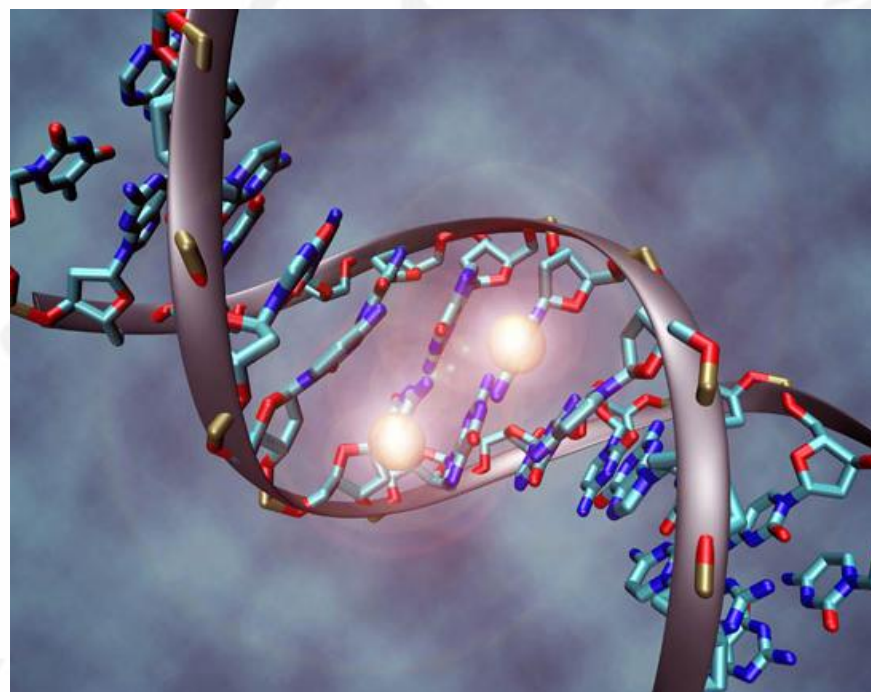


SEMMELWEIS EGYETEM, BUDAPEST

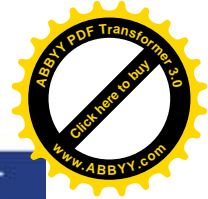
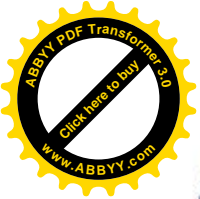
Csont és ásványi-anyagcserezavar kezelésének új terápiás irányelve



Prof. Dr. Szabó András

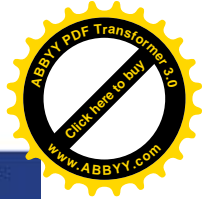
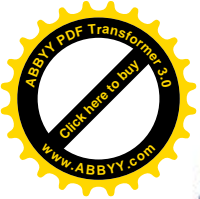
egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekklinika



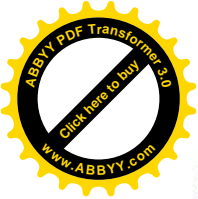
A KDIGO ajánlás evidencia szintjei

- 1 szint erős ajánlás (recommend ...should)
- 2 szint gyenge ajánlás (suggest ... might)
- Az evidencia foka:
 - A: Magas
 - B: Mérsékelt
 - C: Alacsony
 - D: Nagyon alacsony
- (1A) ajánlás nincs az anyagban

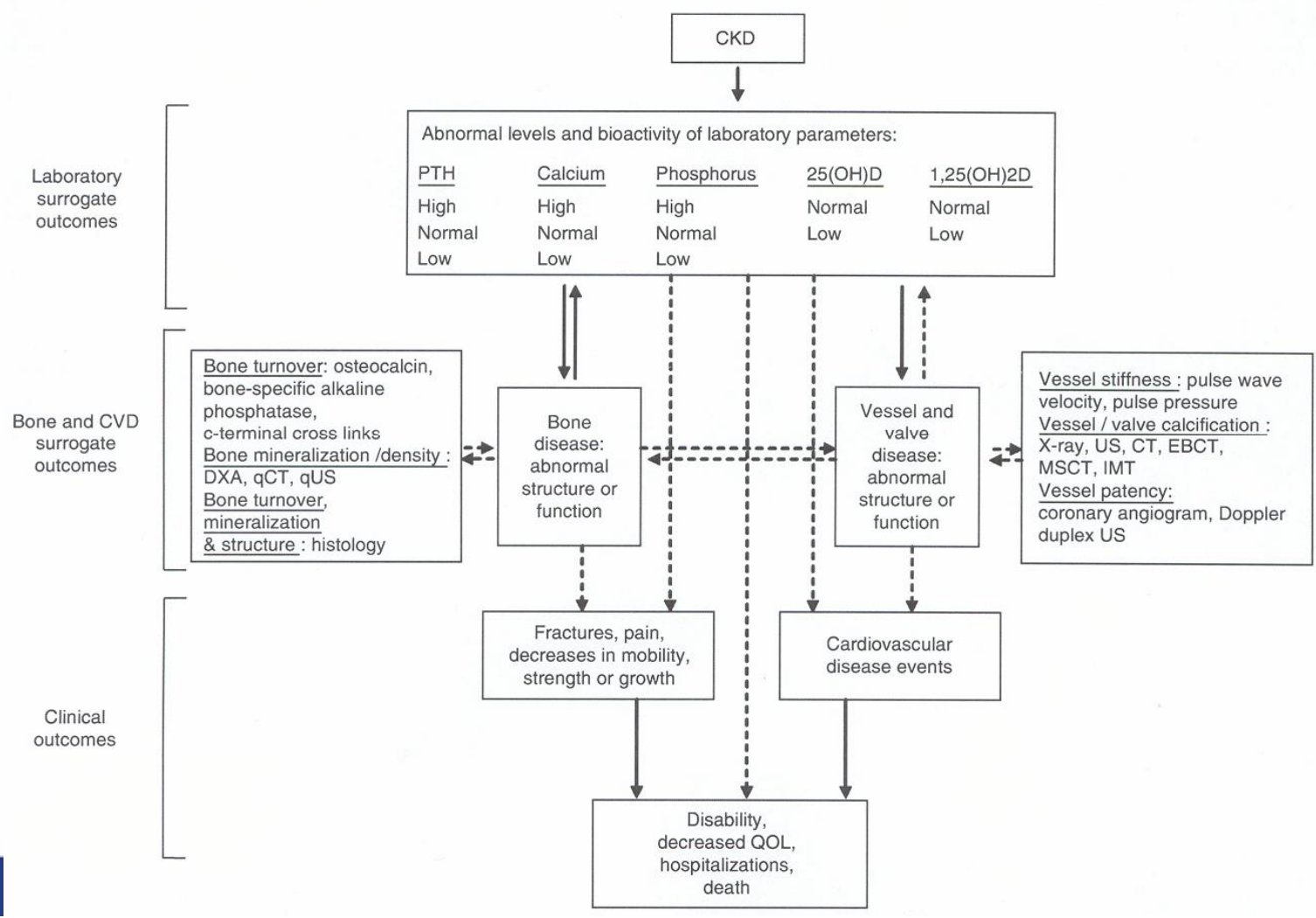


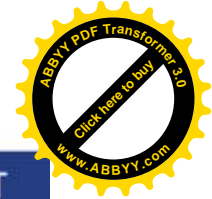
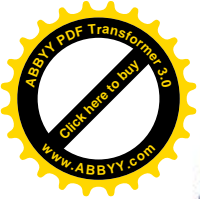
KDIGO 2009

- 3.1: Diagnosis of CKD–MBD: biochemical abnormalities
- 3.2: Diagnosis of CKD–MBD: bone
- 3.3: Diagnosis of CKD–MBD: vascular calcification
- 4.1: Treatment of CKD–MBD targeted at lowering high serum phosphorus and maintaining serum calcium
- 4.2: Treatment of abnormal PTH levels in CKD–MBD
- 4.3: Treatment of bone with bisphosphonates, other osteoporosis medications, and growth hormone
- 5: Evaluation and treatment of kidney transplant bone disease
- 6: Summary and research recommendations



KDIGO Evidencia modell 2009

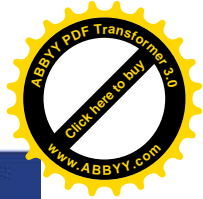
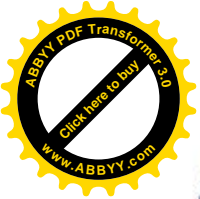




3.1: Diagnózis

CKD–MBD: biokémiai eltérések

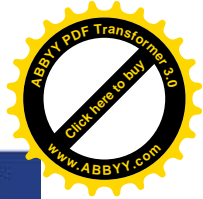
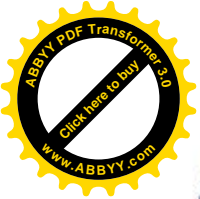
- CKD St.3 Ca, P, PTH, ALP, 25(OH)D3 mérése (1C)
 - CKD St.3: 6-12 havonta
 - CKD St.4: 3-6 havonta
 - CKD St.5: 1-3 havonta
- Kóros értékek esetén gyakrabban kell mérni
- **A trend a fontos nem az egyszeri érték** (1C)
- A Ca és P értékeket önmagukban kell értékelni a CaxP érték helyett (2D)



