KALYANNA SOARES BEZERRA DE CARVALHO

**Estudo clínico prospectivo do efeito da apneia do sono e
tempo total de sono sobre os distúrbios do metabolismo
mineral e ósseo da doença renal crônica**

São Paulo

2021

KALYANNA SOARES BEZERRA DE CARVALHO

**Estudo clínico prospectivo do efeito da apneia do sono e
tempo total de sono sobre os distúrbios do metabolismo
mineral e ósseo da doença renal crônica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutora em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Profa. Dra. Rosilene Motta Elias

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bezerra, Kalyanna Soares

Estudo clínico prospectivo do efeito da apneia do sono e tempo total de sono sobre os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da doença renal crônica / Kalyanna Soares Bezerra. -- São Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientadora: Rosilene Motta Elias.

Descritores: 1.Tempo de sono 2.Apneia obstrutiva do sono 3.Distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica 4.Densitometria 5.Osso e ossos 6.Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução

USP/FM/DBD-108/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, João Edilberto e Marinês, que mesmo com a distância desde os meus 11 anos de idade, quando a minha jornada em busca de conhecimentos começou, sempre se fizeram presentes, mostrando a importância do amor, da honestidade e da persistência.

Às minhas irmãs, Kladna e Karina, por todo amor e incentivo, cada uma à sua maneira, ao longo desse caminho.

Ao meu esposo, Bruno Vinícius, por estar sempre ao meu lado, muitas vezes sendo menos por ele, para ser mais por mim.

À minha filha, Liz, o grande amor da minha vida, a nova razão do meu viver, do meu lutar, do meu crescer.

AGRADECIMENTOS

À **Dra. Rosilene Motta Elias**, por não desistir de mim, por ter sempre elogios e palavras incentivadoras em cada e-mail que recebi. A ela, toda a minha admiração e respeito, como orientadora, médica, mulher e mãe. Agradeço ainda por tanta compreensão, por me ensinar muito além da ciência... minha eterna gratidão.

À equipe do laboratório LIM 16 da FMUSP, pelo apoio e ensino das técnicas laboratoriais, em especial **Wagner Vasques** e **Ivone Braga**, à **Vanda Jorgetti** e à **Dra. Rosa Maria Affonso Moysés**, pelo suporte e ensinamentos.

À equipe da reumatologia LIM 17 da FMUSP pelo apoio e realização dos exames de imagem do projeto, em especial à **Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira** e a **Lilium Takayama Guerra**

À equipe do laboratório de Hipertensão e Sono, por tanta ajuda, ensinamentos e boa vontade na realização dos exames do sono desse projeto, especialmente **Dr. Luciano Drager**, **Indira Azam**, **Mayara Cabrini** e **Sofia Furlan**

À equipe do ambulatório da Nefrologia, em especial as secretárias **Ivina Santos** e **Mônica Canova**, por todo apoio e paciência, e ao **Dr Giovânio Vieira** por toda assistência na captação dos pacientes e ensinamentos durante a condução dos casos.

Ao Programa de Pós Graduação da Disciplina de Nefrologia da FMUSP, na pessoa do **Dr. Luis Yu**, pelo apoio e suporte acadêmico.

À Disciplina de Nefrologia representada por seus titulares **Prof. Dr. Roberto Zatz** e a **Profa. Dra. Irene Noronha** pela oportunidade de realizar a pós graduação.

À minha “R mais”, Raquel Vasco, pelo amparo científico desde o início dessa trajetória. Aos meus grandes amigos (Aristógenes, Maria Clara, Ramaiane, Lilian, Débora e Nayane) que acompanharam cada passo dessa jornada, sempre dispostos a me acalmarem em cada desabafo, elevando minha autoestima e tornando tudo mais leve.

À minha mãe paulista (Maria Egilane), por ser minha morada segura e calma todos esses anos.

Aos pacientes, pela participação no estudo, pela persistência, pelo carinho e pela amizade que construímos ao longo desse acompanhamento.

A Deus, minha fonte inesgotável de força e renascimento.

“A humildade é o sustentáculo da vitória”

Autor desconhecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ilustração de resultado obtido de HR-pQCT.....	23
Figura 2	Exemplo de hipnograma.....	28
Figura 3.	Tipos de apneia classificadas de acordo com o fluxo de ar a e o esforço respiratório.....	32
Figura 4.	Desenho esquemático do estudo.....	43
Figura 5.	Monitor portátil usado na poligrafia portátil Embleta Gold™...	46
Figura 6.	Tela da poligrafia e colocação das cintas para realização do exame.....	48
Figura 7.	Actígrafo modelo Actiwatch 2 (Philips-Respironics®).....	49
Figura 8.	Tela da actigrafia de 7 dias.....	50
Figura 9.	Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.....	54
Figura 10.	Correlação entre tempo de sono referido e obtido por actigrafia.....	57
Figura 11.	Gráfico de Bland-Altman de tempo de sono referido pelo paciente e medido por actigrafia.....	57
Figura 12.	Correlação entre tempo medido de sono e parâmetros de densitometria óssea.....	62
Figura 13.	Comparação da concentração de 25(OH) vitamina D e CTX entre pacientes sem apneia do sono (azul) e com apneia do sono (vermelho), no momento da inclusão no estudo.....	63
Figura 14.	Associação entre tempo de sono e densidade mineral óssea (DMO) em fêmur esquerdo e coluna lombar (L1-L4).....	64
Figura 15.	Associação entre apneia do sono e densidade mineral óssea (DMO) em fêmur esquerdo e coluna lombar (L1-L4).....	65
Figura 16.	Mudança percentual no número de trabéculas e separação de trabéculas na tíbia a partir de dados obtidos com a HR-pQCT em pacientes sem (azul) e com (vermelho) apneia do sono. Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão.....	68
Figura 17.	Mudança percentual em 1 ano de seguimento na DMO da coluna lombar e fêmur comparando pacientes sem apneia do sono (azul) e com apneia do sono (vermelho). Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão.....	68

Figura 18.	Avaliação pré e pós 1 ano em T-escores de L1-L4 (painel esquerdo) e de fêmur esquerdo (painel direito) na população total do estudo e de acordo com o tempo de sono $\leq$ ou $>$ 6 horas.....	69
Figura 19.	Avaliação pré e pós 1 ano em T-escores de L1-L4 (painel esquerdo) e de fêmur esquerdo (painel direito) na população total do estudo e de acordo com a presença de apneia do sono.....	70
Figura 20.	Avaliação longitudinal da mudança de densidade mineral óssea (queda ou estabilidade) de acordo com a presença de apneia do sono.....	71
Figura 21.	Correlação entre mudança do CTX ao longo de 1 ano e saturação mínima de oxigênio (à esquerda) e tempo de sono com saturação média de oxigênio $<90\%$ (à direita).	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Categorias da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e classificação da doença renal crônica (DRC) de acordo com a diretriz KDIGO, 2012.....	19
Tabela 2	Características demográficas e bioquímicas dos pacientes...	55
Tabela 3.	Dados de actigrafia.....	56
Tabela 4.	Dados de poligrafia dos pacientes incluídos.....	59
Tabela 5.	Dados de densitometria óssea basal e após 1 ano.....	60
Tabela 6.	Resultados de HR-pQCT no momento de inclusão do estudo (N=32).....	61
Tabela 7.	Evolução dos exames laboratoriais durante o estudo.....	66

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

1,25 (OH) ₂ vitamina D	1,25 dihidroxi-vitamina D
3D	Três dimensões
AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
ACS	Apneia central do sono
AOS	Apneia obstrutiva do sono
BRA	Bloqueador de receptor de angiotensina
BV/TV	<i>Bone volume/total volume</i>
Ca	Cálcio
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CIDS-3	Classificação Internacional de Distúrbios do Sono Terceira Edição
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
CTX	Telopectídeo C-terminal de colágeno tipo 1
DEXA	Absortometria radiológica de dupla energia
DMO	Densidade Mineral Óssea
DMO-DRC	Doença Mineral e Óssea da Doença Renal Crônica
DOA	Doença Óssea Adinâmica
DOM	Doença óssea mista
DP	Desvio padrão
DRC	Doença Renal Crônica
EEG	Eletroencefalograma
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblasto 23
IBP	Inibidor de bomba de próton
HPTS	Hiperparatireoidismo secundário
HR-pQCT	Tomografia computadorizada periférica de alta resolução
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAH	Índice de apneia e hipopneia por hora de sono
IC	Intervalo de confiança
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IMC	Índice de massa corporal
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LIM	Laboratório de investigação médica
M	Mineralização
NREM	Do inglês <i>Non-Rapid Eye Movement</i> , sem movimento rápido dos olhos
OM	Osteomalácia
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Osteodistrofia Renal
P	Fósforo
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
pCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico
P1NP	Procolágeno propeptídeo N-terminal tipo 1
PTH	Paratormônio
QCT	Tomografia computadorizada quantitativa
REM	Do inglês <i>Rapid Eye Movement</i> , movimento rápido dos olhos
SNS	Sistema nervoso simpático
são ₂	Saturação periférica de oxigênio
SRA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
T	Turnover
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFGe	Taxa filtração glomerular estimada
TMN	Núcleo tuberomamilar
Trap-5b	Fosfatase ácida 5b resistente a tartarato
TTS	Tempo total de sono
V	Volume
VLPO	Núcleos pré-ópticos ventrolaterais
AWAKE	Do inglês, número de despertares
WASO	Do inglês <i>Wake after sleep onset</i> , tempo acordado após início do sono

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1	Introdução.....	18
1.1	Doença renal crônica.....	19
1.2	Doença mineral e óssea na doença renal crônica.....	20
1.2.1	Métodos de avaliação óssea na doença renal crônica.....	21
1.3	Desordens do sono na doença renal crônica.....	26
1.3.1	Sono normal.....	26
1.3.2	Apneia do sono.....	29
1.3.3	Apneia do sono em pacientes com Doença Renal Crônica.....	33
1.3.4	Alterações no tempo total de sono.....	34
1.4	Interações entre desordens do sono e doença óssea.....	35
2	Objetivos.....	39
3	Casuística e Métodos.....	41
3.1	Critérios de inclusão.....	43
3.2	Critérios de exclusão.....	43
3.3	Avaliação laboratorial.....	44
3.4	Tomografia computadorizada periférica de alta resolução (HR-pQCT)	44
3.5	Densitometria óssea (DEXA).....	46
3.6	Poligrafia portátil.....	46
3.7	Avaliação da duração do sono.....	48
3.8	Cálculo do tamanho da amostra.....	50
3.9	Análise estatística.....	51
4	Resultados.....	52
4.1	Resultados basais.....	53
4.1.1	Características dos pacientes incluídos.....	53
4.1.2	Tempo de sono referido e medido no momento da inclusão.....	56

4.1.3	Dados de poligrafia.....	58
4.1.4	Dados de Densitometria óssea iniciais.....	59
4.1.5	Dados de HR-pQCT iniciais.....	60
4.1.6	Associação das desordens do sono com doença óssea.....	62
4.1.6.1	Tempo de sono.....	62
4.1.6.2	Associação entre apneia do sono e doença óssea.....	63
4.4	Resultados prospectivos observados ao longo de um ano de seguimento.....	65
5.0	Discussão.....	73
6.0	Referências Bibliográficas.....	85

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

Anexo 2 – Publicação na revista *Osteoporosis International*

RESUMO

Bezerra KS. *Estudo clínico prospectivo do efeito da apneia do sono e tempo total de sono sobre os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da doença renal crônica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Pacientes com doença renal crônica (DRC) tem uma alta prevalência de distúrbios do sono, tais como apneia do sono e a alteração no tempo de sono. Uma complicação também frequente na DRC é a desordem do metabolismo mineral e ósseo (DMO-DRC). Alguns estudos sugerem que tanto a apneia do sono quanto a duração do sono estão relacionadas à saúde óssea, porém estas associações não foram suficientemente avaliadas. **Objetivos:** Este estudo propõe a avaliação da associação tanto da apneia do sono quanto do tempo total de sono com marcadores de formação e reabsorção óssea, densidade mineral óssea (DMO) e microestrutura óssea, em pacientes com DRC estágio 3. **Métodos:** estudo de coorte prospectiva observacional com 12 meses de acompanhamento. Foram realizadas poligrafia, questionário de tempo de sono e actigrafia na inclusão; Apneia do sono foi definida como índice de apneia e hipopneia (IAH) >15 eventos/h de sono. Foram avaliadas alterações bioquímicas séricas, paratormônio e 25 (OH)-vitamina D no momento da inclusão e a cada 6 meses; marcadores de remodelação óssea (CTX, propeptídeo procólágeno tipo 1 – P1NP), fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23), densitometria (absortometria radiológica com dupla energia-DXA) e tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HRpQCT) foram avaliados na inclusão e após 1 ano. Excluímos pacientes em uso de medicação anticonvulsivante, bisfosfonatos e carbonato de cálcio, além de pacientes acamados e obesos. **Resultados:** Foram incluídos 34 pacientes (idade 51 ± 3 anos, 44% homens, 6% com diabetes, taxa de filtração glomerular estimada de 46 ± 8 ml/min/1.73m²). A média do tempo de sono avaliada pela actigrafia foi de 369 ± 74 min, sendo $36\% \leq 6$ h. Tempo de sono medido e auto relatado não se correlacionaram; pacientes que dormiram por tempo ≤ 6 horas não diferiram dos demais nos parâmetros bioquímicos, na prevalência de osteopenia/osteoporose e nos marcadores Ctx, FGF-23 e P1NP; o tempo de sono se correlacionou negativamente com a DMO do fêmur ($p=0,050$). Pacientes com apneia ($N=17$) apresentaram menor concentração de 25(OH)-vitamina D ($p=0,042$) e menor CTx ($p=0,030$). O IAH se correlacionou significativamente com valores de T-escores e DMO no fêmur esquerdo, com a DMO do rádio ultradistal e 1/3 proximal do rádio, com a área trabecular da tíbia e do rádio. Maior duração de hipoxemia se correlacionou com redução da CTx em 1 ano. Durante o acompanhamento, o número de pacientes que apresentou queda na DMO do fêmur esquerdo foi menor entre os apneicos do que nos não apneicos ($p=0,038$); análise logística multivariada comprovou o papel protetor da apneia do sono na DMO do fêmur (RR 5,5, 95% intervalo de confiança: 1,05-28,8, $p=0,044$), independente da função renal, idade, índice de massa corporal e concentração de 25(OH)-vitamina D.

Conclusão: A apneia obstrutiva do sono, mas não o tempo de sono, se mostrou um fator protetor, levando a menor perda de DMO em 1 ano de acompanhamento, mesmo após múltiplos ajustes para fatores confundidores. O exato mecanismo pelo qual a apneia do sono protege contra a perda óssea em pacientes com DRC permanece por ser esclarecido.

Descritores: Tempo de sono; Apneia obstrutiva do sono; Distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica; Densitometria; Osso e ossos; Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução.

