fontos szövődménye a csonttritkulás kialakulása, melyet korábban elsősorban a szteroidok alkalmazásával hoztak összefüggésbe. A betegek 60%-ának csontsűrűsége transzplantáció után jelentős mértékben csökken, és hozzávetőlegesen minden tizedik beteg szenved el csonttörést.

2.6.1 Csontvesztés és csonttörés transzplantáció után

Számos korábbi vizsgálat igazolta, hogy a csontvesztés mértéke változik a transzplantáció óta eltelt idő függvényében. A lumbális gerinc denzitása akár 7%-kal csökkenhet a transzplantációt követő fél évben, és a combnyak denzitásának csökkenését is dokumentálták, bár egyes szerzők itt nem találtak szignifikáns változást. [145-147] A csontvesztés későbbi alakulásáról megoszlanak a vélemények. Carlini és munkatársai prospektív vizsgálatukban a csonttömeg gyarapodását észlelték a transzplantációt követő 10 évben. [148] Más szerzők szerint a csonttömeg csökkenésének üteme megegyezik a populációs átlagával. [149]

Vesetranszplantált betegek törési rizikója nagyobb, mint művese kezelésben részesülő társaik esetében. [150, 151] Sprague és Josephson korábbi vizsgálatok eredményeit összevetve megállapította, hogy a törési rizikó a transzplantáció óta eltelt idővel nő. [152] A csontsűrűség és a csonttörés kapcsolata némileg meglepően alakul: noha az alacsony denzitás a törés rizikófaktora, számos betegnél nem alakul ki törés, annak ellenére, hogy csontsűrűségük igen alacsony, sőt, a törések egyharmada olyan betegeknél alakul ki, akiknek a csontsűrűsége nem alacsony. [153, 154] Ebből következik, hogy a törések hátterében az osteopenian túl feltehetően más jellegű csonttérés áll. Számos vizsgálat igazolta, hogy diabetes esetén, postmenopauzában és idősebb korban gyakrabban fordulnak elő csonttörések. Dán kutatók 125 vesetranszplantáción átesett betegnél végeztek DEXA vizsgálatot a combnyakon és a lumbális gerincen. [155] Betegeiknél nem volt kapcsolat a csontsűrűség és a transzplantáció óta eltelt idő, a calcitriol szint, illetve szteroid szedése között. A csonttömeget elsősorban a transzplantációt megelőző vesepótló kezelés időtartama, a graft-funkció és a natív D-vitamin hiány határozta meg.

Korábban a poszt-transzplantációs csontvesztésért egyértelműen a szteroidkezelést tették felelőssé. Kialakulásában több lényeges tényező játszik szerepet: a transzplantáció előtti csontbetegség típusa, hyperparathyreosis mértéke, a transzplantáció utáni PTH szint, a hypophosphatemia mértéke, graft-funkció és természetesen az immunszuppresszív kezelés. A különböző munkákban változó arányban észleltek adinamiás vagy kevert csontbetegséget, de az elmondható, hogy minden szerző észlelte a mátrix-mineralizáció zavarát, gyakran a csontformáció zavarát is. [156-158] Valószínű, hogy az adinamiás csont kialakulásának legfőbb rizikófaktora a korábban, művese kezelés alatt kialakult adinamiás csont, melyet a szteroid kezelés tovább fokozhat. A szteroidok csontra gyakorolt hatása kumulatív dózisuktól függ, a pathomechanizmus feltehetően összetett: fokozzák az osteoclastok rezorpcióját, csökkentik az osteoblastok aktivitását és elősegítik azok apoptózisát is, ezen túl a szteroidok csökkentik a Ca felszívódást a bélből és fokozzák a PTH szekréciót is. [159, 160]

A csontvesztés patogenezisében további immunszuppresszív gyógyszerek, elsősorban a cyclosporin is fontos szerepet játszhatnak. Számos szerző beszámolt arról, hogy állatkísérletes modellben a cyclosporin gyors átépülési ütemmel járó csontbetegséget okoz, humán vizsgálatokban ezt nem tudták reprodukálni. [145, 148, 161, 162] Ugyancsak nem tudták igazolni a tacrolimus trabekuláris csontvesztést okozó hatását. [161]

Hyperparathyreosis a vesetranszplantált betegek 30-50%-ánál fordul elő. [163-165] Ennek hátterében állhat terciér hyperparathyreosis is, de azt is megfigyelték, hogy a normális PTH szint a transzplantáció után gyakran csak évekkel később áll helyre. Ezen túl a graft-funkció függvényében természetesen szekunder hypertparathyreosis ismét kialakulhat. A szövettani vizsgálatok által leírt elváltozások igen sokrétűek és az eddigi vizsgálatokban nem mutattak kapcsolatot a PTH szintjével. Kérdéses, hogy a PTH szint csökkenése transzplantáció után miként hat a csontra, hogyan változik a csont PTH rezisztenciája. Ezen ismeretek hiányában nincs egyértelmű ajánlás a PTH céltartományára vesetranszplantáció után.

2.6.2 Hypophosphatemia vesetranszplantáció után

A poszt-transzplantációs hypophosphatemia viszonylag gyakori kórkép, a transzplantációt követő néhány hónapban a betegek jelentős hányadában előfordul, de egyes esetekben perzisztálhat és transzplantáció után akár 10 évvel is megfigyelhető. [166, 167]

Kialakulásában feltehetően a legfőbb szerepet a proximális tubulusban a P reabszorpciójának elmaradása játsza, melyhez a foszfát bélből való abszorpciójának csökkenése is hozzájárul. A jelenség hátterében feltehetően számos tényező áll: perzisztáló hyperparathyreosis, calcitriol-hiány, glucocorticoid hatás, immunszuppresszív gyógyszerek – elsősorban cyclosporin – hatása. Újabb kutatások arra utalnak, hogy transzplantáció után a keringésben továbbra is magas az egyik ismert phosphatonin, az FGF-23 szintje, mely a P reabszorpcióját gátolja, és így magyarázatot adhat a phosphaturiára. [168] Egyes vizsgálok szerint kapcsolat van az osteoblast apoptózis és hypophosphatemia kialakulása között, amely talán a perzisztáló magas FGF-23 szinttel is összefügghet. [162]

A PTH inaktíválja a proximális tubulusejtek Na-P ko-transzporterét, csökkenti a transzport protein celluláris expresszióját, így fokozva a foszfátürítést. A vesetranszplantáción átesett betegek jelentős részénél a PTH szint idővel csökken, de ez a csökkenés nem minden esetben történik meg.

A renalis és intestinalis P transzport fő regulátora a calcitriol. Számos állatkísérletes modellben kimutatták, hogy calcitriol adása fokozta a Na-P ko-transzporter működését a vesében, és a vékonybélben egyaránt. Krónikus veseelégtelenségben látott alacsony calcitriol szint általában normalizálódik transzplantáció után, de az ugyanakkor fennálló D-vitamin (25(OH)D₃) hiány továbbra is alacsony calcitriol szintet eredményezhet, hozzájárulva a hypophosphatemia-hoz.

A glucocorticoid-ok a P reabszorpció fontos regulátorai: a PTH-tól függetlenül csökkentik a renalis és intestinalis Na-P ko-transzporter aktivitását. [169] Ismert, hogy a cyclosporin befolyásolja a tubuláris K és Mg transzportot, és egy állatkísérletes modellben szintén befolyásolta a Na-P ko-transzporter működését. [170] Ennek ellenére, humán vizsgálatokban nem tudták igazolni kapcsolatát a hypophosphatemia kialakulásával. [171]

A transzplantáció után a hypophosphatemia legfontosabb klinikai következménye a csontvesztés, és az ezt követő csonttörés. Histomorphometriai elemzés általában lassú átépülési ütemet, osteomalacia-t igazol.

2.6.3 Kardiovaszkuláris mortalitás vesetranszplantáció után

Sikeres vesetranszplantációt követően a betegek várható élettartama, életminősége jelentősen javul más vesepótló kezeléshez képest, az átlagpopulációhoz viszonyítva viszont a betegek mortalitása 4-5-ször magasabb. [172] Transzplantáció után hosszú távon a mortalitás fő oka kardiovaszkuláris megbetegedés. [8] E fokozott kardiovaszkuláris rizikó hátterében számos tényező állhat. A transzplantációt megelőző vesepótló kezelések során kialakult szív- és érrendszeri struktúrális

károsodások, társbetegségek (diabetes, szívelégtelenség) jelenléte, klasszikus, framingham-i rizikófaktorok kapcsolata a mortalitással korábbi vizsgálatokban bizonyítást nyert. [7, 8, 173, 174] Felmerül, hogy ezen klasszikus rizikófaktorokon túl, beszűkült graft-funkció mellett a veseelégtelenségre jellemző speciális rizikófaktorok is szerepet játszanak a fokozott mortalitási rizikóban. Meier-Kriesche és munkatársai aUSRDS adatbázisban közel 60 ezer beteg adatait elemezve észlelték, hogy a kardiovaszkuláris mortalitás szoros kapcsolatot mutat a graft-funkció hanyatlásával. [175]

Natív vesével élő, krónikusan veseelégtelen betegek gondozásakor szinte minden esetben alkalmazzuk az NKF-KDOQI ajánlását a veseelégtelenség stádiumbeosztására. A stádiumbeosztás alapja, hogy a GFR csökkenésével a veseelégtelenséggel járó szövődmények előfordulása és súlyossága fokozódik. Karthikeyan és munkatársai igazolták, hogy vesetranszplantáció után számos szövődmény (anaemia, hypertonia, proteinuria, dyslipidemia) a nem-transzplantált betegekben látott módon összefüggést mutat a vesefunkcióval, illetve a veseelégtelenség egyes stádiumaival. [176]

Vizsgálatukban leírták, hogy a hypocalcemia és hyperphosphatemia gyakrabban fordul elő súlyos veseelégtelenség esetén, viszont a mellékpajzsmirigy funkció nem mutatott ilyen kapcsolatot a vesefunkcióval. Nem transzplantált, veseelégtelen betegeknél a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás egyik fontos oka a megváltozott csont és ásványi anyagcsere. Feltételezhető, hogy ez az anyagcserezavar vesetranszplantáció után is hozzájárul a mortalitási rizikóhoz, de ez az összefüggés még nem nyert bizonyítást.

3 Célkitűzések

Irodalmi adatok utalnak arra, hogy súlyos hyperparathyreosis-ban a csont ásványianyag tartalma alacsony. Nem ismert ugyanakkor, hogy relatív hypoparathyreosis-ban, illetve az ajánlásoknak megfelelő céltartományban lévő iPTH esetén (100-300pg/ml) tapasztalható-e csökkent ásványianyag tartalom a csontban, és ez hogyan függ az iPTH alapján becsült csont átépülési ütemtől.

1. Feltételeztem, hogy krónikusan művese kezelésre szoruló betegek esetén mind hyperparathyreosis-ban, mind relatív hypoparathyreosis-ban a csontsűrűség alacsonyabb azon betegekéhez képest, akik iPTH szintje az ajánlott tartományban van.
2. Ismert, hogy az iPTH nem jó prediktora a csont átépülési ütemének az iPTH céltartományát meg nem haladó esetekben. Ezért megvizsgáltam, hogy milyen kapcsolat van a csontátépülésre jellemző további biokémiai markerek (ALP, CTX) és a csontsűrűség között.
3. Vizsgáltam továbbá, hogy milyen más klinikai paraméterekkel mutat kapcsolatot a csontsűrűség hemodializált betegeknél.

A veseszövet pusztulásával a szérum calcitriol szintje csökken, emellett veseelégtelen betegeknél a natív D-vitamin (25(OH)D₃) hiány is gyakori kórkép. Korábbi adatok arra utalnak, hogy a 25(OH)D₃-vitaminnak a calcitriol-tól független hatása van a mellékpajzsmirigy funkcióra. Megvizsgáltam, hogy a D-vitamin szint milyen kapcsolatban van az iPTH-val, valamint van-e kapcsolat a D-vitamin szint és a csont ásványi anyag tartalma között saját beteganyagunkban.

1. Feltételeztem, hogy a D-vitamin hiány (25(OH)D₃ < 30nmol/l) gyakori hemodializált betegeink körében
2. Feltételeztem, hogy a D-vitamin szint és az iPTH között fordított irányú összefüggés van.
3. Feltételeztem továbbá, hogy az alacsony D-vitamin szint csökkent csontsűrűséggel áll kapcsolatban, és ez az összefüggés független az iPTH-tól
4. Végül feltételeztem, hogy D-vitamin hiány esetén a csont minősége is számottevő mértékben változik és ez a változás QUS vizsgálattal kimutatható.

Veseelégtelenségben a csonttörések gyakorisága magas. Megfigyelték, hogy a csonttörések gyakrabban következnek be hyperparathyreosis-ban, és relatív hypoparathyreosis-ban egyaránt. Tudjuk, hogy hyperparathyreosis-ban a csont ásványi anyag tartalma kórosan alacsony, viszont előző vizsgálatunk megmutatta, hogy relatív hypoparathyreosis-ban nem csökken a csont denzitása. Ezek alapján feltételezhető, hogy a magas törési gyakoriságért a csont minőségi változása is felelős.

1. Saját beteganyagunkban vizsgáltam a krónikus veseelégtelenség fennállásának ideje alatt bekövetkezett csonttörések gyakoriságát
2. Feltételeztem, hogy a csonttörések gyakorisága összefüggést mutat az iPTH szinttel: a céltartományhoz képest hyperparathyreosis-ban és relatív hypoparathyreosis-ban egyaránt gyakoribbak a törések.
3. Feltételeztem, hogy a csonttörést elszenvedett betegek csont ásványianyag tartalma alacsonyabb, mint akinek nem volt csonttörése
4. Feltételeztem, hogy a csonttörés az iPTH-tól függetlenül, a csont minőségi változásait is tükröző csontultrahang vizsgálat eredményeivel is összefüggést mutat.

Vesetranszplantáción átesett betegek vesefunkciója (graft-funkciója) az esetek jelentős részében beszűkült, ezzel együtt mortalitásuk, elsősorban kardiovaszkuláris mortalitásuk fokozott. Natív vesével élő veseelégtelen betegekben ismert a kapcsolat a csont és ásványi anyagcsere zavar kialakulása és a kardiovaszkuláris mortalitás között. Ez a kapcsolat feltehetően transzplantáció után is fennáll.

1. Feltételeztem, hogy a natív vesével élő, krónikusan veseelégtelen betegekhez hasonlóan, a csont és ásványi anyagcsere zavar jellemzői függenek a graft-funkciótól és ennek alapján meghatározott CKD stádiumtól, és ennek megfelelően az NKF-KDOQI ajánlások alkalmazhatóak ebben a betegpopulációban is.
2. Feltételeztem, hogy a hyperphosphatemia súlyossága a graft funkció romlásával fokozódik, és CKD 4-5 stádiumban a betegek jelentős részénél észlelünk hyperphosphatemiát.
3. Feltételeztem, hogy a mellékpajzsmirigy funkció szintén a graft funkció függvénye: az iPTH a számított GFR-rel negatív korrelációt mutat.
4. Fel kívántam mérni, hogy a vizsgált betegcsoportban a csont és ásványi anyagcsere egyes eltéréseinek korrekciója, az anyagcsere zavar kezelése során milyen mértékben sikerül az NKF-KDOQI ajánlásban szereplő céltartományokat elérni.

5. Feltételeztem, hogy a hanyatló graft-funkcióval az anyagcserezavar kontrollja egyre nehezebb, és nagyobb azon betegek aránya, akiknek egyes paraméterei nincsenek az ajánlott tartományban.

4 Módszerek

4.1 A csontsűrűség és mellékpajzsmirigy funkció vizsgálata hemodializált betegekben

Betegminta

Két budapesti művese állomás betegeit kértem fel a vizsgálatban való részvételre. A betegeket folyamatosan, 1999 és 2004 között vontam be a vizsgálatba; ez idő alatt az állomásokon összesen 418 beteget kezeltek fenntartó művese kezeléssel. Minden olyan beteg bekerült a vizsgálatba, aki ahhoz beleegyezését adta és megoldható volt az eljutása a denzitometriás vizsgálóhelyhez.

Nem vehettek részt a kísérletben azok a betegek, akik aktív májbetegségben szenvedtek, illetve 3 hónapnál rövidebb ideje álltak művese kezelés alatt.

A betegek heti három alkalommal részesültek kezelésben, az átlagos kezelési idő 230 ± 23 perc volt. A betegek szocio-demográfiai adatait, a dialízis kezelésre vonatkozó adatokat és az alapvető laboratóriumi értékeket a kórlapokból gyűjtöttem ki. Minden betegnél történt DEXA vizsgálat.

A vizsgálat elvégzéséhez a Semmelweis Egyetem Tudományos Etikai Bizottsága adott engedélyt. A betegek írásbeli és szóbeli felvilágosítás után egyeztek bele a vizsgálatba.

Denzitometria

A DEXA vizsgálatok Norland X26 készülékkel történtek (Norland, Fort Atkinson, WI, USA) a lumbális gerincen (L2 – L4) (LD), a combnyakokon (FD) és a disztális radiuson (RD). A mért csontsűrűség és a Z-score értékei kerültek rögzítésre. A statisztikai elemzésekhez a Z-score értékét használtam.

A csontátépülés markereinek vizsgálata

A vérvételek a hét második dialízis kezelése előtt történtek. A calcium értékeket az albumin szint függvényében korrigáltam. Calcium és foszfát szintek mérése rutinszerűen havonta történt a művese osztályokon. Tekintettel arra, hogy ezek egy betegen belül is jelentős szórást mutattak, az elemzéshez a DEXA vizsgálatot megelőző 3-6 hónap méréseinek átlagát vettem figyelembe.

Az iPTH szint mérése második generációs, elektro-kemilumineszcens esszével (iPTH Elecsys System; Roche, Mannheim, Németország) történt (normál tartomány: 15-65pg/ml). Az 1-es típusú kollagén C-terminális keresztkötegeinek (CTX) vizsgálatára Serum Cross-LapsTM One Step ELISA módszert (Osteometer, BioTech A/S, Herlev, Dánia) használtunk (normál tartomány: 1.439 – 2.159pmol/l). A 25OH-D₃ vitamin meghatározása kvantitatív HPLC technikával, Bio-Rad reagens kittel (Bio-Rad Laboratories, Inc.; Hercules, CA, USA) történt (normál tartomány: 60-100nmol/l). A betegeket iPTH alapján három csoportba soroltam: „alacsony PTH” szintű betegek (iPTH < 100pg/ml), akiknél a „relatív hypoparathyreosis” miatt lassú átépülési ütemmel járó csontbetegség jelenléte valószínű; „magas PTH” szintű betegek (iPTH>300pg/ml), ahol a szekunder vagy terciér hyperparathyreosis jelenlétére lehet számítani; valamint azok a betegek („cél PTH”), akiknek iPTH szintje a szakmai irányelvek által ajánlott tartományban van (100 és 300pg/ml között).

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés az SPSS 15.0 programcsomag segítségével történt. A változók értékeinek megadásakor az átlag ± standard deviáció (SD) illetve a median és interquartilis távolság (IQR) formát használtam. A folytonos változókat kétmintás T-próbával, varianciaanalízissel (ANOVA), valamint Mann-Whitney U illetve Kruskal-Wallis tesztekkel, a kategorikus változókat Khi-négyzet próbával vizsgáltam. Az ANOVA vizsgálatnál a Scheffé-féle post-hoc összehasonlítást használtam. Minden próbánál kétoldalas tesztet alkalmaztam, és az eredményt akkor tekintettem statisztikailag szignifikánsnak, ha az alpha 0.05 alatt volt. Az egyes változók közötti összefüggéseket Pearson és Spearman korrelációkkal valamint többváltozós modellekben is vizsgáltam. A csontsűrűség prediktorainak meghatározásához felépített lineáris és logisztikus modellekbe az egyváltozós elemzésben szignifikáns vagy közel szignifikáns (alpha < 0.1) független változókat vettem be. A végső modellben megmaradó változók kiválasztása nem automatikus algoritmussal, hanem elsősorban elméleti megfontolásból történt. Ahol a Z-score és PTH kapcsolata nem volt lineáris, polynomiális modellt használtam. A regressziós modellek alapvető feltételeit és illeszkedését variancia infláció faktorral, a reziduálisok grafikus ábrázolásával, R-négyzet próbával és Hosmer-Lemeshow teszttel ellenőriztem. Az esetlegesen hiányzó adatokat nem pótoltam, a hiányos adatsorok kimaradtak az adott többváltozós elemzésből.

4.2 A D-vitamin hiány valamint a csontsűrűségének és minőségének vizsgálata

Betegminta

Egy budapesti művese állomás 75, tartósan hemodialízis kezelésre szoruló betegét terveztem bevonni a kísérletbe, akik közül 69 beteg adta írásbeli beleegyezését a vizsgálathoz.

A betegek szocio-demográfiai adatait, a dialízis kezelésre vonatkozó adatokat és az alapvető laboratóriumi értékeket (Ca, P, ALB, ALP) a kórlapokból gyűjtöttem ki. Minden betegnél történt DEXA és QUS vizsgálat. A vérvételek a hét második dialízis kezelése előtt történtek, a DEXA és QUS mérésekkel azonos hónapban.

A kísérlet elvégzéséhez a Semmelweis Egyetem Tudományos Etikai Bizottsága adott engedélyt. A betegek írásbeli és szóbeli felvilágosítás után egyeztek bele a vizsgálatba.

A 25(OH)D₃ és a csontátépülés markereinek vizsgálata

A 25(OH)D₃ szintet (normál tartomány 60-100nmol/l) kvantitatív HPLC esszével (BioRad, Hercules, CA, USA), az iPTH szintet (normál tartomány: 10-65pg/ml) IRMA (BioRad) kittel mértük. A BAP szint (normál tartomány 96-35.4U/l) mérése Alkphase B monoklonális antitest alapú immunoesszével (Metra Biosystems, Inc., Mountain View, CA, USA), a CTX (normál tartomány: 1.439-2.159pmol/l) pedig Serum Cross-LapsTM One Step ELISA (Osteometer Biotech A/S, Herlev, Dánia) módszerrel történt.

Denzitometriás és csont ultrahang vizsgálatok

A csontsűrűség (BMD) mérése a lumbális gerincszakaszon (L2-L4) és a bal combnyakon DEXA vizsgálattal (Norland XR26 készülékkel, Norland, Fort Atkinson, WI, USA), a nem domináns oldali radiuson pedig egyes foton abszorpciometriás (SPA) vizsgálattal (NK-364; Gamma, Budapest) történt. Az eredmények értékelésekor a BMD (g/cm²), Z-score és T-score értékeket vettem figyelembe és elemeztem. Csontultrahang vizsgálatok a bal calcaneuson történtek DTU-1 (Osteometer MediTech, Hawthorne, CA, USA), itt a BUA és SOS paramétereket értékeltem.

Statisztikai elemzés

A vizsgálat során gyűjtött adatokat saját fejlesztésű adatbázisban rendeztem, a statisztikai analízist SPSS 13.0 szoftverrel végeztem. A folytonos változókat Spearman korrelációval, a kategorikus változókat Khi-négyzet vagy Fischer egzakt próbával vizsgáltam, a többváltozós elemzéshez lineáris regressziós modelleket alkalmaztam.

