



HET BOT IN GOEDE EN SLECHTE TIJDEN

M.M. Couttenye
Dienst Nefrologie-Hypertensie



Het bot in goede tijden:

verband tussen het botmetabolisme en de nieren in normale omstandigheden

- • De verschillende hoofdrolspelers
 - A. Calcium
 - B. Fosfor
 - C. Magnesium
 - D. Vitamine D
 - E. PTH
- De functie van de nieren
- Botmetabolisme

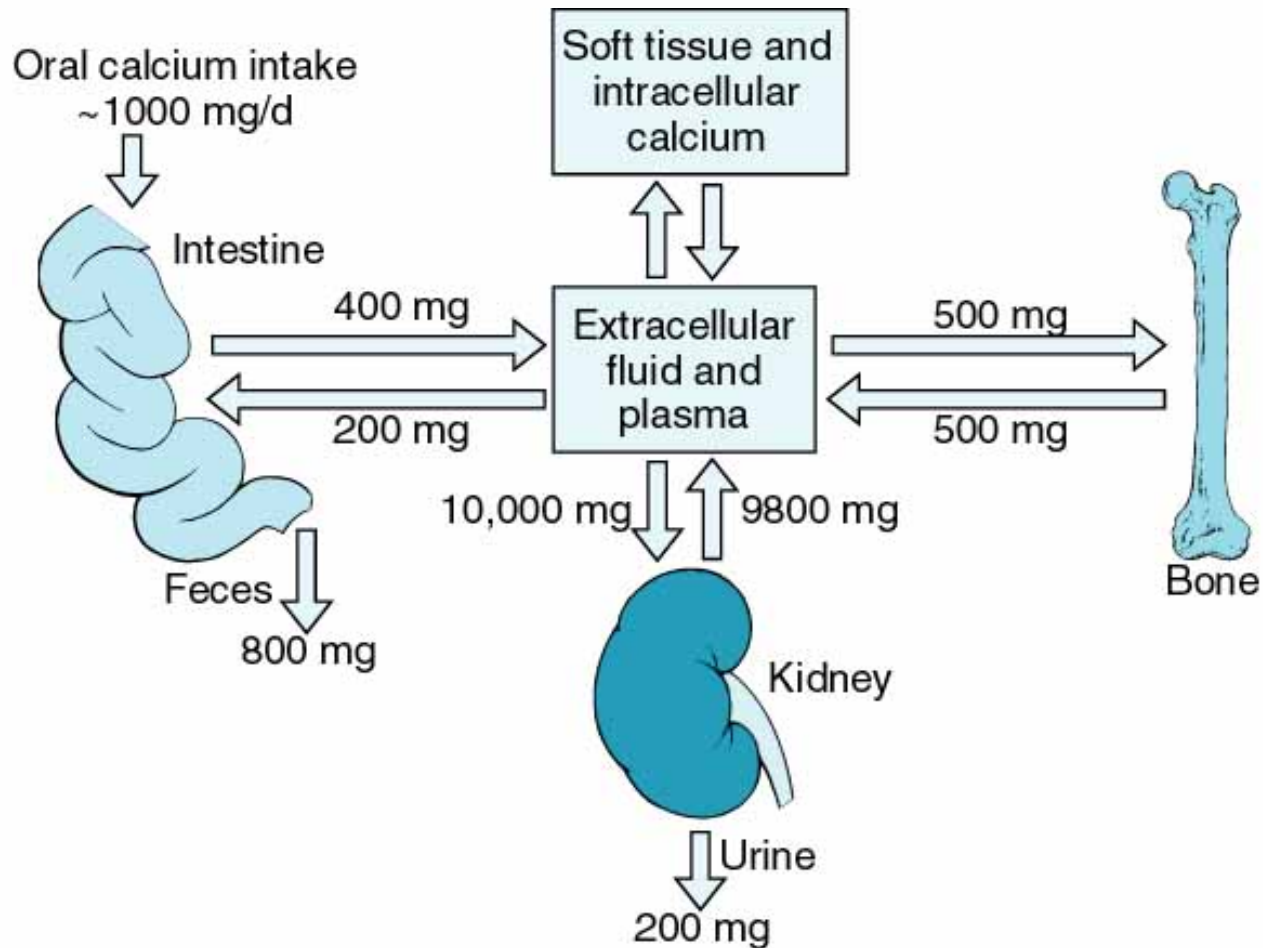


A. Calcium

- Meest prevalentente divalent cation in het lichaam
- 99% in het bot (hydroxyapatietkristallen)
- Overige 1%
 - intracellulair: “second messenger”
 - extracellulair (plasma)



A. Calcium: opname → excretie



James T. McCarthy & Rajiv Kumar

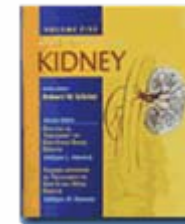
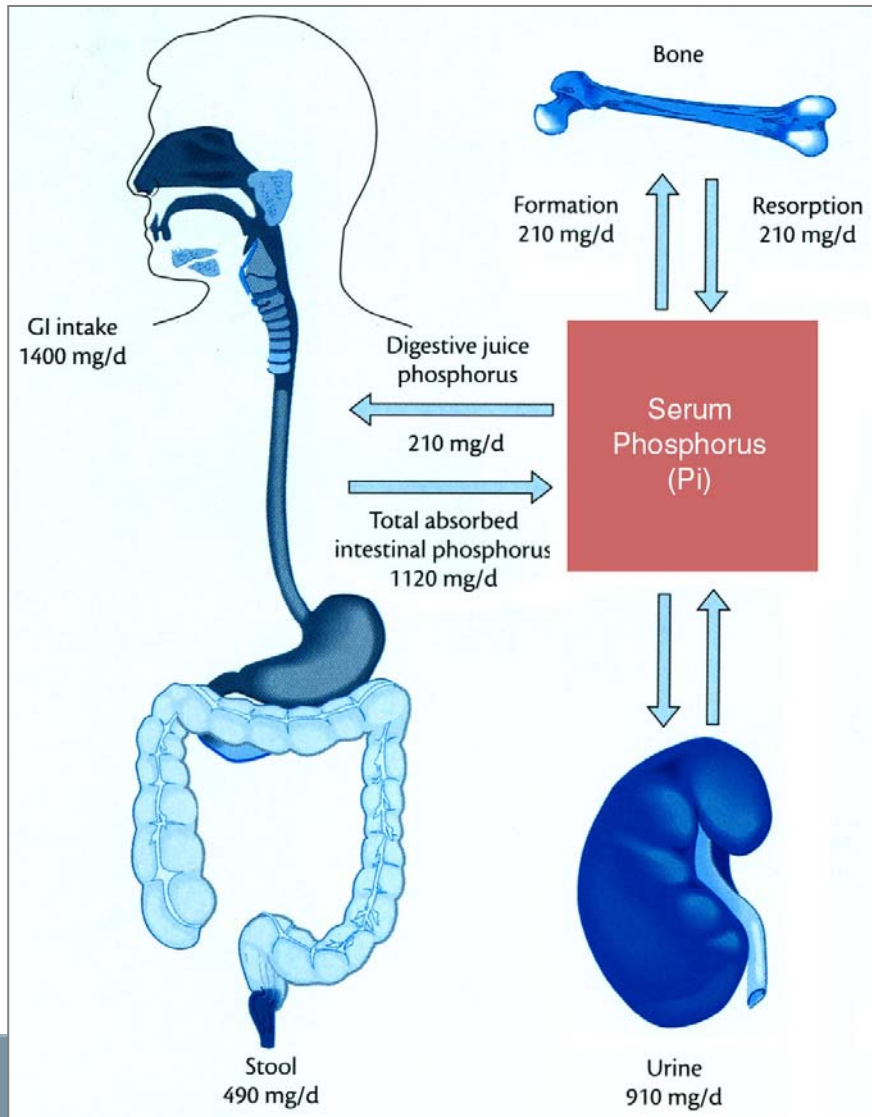