ABSTRACT

Bezerra KS. *A prospective study on the effects of sleep apnea and sleep duration on chronic kidney disease-mineral and bone metabolism disorder* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Introduction: Patients with chronic kidney disease (CKD) have a high prevalence of sleep disorders such as sleep apnea and changes in sleep duration. Mineral and bone metabolism disorder (CKD-MBD) is also a frequent complication in this population. Some studies suggest that both sleep apnea and sleep duration are related to bone health, although these associations have not been sufficiently evaluated. **Objectives:** This study addresses the association between both sleep apnea and sleep duration with bone formation and resorption markers, bone mineral density (BMD), and bone microstructure, in patients with stage 3 CKD. **Methods:** This is a prospective observational cohort with 12 months of follow-up. Patients underwent polygraphy, sleep questionnaire, and actigraphy at the baseline; Sleep apnea was defined as an apnea-hypopnea index (AHI) >15 events/h of sleep. We evaluated biochemical variables, including parathormone, and 25(OH)-vitamin D, bone remodeling markers (CTX, procollagen type 1 propeptide - P1NP), and fibroblast growth factor 23 (FGF-23) at baseline and every 6 months. Patients underwent densitometry (X-ray absorptiometry with dual energy-DXA) and high resolution peripheral quantitative computed tomography (HRpQCT) at the inclusion and after 1 year. **Results:** 34 patients were included (age 51 ± 3 years, 44% men, 6% with diabetes, estimated glomerular filtration rate of 46 ± 8 ml/min/1.73m²). The average sleep time assessed by actigraphy was 369 ± 74 min, and 36% of patients slept ≤ 6 h. Measured and auto reported sleep duration did not correlate; patients who slept for ≤ 6 hours did not differ from the others regarding biochemical parameters, the prevalence of osteopenia/osteoporosis, Ctx, FGF-23, and P1NP; sleep time was negatively correlated with total hip BMD ($r = -0.344$, $p = 0.050$). Patients with sleep apnea ($N = 17$) had a lower concentration of 25(OH)-vitamin D ($p = 0.042$) and CTX ($p = 0.030$). The AHI correlated significantly with T-scores and total hip BMD, ultradistal radius and 1/3 proximal to the radius BMD, and with the trabecular area of the tibia and radius. Prolonged time with hypoxemia correlated with a decrease in CTx in 1 year. During follow-up, a reduction in the total hip BMD was less pronounced among patients with sleep apnea than in those without sleep apnea ($p = 0.038$); multivariate logistical analysis proved the protective role of sleep apnea in the total hip BMD (RR 5.5, 95% confidence interval: 1.05-28.8, $p = 0.044$), independently of renal function, age, body mass index, and 25(OH)-vitamin D concentration. **Conclusion:** Obstructive sleep apnea, but not sleep duration, has proved to be a protective factor, leading to a lower loss of BMD in a 1-year follow-up, even after multiple adjustments for confounders. The exact mechanism by which sleep apnea protects against bone loss in patients with CKD remains to be clarified.

Descriptors: Sleep duration; Sleep apnea, obstructive; Chronic kidney disease-mineral and bone disorder; Densitometry; Bone and bones; High resolution peripheral quantitative computed tomography.

1 Introdução

1 Introdução

1.1 Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) é altamente prevalente e foi definida por diretrizes internacionais (*Kidney Disease Improving Global Outcomes - KDIGO*) como uma taxa filtração glomerular estimada anormal (TFGe < 60 ml/min/1.73m²) por no mínimo 3 meses, ou situações em que a TFGe é normal, mas a patologia renal está presente, como no caso de doença renal policística ou proteinúria isolada (excreção de albumina ≥ 30mg/24h; índice albumina-creatinina ≥30 mg/g). A DRC é classificada em estágios de acordo com a TFGe, conforme ilustrado na tabela 1. ¹

Tabela 1. Categorias da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e classificação da doença renal crônica (DRC) de acordo com a diretriz KDIGO, 2012. ¹

Classificação	TFGe (ml/min/1,73 m²)	Categoria de TFG
Normal ou alta	≥ 90	G1
Redução leve	60-89	G2
Redução leve a moderada	45-59	G3a
Redução moderada a importante	30-44	G3b
Redução importante	15-29	G4
Falência renal	< 15	G5

DRC, doença renal crônica; TGFe, taxa de filtração glomerular estimada. Na ausência de evidência de dano renal, as categorias G1 e G2 não preenchem critérios para DRC.

As causas mais comum de DRC no Brasil e no mundo são a nefropatia do diabetes e a nefroesclerose hipertensiva. Entretanto, muitas outras condições podem causar DRC, incluindo doenças glomerulares primárias, doenças glomerulares secundárias (nefrite lúpica, amiloidose), alterações tubulointersticiais, vasculares, císticas e doenças renais hereditárias. ²

A prevalência de DRC vem aumentando nas últimas décadas, acometendo entre 8 e 10% da população mundial e mais de 40% das pessoas com mais de 70

anos. Esse aumento é parcialmente explicado pela maior prevalência de diabetes e hipertensão arterial, e de suas complicações. ³ DRC implica em custos elevados, tornando-se um problema de saúde pública. ^{4,5}

1.2 Doença Mineral e Óssea da Doença Renal Crônica (DMO-DRC)

A DRC está associada a uma série de desordens sistêmicas do metabolismo mineral e ósseo, que em conjunto são denominadas de DMO-DRC, definida como uma combinação de anormalidades do cálcio (Ca), fósforo (P), paratormônio (PTH), metabolismo da vitamina D, elevações séricas do fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF-23), anormalidades no remodelamento, mineralização, volume, crescimento e força linear óssea, além de calcificações vasculares e de tecidos moles, com significativo impacto na morbidade e mortalidade. ⁶

Redução da concentração de 1,25 (OH)₂ vitamina D, hiperfosfatemia, hipocalcemia e anormalidades funcionais da paratireoide são historicamente as principais manifestações clínicas da DMO-DRC, mas a elevação do FGF-23, a deficiência de α -Klotho, as calcificações extra-esqueléticas e vasculares, e o impacto na doença cardiovascular estão sendo cada dia mais reconhecidos como aspectos importantes da DMO-DRC. ⁷

O termo osteodistrofia renal (OR) é usado para definir as alterações ósseas histológicas relacionadas à DRC, quantificadas pela histomorfometria em amostras obtidas de biópsia óssea. ⁸

1.2.1 Métodos de avaliação óssea na Doença Renal Crônica

Biópsia óssea: A biópsia óssea é considerada o método padrão-ouro para a classificação da doença óssea. Avalia tanto parâmetros estruturais quanto dinâmicos que incluem volume ósseo trabecular, número de células ósseas, taxa de formação e

mineralização ósseas. A OR pode ser classificada de acordo com o *turnover* (T), mineralização (M) e volume (V), em um dos seguintes padrões: doença óssea de baixo remodelamento, que inclui doença óssea adinâmica (DOA) e osteomalácia (OM); ou doença óssea de alto remodelamento, que engloba a osteíte fibrosa, manifestação óssea do hiperparatireoidismo secundário (HPTS), e a doença óssea mista (DOM).

9,10

Densitometria óssea: A densidade mineral óssea (DMO) avaliada pela absorptometria radiológica de dupla energia (DEXA) é o método padrão-ouro para mensurar massa óssea e consegue prever o risco de fraturas na população geral.¹¹,¹² É reconhecida como método de referência pela boa precisão e reprodutibilidade (tempos de varredura curtos, configuração rápida de pacientes, baixa dose de radiação). Porém, a DEXA não é capaz de avaliar a qualidade do osso, não se correlaciona com a histomorfometria e não fornece informações sobre a microarquitetura óssea. Uma exemplificação disso é que a redução da DMO diagnosticada pela DEXA pode ser causada tanto pela osteoporose, em que ocorre diminuição no volume ósseo com deterioração da microarquitetura, quanto pela osteomalácia, caracterizada pela mineralização óssea inadequada.¹³

O papel da DEXA na avaliação do risco de fraturas na DRC tem sido discutido na literatura. No KDIGO de 2009 as recomendações eram contra a realização rotineira deste teste. Entretanto, estudos prospectivos mais recentes em pacientes com DRC pré-dialíticos^{14,15} e em hemodiálise¹⁶ indicam que baixa DMO medida por DEXA no antebraço (rádio ultradistal), quadril (total e colo do fêmur) e coluna vertebral pode, de fato, prever fratura. Esses estudos apoiam o uso clínico da DEXA para rastrear o risco de fraturas na DRC, o que foi reconhecido na atualização do KDIGO em 2016,¹⁷

indicando que os mesmos pontos de corte para osteopenia e osteoporose podem ser usados na população geral e em pacientes com DRC.

Tomografia: A tomografia computadorizada quantitativa (QCT) permite imagens tridimensionais de cortes transversais do esqueleto central e axial para fornecer DMO espacial ou volumétrica, além de distinguir entre o compartimento cortical e trabecular. Na DRC, medidas pela QCT da densidade óssea trabecular na coluna vertebral se correlacionam com o volume ósseo trabecular analisado pela histomorfometria.¹⁸ A resolução das QCTs é de 0,5 mm, enquanto a tomografia computadorizada periférica de alta resolução (HR-pQCT) possui uma resolução de 100 µm e permite a avaliação da arquitetura óssea e parâmetros adicionais da microarquitetura trabecular (fração de volume ósseo, espessura trabecular, separação e número de trabéculas), mas seu uso neste momento é limitado a centros de pesquisa e seu valor aditivo sobre outros métodos e biomarcadores disponíveis ainda não foi comprovado.¹⁹ A figura 1 ilustra uma imagem obtida de HR-pQCT e os compartimentos avaliados por esta técnica.

Figura 1. Ilustração de resultado obtido de HR-pQCT

A: Filme de HR-pQCT da tíbia (esquerda) e rádio (direita) ilustrando a colocação da linha de referência na placa terminal da tíbia e rádio. O primeiro corte da região de interesse é de 22,5 e 9,5 mm proximal à linha de referência na tíbia e no rádio, respectivamente. Uma pilha de 110 fatias de TC paralelas fornece uma imagem 3D de aproximadamente 9 mm na direção axial (linhas tracejadas). B–D: Varreduras de HR-pQCT representativas dos sujeitos controle (B), fratura (C) e baixa DMO (D). Modificado de Cohen, 2009.²⁰

A qualidade do osso é determinada pelo remodelamento ósseo e mineralização (avaliadas pela histomorfometria), bem como pela microarquitetura, microfraturas e a composição da matriz mineral. A microarquitetura trabecular inclui a espessura trabecular, a proporção de placas e hastes, sua conectividade e espaçamento; a microarquitetura cortical inclui a espessura cortical, porosidade e o tamanho do osso; e a composição da matriz mineral inclui mudanças na reticulação do colágeno tipo 1 e alterações no tamanho e estrutura do osso mineral.²¹

Historicamente, a histomorfometria óssea avaliava somente as mudanças no osso trabecular, embora a espessura e a porosidade do osso cortical são especialmente importantes na DRC, pois o HPTS tem efeito catabólico sobre o osso cortical, causando erosão subperiosteal e intracortical, levando ao seu afinamento²²,

enquanto no osso trabecular pode ter um efeito anabólico, causando aumento na espessura e no número de trabéculas.²³ Cerca de 80% de todas as fraturas ocorrem em regiões caracterizadas por grande quantidade de osso cortical^{24,25} e estudos com HR-pQCT mostraram que porosidade e espessura do osso cortical são os principais fatores que determinam a fragilidade óssea ligada ao risco de fratura não vertebral.²⁶ Em um estudo prospectivo com 54 pacientes com DRC moderada a avançada foi encontrada pela DEXA uma perda anual de DMO no antebraço de 2,9%; com HR-pQCT foi evidenciada uma perda significativa da área (-2,9%), da densidade (-1,3%) e da espessura (-2,8%) cortical do antebraço, associada a um aumento na sua porosidade (+4,2%).²⁷

Biomarcadores: O osso é um órgão dinâmico, com 10-20% do osso em estado de contínua remodelação que consiste em um mecanismo de substituição e reconstrução do tecido ósseo. Nesse processo, atuam células de reabsorção (os osteoclastos) e de formação (os osteoblastos). Os osteócitos, as células mais abundantes do tecido ósseo, são células mesenquimais que se diferenciam de pré-osteoblastos a osteoblastos produtores de osteoide e desempenham um papel fundamental na regulação da remodelação óssea. Essa transformação de osteoblastos produtores de matriz osteoide a osteócitos maduros requer uma reestruturação de seu citoesqueleto e de componentes celulares e é acompanhado da redução de seu volume em cerca de 70%, da perda de polarização da membrana plasmática apical e basolateral e da formação de processos dendríticos que fazem conexão dos osteócitos entre si e deles com vasos sanguíneos, osteoblastos, medula óssea e células da superfície óssea²⁸. Finalizada a formação e a mineralização óssea, os osteoblastos se transformam em osteócitos que ficam aprisionados na matriz mineralizada que revestem a superfície óssea ou sofrem apoptose.²⁹ Este processo

é regulado por quase todas as citocinas e hormônios que participam do remodelamento ósseo, incluindo PTH, calcitriol, estrogênio, glicocorticoides, interleucinas, prostaglandinas e membros da família dos fatores de crescimento β . O papel da uremia na regulação e desregulação desse sistema não é completamente entendido.³⁰

Devido à complexidade do ambiente ósseo, não se espera que um simples marcador coletado em um ponto isolado possa retratar todas essas mudanças, mesmo na ausência de doença renal. Um biomarcador ideal para caracterizar a OR deve ser capaz de detectar perda da qualidade e quantidade óssea precocemente na DRC, prever fraturas, ser facilmente mensurado por métodos não invasivos ou minimamente invasivos, ter baixo custo e baixa variabilidade pelo ritmo circadiano. Além disso, deve poder ser monitorado para avaliar a resposta ao tratamento, não deve ser cumulativo com a redução da TFG e não deve ser dialisável.²¹ Muitos marcadores de remodelamento ósseo tem sido estudados na população com osteoporose. Estes marcadores podem ser classificados em marcadores de remodelamento, de formação óssea e de reabsorção óssea.

Apesar das limitações, a avaliação não invasiva da dinâmica óssea pode ser alcançada com acurácia razoável pela mensuração do PTH e de marcadores de remodelamento ósseo.^{31,32} Marcadores de formação óssea, tais como fosfatase alcalina óssea, osteocalcina e procolágeno propeptídeo N-terminal tipo 1 (P1NP) são marcadores de função osteoblástica. Marcadores de reabsorção óssea, tais como fosfatase ácida 5b resistente a tartarato (Trap-5b) e telopeptídeo C-terminal de colágeno tipo 1 (CTX) são marcadores de número e função de osteoclastos.

A Fundação Internacional de Osteoporose recomenda que os níveis séricos de P1NP e CTX sejam usados como referência para formação e reabsorção óssea,

respectivamente, em estudos observacionais e intervencionistas na população geral. Ambos os marcadores podem também ser usados para avaliar a DMO-DRC.³³ A combinação de marcadores de formação e reabsorção óssea com métodos de imagens pode ser útil para prever fraturas. Em um estudo transversal com 82 pacientes com DRC pré-diálise (estágio 3-5), dos quais 23 tinham fraturas, os maiores títulos de marcadores de formação (P1NP) e reabsorção (Trap-5b) foram associados de forma independente à prevalência de fraturas. Além disso, quando os níveis mais elevados de P1NP e Trap-5b foram combinados com a avaliação do T-escore no fêmur pela DEXA houve uma melhor discriminação daqueles pacientes com fratura prévia quando se compara com a avaliação isolada do T-escore.³⁴

1.3 Desordens do Sono na Doença Renal Crônica

1.3.1 Sono normal

O sono é vital para a saúde humana e desempenha papel crítico nas funções cerebrais, incluindo desempenho neurocomportamental, consolidação de memória,³⁵ regulação do humor, além de estar criticamente envolvido na fisiologia sistêmica, incluindo metabolismo,³⁶ regulação do apetite,³⁷ função imunológica,³⁸ hormonal e no sistema cardiovascular.^{39,40}

O desejo, o tempo e a habilidade do humano de adormecer estão relacionados a interações subjacentes entre fatores homeostáticos (prolongada vigília aumenta o desejo de dormir), fatores circadianos (biologicamente é mais fácil dormir à noite que durante o dia), fatores emocionais e cognitivos (o estresse pode interferir na iniciação e manutenção do sono mesmo após vigília prolongada).^{41,42}

O sono não é completamente entendido, mas alguns mecanismos primários pelos quais ocorre são conhecidos. O equilíbrio entre a vigília e o sono é governado a nível neural por grupos distintos de neurônios, o núcleo tuberomamilar (TMN), que

tem ação predominante durante a vigília e os núcleos pré-ópticos ventrolaterais (VLPO), que dominam durante o sono; a liberação hipotalâmica do neurotransmissor promotor da orexina pode estabilizar esse equilíbrio e evitar transições rápidas da vigília para o sono, enquanto o neurotransmissor adenosina se acumula no prosencéfalo durante a vigília e é capaz de desempenhar um papel no impulso homeostático para o sono agindo por meio dos neurônios VLPO. O sistema circadiano afeta muitos circuitos neurais e hormonais que podem modular o sono e a vigília, promovendo o sono noturno através de projeções neurais para a glândula pineal e liberação de melatonina, e promovendo a vigília durante o dia através de projeções neurais para áreas de excitação do cérebro, como os neurônios da orexina.⁴²