4.3 A csonttöréssel összefüggést mutató tényezők vizsgálata

Betegminta és csonttörés

Egy budapesti művese állomás 144, tartósan hemodialízis kezelésre szoruló betegét kértem fel a vizsgálatban való részvételre. Kizártam azokat a betegeket, aki fél éven belül kerültek vesepótló kezelésre. A betegek szocio-demográfiai adatait, a dialízis kezelésre vonatkozó adatokat a kórlapokból gyűjtöttem ki. A betegek korábbi csonttöréséről információt szintén a kórlapokból illetve a betegektől szereztem be. 130 beteg esetében sikerült megbízható információhoz jutni esetleges csonttörésről vagy annak hiányáról a művese kezelés megkezdése óta.

Laboratóriumi vizsgálatok

A vérvételek a hét második dialízis kezelése előtt történtek, a denzitometriás mérésekkel azonos hónapban. A betegek alapvető laboratóriumi eredményeit (Hgb, Ca, P, Alb) a kórlapokból gyűjtöttem ki. A 25(OH)D₃ szint mérése (normál tartomány 60-100nmol/l) kvantitatív HPLC esszével (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA), az iPTH szint mérése pedig IRMA (Bio-Rad) kittel történt (normál tartomány: 10-65pg/ml).

Denzitometriás és csont ultrahang vizsgálatok

Minden betegnél történt DEXA és QUS vizsgálat. A DEXA vizsgálatok Norland X26 készülékkel történtek (Norland, Fort Atkinson, WI, USA) a lumbális gerincen (L2 – L4) (LD), a combnyakon (FD) és a disztális radiuson (RD). A mért csontsűrűség (BMD (g/cm²)), Z-score és T-score értékek kerültek rögzítésre. A csontultrahang vizsgálatok a bal calcaneuson történtek DTU-1 (Osteometer MediTech, Hawthorne, CA, USA), itt a BUA és SOS paramétereket értékeltem.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzés az SPSS 15.0 programcsomag segítségével történt. A változók értékeinek megadásakor az átlag ± standard deviáció (SD) illetve a median és interquartilis távolság (IQR) formát használtam. A folytonos változókat kétmintás T-próbával, valamint Mann-Whitney U tesztekkel, a kategorikus változókat Khi-négyzet próbával vizsgáltam. Az eredményt ott

tekintettem statisztikailag szignifikánsnak, ahol az alpha 0.05 alatt volt. A csonttörés prediktorainak vizsgálatához Cox-féle regressziós modelleket alkottam, melyekbe az egyváltozós elemzésben szignifikáns, vagy közel szignifikáns ($\alpha < 0.2$) független változókat vettem be. A Cox modellben az idő tényező a fenntartó művese kezelés megkezdésétől az első csonttörésig tartó időtartam volt. Az esetlegesen hiányzó adatokat nem pótoltam, a hiányos adatsorok kimaradtak az adott többváltozós elemzésből.

4.4 Csont és ásványi anyagcserezavarok vesetranszplantáció után

Betegminta

Ez a vizsgálat a “Malnutrition-Inflammation in Transplant - Hungary Study” (MINIT-HU Study) részeként zajlott vesetranszplantáción átesett felnőtt betegek körében. A Semmelweis Egyetem Sebészeti és Transzplantációs Klinikájának Nefrológiai Ambulanciáján gondozott 1214 felnőtt beteget kértünk fel a vizsgálatban való részvételre. Nem kerülhettek be a vizsgálatba azok, akiket 3 hónapon belül transzplantáltak, akiknek a vizsgálat indítását megelőző 4 hétben akut rejekeiójuk volt, illetve akiknél akut infekciót vagy bármely eredetű vérzéssel járó állapotot diagnosztizáltak.

A kórtörténetre vonatkozó és szociodemográfiai adatokat a betegektől és a kártonokból gyűjtöttük ki (életkor, nem, krónikus veseelégtelenség oka, korábbi vesepótló kezelések története, testsúly, testmagasság, társbetegségek).

Laboratóriumi vizsgálatok

Az alapvető laboratóriumi adatokat a betegek kártonjaiból és a kórházi nyilvántartásból rögzítettük. A calcium értékét az albumin szerint korrigáltam. Az intakt PTH (pg/ml) meghatározása második generációs elektro-kemiluminescens esszével történt (iPTH Elecsys System; Roche, Mannheim, Németország) A vesefunkciót (graft-funkciót) a becsült glomeruláris filtrációs rátával (eGFR) jellemeztem, melyet a rövidített MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) képlet alapján számoltam:

$$\text{eGFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{kreatinin})^{-1.154} \times (\text{életkor})^{-0.203} \times (0.742 \text{ női nem esetén}). [177]$$

A betegeket három csoportba soroltam: CKD 1-2 stádium (eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m²), CKD 3 stádium (eGFR: 30-59 ml/min/1.73m²), CKD 4-5 stádium (eGFR: < 30 ml/min/1.73m²). A vizsgálatban az egyes laboratóriumi paraméterek céltartományaként az NKF KDOQI ajánlás szerinti tartományokat vettem figyelembe a vesefunkció függvényében. (3. táblázat)

3. Táblázat: A csontanyagcsere paramétereinek ajánlott tartománya CKD stádiumok szerint

	CKD 1-3	CKD 4	CKD 5
iPTH (pg/ml)	35 – 70	70 – 150	150 – 300
Ca (mmol/l)	2.05 – 2.60	2.05 – 2.60	2.10 – 2.54
Foszfát (mmol/l)	0.87 – 1.49	0.87 – 1.49	1.13 – 1.78

Statisztikai elemzés

Az adatokat az SPSS 15.0 programcsomag segítségével elemeztem. A változók értékeinek megadásakor az átlag \pm standard deviáció (SD) illetve a median és interquartilis távolság (IQR) formát használtam. A folyamatos változókat ANOVA és Kruskal-Wallis tesztekkel, a kategorikus változókat Khi-négyzet teszttel hasonlítottam össze az egyes CKD csoportok között. Post-hoc analízishez ANOVA esetén a Scheffé-féle módszert, Khi-négyzet próba esetén a standardizált reziduálisokat használtam. A GFR valamint az ásványi anyagcsere markerei, további laboratóriumi markerek, demográfiai adatok kapcsolatának elemzéséhez Pearson és Spearman korrelációt alkalmaztam. Egy- és többváltozós bináris logisztikus modellekkel vizsgáltam a hyperphosphatemia prediktorait, és multinomiális logisztikus regressziót alkalmaztam az egyes PTH kategóriák (cél tartomány alatt, felett ill. cél tartományban) prediktorainak vizsgálatához.

A többváltozós modellekbe az egyváltozós elemzésben szignifikáns vagy közel szignifikáns ($\alpha < 0.1$) változókat vettem be. Minden tesztnél kétoldali próbát alkalmaztam és az eredményt ott tekintettem statisztikailag szignifikánsnak, ahol az α 0.05 alatt volt. A hiányzó adatokat nem pótoltam, a hiányos adatsorok kimaradtak az adott többváltozós elemzésből.

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Tudományos Kutatási Etikai Bizottsága hagyta jóvá. A betegek szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően vettek részt a vizsgálatban.

5 Eredmények

5.1 A csontsűrűség és mellékpajzsmirigy funkció vizsgálata

270 betegnek volt értékelhető denzitometriás és laboratóriumi eredménye az elemzéshez.

A betegek átlagos életkora 55 ± 15 év volt, 60%-uk volt férfi. A 107 nőbeteg közül 97 volt postmenopauzában. Az alapvető demográfiai és klinikai jellemzőket a 4. ban foglaltam össze. A veseelégtelenség leggyakoribb oka krónikus glomerulonephritis (29%), melyet diabeteses nephropathia (26%), krónikus pyelonephritis és tubulointerstitialis nephritis (15%), hypertensiv nephrosclerosis és analgeticum nephropathia (12%) majd polycysta-s vesebetegség (8%) követett gyakoriságban. A betegek 10%-ában egyéb illetve nem ismert betegség állt a veseelégtelenség hátterében. A vesepótló kezelésen eltöltött idő medianja 16.5 hónap (3–279) volt.

A betegek 73%-a foszfátkötőként calcium carbonat-ot kapott. Alkalmanként, elsősorban magas calcium szintek esetén magnézium alapú foszfátkötőt (magnesium trisilicium és magnesium oxid) is alkalmaztunk. A betegek igen kis hányada, 2%-a szedett sevelamert. Aktív D-vitamin ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$) származékot a betegek 31%-ában írtak fel, kizárólag szájon át szedett calcitriol formájában.

A 4. táblázatban mutatom be az iPTH szint szerint alkotott három betegcsoportot. Ahogy az várható, a „magas PTH” csoportban a betegek foszfát szintje magasabb volt, az „alacsony PTH” csoportban viszont a calcium szintje volt szignifikánsan magasabb. A csont átépülését mutató ALP és CTX szintjei egyértelműen elkülönültek az egyes csoportokban. Észrevehető továbbá, hogy a $25(\text{OH})\text{D}_3$ szintje csökkenő tendenciát mutat az alacsony PTH szinttől a magasabb tartomány felé, de ez nem érte el a kíván szignifikancia szintjét. Ugyanakkor iPTH-t, mint folytonos változót vizsgálva szignifikáns negatív korrelációt találtam a iPTH és $25(\text{OH})\text{D}_3$ között a teljes betegmintában (7. táblázat).

4. Táblázat: A betegek demográfiai és klinikai jellemzői, denzitometriás eredményei

(átlag ± SD vagy median; interquartilis távolság - IQR)

*: szignifikáns különbség a jelzett csoport és a másik két csoport között a post-hoc teszt alapján

** : szignifikáns különbség mindhárom csoport között

	Teljes betegminta	Alacsony PTH	Cél PTH	Magas PTH	P
n	270	98 (36%)	107 (40%)	65 (24%)	
Életkor (év)	55 ± 15	56±15	58±14	52±15	NS
Nem (férfi)	60%	62%	64%	52%	NS
Diabetes	28%	26%	34%	20%	NS
Vesepótló kezelés időtartama (hónap)	16.5; 32.5	16; 23	17; 32	19; 45	NS
Testsúly (kg)	70.7 ± 16.7	68.8±16.7	73.0±15.1	69.5±18.8	NS
eKt/V	1.25 ± 0.30	1.25 ± 0.29	1.22 ± 0.29	0.129 ± 0.31	NS
Hgb (g/l)	110 ± 14	111 ± 13	110 ± 15	110 ± 13	NS
Albumin (g/l)	40 ± 4	40±5	40±3	41±3*	0.050
Ca (mmol/l)	2.33 ± 0.19	2.38±0.20*	2.31±0.15	2.30±0.21	0.008
P (mmol/l)	1.71 ± 0.44	1.65±0.41	1.70±0.44	1.82±0.45*	0.050
PTH (pg/ml)	152; 233	43; 30	168; 73	488; 296	<0.001**
ALP (U/l)	183; 111	160; 99	180; 103	252; 187	<0.001**
Crosslaps (pmol/l)	13522; 15186	7180; 10339	11800; 9205	21600; 20165	<0.001**
25(OH)D ₃ (nmol/l)	26.8; 30.5	31.5; 36.3	27.1; 24.4	19.5; 28.9	NS
Calcium carbonat	73%	68%	72%	82%	NS
Sevelamer	2%	1%	2%	5%	NS
Calcitriol	31%	25%	29%	44%	NS
Radius denzitás (g/cm ²)	0.945 ± 0.297 (0.908 – 0.981)	0.965±0.299	0.964±0.306	0.882±0.271	NS
Radius Z score	-0.577 ± 1.736 (-0.790 – -0.364)	-0.306±1.724	-0.352±1.606	-1.339±1.755*	<0.001
Femur denzitás (g/cm ²)	0.752 ± 0.177 (0.730 – 0.773)	0.780±0.166	0.763±0.195	0.692±0.147*	0.006
Femur Z score	-1.249 ± 1.222 (-1.402 – 1.096)	-0.906±0.242	-1.201±1.143	-1.821±1.124*	<0.001
Lumbális denzitás (g/cm ²)	0.980 ± 0.211 (0.955 – 1.006)	1.007±0.233	1.008±0.203	0.895±0.166*	0.001
Lumbális Z score	-0.037 ± 1.775 (-0.258 – 0.184)	0.170±1.855	0.263±1.746	-0.834±1.463*	<0.001

A nem és az életkor kapcsolata a csontsűrűséggel

Látható, hogy a férfiak csontsűrűsége nagyobb volt a nőkéhez képest a radiuson (1.11 ill. 0.69 g/cm², p<0.001), a combnyakon (0.78 ill. 0.71g/cm², p<0.001) és a lumbális gerincen mérve is (1.04 ill. 0.90g/cm², p<0.001). Negatív korrelációt találtam továbbá az életkor és a csontsűrűség között a combnyak (r=-0.339, p<0.001) és a radius esetén (r=-0.183, p=0.003). A lumbális gerincen mért denzitás nem mutatott kapcsolatot az életkorral.

Ezek a megfigyelések – a lumbális gerinc és az életkor kivételével – megfelelnek a referencia populációban megfigyeltnek. A további elemzésekhez a Z-score értékét használtam, a kor és nembeli eltérésekre való korrekció céljából. A Z-score-ok alapján mérsékelten csökkent átlagos csontsűrűséget találtam a teljes betegmintában. A legalacsonyabb sűrűséget a combnyakon mértük, míg a lumbális gerincnél nem volt jelentős csökkenés (4. táblázat).

A Z-score-ok pozitív korrelációt mutattak a betegek testsúlyával. A várakozástól eltérően azt figyeltem meg, hogy a Z-score-ok szintén pozitív korrelációt mutattak az életkorral (5. táblázat). Diabetesez betegekben magasabb Z-score értékeket találtam a lumbális gerinc (0.75 ill. -0.28, $p=0.002$) valamint a radius esetén (0.09 ill. -0.78, $p<0.001$), viszont a combnyaknál nem volt ilyen különbség. Nem volt továbbá különbség férfiak és nők Z-score értékei között sem.

5. Táblázat: A csontsűrűség (Z-score) összefüggése demográfiai és klinikai paraméterekkel

	Radius Z-score		Femur Z-score		Lumbális Z-score	
	r	p	r	p	r	p
Életkor	0.137	0.028	0.171	0.007	0.247	<0.001
Testsúly	0.261	<0.001	0.261	<0.001	0.391	<0.001
Ca x P	0.122	0.055	0.199	0.002	0.165	0.010
Albumin	0.029	NS	0.025	NS	0.067	NS
	rho	p	rho	p	rho	P
PTH	nem lineáris		-0.293	<0.001	-0.163	0.010
Vesepótló kezelés ideje	-0.297	<0.001	-0.024	NS	-0.019	NS
Crosslaps	-0.369	<0.001	-0.348	<0.001	-0.359	<0.001
ALP	-0.291	<0.001	-0.308	<0.001	-0.205	0.023

A csontsűrűség és a csontátépülés markerei

A „magas PTH” csoportban a betegeknek lényegesen alacsonyabb volt a csontsűrűsége, mint a másik két csoportban. Az „alacsony PTH” csoportban a Z-score értékek nem tértek el érdemben a „cél PTH” csoporttól (4. táblázat).

Férfiak 25(OH)D₃ szintje magasabbnak mutatkozott a nőkénel (37.9 ill. 23.8 nmol/l, $p=0.003$), valamint a csontlebontás mértékét jellemző CTX értéke cukorbetegknél alacsonyabb volt (48.8 ill. 64.0, $p=0.028$). Nem volt kimutatható kapcsolat a nem illetve a diabetes jelenléte és az iPTH vagy ALP szintek között.

A Z-score-ok minden vizsgált csont esetén negatív korrelációt mutattak a csontátépülésre jellemző ALP és CTX szintekkel (5. táblázat). Szintén negatív korrelációt találtam az iPTH és a Z-score-ok között a combnyaknál valamint lumbális gerincnél. A disztális radius esetén ez az kapcsolat nem

volt lineáris. Az összefüggést ábrázolva fordított „U” alakú görbét kaptam, melynek áthajlási pontja ott volt, ahol az iPTH =100pg/ml (2. ábra). A többváltozós elemzésben a radius Z-score, mint függő változó esetén ezért négyzetes polinomiális regressziós modellt használtam, hogy a PTH-t megtarthassam magyarázó változónak a modellben (6. táblázat).

Annak vizsgálatára, hogy a PTH független kapcsolatban áll-e a csontsűrűséggel, többváltozós modelleket építettem fel a lumbális gerincen, a combnyakon és a radiuson mért csontsűrűség Z-score-jaira, mint függő változókra. A kétváltozós elemzésekben szignifikáns faktorokat vettem figyelembe. Mivel az ALP és CTX között erős korrelációt figyeltem meg, ezért csak az ALP-t alkalmaztam ez egyenletekben.

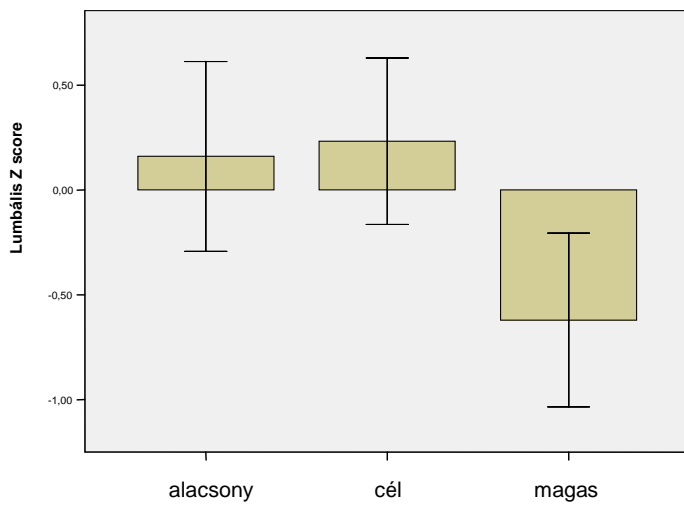
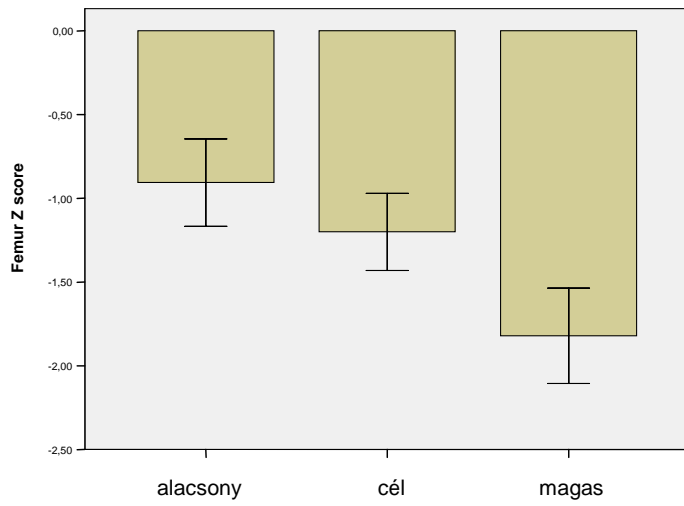
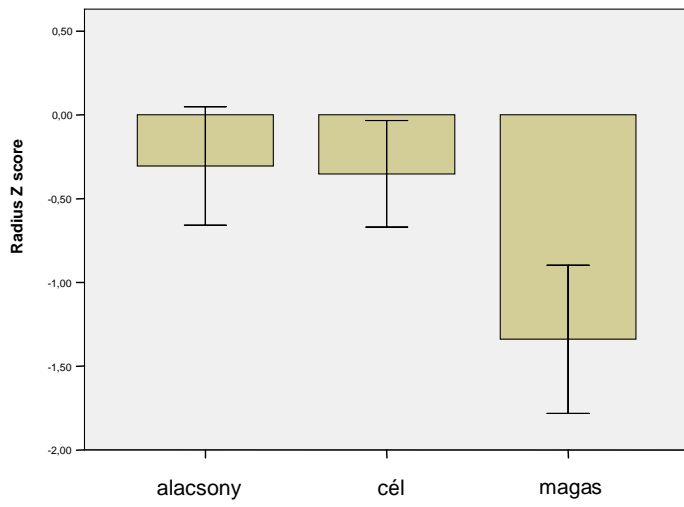
6. Táblázat: A csontsűrűség (Z-score) független prediktorai – többváltozós lineáris regressziós modell

	Radius Z score		Femur Z score		Lumbális Z score	
	beta	p	beta	p	beta	p
Életkor	0.067	NS	0.190	0.002	0.265	<0.001
Nem	0.111	0.063	0.236	<0.001	0.122	0.040
Diabetes	0.137	0.019	-0.010	NS	0.145	0.013
Vesepótló kezelés ideje	-0.280	<0.001	0.034	NS	0.104	NS
Testmagasság	0.215	0.001	0.318	<0.001	0.410	<0.001
PTH	-0.313	0.041	-0.216	0.001	-0.179	0.006
ALP	-0.212	0.001	-0.161	0.012	-0.078	NS
Ca x P szorzat	0.162	0.007	0.189	0.002	0.133	0.024
PTH ²	0.266	0.073	-	-	-	-

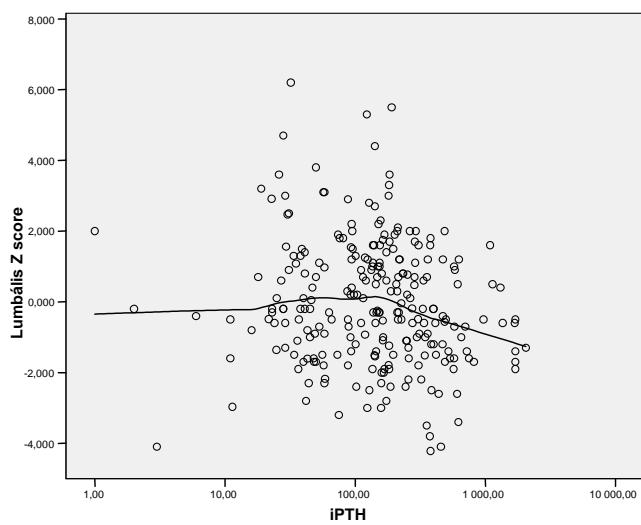
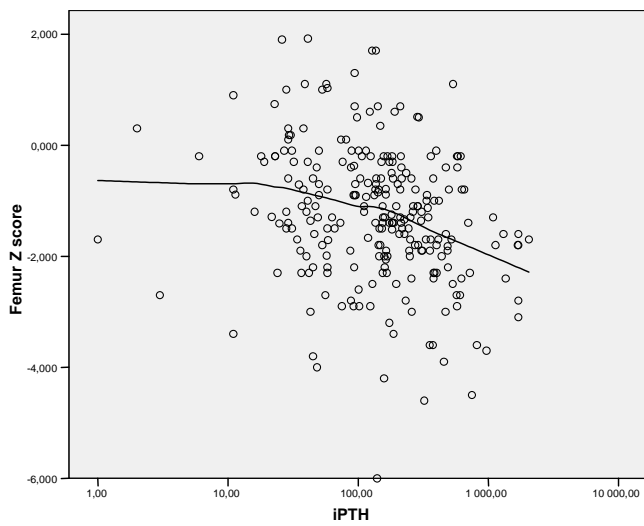
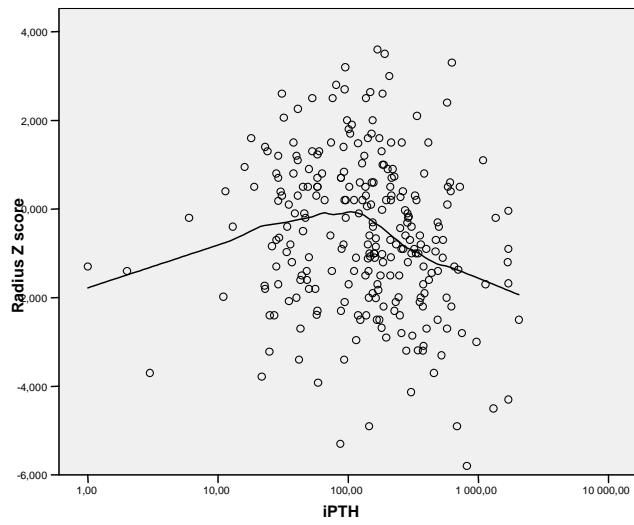
További változók a modellekben: Kt/V, Hgb, Alb, Calcium carbonat, Calcitriol

R² az egyes modellekben: radius: 0.303, femur: 0.287 és lumbális: 0.325

1. ábra A csontsűrűség (Z-score) alacsony, cél és magas iPTH esetén



2. ábra Az iPTH és a csontsűrűség (Z-score) kapcsolata a radius, femur és lumbális gerinc felett mérve



A csontsűrűség vizsgálata többváltozós modellekben

A testsúly, a Ca-P szorzat és az iPTH mindhárom modellben független prediktora volt a csontsűrűségnek: Magasabb Z-score-okat találtam magasabb testsúly, magasabb Ca-P szorzat és alacsonyabb iPTH értékek esetén, függetlenül a többi vizsgált változótól.