3.3: Diagnózis

Vaszkuláris kalcifikáció diagnózisa

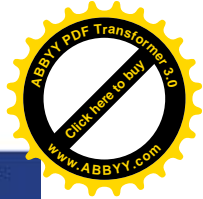
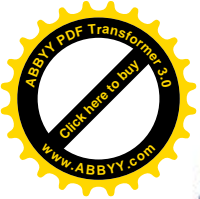
- Diagnosztikus ajánlás:
 - 3-5D CKD stádiumban **o.i. hasi rtg** (az aorta kalcifikáció vizsgálatára), vagy CT ? (2C)
 - Igazolt kalcifikáció esetén magas CV rizikó (2A)
 - A S-Ca és S-P értékeket külön-külön kell értékelni és nem csak a Ca xP értékre támaszkodni. (2D)
 - A Ca,P,PTH,ALP méréseket a CKD St.3-tól (1C)
 - Gyermekekben a CKD St.2-től kell ellenőrizni (2D)



Fokozott vaszkuláris kalcifikáció okai

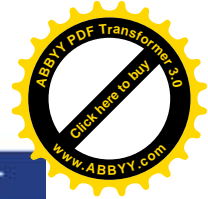
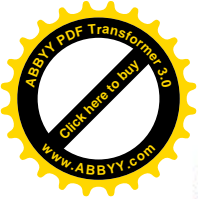
- Idős kor
- A férfi nem és a postmenopausa állapota
- Diabetes
- Adinamiás csont
- Gyulladás
- Meglévő lágyszövetmeszesedés
- D vitamin hiány

CVC = cardio vascularis calcificatio

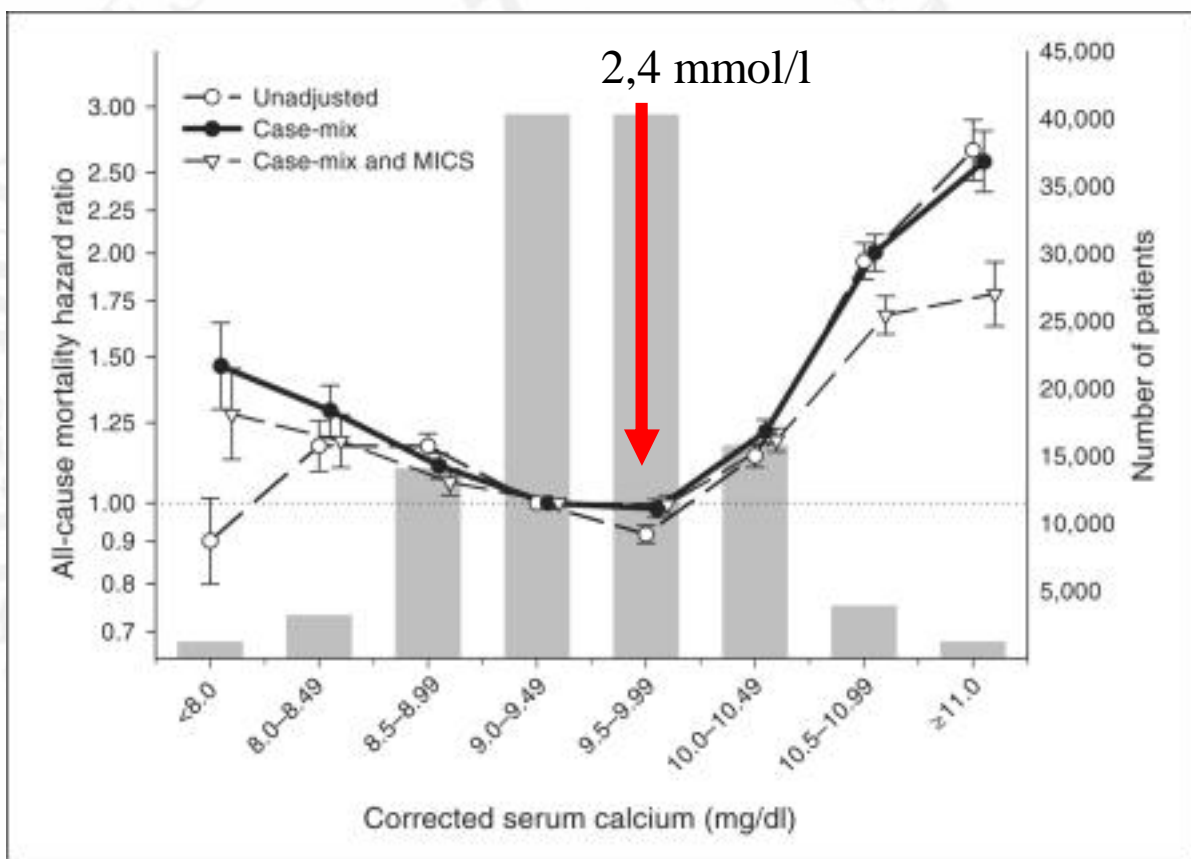


Foszfát szint csökkentése és a normális kalcium szint biztosítása

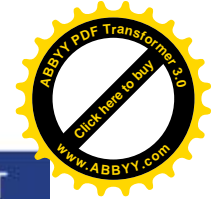
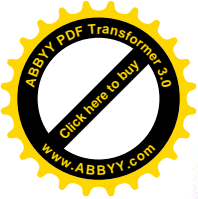
- CKD St. 3-5. S-P és S-Ca –t a normális szinten kell tartani, St.5D törekedni kell erre (2C)
- CKD St. 3-5D korlátozni kell a foszfátbevitelt (2D)
- **CKD St.5D dializátum Ca konc. 1,25-1,5 mmol/l között legyen** (2D)
- Magas P és Ca szint esetén csökkenteni kell a Ca-tartalmú foszfátkötőket és a calcitriol vagy más aktív D vitamin analógokat (1C)
- Artéria calcifikáció esetén csökkenteni kell a Ca- tartalmú foszfátkötőket (2C)
- Tartós hyperphosphataemia esetén fokozni kell a P-eltávolítást a dialízis által (2C)



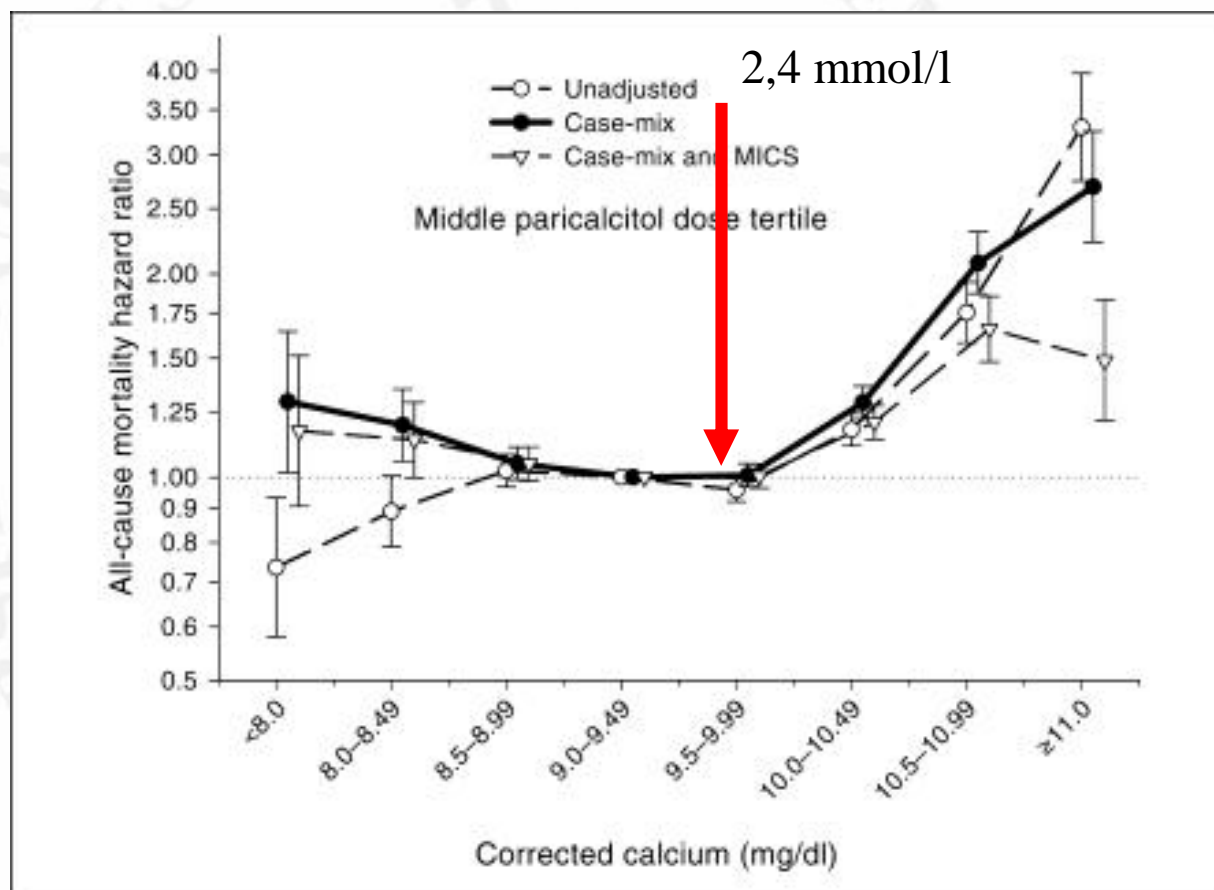
5-éves átlagos halálozási rizikó és a korrigált Se-Ca szint tartós HD kezelt betegen (2001–2006).



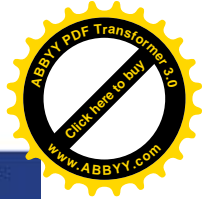
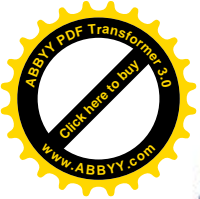
n= 107 200



5-éves átlagos halálozási rizikó és a korrigált Se-Ca szint tartós HD kezelt betegen (2001–2006).