Em humanos, o sono é composto por dois estágios distintos: sono REM (movimento rápido dos olhos) e não REM (NREM), caracterizados por padrões distintos do cérebro, músculos e atividades oculares.⁴¹ Uma noite típica envolve 4 a 6 ciclos repetidos de REM e NREM, cada um com duração de 90 a 110 minutos.⁴²

Durante o sono REM o encefalograma (EEG) mostra baixa voltagem, atividades de ondas cerebrais de frequência mista, semelhante ao EEG de vigília relaxada, tem duração de 20-25% do tempo total de sono (TTS); explosões periódicas de movimentos rápidos dos olhos, atividade autonômica variável e atonia dos músculos esqueléticos também caracterizam o sono REM.⁴²

O sono não-REM é dividido em 3 estágios (N1, N2, N3) e caracterizado por atividade do neurônio cortical mais sincrônica, função autônoma estável e aumento dos limiares de excitação.⁴² O estágio N1 é a transição vigília-sono, correspondendo de 2 a 5% do tempo total de sono; no EEG são visualizadas preponderantemente ondas alfa, que se caracterizam por apresentar baixa voltagem e alta frequência (8 a 12 Hz), há movimento lento dos olhos e redução do tônus muscular. Estágio N2

compreende de 40 a 50% do tempo total de sono e apresenta ao EEG algumas características específicas: os *fusos do sono* e o *complexo K*. Os fusos se caracterizam como ondas que ocorrem em surtos de 0,5 a 1,5 segundos e com frequência entre 11 e 16 Hz e o *complexo K* consiste em uma onda de morfologia aguda, negativa, seguida imediatamente por um componente positivo que se destaca do EEG basal (amplitude maior que 75 Hz) e tem duração maior que 0,5 segundo. Estágio N3, também conhecido como sono de ondas lentas e sono profundo, é o estágio do sono NREM que é considerado o mais restaurador, pois está associado a reduções acentuadas da atividade simpática, resultando em diminuição da frequência cardíaca, pressão arterial e respiração estável; apresenta ondas delta de alta amplitude e baixa frequência, com uma duração aproximada de 20% em relação ao TTS, é quando a suscetibilidade é mais baixa e a atividade cortical é sincronizada, facilitando algumas das funções primárias do sono, como a consolidação da memória ^{41,43}; baixas quantidades de N3 estão associadas ao aumento do risco de doenças cardiovasculares. ⁴⁴

Abaixo, uma representação gráfica (hipnograma) da distribuição dos diversos estágios do sono ao longo da noite. (Figura 2).

Figura 2. Exemplo de hipnograma

A prevalência de distúrbios do sono é alta em pacientes com DRC estágio 5D, estimada em 50-80% dos casos. ⁴⁵ Embora esses distúrbios sejam comuns, os efeitos

da DRC na estrutura do sono ainda não estão bem documentados, mas alguns dados sugerem que uremia e/ou sobrecarga volêmica podem ter um papel no desenvolvimento de algumas das desordens do sono ⁴⁶ tais como insônia, sonolência diurna excessiva ⁴⁷, apneia do sono ⁴⁸, movimentos periódicos de pernas e a síndrome das pernas inquietas. ⁴⁶ No presente estudo, avaliamos a apneia do sono e a alteração do tempo de sono em pacientes com DRC.

1.3.2 Apneia do Sono

As desordens respiratórias incluem a apneia obstrutiva do sono (AOS), apneia central do sono (ACS), distúrbios de hipoventilação relacionadas ao sono e hipoxemia. A apneia do sono é classificada como obstrutiva, central ou mista de acordo com os achados de polissonografia, definidos pela Academia Americana de Medicina do Sono. ⁴⁹

A ACS é caracterizada pela interrupção repetitiva do fluxo de ar e do esforço respiratório durante o sono, tendo como fatores de risco: idade maior 65 anos, sexo masculino, uso de opioides, doenças cardiovasculares como insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, fibrilação atrial e insuficiência renal. ⁵⁰ Quando há retenção de fluidos, a congestão pulmonar estimula receptores vagais, o que aumenta o *drive* respiratório reflexamente (aumento de frequência respiratória). Com isso, há tendência à redução de pressão parcial de gás carbônico (pCO_2), até mesmo abaixo do nível necessário para estimular o centro respiratório bulbar. Dessa forma, ocorre interrupção transitória da ventilação até a pCO_2 se elevar novamente. ⁴⁹ Segundo a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono Terceira Edição CIDS-3, o diagnóstico requer pelo menos um dos seguintes sintomas: sonolência diurna, dificuldade em iniciar ou manter o sono, despertares frequentes, sono não reparador,

ronco ou apneia referidas pelo parceiro (a), ou despertares por falta de ar; na polissonografia são observadas pelo menos 5 apneias/hipopneias centrais por hora de sono e o número total de eventos centrais deve ser superior a 50% do número total de apneias/hipopneias.

AOS é a mais comum entre as desordens respiratórias do sono e é caracterizada por pausas respiratórias frequentes devido a mudanças no tônus muscular relacionadas ao sono, levando a episódios recorrentes de obstrução completa (apneia) ou parcial (hipopneia) das vias aéreas superiores, causando aumento da pressão negativa intratorácica, fragmentação do sono e hipóxia intermitente durante o sono.^{51,52} A AOS afeta predominantemente homens, idosos e obesos e tem prevalência de até 17%.⁵³ Mulheres e indivíduos com índice de massa corporal (IMC) normal são também afetados quando há predisposição anatômica para estreitamento/colapso da via aérea, como ocorre no caso de síndromes congênitas que afetam a anatomia craniofacial e das vias aéreas superiores.⁵⁴ Aproximadamente 80% dos indivíduos com AOS clinicamente significativa não recebem o diagnóstico.⁵⁵

Apneias obstrutivas são episódios de completo colapso da via aérea superior, definidos como uma redução no fluxo de ar maior que 90%, com duração de pelo menos 10 segundos, na presença de esforço respiratório contínuo. Hipopneia é definida como uma queda de 30% ou mais na pressão nasal com duração de pelo menos 10 segundos, associada a uma dessaturação de oxigênio de 3% ou mais (AASM - definição recomendada) ou 4% ou mais de dessaturação de oxigênio (AASM - definição aceitável);⁴⁹ hipopneias são geralmente consideradas eventos obstrutivos, representando um colapso parcial da via aérea superior.

Os eventos respiratórios acontecem mais frequentemente durante os estágios do sono N1, N2 e REM e são usualmente mais longos e associados com maior queda

na saturação de oxigênio durante o sono REM; em contraste, o estágio N3 do sono é protetor contra AOS, com eventos menos frequentes e com queda na saturação de oxigênio menos severa.⁵⁰

Segundo o CIDS-3, a definição dos critérios diagnósticos engloba as comorbidades frequentemente associadas à apneia do sono, sendo definida pela presença dos critérios 1 e 2 ou 3:

1. Um ou mais dos seguintes devem estar presentes:

- Sonolência, sono não reparador, fadiga ou sintomas de insônia;
- Despertar com suspensão da respiração, ofegante ou asfixia;
- Relato de ronco habitual pelo parceiro (a) e/ou interrupções da respiração durante o sono;
- Diagnóstico de hipertensão arterial, distúrbio do humor, disfunção cognitiva, doença coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial ou diabetes mellitus tipo 2;

Associado a:

1. Polissonografia com índice de apneia e hipopneia > 5 eventos/hora.

Ou:

2. Polissonografia com índice de apneia e hipopneia > 15 eventos/hora.

O número total de eventos de apneia e hipopneia obstrutivas e centrais durante a noite, normalizados para cada hora de sono caracteriza o índice de apneia e hipopneia (IAH). Tal índice também permite estratificar a gravidade da síndrome: IAH entre 5 e 15 eventos/hora = Apneia do sono leve; entre 15 e 30 eventos/hora = Apneia do sono moderada e > 30 eventos/hora = Apneia do sono grave.

A apneia do sono mista é caracterizada por uma queda no fluxo de ar maior

que 90%, com duração de pelo menos 10 segundos, associada à ausência inicial de esforço respiratório que recomeça apesar do fluxo de ar contínuo ausente (Figura 3).

Figura 3. Tipos de apneia classificadas de acordo com o fluxo de ar e o esforço respiratório.

Os eventos de hipóxia e despertares recorrentes resultam em elevação marcante da atividade do sistema nervoso simpático (SNS), que frequentemente é sustentada durante o período de vigília. A AOS está ligada a um aumento da inflamação, pode interromper a secreção de melatonina e é um fator de risco para muitas desordens cardiovasculares tais como hipertensão, doença cardíaca e acidente vascular cerebral.⁵⁴ Dentre as possíveis razões para a repercussão cardiovascular estão os esforços respiratórios repetitivos contra uma via aérea obstruída, que reduzem substancialmente a pressão intratorácica, acarretando um aumento da pressão transmural miocárdica e da pós-carga ao ventrículo esquerdo, que somados à hipoxemia, aumentam os riscos para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), insuficiências coronariana e cardíaca.⁵⁶ A apneia também se associa com desordens endócrinas como a síndrome metabólica, obesidade, resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2, e hipogonadismo.⁵⁷ Além disso, está

associada com prejuízo da função motora, função cognitiva e memória, que contribuem para o aumento no risco de quedas e acidentes.⁴¹

A terapia de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) impede parcialmente os eventos adversos sistêmicos associados à hipercapnia intermitente, hipóxia e subsequente reoxigenação em pacientes com AOS e, assim, diminui a morbidade e mortalidade cardiovascular nesses pacientes.⁵⁸⁻⁶⁰

1.3.3 Apneia do Sono em pacientes com Doença Renal Crônica

Pacientes com DRC em diálise apresentam alta prevalência de AOS, comumente maior que 40%⁶¹⁻⁶⁴, embora poucos estudos tenham incluído pacientes com DRC em estágios mais precoces. O grupo *Kaiser Permanente Southern Califórnia* reportou um risco elevado para AOS em indivíduos com TFG < 90 ml/min/1,73m² comparado com indivíduos com função renal normal, com risco relativo variando de 1.22 a 1.42 para cada 15 ml/min de redução na TFG.⁴⁸ Agrawal *et al.*⁶⁵, em um estudo transversal com 91 obesos, mostraram que o aumento na gravidade da AOS está associada com maior creatinina, mas não com maior grau de albuminúria; Um outro estudo que avaliou pacientes com DRC estádios 3 a 5 encontrou uma fraca correlação entre o IAH e TFG.⁶⁶

O mecanismo direto pelo qual a AOS de longa duração pode contribuir para a progressão de DRC é a indução de elevações crônicas na pressão arterial (PA) como resultado do aumento da descarga nervosa simpática, além da elevação da PA durante os episódios de oclusão das vias aéreas superiores e elevações sustentadas da PA durante o estado de vigília.^{67,68} Além disso, a AOS tem sido relacionada à hiperfiltração glomerular,⁶⁹ mas se ela é um fator de risco independente de proteinúria

ainda é motivo de controvérsia.^{70,71} Acredita-se que a hipóxia crônica intermitente poderia sozinha ter um efeito direto nos rins independente dos outros mecanismos.

1.3.4 Alterações no tempo total de sono

A qualidade e a quantidade do sono são afetadas pela variedade cultural, social, psicológica, comportamental, influências genéticas⁷² e ambientais que, juntamente com mudanças na sociedade moderna, exigindo mais horas e mais turnos de trabalho, reduziram a duração do sono a menos horas por dia.⁷³

Uma duração de sono < 7 horas/dia está ligada a resultados adversos incluindo doença cardiovascular, obesidade, diabetes, depressão, e ansiedade, bem como questões de segurança relacionadas à sonolência.⁷⁴ Uma análise dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*) mostrou que entre 1985 e 2012 a duração média do sono diminuiu assim como a porcentagem de adultos que dormem $\leq$ 6 horas por dia aumentou. Desta forma, o CDC atualmente considera esse declínio progressivo da duração de sono uma epidemia.⁷⁵ Na população com DRC não dialítica, estima-se que a prevalência da curta duração do sono seja duas vezes maior quando comparada a população sem alteração na função renal.⁷⁶ A curta duração do sono está associada com fatores de risco para DRC, incluindo hipertensão arterial, diabetes e doença cardiovascular.⁷⁷⁻⁷⁹ Como exemplo, indivíduos que relatam dormir 5 horas ou menos por noite são 20% mais propensos a desenvolver hipertensão⁷⁷, 34% mais diabetes⁷⁸ e 45% mais propensos a desenvolver doença cardiovascular⁷⁹ comparados com aqueles que dormem pelo menos 7 horas por noite.

Alguns estudos que descreveram redução do tempo total de sono em pacientes com DRC estágio 5D baseado em dados objetivos de polissonografia,⁸⁰ incluíram

pacientes com apneia do sono, o que pode, por si só, alterar a arquitetura do sono. Elias *et. al.*, em um estudo transversal, observaram que pacientes com DRC estágio 5D apresentam menor tempo de sono total e REM mesmo após ajustar para a presença e gravidade da apneia do sono.⁸¹

Muitos processos fisiológicos renais seguem um ritmo diurno, incluindo a regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA), reabsorção de sódio, fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular.⁸²⁻⁸⁶ Com as mudanças no estilo de vida e práticas laborais, a quantidade do sono noturno diminuiu, dessincronizando assim o ritmo fisiológico básico das demandas ambientais.

Uma variedade de estudos tem demonstrado que sono insuficiente e de pobre qualidade representa um novo fator de risco para a progressão da DRC,⁸⁷ sendo os acometidos 70% mais predispostos a desenvolverem proteinúria.⁸⁸ Yamamoto *et. al.*, em uma coorte prospectiva evidenciaram que duração de sono mais curta (≤ 5 horas) e mais longa (≥ 8 horas), além da pobre qualidade de sono em pacientes com TFG_e 10-59 ml/min/1,73m² se associaram com progressão para DRC estágio 5D.⁸⁹

1.4 Interação entre desordens do sono e doença óssea

Pouco se conhece sobre a relação entre duração de sono e DMO. Recentemente, evidências sugerem que apneia do sono e tempo de duração do sono noturno e diurno estão relacionadas à saúde óssea. Experimentos evidenciaram que ratos com privação de sono apresentaram uma espessura osteoide diminuída, redução em 45 vezes da superfície osteoide, correspondendo à diminuição no número e atividade dos osteoblastos, aumento na concentração plasmática de marcadores de osteoclastos (TRACP 5b), além de diminuição da DMO em fêmur, indicando osteoporose.⁹⁰

Em crianças, o aumento da necessidade de energia para o crescimento e desenvolvimento pode exigir aumento da quantidade de sono para que haja esse remodelamento tecidual, sendo plausível que a privação de sono possa levar a um prejuízo na osteogênese, processo que requer uma maior demanda energética.⁹¹ Há evidências que uma duração de sono < 8 horas prejudica a formação óssea e que uma maior duração de sono noturno e cochilos estejam associados a um maior acúmulo de massa óssea em crianças.⁹²

A relação entre privação de sono e marcadores ósseos foi avaliada em um estudo experimental, em que homens saudáveis foram submetidos à privação de sono (5-6 horas de sono/24h) sendo demonstrada uma significativa diminuição no marcador de formação óssea (P1NP), enquanto o marcador de reabsorção óssea (CTX) não se alterou, sugerindo que a ruptura do sono e do ciclo circadiano pode levar a um desacoplamento do remodelamento ósseo, com formação diminuída, mas reabsorção inalterada. Ainda, os achados também sugerem que essas mudanças podem ter maior repercussão na vida adulta inicial, momento crítico para atingir o pico ideal de massa óssea. Caso sejam mantidas, essas alterações no metabolismo ósseo podem resultar em pico de massa óssea abaixo do ideal, perda óssea, osteoporose e fratura.⁹³

Outros estudos demonstraram que mulheres na pós-menopausa e indivíduos idosos com duração do sono noturno curto ou longo, apresentaram baixa DMO.⁹⁴⁻⁹⁶ A definição de sono curto e longo, porém é variável entre os estudos. Sono com duração menor que 6 horas foi associado a maior DMO em quadril de mulheres acima de 75 anos, em modelo não ajustado, efeito que não se confirmou quando se levou em consideração os cochilos diurnos.⁹⁷ Os cochilos diurnos são comuns nos idosos e alguns estudos também exploraram sua associação com DMO; Cochilo diurno com duração ≥ 30 minutos em mulheres na pós-menopausa e ≥ 60 minutos em mulheres

na pré-menopausa foram associados com osteopenia e osteoporose, mas o mecanismo envolvido nesta relação não foi estabelecido. ⁹⁸ Risco de 1,59 e 1,80 vezes maior de osteoporose foi reportado na população geral e em > 65 anos, respectivamente, associado com tempo referido de sono < 6 horas. ⁹⁹

Poucos estudos focaram na relação entre AOS e marcadores de metabolismo ósseo. Sforza *et al.* relataram que a AOS foi associada com uma maior DMO em 833 idosos e que os períodos de hipoxemia recorrentes pareciam preservar o conteúdo mineral ósseo, prevenindo osteopenia/osteoporose, ¹⁰⁰ dado corroborado pela demonstração em modelos animais ¹⁰¹ de que a queda transitória e recorrente na saturação de oxigênio poderia mobilizar células mesenquimais capazes de se diferenciar em osteoblastos, e a resultante promoção da atividade osteoblástica poderia lentificar a reabsorção óssea e, conseqüentemente, o risco de osteopenia/osteoporose relacionado ao processo de envelhecimento.