A radius Z-score kapcsolata a magyarázó változókkal lényegesen eltérő volt, mint a combnyak vagy lumbális gerinc esetén. A többi változóra való korrekció után a combnyakon és lumbális gerincen mért denzitás Z-score-ja magasabbnak mutatkozott nőkben és magasabb életkorban. A hosszabb ideje tartó veseelégtelenség a radius alacsonyabb csontsűrűségével volt összefüggésben.

A gyorsabb csontátépülési ütemre jellemző magasabb ALP a radius és combnyak esetén mutatott kapcsolatot alacsonyabb Z-score-ral, a lumbális gerincen viszont nem. Ez az összefüggés a többi változótól függetlennek bizonyult, ide értve az iPTH-t is. A diabetes jelenléte magasabb Z-score-t valószínűsített a radiusnál és lumbális gerincnél. (5. táblázat)

A csontsűrűség vizsgálata alacsony iPTH esetén

Külön vizsgáltam a csontsűrűség és iPTH, valamint az átépülés markereinek összefüggését olyan betegekben, akiknél „relatív hypoparathyreosisra” jellemző alacsony iPTH (iPTH < 100pg/ml) szintet találtam, és ezért feltételezhető, hogy a lassú átépülési ütemű csontbetegség meglétének esélye nagy.

Ebben a betegcsoportban a iPTH és Z-score értékeik között nem volt összefüggés egyik vizsgált csont esetében sem. Ezzel szemben 100pg/ml-nél magasabb PTH-val rendelkező betegeket vizsgálva a várakozásnak megfelelően negatív korrelációt találtam minden csont esetében. (5. és 7. táblázat, 2. ábra)

A csontátépülés markereinek kapcsolata az alacsony PTH-val rendelkező betegek esetén hasonló volt a teljes beteganyagban talált összefüggésekkel. A CTX közepesen erős, szignifikáns vagy közel szignifikáns negatív korrelációt mutatott a Z-score-ral a radius ($\rho=-0.493$, $p=0.001$), combnyak ($\rho=-0.294$, $p=0.077$) és lumbális gerinc ($\rho=-0.303$, $p=0.057$) esetén. Az ALP szintén negatív korrelációt mutatott a radiusnál ($\rho=-0.260$, $p=0.012$) valamint lumbális gerincnél ($\rho=-0.244$, $p=0.021$) mért sűrűség Z-score értékével.

Ezek után megvizsgáltam, milyen kapcsolatban áll az iPTH a csontátépülésre jellemző biokémiai jellemzőkkel (ALP, CTX).

Ahogy várható volt, pozitív korrelációt találtam az iPTH és ALP ($\rho=0.333$, $p<0.001$) valamint CTX ($\rho=0.388$, $p<0.001$) között a teljes populációban. Azoknál a betegeknél azonban, akiknél alacsony iPTH szintet mértem, ez a kapcsolat nem volt megtalálható sem az ALP ($\rho=-0.110$, $p=NS$) sem pedig a CTX esetében ($\rho=0.126$, $P=NS$) (7. táblázat).

7. Táblázat: Az iPTH és Z-score-ok valamint az iPTH és a csontátépülés markerei közötti összefüggés, az iPTH tartomány 100pg/ml alatti és feletti tartományaiban

	PTH		PTH < 100pg/ml		PTH >= 100pg/ml	
	rho	p	rho	p	rho	p
Radius Z score			0.171	NS	-0.255	0.001
Femur Z score			-0.094	NS	-0.278	<0.001
Lumbális Z score			0.007	NS	-0.251	0.001
ALP	0.333^{***}	<0.001	-0.110	NS	0.421^{***}	<0.001
Crosslaps	0.388^{***}	<0.001	0.126	NS	0.349^{**}	0.002
25(OH)D ₃	-0.192[*]	0.046	-0.091	NS	-0.197	NS

* $p<0.05$, ** $p<=0.01$, *** $p<=0.001$

5.2 A D-vitamin hiány valamint a csont sűrűségének és minőségének vizsgálata

A vizsgálatba bevont minden beteg heti 12 órában (3x4) részesült művese kezelésben. A betegek demográfiai és klinikai paraméterei a

8. táblázatban láthatók. A veseelégtelenséghez vezető alapbetegségek közül a glomerulonephritis (GN) volt a leggyakoribb (28%), melyet gyakoriságban a tubulointerstitialis nephritis (24%), diabeteses nephropathia (23%), polycystas vesebetegség (7%) követett. A betegek 18%-ában nem volt ismert a veseelégtelenség oka. 28 beteg (41%) kapott aktív D-vitamin származékot szájon át szedett calcitriol formájában (napi 0.25µg – heti 3x1µg).

A vizsgált betegcsoportban a D-vitamin szint igen alacsonynak bizonyult: a 25(OH)D₃ medianja 17nmol/l (4.1–78.5nmol/l) volt (

8. táblázat). 41 beteg (59%) esetén súlyos (25(OH)D₃<20nmol/l), 14 (20%) beteg esetén mérsékelt (25(OH)D₃: 20–30nmol/l) D-vitamin hiány állt fenn. Összességében a beteg több mint háromnegyedének (80%) D-vitamin szintje a kíván érték alatt volt.

22 betegnél (32%) találtunk alacsony iPTH szintet (<100pg/ml), 27 beteg (39%) értéke volt a céltartományban (100–300pg/ml) míg 20 beteg (29%) iPTH szintje meghaladta az ajánlott tartományt (>300pg/ml). A CTX szintek jelentősen emelkedettek voltak.

A calcitriollal kezelt csoportban mind a iPTH (288±54 ill. 149±32pg/ml, p<0.05) mind pedig a BAP (30±4 ill. 18±2U/l, p<0.05) értékek magasabbak voltak a kezelésben nem részesülőkhöz képest. A két csoport minden további paraméterben megegyezett.

8. Táblázat: A betegek demográfiai és klinikai jellemzői

Életkor (év)	54 ± 15 (18 – 80)
Nem (férfi)	45%
Diabetes	23%
Dialízisen eltöltött idő (hónap)	21 (3 – 160)
Testsúly (kg)	66 ± 14
Kt/V	1.27 ± 0.3
Hgb (g/l)	103 ± 11
Albumin (g/l)	37 ± 3
Ca (mmol/l)	2.31 ± 0.20
P (mmol/l)	1.83 ± 0.63
iPTH (pg/ml)	156 (23 – 913)
25(OH)D ₃ (nmol/l)	17 (4.1 – 78.5)
CTX (pmol/l)	15.086 ± 9.675
BAP (U/l)	17.7 (9.3 – 87.7)

A 25(OH)D₃ és a csontanyagcsere markereinek kapcsolata

A 25(OH)D₃ szint és a iPTH között szignifikáns negatív korrelációt találtunk ($\rho=-0.231$, $p<0.05$). Az figyeltük meg, hogy a nem D-vitamin hiányos (25(OH)D₃ >30nmol/l) betegek közül senkinek nem volt 400pg/ml feletti iPTH értéke, míg a D-vitamin hiányos betegek 30%-ában találtunk ezt meghaladó iPTH szinteket.

A 25(OH)D₃ és iPTH kapcsolatát többváltozós regressziós modellekben vizsgáltuk tovább Ca és P, mint független változók bevonásával. A 25(OH)D₃ a iPTH független prediktorának bizonyult ($\beta=-0.206$, $p<0.05$). Az összefüggés lényegében változatlan maradt a calcitriol kezelésre való korrekció után is ($\beta=-0.202$, $p<0.05$), viszont a CaCO₃ kezelés bevonása az összefüggést gyengítette ($\beta=-0.187$, $p=0.07$).

Ahogy várható, a iPTH szint és a csontátépülés markerei (BAP és CTX) valamint a P között pozitív, a iPTH és Ca között viszont negatív korreláció volt látható (9. táblázat). A 25(OH)D₃ negatív korrelációt mutatott a csontfelépülésre jellemző BAP értékével ($r=-0.341$, $p<0.01$).

9. Táblázat: Kétváltozós (Spearman) korreláció a 25(OH)D₃ szint és a csontátépülés markerei között

	25(OH)D ₃		iPTH		BAP		CTX	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	P
25(OH)D ₃	-	-	-0.231	<0.05	-0.341	<0.01	-0.108	NS
iPTH	-0.231	<0.05	-	-	0.575	<0.01	0.429	<0.01
Ca	0.015	NS	-0.265	<0.01	-0.334	<0.01	-0.336	<0.01
P	0.032	NS	0.260	<0.01	-0.001	NS	0.298	<0.05

A csontsűrűség, csontultrahang és csontanyagcsere kapcsolata

Az átlagos csontsűrűség a combnyaknál volt a legalacsonyabb a vizsgált populációban (Z-score: -1.21 ± 0.15), míg a lumbális gerincnél nem tért el lényegesen a referencia populációtól (Z-score: -0.19 ± 0.22). (10. táblázat) A radiuson mért Z-score 0.48 ± 0.26 volt. A lumbális gerinc felett mérve 20 betegnek (29%) volt a T-score értéke -2.5 alatt, míg a femurnál ezen az értéknél 44 betegnél (64%) mértünk alacsonyabbat.

A dializált betegek átlagos BUA értékeke lényegesen alacsonyabb volt a referencia populációénál (Z-score: -2.49 ± 0.23), míg a SOS paraméterben nem volt számottevő eltérés (Z-score: 0.82 ± 0.20).

A szérumban iPTH szint negatív korrelációt mutatott a radiuson ill. a femuron mért denzitással ($\rho = -0.257$, $p < 0.05$ ill., ill. $\rho = -0.378$, $p < 0.01$), de nem volt kapcsolatban a lumbális gerinc denzitásával. A BUA érték szintén negatív korrelációban állt a iPTH szinttel ($\rho = -0.331$, $p < 0.01$), a SOS értéke viszont nem. A BUA ezen túlmenően szignifikáns összefüggést mutatott a BAP aktivitással is.

10. Táblázat: A csontsűrűség (DEXA) és csontultrahang (QUS) vizsgálatok eredményei

	T-score	Z-score	Betegek aránya (%): T-score < -2.5
Lumbális gerinc	-1.31 ± 0.25	-0.19 ± 0.22	29%
Combnyak	-2.80 ± 0.20	-1.21 ± 0.15	64%
Radius	-1.72 ± 0.32	-0.48 ± 0.26	47%
BUA	-2.98 ± 0.23	-2.41 ± 0.23	-
SOS	-0.27 ± 0.21	0.82 ± 0.20	-

A csontsűrűség, a csontultrahang és 25(OH)D₃ kapcsolata

Kétváltozós elemzésben a 25(OH)D₃ szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott radiuson mért csontsűrűséggel ($r = 0.424$, $p < 0.01$), viszont a lumbális és femorális denzitással nem mutatott összefüggést (

11. táblázat). Szintén pozitív korrelációt tapasztaltunk a 25(OH)D₃ szint és a BUA értéke között ($r = 0.369$, $p < 0.01$). A SOS esetében ugyanakkor nem találtunk kapcsolatot a 25(OH)D₃ szinttel.

11. Táblázat: Kétváltozós (Spearman) korreláció a 25(OH)D₃, az iPTH és a DEXA / QUS paraméterek között

	Lumbális		Femur		Radius		BUA		SOS	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
25(OH)D ₃	0.067	NS	0.162	NS	0.424	<0.01	0.369	<0.01	0.082	NS
iPTH	-0.162	NS	-0.257	<0.05	-0.378	<0.01	-0.331	<0.01	0.064	NS

Ezek után többváltozós modellekben megvizsgáltuk, hogy a csontsűrűség és a 25(OH)D₃ kapcsolata független-e más paraméterektől. A modellekben a kor, nem, diabetes jelenléte, szérumban albumin, Ca, P, iPTH és 25(OH)D₃ szint, valamint calcitriol kezelés szerepeltek magyarázó változóként. (

12. táblázat)

Az első elemzés során a radiuson mért BMD volt a függő változó. Azt tapasztaltuk, hogy a többi változóra való korrekció után, az egyenletbe az iPTH-t is beillesztve, a 25(OH)D₃ és BMD között

nem volt szignifikáns kapcsolat. A második modellben a csontultrahang BUA értéke szerepelt, mint függő változó. Ebben a modellben a 25(OH)D₃ szint és a BUA között a társváltozóktól független kapcsolat volt kimutatható. Ez az összefüggés szignifikáns maradt abban az esetben is, ha a radiuson mért BMD-t is beillesztettem a modellbe.

12. Táblázat: Lineáris regressziós modell: a BUA-val és a radius denzitásával független kapcsolatot mutató paraméterek

	BUA		Radius denzitás	
	esélyhányados	p	esélyhányados	p
Életkor	-0.110	NS	-0.090	NS
Nem	-0.381	<0.01	-0.711	<0.001
Diabetes	0.400	<0.01	-0.131	NS
Albumin	-0.085	NS	-0.037	NS
25(OH)D ₃	0.262	<0.05	0.013	NS
iPTH	-0.162	NS	-0.355	<0.001
Ca	-0.383	<0.01	0.021	NS
P	0.010	NS	0.187	<0.05
Calcitriol kezelés	-0.105	NS	0.014	NS

5.3 A csonttöréssel összefüggést mutató tényezők vizsgálata hemodializált betegekben

A vizsgálatba bevont 130 beteg heti 12 (3x4) órában részesült művese kezelésben. A betegek 55%-a volt férfi és 29%-a volt cukorbeteg. A veseelégtelenség okainak megoszlása a következő volt: chr. glomerulonephritis (30%), diabeteses nephropathia (22%), tubulointerstitialis nephritis (12%), hypertensiv nephrosclerosis (15%) és polycystas vesebetegség (11%) voltak; a betegek 10%-nál egyéb, illetve ismeretlen betegség. A betegek első vesepótló kezelésüket átlagosan 53 (6-322) hónappal korábban kezdték meg, 15%-uk korábban vesetranszplantáción esett át. A betegek alapvető demográfiai és laboratóriumi adatait a 13. táblázatban mutatom be.

13. Táblázat: Demográfiai és kliniaki adatok a csonttörés előfordulása szerint

	Teljes betegminta	Nem tört	Tört	p
n	130	109 (84%)	21 (16%)	
Életkor (év)	59 ± 14	60 ± 13	56 ± 14	NS
Nem (férfi)	55%	60%	33%	0.032
Diabetes	29%	30%	19%	NS
Korábbi csonttörés	25%	18%	62%	<0.001
Korábbi transzplantáció	15%	11%	38%	0.005
BMI	26.3 ± 5.1	26.6 ± 5.2	25.1 ± 4.7	NS
ESRD idő (hónap)	53 (73)	50 (54)	112 (122)	<0.001
Kt/V	1.37 ± 0.24	1.35 ± 0.22	1.49 ± 0.28	0.023
Hgb (g/l)	119 ± 13	119 ± 14	117 ± 13	NS
Alb (g/l)	41 ± 3	41 ± 3	40 ± 3	NS
Ca (mmol/l)	2.29 ± 0.34	2.28 ± 0.36	2.34 ± 0.23	NS
P (mmol/l)	1.69 ± 0.53	1.68 ± 0.55	1.70 ± 0.44	NS
iPTH (pg/ml)	250 (435)	235 (401)	348 (859)	NS
iPTH < 100pg/ml	22%	21%	29%	0.20
iPTH: 100-300pg/ml	36%	39%	19%	
iPTH > 300pg/ml	42%	39%	52%	
25(OH)-D ₃ (nmol/l)	27.5 (29.0)	30.0 (28.5)	15.8 (27.0)	0.029

A csontsűrűség összefüggései

A combnyaknál és a radiuson mért csontsűrűség – a Z-score-ok alapján – lényegesen alacsonyabb volt, mint a kor és nem szerint egyeztetett referencia populációban, a lumbális gerincen mért csontsűrűség viszont megfelelt a referencia populációnak (14. táblázat). -2.5SD-nál alacsonyabb T-score-t tapasztaltunk a combnyakon a betegek 76%-ánál, a radiusnál a betegek 52%-ánál és a

lumbális gerincnél a betegek 30%-ánál. Nem volt különbség a nőknél illetve férfiaknál észlet Z-score értékek között. Pozitív irányú korrelációt találtam a Z-score értékei és az életkor között minden mérési hely esetén (lumbalis gerinc: $r=0.283$, femur: $r=0.285$, radius: $r=0.397$; $p<0.01$ minden esetben). Az iPTH és a Z-score között a radius ($\rho=-0.323$, $p<0.001$) és a femur ($\rho=-0.201$, $p=0.026$) esetén találtam negatív összefüggést. A veseelégtelenség fennállásának ideje és radiuson mért csontsűrűség Z-score értéke között negatív korreláció volt ($\rho=-0.291$, $p=0.001$). A csontsűrűség és a BMI minden mérési helyen pozitív korrelációt mutatott. (15. táblázat)

Korábban vesetranszplantáción átesett betegek Z-score-ja alacsonyabb volt a radiusnál (-2.83 ± 2.21 ill. -0.83 ± 1.63 , $p<0.001$), de a femuron és lumbális gerincen mért csontsűrűség nem különbözött a transzplantált és nem transzplantált betegek között. Ahogy az várható volt, a betegek jelentős része D-vitamin hiányos volt: 41%-uknál mértünk volt 20nmol/l alatti és 13%-uknál 20-30nmol/l közötti D-vitamin szintet. Alacsonyabb volt a D-vitamin szint nőknél (25.83 ± 20.3 ill. 35.3 ± 23.8 , $p=0.043$) és cukorbetegyeknél (24.7 ± 19.2 ill. 34.0 ± 23.7 , $p=0.069$).

14. Táblázat: ODM és csontultrahang eredmények a csonttörés előfordulása szerint

	Teljes betegminta	Nem tört	Tört	p
n	130	109 (84%)	21 (16%)	
Lumbális denzitás (g/cm^2)	0.97 ± 0.20	0.97 ± 0.20	0.92 ± 0.22	NS
Lumbális T-score	-1.23 ± 2.10	-1.15 ± 2.04	-1.67 ± 2.31	NS
Lumbális Z-score	0.05 ± 1.68	0.08 ± 1.69	-0.09 ± 1.71	NS
Femur denzitás (g/cm^2)	0.71 ± 0.15	0.72 ± 0.14	0.66 ± 18	0.069
Femur T-score	-3.37 ± 1.43	-3.32 ± 1.39	-3.61 ± 1.66	NS
Femur Z-score	-1.38 ± 1.06	-1.31 ± 1.03	-1.74 ± 1.17	NS
Radius denzitás (g/cm^2)	0.99 ± 0.46	1.03 ± 0.48	0.77 ± 0.28	0.016
Radius T-score	-2.73 ± 2.03	-2.46 ± 1.94	-4.10 ± 1.96	0.001
Radius Z-score	-1.14 ± 1.87	-0.89 ± 1.70	-2.40 ± 2.19	0.001
SOS	1535 ± 30	1536 ± 31	1530 ± 28	NS
BUA	74.3 ± 29.6	73.0 ± 30.1	80.6 ± 27.1	NS

15. Táblázat: A veseelégtelenség fennállásának ideje, csontsűrűség és laboratóriumi paraméterek kapcsolata

	Radius Z-score		Femur Z-score		Lumbális Z-score		ESRD idő	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
ESRD idő	-0.291	0.001	-0.128	NS	0.086	NS	-	-
BMI	0.334	0.015	0.441	0.001	0.431	0.002	-0.350	0.010
Életkor	-0.205	0.019	0.231	0.010	0.232	0.009	-0.139	NS
iPTH	-0.323	<0.001	-0.201	0.026	-0.050	NS	0.291	0.001
25(OH) D ₃	0.126	NS	0.153	NS	-0.045	NS	-0.139	NS

Csonttörés

Huszonegy beteg (16%) szenvedett el csont törést a vesepótló kezelés megkezdése óta, öten (25%) számoltak be ezt megelőző csonttöréséről. A leggyakoribb törés az alkartörés volt, melyet a láb- és lábszártörések követtek. A betegek 14%-ánál történt gerincsigolya és 15%-uknál csípőtáji törés (3. ábra). A különféle töréstípusokat nem volt módomban külön-külön vagy akár csoportokban elemezni, hiszen a törési események viszonylag kis száma ezt nem tette lehetővé. A betegeket két csoportra osztottam aszerint, hogy történt-e csonttörés a vizsgált időszakban, vagy nem. (13. táblázat)

A két betegcsoport között nem volt különbség életkor, testsúly, BMI, a diabetes gyakorisága, valamint fontosabb laboratóriumi paraméterekben. Több nő számolt be törésről, mint férfi, és azok, akiknél történt csonttörés, régebb óta szenvedtek végstádiumú veseelégtelenségben és lényegesen nagyobb arányban számoltak be korábbi törésekről is. A művese kezelés hatékonyságára utaló Kt/V érték szintén magasabbnak bizonyult ebben a betegcsoportban. (13. táblázat)

A két csoportban nem különbözött az iPTH értéke. A betegek 22%-ánál találtunk 100pg/ml alatti iPTH értéket (relatív hypoparathyreosis) és 42%-uknál 300pg/ml feletti iPTH értéket (hyperparathyreosis). Mindkét esetben a törések prevalenciája magasabbnak mutatkozott mint a céltartományban (100-300pg/ml) lévő iPTH esetén, de ez a különbség nem érte el a statisztika szignifikancia szintjét ($p=0.20$) (13. Táblázat). Extrém mértékű hyperparathyreosis (iPTH>1000pg/ml) sem mutatott kapcsolatot gyakoribb csonttöréssel.