B. Fosfor

- Meest prevalent divalent anion in het lichaam
- 85% in het bot
- Overige 15%:
 - intracellulair: organische verbindingen fosfolipiden, ATP, ..
 - extracellulair: anorganische verbindingen, o.a. met Ca^{++} : $[\text{Ca}^{2+}] \times [\text{PO}_4^{2-}]$ product (dicht bij saturatiepunt)



B. Fosfor: opname → excretie



M. Levy & M. Popovtzer

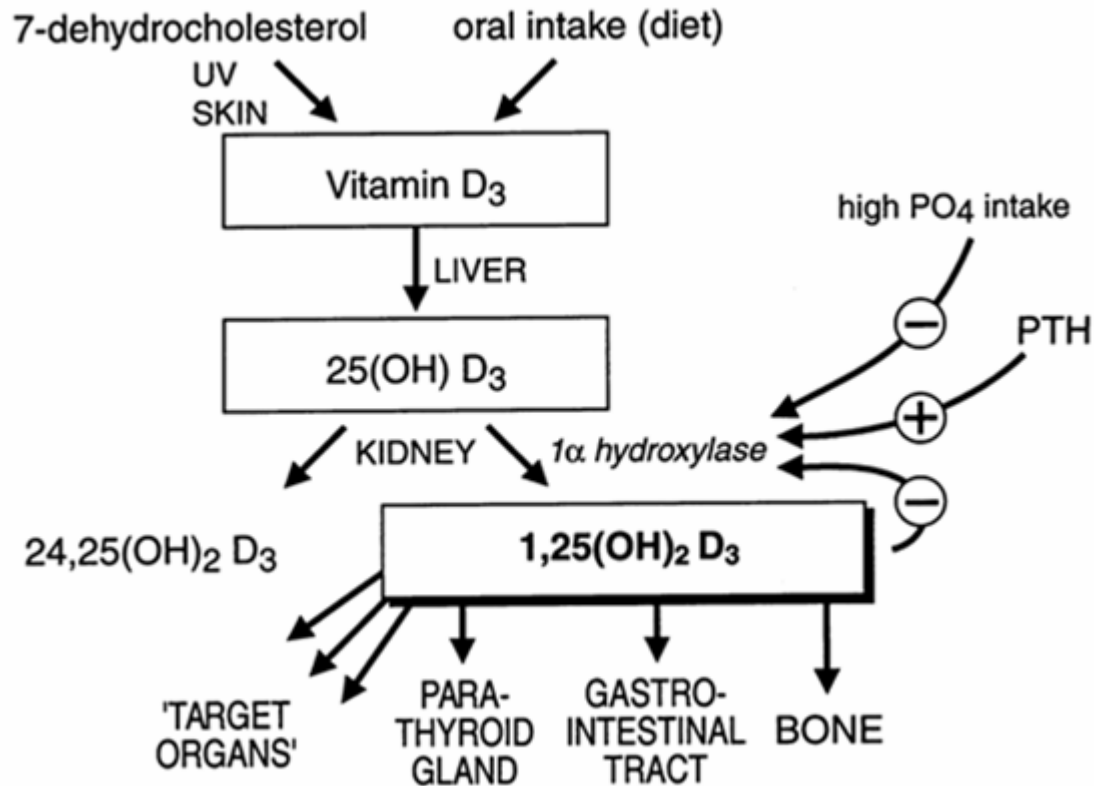


C. Magnesium

- 2^{de} meest prevalentente divalent cation in het lichaam
- 54% in het bot
- 45% intracellulair
- 1% extracellulair
- Klinisch belang
 - voornamelijk in combinatie met hypokaliëmie (diuretica) → beide corrigeren !
 - rol in chronisch vermoeidheidssyndroom wordt vermoed



D. Vitamine D (= steroidhormoon)





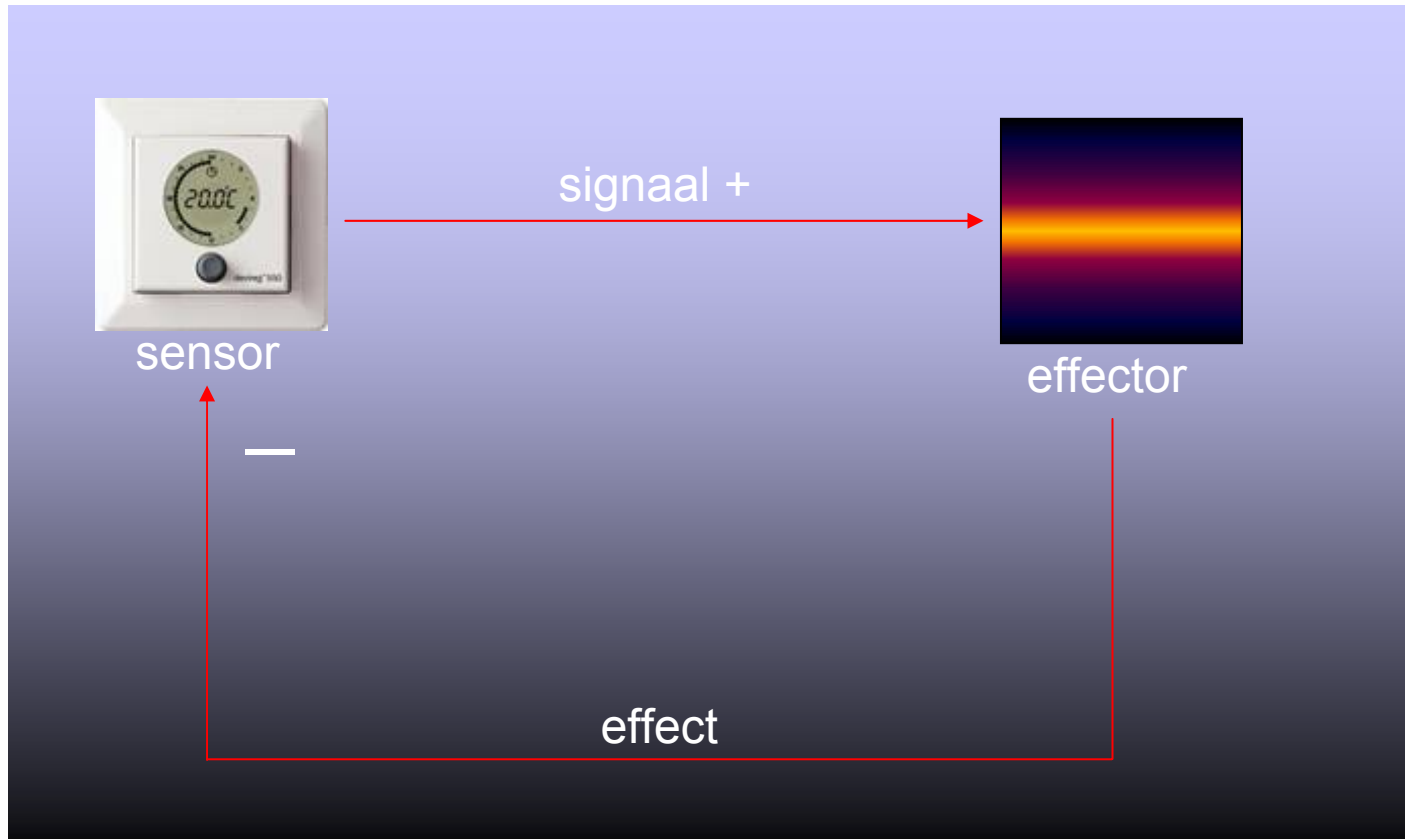
E. Parathormoon (PTH)