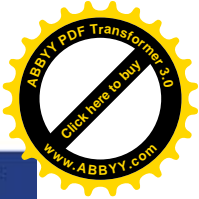
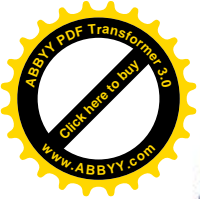


Paricalcitol hatása a halálozási kockázatra



CKD–MBD kóros PTH szint kezelése

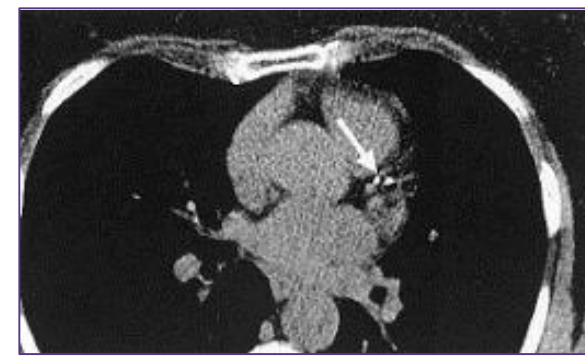
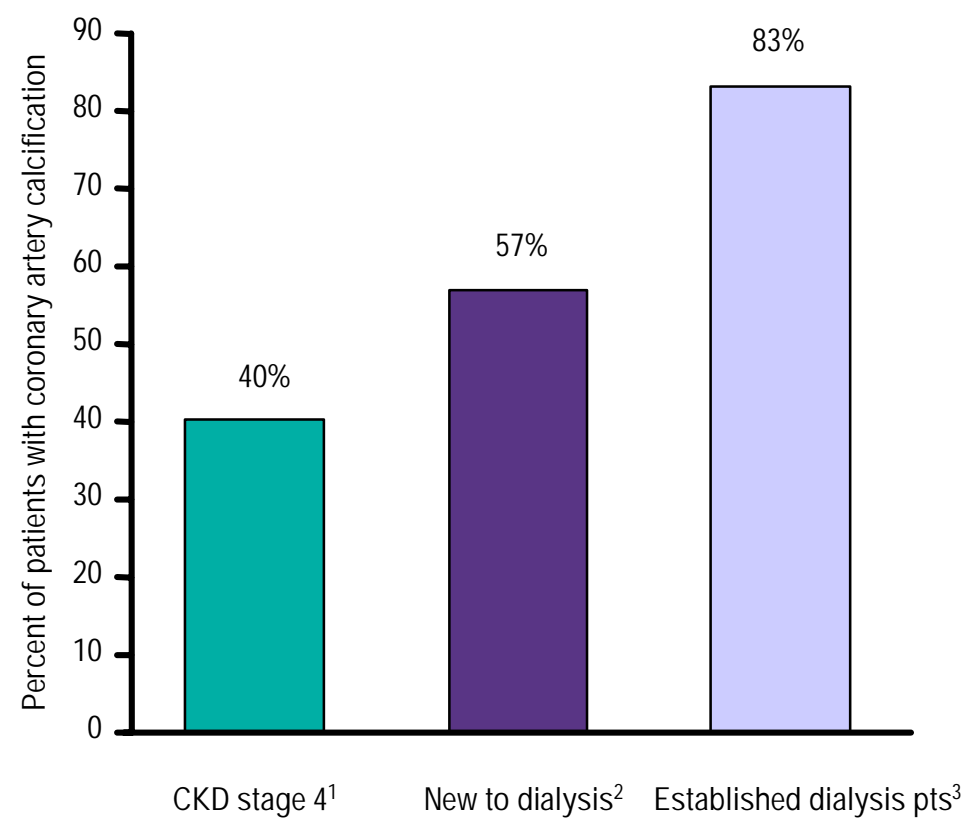
- CKD St. 3-5: magas PTH szint esetén először tisztázni kell P, Ca, és D vitamin szintet (2C)
Kezelés: foszfátbevitel csökkentése, foszfátkötő adása, kalcium pótlás, natív D vitamin adás (NA)
- **CKD St. 3-5: Ha a PTH emelkedik, akkor javasolt calcitriol vagy D vitamin analóg (paricalcitol) adása (2C)**
- CKD St. 5D: PTH szintet 120 – 540 ng/l között kell tartani (2C)
- **CKD St. 5D: Ha növekszik a PTH, akkor calcitriol, D vitamin analóg vagy calcimimetikum adása javasolt, vagy calcimimeticum és aktív D vitamin kombináció (2B)**
- CKD St.3-5D: Súlyos HPT nem reagál a kezelésre, akkor PTX elvégzése javasolt (2B)



2ndHPT és a CVC kezelése

- 25OHD3 szintet CKD St.3-tól kell ellenőrizni (2C)
- D vitamin hiányt kezelni kell (2C)
- Calcimimetikum adása a CKD St.5D-től (2B)
javasolt, önállóan vagy kombinálva calcitriollal
vagy D vitamin analóggal (paricalcitol)
- Hypercalcaemia (1B) és hyperphosphataemia (2D)
esetén Aktív D vitamin vagy D vitamin analóg adása
nem javasolt vagy csökkenteni kell az adagot
- PTH < mint a normál érték felső határának duplája
fel kell függeszteni vagy csökkenteni kell a
calcitriol, D vitamin analóg vagy calcimimetikum
adását (2C)

CVC már a CKD korai stádiumában kezdődik



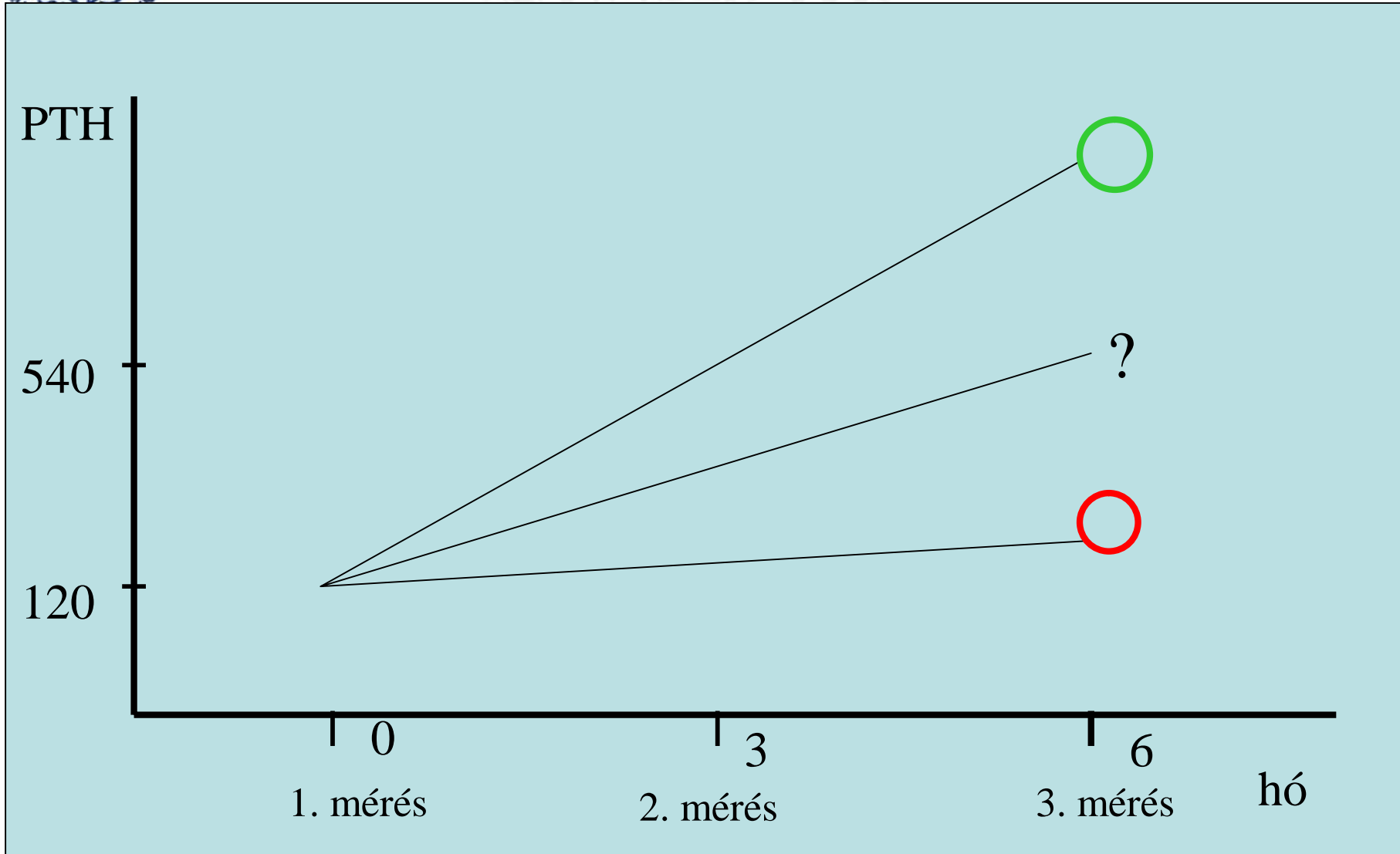
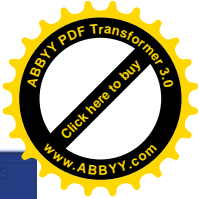
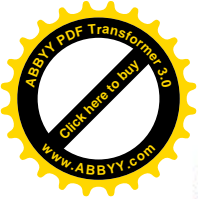
Calcification in middle left coronary artery (68-year-old female without CKD)⁴

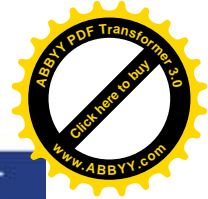
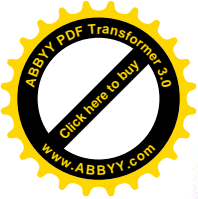