A csonttörést elszenvedett betegek D-vitamin (25(OH)D₃) szintje csaknem fele volt a többi beteghez képest. A 20nmol/l alatti 25(OH)D₃ szint esetén 31%, 20-30nmol/l között 17% és 30nmol/l felett 11% volt a csonttörés prevalenciája ($p=0.075$). A csonttörésről beszámolt betegek radiuson mért csontsűrűsége alacsonyabb volt, mint a többi betegnél, a femur és lumbális gerinc esetén nem volt különbség. Azon betegeknél, akiknél a radius Z-score-ja -2.5SD alatt volt, gyakrabban következett be csonttörés, mint -2.5SD felett (35% ill. 12%, $p=0.004$). A csontultrahang paraméterei között nem találtam különbséget a két betegcsoport között. (14. táblázat).

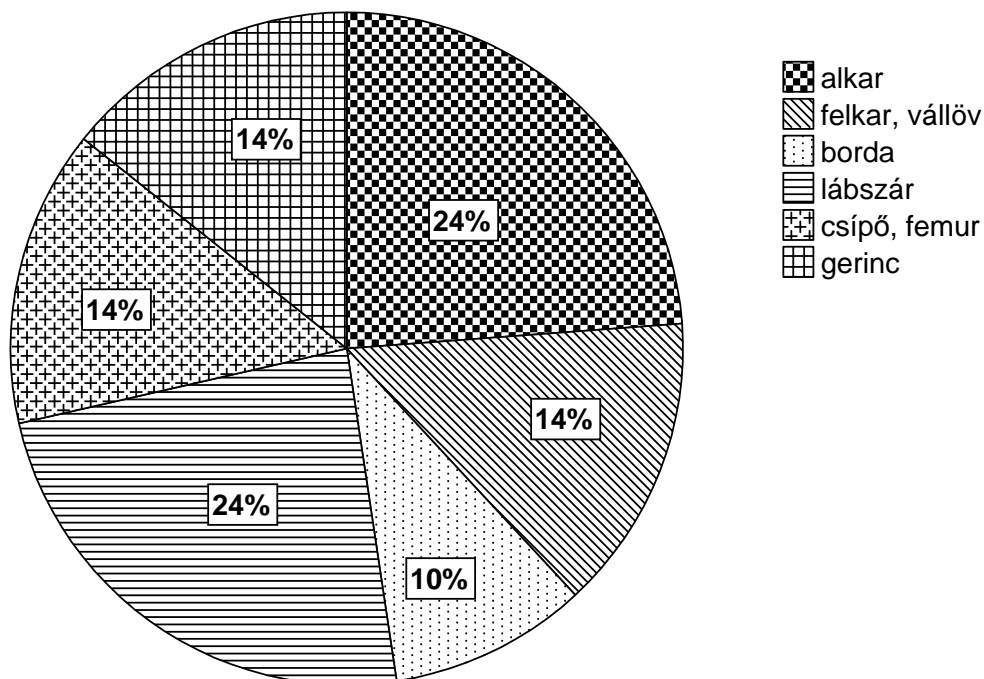
A vesepótló kezelés megkezdése óta bekövetkezett csonttörések független prediktorait Cox-féle regressziós modellekben vizsgáltam. A vesepótló kezelés megkezdése és az első csonttörés közötti idő (median 64 hónap, IQR: 54.4) volt az eseményhez tartozó idő-változó a modellben. Korábbi csonttörés, relatív hypoparathyreosis (iPTH<100pg/ml), 25(OH)D₃ szint és a radiuson mért csontsűrűség voltak független prediktorai a csonttörésnek (16. táblázat).

Relatív hypoparathyreosis esetén a csonttörés rizikója közel hatszoros volt, mint céltartományban lévő iPTH esetén. A radiuson mért csontsűrűség Z-score-jának 1SD csökkenése másfélszeresére, a D vitamin szint 10nmol/l-rel való csökkenése 1.7-szeresére növelte a csonttörés rizikóját. Egy további, hasonlóan felépített modellben vizsgálva, 20nmol/l alatti 25(OH) D vitamin szint esetén a csonttörés rizikója 6.5-szoros volt ($p=0.01$). Nem mutatott kapcsolatot a töréssel a nem, a hyperparathyreosis és a korábbi vesetranszplantáció sem. (16. táblázat)

16. Táblázat: A csonttöréssel összefüggést mutató tényezők - többváltozós modell

	esélyhányados	p	95% CI
Nem	2.569	0.238	0.535 – 12.328
Korábbi csonttörés	21.414	<0.001	4.569 – 100.364
Korábbi transzplantáció	0.270	0.110	0.054 – 1.344
iPTH < 100pg/ml	5.825	0.053	0.981 – 34.601
iPTH > 300pg/ml	0.389	0.262	0.075 – 2.021
Kt/V	0.064	0.056	0.004 – 1.072
Radius Z-score (+1SD)	1.432	0.049	1.001 – 2.048
25(OH) D₃ (-10nmol/l)	1.768	0.024	1.080 – 2.894

3. ábra: A töréstípusok megoszlása a betegmintában



5.4 Csont és ásványi anyagcserezavarok vesetranszplantáció után

Betegminta

A felkért 1214 beteg közül 205 (17%) utasította vissza a kísérletben való részvételt, és további 16 (1%) a beválasztási kritériumoknak nem tett eleget, így 993 beteg adatainak elemzésére került sor. A vizsgálatban való részvételt elutasítók között több volt a férfi (57% ill. 67%, $p < 0.01$), de életkorbeli különbség nem volt (51 ± 13 ill. 52 ± 13 , $p: NS$) a visszautasítók és vizsgálatban résztvevők között.

A vizsgálatban résztvevő 993 beteg alapvető demográfiai és klinikai adatait a 17. táblázatban foglaltam össze. A betegek átlagos életkora 51 ± 13 év volt, 57%-uk volt férfi és 21%-uk volt cukorbeteg. A vesetranszplantáció óta eltelt idő medianja 72 hónap volt, a betegek a transzplantációt megelőzően 20 hónapot töltöttek művese kezelésén. A veseelégtelenség hátterében leggyakrabban krónikus glomerulonephritis (23%) fordult elő, melyet gyakoriságban a polycystas vesebetegség (18%), tubulointerstitialis nephritis (13%), hypertensiv nephrosclerosis (6%) és diabeteses nephropathia (5%) követett. A betegek 35%-nál a vesebetegség hátterében egyéb vagy nem ismert ok állt. A vizsgálatba történő bevonáskor a betegek 81%-a szedett szteroidot, 48%-uk cyclosporin-t és 40%-uk tacrolimus-t. A betegek jelentős részének volt MMF (78%) vagy azathioprine (4%) előírva és 8%-uk szedett sirolimus-t. Élődonoros transzplantáció csak 4%-ban fordult elő.

A betegek jelentős részének beszűkült volt a vesefunkciója: a számított GFR 51 ± 21 ml/min/1.73m² volt a teljes betegcsoportban. Betegeinket az NKF KDOQI ajánlás alapján, a vesefunkciónk szerinti stádiumoknak megfelelően osztottam 3 csoportba. (17. táblázat)

A CKD 1-2 csoportban a betegek fiatalabbak voltak (48 ± 15 ill. 52 ± 12 év, $p < 0.001$), míg a CKD 4-5 csoportban a nők aránya volt magasabb, mint a másik két csoportban. A cukorbetegség prevalenciája nem különbözött a csoportok között. A graft funkció negatív korrelációt mutatott a transzplantáció óta eltelt idővel: a CKD1-2 csoportban ez az idő szignifikánsan rövidebb, a CKD 4-5 csoportban szignifikánsan hosszabb volt, mint a CKD 3 csoportban. A graft funkció romlásával a betegek hemoglobin ($\rho = 0.453$, $p < 0.001$) és albumin szintje csökkent ($\rho = 0.242$, $p < 0.001$).

17. Táblázat: Alapvető demográfiai és laboratóriumi jellemzők, CKD stádiumok szerint

/átlag ±SD vagy median (interquartilis távolság - IQR)/

*: a post-hoc teszt alapján a jelzett csoport és a másik két csoport között volt szignifikáns különbség

** : mindhárom csoport között szignifikáns különbség volt

	teljes betegminta	CKD 1-2	CKD 3	CKD 4-5	p érték
n (%)	993 (100%)	312 (32%)	508 (51%)	171 (17%)	NS
Életkor (év)	51±13	48±15*	52±12	53±11	<0.001
Férfi nem (%)	57	64	59	40*	<0.001
Diabetes (%)	21	19	23	20	NS
Transzplantáció megelőző dialízis időtartama (hónap)	20 (29)	18 (29)	23 (29)	20 (30)	NS
Transzplantáció óta eltelt idő (hónap)	72 (75)	55 (74)	72 (73)	95 (74)	<0.001**
eGFR (ml/min./1.73m ²)	51±21	75±12	46±8	22±6	<0.001**
Albumin (g/l)	40±4	41±4	40±4	38±5	<0.001**
Hgb (g/l)	135±17	142±13	136±16	119±16	<0.001**
CRP (U/l)	3.1 (5.4)	2.6 (4.5)	3.6 (5.2)	3.6 (7.5)	NS
iPTH (pg/ml)	67 (56)	58 (35)	68 (56)	104 (150)	<0.001**
Ca (mmol/l)	2.35±0.14	2.38±0.13	2.37±0.13	2.28±0.22**	0.002
Foszfát (mmol/l)	1.08±0.29	1.00±0.18	1.04±0.20	1.33±0.35	<0.001**
Ca-P szorzat (mmol ² /l ²)	2.45 (0.67)	2.31 (0.58)	2.43 (0.62)	2.98 (0.75)	<0.001**

A graft-funkció összefüggése a csontanyagcsere paramétereivel

Ahogy az várható volt, a graft-funkció (eGFR) beszűkülésével a betegek foszfát (P) szintje emelkedett. Az eGFR és P kapcsolata nem volt lineáris betegmintánkban: amíg 30ml/min/1.73m² eGFR felett a kapcsolat viszonylag gyengének bizonyult (r=-0.162, p<0.001), CKD 4-5 stádiumban viszont erős negatív korrelációt találtam az eGFR és P között (r=-0.633, p<0.001). A foszfát szint összefüggést mutatott a calcium (rho=-0.318, p<0.001) és albumin (rho=-0.186, p<0.001) szinttel is.

A teljes mintában a betegek 4%-ának volt a foszfát szintje a javasolt határérték felett, ez az arány a CKD 4-5 csoportban 18% volt (18. táblázat). Többváltozós logisztikus modellben, számos társváltozóra való korrekció után a 30ml/min/1.73m² alatti GFR, az iPTH és a transzplantáció előtti

vesepótló kezelés időtartama volt független prediktora a céltartomány feletti P szintnek (19. Táblázat).

18. Táblázat: A csontanyagcsere egyes paramétereinek megfelelése irányelveknek

*: a post-hoc teszt alapján a jelzett csoport és a másik két csoport között volt szignifikáns különbség

** : mindhárom csoport között szignifikáns különbség volt

	teljes betegminta	CKD 1-2	CKD 3	CKD 4-5	p érték
n (%)	993 (100%)	312 (32%)	508 (51%)	171 (17%)	NS
Ca-P szorzat > 4.44mmol ² /l ² (%)	1.2	0.	0.4	5.3*	<0.001
P a céltartomány alatt (%)	19	28	18	5	<0.001**
P a céltartomány felett (%)	4	1	1	18*	<0.001
P-kötő alkalmazása (%)	6	2	4	16*	<0.001
Hyperphosphatemia, P-kötő nélkül / összes hyperphosphatemiás beteg	34 / 40 85%	3 / 3 100%	5 / 5 100%	25 / 31 80%*	<0.001
iPTH a céltartomány alatt (%)	15	13	10	31*	<0.001
iPTH a céltartomány felett (%)	42	32*	48	43	<0.001
D vitamin alkalmazása (%)	33	27*	36	35	0.022
Hypoerparathyreosis, D-vitamin nélkül / összes hypoerparathyreosisos beteg	300 / 417 72%	75 / 100 75%	171 / 244 70%	55 / 74 74%	NS
Relatív hypoparathyreosis D-vitamin kezeléssel / összes relatív hypoparathyreosisos beteg	76 / 149 51%	14 / 40 35%	34 / 51 67%	25 / 53 47%	0.010**

19. Táblázat: A hyperphosphatemia prediktorai

	esélyhányados	p	95% CI
iPTH (10pg/ml növekmény)	1.031	0.010	1.07 – 1.055
dialízis kezelés ideje (+1 év)	1.104	0.08	1.026 – 1.188
CKD 1-2	ref	0	-
CKD 3	1.137	0.861	0.270 -4.793
CKD 4-5	19.978	<0.001	5.338 – 75.771

A transzplantáció után kialakuló hypophosphatemia ismert jelenség. Vizsgálatunkban CKD 1-2 stádiumokban a betegek 28%-ánál, CKD 3 stádiumban 18%-ánál tapasztaltunk alacsony P szintet. Viszonylag meglepő, hogy még CKD 4-5 esetén is talákoztunk hypophosphatemiás beteggel. (18. táblázat) A hypophosphatemia nem mutatott kapcsolatot sem az iPTH-val sem a transzplantáció

óta eltelt idővel. Többváltozós modellben vizsgálva az eGFR, és férfi nem voltak önálló prediktorai az alacsony P szintnek.

Az átlagos Ca szint 2.35mmol/l volt a teljes betegmintában. CKD 4-5 esetén a Ca szint szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a többi csoportban (17. Táblázat) A Ca-P szorzat a betegek jelentős részénél 4.44mmol²/l² alatt volt, e feletti értéket csak CKD4-5 esetén tapasztaltam. CKD 5 esetén a betegek 28%-ának volt e határérték feletti Ca-P szorzata.

A median iPTH szint 67pg/ml volt. Beszűkült graft funkcióval rendelkező betegeknél magasabb iPTH szinteket mértünk (17. táblázat). CKD 1-2 esetén nem volt összefüggés a iPTH és eGFR között, CKD 3-4-5 esetén pedig ez a kapcsolat szignifikáns volt (rho=-0.289, p<0.001). Gyenge pozitív korrelációt találtam az iPTH és dialízisen eltöltött idő (rho=0.114, p<0.001) valamint a betegek testsúlya (rho=0.115, p<0.001) között. Hosszabb dialízisen eltöltött idő és magasabb testsúly magasabb iPTH szinttel mutatott összefüggést.

A betegek 42%-ánál tapasztaltam a eGFR alapján javasolt céltartomány feletti iPTH szintet. A hyperparathyreosis prevalenciája alacsonyabb volt CKD 1-2 esetén, de nem különbözött CKD 3 és CKD 4-5 esetén (18 táblázat). Többváltozós modellben vizsgálva, a hyperparathyreosis prediktorai a beszűkült graft funkció, dialízisen eltöltött idő voltak. (

20. Táblázat)

20. Táblázat: A hyperparathyreosis prediktorai

	esélyhányados	p	95% CI
dialízis kezelés ideje (év)	1.077	0.006	1.021 – 1.135
CKD 1-2	ref	0	-
CKD 3	2.001	<0.001	1.453 – 2.754
CKD 4-5	3.052	<0.001	1.897 – 4.912

A céltartomány alatti iPTH szinttel rendelkező betegek (relatív hypoparathyreosis) aránya CKD4-5 –ben volt nagyobb, mint a másik két csoportban (18 táblázat). Többváltozós elemzés szerint a graft funkció és a D-vitamin származékok alkalmazása voltak független prediktorai az alacsony iPTH szintnek (21. táblázat).

21. Táblázat: A hypoparathyreosis prediktorai

	esélyhányados	p	95% CI
BMI	0.956	0.052	0.914 – 1.000
D-vitamin kezelés	2.612	<0.001	1.684 – 4.051
Férfi nem	1.500	0.060	0.982 – 2.288
CKD 1-2	ref	0	-
CKD 3	1.055	0.826	0.652 – 1.710
CKD 4-5	6.097	<0.001	3.393 – 10.954

Az ásványi anyagcserezavar kezelése

A betegek mintegy 6%-a részesült P-kötő kezelésben. CKD4-5-ben ez az arány nagyobb volt, mint CKD 1-3 esetén (16% ill. 3%, $p < 0.001$). A határérték feletti P szinttel rendelkező betegek közül CKD 1-3 esetén senki, CKD 4-5-ben 20%-uk részesült P-kötő kezelésben. (18. táblázat).

A betegek egyharmadának írtak fel D-vitamin származékot. Meglepő, hogy a hypoparathyreosisos betegek fele szedett D-vitamin származékot, de a hyperparathyreosis-os betegek 72%-a nem részesült ilyen kezelésben. Egy beteg sem részesült cinacalcet kezelésben.

6 Megbeszélés

6.1 A csontsűrűség és mellékpajzsmirigy funkció vizsgálata

Krónikusan veseelégtelen betegek körében igen gyakori a csonttörés. Az alacsony csontsűrűség kapcsolata a csonttörés rizikójával jól ismert az átlagpopulációban. Veseelégtelenségben szenvedő betegek körében is utal néhány adat arra, hogy a csonttörés és alacsony csontsűrűség között kapcsolat van, de ez az összefüggés nem egyértelmű. A törés fokozott kockázatával hozták korábban összefüggésbe mind az alacsony mind, pedig a gyorsult átépülési ütemmel járó csontelváltozást.

Munkámnak ebben a részében leírtam, hogy „relatív hypoparathreosis” nem jár csökkent csontsűrűséggel művese kezelésre szoruló betegekben. Ezzel szemben hyperparathyreosis-ban a csontsűrűség csökken. Megfigyeltem továbbá, hogy „relatív hypoparathyreosis-ban” nincs összefüggés az iPTH és csontsűrűség, valamint az iPTH és a csont átépülési ütemét jelző biokémiai markerek (ALP, CTX) között. A serum ALP mind az alacsony, mind a magas iPTH-val rendelkező betegek körében, mind azoknál, akiknek iPTH értéke a céltartományban volt, a csontsűrűség független prediktorának bizonyult.

Megfigyeléseim egybecsengenek azon korábbi közleményekkel, ahol a PTH és BMD között negatív korrelációt találtak [98, 100, 104]. E munkák ugyanakkor nem elemezték az összefüggés linearitását, és elsősorban a hyperparathyreosis-ra jellemző csontelváltozások leírására koncentráltak. Gerakis és munkatársai leírták, hogy a lumbális gerincnél mért sűrűség nincs kapcsolatban a csontbiopszia alapján meghatározott átépülési ütemmel. A combnyakon mért csontsűrűség viszont jelentősen csökkent volt osteitis fibrosa-ban. [178] Jelen vizsgálatban nem volt lehetőségem csontbiopsziás mintavételre, így a csont átépülési ütemére csak az iPTH, az ALP és CTX alapján következtethetünk. Megfigyeléseim összhangban vannak Gerakis és munkatársai eredményeivel abban a tekintetben, hogy nincs összefüggés az alacsony átépülési ütem és a csökkent csontsűrűség között. A hyperparathyreosis jelentősen csökkent csontsűrűséggel van kapcsolatban. Munkámban ezeket az összefüggéseket a lumbális gerinc, a combnyak és disztális radius esetén is igazoltam.

A csontsűrűség és iPTH közötti kapcsolat hiányát alacsony (iPTH<180pg/ml) iPTH esetén korábban Ueda és munkatársai is leírták [179], viszont nem vizsgálták ennek hátterében az iPTH és

csont átépülési ütem vagy a csontsűrűség és a csont átépülési ütem közötti összefüggéseket. Elképzelhető, hogy a leírt jelenség magyarázata a csont PTH szembeni relatív rezisztenciája ebben az alacsony PTH tartományban. Az átépülési ütemet jellemző ALP és CTX ebben a betegcsoportban is szignifikánsan korrelált a csontsűrűséggel, azt sugallva csontátépülés továbbra is zajlik, lényegében függetlenül a PTH-tól.

Elképzelhető az is, hogy a csont metabolizmusa ebben a betegcsoportban azért tűnik a PTH-tól függetlennek, mert a mért iPTH nem felel meg az aktív hormonnak, hanem inaktív fragmentumok keresztreakciójáról van szó. Mindazonáltal korábbi vizsgálatokban a második generációs esszék eredményei jó korrelációt mutattak a teljes PTH-t mérő újabb tesztek eredményeivel [180, 181]. Figyelembe véve, hogy veseelégtelenségben az inaktív metabolitok aránya megnő a teljes hormonéhoz képest, és a korábban alkalmazott esszék (amilyen jelen vizsgálatban is alkalmaztam) az új, teljes PTH-t mérőkhöz képest nagyjából kétszer magasabb PTH szintet mutatnak, a kérdéses negatív korrelációt az iPTH és a csontsűrűség, valamint a pozitív korrelációt a csontátépülés markerei és iPTH között meg kellett volna találnom a 100pg/ml iPTH alatti betegcsoportban is.

Pozitív volt a kapcsolat a Z-score és életkor között a vizsgált beteganyagban. Ez az összefüggés némileg meglepő, hiszen a Z-score használatával az életkorra is történő „korrekcióra” törekedtem, amikor az egyes betegek csontsűrűségét korban és nemben illesztett referencia populációhoz hasonlítottam. A jelenség magyarázata lehet, hogy míg fiatalabb korban a veseelégtelenség következtében kialakult csontvesztés jelentős különbséget eredményez egészséges kortársakhoz képest, idősebb korban ez a különbség kisebb a kortársakhoz képest, akiknek más okból szintén csökkent a csontsűrűségük.

Más szerzők eredményeivel ellentétben a diabeteses betegeknél nem volt gyakoribb az „alacsony PTH” szint. A nem volt különbség a diabeteses és nem diabeteses betegek átlagos iPTH szintjei között sem. A diabetes és alacsony átépülési ütem közötti kapcsolatra utalhat, hogy diabeteses betegeknél a CTX szintje alacsonyabb volt, s ez lassabb csontlebontásra utal. Az is megerősíti ezt a feltevést, hogy diabetes fennállása esetén magasabb csontsűrűséget tapasztaltam a lumbális gerincen és radiuson. Ennek ellenére ezek az eredményeim közvetettek és nem teszik lehetővé egyértelmű következtetés levonását.

A vizsgálat egyik legfőbb hiányossága, hogy nem volt lehetőségem csontbiopszia végzésére, és a csontátépülés ütemére csak indirekt következtetéseket tudok levonni. Ez a becslés ugyanakkor nem

pontos, hiszen ismert, hogy 300pg/ml alatti tartományban az iPTH prediktív értéke csekély az átépülési ütem meghatározására. [34, 178]

A csontátépülés ütemére részben az osteoblast aktivitást jelző össz-ALP szintből következtettem, mert csont-ALP izoenzim szint mérésére csak a betegminta kis hányadában volt lehetőség. Ebből adódóan más ALP izoenzimek befolyásolhatták az eredményeket még akkor is, ha az aktív májbetegségben szenvedő betegeket kizártam a vizsgálatból.

