

## Koštana gustoća u adolescenata s kroničnom bubrežnom bolesti: studija praćenja

Selma Cvijetić Avdagić<sup>1,2</sup>, Jasna Slaviček<sup>3</sup>, Iva Karačić<sup>3</sup>, Zvonimir Puretić<sup>3</sup>, Petar Kes<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

<sup>2</sup> Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

<sup>3</sup> Zavod za dijalizu, KBC Rebro, Zagreb

Autor za dopisivanje: Selma Cvijetić Avdagić

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Ksaverska cesta 2, 10001 Zagreb

Tel: 01 2348-355, Fax: 01 2348-342, E-mail: cvijetic@imi.hr

Izvorni znanstveni rad

UDK 612.751:616.61-053.6

Prispjelo: kolovoz 2010.

Cilj istraživanja jest odrediti promjenu koštane gustoće u bolesnika adolescentne dobi s kroničnim zatajenjem bubrega i odrediti utjecaj visine i težine, odnosno veličine skeleta na koštanu gustoću. U ispitivanju je sudjelovalo 30 bolesnika, prosječne dobi 13,5±3,5 godina. Svim ispitanicima denzitometrijski je određena mineralna gustoća kosti na kralježnici i cijelom skeletu metodom dvoenergetske apsorpcijometrije X zraka (DXA). Laboratorijski su određeni kalcij, fosfor i PTH u serumu i izračunat je klirens kreatinina. Prosječno vrijeme između početnoga i kontrolnoga mjerenja bilo je 15,7 mjeseci. Utvrđen je značajan porast visine i težine u ispitanika, ali su u oba mjerenja antropometrijske varijable bile ispod referentnoga prosjeka (Z vrijednost za visinu i težinu < -1). Mineralna gustoća skeleta na kralježnici i cijelom skeletu je također značajno porasla između dva mjerenja, ali nakon korekcije prema visini i težini, taj porast više nije bio značajan. Zato je kod djece s kroničnim zatajenjem bubrega potrebno izvršiti korekciju koštane gustoće u odnosu na njihovu visinu i težinu, obzirom da je brzina njihovoga rasta usporena.

**Ključne riječi:** Gustoća kosti; Zatajenje bubrega, kronično; Dijaliza; Adolescent; Studije praćenja

### UVOD

U bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega često se javlja i metabolička bolest kostiju, tj. renalna osteodistrofija. Najčešći uzrok te komplikacije je sekundarni hiperparatireoidizam, koji nastaje zbog niske razine kalcija i visoke razine fosfora u krvi bolesnika, što konačno rezultira ubrzanom koštanom razgradnjom. Većina dosadašnjih istraživanja pokazala je smanjenu koštanu gustoću u djece i adolescenata s kroničnim zatajenjem bubrega (1-5). Međutim, neki autori nisu više našli značajno smanjenje koštane gustoće nakon korekcije prema tjelesnoj masi i visini (6-8). Budući da djeca s kroničnim zatajenjem bubrega imaju obično usporen rast (9), važno je uzeti u obzir njihovu visinu i težinu kada se analizira koštana gustoća.

Iako je značajan broj istraživanja analizirao koštanu gustoću u djece s kroničnom bubrežnom bolesti, nema toliko studija praćenja koje se bave ovim problemom. Ovo je istraživanje oblikovano kao studija praćenja koštane mase djece u adolescentnoj dobi koji imaju kronično zatajenje bubrega. Osim utvrđivanja promjene koštane mase, cilj je istraživanja bio i odrediti utjecaj antropometrijskih parametara na moguću promjenu koštane mase u bolesnika te dobi.

### ISPITANICI I METODE

Ispitanici su bili mladi bolesnici liječeni u Zavodu za dijalizu KBC Rebro. Izbor ispitanika i uključivanje u studiju se odvijao za vrijeme redovitih pregleda bolesnika u Zavodu. Prosječno vremensko razdoblje između prvoga i kontrolnoga pregleda bilo je 15,7±4,8 mjeseci. Na oba pregleda, ispitanicima su učinjena antropometrijska mjerenja, laboratorijske pretrage i denzitometrija skeleta. Sudjelovalo je 30 ispitanika: 16 bolesnika na peritonealnoj dijalizi (7 djevojčica i 9 dječaka) i 14 bolesnika s blagim do umjerenim oblikom kronične bubrežne insuficijencije (10 djevojčica i 4 dječaka), prema KDOQI CKD klasifikaciji (4). Prosječno je trajanje peritonealne dijalize bilo 19,6 mjeseci (raspon 10 mjeseci – 3,4 godine). Sva djeca na dijalizi primala su kalcij u dozi primjerenoj za njihovu dob, a prema NKF KDOQI priručniku (10) i kalcitriol u dozi od 0,25 do 0,50 µg na dan. Stupanj je spolne zrelosti stupnjevan prema Tanner klasifikaciji.