Extensive calcification in middle and distal left anterior coronary artery (70-year-old woman with end-stage renal disease)⁴

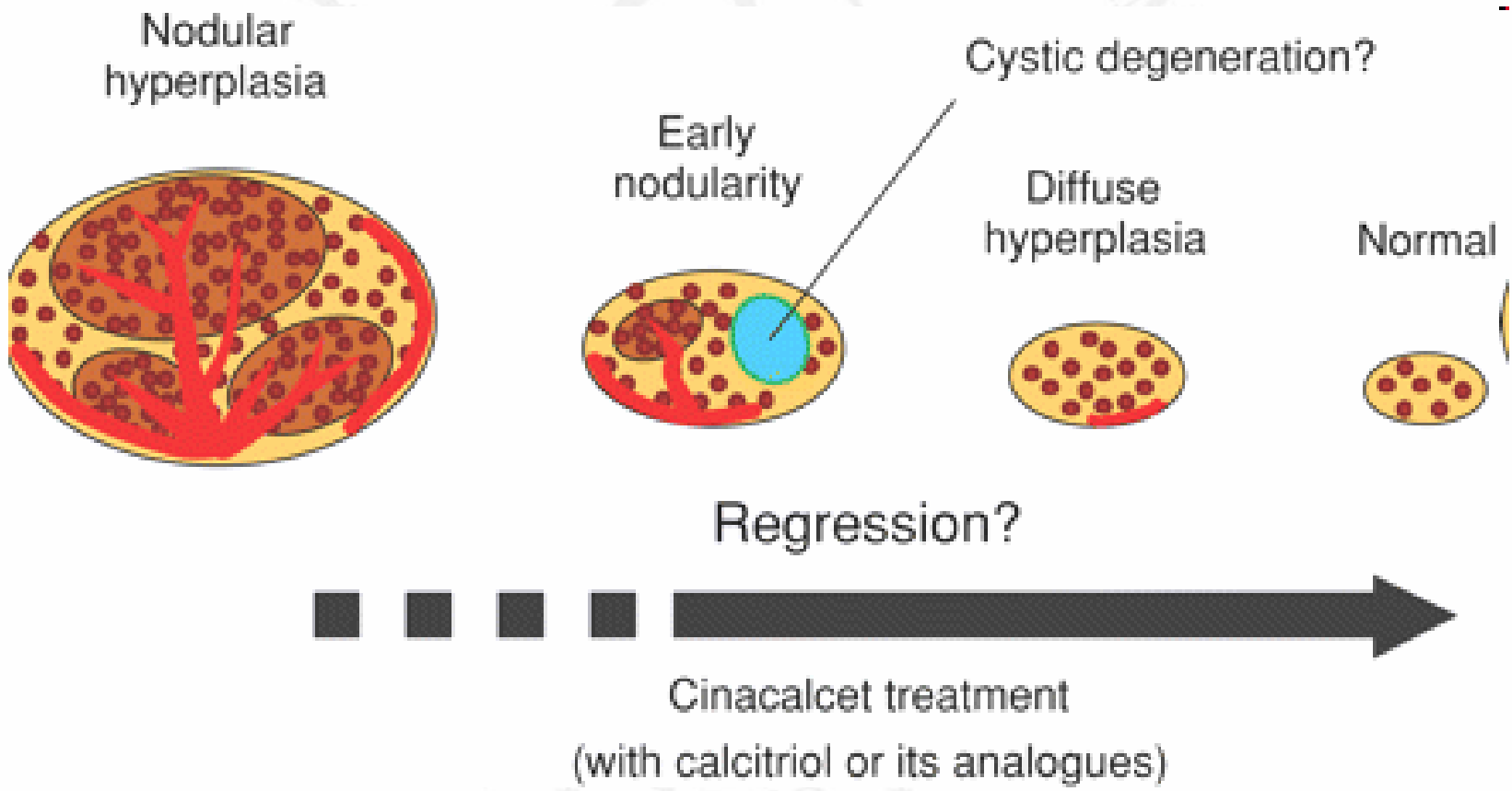
1. Russo D et al. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:1024-1030;
2. Spiegel DM et al. *Hemodial Int.* 2004;8:265-272;
3. Chertow GM et al. *Kidney Int.* 2002;62:245-252

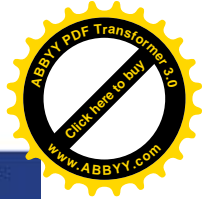
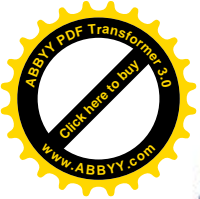
4. Raggi P et al. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:695-701





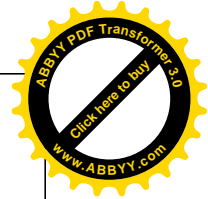
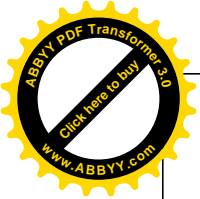
Cinacalcet hatása a MPM regresszióra





Cinacalcet hatása az elektrolitok ürítésére és a vérnyomásra vesetranszplantáltakban

- 2ndHPT és transzplantáció után
- Időtartam: 6 hr 30 mg cinacalcet adás után
- Csökkent a PTH szint
- Fokozódott a vizelet Ca, Mg és Na ürítés
- Csökkent a vérnyomás



Össz-mortalitás és CV halálozás javul Mimpara kezelés mellett vs. tradicionális kezelés

(26 hónap utánkövetés)

- Össz-halálozás: - **26 %** (vs. tradicionális kezelés)

	C*	Nem-C*	HR	95% CI	p
—Nem korrigált	17.6	23.0	0.73	0.68-0.78	<0.0001
—korrigált			0.74	0.67-0.83	<0.0001

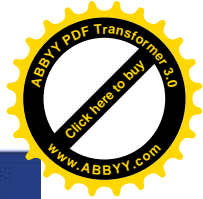
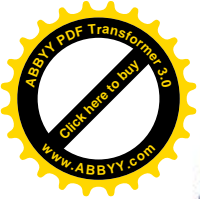
- CV halálozás: - **24 %** (vs. tradicionális kezelés)

	C*	Non-C*	HR	95% CI	p
—Nem korr.	8.1	10.0	0.78	0.71-0.86	<0.0001
—korrigált			0.76	0.66-0.86	<0.0001

C = Cinacalcet kezelés melletti mortalitás, /100 beteg-év (n = 5976)

Non-C = Nem-cinacalcet kezelés melletti mortalitás, /100 beteg-év (n = 13,210)

HR = hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval



Össz- és CV halálozás FARO study

- 18 hónapos VDRA és/vagy Mimpára kezelés vs. calcitriol kezelés
- VDRA kezelés jobb a túlélés, mint calcitriol kezeléssel
- Mimpára kezelés jobb a túlélés, mint calcitriol kezeléssel
- VDRA + Mimpára nem javult tovább a túlélés

Költséghatékony cinakalcet kezelés

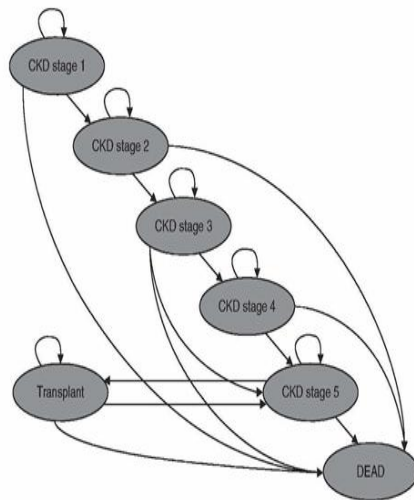


Fig. 1. Markov model representing the natural history of chronic kidney disease (CKD). Ovals represent the various health states defined by the Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative.^[19] Arrows represent annual transition probabilities between the various states, for example, patients in CKD stage 3 may remain in this stage, progress to stage 4, progress to stage 5, or die (see table I for definitions of CKD stages).

J. Virtamo

38.3143 Queueing Theory / Markov processes

1

Markov processes (Continuous time Markov chains)

Consider (stationary) Markov processes with a continuous parameter space (the parameter usually being time). Transitions from one state to another can occur at any instant of time.

- Due to the Markov property, the time the system spends in any given state is memoryless: the distribution of the remaining time depends solely on the state but not on the time already spent in the state \Rightarrow the time is exponentially distributed.