Ismert, hogy az alumínium csontba épülve megváltoztathatja annak átépülési ütemét, mineralizációját a PTH-tól függetlenül. Betegeimnél nem végeztem alumínium szint mérést. Ennek egyik oka, hogy az alumínium szérumszintje korábbi vizsgálatok szerint nem korrelál jól a csontbéli felhalmozódás mértékével, ezért alumínium hatásának kizárásához szintén csontbiopsziás mintavételre lett volna szükség. Az alumínium tartalmú foszfátkötők felírását általában kerültük a betegek gondozása során. Ha alkalmazásuk feltétlenül szükséges volt, akkor csak rövid, négy hete meg nem haladó időtartamra írtuk elő. A művese állomás vízelőkészítő rendszerében rendszeresen mérik az alumínium szintet, mely mindig a megfelelő határok alatt volt (4-10µg/ml). Tudjuk azonban, hogy az alumínium csontból való eliminációja – ha egyáltalán lehetséges – nagyon lassú folyamat. Ha figyelembe vesszük, hogy az alumínium felhalmozódása a csontban a PTH-tól részben függetlenül alacsony átépülési ütemmel és csökkent mineralizációval jár, ez eredményeimmel éppen ellentétes hatást jelentene. Ezek alapján azt gondolom, hogy a vizsgált betegcsoportban nem volt számottevő az alumínium jelenléte.

6.2 A D-vitamin hiány valamint a csontsűrűség és csontminőség vizsgálata

A D-vitaminhiány jelenlétét korábban már leírták veseelégtelen betegek körében. Eredményeim igazolják ezt a megfigyelést hazai hemodializált betegek esetén is.

Ghazali és munkatársai ismerték fel először a kapcsolatot a 25(OH)D₃ és iPTH között veseelégtelenségben. [20] Hasonló összefüggést találtam az általam vizsgálat betegmintában. Ezen túlmenően, kapcsolatot találtam a 25(OH)D₃ és BAP szintje között. Az eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy a 25(OH)D₃-nek hatása van a betegek mellékpajzsmirigy funkciójára. E kapcsolat részleteinek, irányultságának pontosabb elemzésére adataim nem elegendőek, hiszen a vizsgálat keresztmetszeti elrendezésű volt, valamint az aktív metabolit, 1,25(OH)₂-D₃ szintjét nem mértük.

Egy korábbi vizsgálatban a 25(OH)D₃ és a renalis osteodystrophia röntgen filmen látható jelei között találtak összefüggést. Vizsgálatomban elsőként igazoltam, hogy ezen túlmenően összefüggés van a D-vitamin szint és a radiuson mért csontsűrűség között veseelégtelen betegek esetén. Nem volt ilyen kapcsolat a 25(OH)D₃ és combnyakon illetve lumbális gerincen mért csontsűrűség között. Ezt feltehetően az magyarázza, hogy veseelégtelenségben a metabolikus hatások elsősorban a csont kortikális állományán érvényesülnek, melynek aránya a vizsgált csontok közül a radius esetén a legnagyobb.

A csontultrahang vizsgálatot (QUS) egyre gyakrabban használják a csonttörés rizikójának felmérésére az átlagpopulációban. Ezekben a vizsgálatokban a QUS paraméterek BMD-től független kapcsolatot mutattak a törési rizikóval. Korábban Mészáros és munkatársai igazolták a kapcsolatot a QUS SOS paramétere és a radiuson mért BMD között idős nőbetegekben. [182] Krieg és munkatársai azt is leírták, hogy a BUA mérésével követni lehetett a D-vitamin pótlás előnyös hatását idős nők csontjának állapotára: D-vitamin kezelésben részesült betegeknél a BUA érték szignifikáns mértékben emelkedett a kontrolcsoportéhoz képest. Néhány közlemény számolt be QUS alkalmazásáról veseelégtelen betegek körében is. [183]

Jelen vizsgálatomban kapcsolatot találtam a csontátépülés markerei és a csontultrahang BUA paramétere között. Ez az összefüggés számos független változóra való korrekció után is megmaradt, és a BMD-től is függetlennek bizonyult. Eredményeim felvetik annak lehetőségét, hogy a QUS olyan többletinformációval szolgálhat veseelégtelen betegek csontjainak állapotáról,

amely a klinikai gyakorlatban alkalmazott (s a modellben szereplő) paraméterek mérésével nem megközelíthető.

A vizsgálat értékelésekor mindenképpen figyelembe kell venni annak néhány fontos hiányosságát. Ebben a keresztmetszeti vizsgálatban az összefüggések elemzésén túl azok irányára vonatkozóan nem tudunk következtetni. A D-vitamin aktív metabolitjának ($1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$) mérésére nem került sor a vizsgálatban. Ennek hiányában nem mondható meg, hogy a $25(\text{OH})\text{D}_3$ összefüggései közvetlenül, vagy az aktív metaboliton keresztül érvényesülnek-e. Ugyanakkor Ghazali és mtsai. közleményében a $25(\text{OH})\text{D}_3$ erősebb korrelációt mutatott a $i\text{PTH}$ szinttel, mint a $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$. Ezen túlmenően feltételezhető, hogy a $25(\text{OH})\text{D}_3$ hatása a célsejtben történő konverzió keresztül érvényesül. [20] Ennek vizsgálatára jelenleg nincs lehetőség. A vizsgált betegminta nagysága az irodalomban közöltekkel összevethető, ugyanakkor a negatív eredmények értékelésekor figyelembe kell venni, hogy azok adódhatnak a statisztikai próbák erejének hiányából.

Eredményeim alapján arra következtetek, hogy a D-vitaminhiány hozzájárulhat a veseelégtelen betegek csontanyagcsere zavarainak kialakulásához. Felvetem továbbá annak lehetőségét, hogy a csontultrahang vizsgálat feltehetően további kiegészítő információt nyújt a vesebetegek csontjának állapotáról.

6.3 A csonttöréssel összefüggést mutató tényezők vizsgálata

Ebben a vizsgálatban hemodializált betegek körében mértem fel a vesepótló kezelés alatt bekövetkezett csonttörési események gyakoriságát, és az azzal kapcsolatot mutató tényezőket. Az észlelt 25.6 törés 1000 betegre vetítve az irodalmi adatokkal megegyező törési gyakoriságról tanúskodik. [184, 185]

Vizsgálatomban a radiuson mért alacsony csontsűrűség egyértelmű kapcsolatot mutatott a csonttöréssel. Ez az eredmény alátámasztja Jamal metaanalízisének következtetését, mely szerint a radius denzitás feltehetően jó prediktora a csonttörésnek. Vizsgálatommal ellentétben viszont a metaanalízisben szereplő eredmények viszont nem többváltozós modelleken alapulnak. Ténylegesen csak egy korábbi közlemény alkalmazott többváltozós elemzést, melyben csak a veseelégtelenség fennállásának ideje volt független prediktora a csonttörésnek, a radiuson mért denzitás nem volt önálló prediktor. [104] Nem találtam összefüggést sem a lumbális gerinc felett, sem a combnyakon mért csontsűrűség és csonttörés között. Egy korábbi vizsgálatban a lumbális gerinc felett mért csontsűrűség és a csigolyatörés között mutattak ki összefüggést. [101] Feltehetően a csigolyatörések kis száma miatt nem találtam hasonló kapcsolatot betegeinknél, bár más szerzők sem tudtak igazolni hasonló összefüggést. [104, 128, 186]

A D-vitamin hiány kapcsolatát a csonttöréssel veseelégtelen betegekben eddig nem írták le. Egy korábbi vizsgálatunkban A bemutatott vizsgálatban észlelt kapcsolat függetlennek bizonyult a többi magyarázó változótól, továbbá nem volt kapcsolat a D-vitamin szint és az iPTH között sem. Betegeink mérsékelten voltak D-vitamin hiányosak, az átlagos 25(OH)D₃ szint 27.5nmol/l (11ng/ml) volt, mely az irodalmi adatoknak megfelel. [104] 20nmol/l alatti D vitamin szint a törési rizikót hat és félszeresére növelte.

Nem lehet ugyanakkor megmondani ezen eredmények alapján, hogy közvetlenül a 25(OH)D₃, vagy esetlegesen a calcitriol szint hatását észleltem, mert calcitriol mérésére nem volt lehetőségem. Ezen túlmenően a vizsgálat elrendezése – retrospektív kohort – sem teszi lehetővé ilyen következtetés levonását. Így az sem mondható meg, vajon a D-vitamin hiány kezelése csökkenti-e a csonttörés valószínűségét. Ennek eldöntésére további prospektív, randomizált vizsgálatra van szükség.

Nem találtam összefüggést a hyperparathyreosis és a törési gyakoriság között betegeinknél sem az egyváltozós, sem a többváltozós modellekben. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy súlyos hyperparathyreosis-ban a csonttörések gyakrabban fordulnak elő. Betegeink közül 19%-nak volt

extrém mértékben emelkedett ($>1000\text{pg/ml}$) iPTH szintje, de esetükben nem volt gyakoribb a csonttörés, mint alacsonyabb iPTH esetén.

A relatív hypoparathyreosis (iPTH $< 100\text{pg/ml}$) a csonttörés független prediktorának bizonyult vizsgálatomban. Noha ez a kapcsolat a többváltozós modellben csak közel szignifikáns volt ($p=0.053$), ezt feltehetően az alacsony törésszám magyarázza. Más szerzők is igazoltak hasonló kapcsolatot a relatív hypoparathyreosis és csípőtörés gyakorisága között. [124, 127, 184] Ebben a betegcsoportban a lassú átépülési ütemű, adinamiás csontbetegség előfordulása valószínű, melyben a csonttörés hátterében feltehetően a csont mikrotöréseinek akkumulációja, korrekciójuk elmaradása áll. Gerakis vizsgálatából tudjuk ugyanakkor, az iPTH nem jó prediktora a csont átépülési ütemének, és ez különösen igaz az alacsony csont átépülési ütem esetében. [178] A vizsgált betegmintában nem volt lehetőségem a csont átépülési ütemére jellemző markerek szintjét mérni, sem csontbiopsziát végezni, így a lassú átépülési ütem tényleges jelenlétét ezekben a betegekben csak valószínűsíteni tudom.

Beteganyagunkban a csonttöréseket a vesepótló kezelés megkezdésétől vettem figyelembe. Ez az időszak jól definiálható, ugyanakkor egy önkényes időpont, tekintve a veseelégtelenség lassú progresszióját, mely során a csont és ásványi anyagcsere zavar hosszú évek során alakul ki.

Az urémiának jelentős hatása van a csont ásványi anyag tartalmára és struktúrájára. A veseelégtelenség fennállásának ideje negatív korrelációt mutatott a radiuson mért csontsűrűséggel. Kétváltozós elemzésben ez az idő erős kapcsolatot mutatott a csonttöréssel. A többváltozós Cox modellben ez a változó nem szerepelhetett magyarázó változóként, hiszen a modellben az eseményhez tartozó idő a vesepótló kezelés kezdete és a csonttörés illetve az obszervációs időszak vége közötti különbség volt.

A csonttörésről beszámolt betegek esetén a dialízis kezelés határfokát jellemző Kt/V érték magasabbnak bizonyult. Ez feltehetően a Kt/V és BMI közötti negatív, valamint a Kt/V és a veseelégtelenség fennállásának ideje közötti pozitív kapcsolatot tükrözi. A többváltozós modellben viszont a magasabb Kt/V az alacsonyabb csonttöréssel mutatott közel szignifikáns kapcsolatot. A Kt/V szerepének látszólagos megváltozása mögött feltehetően számos változó, mint a dialízis kezelés ideje, iPTH, BMI, nem és Kt/V közötti interakció áll. További vizsgálatok szükségesek a hemodialízis kezelés hatékonysága és a csontanyagcsere valamint törési rizikó esetleges kapcsolatának tisztázására.

Eddigi tanulmányokban nem vizsgálták korábbi csonttörés prediktív értékét a törési gyakorisággal kapcsolatban. Az átlagpopulációban jól ismert, hogy korábbi csonttörés esetén a törési rizikó lényegesen magasabb, mint törés nélkül. [187] Vizsgálatomban a vesepótló kezelés megkezdése előtt történt törés volt a legfontosabb meghatározója a vizsgált időszak alatt bekövetkező

csonttörésnek. Noha a megelőző csonttörés a vesepótló kezelés megkezdése előtt történt, egyrészt nem lehet figyelmen kívül hagyni, hogy a krónikus veseelégtelenség az esetek nagy részében lassan progrediált, és a mérsékelt urémiás környezetnek, következményes endokrin változásoknak, D-vitamin hiánynak már dialízis kezelés megkezdése előtt jelentős hatása volt a csontra.

Korábbi vesetranszplantáció egyértelmű kapcsolatot mutatott a csonttöréssel a kétváltozós elemzésben, de ez a kapcsolat nem volt szignifikáns a többváltozós modellben. Ennek lehetséges magyarázata, hogy a transzplantáció, az azzal járó gyógyszeres kezelés hatása a többi, modellben szereplő változóhoz képest viszonylag csekély, illetve a transzplantáció más változókon keresztül érvényesül a modellben, mint a korábbi csonttörés ill. a veseelégtelenség fennállásának ideje. Ezen túl a kapcsolat hiányát a transzplantált beteg kis száma és a következményes alacsony statisztikai erő is magyarázhatja.

A csontultrahang vizsgálatot elterjedten alkalmazzák a csonttörés rizikójának becslésére az álagpopulációban. [95, 188] Hemodializált betegeinknél nem tudtam kimutatni kapcsolatot a csontultrahang vizsgálat és a csonttörés között. Ennek oka lehet a tényleges kapcsolat hiánya, ugyanis feltehető, hogy a QUS mindkét paramétere elsősorban a trabekuláris csont komponensre jellemző, míg az urémia hatása elsősorban a trabekuláris csonton nyilvánul meg, és a csonttörés szintén inkább a kortikális csontállomány elvékonyodásával állhat kapcsolatban. Lehetséges ugyanakkor az is, hogy a negatív eredmény az elemzés viszonylag alacsony statisztikai erejét tükrözi.

A vizsgálat eredményeinek értékelésekor figyelembe kell venni, hogy elrendezése retrospektív, és így egyértelmű ok-okozati következtetések levonása nem lehetséges. A rizikófaktorok, laboratóriumi markerek, csontsűrűség vizsgálata egy alkalommal történt, noha ezek az évek során jelentős mértékben változhattak. A csonttörésekre vonatkozó információ a betegektől és a kórlapokból származik, és így számos törés, különösen csigolyatörések valós gyakorisága az észlelnél magasabb. Ebben a tanulmányban a tünettel járó töréseket kívántam vizsgálni, hiszen a tünetmentes törések bekövetkeztének ideje nem lehet ismert, így a többváltozós elemzésben sem szerepelhettek. Egyes szerzők képzővizsgálatokat alkalmaztak a csigolyatörések detektálására és az általam leírtánál magasabb törési incidenciáról számoltak be, de következtetéseik az itt leírtakkal egybecsengenek. [101, 128]

Megemlítendő, hogy a kétváltozós és többváltozós próba során egyes hatások nem érték el a statisztikai szignifikancia szintjét, közel szignifikánsak voltak. Ennek oka, hogy a viszonylag

alacsony elemszám miatt az elemzés statisztikai ereje kicsi, s ebből adódóan a konfidencia intervallumok is igen szélesek.

A bemutatott adatok alapján arra következtettek, hogy hemodialízis kezelésre szoruló betegek csonttörésének rizikójával kapcsolatot mutat a D-vitamin hiány, a radiuson mért alacsony csontsűrűség, a relatív hypoparathyreosis jelenléte és a korábbi csonttörés.

6.4 Csont és ásványi anyagcserezavarok vesetranszplantáció után

Vesetranszplantáción átesett betegek körében végzett felmérésünk megmutatta, hogy a betegek felének mérsékelten, egyhatodának jelentősen beszűkült a vesefunkciója. A vesefunkció meghatározója volt a csont és ásványi anyagcsere minden fontos paraméterének hasonlóan a natív vesével élő, krónikusan veseelégtelen betegekhez. A hyperparathyreosis és a relatív hypoparathyreosis is gyakori volt transzplantáció után. Hypophosphatemia elsősorban röviddel transzplantáció után és megtartott graft funkció mellett jelentkezett, míg hyperphosphatemiát később, jelentősen beszűkült graft-funkció mellett találtam. A csontanyagcsere kezelése transzplantáció után nem optimális, ha az NKF-KDOQI ajánlást vesszük figyelembe: a hyperphosphatémias és hyperparathyreosisos betegek jelentős hányada nem részesül megfelelő kezelésben (foszfát-kötők, D vitamin származékok) illetve számos, alacsony iPTH-val rendelkező beteg továbbra is D vitamin származékot szed.

Korábbi vizsgálatokban igazolták az összefüggést a vesefunkció, a CKD stádiumok és a veseelégtelenség számos szövődménye (anaemia, dyslipidemia, hypertonia) között vesetranszplantáció után is, ezzel alátámasztva az NKF-KDOQI ajánlások alkalmazhatóságát ebben a betegcsoportban. [176] Az ajánlás által javasolt CKD beosztás alapján betegeink jelentős részének CKD 3 stádiumú veseelégtelensége volt, mely arány megfelel korábbi tanulmányok által közölt eredményeknek. [157, 165, 176] Eredményeim azt mutatják, hogy a nem transzplantált, beszűkült vesefunkcióval élő betegekhez hasonlóan a P és iPTH transzplantáció után is jól korrelál a vesefunkcióval: az eGFR volt a P és iPTH legerősebb prediktora a többváltozós elemzésekben.

Veseelégtelenségben a foszfát szint a mortalitás független prediktora; Connolly és munkatársai igazolták, hogy ez a kapcsolat transzplantáció után is áll. [46, 189-191] Beszűkült graft funkció mellett emelkedett foszfát szintet találtam: hasonlóan natív vesével élőkhez és korábbi eredményekkel egybecsengően a foszfát csak viszonylag későn, 30ml/min/1.73m² eGFR alatt kezdett emelkedni. [157, 176, 192] A betegek 4%-ánál észleltem hyperphosphatemiát, de ez az arány CKD 4-5 stádiumban 18%-ra emelkedett. A foszfát szint szignifikáns kapcsolatot mutatott a graft funkcióval, iPTH szinttel és a transzplantáció előtti dialízis kezelés időtartamával. Ez utóbbi, a foszfát szint más változóktól független kapcsolata a transzplantáció előtti dialízis kezeléssel váratlan eredmény. Egy lehetséges magyarázat, hogy a hosszú időn át tartó urémiás környezetben

az osteoblastok érzékenysége a hyperphosphatemiára csökken, és ez megváltoztatja az osteoblast FGF-23 szekréciós aktivitását ugyanazon foszfát szint mellett, így a foszfát – FGF-23 szekréciós görbe eltolódik a magasabb foszfát szint felé.

Torres és munkatársai eredményeihez hasonlóan vizsgálatomban is magasabb iPTH szinteket találtam beszűkült graft-funkció esetén. [165] Mivel az iPTH javasolt tartománya a vesefunkció függvénye, a hyperparathyreosis prevalenciája megegyezett a három betegcsoportban. A relatív hypoparathyreosis (cél tartomány alatti iPTH) azonban gyakrabban fordult elő beszűkült vesefunkció esetén). Ez jelentheti az alacsony átépülési ütemmel járó csontbetegség jelenlétét ebben a betegcsoportban. Számos korábbi vizsgálatban leírták az adinamiás csontbetegség gyakori előfordulását transzplantációban. [157, 158, 193] Megjegyzendő azonban, hogy ez az eredmény natív vesével élő betegekben, viszonylag önkényesen megállapított iPTH határértékeken alapul. Elképzelhető, hogy a relatív hypoparathyreosis gyakori előfordulása betegmintánkban csak a nem megfelelő határértékek alkalmazásának köszönhető. Mivel az NKF-KDOQI által javasolt határértékeket nem igazolták csontbiopsziás vizsgálatokkal, ezek alkalmazhatósága ebben vesetranszplantáció után bizonytalan.

Az iPTH és a csontátépülés üteme közötti kapcsolat hiányát számos szerző leírta transzplantáció után. Lehman és munkatársai nem találtak kapcsolatot a renalis osteodystrophia szövettani formái és a iPTH között, mások a lassú átépülési ütem magas prevalenciájáról számoltak be, mely az iPTH szinttől függetlennek bizonyult. [157, 193] Ennek hátterében feltehetően az immunszuppresszív kezelés, különös tekintettel a szteroidkezelés hatása állhat.

Hasonlóan a hyperphosphatemiához, a transzplantáció előtti dialízis időtartama független kapcsolatot mutatott a hyperparathyreosis-sal, mely a transzplantációt megelőző súlyosabb anyagcsere zavara, terciér hyperparathyreosis-ra, a mellékpajzsmirigy nodularis hyperplasia-jára utalhat.

A graft-funkció és a Ca, P valamint iPTH összefüggése egyértelmű hasonlóságot mutatott a natív vesével élőkben tapasztaltakkal. $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ alatti eGFR esetén látható a hyperparathyreosis arányának jelentős emelkedése, míg CKD 4-5 stádiumban, azaz „pre-dialízis” stádiumban a relatív hypoparathyreosis előfordulása volt gyakoribb, mint jobb graft-funkció esetén. A hyperphosphatemia és hypocalcemia jelentősen beszűkült graft-funkció, $15\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ alatt volt gyakoribb eltérés. A Ca-P szorzat szintén jelentősen beszűkült vesefunkció, CKD 4-5 stádiumban volt a javasolt határérték ($4.44\text{mmol}^2/\text{l}^2$) felett.

Veseelégtelen betegek gondozásakor a Ca-P anyagcsere megfelelő kontrolljára törekszünk a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentése érdekében. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy ez az anyagcserezavar, illetve ennek kezelése kapcsolatban lenne a kardiovaszkuláris eseményekkel vesetranszplantáció után, működő grafftal élő betegek esetén; de a patofiziológiai folyamatok, a magas kardiovaszkuláris mortalitás ismeretében ez a kapcsolat feltételezhető.

A vizsgált betegpopulációban a hyperphosphatemia és a PTH eltéréseinek kezelése nem volt optimális. A hyperphosphatemia-s betegek egyötöde számolt be P kötésgyógyszer szedéséről. Szintén megfigyelhető volt, hogy a hyperparathyreosis-os betegek közel kétharmada nem szedett D-vitamin származékot. Az NKF-KDOQI ajánlás szerint a D vitamin származékok kontraindikáltak hypoparathyreosis esetén. Betegeink 15%-ánál találtam relatív hypoparathyreosis-t, de ezen betegek több mint fele számolt be valamilyen D-vitamin származék szedéséről.

Az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a vizsgálat elrendezése keresztmetszeti, és így ok-okozati összefüggések levonására nem alkalmas. Elemzésemben feltételeztem, hogy a KDOQI ajánlásoknak megfelelő iPTH tartományok alkalmazhatóak vesetranszplantáció után is. Ez nem feltétlenül van így, hiszen a csont állapotát jelentős mértékben meghatározza a transzplantáció előtti, művese kezelésen eltöltött időszak. Nem tudjuk, hogy a csont urémiában látható PTH rezisztenciája hogyan változik transzplantáció után. Korábbi vizsgálatok az adinamiás csontbetegség gyakori előfordulásáról számoltak be ezekben a betegekben. Nem tudjuk azonban, hogy az iPTH szint csökkenésének mértéke, vagy alacsony abszolút értéke okozza-e a kialakult relatív hypoparathyreosis-t. Az sem bizonyos, hogy van-e összefüggés az iPTH és a csont átépülési rátája között, hiszen ez a kapcsolat veseelégtelenségben is csak sok bizonytalansággal írható le, és transzplantáció után a csontanyagcsere további tényezők (elsősorban szeroidok és calcineurin gátlók) is hatnak a PTH-tól függetlenül.