Istraživanje je odobreno od Etičkoga odbora KBC Rebro.

### *Antropometrija*

Tjelesna visina je izmjerena na portabilnom stadiometru, a težina na elektronskoj vazi. Z vrijednost za visinu i težinu izračunata je prema formuli: (Izmjerena vrijednost – Prosječna vrijednost u referentnoj populaciji) / Standardna devijacija u referentnoj populaciji. Referentne su vrijednosti preuzete iz National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (CDC Growth Charts 2008). Količina masnoga i nemasnoga (mišićnoga) tkiva automatski je izračunata u programu densitometra za mjerenje koštane gustoće cijeloga skeleta.

### *Laboratorijske analize*

Kalcij, fosfor, kreatinin i alkalna fosfataza u serumu i kreatinin u 24-satnom urinu određeni su s Olympus AU 2700 uređajem za analizu. Intaktni paratireoidni hormon (PTH) određen je metodom RIA (two-site immuno-radiometric assay) i određena je cijela PTH molekula (1-84 PTH). Klirens kreatinina izračunat je prema Schwartzovoj formuli (15):  $CrCl (ml/min/m^2) = [visina (cm) \times k] / serum \text{ kreatinin}$  ( $k = 0.55$  za djecu od 1 do 13 godina;  $k = 0.55$  za adolescente ženske od 13 do 18 godina;  $k = 0.7$  za adolescente muške od 13 do 18 godina).

### *Denzitometrija kostiju*

Mineralna gustoća skeleta (bone mineral density, BMD;  $g/cm^2$ ) na lumbalnoj kralježnici i cijelom skeletu izmjerena je metodom dvoenergetske apsorpciometrije X zraka, uređajem Lunar – Prodigy (GE Healthcare, Madison, WI). Preciznost mjerenja utvrđena je mjerenjem uređaj-specifičnoga fantoma kralježnice, a koeficijent varijacije iznosio je 0,30.

### *Statistika*

Rezultati su obrađeni pomoću kompjutorskoga programa Statistica, version 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK) i prikazani su kao srednje vrijednosti  $\pm$  standardna devijacija. Razlike između početnih i kontrolnih vrijednosti testirane su t-testom. Razlike u koštanoj gustoći između dva mjerenja uz kontrolu prema visini i težini određene su analizom kovarijance. Povezanost prediktorskih varijabli s mineralnom gustoćom skeleta analizirana je pomoću multiple regresije. Varijable su testirane Kolmogorov-Smirnov testom. One varijable koje nisu bile distribuirane normalno su preračunate u nove varijable pomoću logaritamske funkcije. U svim testovima, p vrijednost manja od 0,05 uzeta je kao statistički značajna.

## **REZULTATI**

Prosječna dob ispitanika kod početnoga mjerenja bila je  $13,5 \pm 3,5$  godina (Tablica 1). Z vrijednosti za visinu i težinu u oba mjerenja bile su ispod jedne standardne devijacije. Sred-

nja vrijednost Tanner stupnja kod početnoga mjerenja iznosila je  $3,7 \pm 1,5$  u bolesnika s blagim do umjerenim oblikom bolesti i  $3,6 \pm 1,5$  u bolesnika na dijalizi.

Početne i kontrolne vrijednosti serumskoga kalcija i fosfora bile su u granicama normale. PTH bio je povišen u 8 bolesnika (50%) na dijalizi kod početnoga mjerenja i u 7 bolesnika (44%) na kontrolnom mjerenju.

Između dva mjerenja značajno se povećala visina, težina, količina masnoga, nemasnoga mekog tkiva ( $p < 0.0001$ ) i indeks tjelesne mase ispitanika ( $p < 0.01$ ), dok su pripadajuće Z vrijednosti porasle, ali statistički neznačajno.