A Markov process X_t is completely determined by the so called generator matrix or transition rate matrix

$$q_{i,j} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P\{X_{t+\Delta t} = j | X_t = i\}}{\Delta t} \quad i \neq j$$

- probability per time unit that the system makes a transition from state i to state j
- transition rate or transition intensity

The total transition rate out of state i is

$$q_i = \sum_{j \neq i} q_{i,j} \quad | \text{lifetime of the state } \sim \text{Exp}(q_i)$$

This is the rate at which the probability of state i decreases. Define

$$q_{i,i} = -q_i$$

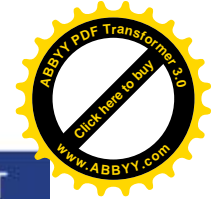
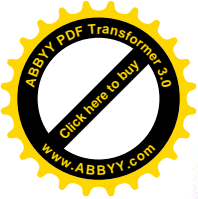
Mortality and morbidity (CV events, fractures, pTx)

- Várható élettartam: QALE and QALY
- Cinakalcet növelte LE 1.20 (3.75 év)
QALE 0.89 (2.59 év QALYs)

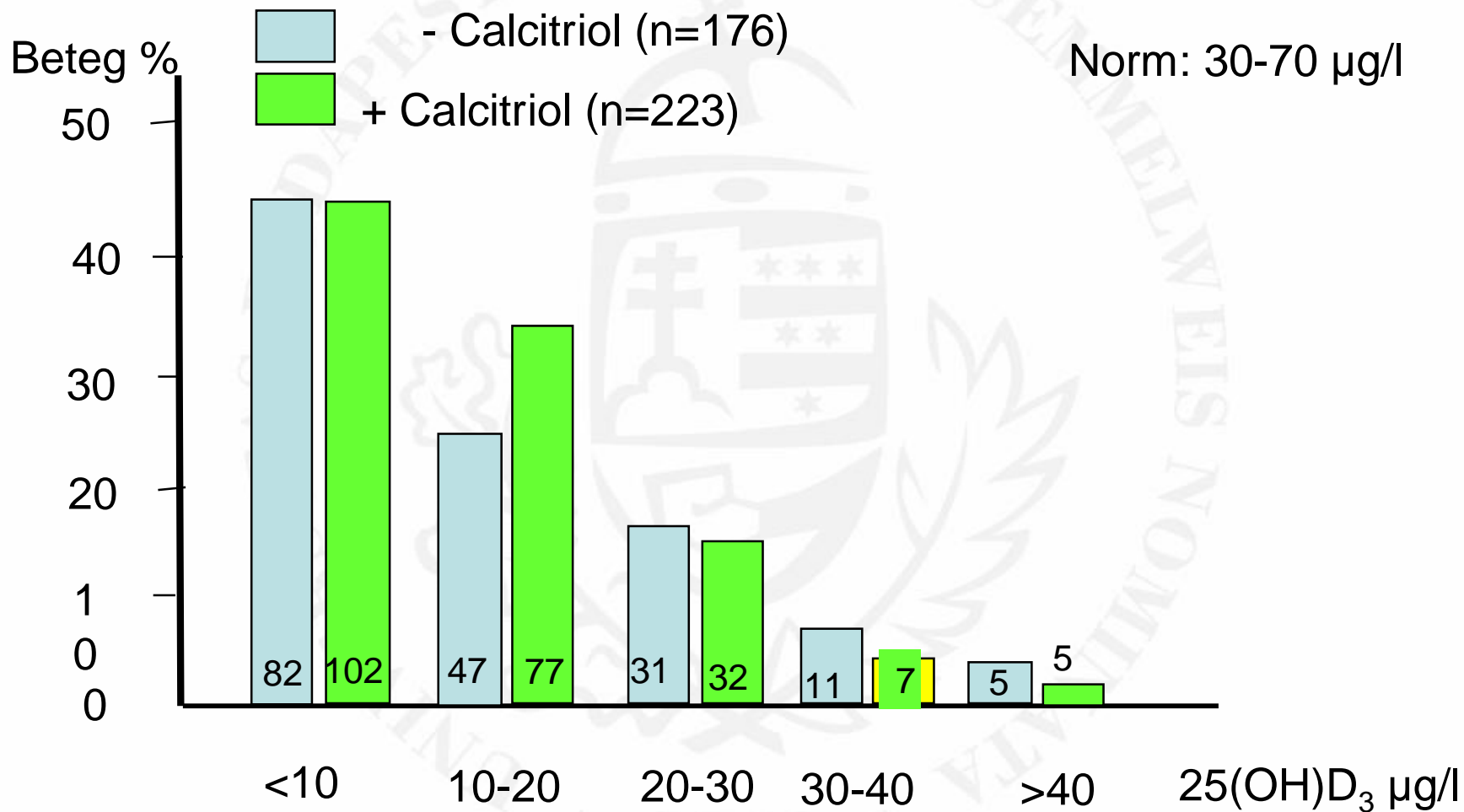
Plosker et al Pharmacoeconomics: 2011, 29: (9) 807-821

Eandi M et al.: Pharmacoeconomics 2010 Nov 1;28(11):1041-54.