A vizsgálat, melyen az NKF-KDOQI ajánlás alapul az iPTH meghatározására olyan intact PTH IRMA esszét (Nichols Inc) használt, mely ma már nem elérhető. A jelen vizsgálatban alkalmazott esszé (iPTH Elecsys System, Roche) némileg ettől eltérő eredményt adhat, bár Cantor és munkatársai vizsgálata szerint a két módszer közötti eltérés kisebb, mint más esszék esetében.

[194]

A D-vitamin származékok alkalmazásáról nincs részletes információm. A klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a betegek szinte kizárólag natív D vitamint kaptak (25(OH) –D3), és elenyésző hányaduk szedett calcitriol-t.

A jelen vizsgálat kétségtelen hátránya, hogy csak egy alkalommal történt vérvétel, így elképzelhető, hogy az egyes betegek eredményei valamelyest eltérnek átlagos vérvételi eredményeiktől, és az észlelt eltérés általában nem jellemző az adott betegre. Nincs továbbá információnk korábban alkalmazott kezelésekről, illetve egyéb, a terápiás döntést befolyásoló tényezőkről.

Az eredményeket összefoglalva azt állapítottam meg, hogy a Ca – P és iPTH anyagcsere zavarai gyakoriak vesetranszplantáció után. Más kardiovaszkuláris rizikófaktorokhoz hasonlóan a csontanyagcsere változása jelentős mértékben függ a graft-funkciótól. A transzplantáció előtti dialízis kezelés tartama mind a hyperphosphatemia mind a hyperparathyreosis szempontjából meghatározó tényező. Ez a megfigyelés a korai vagy pre-emptív transzplantáció fontosságát húzza alá. A csontanyagcsere eltéréseinek kezelése nem volt optimális a vizsgált betegcsoportban.

7 Összefoglalás, új megállapítások

Dolgozatomban előbb a veseelégtelenséghez társuló csont és ásványi anyagcserezavar főbb ismérveit ismereteket foglaltam össze, kitérve a csontsűrűség vizsgálatára és annak változására. A második részben saját vizsgálataimat mutattam be tartósan művese kezelésre szoruló betegek körében.

Elsőnek megvizsgáltam, hogy milyen kapcsolat van a mellékpajzsmirigy funkció és a csontsűrűség között ebben a betegcsoportban. Megállapítottam, hogy

- a „relatív hypoparathyreosis”, mely feltehetően lassú átépülési ütemmel járó csontbetegséget jellemez, nem jár csökkent csontsűrűséggel, ezzel szemben hyperparathyreosis-ban a csontsűrűség csökken azon betegekhez képest, akik iPTH szintje a céltartományban van.
- „relatív hypoparathyreosis-ban” nincs összefüggés az iPTH és csontsűrűség, valamint az iPTH és a csont átépülési ütemét jelző két biokémiai marker – az alkalikus phosphatase (ALP) és 1-es típusú kollagén C-terminális keresztkötött polypeptid (CTX) – között.
- a szérum ALP a csontsűrűség önálló – parathormon szinttől független – prediktora.

Eredményeim arra utalnak, hogy a biokémiai markerek által becsült lassú átépülési ütem esetén a csont ásványi anyag tartalma nem csökken. Az átépülési ütem és a csont ásványi anyag tartalma között negatív korreláció áll fenn.

Ezek az eredmények részben egybecsengenek korábbi munkák eredményeivel, ahol a hyperparathyreosis-ban csökkent csontsűrűséget írtak le. Gerakis hisztológiailag igazolt adinamiás csontbetegség esetén számolt be arról, hogy a csontsűrűség nem csökkent a lumbális gerincen mérve. [178] Ueda szintén leírta a csontsűrűség és az iPTH kapcsolatának hiányát 180pg/ml alatti iPTH esetén, viszont nem vizsgálta ennek háttérében az iPTH és csont átépülési ütem vagy a csontsűrűség és a csont átépülési ütem közötti összefüggéseket. [179]

Elképzelhető, hogy az észlelt jelenség magyarázata a csont parathormonnal szembeni relatív rezisztenciája ebben az alacsony PTH tartományban. Az átépülési ütemet jellemző ALP és CTX ebben a betegcsoportban is szignifikánsan korrelált a csontsűrűséggel, azt sugallva csontátépülés továbbra is zajlik, lényegében függetlenül a PTH-tól.

A vizsgálat során csontbiopszia végzésére nem volt lehetőség, így a csontátépülés ütemére csak indirekt következtetéseket tudok levonni. Ez a becslés ugyanakkor nem pontos, hiszen ismert, hogy 300pg/ml alatti tartományban az iPTH prediktív értéke csekély az átépülési ütem meghatározására.

Második felmérésben a natív D-vitamin – 25(OH)-D₃ – hatását vizsgáltam a mellékpajzsmirigy funkcióra és csontsűrűsége.

- Leírtam, hogy betegeink körében, hasonlóan más veseelégtelen populációkban tapasztaltakhoz, gyakori a D-vitamin hiány.
- Megfigyeltem, hogy a D-vitamin hiány fokozott mellékpajzsmirigy működéssel van kapcsolatban. E kapcsolat részleteinek elemzésére nem volt lehetőség, hiszen ebben a betegcsoportban nem történt calcitriol szint mérése.
- Megállapítottam, hogy a 25(OH)D₃ szint és a radiuson mért csontsűrűség között kapcsolat van. Ez a kapcsolat feltehetően nem közvetlen, hanem a parathormon által közvetített lehet. Nem volt ilyen kapcsolat a D-vitamin szint és a combnyakon illetve a lumbalis gerincen mért csontsűrűség között. Ezt feltehetően az magyarázza, hogy veseelégtelenségben a metabolikus hatások elsősorban a csont kortikális állományán érvényesülnek, melynek aránya a vizsgált csontok közül a radius esetében a legnagyobb.
- A csontultrahang vizsgálat eredményeit feltehetően a csont tömege mellett annak ultrastruktúrája is befolyásolja. Vizsgálatomban igazoltam, hogy a D-vitamin szint és a csontultrahang BUA paramétere között számos további változótól – a parathormon szinttől és a radius denzitásától – független kapcsolat van.

Eredményeim arra utalnak, hogy a D-vitamin hiány kedvezőtlen hatással van a veseelégtelen betegek csontanyagcseréjére. A csontultrahang vizsgálat a csont állapotáról olyan többletinformációval szolgálhat veseelégtelen betegek csontjainak állapotáról, amely a klinikai gyakorlatban általánosan alkalmazott módszerek segítségével nem megközelíthető.

A harmadikként bemutatott vizsgálatban krónikusan művese kezelésben részesülő betegeink körében mértem fel a csonttörések gyakoriságát.

- A felmérés során észlelt törési gyakoriság – 25.6 törés 1000 betegévre vetítve – az irodalmi adatokkal megegyező törési gyakoriságról tanúskodik. [122, 185]
- Retrospektív vizsgálatomban a radiuson mért csontsűrűség egyértelmű kapcsolatot mutatott a csonttöréssel. Ez az eredmény alátámasztja Jamal metaanalízisének következtetését, mely

szerint a radius denzitás feltehetően jó prediktora a csonttörésnek. [129] A metaanalízisben szereplő eredményekkel ellentétben saját eredményeim többváltozós modelleken alapulnak.

- A D-vitamin hiány kapcsolata a csonttöréssel veseelégtelen betegekben új eredmény. Ez a kapcsolat az iPTH szinttől függetlennek bizonyult. Nem lehet ugyanakkor megmondani ezen eredmények alapján, hogy közvetlenül a 25(OH)D₃, vagy esetlegesen a calcitriol szint hatását észleltem, mert calcitriol mérésére nem volt lehetőségem.
- Szintén megállapítottam, hogy a relatív hypoparathyreosis esetén a csonttörés nagyobb eséllyel fordul elő, mint magasabb parathormon szinteknél. Ebben a betegcsoportban a lassú átépülési ütemű, adinamiás csontbetegség előfordulása valószínű, melyben a csonttörés háttérében feltehetően a csont mikrotöréseinek akkumulációja, korrekciójuk elmaradása áll. Felmérésemben nem volt kapcsolat a hyperparathyreosis és a csonttörés gyakorisága között.

A vizsgálat során nem volt lehetőségem a csont átépülési ütemére jellemző biokémiai markerek szintjét mérni, sem csontbiopsziát végezni, így a lassú átépülési ütem tényleges jelenlétét ezekben a betegekben csak valószínűsíteni tudom. Mivel a vizsgálat elrendezése retrospektív kohort, nem vonható le ok-okozati kapcsolat és az sem mondható meg, vajon a D-vitamin hiány kezelése csökkenti-e a csonttörés valószínűségét. Ennek eldöntésére további prospektív, randomizált vizsgálatra van szükség.

Nem tudtam kimutatni kapcsolatot a csontultrahang paraméterei és a csonttörés között. Ennek oka lehet a tényleges kapcsolat hiánya, ugyanis feltehető, hogy a csontultrahang mindkét paramétere elsősorban a trabekuláris csont komponensre jellemző, míg a csonttörés inkább a kortikális elvékonyodásával állhat kapcsolatban. Lehetséges ugyanakkor az is, hogy a negatív eredmény az elemzés viszonylag alacsony statisztikai erejét tükrözi.

Vesetranszplantáción átesett betegek körében történt elemzésem során az alábbi megállapításokra jutottam:

- a csont és ásványi anyagcserezavar jellemző paraméterei szoros kapcsolatot mutatnak a graft funkcióval, és ez az összefüggés egyértelmű hasonlóságot mutat a natív vesével élő, veseelégtelen betegek körében tapasztaltakkal.
- Megfigyeltem, hogy a transzplantáció előtti dialízis kezelés időtartama mind a hyperphosphatemia mind a hyperparathyreosis szempontjából meghatározó tényező.

- Megfigyeltem, hogy a hyperphosphatemia és hyperparathyreosis kontrollja a betegek jelentős hányadában nem megfelelő, ha az NKF/KDOQI irányelveket vesszük figyelembe.

Eredményeim alapján a veseelégtelenség KDOQI ajánlásnak megfelelő stádiumbeosztása jól tükrözi a csontanyagcsere paramétereinek változását transzplantáció után lévő betegek esetében. [3] Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy ez az anyagcserezavar, illetve ennek kezelése kapcsolatban lenne a kardiovaszkuláris eseményekkel vesetranszplantáció után, működő grafftal élő betegek esetén; de a patofiziológiai folyamatok, a magas kardiovaszkuláris mortalitás ismeretében ez a kapcsolat feltételezhető.

Nem tudjuk, hogy a csont urémiában látható PTH rezisztenciája hogyan változik transzplantáció után. Korábbi vizsgálatok az adinamiás csontbetegség gyakori előfordulásáról számoltak be ezekben a betegekben. Az sem bizonyos, hogy van-e összefüggés az iPTH és a csont átépülési rátája között, hiszen ez a kapcsolat veseelégtelenségben is csak sok bizonytalansággal írható le, és transzplantáció után a csontanyagcserére további tényezők (elsősorban szteroidok és calcineurin gátlók) is hatnak a parathormontól függetlenül.

A vizsgált betegpopulációban a hyperphosphatemia és a PTH eltéréseinek kezelése nem volt optimális. A betegek megfelelő gondozását kétségtelenül megnehezíti, hogy nincs megfelelő ajánlás a csont és ásványi anyagcserezavar kezelésére, az elérendő céltartományokra ebben a betegcsoportban.

8 Saját publikációk jegyzéke

8.1 Az értekezés témájához kapcsolódó saját közlemények

1. Mucsi I, Almasi C, Deak G, Marton A, Ambrus C, Berta K, Lakatos P, Szabó A, Horváth C.: Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clinical Nephrology* 2005 Oct;64(4):288-94.
2. Marton A, Ambrus Cs, Mucsi I: A hiperfoszfatémia jelentősége és kezelése krónikus veseelégtelen betegekben. *Hypertonia és Nephrologia*, 7(2):86-92. 2003
3. Cs Ambrus, Cs Almasi, K Berta, Gy Deak, A Marton, Zs Nemeth, Cs Horvath, P Lakatos, M Szathmari and I Mucsi: Bone mineral density and parathyroid function in patients on maintenance hemodialysis. *Közlésre elfogadva*.
4. Cs Ambrus, M Z Molnar, M Eszter Czira, L Rosivall, I Kiss, A Rempert, M Szathmari, I Mucsi: Calcium, phosphate and parathyroid metabolism in kidney transplanted patients. *Közlésre elfogadva*.

8.2 Az értekezés témájától független saját közlemények

1. Marta Novak, Kenneth Mah, Miklos Zs. Molnar, Csaba Ambrus, Gabor Csepányi, Agnes Kovacs, Eszter Vamos, Monika Zambo, Rezso Zoller, Istvan Mucsi, Gerald M. Devins: Cross-cultural validation of the Hungarian translation of the Illness Intrusiveness Rating Scale. *J Psychosom Res.* 2005 Jan;58(1):103-10
2. Novak M, Mah K, Molnar MZ, Ambrus C, Csepányi G, Kovacs A, Vamos E, Zambo M, Zoller R, Mucsi I, Devins GM.: Factor structure and reliability of the Hungarian version of the Illness Intrusiveness Scale: invariance across North American and Hungarian dialysis patients. *J Psychosom Res.* 2005 Jan;58(1):103-10.
3. MZs Molnar, M Novak, Cs Ambrus, L Szeifert, A Kovacs, J Pap, A Rempert, I Mucsi: Restless Legs Syndrome in Patients after Renal Transplantation. *American Journal of Kidney Diseases*, 2005 Feb;45(2):388-96.
4. I Mucsi, MZs Molnar, Cs Ambrus, L Szeifert, AZs Kovacs, R Zoller, Sz Barotfi, A Rempert, M Novak: Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrology, Dialysis, Transplantation.* 2005 Mar;20(3):571-7.

5. M Zs Molnar, M Novak, Cs Ambrus, A Kovacs, J Papp, A Rempert, L Szeifert, I Mucsi: Anemia in kidney transplanted patients. Clin Transplant. 2005 Dec., 19(6): 825-33
6. Novak M, Molnar MZ, Ambrus C, Kovacs AZ, Koczy A, Rempert A, Szeifert L, Szentkiralyi A, Shapiro CM, Kopp MS, Mucsi I: Chronic Insomnia in Kidney Transplant Recipients. Am J Kid Dis 2006; 47(4): 655-665
7. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, Rempert A, Novak M, Mucsi I.: Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients - a prospective cohort study. Am J Transplant. 2007 Apr;7(4):818-24
8. Molnar MZ, Novak M, Szeifert L, Ambrus C, Keszei A, Koczy A, Lindner A, Barotfi S, Szentkiralyi A, Rempert A, Mucsi I.: Restless legs syndrome, insomnia, and quality of life after renal transplantation. J Psychosom Res. 2007 Dec;63(6):591-7.
9. Szentkirályi A, Molnár M Zs, Ambrus Cs, Szeifert L, Kovács Á, Pap J, Rempert Á, Mucsi I, Novák M: Nyugtalan lábak szindróma vesetranszplantált betegekben. Hypertonia és Nephrologia; 9 (2): 105-112. 2005.
10. Molnár M Zs, Novák M, Réthelyi J, Vámos E, Csépanyi G, Tompa Gy, Ambrus Cs, Marton A, Mucsi I: Alvászavarok és következményeik krónikusan dializált betegek körében. Hypertonia és Nephrologia; 8(1): 34-42. 2004.

9 Táblázatok és ábrák jegyzéke

1. Táblázat: A krónikus veseelégtelenség stádiumbeosztása.....	6
2. Táblázat: A szekunder hyperparathyreosis kialakulásában szerepet játszó faktorok	17
3. Táblázat: A csontanyagcsere paramétereinek ajánlott tartománya CKD stádiumok szerint	52
4. Táblázat: A betegek demográfiai és klinikai jellemzői, denzitometriás eredményei	54
5. Táblázat: A csontsűrűség (Z-score) összefüggése demográfiai és klinikai paraméterekkel.....	55
6. Táblázat: A csontsűrűség (Z-score) független prediktorai – többváltozós lineáris regressziós modell	56
7. Táblázat: Az iPTH és Z-score-ok valamint az iPTH és a csontátépülés markerei közötti összefüggés, az iPTH tartomány 100pg/ml alatti és feletti tartományaiban.....	60
8. Táblázat: A betegek demográfiai és klinikai jellemzői.....	61
9. Táblázat: Kétfváltozós (Spearman) korreláció a 25(OH)D ₃ szint és a csontátépülés markerei között.....	62
10. Táblázat: A csontsűrűség (DEXA) és csontultrahang (QUS) vizsgálatok eredményei.....	63
11. Táblázat: Kétfváltozós (Spearman) korreláció a 25(OH)D ₃ , az iPTH és a DEXA / QUS paraméterek között.....	63
12. Táblázat: Lineáris regressziós modell: a BUA-val és a radius denzitásával független kapcsolatot mutató paraméterek.....	64
13. Táblázat: Demográfiai és kliniaki adatok a csonttörés előfordulása szerint.....	65
14. Táblázat: ODM és csontultrahang eredmények a csonttörés előfordulása szerint	66
15. Táblázat: A veseelégtelenség fennállásának ideje, csontsűrűség és laboratóriumi paraméterek kapcsolata.....	66
16. Táblázat: A csonttöréssel összefüggést mutató tényezők - többváltozós modell	68
17. Táblázat: Alapvető demográfiai és laboratóriumi jellemzők, CKD stádiumok szerint.....	70
18. Táblázat: A csontanyagcsere egyes paramétereinek megfelelése irányelveknek	71
19. Táblázat: A hyperphosphatemia prediktorai	71
20. Táblázat: A hyperparathyreosis prediktorai.....	72
21. Táblázat: A hypoparathyreosis prediktorai	72

1. ábra A csontsűrűség (Z-score) alacsony, cél és magas iPTH esetén	57
2. ábra Az iPTH és a csontsűrűség (Z-score) kapcsolata a radius, femur és lumbális gerinc felett mérve.....	58
3. ábra: A töréstípusok megoszlása a betegmintában	68

10 Irodalomjegyzék

1. Coresh, J., E. Selvin, L.A. Stevens, J. Manzi, J.W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente, and A.S. Levey, *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. *Jama*, 2007. **298**(17): p. 2038-47.
2. Rutkowski, B. and E. Krol, *Epidemiology of chronic kidney disease in central and eastern europe*. *Blood purification*, 2008. **26**(4): p. 381-5.
3. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
4. USRDS, *US Renal Data System 2003 Annual Report*, Bethesda MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2003.
5. Foley RN, P.P., Sarnak MJ, *Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease*. *Am J Kidney Dis* 32[Suppl 3]: S112-S119, 1998.
6. Ketteler, M., M.L. Gross, and E. Ritz, *Calcification and cardiovascular problems in renal failure*. *Kidney Int Suppl*, 2005(94): p. S120-7.
7. Ojo, A.O., J.A. Hanson, R.A. Wolfe, A.B. Leichtman, L.Y. Agodoa, and F.K. Port, *Long-term survival in renal transplant recipients with graft function*. *Kidney international*, 2000. **57**(1): p. 307-13.
8. Gill, J.S., R. Abichandani, A.T. Kausz, and B.J. Pereira, *Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors*. *Kidney international*, 2002. **62**(5): p. 1875-83.
9. Levin, A., G.L. Bakris, M. Molitch, M. Smulders, J. Tian, L.A. Williams, and D.L. Andress, *Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease*. *Kidney international*, 2007. **71**(1): p. 31-8.
10. Rickers, H., C. Christiansen, P. Christensen, M. Christensen, and P. Rodbro, *Serum concentrations of vitamin D metabolites in different degrees of impaired renal function. Estimation of renal and extrarenal secretion rate of 24,25-dihydroxyvitamin D*. *Nephron*, 1985. **39**(3): p. 267-71.
11. Kates, D.M., D.J. Sherrard, and D.L. Andress, *Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure*. *Am J Kidney Dis*, 1997. **30**(6): p. 809-13.

12. Fukagawa, M., S. Nakanishi, H. Fujii, Y. Hamada, and T. Abe, *Regulation of parathyroid function in chronic kidney disease (CKD)*. Clinical and experimental nephrology, 2006. **10**(3): p. 175-9.
13. Massry, S.G., R. Stein, J. Garty, A.I. Arieff, J.W. Coburn, A.W. Norman, and R.M. Friedler, *Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of 1,25 (OH)₂ D₃*. Kidney international, 1976. **9**(6): p. 467-74.
14. Fraser, W.D., A.M. Ahmad, and J.P. Vora, *The physiology of the circadian rhythm of parathyroid hormone and its potential as a treatment for osteoporosis*. Current opinion in nephrology and hypertension, 2004. **13**(4): p. 437-44.
15. Neer, R.M., C.D. Arnaud, J.R. Zanchetta, R. Prince, G.A. Gaich, J.Y. Reginster, A.B. Hodsmann, E.F. Eriksen, S. Ish-Shalom, H.K. Genant, O. Wang, and B.H. Mitlak, *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis*. The New England journal of medicine, 2001. **344**(19): p. 1434-41.
16. Rodriguez, M., S. Canadillas, I. Lopez, E. Aguilera-Tejero, and Y. Almaden, *Regulation of parathyroid function in chronic renal failure*. Journal of bone and mineral metabolism, 2006. **24**(2): p. 164-8.
17. Almaden, Y., A. Canalejo, A. Hernandez, E. Ballesteros, S. Garcia-Navarro, A. Torres, and M. Rodriguez, *Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro*. J Bone Miner Res, 1996. **11**(7): p. 970-6.
18. Slatopolsky, E., J. Finch, M. Denda, C. Ritter, M. Zhong, A. Dusso, P.N. MacDonald, and A.J. Brown, *Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro*. The Journal of clinical investigation, 1996. **97**(11): p. 2534-40.
19. Slatopolsky, E., C. Weerts, J. Thielan, R. Horst, H. Harter, and K.J. Martin, *Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients*. The Journal of clinical investigation, 1984. **74**(6): p. 2136-43.
20. Ghazali, A., P. Fardellone, A. Pruna, A. Atik, J.M. Achard, R. Oprisiu, M. Brazier, A. Remond, P. Moriniere, M. Garabedian, J. Eastwood, and A. Fournier, *Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol?* Kidney international, 1999. **55**(6): p. 2169-77.