- Eiwit gesynthetiseerd door de bijnieren
- Effecten:
 - bot: resorptie \uparrow \rightarrow vrijstelling calcium en fosfor
 - nieren:
 - calciumreabsorptie \uparrow
 - fosfaatreabsorptie \downarrow
 - 1α -hydroxylase \uparrow \rightarrow actief vitamine D \uparrow
- Synthese/secretie: onder controle van calcemie, fosfatemie en vitamine D



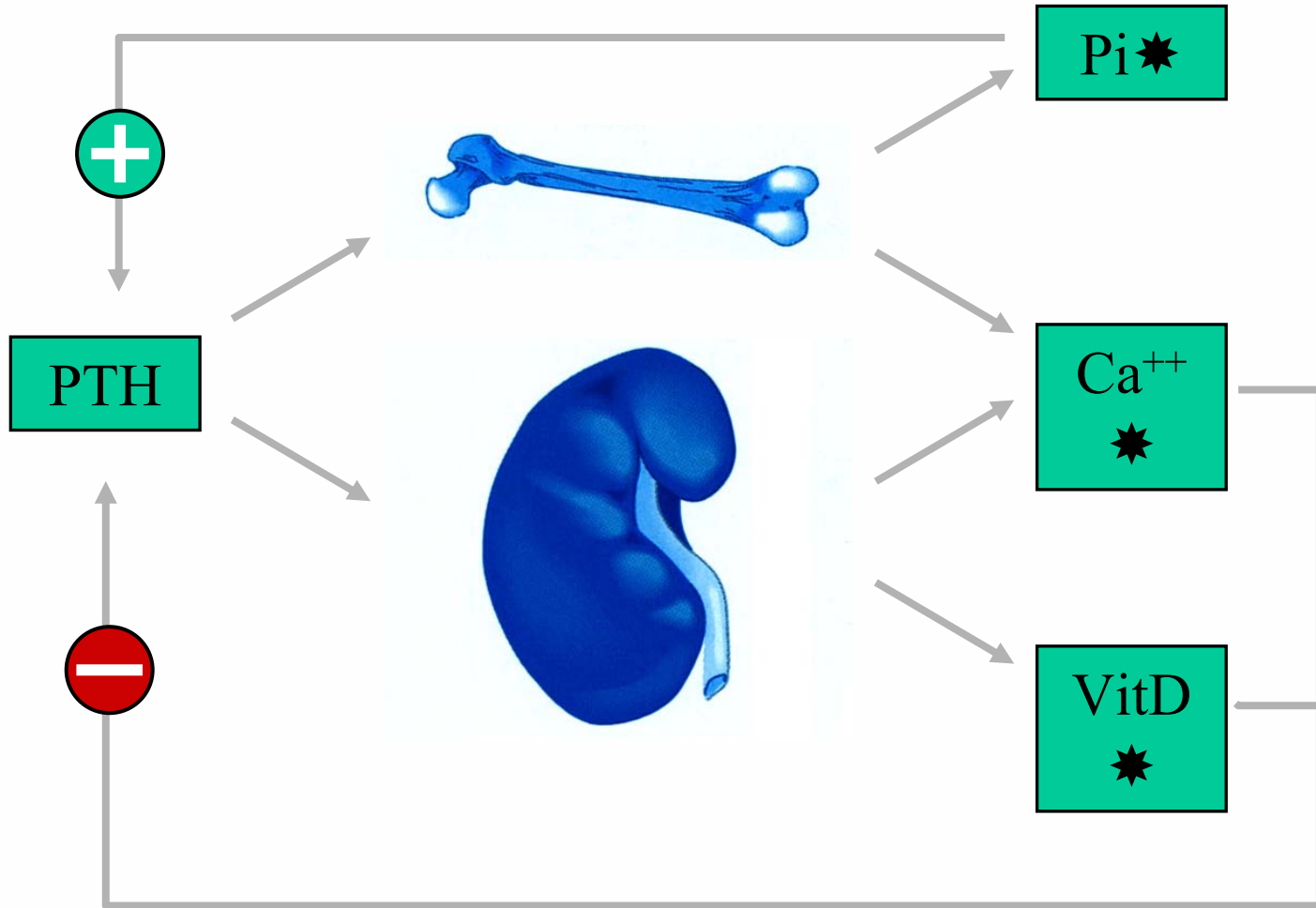
Homeostase

Belang van negatieve feedback loops





E. Parathormoon (PTH)





Het bot in goede tijden:

verband tussen het botmetabolisme en de nieren in normale omstandigheden

- De verschillende hoofdrolspelers
 - A. Calcium
 - B. Fosfor
 - C. Magnesium
 - D. Vitamine D
 - E. PTH

- • De functie van de nieren
- Botmetabolisme



De functie van de nieren

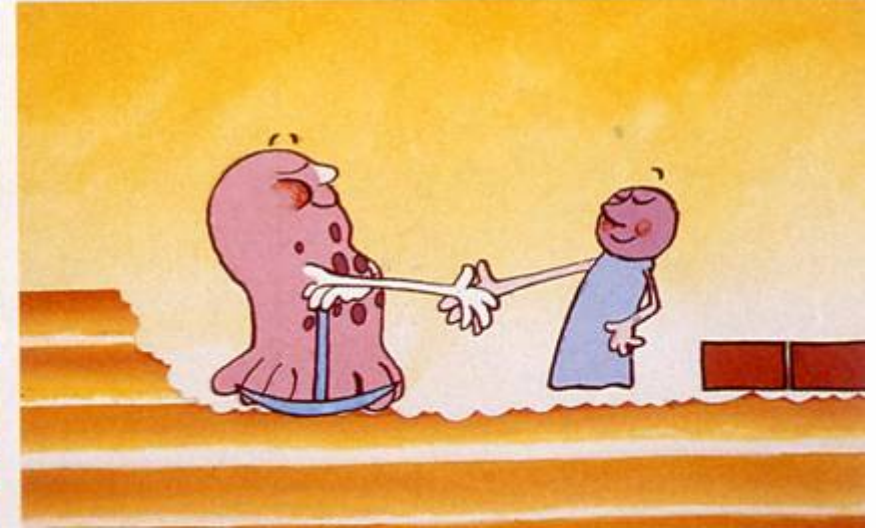
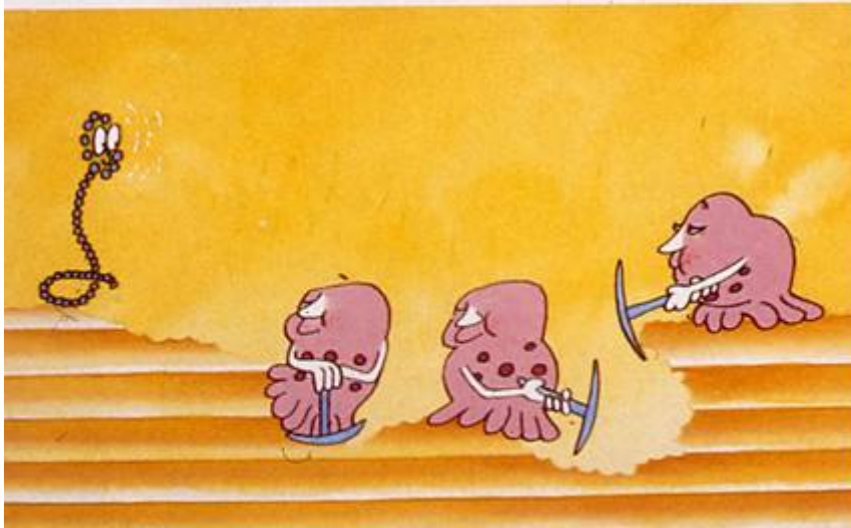
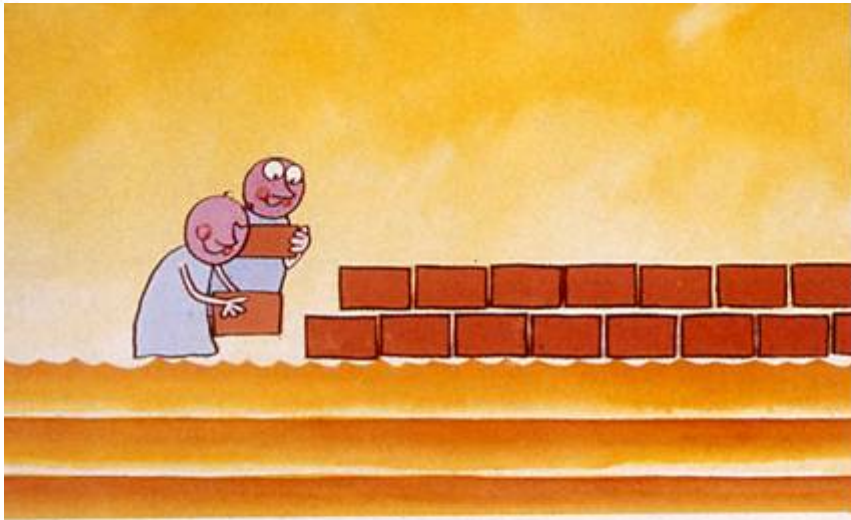
- Glomerulaire filtratie
 - calcium, fosfor, magnesium: niet-eiwitgebonden fractie
- Tubulaire reabsorptie
 - op verschillende niveau's in het nefron
 - verschillende mechanismen
 - paracellulair en passief (voornamelijk afhankelijk van natriumreabsorptie) ~ effect van diuretica
 - transcellulair en actief (hormonale controle) ~ rol van PTH