Također je između dva mjerenja značajno porasla mineralna gustoća kosti na kralježnici ( $p < 0.0001$ ) i cijelom skeletu ( $p < 0.05$ ), dok je porast pripadajućih Z vrijednosti bio statistički značajan samo na kralježnici ( $p < 0.0001$ ). Analizom kovarijance, uz kontrolu prema visini i težini, nije nađena značajna razlika u koštanoj gustoći bolesnika između dva mjerenja.

Značajni negativni prediktori koštane gustoće kralježnice i cijeloga skeleta u početnom mjerenju su bili dob, visina i težina (Tablica 2). U kontrolnom su mjerenju dob, visina i težina bili značajno povezani s koštanom gustoćom na obje regije, a količina masnoga tkiva i s BMD-om cijeloga skeleta. Paratireoidni hormon i klirens kreatinina nisu bili značajno povezani s mineralnom gustoćom skeleta.

## **DISKUSIJA**

Rezultati istraživanja pokazali su značajan porast koštane gustoće u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem adolescentne dobi, u prosječnom razdoblju od 15,7 mjeseci između početnoga i kontrolnoga mjerenja. Također je nađen značajan porast visine i težine u ispitivanom razdoblju. Međutim, nakon korekcije vrijednosti koštane gustoće prema visini i težini, porast koštane gustoće više nije bio statistički značajan.

Djeca i adolescenti s kroničnim zatajenjem bubrega obično značajno zaostaju u rastu. Uzroci su slab apetit i nedovoljan unos hrane, kronična anemija, učestale infekcije, poremećaj rasta dugih kostiju zbog renalne osteodistrofije. I u naših ispitanika su Z vrijednosti za tjelesnu visinu i težinu bile ispod jedne standardne devijacije i u početnom i kontrolnom mjerenju. Također je indeks tjelesne mase u oba mjerenja bio ispod, odnosno na samoj donjoj granici normalnih vrijednosti. Iako je u razdoblju između dva mjerenja došlo do značajnoga porasta tjelesne visine i težine, pripadajuće Z vrijednosti nisu se značajno promijenile, tako da su ispitanici na kontrolnom mjerenju ostali ispod referentnoga prosjeka prema svojim antropometrijskim obilježjima.

Prosječna mineralna gustoća lumbalne kralježnice kod početnog mjerenja bila je ispod jedne standardne devijacije od referentnih vrijednosti za dob. Kod djece i adolescenata s

TABLICA 1.

Dob, antropometrija i mineralna gustoća kosti kod početnog i kontrolnog mjerenja

TABLE 1.

Age, anthropometry and bone mineral density on baseline and follow-up measurement

	Početno mjerenje (Baseline)	Kontrolno mjerenje (Follow-up)
Dob (god.) / Age (years)	13,5±3.5	15,0±3.7
Visina (cm) / Height (cm)	147,2±19,9 <sup>1</sup>	151,2±19,8
Z vrijednost visine/ Height Z score	-1,04±0.71	-1.13±0.94
Težina (kg) / Weight (kg)	38,9±13,3 <sup>1</sup>	43,4±14,8
Z vrijednost težine/ Weight Z score	-1.36±0.89	-1.35±1.10
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) / Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	17,3±2,4 <sup>2</sup>	18,4±3,1
Indeks tjelesne mase Z vrijednost / Body mass index Z score	-0.48±0.51	-0.56±0.52
Masno tkivo (kg) (%) / Fat tissue (kg) (%)	7,6±5,7 <sup>1</sup> (19,0%)	10,5±7,3 (22,5%)
Nemasno tkivo (kg) / Lean tissue (kg)	29,1±10,3 <sup>1</sup>	32,1±11,3
BMD kralježnice (g/cm <sup>2</sup> ) / Spine BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0,869±0,170 <sup>1</sup>	0,943±0,173
Z vrijednost BMD kralježnice / Spine BMD Z score	-1.09±1.41 <sup>1</sup>	0.94±0.95
BMD cijelog skeleta (g/cm <sup>2</sup> ) / Total Body BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.939±0.107 <sup>3</sup>	0.979±0.100
Z vrijednost BMD cijelog skeleta / Total body BMD Z score	-0.75±0.80	-0.73±1.11

BMD = mineralna gustoća skeleta (Bone mineral density)

<sup>1</sup>p<0,0001; <sup>2</sup>p<0.01; <sup>3</sup>p<0.001; t test: početno i kontrolno mjerenje ( t-test: base-  
line and follow-up)

TABLICA 2.