www.usn.hu

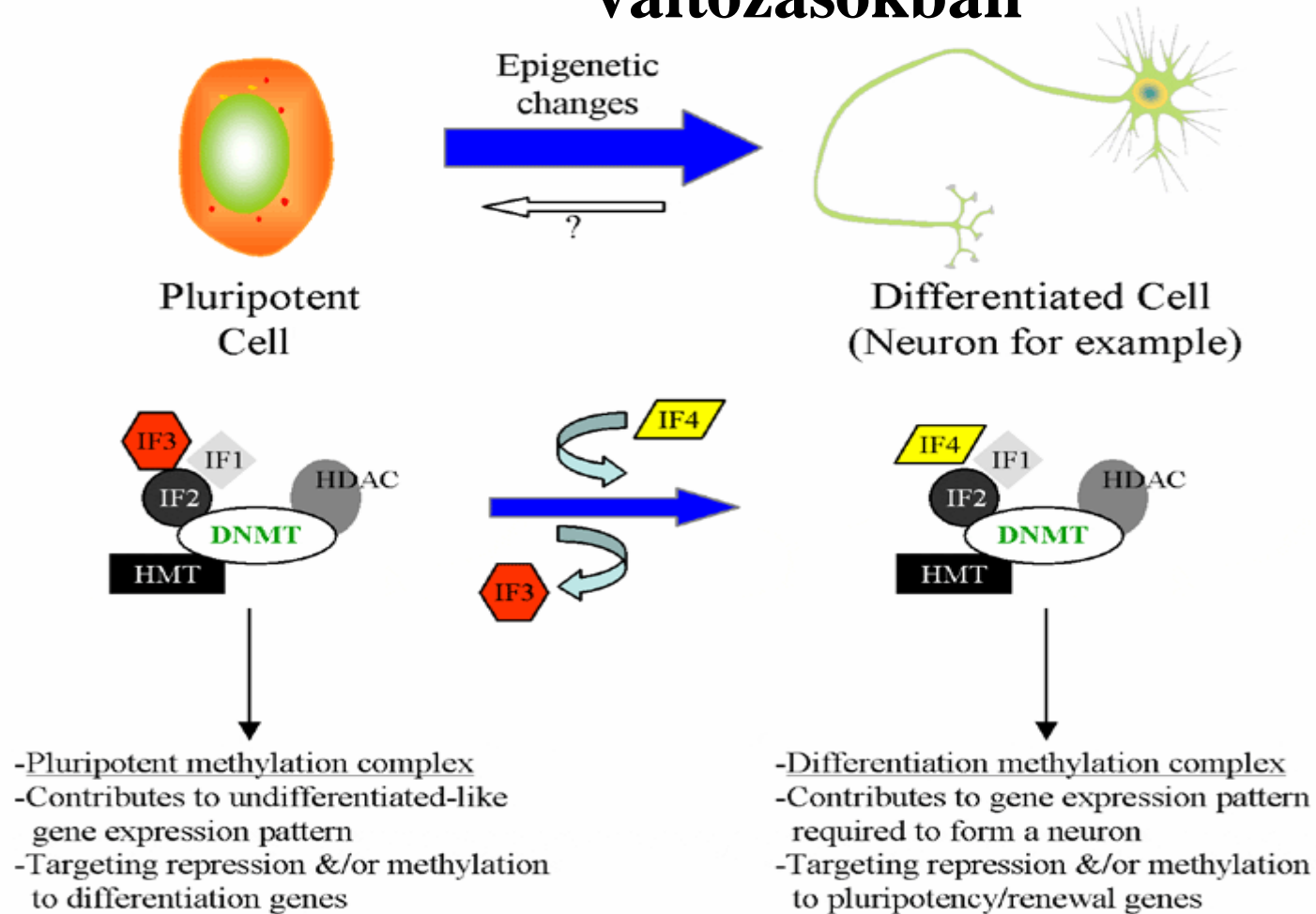


Szérum 25(OH)D₃ szint



A vesebetegek >90% 30 µg/l alatt van a 25(OH)D₃ szintje

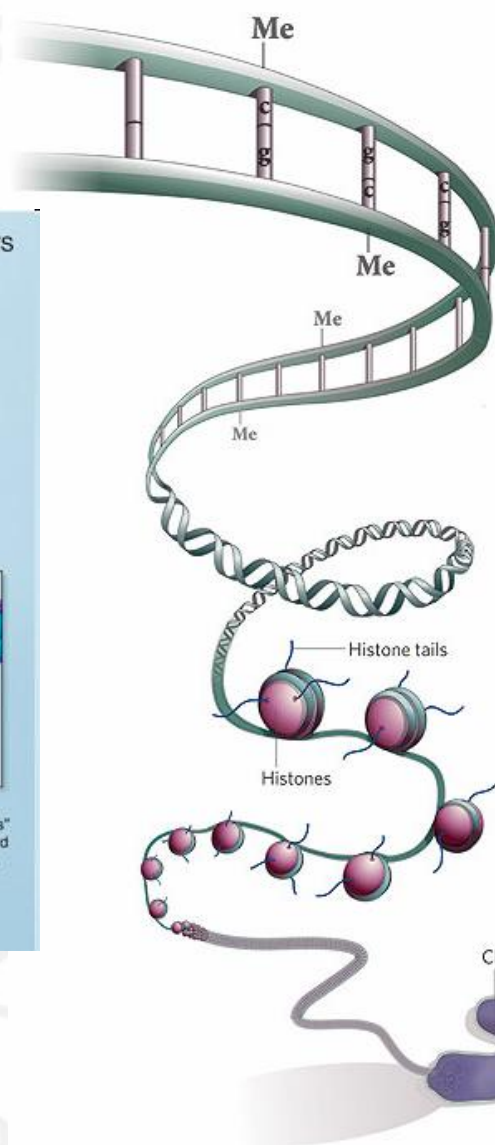
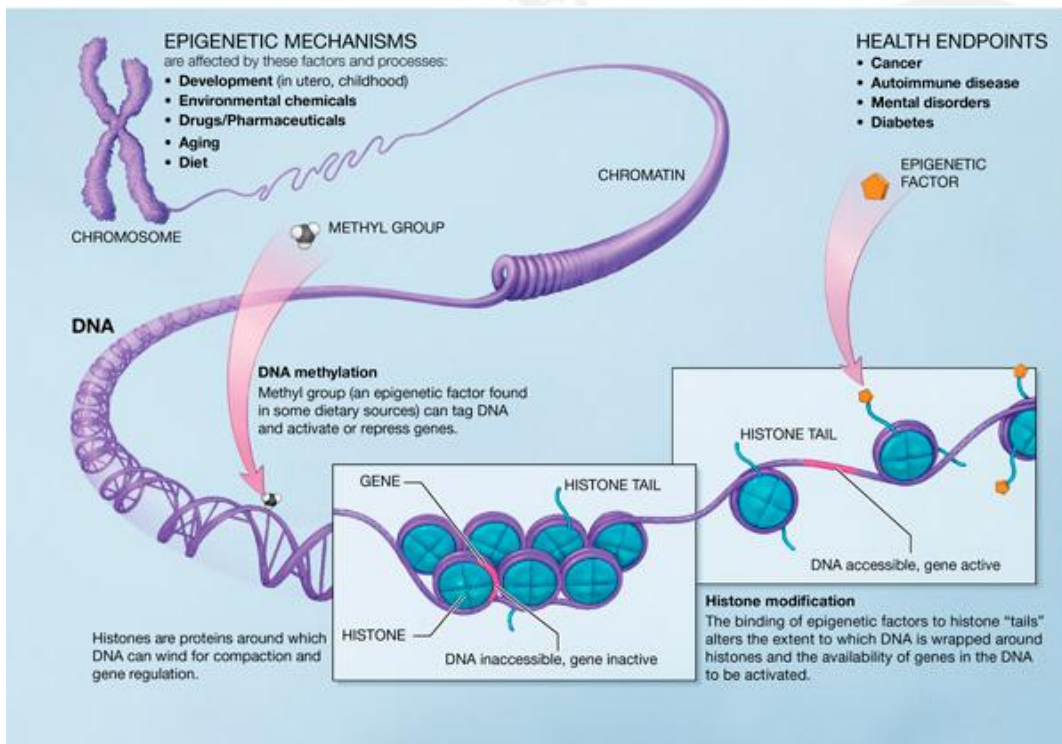
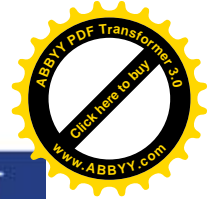
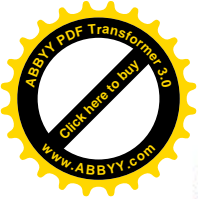
D vitamin szerepe az epigenetikai változásokban



Gestatio idején adott folsav epigenetikai hatása



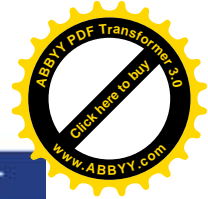
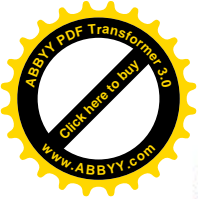
Epigenetikai hatás



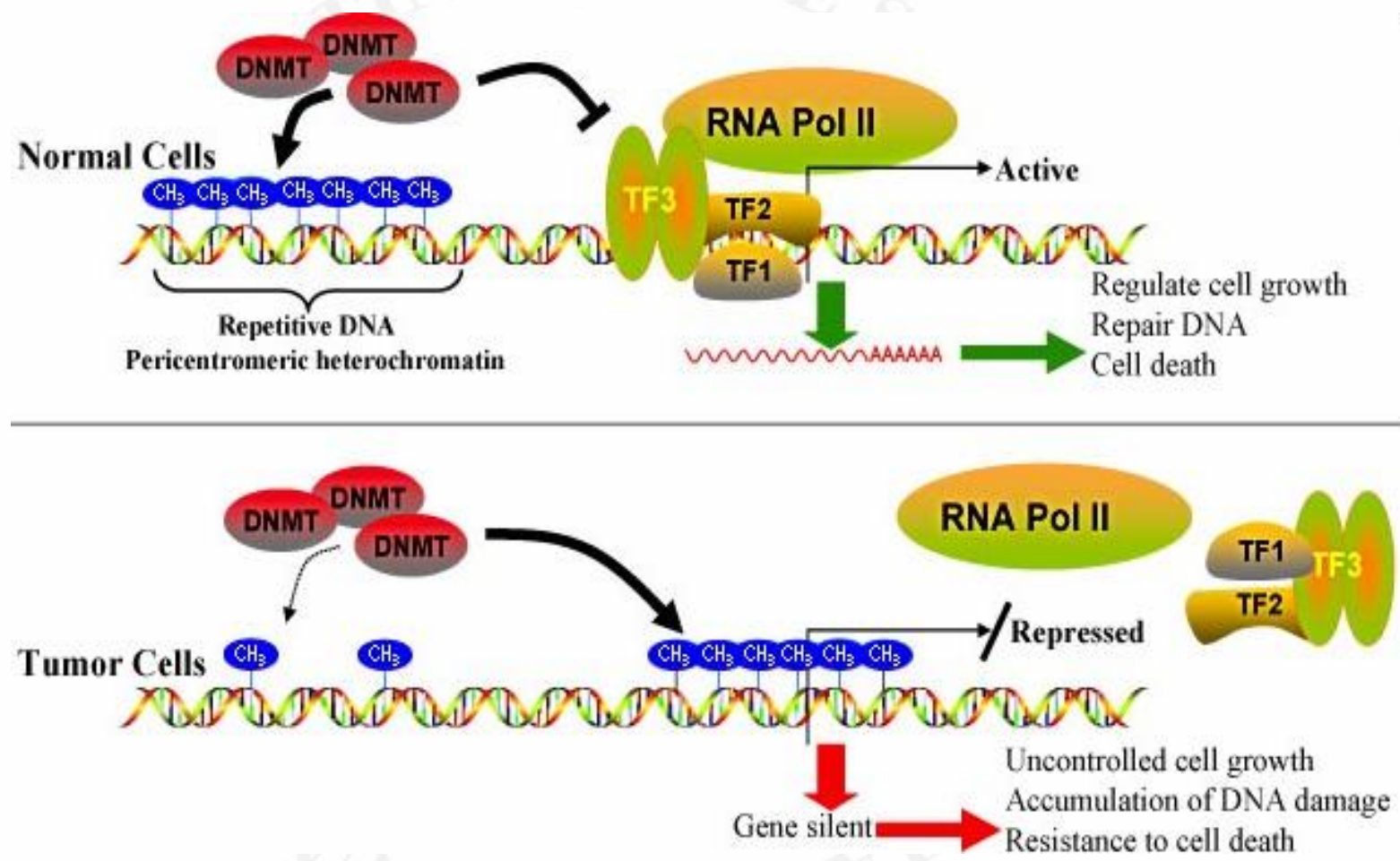
The two main components of the epigenetic code

DNA methylation
Methyl marks added to certain DNA bases repress gene activity.

Histone modification
A combination of different molecules can attach to the 'tails' of proteins called histones. These alter the activity of the DNA wrapped around them.