Yan Qiao, *et al.*, compararam marcadores metabólicos ósseos e DMO entre três grupos (homens obesos, obesos com AOS leve a moderada, obesos com AOS grave). Não houve diferença na DMO entre esses indivíduos, sugerindo que não há relação entre DMO e gravidade da AOS, ¹⁰² dados consistentes com os demonstrados em obesos. ¹⁰³ Este mesmo estudo evidenciou maiores níveis de CTX e P1NP no grupo de AOS severa, indicando um aumento da atividade de osteoclastos, da reabsorção e também da formação óssea na AOS severa, sugerindo um aumento na taxa de remodelamento ósseo neste grupo de pacientes. ¹⁰³ Tomiyama *et al.* relataram que a AOS poderia ser caracterizada como um estado desacoplado entre formação e reabsorção óssea, com um aumento na taxa de remodelamento ósseo, uma vez que os níveis de CTX urinário foram maiores em pacientes com AOS grave e que havia uma redução desse marcador após 3 meses de tratamento com CPAP. Nenhuma

alteração foi observada em marcadores de formação óssea (osteocalcina e fosfatase alcalina óssea).¹⁰⁴

Tanto distúrbios do sono quanto alterações ósseas são altamente prevalentes, afetando milhões de pessoas e aumentando a morbidade e mortalidade. Fraturas e diminuição da qualidade de vida são relatados em decorrência da perda de massa óssea com o envelhecimento. Apneia do sono, por outro lado, é também associada ao aumento do risco de mortalidade cardiovascular e também frequente em pacientes com DRC. Por estas razões, o estudo das desordens de sono no contexto da DMO-DRC é imperativo. O desafio científico é saber se as desordens do sono vão ter efeito negativo adicional às alterações ósseas decorrentes da DRC.

2 Objetivos

2 Objetivos

Avaliar a associação entre tempo total de sono e apneia do sono em pacientes com DRC estágio 3 com:

- Densidade mineral óssea;
- Marcadores de formação e reabsorção óssea;
- Microestrutura óssea.

3 Casuística e Métodos

3 Casuística e Métodos

Trata-se de um estudo longitudinal, do tipo coorte prospectiva observacional, em que foram recrutados pacientes em seguimento ambulatorial no serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) com DRC estágio 3A e 3B. Todos os pacientes foram orientados quanto aos objetivos da pesquisa, e após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), dados clínicos, demográficos e bioquímicos foram obtidos.

Após inclusão no estudo, os pacientes foram seguidos pelo médico pesquisador, com consultas de rotina a cada seis meses no decorrer de um ano (tempos 0, 6 e 12 meses), totalizando 3 observações em cada paciente.

Com o objetivo de analisar o perfil do sono desses pacientes, os mesmos eram questionados sobre o tempo médio de sono por noite; realizaram análise do tempo de sono de forma objetiva através da actigrafia de punho; e poligrafias foram realizadas para avaliar a presença de AOS e o IAH.

Para análise de perfil ósseo, amostras de sangue foram colhidas e encaminhadas ao laboratório de investigação médica (LIM-16) da FMUSP, para a análise de biomarcadores; DEXA e HR-pQCT foram realizadas no Laboratório de Reumatologia da Faculdade de Medicina da USP (no tempo zero e após 1 ano).

Desenho esquemático do estudo ilustra as avaliações realizadas em cada momento do estudo. (Figura 4)

Figura 4. Desenho esquemático do estudo.

Bioquímica: Ureia, creatinina, bicarbonato sérico, sódio, potássio, cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, fosfatase alcalina, 25 (OH)-vitamina D, PTH-paratormônio, hemograma, albumina, urina 1, relação proteína/creatinina urinária; Soro: para dosagem de marcadores ósseos, CTX (C- telopeptídio-X), P1NP (propeptídeo procólágeno tipo 1), FGF-23 (Fator de crescimento de fibroblasto 23).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob número 46565615.5.0000.0068.

3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes adultos com idade entre 18 e 65 anos, em seguimento ambulatorial do HC-FMUSP que se encontravam no estágio 3A e 3B da DRC e que aceitaram participar do estudo após assinatura do TCLE.

3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com doença renal policística, usuários de corticoide por pelo menos 3 meses, mesmo que em período prévio, além de uso atual de anticonvulsivantes, bisfosfonatos e carbonato de cálcio. Pacientes recebendo terapia hormonal, pacientes acamados/dependentes de cadeira de rodas e com IMC > 35 kg/m² também foram excluídos do estudo.

3.3 Avaliação laboratorial

No momento da entrada do paciente no estudo e a cada 6 meses foi feita coleta de sangue para análise de ureia, creatinina, gasometria venosa, sódio, potássio, cálcio (Ca) total, Ca ionizado, fósforo (P), medidos por colorimetria automatizada; fosfatase alcalina, medida por um método automatizado cinético, 25 hidroxivitamina D, quantificada por imunoensaio de quimioluminescência (DiaSorin, StilWater, Minn, EUA), PTH, medido por imunoensaio de quimioluminescência (Cobas, Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Alemanha), hemograma e albumina. Amostra de urina também foi colhida para avaliação da relação proteína/creatinina urinária.

Amostras de soro e plasma foram colhidas e armazenadas em freezer a -80°C. Este material foi utilizado para análise de marcadores ósseos de reabsorção (CTX- dosado por Cobas analyser, Roche, Suíça, Cod. 11972308122), formação óssea (P1NP- dosado por Cobas analyser, Roche, Suíça, Cod. 03141071190) e FGF-23 intacto (ELISA Kit, Immutopics, Quidel, San Diego, Estados Unidos, Cod. 60-6600). As análises foram feitas no LIM-16 e laboratório de hormônios da FMUSP.

3.4 Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HRp-QCT)

Foi realizada HR-pQCT no momento da inclusão e após 12 meses. A HR-pQCT é uma técnica de imagem que usa processamento computadorizado da atenuação de raios-X (medidas em Unidades Hounsfield, HU) para aquisição de imagens seccionais. A partir dos cortes é possível a produção de um modelo de alta qualidade em três dimensões (3D). Este equipamento possui uma resolução de dezenas de micrômetros, que permite uma análise detalhada da morfologia tecidual.¹⁰⁵ A dose efetiva de radiação desse exame é menor que 5µSv por medida e alguns estudos

estimam que ela seja em torno de $3\mu\text{Sv}$.¹⁰⁶

Após finalizar a obtenção das imagens, o sistema faz automaticamente uma avaliação inicial que consta na transformação dos dados digitais em imagens seccionais e a construção de um modelo 3D. Em seguida, é necessário determinar os contornos do osso (o perímetro externo da cortical óssea) para que se reconheça o volume total do tecido e assim possam ser feitas as análises. Após esse contorno, determina-se a divisão entre os dois principais compartimentos do osso: o cortical e o trabecular e dados isolados de cada um deles.¹⁰⁷ O processo padrão dessa segmentação é totalmente automatizado e leva em conta as diferentes atenuações de raios-X para dividir os compartimentos.^{108,109} Há definição da forma, do volume, da densidade e da separação das trabéculas, do número de conexões entre elas, da densidade e a espessura da cortical e do volume e da densidade óssea total, sendo o grau de porosidade o dado mais relevante obtido da cortical.¹¹⁰

Os seguintes parâmetros foram avaliados no presente estudo: DMO volumétrica (mg HA/cm^3), área cortical (mm^2), DMO cortical (mm^2), espessura cortical (mm), área trabecular (mm^2), DMO trabecular (mg HA/cm^3), espessura trabecular (mm), número de trabéculas ($1/\text{mm}$), espaço entre as trabéculas (mm), e relação entre volume ósseo sobre o volume total (*bone volume/total volume* - BV/TV), expresso em %.

3.5 Densitometria óssea

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu a DXA como a melhor técnica para avaliar a DMO em mulheres na pós-menopausa.¹¹¹ Os valores da DMO (em g/cm²) não são utilizados para o diagnóstico de osteoporose, em vez disso, a OMS propôs definir a osteoporose com base no T-escore, que é a diferença entre a DMO medida e o valor médio de adultos jovens, expresso em desvio padrão (DP) para uma população referência da mesma etnia. Desta forma, define-se osteoporose quando T-escore é < -2,5 e osteopenia quando T-escore está entre -2,5 e -1,0.^{12,112}

DXA (Hologic QDR4500; Hologic, Bedford, MA) foi realizada para avaliação da DMO, na coluna lombar (L1-L4), quadril total e rádio (ultradistal e 1/3 proximal).

3.6 Poligrafia portátil

Para diagnosticar a AOS, foi utilizado o monitor portátil do sono (Embletta Gold®), ilustrado na Figura 5. Todos os pacientes foram instruídos a como utilizar o aparelho, além de receberem um impresso com orientações e imagens de como deveria ser colocado o aparelho. A análise e interpretação do traçado foram feita de acordo com as Diretrizes Americanas.^{113,114}

Figura 5. Monitor portátil usado na poligrafia portátil Embletta Gold™

O monitor portátil tem sido utilizado como um teste de diagnóstico para AOS baseado, em parte, na premissa de que é menos dispendioso e mais rápido do que a polissonografia em laboratório. ¹¹⁴ Este aparelho consiste em uma monitorização simplificada que inclui fluxo aéreo pela cânula nasal, cintas torácicas e abdominais para detecção de movimentos respiratórios e oximetria, como demonstrado na figura 6. Em 2009, um estudo validou a utilização do monitor portátil em 169 pacientes, em que 85% dos exames realizados foram considerados de boa qualidade. ¹¹³

Os resultados foram expressos como tempo total de registro, IAH por hora de registro, número de apneias e hipopneias registradas (obstrutivas, mistas e centrais), SaO2 média, SaO2 mínima, tempo com SaO2 < 90%, frequência cardíaca mínima, média e máxima. Hipoxemia noturna foi definida como 5% do tempo de sono com SpO2 < 90% ¹¹⁵.

IAH foi definido como o número de episódios de apneia e hipopneia por hora de sono. Apneia foi definida como ausência de fluxo aéreo ($\geq 90\%$) com o mínimo de 10 segundos de duração. Hipopneia foi definida como redução $\geq 30\%$ na amplitude de fluxo aéreo por mais de 10 segundos associada à dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$. ⁴⁹ Episódios de apneia e hipopneia foram classificados como central se não houvesse esforço muscular registrado nas cintas torácica e abdominal. Todos os exames foram pré-laudados pelo médico pesquisador e posteriormente checados por um médico especialista. No presente estudo, a AOS foi definida por um IAH ≥ 15 eventos por hora.

Figura 6. Tela da poligrafia e colocação das cintas para realização do exame

Painel superior: amarelo = hipopneias e rosa escuro = apneia obstrutiva; Painel inferior: rosa claro = dessaturação de oxigênio.

3.7 Avaliação da duração de sono

A duração do sono foi avaliada de forma subjetiva e objetiva. A avaliação subjetiva da duração do sono consistiu na resposta do participante à seguinte pergunta: “Quantas horas o (a) senhor (a) dorme em média por noite?”. A avaliação objetiva foi realizada através da utilização da actigrafia de pulso.

A avaliação subjetiva da duração do sono apresenta baixa acurácia quando comparada a avaliações por meio de actigrafia de pulso ou da polissonografia. Existe uma correlação considerada apenas moderada (coeficiente de correlação: 0,45) ao comparar a duração objetiva e subjetiva do sono, tendo correlação ainda menor para indivíduos com durações extremas do sono.¹¹⁶

Utilizamos o actígrafo do modelo Actiwatch 2 (Philips-Respironics®), ilustrado na Figura 7, no pulso não dominante, por sete dias consecutivos sendo mantidas as atividades de rotina e de sono habituais. O actígrafo é um dispositivo compacto, leve e utilizados para avaliar o sono e o despertar em seres humanos há quase quatro décadas. Seu princípio está baseado na interpretação de padrões de movimentos por

meio da combinação da duração, frequência, amplitude, aceleração e velocidade dos movimentos e usualmente são acompanhados de sensor de luminosidade ambiente, além de um botão marcador de eventos.

Figura 7. Actígrafo modelo Actiwatch 2 (Philips-Respironics®)

A actigrafia de punho foi validada contra a polissonografia, demonstrando uma correlação de mais de 0,9 em indivíduos saudáveis para a duração do sono total.¹¹⁷ Além disto, é o instrumento de escolha para a avaliação do ciclo sono-vigília por períodos prolongados de tempo, em que a realização da polissonografia é impraticável.¹¹⁸

No momento de instalação do actígrafo, os participantes receberam um impresso denominado diário de sono. Neste impresso, os participantes preencheram manualmente dia a dia o horário de dormir e despertar em cada um dos dias de utilização do actígrafo como também observações relacionadas a seu uso.¹¹⁹

As informações captadas pelo actígrafo foram baseadas em épocas de 30 segundos (Figura 8). O relatório da actigrafia foi gerado automaticamente pelo programa Actiware data (Philips-Respironics®) que exibiu as variáveis relacionadas ao sono através de dados numérico e gráficos relativo ao período estudado. Os dados gerados pelo relatório estudados no presente estudo foram tempo total de sono, período de latência, eficiência do sono (%) e período de vigília. Estas informações foram tabuladas em planilha eletrônica do programa Microsoft Excel®.

Figura 8: Tela da actigrafia de 7 dias.

3.8 Cálculo do tamanho da amostra

Não encontramos nenhum estudo que tenha associado tempo de sono ou apneia do sono com DMO em indivíduos com DRC. Desta forma, o cálculo de amostra não foi feito e utilizamos amostra de conveniência.

3.9 Análise estatística

Os dados contínuos foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e percentis (25; 75%), de acordo com distribuição paramétrica ou não-paramétrica, respectivamente, testada através de D'Agostino-Pearson. Dados categóricos foram expressos em número e porcentagem e a comparação entre grupos foi feita por teste exato de Fisher ou χ^2 . Para comparação entre os grupos (com e sem apneia assim como tempo total de sono maior ou ≤ 6 horas) foram empregados os testes t de Student ou Mann Whitney, de acordo com a normalidade dos dados. Da mesma forma, de acordo com a distribuição dos dados a comparação de dados basais e após 1 ano foi feita com teste t pareado ou Wilcoxon no caso de duas medidas ou ANOVA com correção de Geisser- Regressão linear multivariada foi feita com T-escores de coluna e regressão logística foi feita com queda da DMO de coluna, tendo como variáveis independentes peso, idade, sexo, 25(OH) vitamina D, além da presença de AOS. Para obtenção dos gráficos e análise estatística foram utilizados os softwares SPSS™ versão 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos) e Graphpad Prism™ versão 8 (GraphPad Software, La Jolla, CA, Estados Unidos). Significância estatística foi atribuída a $p < 0,05$.