Het bot in goede tijden:

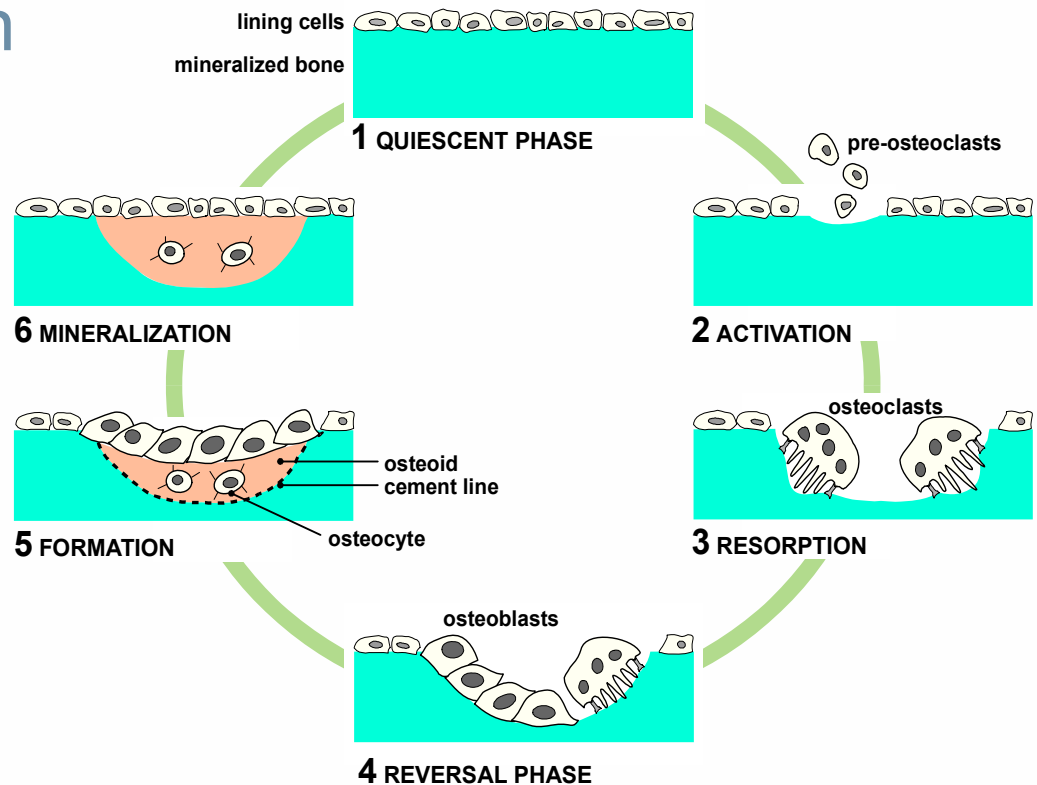
verband tussen het botmetabolisme en de nieren in normale omstandigheden

- De verschillende hoofdrolspelers
 - A. Calcium
 - B. Fosfor
 - C. Magnesium
 - D. Vitamine D
 - E. PTH
- De functie van de nieren
- • Botmetabolisme



Normale botfysiologie

- onder controle van Ca, P, PTH, VitD





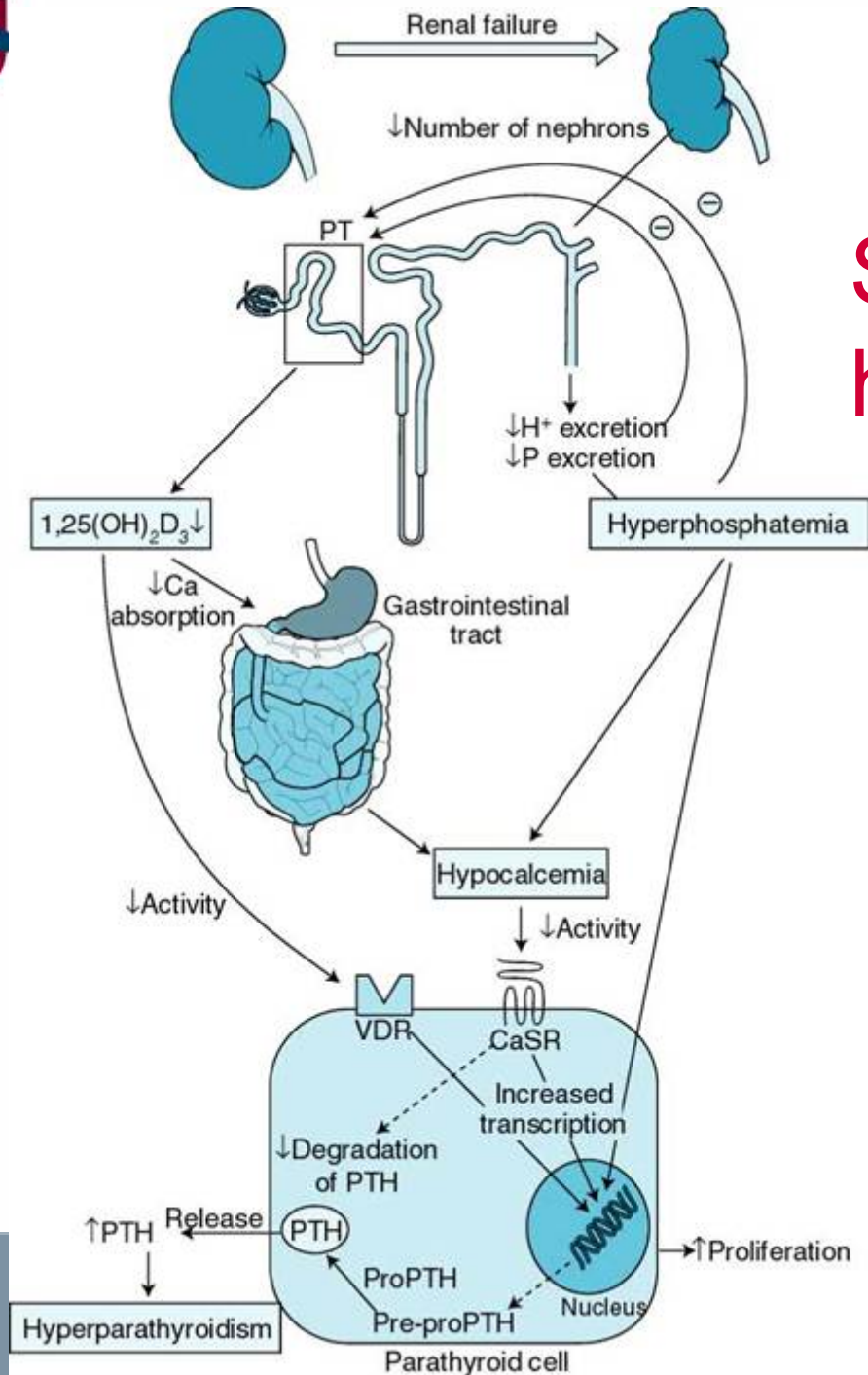
Het bot in slechte tijden:

botmetabolisme bij nierinsufficiëntie

- • Secundaire hyperparathyroïdie
- Tertiaire hyperparathyroïdie
- Renale osteodystrofie (ROD)



Secundaire hyperparathyroïdie



James T. McCarthy & Rajiv Kumar



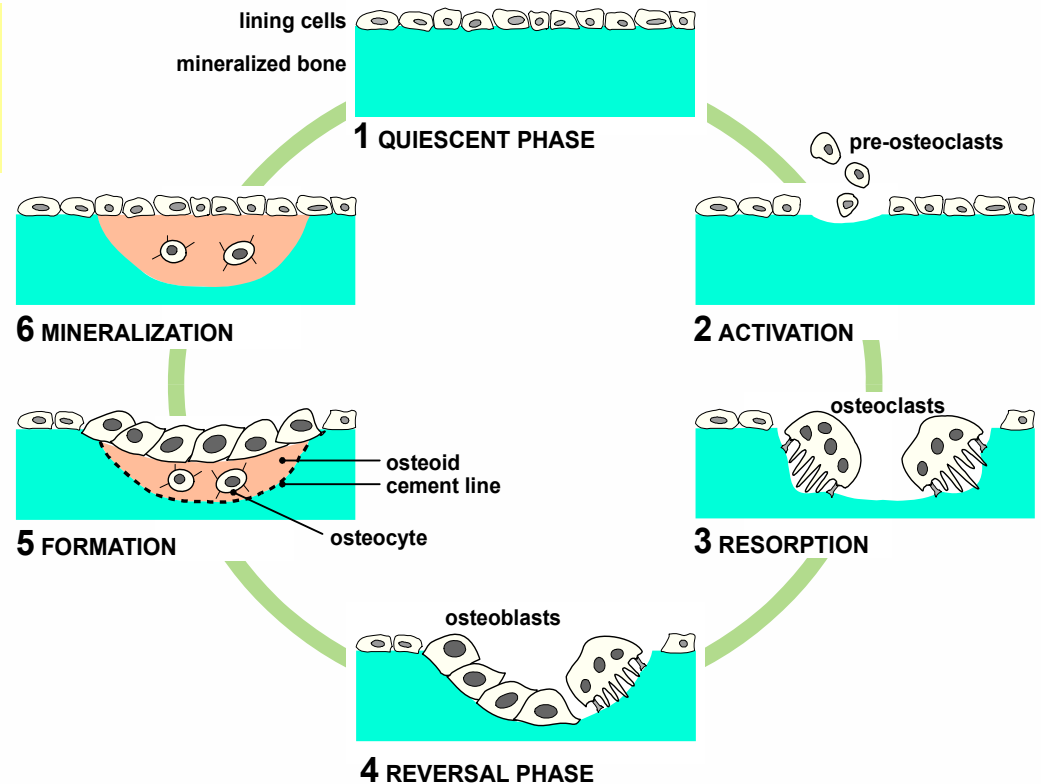
Tertiaire hyperparathyroïdie

- Autonoom functioneren bij schildklier(en)
 - vorming van adenoom
 - geen controle meer door Ca / (P) / Vit D
 - hypercalcemie en hyperfosfatemie; zeer hoog PTH



Normale botfysiologie

- onder controle van Ca, P, PTH, VitD





Bot in nierinsufficiëntie

Spectrum ! Niet alleen invloed van hyperparathyroïdie, ook accumulatie van toxines, deficiënties (Pi, VitD), systeemziekten (diabetes)

➤ Renale osteodystrofie (ROD)

→ $\Delta\Delta$: histomorfometrie



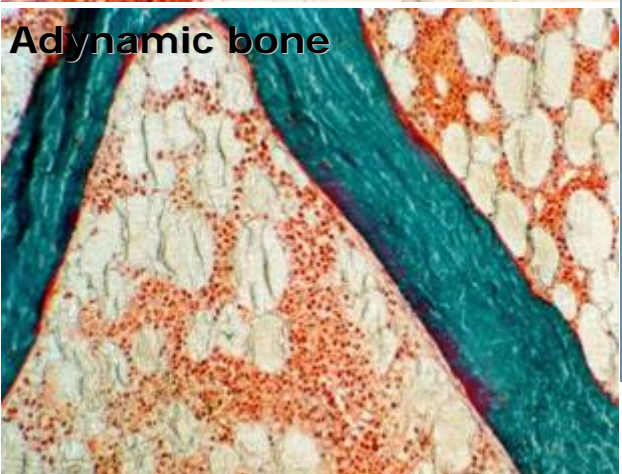
Bordier-Meunier needle set:

- A. pointed obturator
- B. stabilizing guide sleeve with sharp serrated edges
- C. trephine biopsy needle with flared handle
- D. blunt extractor