Chromatin remodeling

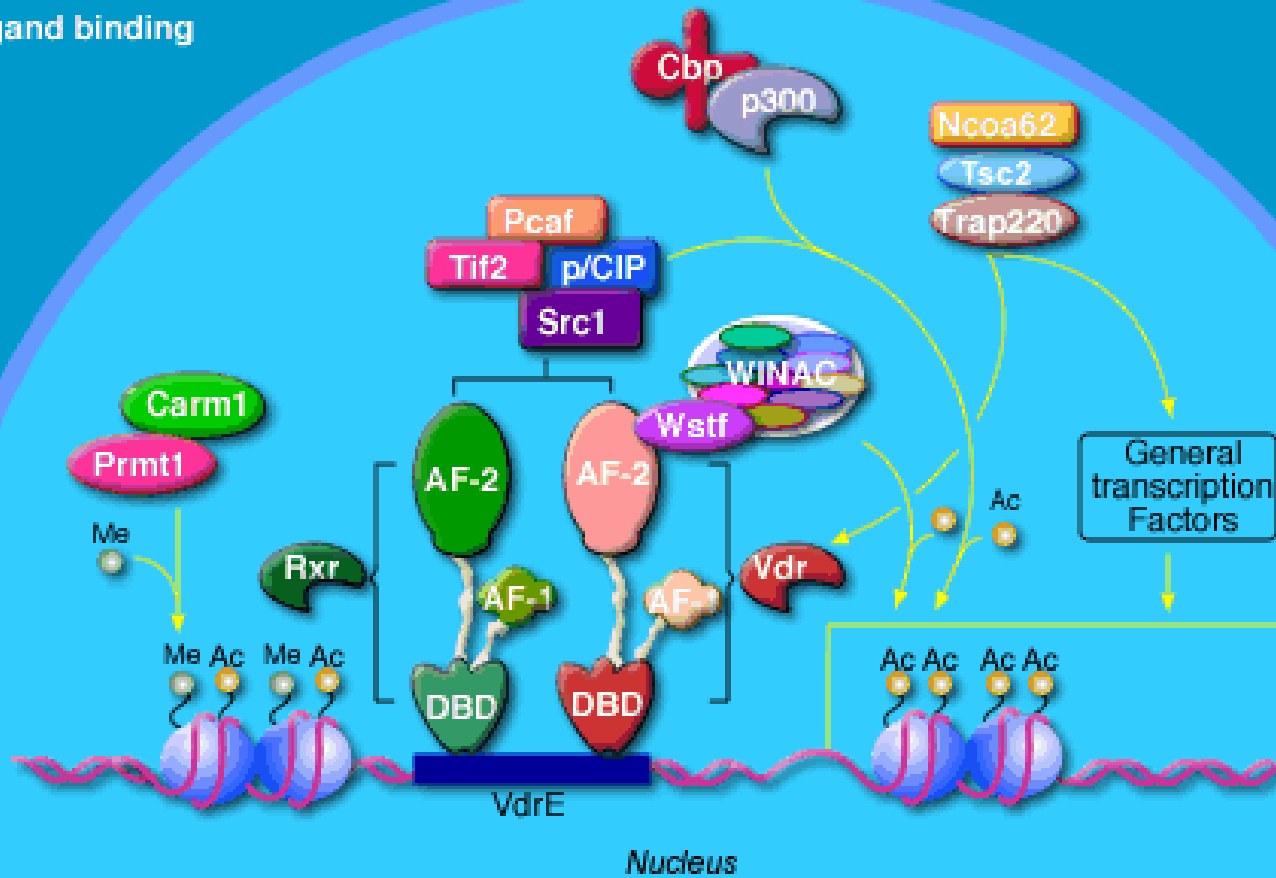


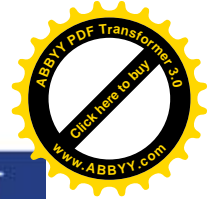
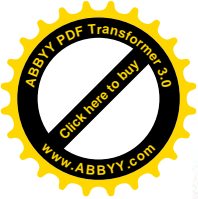
Wei Luo et al. Epigenetic Regulation of Vitamin D 24-Hydroxylase/*CYP24A1* in Human Prostate Cancer *Cancer Res.* 2010 July 15; 70(14): 5953–5962

Vitamin D receptor hatása a DNS Acethylációra

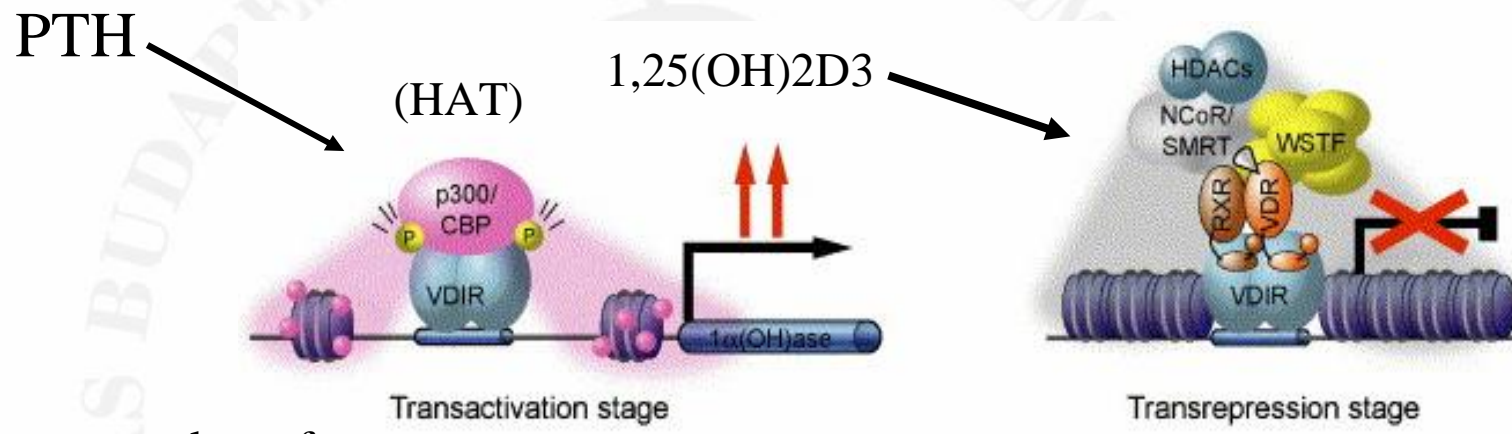
Transcription Activation
ligand binding

Cytoplasm





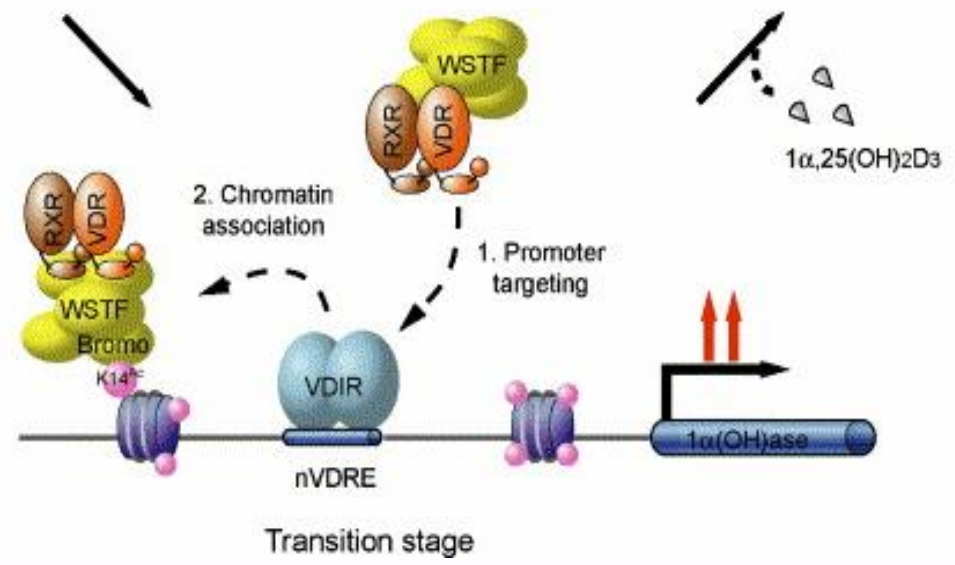
1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ -indukálta DNS metyláció gátolja a humán CYP27B1 gene.

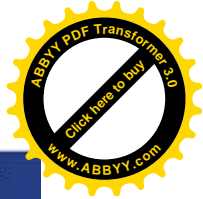
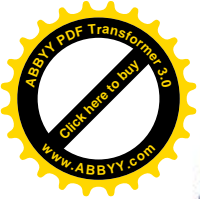


HAT = histone acetyltransferase
 VDIR = VDR-interacting repressor

WSTF = Williams syndrome transcription factor

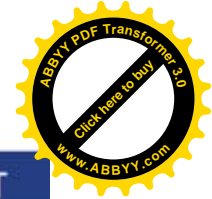
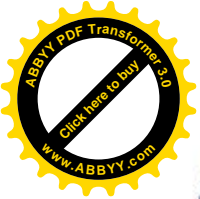
Nucleosoma deacetyláció





Várandós anyák génregulációja

- Perifériás vérből 305 miRNS-t vizsgáltak
- D vitamin hiány ($25(\text{OH})\text{D}_3$ szint $< 25 \mu\text{g}/\text{l}$)
- 299 fokozott (upreguláció) 6 gátolt (downreguláció) gén expresszió volt
- Ebből 11 gén esetében találtak különbséget az alacsony és a normális D vitamin ellátottak között
- **inflammatio, szénhidrát és lipid metabolismus, sejtfunkció, angiogenesis, organogenesis**



D vitamin hiány epigenetikai hatásának összefoglalása

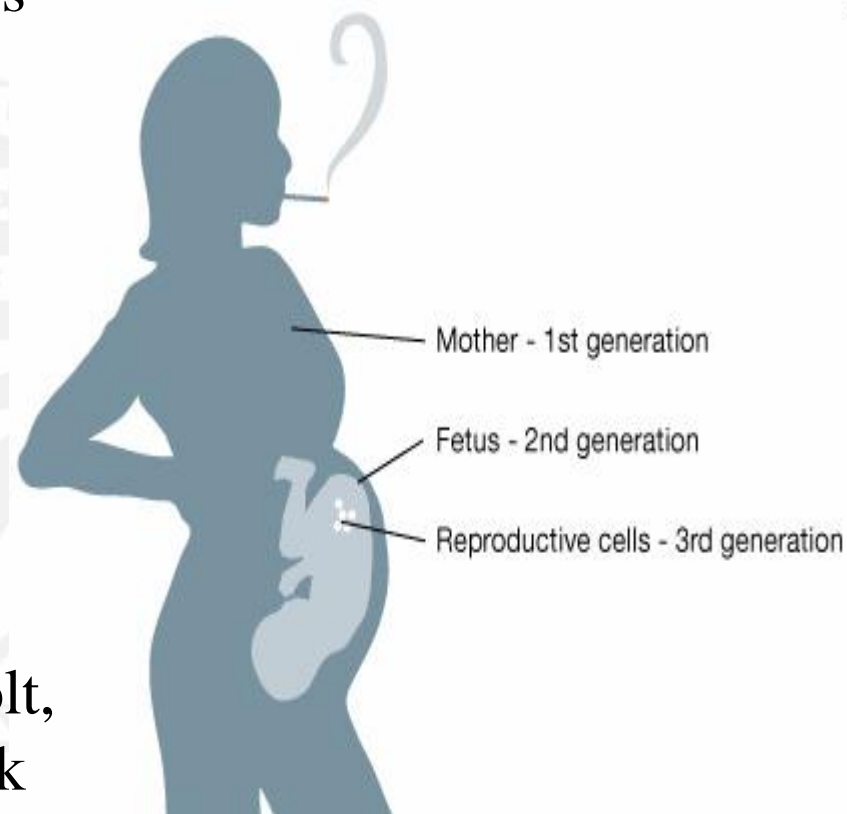
Anyai D vitamin hiány az unokákban is növeli a betegségek kockázatát

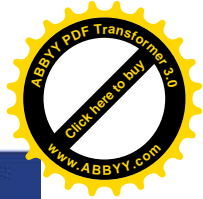
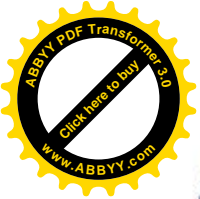
Az anyák 67% nak a $25(\text{OH})\text{D}_3$ szintje $<20\mu\text{g/l}$,