Povezanost mineralne gustoće kralježnice i cijeloga skeleta s antropometrijskim i laboratorijskim parametrima u početnom i kontrolnom mjerenju

TABLE 2.

Association between spine and total body BMD and anthropometry and laboratory parameters in baseline and follow-up measurements

Parametar / Parameter	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	
	Beta	
	Kralježnica / Spine	Cijeli skelet / Total body
<i>Početno mjerenje / Baseline</i>		
Dob / Age	-0,62 <sup>1</sup>	-0.66 <sup>1</sup>
Visina / Height	0,53 <sup>2</sup>	0,42 <sup>2</sup>
Težina / Weight	0,35 <sup>2</sup>	0,40 <sup>2</sup>
Masno tkivo / Fat tissue	0,29	0,39 <sup>2</sup>
Kalcij u serumu / Serum calcium	-0,15	-0,23
iPTH / iPTH	-0,23	-0,29
<i>Kontrolno mjerenje / Follow-up</i>		
Dob / Age	-0,74 <sup>3</sup>	-0.60 <sup>1</sup>
Visina / Height	0,48 <sup>2</sup>	0,42 <sup>2</sup>
Težina / Weight	0,47 <sup>2</sup>	0,33 <sup>2</sup>
Masno tkivo / Fat tissue	0,28	0,19
Kalcij u serumu / Serum calcium	-0.11	-0,08
iPTH / iPTH	-0.13	-0.20

BMD = mineralna gustoća skeleta (Bone mineral density)

<sup>1</sup>p<0,01; <sup>2</sup>p<0.05; <sup>3</sup>p<0.001

kroničnim zatajenjem bubrega očekuje se da će njihova koštana gustoća također biti niža od očekivane za kronološku dob i zbog manje duljine kostiju (12,13). Stoga je njihova niža koštana gustoća odraz i njihovoga prosječno manjeg trodimenzionalnog skeleta. Mineralna gustoća skeleta, koja prikazuje koštanu masu prema jedinici površine kosti (BMD; g/cm<sup>2</sup>) ne predstavlja pravu mjeru za gustoću skeleta. Stoga je u epidemiološkim istraživanjima, kada se koštana gustoća uspoređuje s referentnim vrijednostima, potrebno učiniti korekciju koštane gustoće prema visini i težini ispitivane populacije (12). Uzevši tako u obzir povezanost koštane gustoće i veličine skeleta, sve veći broj studija pokazao je da prevalencija osteopenije u kroničnim bolestima koje su povezane sa zaostajanjem u rastu, kao što je i renalna insufi-

cijencija, nije tako visoka (14-16). U naših ispitanika nađen je porast mineralne gustoće između dva mjerenja i na kralježnici i na cijelom skeletu. Obzirom da je prosječna dob ispitanika bila 13,5 godina, može se pretpostaviti da je kod njih bilo u tijeku aktivno formiranje vršne koštane mase. Z vrijednost za koštanu gustoću na kralježnici u prosječnom razdoblju od 15,7 mjeseci povećala se za skoro 2 standardne devijacije. Manji porast koštane gustoće na cijelom skeletu u odnosu na kralježnicu u naših ispitanika može dijelom biti objašnjen smanjenom mišićnom masom (lean body mass) u djece s kroničnim bolestima, a koja ima značajnu ulogu u održavanju koštane mase. Također, u sklopu renalne koštane bolesti na kralježnici se može više odlagati kalcij i stvarati sklerozirajuće promjene koje povećavaju koštanu masu.

Analizom prediktora koji su mogli utjecati na koštanu gustoću u naših ispitanika, utvrđeno je da su antropometrijske varijable, visina i težina, koje su u ispitivanom razdoblju također značajno porasle, imale utjecaj na koštanu gustoću.

U zaključku, mladi bolesnici s kroničnim zatajenjem bubrega u adolescentnoj dobi imaju prosječno niži rast i nižu koštanu gustoću. U dobi kada se najintenzivnije formira vršna koštana masa i u naših ispitanika porast je koštane gustoće bio uočljiv. Obzirom da je brzina rasta te djece usporena, potrebno je izvršiti korekciju promjene koštane gustoće u odnosu na njihovu visinu i težinu.