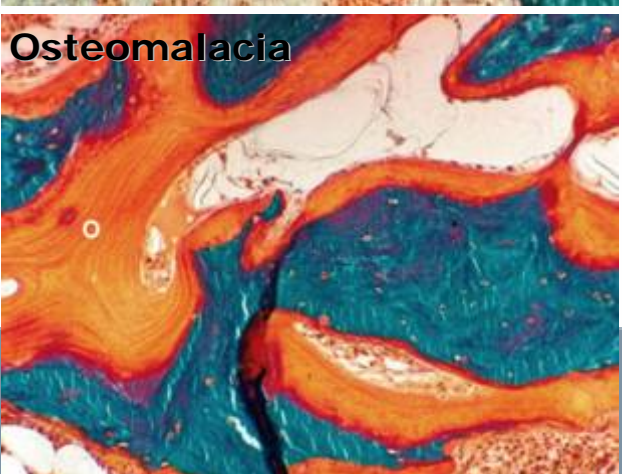
Normal histology



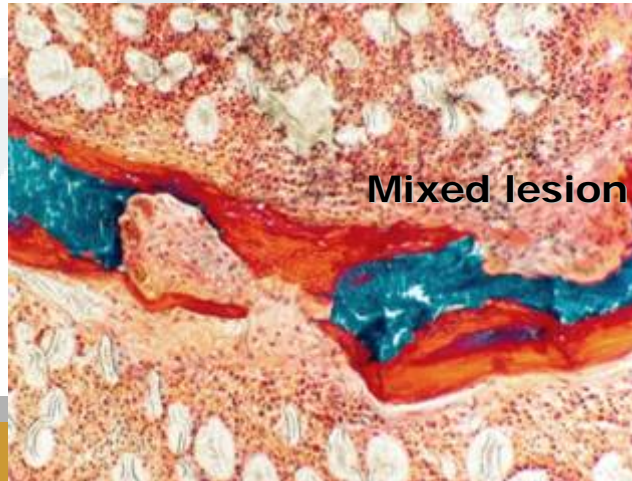
Adynamic bone



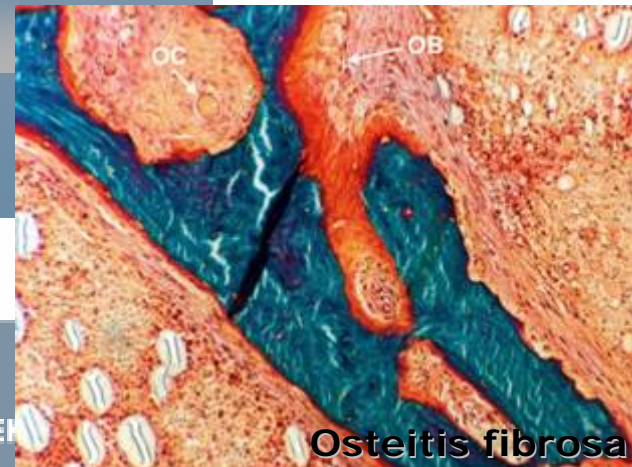
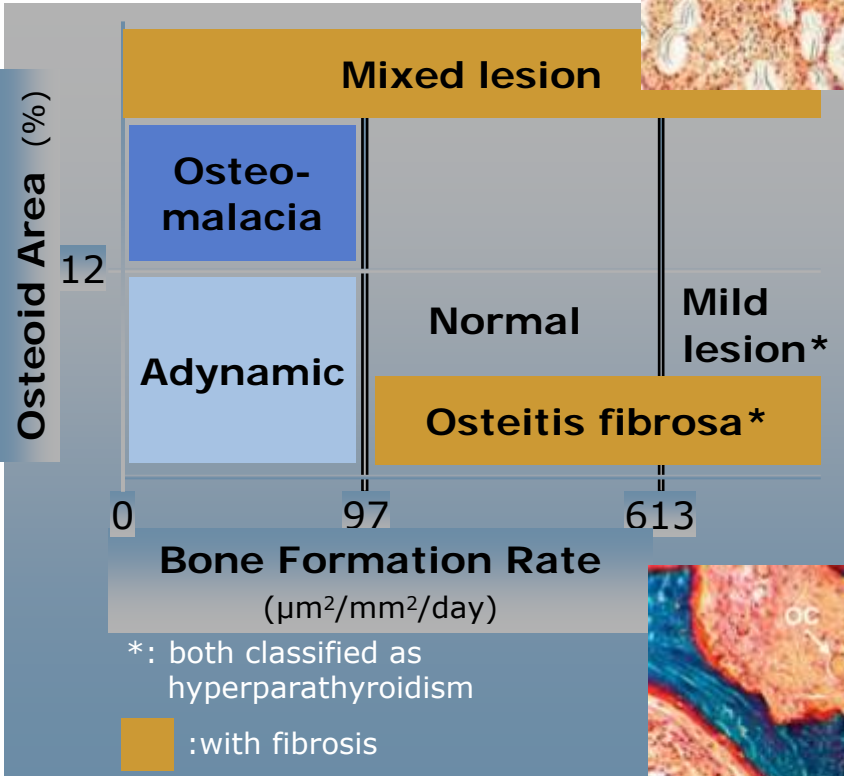
Osteomalacia



Histologische classificatie van renale osteodystrofie



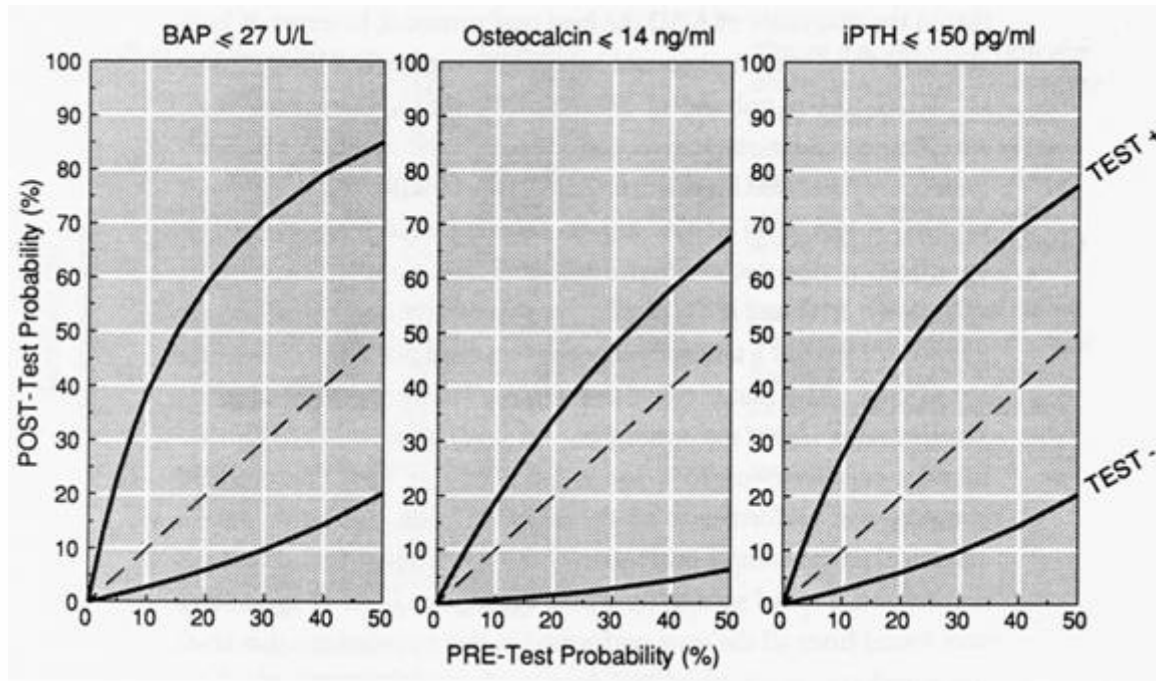
Mixed lesion



Osteitis fibrosa



Biomarkers of adynamic bone disease (ABD)