5 éves után követés:

a gyermekek izomereje szignifikánsan kisebb volt

9 éves után követés: a gyermekeknél az inzulin rezisztencia gyakoribb volt, mint a nem D vitamin hiányos anyák gyermekeinek





D vitamin és a Diabétesz

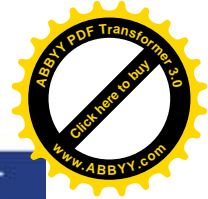
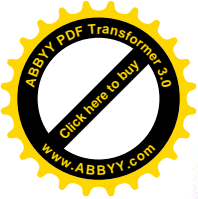
N= 10881 gyermeket vizsgáltak (1966-1997 között)

2000 E/d D vitamin adása 80% csökkentette egy éves kor alatt kezdődő I típusú diabétesz előfordulását Finnországban a < 2000 E/d D vitaminnal kezeltékhez képest

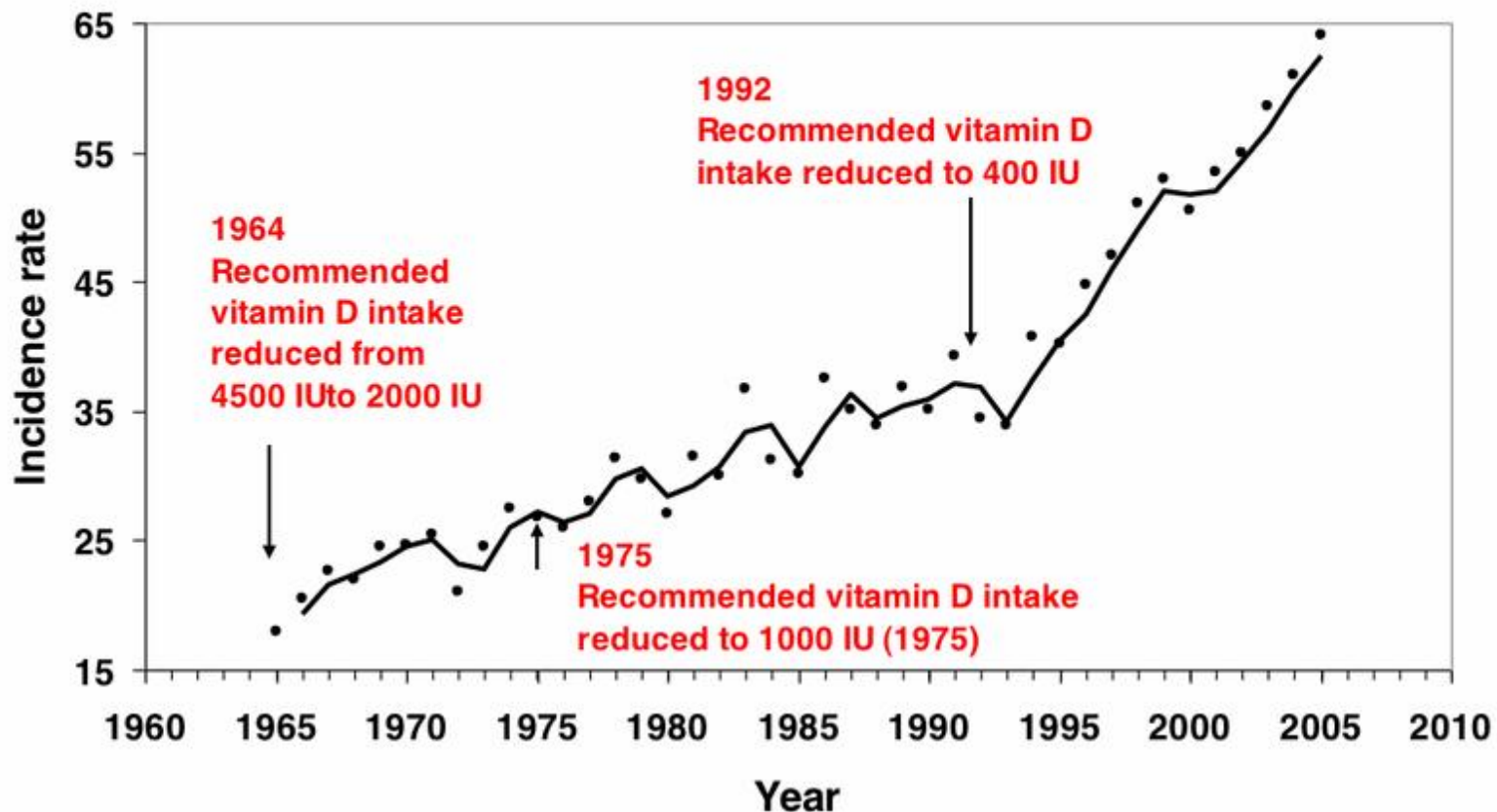
D vitamin hiány 1 éves korban 4 x növeli a diabetes rizikóját.

[Hyppönen E](#), et al: Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study.

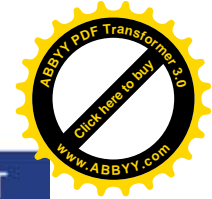
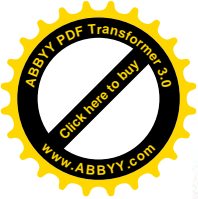
[Lancet](#). 2001 Nov 3;358(9292):1500-3.



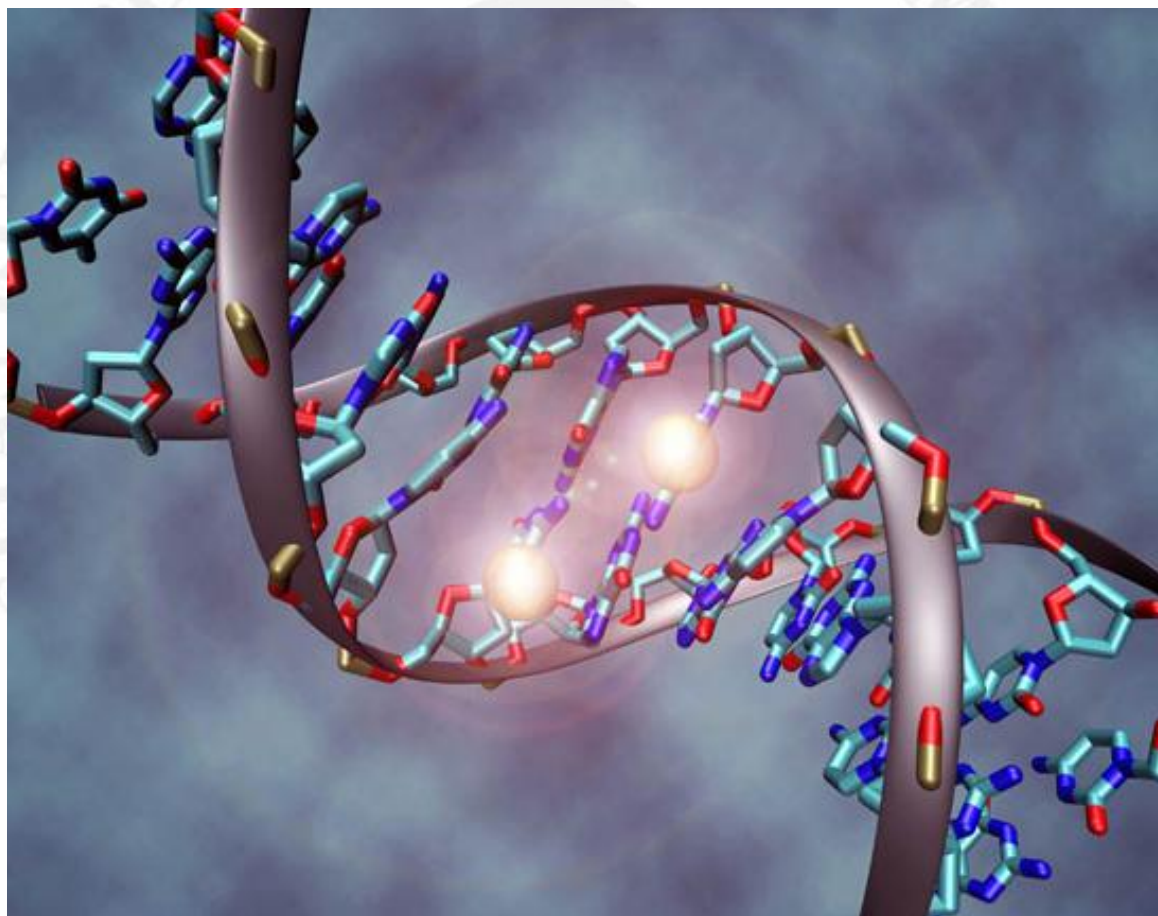
Annual age-adjusted incidence rates of type 1 diabetes, children ≤ 14 years old, per 100,000 population, and dates of changes in recommended daily intake of vitamin D in infants, Finland, 1965-2005

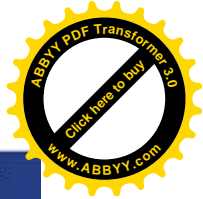
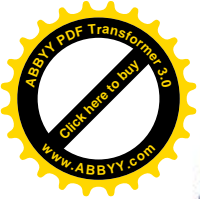


90000 gyermek helyett 25300 kapott D vitamint 1 éves kor alatt
54922 felnőtt havi D Vitamint adagja fogyott 2010-ben



Köszönöm a figyelmet





- Plosker et al Cinacalcet: A Pharmacoeconomic Review of its Use in Secondary Hyperparathyroidism in End-Stage Renal Disease
- Plosker et al Pharmacoeconomics: 2011, 29: (9) 807-821