#### LITERATURA

1. Baskin E, Ozen S, Karcaaltincaba M, Besbas N, Saatci U, Duzova A, Agras PI, Haliloglu M, Bakaloglu A. Beneficial role of intravenous calcitriol on bone mineral density in children with severe secondary hyperparathyroidism. *Int Urol & Nephrol.* 2004;36:113-8.
2. Boot AM, Nauta J, de Jong MC, Groothoff JW, Lilien MR, van Wijk JA, Kist-van Holthe JE, Hokken-Koelega AC, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density, bone metabolism and body composition of children with chronic renal failure, with and without growth hormone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:665-72.
3. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B, Szprynger K, Szczepanska M, Halaba Z, Karasek D. Skeletal status in children, adolescents and young adults with end-stage renal failure treated with hemo- or peritoneal dialysis. *Osteopor Int.* 2002;13:353-7.
4. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B, Szprynger K, Szczepanska M, Halaba Z, Karasek D. Skeletal status in children and adolescents with chronic renal failure before onset of dialysis or on dialysis. *Osteopor Int.* 2003;14:283-8.
5. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;56:1084-93.
6. Ahmed SF, Russell S, Rashid R, Beattie TJ, Murphy AV, Ramage IJ, Maxwell H. Bone mineral content, corrected for height or bone area, measured by DXA is not reduced in children with chronic renal disease or in hypoparathyroidism. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1466-72.
7. Klaus G, Paschen C, Wüster C, Kovacs GT, Barden J, Mehls O, Schärer K. Weight-/height- related bone mineral density is not reduced after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:343-8.
8. Reusz GS, Szabó AJ, Péter F, Kenesei E, Sallay P, Latta K, Szabo A, Szabo A, Tulassay T. Bone metabolism and mineral density following renal transplantation. *Arch Dis Child.* 2000;83:146-51.
9. Schaefer F, Mehls O. Growth failure in chronic renal disorders. U: Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF, Saenger P, urednici. *Growth disorders.* London: Chapman & Hall; 1998.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39 (2 suppl 1):S1-266.
11. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58:259-63.
12. Leonard MB, Shults J, Elliott DM, Stallings VA, Zemel BS. Interpretation of whole body dual energy X-ray absorptiometry measures in children: comparison with peripheral quantitative computed tomography. *Bone.* 2004;34:1044-52.
13. Lima EM, Goodman WG, Kuizon BD, Gales B, Emerick A, Goldin J, Salusky IB. Bone density measurements in pediatric patients with renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:554-9.
14. Ahmed SF, Horrocks IA, Patterson T, Zaidi S, Ling SC, McGrogan P, Weaver LT. Bone mineral assessment by DXA in children with inflammatory bowel disease: adjustment of data by age versus adjustment by bone area. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:276-80.
15. Saland JM, Goode ML, Haas DL, Romano TA, Seikaly MG. The prevalence of osteopenia in pediatric renal allograft recipients varies with the method of analysis. *Am J Transplant.* 2001;1:243-50.
16. Sood M, Hambleton G, Super M, Fraser WD, Adams JE, Mughal MZ. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001;84:516-20.

## BONE MINERAL DENSITY IN ADOLESCENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: A FOLLOW-UP STUDY

Selma Cvijetić Avdagić<sup>1,2</sup> Jasna Slaviček<sup>3</sup>, Iva Karačić<sup>3</sup>, Zvonimir Puretić<sup>3</sup>, Petar Kes<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb

<sup>2</sup> Faculty of Medicine in Osijek, Josip Juraj Strossmayer University in Osijek

<sup>3</sup> Department for Dialysis, University Hospital Center Rebro, Zagreb

Original scientific paper

### ABSTRACT

The aim of this follow-up study was to analyze the change of bone mineral density in adolescents with chronic kidney disease and to determine the influence of height, weight and bone size on bone density. The study included 30 patients, aged  $13.5 \pm 3.5$  years. Regular biochemistry included serum calcium, phosphorus and PTH. Bone mineral density (BMD) was measured by dual energy absorptiometry (DXA). The mean time between baseline and follow up measurements was 15.7 months. Despite the significant increase in weight and height in all participants, anthropometric variables were below one standard deviation from reference values in both measurements ( $Z$  value  $< -1$ , for height and weight). After correction for height and weight, the increase of BMAD between two measurements was not significant. It is necessary to correct the bone density for height and weight in children with chronic kidney disease, due to their retarded growth velocity.

**Key words:** Bone density; Kidney failure, chronic; Dialysis; Adolescent; Follow-up studies