21. Hercz, G., Y. Pei, C. Greenwood, A. Manuel, C. Saiphoo, W.G. Goodman, G.V. Segre, S. Fenton, and D.J. Sherrard, *Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of "suppressed" parathyroid function*. *Kidney international*, 1993. **44**(4): p. 860-6.
22. Sugimoto, T., C. Ritter, J. Morrissey, C. Hayes, and E. Slatopolsky, *Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells*. *Kidney international*, 1990. **37**(6): p. 1522-7.
23. Pei, Y., G. Hercz, C. Greenwood, G. Segre, A. Manuel, C. Saiphoo, S. Fenton, and D. Sherrard, *Renal osteodystrophy in diabetic patients*. *Kidney international*, 1993. **44**(1): p. 159-64.
24. Sherrard, D.J., G. Hercz, Y. Pei, N.A. Maloney, C. Greenwood, A. Manuel, C. Saiphoo, S.S. Fenton, and G.V. Segre, *The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder*. *Kidney international*, 1993. **43**(2): p. 436-42.
25. Eleftheriadis, T., C. Kartsios, G. Antoniadi, P. Kazila, M. Dimitriadou, E. Sotiriadou, M. Koltsida, S. Golfinopoulos, V. Liakopoulos, and M. Christopoulou-Apostolaki, *The impact of chronic inflammation on bone turnover in hemodialysis patients*. *Renal failure*, 2008. **30**(4): p. 431-7.
26. Gupta, A., L.R. Kallenbach, G. Zasuwa, and G.W. Divine, *Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremic patients*. *J Am Soc Nephrol*, 2000. **11**(2): p. 330-4.
27. Mayer, G.P., J.A. Keaton, J.G. Hurst, and J.F. Habener, *Effects of plasma calcium concentration on the relative proportion of hormone and carboxyl fragments in parathyroid venous blood*. *Endocrinology*, 1979. **104**(6): p. 1778-84.
28. Slatopolsky, E., J. Finch, P. Clay, D. Martin, G. Sicard, G. Singer, P. Gao, T. Cantor, and A. Dusso, *A novel mechanism for skeletal resistance in uremia*. *Kidney international*, 2000. **58**(2): p. 753-61.
29. Nguyen, M., B. He, and A. Karaplis, *Nuclear forms of parathyroid hormone-related peptide are translated from non-AUG start sites downstream from the initiator methionine*. *Endocrinology*, 2001. **142**(2): p. 694-703.
30. Langub, M.C., M.C. Monier-Faugere, G. Wang, J.P. Williams, N.J. Koszewski, and H.H. Malluche, *Administration of PTH-(7-84) antagonizes the effects of PTH-(1-84) on bone in rats with moderate renal failure*. *Endocrinology*, 2003. **144**(4): p. 1135-8.
31. Usatii, M., L. Rousseau, C. Demers, J.L. Petit, J.H. Brossard, M. Gascon-Barre, J.R. Lavigne, R.J. Zahradnik, E.F. Nemeth, and P. D'Amour, *Parathyroid hormone fragments*

- inhibit active hormone and hypocalcemia-induced 1,25(OH)₂D synthesis.* *Kidney international*, 2007. **72**(11): p. 1330-5.
32. Goodman, W.G., H. Juppner, I.B. Salusky, and D.J. Sherrard, *Parathyroid hormone (PTH), PTH-derived peptides, and new PTH assays in renal osteodystrophy.* *Kidney international*, 2003. **63**(1): p. 1-11.
 33. D'Amour, P., *Circulating PTH molecular forms: what we know and what we don't.* *Kidney Int Suppl*, 2006(102): p. S29-33.
 34. Wang, M., G. Hercz, D.J. Sherrard, N.A. Maloney, G.V. Segre, and Y. Pei, *Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity.* *Am J Kidney Dis*, 1995. **26**(5): p. 836-44.
 35. Qi, Q., M.C. Monier-Faugere, Z. Geng, and H.H. Malluche, *Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis.* *Am J Kidney Dis*, 1995. **26**(4): p. 622-31.
 36. Souberbielle, J.C., A. Boutten, M.C. Carlier, D. Chevenne, G. Coumaros, E. Lawson-Body, C. Massart, M. Monge, J. Myara, X. Parent, E. Plouvier, and P. Houillier, *Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients.* *Kidney international*, 2006. **70**(2): p. 345-50.
 37. Monier-Faugere, M.C., Z. Geng, H. Mawad, R.M. Friedler, P. Gao, T.L. Cantor, and H.H. Malluche, *Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients.* *Kidney international*, 2001. **60**(4): p. 1460-8.
 38. Salusky, I.B., W.G. Goodman, B.D. Kuizon, J.R. Lavigne, R.J. Zahranik, B. Gales, H.J. Wang, R.M. Elashoff, and H. Juppner, *Similar predictive value of bone turnover using first- and second-generation immunometric PTH assays in pediatric patients treated with peritoneal dialysis.* *Kidney international*, 2003. **63**(5): p. 1801-8.
 39. Urena, P., A. Ferreira, C. Morieux, T. Drueke, and M.C. de Vernejoul, *PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uraemic rats.* *Nephrol Dial Transplant*, 1996. **11**(10): p. 2008-16.
 40. Drueke, T.B., *Abnormal skeletal response to parathyroid hormone and the expression of its receptor in chronic uremia.* *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 1996. **10**(3): p. 348-50.
 41. Quarles, L.D., B. Lobaugh, and G. Murphy, *Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia.* *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1992. **75**(1): p. 145-50.

42. Iwasaki, Y., H. Yamato, T. Nii-Kono, A. Fujieda, M. Uchida, A. Hosokawa, M. Motojima, and M. Fukagawa, *Insufficiency of PTH action on bone in uremia*. *Kidney Int Suppl*, 2006(102): p. S34-6.
43. Kazama, J.J., T. Shigematsu, K. Yano, E. Tsuda, M. Miura, Y. Iwasaki, Y. Kawaguchi, F. Gejyo, K. Kurokawa, and M. Fukagawa, *Increased circulating levels of osteoclastogenesis inhibitory factor (osteoprotegerin) in patients with chronic renal failure*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(3): p. 525-32.
44. Massry, S.G. and M. Smogorzewski, *Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia*. *Seminars in nephrology*, 1994. **14**(3): p. 219-31.
45. Ritz, E., A. Stefanski, and M. Rambausek, *The role of the parathyroid glands in the uremic syndrome*. *Am J Kidney Dis*, 1995. **26**(5): p. 808-13.
46. Ganesh, S.K., A.G. Stack, N.W. Levin, T. Hulbert-Shearon, and F.K. Port, *Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients*. *J Am Soc Nephrol*, 2001. **12**(10): p. 2131-8.
47. Saleh, F.N., H. Schirmer, J. Sundsfjord, and R. Jorde, *Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy*. *European heart journal*, 2003. **24**(22): p. 2054-60.
48. Mall, G., M. Rambausek, A. Neumeister, S. Kollmar, F. Vetterlein, and E. Ritz, *Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia--implications for cardiac compliance*. *Kidney international*, 1988. **33**(4): p. 804-11.
49. Amann, K., E. Ritz, G. Wiest, G. Klaus, and G. Mall, *A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia*. *J Am Soc Nephrol*, 1994. **4**(10): p. 1814-9.
50. Rao, D.S., M.S. Shih, and R. Mohini, *Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia*. *The New England journal of medicine*, 1993. **328**(3): p. 171-5.
51. Goicoechea, M., M.I. Vazquez, M.A. Ruiz, F. Gomez-Campdera, R. Perez-Garcia, and F. Valderrabano, *Intravenous calcitriol improves anaemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients*. *Nephron*, 1998. **78**(1): p. 23-7.
52. Alon, D.B., C. Chaimovitz, A. Dvilansky, G. Lugassy, A. Douvdevani, S. Shany, and I. Nathan, *Novel role of 1,25(OH)(2)D(3) in induction of erythroid progenitor cell proliferation*. *Experimental hematology*, 2002. **30**(5): p. 403-9.
53. Ritz, E., A. Seidel, H. Ramisch, A. Szabo, and R. Bouillon, *Attenuated rise of 1,25 (OH)2 vitamin D3 in response to parathyroid hormone in patients with incipient renal failure*. *Nephron*, 1991. **57**(3): p. 314-8.

54. Brown, A.J., A. Dusso, and E. Slatopolsky, *Vitamin D*. The American journal of physiology, 1999. **277**(2 Pt 2): p. F157-75.
55. Dusso, A.S., *Vitamin D receptor: mechanisms for vitamin D resistance in renal failure*. Kidney Int Suppl, 2003(85): p. S6-9.
56. Sawaya, B.P., N.J. Koszewski, Q. Qi, M.C. Langub, M.C. Monier-Faugere, and H.H. Malluche, *Secondary hyperparathyroidism and vitamin D receptor binding to vitamin D response elements in rats with incipient renal failure*. J Am Soc Nephrol, 1997. **8**(2): p. 271-8.
57. van der Wielen, R.P., M.R. Lowik, H. van den Berg, L.C. de Groot, J. Haller, O. Moreiras, and W.A. van Staveren, *Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe*. Lancet, 1995. **346**(8969): p. 207-10.
58. Tangpricha, V., E.N. Pearce, T.C. Chen, and M.F. Holick, *Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults*. The American journal of medicine, 2002. **112**(8): p. 659-62.
59. Gonzalez, E.A., A. Sachdeva, D.A. Oliver, and K.J. Martin, *Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study*. American journal of nephrology, 2004. **24**(5): p. 503-10.
60. Atkins, G.J., P.H. Anderson, D.M. Findlay, K.J. Welldon, C. Vincent, A.C. Zannettino, P.D. O'Loughlin, and H.A. Morris, *Metabolism of vitamin D₃ in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃*. Bone, 2007. **40**(6): p. 1517-28.
61. Segersten, U., P. Correa, M. Hewison, P. Hellman, H. Dralle, T. Carling, G. Akerstrom, and G. Westin, *25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2002. **87**(6): p. 2967-72.
62. Phadnis, R. and I. Nemere, *Direct, rapid effects of 25-hydroxyvitamin D₃ on isolated intestinal cells*. Journal of cellular biochemistry, 2003. **90**(2): p. 287-93.
63. Lambert, P.W., P.H. Stern, R.C. Avioli, N.C. Brackett, R.T. Turner, A. Greene, I.Y. Fu, and N.H. Bell, *Evidence for extrarenal production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D in man*. The Journal of clinical investigation, 1982. **69**(3): p. 722-5.
64. Dusso, A., S. Lopez-Hilker, N. Rapp, and E. Slatopolsky, *Extra-renal production of calcitriol in chronic renal failure*. Kidney international, 1988. **34**(3): p. 368-75.
65. Liu, S., J. Zhou, W. Tang, X. Jiang, D.W. Rowe, and L.D. Quarles, *Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice*. American journal of physiology, 2006. **291**(1): p. E38-49.

66. Liu, S., W. Tang, J. Zhou, J.R. Stubbs, Q. Luo, M. Pi, and L.D. Quarles, *Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(5): p. 1305-15.
67. Collins, M.T., J.R. Lindsay, A. Jain, M.H. Kelly, C.M. Cutler, L.S. Weinstein, J. Liu, N.S. Fedarko, and K.K. Winer, *Fibroblast growth factor-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(11): p. 1944-50.
68. Shigematsu, T., J.J. Kazama, T. Yamashita, S. Fukumoto, T. Hosoya, F. Gejyo, and M. Fukagawa, *Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency*. Am J Kidney Dis, 2004. **44**(2): p. 250-6.
69. Nishi, H., T. Nii-Kono, S. Nakanishi, Y. Yamazaki, T. Yamashita, S. Fukumoto, K. Ikeda, A. Fujimori, and M. Fukagawa, *Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism*. Nephron, 2005. **101**(2): p. c94-9.
70. Nakanishi, S., J.J. Kazama, T. Nii-Kono, K. Omori, T. Yamashita, S. Fukumoto, F. Gejyo, T. Shigematsu, and M. Fukagawa, *Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients*. Kidney international, 2005. **67**(3): p. 1171-8.
71. Parfitt, A.M., *Renal bone disease: a new conceptual framework for the interpretation of bone histomorphometry*. Current opinion in nephrology and hypertension, 2003. **12**(4): p. 387-403.
72. Duan, Y., V. De Luca, and E. Seeman, *Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1999. **84**(2): p. 718-22.
73. Spasovski, G.B., A.R. Bervoets, G.J. Behets, N. Ivanovski, A. Sikole, G. Dams, M.M. Couttenye, M.E. De Broe, and P.C. D'Haese, *Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(6): p. 1159-66.
74. Guh, J.Y., H.C. Chen, H.Y. Chuang, S.C. Huang, L.C. Chien, and Y.H. Lai, *Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients*. Am J Kidney Dis, 2002. **39**(6): p. 1245-54.
75. Kalantar-Zadeh, K., M. Kleiner, E. Dunne, G.H. Lee, and F.C. Luft, *A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(7): p. 1732-8.

76. Andress, D.L., *Adynamic bone in patients with chronic kidney disease*. *Kidney international*, 2008. **73**(12): p. 1345-54.
77. Haris, A., D.J. Sherrard, and G. Hercz, *Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium*. *Kidney international*, 2006. **70**(5): p. 931-7.
78. Spasovski, G., S. Gelev, J. Masin-Spasovska, G. Selim, A. Sikole, and R. Vanholder, *Improvement of bone and mineral parameters related to adynamic bone disease by diminishing dialysate calcium*. *Bone*, 2007. **41**(4): p. 698-703.
79. Mucsi, I. and G. Hercz, *Adynamic bone disease: pathogenesis, diagnosis and clinical relevance*. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 1997. **6**(4): p. 356-61.
80. London, G.M., C. Marty, S.J. Marchais, A.P. Guerin, F. Metivier, and M.C. de Vernejoul, *Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(7): p. 1943-51.
81. Heaf, J., *Causes and consequences of adynamic bone disease*. *Nephron*, 2001. **88**(2): p. 97-106.
82. Ott, S.M., N.A. Maloney, J.W. Coburn, A.C. Alfrey, and D.J. Sherrard, *The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy*. *The New England journal of medicine*, 1982. **307**(12): p. 709-13.
83. Monier-Faugere, M.C. and H.H. Malluche, *Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 1996. **11 Suppl 3**: p. 111-20.
84. Faugere, M.C., I.O. Arnala, E. Ritz, and H.H. Malluche, *Loss of bone resulting from accumulation of aluminum in bone of patients undergoing dialysis*. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 1986. **107**(6): p. 481-7.
85. Gonzalez-Suarez, I., M. Naves, C. Diaz-Corte, J.L. Fernandez-Martin, P. Menendez-Rodriguez, and J.B. Cannata-Andia, *Effect of aluminium on calcium-sensing receptor expression, proliferation, and apoptosis of parathyroid glands from rats with chronic renal failure*. *Kidney Int Suppl*, 2003(85): p. S39-43.
86. Felsenfeld, A.J., L. Machado, and M. Rodriguez, *The effect of high parathyroid hormone levels on the development of aluminum-induced osteomalacia in the rat*. *J Am Soc Nephrol*, 1991. **1**(7): p. 970-9.
87. Malluche, H.H., A.J. Smith, K. Abreo, and M.C. Faugere, *The use of deferoxamine in the management of aluminium accumulation in bone in patients with renal failure*. *The New England journal of medicine*, 1984. **311**(3): p. 140-4.

88. Ebeling, P.R., *Clinical practice. Osteoporosis in men*. The New England journal of medicine, 2008. **358**(14): p. 1474-82.
89. Van Staa, T.P., R.F. Laan, I.P. Barton, S. Cohen, D.M. Reid, and C. Cooper, *Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy*. Arthritis and rheumatism, 2003. **48**(11): p. 3224-9.
90. Ott, S.M., *Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3 Suppl 3**: p. S151-6.
91. Gluer, C.C., C.Y. Wu, M. Jergas, S.A. Goldstein, and H.K. Genant, *Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure*. Calcified tissue international, 1994. **55**(1): p. 46-52.
92. Cadossi, R. and V. Cane, *Pathways of transmission of ultrasound energy through the distal metaphysis of the second phalanx of pigs: an in vitro study*. Osteoporos Int, 1996. **6**(3): p. 196-206.
93. Heaney, R.P., L.V. Avioli, C.H. Chesnut, 3rd, J. Lappe, R.R. Recker, and G.H. Brandenburger, *Osteoporotic bone fragility. Detection by ultrasound transmission velocity*. Jama, 1989. **261**(20): p. 2986-90.
94. Mautalen, C., E. Vega, D. Gonzalez, P. Carrilero, A. Otano, and F. Silberman, *Ultrasound and dual X-ray absorptiometry densitometry in women with hip fracture*. Calcified tissue international, 1995. **57**(3): p. 165-8.
95. Bauer, D.C., C.C. Gluer, H.K. Genant, and K. Stone, *Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group*. J Bone Miner Res, 1995. **10**(3): p. 353-8.
96. Bauer, D.C., C.C. Gluer, J.A. Cauley, T.M. Vogt, K.E. Ensrud, H.K. Genant, and D.M. Black, *Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. Archives of internal medicine, 1997. **157**(6): p. 629-34.
97. Peretz, A., A. Penaloza, M. Mesquita, M. Dratwa, M. Verhas, P. Martin, V. de Maertelaer, and P. Bergmann, *Quantitative ultrasound and dual X-ray absorptiometry measurements of the calcaneus in patients on maintenance hemodialysis*. Bone, 2000. **27**(2): p. 287-92.
98. Dolgos, S., A. Hartmann, S. Bonsnes, T. Ueland, G.A. Isaksen, K. Godang, P. Pfeiffer, and J. Bollerslev, *Determinants of bone mass in end-stage renal failure patients at the time of kidney transplantation*. Clinical transplantation, 2008. **22**(4): p. 462-8.

99. Russo, C.R., G. Taccetti, P. Caneva, A. Mannarino, P. Maranghi, and M. Ricca, *Volumetric bone density and geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in uremic patients on maintenance hemodialysis*. *Osteoporos Int*, 1998. **8**(5): p. 443-8.
100. Taal, M.W., T. Masud, D. Green, and M.J. Cassidy, *Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 1999. **14**(8): p. 1922-8.
101. Yamaguchi, T., E. Kanno, J. Tsubota, T. Shiomi, M. Nakai, and S. Hattori, *Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures*. *Bone*, 1996. **19**(5): p. 549-55.
102. Matsubara, K., M.E. Suliman, A.R. Qureshi, J. Axelsson, L. Martola, O. Heimbürger, P. Barany, P. Stenvinkel, and B. Lindholm, *Bone mineral density in end-stage renal disease patients: association with wasting, cardiovascular disease and mortality*. *Blood purification*, 2008. **26**(3): p. 284-90.
103. Tomida, K., T. Hamano, S. Mikami, N. Fujii, N. Okada, I. Matsui, Y. Nagasawa, T. Moriyama, T. Ito, E. Imai, Y. Isaka, and H. Rakugi, *Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients*. *Bone*, 2009. **44**(4): p. 678-83.
104. Urena, P., O. Bernard-Poenaru, A. Ostertag, C. Baudoin, M. Cohen-Solal, T. Cantor, and M.C. de Vernejoul, *Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(11): p. 2325-31.
105. Travison, T.G., A.B. Araujo, G.R. Esche, and J.B. McKinlay, *The relationship between body composition and bone mineral content: threshold effects in a racially and ethnically diverse group of men*. *Osteoporos Int*, 2008. **19**(1): p. 29-38.
106. Hutchison, A.J., R.W. Whitehouse, H.F. Boulton, J.E. Adams, E.B. Mawer, T.J. Freemont, and R. Gokal, *Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D₃, and radiology in end-stage renal disease*. *Kidney international*, 1993. **44**(5): p. 1071-7.
107. Schober, H.C., Z.H. Han, A.J. Foldes, M.S. Shih, D.S. Rao, R. Balena, and A.M. Parfitt, *Mineralized bone loss at different sites in dialysis patients: implications for prevention*. *J Am Soc Nephrol*, 1998. **9**(7): p. 1225-33.
108. Haas, M., Z. Leko-Mohr, P. Roschger, J. Kletzmayer, C. Schwarz, C. Domenig, T. Zsontsich, K. Klaushofer, G. Dellinger, and R. Oberbauer, *Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(3): p. 580-6.
109. Lacativa, P.G., L.M. de Mendonca, P.J. de Mattos Patricio Filho, J.R. Pimentel, M.D. da Cruz Goncalves, and M.L. Fleiuss de Farias, *Risk factors for decreased total body and*

- regional bone mineral density in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism.* J Clin Densitom, 2005. **8**(3): p. 352-61.
110. Barreto, F.C., D.V. Barreto, R.M. Moyses, C.L. Neves, V. Jorgetti, S.A. Draibe, M.E. Canziani, and A.B. Carvalho, *Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem.* Kidney international, 2006. **69**(10): p. 1852-7.
 111. Elder, G.J. and K. Mackun, *25-Hydroxyvitamin D deficiency and diabetes predict reduced BMD in patients with chronic kidney disease.* J Bone Miner Res, 2006. **21**(11): p. 1778-84.
 112. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency.* The New England journal of medicine, 2007. **357**(3): p. 266-81.
 113. Slovik, D.M., J.S. Adams, R.M. Neer, M.F. Holick, and J.T. Potts, Jr., *Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients.* The New England journal of medicine, 1981. **305**(7): p. 372-4.
 114. Dawson-Hughes, B., R.P. Heaney, M.F. Holick, P. Lips, P.J. Meunier, and R. Vieth, *Estimates of optimal vitamin D status.* Osteoporos Int, 2005. **16**(7): p. 713-6.
 115. Del Valle, E., A.L. Negri, C. Aguirre, E. Fradinger, and J.R. Zanchetta, *Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis.* Hemodialysis international, 2007. **11**(3): p. 315-21.
 116. Mehrotra, R., D. Kermah, M. Budoff, I.B. Salusky, S.S. Mao, Y.L. Gao, J. Takasu, S. Adler, and K. Norris, *Hypovitaminosis D in chronic kidney disease.* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(4): p. 1144-51.
 117. Fournier, A., P. Bordier, J. Gueris, J.L. Sebert, P. Marie, C. Ferriere, J. Bedrossian, and H.F. DeLuca, *Comparison of 1 alpha-hydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in the treatment of renal osteodystrophy: greater effect of 25-hydroxycholecalciferol on bone mineralization.* Kidney international, 1979. **15**(2): p. 196-204.
 118. Weisinger, J.R., L. Gonzalez, H. Alvarez, E. Hernandez, R.G. Carlini, F. Capriles, M. Cervino, R. Martinis, V. Paz-Martinez, and E. Bellorin-Font, *Role of persistent amenorrhea in bone mineral metabolism of young hemodialyzed women.* Kidney international, 2000. **58**(1): p. 331-5.
 119. Holley, J.L., R.J. Schmidt, F.H. Bender, F. Dumler, and M. Schiff, *Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis.* Am J Kidney Dis, 1997. **29**(5): p. 685-90.
 120. Matuszkiewicz-Rowinska, J., K. Skorzewska, S. Radowicki, A. Sokalski, J. Przedlacki, S. Niemczyk, D. Wlodarczyk, J. Puka, and M. Switalski, *The benefits of hormone replacement*

- therapy in pre-menopausal women with oestrogen deficiency on haemodialysis.* Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(5): p. 1238-43.
121. Ng, A.H., G. Hercz, R. Kandel, and M.D. Grynepas, *Association between fluoride, magnesium, aluminum and bone quality in renal osteodystrophy.* Bone, 2004. **34**(1): p. 216-24.
 122. Alem, A.M., D.J. Sherrard, D.L. Gillen, N.S. Weiss, S.A. Beresford, S.R. Heckbert, C. Wong, and C. Stehman-Breen, *Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease.* Kidney international, 2000. **58**(1): p. 396-9.
 123. Stehman-Breen, C.O., D.J. Sherrard, A.M. Alem, D.L. Gillen, S.R. Heckbert, C.S. Wong, A. Ball, and N.S. Weiss, *Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease.* Kidney international, 2000. **58**(5): p. 2200-5.
 124. Danese, M.D., J. Kim, Q.V. Doan, M. Dylan, R. Griffiths, and G.M. Chertow, *PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis.* Am J Kidney Dis, 2006. **47**(1): p. 149-56.
 125. White, B.L., W.D. Fisher, and C.A. Laurin, *Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's.* The Journal of bone and joint surgery, 1987. **69**(9): p. 1335-40.
 126. Mittalhenkle, A., D.L. Gillen, and C.O. Stehman-Breen, *Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population.* Am J Kidney Dis, 2004. **44**(4): p. 672-9.
 127. Atsumi, K., K. Kushida, K. Yamazaki, S. Shimizu, A. Ohmura, and T. Inoue, *Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy.* Am J Kidney Dis, 1999. **33**(2): p. 287-93.
 128. Jamal, S.A., C. Chase, Y.I. Goh, R. Richardson, and G.A. Hawker, *Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures.* Am J Kidney Dis, 2002. **39**(4): p. 843-9.
 129. Jamal, S.A., J.A. Hayden, and J. Beyene, *Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis.* Am J Kidney Dis, 2007. **49**(5): p. 674-81.
 130. Taal, M.W., S. Roe, T. Masud, D. Green, C. Porter, and M.J. Cassidy, *Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients.* Kidney international, 2003. **63**(3): p. 1116-20.
 131. Braun, J., M. Oldendorf, W. Moshage, R. Heidler, E. Zeitler, and F.C. Luft, *Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients.* Am J Kidney Dis, 1996. **27**(3): p. 394-401.