4 Resultados

4 Resultados

4.1 Resultados Basais

4.1.1 Características dos pacientes incluídos

No início do estudo, foram identificados através do prontuário eletrônico do ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas/FMUSP todos os pacientes com DRC estádios 3A e 3B, com idade entre 18 e 65 anos, totalizando 262 pacientes. Desses, 116 foram excluídos. Avisos foram deixados nos prontuários dos 146 pacientes remanescentes sobre a possibilidade de serem incluídos nesse estudo. Desta forma, 70 pacientes foram encaminhados e abordados. Destes, 33 se recusaram a participar do estudo, migraram para estágio 2 ou 4 de DRC, ou apresentavam IMC > 35 kg/m². Dos 37 incluídos no estudo, dois desistiram posteriormente e um evoluiu para óbito antes de iniciar as análises, finalizando a amostra em 34 participantes. Estes dados estão sumarizados na figura 9, que contém o fluxograma do estudo.

Figura 9. Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.

Os dados iniciais dos pacientes incluídos no estudo estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2. Características demográficas e bioquímicas dos pacientes

TOTAL (N = 34)	
Dados Demográficos	
Idade (anos)	51 ± 13
Homens, n (%)	15 (44)
Cor não branca, n (%)	23 (68)
Doença de Base, n (%)	
Hipertensão, n (%)	23 (68)
Diabetes, n (%)	2 (6)
Doença túbulo-intersticial, n (%)	8 (23)
Outra/desconhecida, n (%)	1 (3)
Tabagismo atual, n (%)	6 (18)
Etilismo atual, n (%)	2 (6)
Mulheres pós-menopausa, n (%)	9 (47)
Fratura prévia (últimos 10 anos), n (%)	2 (6)
Peso (kg)	76,6 ± 15,0
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	28,0 ± 3,0
Medicamentos em uso	
Furosemida, n (%)	3 (9)
Hidroclorotiazida, n (%)	16 (47)
Colecalciferol, n (%)	10 (29)
Bioquímica	
Plasma	
TFGe (ml/min/1.73 m ²)	45,6 ± 8,4
Albumina (g/dl)	4,4 ± 0,3
Cálcio iônico (mg/dl)	5,09 ± 0,22
Cálcio Total (mg/dl)	9,6 ± 0,4
Fósforo (mg/dl)	3,4 ± 0,6
Ph	7,34 ± 0,04
Bicarbonato (mmol/L)	24,9 ± 3,3
PTH (pg/ml)	55 (45/72)
25-hidroxivitamina D (ng/ml)	24 (20/31)
Fosfatase Alcalina (U/L)	74 (58/90)
Propeptideo procólágeno tipo 1 (ng/ml)	56,4 (39,3/90,2)
C-telopeptídeo-X (ng/ml)	0,50 ± 0,34
Urina	
Proteína/Creatinina (g/g)	0,31 (0,07/ 0,90)

TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; PTH, paratormônio; Dados apresentados em média e desvio-padrão ou mediana (25/75), exceto quando especificado de outra forma.

Foram incluídos pacientes relativamente jovens, com idade média de 51 anos, sendo a maioria do sexo feminino e raça não branca, com sobrepeso (47%) ou obesidade grau I (29%). O nível de escolaridade entre 4 a 8 anos de estudo foi o mais

prevalente (70%), a maioria da população era sedentária (70%) e com atividade laborativa atual (62% dos pacientes). Nove mulheres incluídas no estudo estavam na menopausa há $9,6 \pm 4,3$ anos, variando entre 2 e 13 anos. A etiologia da doença renal predominante foi nefroesclerose hipertensiva (68%); dezoito e 14 pacientes foram classificados no estágio 3a e 3b, respectivamente, no momento da inclusão do estudo. Acidose metabólica (bicarbonato sérico < 22 mmol/L) foi verificada em 5 pacientes; HPTS se considerarmos um PTH > 65 pg/ml foi encontrado em 11 pacientes (32%). Concentração de 25(OH) Vitamina D < 20 ng/ml e < 30 ng/ml foi observada em 25 (73,5%) e 6 (17,6%) pacientes, respectivamente. Valores de cálcio e fósforo estavam dentro da normalidade. Apenas 15% dos pacientes apresentavam uma relação proteína/creatinina urinária maior que 1g/g.

4.1.2 Tempo de sono referido e medido no momento da inclusão

O tempo de sono referido pelos pacientes foi de $7,1 \pm 1,7$ horas, variando de 4 a 12 horas. Onze pacientes (32%) referiram tempo de sono ≤ 6 horas e 4 (12%) referiram sono ≥ 9 horas. Dados objetivos obtidos através de actigrafia estão ilustrados na Tabela 3.

Tabela 3. Dados de actigrafia.

Variável	Total (34)
Duração média do sono (min)	369 ± 74
Duração do sono ≤ 6 horas, n (%)	15 (35,7)
Latência para início do sono (min)	31 (13/55)
Eficiência do sono (%)	76 (69/84)
WASO (min)	53 ± 16
AWAKE	34 ± 8

WASO: tempo acordado após início do sono; AWAKE: número de despertares.

Dados apresentados em média e desvio-padrão, exceto quando especificado de outra forma.

A média do tempo de sono dos participantes avaliada objetivamente pela actigrafia foi de 6,9 horas; Nenhum paciente dormiu por tempo igual ou superior a 9 horas. Eficiência do sono ruim ($< 85\%$) foi observada em 76,5% dos pacientes. Não houve correlação entre o tempo de sono referido pelo paciente e o obtido pela actigrafia, mostrando que a percepção de sono dos pacientes é errônea (Figura 10).

Figura 10. Correlação entre tempo de sono referido e obtido por actigrafia.

O gráfico de Bland-Altman (Figura 11) mostra a média das diferenças e o limite de concordância entre o tempo de sono subjetivo e objetivo.

Figura 11. Gráfico de Bland-Altman de tempo de sono referido pelo paciente e medido por actigrafia.

4.1.3 Dados de Poligrafia

A tabela 4 mostra os dados de poligrafia dos pacientes incluídos no estudo. Observamos que 17 pacientes (50%) foram diagnosticados com apneia do sono, sendo a AOS a mais prevalente. Alguns pacientes tiveram hipoxemia, com SpO₂ mínima chegando a 62%. Vinte e seis pacientes (76,5%) tiveram SaO₂ < 90%. Destes, seis pacientes tiveram hipoxemia noturna.

Pacientes com AOS apresentaram maior IMC ($29,6 \pm 1,9$ vs. $26,2 \pm 3,6$ kg/m², $p=0,016$) e maior pH ($7,36 \pm 0,03$ vs. $7,33 \pm 0,04$, $p=0,040$). Eles também tiveram maior prevalência de hipertensão arterial ($p=0,044$) e diabetes ($p=0,012$). Não houve nenhuma diferença na distribuição de sexo ($p=0,084$), cor ($p=0,545$), doença de base ($p=0,390$), tabagismo ($p=0,203$), etilismo ($p=1$) e história prévia de fratura ($p=1$). Em relação aos medicamentos em uso, não encontramos diferença significativa na prescrição de diuréticos e colecalciferol.

O IAH se correlacionou com o peso ($r=0,582$, $p=0,001$) e com o IMC ($r=0,530$, $p=0,001$).

Tabela 4. Dados de poligrafia dos pacientes incluídos.

Variáveis	Total (N=34)
IAH, eventos/h	15 (5/38)
IAH < 15, n (%)	17 (55)
IAH 15-30, n (%)	6 (15)
IAH > 30, n (%)	11 (30)
Apneias obstrutivas, eventos/h	14 (8/56)
Apneias mistas, eventos/h	0 (0/1)
Apneias centrais, eventos/h	0 (0/1)
Hipopneias, eventos/h	74 (13/153)
SaO2 média (%)	95,0 ± 1,6
SaO2 menor 90% (% tempo)	0,3 (0/3,1)
SaO2 mínima (%)	84,0 ± 7,3

IAH = Índice de apneia/hipopneia; SaO2 = saturação periférica de oxigênio
Dados apresentados em média e desvio-padrão ou mediana (25/75), exceto quando especificado de outra forma.

4.1.4 Resultados de Densitometria óssea iniciais.

Os resultados obtidos com a DXA estão demonstrados na Tabela 5. No momento da inclusão dos pacientes, 11 tinham baixa DMO em coluna, 10 em fêmur esquerdo, 5 em 1/3 proximal do rádio e 9 em rádio ultradistal. Osteopenia e/ou osteoporose em pelo menos um sítio ósseo (coluna e/ou quadril) foi observada em 17 pacientes. Pacientes com baixa DMO em coluna e/ou fêmur tinham menor peso ($p=0,001$), menor IMC ($p=0,042$), eram em sua maioria do sexo feminino ($p=0,016$) e menopausadas ($p=0,019$). Nenhuma outra variável clínica, demográfica ou bioquímica diferenciou pacientes com e sem baixa DMO, incluindo medicamentos.

Tabela 5. Resultados de densitometria óssea inicial.

N=34	
Coluna Lombar	
DMO, g/cm²	1,054 ± 0,172
T- escore	-0,400 (-1,800/0,800)
Z-escore	0,450 (-0,675/1,100)
Fêmur esquerdo	
DMO, g/cm²	0,977 ± 0,197
T-escore	-0,500 (-1,300/0,800)
Z-escore	-0,150 (-0,800/1,125)
Rádio - Ultradistal	
DMO, g/cm²	0,468 ± 0,068
T-escore	-0,300 (-1,150/0,450)
Z-escore	0,200 (-0,450/1,100)
Rádio - 1/3 proximal	
DMO, g/cm²	0,744 ± 0,075
T-escore	-0,400 (-0,90/0,400)
Z-escore	0,300 (-0,275/1,075)
Corpo Total	
DMO, g/cm²	1,126 ± 0,136
T-escore	-0,600 (-1,700/0,500)
Z-escore	-0,400 (-1,100/0,700)

Dados apresentados em média e desvio-padrão, ou mediana (25/75).

4.1.5 Resultados de HR-pQCT iniciais

Resultados da microarquitetura óssea obtidos com HR-pQCT estão sumarizados na Tabela 6, sendo obtidos em 32 pacientes. Os dados de HR-pQCT de todos os pacientes incluídos foram comparados, de acordo com a idade, com dados de referência (medianas, percentis 25 e 75) de mulheres entre 20 e 69 anos de idade, sem comorbidades, obtidos por Alvarenga et. al.¹²⁰

Tabela 6. Resultados de HR-pQCT no momento de inclusão do estudo (N=32).

	Basal	Dentro da normalidade (%)
Densidade da Tíbia		
DM volumétrica total (mg HA/cm ³)	299,9 ± 58,05	40.6
DM volumétrica trabecular (mg HA/cm ³)	164,6 ± 38,9	37.5
DM volumétrica cortical (mg HA/cm ³)	864,4 ± 157,3	18.9
Estrutura da Tíbia		
Número de trabéculas (Tb.N) 1/mm	1,83 ± 0,13	37.5
Espessura de trabéculas (Tb.Th), mm	0,08 ± 0,01	56.2
Separação de trabéculas (Tb.Sp), mm	0,51 ± 0,16	31.2
BV/TV, %	0,137 ± 0,032	-
Espessura cortical (Ct.Th), mm	1,10 ± 0,37	75.0
Densidade do rádio distal		
DM volumétrica total (mg HA/cm ³)	321,3 ± 62,9	53.1
DM volumétrica trabecular (mg HA/cm ³)	176,4 ± 37,9	59.4
DM volumétrica cortical (mg HA/cm ³)	863,4 ± 70,9	3.1
Estrutura do rádio distal		
Número de trabéculas (Tb.N) 1/mm	2,02 ± 0,33	40.6
Espessura de trabéculas (Tb.Th), mm	0,07 ± 0,01	56.2
Separação de trabéculas (Tb.Sp), mm	0,43 ± 0,09	34.4
Espessura cortical (Ct.Th), mm	0,74 ± 0,17	59.4
BV/TV, %	0,147 ± 0,031	-

DM: densidade mineral ;Tb.N: Trabecular number - Número médio das trabéculas; Tb.Th: Trabecular thickness - Espessura média das trabéculas; Tb.Sp: Trabecular separation - Espaço médio entre as trabéculas; Ct.Th: Cortical thickness - Espessura média da cortical; BV/TV: do inglês *Bone volume over total volume* - Volume ósseo sobre volume total; Dados apresentados em média e desvio-padrão, exceto quando especificado de outra forma.

4.1.6 Associação das desordens do sono com doença óssea

4.1.6.1 Tempo de sono

O tempo de sono medido se correlacionou com o Ca ionizado ($r = -0,464$, $p = 0,006$), assim como com T-escores do fêmur esquerdo ($r = -0,401$, $p = 0,025$) e direito ($r = -0,430$, $p = 0,012$) e com a DMO do fêmur esquerdo ($r = -0,344$, $p = 0,050$) e direito ($r = -0,334$, $p = 0,053$), conforme ilustrado na Figura 12. O tempo de sono também se correlacionou negativamente com a DMO do 1/3 distal do rádio ($r = -0,418$, $p = 0,016$).

Figura 12. Correlação entre tempo medido de sono e parâmetros de densitometria óssea.

Pacientes que dormiram por tempo ≤ 6 horas não diferiram dos demais na prevalência de osteopenia e osteoporose (Figura 13). Não houve diferença entre pacientes que dormiram ≤ 6 horas e os demais em relação aos marcadores CTX, FGF-23 e P1NP.

Figura 13. Associação entre tempo de sono e densidade mineral óssea (DMO) em coluna lombar (L1-L4) e fêmur esquerdo no momento da inclusão.

O tempo de sono referido pelo paciente não se correlacionou com nenhuma variável bioquímica. Observamos uma menor prevalência do sexo masculino entre os pacientes que referiram dormir tempo ≤ 6 horas do que entre os que referiram dormir > 6 horas (56,5% vs. 43,5%, $p=0,035$).

Pacientes que dormiram por tempo ≤ 6 horas não se diferiram dos demais em nenhum parâmetro bioquímico, assim como não houve diferença na distribuição de sexo ($p=0,247$), cor ($p=0,738$), escolaridade ($p=0,356$), doença de base ($p=0,547$), diabetes ($p=0,854$), tabagismo ($p=0,486$), etilismo ($p=0,894$), história de fratura ($p=0,183$) e presença de HPTS ($p=0,260$).

Marcadores do DMO-DRC tais como a concentração de 25(OH) Vitamina D ($p=0,386$), Ca total ($p=0,276$), Ca ionizado ($p=0,105$), P ($p=0,056$) e PTH ($p=0,789$) não foram diferentes comparando pacientes que dormiram $\leq$ ou $>$ que 6 horas.

4.1.6.2 Associação entre apneia do sono e doença óssea

Entre os marcadores da DMO-DRC, pacientes com apneia apresentaram menor concentração de 25(OH) vitamina D ($22,1 \pm 7,1$ vs. $27,6 \pm 7,9$, $p=0,042$) e

menor concentração de CTX ($0,38 \pm 0,24$ vs. $0,63 \pm 0,38$, $p=0,030$, Figura 14), sem diferença no Ca total ($p=0,245$), Ca ionizado ($p=0,276$), P ($p=0,752$), fosfatase alcalina ($p=0,810$), PTH ($p=0,653$) e P1NP ($p=0,484$).

Figura 14. Comparação da concentração de 25(OH) vitamina D e CTX entre pacientes sem apneia do sono (azul) e com apneia do sono (vermelho), no momento da inclusão no estudo.

O IAH se correlacionou com valores de T-escores e DMO no fêmur total esquerdo ($r=0,540$, $p=0,002$ e $r=0,541$, $p=0,001$, respectivamente), com a DMO do rádio ultradistal e 1/3 proximal do rádio ($r=0,373$, $p=0,030$ e $r=0,339$, $p=0,050$, respectivamente), com a área trabecular da tíbia e do rádio ($r=0,492$, $p=0,004$ e $r=0,491$, $p=0,004$, respectivamente). Pacientes com apneia tiveram menor percentual de osteopenia/osteoporose em fêmur esquerdo, não tendo atingido significância estatística em coluna lombar (Figura 15).