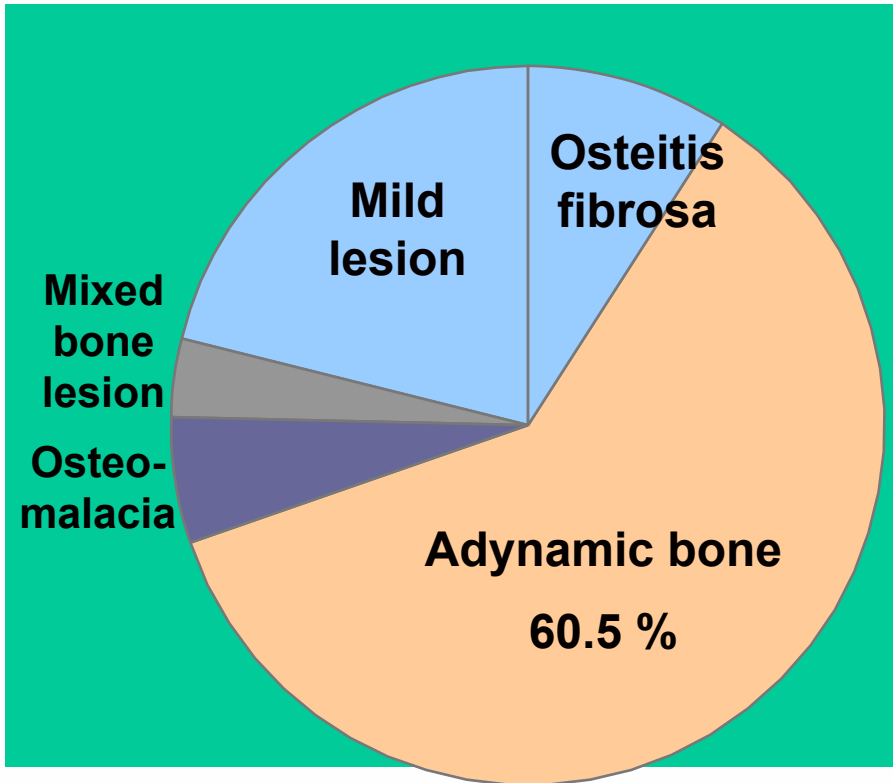


Predictive values of a low level of bone alkaline phosphatase (≤ 27 U/L), osteocalcin (≤ 14 μ g/ml), and iPTH (≤ 150 pg/ml) in the diagnosis of adynamic bone disease at different pre-test probabilities, i.e. different prevalences of the disease. The predictive values for both a positive and negative test results are given.

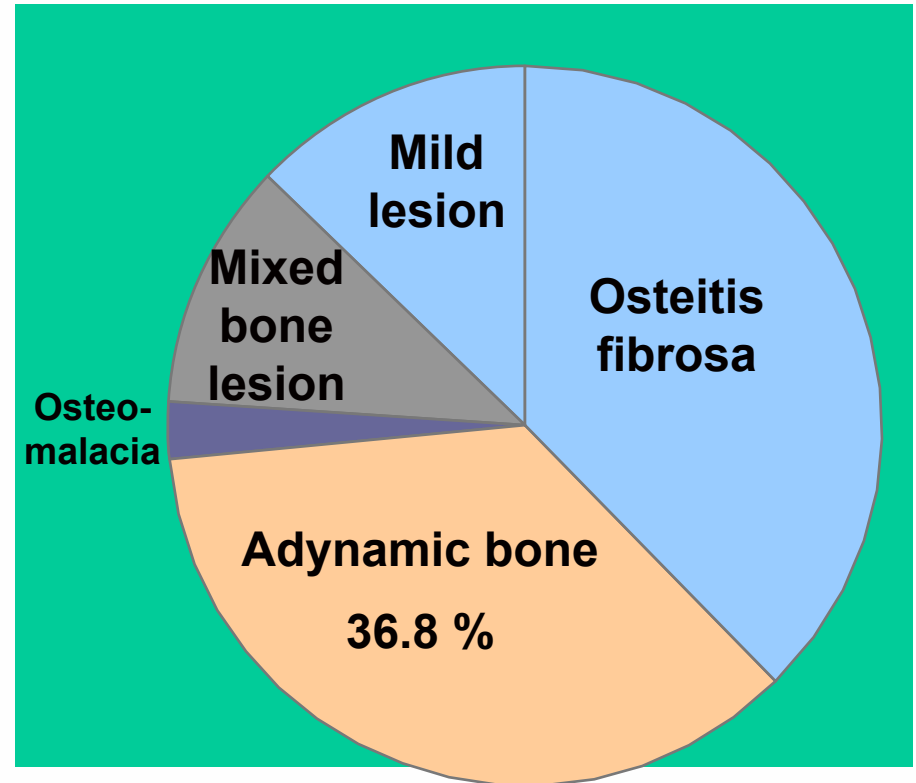


Distributie van types ROD

Peritoneale dialyse (N=142)



Hemodialyse (N=117)





Klinische symptomatologie

(secundaire tot tertiaire hPTH)

- Extra-osseuze symptomen (**Ca**↑, **Pi**↑, **PTH**↑)
 - uitgesproken jeuk
 - rode ogen
 - calcificaties
 - vasculair
 - weke weefsels o.m. periarticulaire kleppen
 - negatief inotroop effect
 - myopathie
 - anemie
- Symptomen t.h.v. het bot
 - enkel in gevorderde stadia:*
 - botpijn
 - spontane fracturen
 - botdeformaties

Hyperparathyroïdisme



Recente inzichten !

ROD → CKD–MBD

therapeutische consequenties



CKD–MBD

1. “Klassieke” renale osteodystrofie

- Controle Ca / P / PTH
- Botbiopsies
- Indicaties voor parathyroïdectomie



CKD–MBD

2. Cardiovasculaire problemen

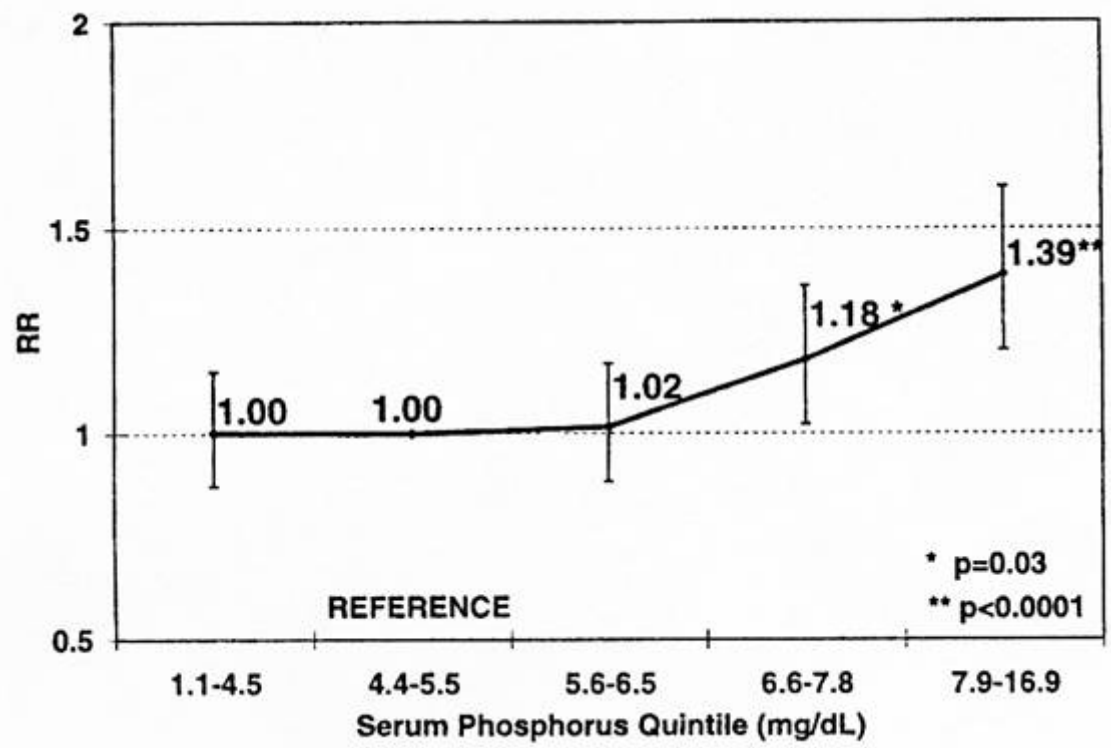


Cardiovasculaire problematiek CNI

- Leef tijdsgecorrigeerde mortaliteit van dialysepatiënten = 4 à 5 x algemene bevolking
- Cardiovasculaire aandoeningen veroorzaken
 - 50% van de mortaliteit
 - 30% van de hospitalisaties
- Hoger risico blijft zelfs na correctie voor hypertensie, diabetes, lipiden, roken
- Bijkomende risicofactoren:
 - hyperfosfatemie
 - Ca x P product
 - Ca-belasting



Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: *a national study*



Block GA et al: Am J Kidney Dis 31: 607-617, 1998



CKD–MBD

3. “Beyond” renale osteodystrofie
 - Botmassa
 - Fractuur-risico



Fracturen bij patiënten aan dialyse

- Observationele studies hebben aangetoond dat fracturen bij patiënten aan dialyse:
 - 5- tot 7-maal meer voorkomen dan in de algemene bevolking
 - eenzelfde patroon vertonen als dit in de algemene bevolking
 - een sterk verband vertonen met dezelfde risicofactoren: leeftijd, vrouw, malnutritie, vallen
 - slecht matig gerelateerd zijn aan calcium-fosforstoornissen en hyperparathyroïdie

Fracture risk among patients on dialysis

Table 3 | Associations between patient characteristics and RR of new hip fracture or new fracture of any type

Characteristic (n/N pts)	RR of hip fracture (95% CI)	RR of any fracture (95% CI)
Prior hip fracture (258/12,552)	4.52*** (2.57, 7.97)	3.17*** (2.13, 4.70)
Age, per 10 years older (N=12,782)	1.91*** (1.63, 2.25)	1.33*** (1.23, 1.45)
Female, versus male (5342/12,782)	1.41* (1.04, 1.89)	1.59*** (1.32, 1.92)
Male, 18-54 (2197/12,782)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
Male, 55-64 (1622/12,782)	2.15* (1.01, 4.57)	1.25 (0.84, 1.85)
Male, 65-74 (1956/12,782)	2.38* (1.07, 5.26)	1.65* (1.10, 2.48)
Male, ≥75 (1664/12,782)	5.05*** (2.36, 10.82)	1.86** (1.24, 2.77)
Female, 18-54 (1420/12,782)	0.85 (0.30, 2.35)	1.07 (0.67, 1.69)
Female, 55-64 (1133/12,782)	1.85 (0.75, 4.59)	2.36*** (1.56, 3.54)
Female, 65-74 (1488/12,782)	4.67*** (2.22, 9.83)	2.58*** (1.79, 3.63)
Female, ≥75 (1301/12,782)	7.79*** (3.69, 16.43)	3.43*** (2.33, 5.06)
Prior transplant, yes versus no (693/12,782)	2.35* (1.03, 5.36)	1.76** (1.16, 2.66)
Prior parathyroidectomy, yes versus no (654/12,528)	1.19 (0.58, 2.43)	1.24 (0.86, 1.78)
Needs assistance to walk, yes versus no (3083/12,342)	1.39 (0.97, 1.99)	1.18 (0.95, 1.46)
Phosphorus, per 1 mg/dl lower	0.99 (0.89, 1.10)	1.04 (0.98, 1.11)
< 3.5 (1174/11,743)	1.62 (0.94, 2.81)	1.29 (0.93, 1.77)
3.50-4.49 (2228/11,743)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
4.50-5.49 (2828/11,743)	1.26 (0.78, 2.04)	0.98 (0.76, 1.29)
≥5.50 (5513/11,743)	1.29 (0.81, 2.06)	0.98 (0.77, 1.31)
Calcium, per 1 mg/dl higher	1.00 (0.82, 1.22)	1.10 (0.97, 1.25)
< 8.4 (1135/10,503)	0.93 (0.46, 1.87)	0.86 (0.58, 1.34)
8.4-9.5 (4427/10,503)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
9.6-10.1 (2845/10,503)	0.91 (0.60, 1.36)	0.96 (0.74, 1.23)
≥10.2 (2096/10,503)	1.08 (0.69, 1.68)	1.20 (0.92, 1.59)
Albumin, per 1 g/dl lower	1.85*** (1.41, 2.44)	1.45*** (1.25, 1.72)
≤3.30 (2582/11,043)	3.59*** (1.77, 7.25)	1.91*** (1.39, 2.66)
3.31-3.60 (2601/11,043)	2.81** (1.39, 5.69)	1.59** (1.16, 2.21)
3.61-3.80 (1636/11,043)	3.06** (1.44, 6.54)	1.55* (1.08, 2.24)
3.81-4.00 (2042/11,043)	2.51* (1.19, 5.27)	1.29 (0.90, 1.85)
>4.00 (2182/11,043)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
PTH, per 200 pg/ml higher	0.95 (0.79, 1.14)	1.09* (1.01, 1.17)
< 150 (3523/8162)	1.27 (0.78, 2.06)	1.05 (0.80, 1.38)
150-300 (2267/8162)	1.00 (Ref.)	1.00 (Ref.)
301-600 (1524/8162)	1.19 (0.63, 2.26)	1.24 (0.88, 1.76)
601-750 (295/8162)	0.33 (0.05, 2.37)	0.86 (0.41, 1.77)
751-900 (185/8162)	0.62 (0.08, 4.87)	1.03 (0.35, 3.08)
>900 (368/8162)	1.14 (0.34, 3.80)	1.72* (1.02, 2.90)



Risk for falls and fractures

Table 4 | RR of new fracture events, by patient baseline medication prescription

Medication	Patients, N (%)	Univariate ^a model		Multivariate ^b model	
		RR hip fracture	RR any fracture	RR hip fracture	RR any fracture
Adrenal cortical steroid	871 (6.9)	1.77*	1.65**	1.39	1.40*
Anticonvulsants, miscellaneous	490 (3.9)	1.37	1.54*	1.12	1.39
AD, any type	1,350 (10.7)	1.71*	1.43**	1.45	1.28
SSRI antidepressants	869 (6.9)	1.85*	1.48*	1.63*	1.31
Tricyclic antidepressants	334 (2.7)	1.54	0.95	1.20	0.85
Miscellaneous ADs	218 (1.7)	1.27	1.67	1.08	1.53
Benzodiazepines	2,171 (17.2)	1.28	1.41**	1.19	1.31*
Beta-blocking agents	3,793 (30.1)	0.92	0.94	0.85	0.90
Estrogen hormones – <i>females only</i>	171 (3.2)	1.84	1.64	1.72	1.47
Multivitamin preparations	6,024 (47.8)	1.04	1.25*	1.03	1.22*
Narcotic combinations	706 (5.6)	2.01**	1.94**	1.74*	1.72**
Narcotic pain medications	372 (3.0)	1.90*	1.98**	1.55	1.67*
(Anti-) Parkinson disease agents	134 (1.1)	0.90	0.75	1.03	0.89
Phenothiazine antipsychotics	151 (1.2)	1.13	1.79	1.15	1.81
Sedatives	303 (2.4)	1.53	1.40	1.32	1.25
Sedatives, miscellaneous	897 (7.1)	1.47	1.31	1.35	1.21
Statins	2,616 (20.8)	1.15	0.92	1.17	0.95

Jadoul M et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006; 70: 1358-66



Take home messages

- CKD-MBD leidt tot
 - verhoogde kans op fracturen
 - verhoogde mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit
- RCTs zijn dringend nodig om een ‘evidence-based’ therapie te ondersteunen bij CKD-MBD, en dit met klinisch relevante eindpunten zoals:
 - reductie aantal parathyroïdectomies
 - reductie aantal fracturen
 - reductie cardiovasculaire morbiditeit