132. Goodman, W.G., J. Goldin, B.D. Kuizon, C. Yoon, B. Gales, D. Sider, Y. Wang, J. Chung, A. Emerick, L. Greaser, R.M. Elashoff, and I.B. Salusky, *Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis*. The New England journal of medicine, 2000. **342**(20): p. 1478-83.
133. Moe, S.M., K.D. O'Neill, M. Reslerova, N. Fineberg, S. Persohn, and C.A. Meyer, *Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients*. Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(9): p. 2387-93.
134. Matsuoka, M., K. Iseki, M. Tamashiro, N. Fujimoto, N. Higa, T. Touma, and S. Takishita, *Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis*. Clinical and experimental nephrology, 2004. **8**(1): p. 54-8.
135. Shemesh, J., S. Apter, Y. Itzchak, and M. Motro, *Coronary calcification compared in patients with acute versus in those with chronic coronary events by using dual-sector spiral CT*. Radiology, 2003. **226**(2): p. 483-8.
136. Blacher, J., A.P. Guerin, B. Pannier, S.J. Marchais, M.E. Safar, and G.M. London, *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. Circulation, 1999. **99**(18): p. 2434-9.
137. Blacher, J., M.E. Safar, A.P. Guerin, B. Pannier, S.J. Marchais, and G.M. London, *Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease*. Kidney international, 2003. **63**(5): p. 1852-60.
138. Jono, S., M.D. McKee, C.E. Murry, A. Shioi, Y. Nishizawa, K. Mori, H. Morii, and C.M. Giachelli, *Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification*. Circ Res, 2000. **87**(7): p. E10-7.
139. Giachelli, C.M., S. Jono, A. Shioi, Y. Nishizawa, K. Mori, and H. Morii, *Vascular calcification and inorganic phosphate*. Am J Kidney Dis, 2001. **38**(4 Suppl 1): p. S34-7.
140. Shanahan, C.M., N.R. Cary, J.C. Metcalfe, and P.L. Weissberg, *High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques*. The Journal of clinical investigation, 1994. **93**(6): p. 2393-402.
141. Bostrom, K., K.E. Watson, S. Horn, C. Wortham, I.M. Herman, and L.L. Demer, *Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions*. The Journal of clinical investigation, 1993. **91**(4): p. 1800-9.
142. Bucay, N., I. Sarosi, C.R. Dunstan, S. Morony, J. Tarpley, C. Capparelli, S. Scully, H.L. Tan, W. Xu, D.L. Lacey, W.J. Boyle, and W.S. Simonet, *osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification*. Genes Dev, 1998. **12**(9): p. 1260-8.

143. Adragao, T., J. Herberth, M.C. Monier-Faugere, A.J. Branscum, A. Ferreira, J.M. Frazao, J. Dias Curto, and H.H. Malluche, *Low bone volume--a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(2): p. 450-5.
144. Toussaint, N.D., K.K. Lau, B.J. Strauss, K.R. Polkinghorne, and P.G. Kerr, *Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(2): p. 586-93.
145. Almond, M.K., J.T. Kwan, K. Evans, and J. Cunningham, *Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation*. Nephron, 1994. **66**(1): p. 52-7.
146. Julian, B.A., D.A. Laskow, J. Dubovsky, E.V. Dubovsky, J.J. Curtis, and L.D. Quarles, *Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation*. The New England journal of medicine, 1991. **325**(8): p. 544-50.
147. Mikuls, T.R., B.A. Julian, A. Bartolucci, and K.G. Saag, *Bone mineral density changes within six months of renal transplantation*. Transplantation, 2003. **75**(1): p. 49-54.
148. Carlini, R.G., E. Rojas, J.R. Weisinger, M. Lopez, R. Martinis, A. Arminio, and E. Bellorin-Font, *Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function*. Am J Kidney Dis, 2000. **36**(1): p. 160-6.
149. Brandenburg, V.M., M. Ketteler, N. Heussen, D. Politt, R.D. Frank, R. Westenfeld, T.H. Ittel, and J. Floege, *Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: impact of circulating sex hormones*. Osteoporos Int, 2005. **16**(12): p. 1611-20.
150. Ball, A.M., D.L. Gillen, D. Sherrard, N.S. Weiss, S.S. Emerson, S.L. Seliger, B.R. Kestenbaum, and C. Stehman-Breen, *Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients*. Jama, 2002. **288**(23): p. 3014-8.
151. Patel, S., J.T. Kwan, E. McCloskey, G. McGee, G. Thomas, D. Johnson, R. Wills, L. Ogunremi, and J. Barron, *Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients*. J Bone Miner Res, 2001. **16**(10): p. 1863-70.
152. Sprague, S.M. and M.A. Josephson, *Bone disease after kidney transplantation*. Seminars in nephrology, 2004. **24**(1): p. 82-90.
153. Grotz, W.H., F.A. Munding, B. Gugel, V. Exner, G. Kirste, and P.J. Schollmeyer, *Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients*. Transplantation, 1994. **58**(8): p. 912-5.
154. Durieux, S., L. Mercadal, P. Orcel, H. Dao, C. Rioux, M. Bernard, S. Rozenberg, B. Barrou, P. Bourgeois, G. Deray, and C.I. Bagnis, *Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients*. Transplantation, 2002. **74**(4): p. 496-500.

155. Heaf, J., E. Tvedegaard, I.L. Kanstrup, and N. Fogh-Andersen, *Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease*. Clinical transplantation, 2000. **14**(5): p. 457-63.
156. Cueto-Manzano, A.M., S. Konel, A.J. Hutchison, V. Crowley, M.W. France, A.J. Freemont, J.E. Adams, B. Mawer, and R. Gokal, *Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis*. Kidney international, 1999. **55**(5): p. 2021-9.
157. Monier-Faugere, M.C., H. Mawad, Q. Qi, R.M. Friedler, and H.H. Malluche, *High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(6): p. 1093-9.
158. Velasquez-Forero, F., A. Mondragon, B. Herrero, and J.C. Pena, *Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function*. Nephrol Dial Transplant, 1996. **11 Suppl 3**: p. 58-64.
159. Adachi, J.D., *Corticosteroid-induced osteoporosis*. The American journal of the medical sciences, 1997. **313**(1): p. 41-9.
160. Manolagas, S.C., *Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis*. Endocrine reviews, 2000. **21**(2): p. 115-37.
161. Epstein, S., *Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton*. J Bone Miner Res, 1996. **11**(1): p. 1-7.
162. Rojas, E., R.G. Carlini, P. Clesca, A. Arminio, O. Suniaga, K. De Elguezabal, J.R. Weisinger, K.A. Hruska, and E. Bellorin-Font, *The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling*. Kidney international, 2003. **63**(5): p. 1915-23.
163. Dumoulin, G., B. Hory, N.U. Nguyen, C. Bresson, V. Fournier, M. Bouhaddi, J.M. Chalopin, Y. Saint-Hillier, and J. Regnard, *No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients*. Am J Kidney Dis, 1997. **29**(5): p. 746-53.
164. Heaf, J., E. Tvedegaard, I.L. Kanstrup, and N. Fogh-Andersen, *Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation*. Clinical transplantation, 2003. **17**(3): p. 268-74.
165. Torres, A., A.P. Rodriguez, M.T. Concepcion, S. Garcia, M. Rufino, B. Martin, L. Perez, M. Machado, E. de Bonis, M. Losada, D. Hernandez, and V. Lorenzo, *Parathyroid function*

- in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations.* Nephrol Dial Transplant, 1998. **13 Suppl 3**: p. 94-7.
166. Bhan, I., A. Shah, J. Holmes, T. Isakova, O. Gutierrez, S.A. Burnett, H. Juppner, and M. Wolf, *Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'?* Kidney international, 2006. **70**(8): p. 1486-94.
 167. Felsenfeld, A.J., R.A. Gutman, M. Drezner, and F. Llach, *Hypophosphatemia in long-term renal transplant recipients: effects on bone histology and 1,25-dihydroxycholecalciferol.* Mineral and electrolyte metabolism, 1986. **12**(5-6): p. 333-41.
 168. Prie, D., L. Beck, P. Urena, and G. Friedlander, *Recent findings in phosphate homeostasis.* Current opinion in nephrology and hypertension, 2005. **14**(4): p. 318-24.
 169. Friedlander, G., *Regulation of renal phosphate handling: recent findings.* Current opinion in nephrology and hypertension, 1996. **5**(4): p. 316-20.
 170. Demeule, M. and R. Beliveau, *Cyclosporin inhibits phosphate transport and stimulates alkaline phosphatase activity in renal BBMVs.* The American journal of physiology, 1991. **260**(4 Pt 2): p. F518-24.
 171. Palestine, A.G., H.A. Austin, 3rd, and R.B. Nussenblatt, *Renal tubular function in cyclosporine-treated patients.* The American journal of medicine, 1986. **81**(3): p. 419-24.
 172. *Renal transplantation: access and outcomes. United States Renal Data System.* Am J Kidney Dis, 1998. **32**(2 Suppl 1): p. S89-97.
 173. Chuang, P., E.M. Gibney, L. Chan, P.M. Ho, and C.R. Parikh, *Predictors of cardiovascular events and associated mortality within two years of kidney transplantation.* Transplantation proceedings, 2004. **36**(5): p. 1387-91.
 174. Lares, A.S., E. Gomez, J. Baltar, and J. Alvarez-Grande, *Risk factors for cardiovascular disease during the first 2 years after renal transplantation.* Transplantation proceedings, 2005. **37**(9): p. 3778-81.
 175. Meier-Kriesche, H.U., R. Baliga, and B. Kaplan, *Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation.* Transplantation, 2003. **75**(8): p. 1291-5.
 176. Karthikeyan, V., J. Karpinski, R.C. Nair, and G. Knoll, *The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients.* Am J Transplant, 2004. **4**(2): p. 262-9.
 177. Levey, A., T. Greene, J. Kusek, G. Beck, and M.S. Group, *A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine {Abstract}.* J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(9): p. 155A.

178. Gerakis, A., D. Hadjidakis, E. Kokkinakis, T. Apostolou, S. Raptis, and A. Billis, *Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis*. Journal of nephrology, 2000. **13**(6): p. 437-43.
179. Ueda, M., M. Inaba, S. Okuno, Y. Maeno, E. Ishimura, T. Yamakawa, and Y. Nishizawa, *Serum BAP as the clinically useful marker for predicting BMD reduction in diabetic hemodialysis patients with low PTH*. Life sciences, 2005. **77**(10): p. 1130-9.
180. Lehmann, G., G. Stein, M. Huller, R. Schemer, K. Ramakrishnan, and W.G. Goodman, *Specific measurement of PTH (1-84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assessed by bone histomorphometry*. Kidney international, 2005. **68**(3): p. 1206-14.
181. Martin, K.J., K. Olgaard, J.W. Coburn, G.M. Coen, M. Fukagawa, C. Langman, H.H. Malluche, J.T. McCarthy, S.G. Massry, O. Mehls, I.B. Salusky, J.M. Silver, M.T. Smogorzewski, E.M. Slatopolsky, and L. McCann, *Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(3): p. 558-65.
182. Meszaros, S., V. Ferencz, E. Csupor, A. Mester, E. Hosszu, E. Toth, and C. Horvath, *Comparison of the femoral neck bone density, quantitative ultrasound and bone density of the heel between dominant and non-dominant side*. European journal of radiology, 2006. **60**(2): p. 293-8.
183. Krieg, M.A., A.F. Jacquet, M. Bremgartner, S. Cuttelod, D. Thiebaud, and P. Burckhardt, *Effect of supplementation with vitamin D3 and calcium on quantitative ultrasound of bone in elderly institutionalized women: a longitudinal study*. Osteoporos Int, 1999. **9**(6): p. 483-8.
184. Coco, M. and H. Rush, *Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone*. Am J Kidney Dis, 2000. **36**(6): p. 1115-21.
185. Jadoul, M., J.M. Albert, T. Akiba, T. Akizawa, L. Arab, J.L. Bragg-Gresham, N. Mason, K.G. Prutz, E.W. Young, and R.L. Pisoni, *Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*. Kidney international, 2006. **70**(7): p. 1358-66.
186. Inaba, M., S. Okuno, Y. Kumeda, T. Yamakawa, E. Ishimura, and Y. Nishizawa, *Increased incidence of vertebral fracture in older female hemodialyzed patients with type 2 diabetes mellitus*. Calcified tissue international, 2005. **76**(4): p. 256-60.
187. Gunnes, M., D. Mellstrom, and O. Johnell, *How well can a previous fracture indicate a new fracture? A questionnaire study of 29,802 postmenopausal women*. Acta Orthop Scand, 1998. **69**(5): p. 508-12.

188. Turner, C.H., M. Peacock, L. Timmerman, J.M. Neal, and C.C. Johnson, Jr., *Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass*. *Osteoporos Int*, 1995. **5**(2): p. 130-5.
189. Block, G.A., P.S. Klassen, J.M. Lazarus, N. Ofsthun, E.G. Lowrie, and G.M. Chertow, *Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(8): p. 2208-18.
190. Connolly, G.M., R. Cunningham, P.T. McNamee, I.S. Young, and A.P. Maxwell, *Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients*. *Transplantation*, 2009. **87**(7): p. 1040-4.
191. Kestenbaum, B., J.N. Sampson, K.D. Rudser, D.J. Patterson, S.L. Seliger, B. Young, D.J. Sherrard, and D.L. Andress, *Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(2): p. 520-8.
192. Ketteler, M. and P.H. Biggar, *Dietary and pharmacological control of calcium and phosphate metabolism in predialysis stages of chronic kidney disease*. *Blood purification*, 2009. **27**(4): p. 345-9.
193. Lehmann, G., U. Ott, G. Stein, T. Steiner, and G. Wolf, *Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients*. *Transplantation proceedings*, 2007. **39**(10): p. 3153-8.
194. Cantor, T., Z. Yang, N. Caraianni, and E. Ilamathi, *Lack of comparability of intact parathyroid hormone measurements among commercial assays for end-stage renal disease patients: implication for treatment decisions*. *Clin Chem*, 2006. **52**(9): p. 1771-6.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozatban bemutatott eredmények közel tizenegy évi kutatómunka gyümölcsei, mely idő alatt számos kollégával dolgozhattam együtt, akik munkája, segítsége és támogatása nélkül az eredmények és e dolgozat se jöhetett volna létre.

Elsősorban témavezetőmnek, Dr. Mucsi Istvánnak tartozom köszönettel. Szakmai hozzáállása, kutatói munkája példaértékű számomra, mind klinikai mind kutatói gondolkodásmódom kialakításában fontos szerepet játszott. István barátsága meghatározó volt pályaválasztásom és szakmai fejlődésem szempontjából is. Köszönettel tartozom programvezetőmnek, Dr. Rosivall László Professor Úrnak, aki lehetővé tette és támogatta kutatómunkámat. Nagyon köszönöm Dr. de Châtel Rudolf, Dr. Farsang Csaba és Dr. Szathmári Miklós Professor Úrnak, hogy a klinika igazgatójaként lehetővé tették, hogy tudományos munkámat az I. Belgyógyászati Klinikán végezzem.

Munkáinkat természetesen más kutatócsoportokkal együttműködve végeztük. A denzitometriás és csontultrahang vizsgálatok a Klinika Oszteodenzitometriás Laboratóriumában történtek; köszönöm a labor munkatársainak fáradtságos és rugalmas munkáját, külön köszönöm Dr. Horváth Csaba Professor Úr szakmai segítségét és kritikai észrevételeit. Dr. Mészáros Szilvia barátságával, biztatásával és értékes ötleteivel segített sokat. A speciális biokémiai vizsgálatok a Klinika Molekuláris Biológiai Laboratóriumában történtek, az itt dolgozó munkatársak és elsősorban Dr. Lakatos Péter Professor Úr segítségét köszönöm. Egykori főnökömnek, Dr. Berta Klárának külön köszönöm, hogy lehetővé tette és támogatta munkámat. Szintén köszönettel tartozom az I. Belgyógyászati Klinika FMC Dialízis Állomásán dolgozóknak, akik sokat segítettek a vizsgálatok gyakorlati megvalósítása terén. Szeretném megköszönni Dr. Molnár Miklós Zsolt fáradhatatlan munkáját, segítségét és biztatását. Köszönettel tartozom a Klinika nefrológia munkacsoport tagjainak, Dr. Deák Györgynek, Dr. Tislér Andrásnak és Dr. Németh Zsófiának, akiktől számtalan szakmai segítséget kaptam, és barátságukkal biztosították a kutatóhely jó hangulatát. Köszönöm munkacsoportunk tagjainak, elsősorban Dr. Marton Adrienn és Dr. Almási Csilla önzetlen, áldozatkész, mindig megbízható és pontos munkáját és barátságát.

Végezetül szüleimnek és családomnak tartozom köszönettel, akik végtelen türelemmel és megértéssel kísérték végig munkámat és az azzal járó nehéz órákat. Köszönöm Feleségem kitartó támogatását, biztatását és szeretetét, az általa nyújtott biztos családi háttérrel, és azt hogy mindig mindenkor mellettem állt. Az ő segítsége nélkül dolgoztam nem jöhetett volna létre. Köszönöm gyermekeim türelmét, akiktől az elmúlt évek során számtalan értékes órát raboltam el.

Összefoglalás

A csont és ásványi anyagcsere zavara a krónikus veseelégtelenség egyik leggyakoribb szövődménye, mely a csonttömeg csökkenéséhez, csonttöréshez vezethet és egyértelműen kapcsolatba hozható ezen betegek magas kardiovaszkuláris morbiditásával és mortalitásával. A szövődmények háttérben álló patofiziológiai folyamatok részleteikben nem ismertek. Jelenlegi tudásunk szerint a csontanyagcsere-zavar egyik alapvető meghatározója az urémiás csont parathormon-rezisztenciájának és a parathormon elválasztásnak a változása.

Kutatásaim során művese kezelésben részesülő betegek körében vizsgáltam a mellékpajzsmirigy funkció, a D-vitamin hiány, a csontsűrűség és a csonttörés összefüggéseit; majd vesetranszplantáción átesett betegek körében mértem fel a csont és ásványi anyagcserezavar előfordulását és kapcsolatát a graft funkcióval. Eredményeim alapján elmondható, hogy a veseelégtelen betegek jelentős részében észlelt relatív hypoparathyreosis nem jár csökkent csontsűrűséggel. Ebben a betegcsoportban a parathormon szint nincs kapcsolatban a csont átépülésének biokémiai markereivel, így valószínűleg nem megbízható markere a csont átépülési ütemének. A csontsűrűség a csont átépülési ütemére jellemző biokémiai markerek szintjével fordított arányú kapcsolatban áll. Igazoltam az összefüggést a D-vitamin hiány és a kortikális csont ásványi anyag tartalmának csökkenése között, mely kapcsolat feltehetően a parathormon által közvetített. Eredményeim arra utalnak, hogy a D-vitamin hiány emellett a csont további, feltehetően strukturális változásával is összefüggésben áll. Ezt alátámasztani látszik, hogy a D-vitamin hiány a csonttörés – parathormon szinttől független – önálló prediktora volt. A relatív hypoparathyreosis és a radiuson mért csökkent csontsűrűség szintén önálló prediktorai voltak a csonttörésnek.

Vesetranszplantált betegek körében végzett vizsgálatom eredményei igazolják, hogy a csont és ásványi anyagcsere zavarai gyakoriak ebben a betegcsoportban, előfordulásuk gyakorisága és súlyossága szoros kapcsolatot mutat a graft funkcióval. A transzplantáció előtti művese kezelés időtartama szintén fontos meghatározója az anyagcserezavar súlyosságának. A hyperphosphatemia és hyperparathyreosis kontrollja a betegek jelentős részében nem volt optimális, melyhez sokban hozzájárul, hogy nem áll rendelkezésre megfelelő irányelv a csont és ásványi anyagcserezavar kezelésére ebben a betegcsoportban.

Summary

One of the most common complications of chronic kidney insufficiency is bone mineral disease that can lead to bone loss, bone fracture and contribute to the high cardiovascular morbidity and mortality in this population. Although the pathological pathways of the disease are not completely understood, changes in parathyroid hormone synthesis and the resistance of the bone to the parathyroid hormone are certainly main determinants of the altered bone metabolism in uremia.

In this study, I investigated the associations between parathyroid function, vitamin D insufficiency, bone mineral density and bone fracture in patients on maintenance hemodialysis. In addition, I examined the characteristics of mineral bone disease and its associations with clinical parameters in a large prevalent cohort of patients after kidney transplantation. I demonstrated that relative hypoparathyroidism in hemodialysis patients, likely corresponding to adynamic bone, was not associated with reduced bone mineral density. In relative hypoparathyroidism, parathyroid hormone was not associated with bone mineral density and biochemical markers of bone turnover. There was a negative correlation between biochemical markers of turnover and mineral density. I reported the relationship between vitamin D insufficiency and decreased mineral density of cortical bone, an association that is likely mediated by the parathyroid hormone. The results further suggest a possible effect of vitamin D on bone ultrastructure, as assessed by quantitative bone ultrasound. Supporting this theory, vitamin D insufficiency was an independent predictor of bone fracture and this was independent from parathyroid function. Further important predictors of bone fracture were relative hypoparathyroidism and decreased bone mineral density at the radius.

The study of renal transplant recipients showed that disturbances of mineral metabolism are common in this population and parameters of bone mineral metabolism are strongly correlated with the graft function. The duration of dialysis prior to transplantation is an important independent predictor of both hyperphosphatemia and hyperparathyroidism. Treatment of bone and mineral disorders is not optimal when compared to the NKF-KDOQI guidelines for non-transplanted patients with kidney disease. The lack of appropriate guidelines is probably the most important factor resulting in suboptimal management of mineral bone disease in this population.