Figura 15. Associação entre apneia do sono e densidade mineral óssea (DMO) em fêmur esquerdo e coluna lombar (L1-L4).

4.4 Resultados prospectivos observados ao longo de um ano de seguimento.

Os exames laboratoriais ao longo de um ano estão ilustrados na Tabela 7. Observamos aumento significativo do Ca ionizado e da 25(OH) vitamina D em 1 ano. Nenhum outro parâmetro bioquímico se modificou no período de acompanhamento.

Tabela 7. Evolução dos exames laboratoriais durante o estudo.

	Basal	6 meses	1 ano	p
TFGe, ml/min/1.73m ²	45,7 ± 8,5	44,6 ± 10,0	44,6 ± 12,2	0,694
Albumina, g/dl	4,5 ± 0,3	4,4 ± 0,3	4,4 ± 0,4	0,389
Ca ionizado, mg/dl	5,10 ± 0,22	5,18 ± 0,19	5,22 ± 0,17*	0,019
Ca total, mg/dl	9,7(9,3, 10,0)	9,7 (9,3, 10,1)	9,6 (9,4, 9,9)	0,754
P, mg/dl	3,4 ± 0,6	3,5 ± 0,6	3,5 ± 0,5	0,906
Fosfatase alcalina, UI/l	72 (59, 89)	80 (61, 93)	83 (67, 102)	0,446
PTH, pg/ml	55 (46, 72)	58 (45, 82)	55 (47, 76)	0,544
25(OH) Vitamin D, ng/ml	24,8 ± 7,9	27,7 ± 7,7	29,8 ± 7,7*	0,019
pH	7,34 ± 0,04	7,24 ± 0,56	7,33 ± 0,05	0,327

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada; Ca: cálcio; P: fósforo; PTH, paratormônio; Dados apresentados em média e desvio-padrão, exceto quando especificado de outra forma. * p<0,05 versus basal.

Para avaliar o efeito da apneia do sono e do tempo de sono nos parâmetros minerais e ósseos, calculamos o delta (valor final em 1 ano subtraído do valor basal) absoluto e relativo de cada um dos parâmetros avaliados.

Não encontramos nenhuma diferença entre pacientes com e sem tempo de sono curto (≤ 6 horas), tanto na mudança absoluta como na mudança relativa em 1 ano de acompanhamento. Pacientes com e sem apneia do sono tiveram evolução diferente em 1 ano na mudança percentual de parâmetros de microarquitetura óssea e DEXA (Tabela 8 e Figuras 16 e 17).

Tabela 8. Modificação dos parâmetros da Densidade Mineral Óssea e da Tomografia Computadorizada Periférica de Alta Resolução (HR-pQCT) em 1 ano.

	Delta absoluto	Delta percentual
Parâmetro DXA		
DMO coluna lombar	0 (-0,198/0,031)	0 (-2,2/3,1)
T-score coluna lombar	0 (-0,300/0,200)	0 (-23,7/30,0) [#]
DMO Fêmur esquerdo	-0,006 (-0,030/0,007)	-0,8 (-2,8/0,9)
T-score fêmur esquerdo	-0,100 (-0,250/0)	4,0 (0/30,0)
DMO rádio ultradistal	-0,005 (-0,020/0,004)	-1,2 (-4,1/1,1)
T-score rádio ultradistal	-0,100 (-0,300/0,100)	7,7 (-18,2/42,9) [#]
DMO 1/3 proximal rádio	-0,014 (-0,029/0)	-1,7 (-4,1/0)
T-score 1/3 proximal rádio	-0,300 (-0,475/0,075)	7,2 (-31,7/44,0)
Parâmetro HR-pQCT		
DMV total da tíbia	-1,450 (-3,470/0,525)	-0,5 (-1,3/0,2)
DMV trabecular da tíbia	-0,550 (-2,875-1,450)	-0,3 (-1,8/1,0)
DMV cortical da tíbia	-2,250 (-13,475/10,325)	-0,2 (-1,5/0,6)
Número de trabéculas da tíbia	-0,060 (-0,190-1,130)	-2,7 (-7,9/6,3) [#]
Espessura trabecular da tíbia	0,005 (-0,006/0,006)	-0,7 (-7,2/9,3) [#]
Separação de trabéculas da tíbia	0,012 (-0,024/0,036)	3,3 (-5,8/8,7) [#]
Espessura cortical da tíbia	0 (-0,025/0,0100)	0 (-3,8/0,9)
BV/TV da tíbia	-0,001 (-0,002/0,001)	-0,6 (-1,5/1,4)
DMV total do rádio	0,200 (-6,150/3,750)	0,1 (-1,7/1,3)
DMV trabecular do rádio	-1,100 (-3,400/4,350)	0,9 (-2,0/2,3)
DMV cortical do rádio	-3,000 (-17,780/8,250)	-0,3 (-2,1/1,0)
Número de trabéculas do rádio	-0,010 (-0,130/0,190)	-0,4 (7,0/10,1)
Espessura trabecular do rádio	0 (-0,006/0,004)	0 (-8,4/6,4)
Separação de trabéculas do rádio	0 (-0,042/0,040)	0,3 (-9,3/7,7)
Espessura cortical do rádio	0 (-0,010/0,015)	0 (-1,1/1,6)
BV/TV do rádio	0,001 (-0,003/0,003)	0,9 (-2,3/2,1)

DMV: densidade mineral volumétrica; BV/TV: do inglês *Bone volume over total volume* - Volume ósseo sobre volume total; # p<0,05 comparando pacientes com e sem apneia do sono

Figura 16. Mudança percentual em 1 ano de seguimento na DMO da coluna lombar e fêmur comparando pacientes sem apneia do sono (azul) e com apneia do sono (vermelho). Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão.

Mudanças percentuais na DMO e T-escores de acordo com a presença de apneia estão representadas na Figura 16. Nota-se que a mudança percentual foi em direções inversas comparando pacientes com e sem apneia. Pacientes com apneia predominantemente perderam menos massa óssea.

Figura 17. Mudança percentual no número e separação de trabéculas na tíbia e no rádio a partir de dados obtidos com a HR-pQCT em pacientes sem (azul) e com (vermelho) apneia do sono. Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão.

Analizamos a seguir o comportamento individual dos pacientes no momento basal e 1 ano após. Observamos que o tempo de sono ≤ 6 horas influenciou de forma negativa a densidade mineral avaliada no fêmur esquerdo (Figura 18).

Figura 18. Avaliação pré e pós 1 ano em T-escores de L1-L4 (acima) e de fêmur esquerdo (abaixo) na população do estudo de acordo com o tempo de sono $\leq$ ou > 6 horas.

Da mesma forma, analisamos a seguir o comportamento individual dos pacientes nos parâmetros de DMO no momento basal e 1 ano após, de acordo com a presença de apneia do sono. Observamos que a redução da DMO em fêmur esquerdo ocorreu à custa de pacientes sem apneia do sono (Figura 19).

Figura 19. Avaliação pré e pós 1 ano em T-escores de L1-L4 (acima) e de fêmur esquerdo (abaixo) na população total do estudo de acordo com a presença de apneia do sono.

Ao longo de um ano, o número de pacientes que apresentou queda na DMO do fêmur foi menor entre aqueles com apneia ($p=0,038$), conforme ilustrado na Figura 20.

Figura 20. Avaliação longitudinal da mudança de densidade mineral óssea (queda ou estabilidade) de acordo com a presença de apneia do sono.

Observamos uma correlação inversa entre a variação da CTX em 1 ano e marcadores de hipóxia, conforme ilustrado na Figura 21.

Figura 21. Correlação entre mudança da CTX ao longo de 1 ano e hipoxemia

Realizamos uma análise logística multivariada para o risco de queda de DMO no fêmur ao longo de 1 ano. A presença de apneia do sono se comprovou ser um fator protetor contra redução na DMO do fêmur (risco relativo 5,5, 95% intervalo de

confiança:1,05-28,9, $p=0,044$), independente da função renal, idade, sexo, IMC e concentração de 25(OH) vitamina D.

Realizamos adicionalmente uma análise linear multivariada para testar os fatores associados à mudança percentual de T-escores em fêmur ao longo de um ano, ajustando para idade, função renal, sexo, IMC e concentração de 25(OH) vitamina D. A presença de apneia do sono permaneceu como fator protetor ($p=0,002$), sendo fatores de piora a função renal ($p=0,027$) e a idade ($p=0,035$). Estes fatores juntos explicam 37,4% da variabilidade de T-escores em 1 ano.

5 Discussão

5 Discussão

Nossa amostra de pacientes no estágio 3 da DRC apresentou uma média de 51 anos de idade, menor que a geralmente descrita em estudos populacionais ¹²¹. Hipertensão foi responsável por 68% das etiologias de DRC, com apenas 6% da amostra tendo DM como a causa principal da disfunção renal. Este dado provavelmente está refletindo o local de captação da maior parte dos pacientes, o ambulatório de hipertensão do nosso serviço. Observamos obesidade e sobrepeso em 76,5% dos pacientes, dado semelhante a outros estudos, principalmente devido à sua estreita associação com HAS e DM, além de ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da DRC. ¹²²

Uma alta prevalência de distúrbios do sono tem sido descrita em pacientes com DRC moderada a severa, tanto com avaliações objetivas como subjetivas. ¹²³ As desordens do sono são associadas a um risco aumentado de mortalidade na população geral ¹²⁴ e em pacientes com DRC. ¹²⁵ Nosso estudo focou na apneia do sono e no tempo total de sono.

Um dos parâmetros avaliados no presente estudo foi o tempo de sono. A divisão entre pacientes que dormiram por tempo $\leq$ ou $>$ 6 horas, conforme sugerido na literatura. ¹²⁶ Observamos que 32% dos pacientes relataram tempo de sono $\leq$ 6 horas, com tempo de sono médio referido de $7,1 \pm 1,7$ horas, semelhante ao observado por Laura Plantinga *et al.*, em que 30,9% dos pacientes com DRC estágio 3 e 4 relatavam tempo de sono $\leq$ 6 horas e uma duração média de sono referida de 7,2 horas. ¹²⁵ A maioria dos estudos abordando tempo de sono e suas consequências tiveram como importante limitação o uso de dados subjetivos, o que não é o método ideal para avaliar o tempo real do sono, como já evidenciado em estudo prévio, no qual a correlação entre sono medido e referido foi apenas moderada ($r= 0,45$). ¹¹⁶ Os

autores observaram que indivíduos com curta duração de sono superestimaram suas durações de sono quando questionados. Em contraste, aqueles com sono objetivamente mensurado como 7 horas por noite, mais acuradamente relataram suas durações de sono (com diferença de apenas 0,3 horas). ¹¹⁶

Em nossa população não encontramos correlação entre o tempo de sono referido pelo paciente e o obtido de forma objetiva pela actigrafia, demonstrando uma percepção de sono errônea da população com DRC ($r=0,05$, $p=0,78$). Ao avaliarmos outros parâmetros fornecidos pela actigrafia, identificamos em nossos pacientes um tempo médio de latência para iniciar o sono de 31 minutos, tempo total de sono 369 minutos, tempo acordado após iniciar o sono de 53 minutos e eficiência de sono de 76%. Estes resultados são melhores que os encontrados por Agarwal *et al.*, que encontraram em uma população com DRC estágio 3 e 4, uma pior qualidade do sono, com maior tempo de latência (41 minutos), menor tempo total de sono (338 minutos), maior período acordado após início do sono (74 minutos), além de uma menor eficiência (67,6%). ¹²⁷ A melhor qualidade de sono evidenciada em nosso estudo podem ser justificados pela prevalência de pacientes mais jovens, uma vez que a qualidade do sono se altera com o envelhecimento, sendo comum a dificuldade em iniciar e manter o estado de sono, bem como um menor tempo total de sono e maior número de despertares noturnos na população idosa. ¹²⁸ Além disso, sabemos que o tempo de sono e principalmente a fragmentação deste é influenciada pela presença de apneia do sono nesta população. Desta forma, é importante identificar se o paciente tem sono mais fragmentado pela presença de DRC ou se pela presença de apneia nesta população. Um estudo em pacientes com DRC em diálise, controlando para a presença de confundidores como idade, IMC e gravidade da apneia, tendo observado menor tempo total de sono e menor quantidade de sono REM (*rapid eye*

movement).⁸¹ O presente estudo reforça a menor quantidade de sono no paciente com DRC. Por um lado a análise da arquitetura do sono ficou impossibilitada devido à poligrafia utilizada. Por outro lado, a vantagem do nosso estudo foi a facilidade de adesão do paciente pela comodidade de realizar o exame em sua casa, além de respeitar seu horário de dormir e acordar habituais sem a interrupção que pode ocorrer em laboratórios do sono.

O tempo de sono obtido de forma objetiva se correlacionou com o Ca ionizado, assim como com T-escores do fêmur e DMO do fêmur, sugerindo que maior o tempo de sono melhor a DMO. Entretanto, quando categorizamos pacientes pelo tempo < ou > 6 horas não encontramos diferença. A relação entre tempo de sono e DMO no rádio foi inversa, com o tempo de sono se correlacionando negativamente com a DMO do 1/3 distal do rádio ($r = -0,418$, $p = 0,016$), sugerindo uma associação entre maior tempo de sono e menor DMO. É importante salientar que estes resultados foram obtidos no momento basal, o que não pode levar a mesma conclusão do achado em 1 ano de acompanhamento. Além disso, diante do tamanho da nossa amostra e tendo em vista que a correlação não foi forte, este resultado deve ser interpretado com cuidado. Ao final de 1 ano de acompanhamento, no entanto, pacientes que dormiam < 6 horas tiveram redução dos T-escores do fêmur, denotando um impacto negativo, o que não foi evidenciado nos pacientes com tempo de sono > 6 horas. Na literatura, em concordância com nossos achados, Narae Kim, *et al.*⁹⁵ identificaram uma associação inversa significativa e dose-dependente entre duração do sono e DMO mensurada em quadril, colo do fêmur e coluna lombar em mulheres. Porém, os autores não avaliaram DMO do 1/3 distal do rádio e os dados de tempo de sono foram obtidos de forma subjetiva. Não observamos no presente estudo diferença na prevalência de osteopenia e osteoporose entre pacientes que dormiram por tempo $\leq$ ou > 6 horas.

Estudo na população geral reportou um risco de osteoporose de 1,80 vezes maior em indivíduos > 65 anos com tempo referido de sono ≤ 6 horas.⁹⁹ Estes resultados não podem ser comparados aos nossos uma vez que a população estudada não era constituída de DRC, além do tempo de sono ter sido avaliado de forma subjetiva. Em resumo, diante dos nossos resultados no que diz respeito ao tempo de sono, nenhuma conclusão do seu impacto na DMO-DRC pode ser obtida de forma conclusiva. Estudo recente em homens idosos também não encontrou nenhuma associação entre tempo de sono e DMO.¹²⁹

Crescentes evidências apontam que o sono é essencial para uma função óssea normal e que distúrbios do sono podem também afetar diretamente o metabolismo e a fisiologia óssea, mas os mecanismos desta relação ainda são pobremente entendidos.¹³⁰ Ao avaliarmos marcadores ósseos do presente estudo, observamos que não houve diferença entre pacientes que dormiram < 6 horas e os demais em relação aos marcadores CTX, FGF-23 e P1NP. Swanson *et al.* avaliaram marcadores ósseos em homens saudáveis após privação de sono (5-6 horas de sono/24h) e demonstraram uma significativa diminuição no P1NP, porém sem alteração no CTX, sugerindo que a ruptura do sono e do ciclo circadiano pode levar a um desacoplamento do remodelamento ósseo. Porém, vale ressaltar que dormir por tempo < 6 horas de forma rotineira tem impacto diferente daquele causado por privação intencional de sono, não permitindo portanto comparação com nossos dados.

O valor do IAH utilizado para definir AOS difere entre os estudos sendo a prevalência da apneia em estágios mais precoces da DRC pouco explorada na literatura. No presente estudo, a AOS foi definida por um IAH ≥ 15 eventos por hora de registro, baseado no fato de que existem evidências inconclusivas em relação ao impacto da AOS leve na cognição, qualidade de vida, pressão arterial e

consequências cardiovasculares, como sugerido por uma recente revisão sistemática da *American Thoracic Society* ¹³¹ e recomendado pela Academia Americana de Doença do Sono (*American Academy of Sleep Disorder* – AASM). ¹³²

A AOS é encontrada em aproximadamente 80% dos pacientes com DRC ¹³³ e acredita-se que a DRC possa potencializá-la devido à redistribuição de fluidos com estreitamento da via aérea, menor responsividade quimiorreflexa e acúmulo de toxinas urêmicas. ^{61,134} No presente estudo, 15% dos indivíduos foram classificados como portadores de apneia moderada, 30% apneia grave, com uma mediana do IAH de 15 eventos/hora e média de saturação de O₂ mínima de 84%, valores menos graves que os encontrados em estudo prévio, ¹³⁵ no qual 30% dos pacientes foram classificados como AOS moderada, 45% grave, um IAH mediano de 23,5 eventos/hora, e mediana de saturação de O₂ mínima de 81%, que podem ser justificados pelo fato de o último estudo ter incluído pacientes em hemodiálise, com maior IMC.

Observamos que pacientes com AOS tinham maior IMC, o que não difere de estudos anteriores na população geral ⁵³ e em pacientes com DRC ⁴⁸. Pacientes com AOS apresentaram menor concentração de 25(OH) vitamina D, corroborando alguns estudos prévios que sugeriram que desordens do sono estão relacionadas à redução desta vitamina. ¹³⁶ Sabe-se que menores concentrações de 25(OH) vitamina D podem estar relacionadas à obesidade; esta relação entre AOS e obesidade é bem conhecida, e o aumento do influxo de 25(OH) vitamina D para dentro do tecido adiposo é uma explicação plausível para a deficiência de vitamina D em obesos. A 25(OH) vitamina D é um hormônio precursor necessário para manutenção da homeostase do sistema musculoesquelético e sua deficiência tem sido associada à dor crônica generalizada, osteomalácia, fibromialgia, sarcopenia, redução da DMO e outras

desordens do sistema musculoesquelético em diferentes populações.¹³⁷ Como já descrito em outros estudos, há uma alta prevalência de deficiência de vitamina D (<20 ng/ml) em pacientes com DRC¹³⁸. Cerca de 1/3 da nossa amostra (29%) já estava em uso de colecalciferol no momento da inserção no estudo. Entretanto, observamos que 73,5% dos pacientes apresentavam 25(OH) vitamina D <30 ng/ml, com 11,7% dos pacientes apresentando franca deficiência de 25(OH) vitamina D com concentração <15 ng/ml, semelhante ao observado por Levin *et al.*, onde 12% dos pacientes apresentavam concentração <15 ng/ml.

Dados da literatura sugerem que DRC e osteoporose são altamente co-prevalentes. Fraturas são muito comuns em pacientes com DRC e a taxa de incidência aumenta com a progressão da doença sendo 2-100 vezes mais comuns em pacientes com DRC quando comparados a indivíduos da mesma idade sem essa comorbidade.¹³⁹ Além disso, a taxa de mortalidade depois de uma fratura foi descrita como três vezes maior em pacientes com DRC¹³⁹ e sua ocorrência não pode ser totalmente explicada pela idade da população, já que crianças com DRC também apresentam um risco três vezes maior de fraturas.¹⁴⁰ O risco de fraturas é determinado pela força óssea que é composta pela quantidade e qualidade de compartimentos (o osso cortical resiste à flexão e curvatura enquanto o trabecular distribui a força pelo osso esponjoso), ou pela habilidade do osso em resistir à ruptura. Na DRC ocorre diminuição da massa óssea e sabe-se que fatores de risco para fraturas na população geral podem ser exacerbados, tais como hipogonadismo,¹⁴¹ quedas¹⁴² e sarcopenia.¹⁴³ A prevalência de osteoporose e osteopenia no presente estudo foi de 50%, um pouco menor que o observado em um estudo retrospectivo do nosso grupo em pacientes com DRC, no qual a prevalência foi de 56,5% em pacientes com TFG entre 30-60ml/min/1,73m².¹⁴⁴ Possivelmente esta diferença se deve à inclusão de pacientes

mais jovens no presente estudo. Observamos, à semelhança do descrito na literatura,¹⁴⁵ que pacientes com baixa DMO em coluna e/ou fêmur tinham menor peso, menor IMC, eram em sua maioria do sexo feminino e menopausadas, fatores de risco independentes para osteoporose. Apenas 2% dos pacientes relatou fraturas prévias nos últimos 10 anos, índice menor que o observado em outro estudo (4,2%) em pacientes com TFG < 60 ml/min/1,73m²,¹⁴² o que é possivelmente devido à exclusão de pacientes com TFG < 30 ml/min/1,73m² em nosso estudo.

Observamos que pacientes com apneia tiveram menor percentual de osteopenia/osteoporose tanto em coluna lombar quanto em fêmur, com significância estatística neste último. Encontramos uma correlação positiva entre o IAH e a DMO no fêmur esquerdo ($r=0,541$, $p=0,001$), rádio ultradistal ($r=0,373$, $p=0,030$) e 1/3 proximal do rádio ($r=0,339$, $p=0,050$), o que sugere que a gravidade da AOS possa ser um fator protetor para a DMO. Este resultado difere do encontrado por Yan Qiao, *et al.*,¹⁰² que não encontraram diferença na DMO entre aqueles com AOS leve a moderada e grave, em homens na população geral. Nossos dados, no entanto, estão de acordo com Sforza *et. al.*,¹⁰⁰ que evidenciaram uma associação entre AOS e maior DMO em idosos. Achado interessante no nosso estudo foi a maior preservação de T-escores em fêmur de pacientes com AOS, que não demonstraram piora significativa, fato que foi observado somente entre aqueles sem AOS ($p=0,046$). Acreditamos que o dado prospectivo possa ser mais importante do que aquele obtido em análise transversal. Assim, nosso estudo aponta que a apneia do sono foi um fator protetor contra a perda de DMO no fêmur, mesmo após ajuste para idade, função renal, 25(OH) vitamina D e IMC. Postula-se que a hipoxemia possa ser responsável por estimular este aumento de massa óssea nos pacientes com apneia. Corroborando este dado encontramos uma correlação negativa entre variação de CTX em 1 ano e

tempo com $\text{SaO}_2 < 90\%$. Ou seja, quanto mais tempo em hipoxemia, maior a queda do CTX, refletindo um menor estímulo reabsortivo. Quanto aos valores de P1NP, um marcador de formação óssea, específico de deposição de colágeno tipo 1, não observamos diferenças significantes ao longo de um ano, que se correlacionassem com o IAH ou com a SaO_2 . Yan Qiao, *et al.* evidenciaram níveis de CTX significativamente maiores no grupo com AOS severa comparado ao grupo controle, sugerindo uma atividade aumentada de osteoclastos/reabsorção óssea; e maiores níveis de P1NP em pacientes com AOS severa, sugerindo que a gravidade da AOS pode estar associada também com aumento na formação óssea ¹⁰². Porém, possíveis explicações para o achado discordante em nosso estudo são: 1. A definição de apneia utilizada difere, além de não separarmos apneia grave na análise; 2. Estudamos uma população diferente, com DRC, enquanto no estudo citado a população era de obesos com função renal preservada. 3. A análise do estudo citado foi transversal, o que difere de um achado prospectivo, que foi o caso do nosso estudo.

Alguns estudos avaliaram a relação entre AOS e aumento da concentração de PTH, que poderia induzir reabsorção e perda óssea. Observou-se que o PTH se correlacionava positivamente com o IAH, com valores de PTH significativamente maiores no grupo de pacientes com AOS grave quando comparados aos daqueles obtidos em pacientes com AOS leve a moderada, sugerindo que pacientes com AOS grave podem ter reabsorção óssea mais ativa ^{102,146}. Em nossa amostra, embora o PTH fosse maior entre os apneicos, a diferença não foi significativa (62 ± 26 vs. 58 ± 24 pg/ml, $p=0,653$). O achado do estudo citado se restringiu a AOS grave. Se levarmos em consideração somente os pacientes com AOS grave na nossa amostra observamos que 83,3% tinham $\text{PTH} > 65$ pg/ml enquanto este percentual entre aqueles com apneia leve/moderada foi de 16,7%, o que se assemelha ao achado

descrito.

A HR-pQCT é uma técnica relativamente recente de imagem que mensura tanto a densidade volumétrica óssea quanto parâmetros da microarquitetura óssea total, cortical e trabecular em ossos periféricos.¹⁴⁷ A maioria dos estudos utilizando HR-pQCT na avaliação óssea de pacientes com DRC foi feita naqueles em diálise e confirmaram um prejuízo cortical, provavelmente secundário ao HPTS. Russo, *et al.* evidenciaram uma redução na espessura cortical, porém sem diferenças na arquitetura trabecular, encontrando uma relação inversa entre idade, tempo em diálise e nível sérico de PTH e a DMO volumétrica.¹⁴⁸

Sabe-se que a densidade cortical diminui com a idade e após a menopausa; as trabéculas, por sua vez, se tornam mais finas com o envelhecimento, o que leva a uma redução da força óssea de forma mais importante que a redução do número destas, no que se refere ao osso vertebral. Na população com DRC em diálise, além do afinamento cortical já descrito, observou-se também uma distorção na microarquitetura trabecular.¹⁴⁹ Em pacientes com DRC em estádios mais iniciais (2 a 4), uma análise transversal que incluiu duas coortes observou um prejuízo tanto trabecular (menor DMO trabecular, menor número e maior separação entre as trabéculas) quanto cortical (diminuição na espessura cortical) quando comparado com controles saudáveis.¹⁵⁰ Estudos longitudinais com HRp-QCT são escassos. Até onde pudemos pesquisar, um único estudo envolvendo 53 pacientes com DRC evidenciou uma redução na DMO volumétrica total, trabecular e cortical em 1 ano de seguimento.

151

Como dados da HR-pQCT em pacientes com DRC são escassos e não há uma descrição de normalidade para esta população, a comparação de resultados fica prejudicada. Usando como parâmetro resultados obtidos por Alvarenga,¹²⁰ com a

ressalva de terem sido obtidos em mulheres sem disfunção renal, nossos pacientes mostraram-se muito abaixo da normalidade em praticamente todos os parâmetros. Especialmente em relação à densidade mineral volumétrica cortical tanto do rádio como da tíbia, menos de 20% dos pacientes eram considerados similares aos dados de Alvarenga.¹²⁰ Com 1 ano de acompanhamento, observamos aumento no número de trabéculas e da sua espessura na tíbia em pacientes apneicos. No rádio, pacientes apneicos apresentaram um aumento no número de trabéculas com redução na sua espessura, o que poderia representar uma piora da arquitetura óssea em pacientes, mas no rádio não houve significância estatística. Em 1 ano de acompanhamento, uma análise de toda a população, independente da presença de apneia, também não demonstrou nenhuma mudança significativa tanto em trabéculas como na região cortical. Possivelmente este resultado reflete a população estudada, com uma função renal estável, sem HPTS grave.

Conclusão

- Maior tempo de sono se correlacionou com pior DMO, resultado que não se sustentou após ajustes em análise multivariada. A DMO porém, não foi diferente comparando tempo de sono < ou > 6 horas;

- O tempo de sono não se correlacionou com marcadores de formação e reabsorção óssea e com alterações na microestrutura óssea.

- A gravidade da AOS medida pelo IAH, se correlacionou com T-escores no fêmur, DMO do rádio ultradistal e 1/3 proximal do rádio, assim como área trabecular da tíbia e do rádio. Em 1 ano, a AOS foi um fator protetor independente contra a perda de DMO no fêmur.

- AOS se associou com menor concentração de 25(OH) vitamina D e menor concentração de CTX no momento basal;

- Resultados de microestrutura óssea mostraram que pacientes com AOS apresentaram em 1 ano maior aumento percentual no número, espessura e separação das trabéculas na tíbia;

6 Referências Bibliográficas

1. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* Jul 2011;80(1):17-28.
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* Jul 20 2013;382(9888):260-272.
3. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet.* Jan 22-28 2005;365(9456):331-340.
4. El Nahas M. The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int.* Dec 2005;68(6):2918-2929.
5. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int.* Sep 2013;84(3):622-623.
6. Babayev R, Nickolas TL. Bone Disorders in Chronic Kidney Disease: An Update in Diagnosis and Management. *Semin Dial.* Nov-Dec 2015;28(6):645-653.
7. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* Aug 2004;15(8):2208-2218.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* Aug 2009(113):S1-130.
9. Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol.* Nov 2008;3 Suppl 3:S151-156.
10. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res.* Jun 2011;26(6):1368-1376.
11. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* Jul 2001;44(7):1496-1503.
12. El Maghraoui A, Koumba BA, Jroundi I, Achemlal L, Bezza A, Tazi MA. Epidemiology of hip fractures in 2002 in Rabat, Morocco. *Osteoporos Int.* Jun 2005;16(6):597-602.
13. Yin MT, Overton ET. Increasing clarity on bone loss associated with antiretroviral initiation. *J Infect Dis.* Jun 15 2011;203(12):1705-1707.
14. Yencheek RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* Jul 2012;7(7):1130-1136.
15. West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* May 2015;30(5):913-919.
16. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* Jan 2012;27(1):345-351.
17. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* Dec 2017;70(6):737-751.
18. Torres A, Lorenzo V, Gonzalez-Posada JM. Comparison of histomorphometry and computerized tomography of the spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy. *Nephron.* 1986;44(4):282-287.
19. Jamal S, Cheung AM, West S, Lok C. Bone mineral density by DXA and HR pQCT can discriminate fracture status in men and women with stages 3 to 5 chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* Dec 2012;23(12):2805-2813.
20. Cohen A, Liu XS, Stein EM, et al. Bone microarchitecture and stiffness in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 2009;94(11):4351-4360.
21. Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int.* Nov 2013;84(5):886-894.

22. Leonard MB. A structural approach to skeletal fragility in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* Mar 2009;29(2):133-143.
23. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr 1990;70(4):930-938.
24. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA.* Dec 18 2002;288(23):3014-3018.
25. Carvalho C, Alves CM, Frazao JM. The role of bone biopsy for the diagnosis of renal osteodystrophy: a short overview and future perspectives. *J Nephrol.* Oct 2016;29(5):617-626.
26. Bjornerem A, Bui QM, Ghasem-Zadeh A, Hopper JL, Zebaze R, Seeman E. Fracture risk and height: an association partly accounted for by cortical porosity of relatively thinner cortices. *J Bone Miner Res.* Sep 2013;28(9):2017-2026.
27. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* Aug 2013;28(8):1811-1820.
28. Gu G, Nars M, Hentunen TA, Metsikko K, Vaananen HK. Isolated primary osteocytes express functional gap junctions in vitro. *Cell Tissue Res.* Feb 2006;323(2):263-271.
29. Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone.* Jan 2002;30(1):5-7.
30. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res.* Jan 2000;15(1):2-12.
31. Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ, et al. Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients. *Am J Kidney Dis.* May 2003;41(5):997-1007.
32. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetze J, Wolf G. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 - 5. *Clin Nephrol.* Oct 2008;70(4):296-305.
33. Liu Y, He Q. Alkaline Phosphatase, iPTH and Bone Turnover Markers in Chinese Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *Clin Lab.* 2015;61(7):839-843.
34. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, et al. Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* Aug 2011;22(8):1560-1572.
35. John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Relationships of psychiatric disorders with sleep duration in an adult general population sample. *J Psychiatr Res.* Nov 2005;39(6):577-583.
36. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring).* Jan 2007;15(1):253-261.
37. Ford ES, Li C, Wheaton AG, Chapman DP, Perry GS, Croft JB. Sleep duration and body mass index and waist circumference among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring).* Feb 2014;22(2):598-607.
38. Wright CE, Erbllich J, Valdimarsdottir HB, Bovbjerg DH. Poor sleep the night before an experimental stressor predicts reduced NK cell mobilization and slowed recovery in healthy women. *Brain Behav Immun.* Mar 2007;21(3):358-363.
39. Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2409-2419.
40. Ruitter Petrov ME, Letter AJ, Howard VJ, Kleindorfer D. Self-reported sleep duration in relation to incident stroke symptoms: nuances by body mass and race from the REGARDS study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* Feb 2014;23(2):e123-132.
41. Luyster FS, Strollo PJ, Jr., Zee PC, Walsh JK, Boards of Directors of the American Academy of Sleep M, the Sleep Research S. Sleep: a health imperative. *Sleep.* Jun 1 2012;35(6):727-734.
42. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol.* Dec 5 2005;493(1):92-98.

43. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* Feb 2006;10(1):49-62.
44. Fung MM, Peters K, Redline S, et al. Decreased slow wave sleep increases risk of developing hypertension in elderly men. *Hypertension.* Oct 2011;58(4):596-603.
45. Hanly P. Sleep disorders and end-stage renal disease. *Curr Opin Pulm Med.* Nov 2008;14(6):543-550.
46. Merlino G, Gigli GL, Valente M. Sleep disturbances in dialysis patients. *J Nephrol.* Mar-Apr 2008;21 Suppl 13:S66-70.
47. Plantinga L, Lee K, Inker LA, et al. Association of sleep-related problems with CKD in the United States, 2005-2008. *Am J Kidney Dis.* Oct 2011;58(4):554-564.
48. Sim JJ, Rasgon SA, Kujubu DA, et al. Sleep apnea in early and advanced chronic kidney disease: Kaiser Permanente Southern California cohort. *Chest.* Mar 2009;135(3):710-716.
49. Berry RB BR, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 2015; www.aasmnet.org, 2019.
50. Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. Sleep-Disordered Breathing. *Continuum (Minneap Minn).* Aug 2017;23(4, Sleep Neurology):1093-1116.
51. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ.* Aug 2009;108(5):246-249.
52. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* Aug 1 1999;22(5):667-689.
53. Mehra R, Stone KL, Blackwell T, et al. Prevalence and correlates of sleep-disordered breathing in older men: osteoporotic fractures in men sleep study. *J Am Geriatr Soc.* Sep 2007;55(9):1356-1364.
54. Douglas NJ. Sleep apnea. In: Longo DL FA, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J., ed. .New York, NY: McGraw-Hill; 2012:2186-2188.
55. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* Sep 1997;20(9):705-706.
56. Bradley TD. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med.* Sep 1992;13(3):459-479.
57. Copinschi G, Caufriez A. Sleep and hormonal changes in aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Jun 2013;42(2):371-389.
58. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* Aug 2000;162(2 Pt 1):566-570.
59. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* Jan 7 2003;107(1):68-73.
60. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest.* Jun 2005;127(6):2076-2084.
61. Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS, Chan CT. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant.* Apr 2012;27(4):1569-1573.
62. Elias RM, Castro MC, de Queiroz EL, Abensur H, Romao JE, Jr., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea in patients on conventional and short daily hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2009;29(6):493-500.
63. Rimke AN, Ahmed SB, Turin TC, et al. Effect of CPAP therapy on kidney function in patients with obstructive sleep apnoea and chronic kidney disease: a protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open.* Mar 23 2019;9(3):e024632.

64. Silva BC, Santos RSS, Drager LF, Coelho FM, Elias RM. Impact of Compression Stockings vs. Continuous Positive Airway Pressure on Overnight Fluid Shift and Obstructive Sleep Apnea among Patients on Hemodialysis. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:57.
65. Agrawal V, Vanhecke TE, Rai B, Franklin BA, Sangal RB, McCullough PA. Albuminuria and renal function in obese adults evaluated for obstructive sleep apnea. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c140-147.
66. Markou N, Kanakaki M, Myrianthefs P, et al. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Lung*. Jan-Feb 2006;184(1):43-49.
67. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. Nov 1998;32(5 Suppl 3):S112-119.
68. Schohn D, Weidmann P, Jahn H, Beretta-Piccoli C. Norepinephrine-related mechanism in hypertension accompanying renal failure. *Kidney Int*. Nov 1985;28(5):814-822.
69. Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M, et al. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci (Lond)*. Sep 2004;107(3):317-322.
70. Sklar AH, Chaudhary BA, Harp R. Nocturnal urinary protein excretion rates in patients with sleep apnea. *Nephron*. 1989;51(1):35-38.
71. Mello P, Franger M, Boujaoude Z, et al. Night and day proteinuria in patients with sleep apnea. *Am J Kidney Dis*. Oct 2004;44(4):636-641.
72. Watson NF, Buchwald D, Vitiello MV, Noonan C, Goldberg J. A twin study of sleep duration and body mass index. *J Clin Sleep Med*. Feb 15 2010;6(1):11-17.
73. Akerstedt T, Nilsson PM. Sleep as restitution: an introduction. *J Intern Med*. Jul 2003;254(1):6-12.
74. Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Croft JB. Sleep duration and chronic diseases among U.S. adults age 45 years and older: evidence from the 2010 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Sleep*. Oct 1 2013;36(10):1421-1427.
75. Centers for Disease C. 2019; <http://www.cdc.gov/features/dssleep>. Accessed May 7th, 2019.
76. Salifu I, Tedla F, Pandey A, et al. Sleep duration and chronic kidney disease: analysis of the national health interview survey. *Cardiorenal Med*. Dec 2014;4(3-4):210-216.
77. Gangwisch JE, Feskanich D, Malaspina D, Shen S, Forman JP. Sleep duration and risk for hypertension in women: results from the nurses' health study. *Am J Hypertens*. Jul 2013;26(7):903-911.
78. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care*. Feb 2003;26(2):380-384.
79. Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med*. Jan 27 2003;163(2):205-209.
80. Loewen A, Siemens A, Hanly P. Sleep disruption in patients with sleep apnea and end-stage renal disease. *J Clin Sleep Med*. Aug 15 2009;5(4):324-329.
81. Elias RM, Chan CT, Bradley TD. Altered sleep structure in patients with end-stage renal disease. *Sleep Med*. Apr 2016;20:67-71.
82. Zuber AM, Centeno G, Pradervand S, et al. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 22 2009;106(38):16523-16528.
83. Charloux A, Gronfier C, Chapotot F, Ehrhart J, Piquard F, Brandenberger G. Sleep deprivation blunts the night time increase in aldosterone release in humans. *J Sleep Res*. Mar 2001;10(1):27-33.
84. Charloux A, Gronfier C, Lonsdorfer-Wolf E, Piquard F, Brandenberger G. Aldosterone release during the sleep-wake cycle in humans. *Am J Physiol*. Jan 1999;276(1):E43-49.
85. Rakova N, Juttner K, Dahlmann A, et al. Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na(+) balance. *Cell Metab*. Jan 8 2013;17(1):125-131.
86. Nikolaeva S, Pradervand S, Centeno G, et al. The circadian clock modulates renal sodium handling. *J Am Soc Nephrol*. Jun 2012;23(6):1019-1026.

87. Turek NF, Ricardo AC, Lash JP. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. Nov 2012;60(5):823-833.
88. Yamamoto R, Nagasawa Y, Iwatani H, et al. Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. Mar 2012;59(3):343-355.
89. Yamamoto R, Shinzawa M, Isaka Y, et al. Sleep Quality and Sleep Duration with CKD are Associated with Progression to ESKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. Dec 7 2018;13(12):1825-1832.
90. Everson CA, Folley AE, Toth JM. Chronically inadequate sleep results in abnormal bone formation and abnormal bone marrow in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. Sep 2012;237(9):1101-1109.
91. Siegel JM. Functional implications of sleep development. *PLoS Biol*. May 2005;3(5):e178.
92. Casazza K, Hanks LJ, Fernandez JR. Shorter sleep may be a risk factor for impaired bone mass accrual in childhood. *J Clin Densitom*. Oct-Dec 2011;14(4):453-457.
93. Swanson CM, Shea SA, Wolfe P, et al. Bone Turnover Markers After Sleep Restriction and Circadian Disruption: A Mechanism for Sleep-Related Bone Loss in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 1 2017;102(10):3722-3730.
94. Chen G, Chen L, Wen J, et al. Associations between sleep duration, daytime nap duration, and osteoporosis vary by sex, menopause, and sleep quality. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 2014;99(8):2869-2877.
95. Kim N, Choi HR, Kim SW, Kim BS, Won CW, Kim SY. Association between Bone Mineral Density and Sleep Duration in the Korean Elderly Population. *Korean J Fam Med*. Mar 2014;35(2):90-97.
96. Fu X, Zhao X, Lu H, Jiang F, Ma X, Zhu S. Association between sleep duration and bone mineral density in Chinese women. *Bone*. Nov 2011;49(5):1062-1066.
97. Swanson CM, Blatchford PJ, Orwoll ES, et al. Association between objective sleep duration and bone mineral density in older postmenopausal women from the Study of Osteoporotic Fractures (SOF). *Osteoporos Int*. May 28 2019.
98. Wang K, Wu Y, Yang Y, et al. The associations of bedtime, nocturnal, and daytime sleep duration with bone mineral density in pre- and post-menopausal women. *Endocrine*. Jun 2015;49(2):538-548.
99. Cunningham TD, Di Pace BS. Is Self-Reported Sleep Duration Associated with Osteoporosis? Data from a 4-Year Aggregated Analysis from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc*. Jul 2015;63(7):1401-1406.
100. Sforza E, Thomas T, Barthelemy JC, Collet P, Roche F. Obstructive sleep apnea is associated with preserved bone mineral density in healthy elderly subjects. *Sleep*. Oct 1 2013;36(10):1509-1515.
101. Carreras A, Almendros I, Acerbi I, Montserrat JM, Navajas D, Farre R. Obstructive apneas induce early release of mesenchymal stem cells into circulating blood. *Sleep*. Jan 2009;32(1):117-119.
102. Qiao Y, Wang B, Yang JJ, et al. Bone Metabolic Markers in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chin Med J (Engl)*. Aug 20 2018;131(16):1898-1903.
103. Mariani S, Fiore D, Varone L, et al. Obstructive sleep apnea and bone mineral density in obese patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:395-401.
104. Tomiyama H, Okazaki R, Inoue D, et al. Link between obstructive sleep apnea and increased bone resorption in men. *Osteoporos Int*. Aug 2008;19(8):1185-1192.
105. Burghardt AJ, Kazakia GJ, Majumdar S. A local adaptive threshold strategy for high resolution peripheral quantitative computed tomography of trabecular bone. *Ann Biomed Eng*. Oct 2007;35(10):1678-1686.
106. Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin North Am*. May 2010;48(3):601-621.

107. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet*. May 15 2010;375(9727):1729-1736.
108. Laib A, Hauselmann HJ, Rueggsegger P. In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care*. Dec 1998;6(5-6):329-337.
109. van Ruijven LJ, Giesen EB, Mulder L, Farella M, van Eijden TM. The effect of bone loss on rod-like and plate-like trabeculae in the cancellous bone of the mandibular condyle. *Bone*. Jun 2005;36(6):1078-1085.
110. Cheung AM, Adachi JD, Hanley DA, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of bone strength and structure: a review by the Canadian Bone Strength Working Group. *Curr Osteoporos Rep*. Jun 2013;11(2):136-146.
111. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
112. El Maghraoui A, Guerboub AA, Mounach A, et al. Body mass index and gynecological factors as determinants of bone mass in healthy Moroccan women. *Maturitas*. Apr 20 2007;56(4):375-382.
113. Grigg-Damberger MM. The AASM Scoring Manual four years later. *J Clin Sleep Med*. Jun 15 2012;8(3):323-332.
114. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. Dec 15 2007;3(7):737-747.
115. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, et al. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. Jun 15 2010;6(3):238-243.
116. Lauderdale DS, Knutson KL, Yan LL, Liu K, Rathouz PJ. Self-reported and measured sleep duration: how similar are they? *Epidemiology*. Nov 2008;19(6):838-845.
117. Tryon WW. Issues of validity in actigraphic sleep assessment. *Sleep*. Feb 1 2004;27(1):158-165.
118. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. Apr 2007;30(4):519-529.
119. Berger AM, Wielgus KK, Young-McCaughan S, Fischer P, Farr L, Lee KA. Methodological challenges when using actigraphy in research. *J Pain Symptom Manage*. Aug 2008;36(2):191-199.
120. Alvarenga JC, Fuller H, Pasoto SG, Pereira RM. Age-related reference curves of volumetric bone density, structure, and biomechanical parameters adjusted for weight and height in a population of healthy women: an HR-pQCT study. *Osteoporos Int*. Apr 2017;28(4):1335-1346.
121. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. 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 Int*. Jan 2007;71(1):31-38.
122. Silva Junior GB, Bentes AC, Daher EF, Matos SM. Obesity and kidney disease. *J Bras Nefrol*. Mar 2017;39(1):65-69.
123. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, et al. Subjective and objective sleep quality in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the sleep heart health study. *Am J Kidney Dis*. Aug 2008;52(2):305-313.
124. Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*. Jun 2009;18(2):148-158.
125. Kumar B, Tilea A, Gillespie BW, et al. Significance of self-reported sleep quality (SQ) in chronic kidney disease (CKD): the Renal Research Institute (RRI)-CKD study. *Clin Nephrol*. Feb 2010;73(2):104-114.

126. Swanson CM, Blatchford PJ, Orwoll ES, et al. Association between objective sleep duration and bone mineral density in older postmenopausal women from the Study of Osteoporotic Fractures (SOF). *Osteoporos Int*. Oct 2019;30(10):2087-2098.
127. Agarwal R, Light RP. Sleep and activity in chronic kidney disease: a longitudinal study. *Clin J Am Soc Nephrol*. Jun 2011;6(6):1258-1265.
128. Feinsilver SH, Hernandez AB. Sleep in the Elderly: Unanswered Questions. *Clin Geriatr Med*. Nov 2017;33(4):579-596.
129. Swanson CM, Blatchford PJ, Stone KL, et al. Sleep duration and bone health measures in older men. *Osteoporos Int*. Mar 2021;32(3):515-527.
130. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone*. Jul 2002;31(1):57-61.
131. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. May 1 2016;193(9):e37-54.
132. Masood A, Phillips B. Sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. Nov 2000;6(6):479-484.
133. Yayan J, Rasche K, Vlachou A. Obstructive Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1022:11-18.
134. Abuyassin B, Sharma K, Ayas NT, Laher I. Obstructive Sleep Apnea and Kidney Disease: A Potential Bidirectional Relationship? *J Clin Sleep Med*. Aug 15 2015;11(8):915-924.
135. Somkearti P, Chattakul P, Khamsai S, et al. Predictors of chronic kidney disease in obstructive sleep apnea patients. *Multidiscip Respir Med*. Jan 28 2020;15(1):470.
136. Kim JH, Chang JH, Kim DY, Kang JW. Association between self-reported sleep duration and serum vitamin D level in elderly Korean adults. *J Am Geriatr Soc*. Dec 2014;62(12):2327-2332.
137. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Han DS, Wang TG. Is Serum Hypovitaminosis D Associated with Chronic Widespread Pain Including Fibromyalgia? A Meta-analysis of Observational Studies. *Pain Physician*. Sep-Oct 2015;18(5):E877-887.
138. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. *Nutrients*. Mar 25 2017;9(4).
139. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol*. Nov 2006;17(11):3223-3232.
140. Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, et al. Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. Feb 2016;27(2):543-550.
141. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Outcomes associated with hypogonadism in women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. Oct 2004;11(4):361-370.
142. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int*. Oct 2014;86(4):810-818.
143. Avin KG, Moorthi RN. Bone is Not Alone: the Effects of Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep*. Jun 2015;13(3):173-179.
144. Bezerra de Carvalho KS, Vasco RFV, Custodio MR, Jorgetti V, Moyses RMA, Elias RM. Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine. *Osteoporos Int*. May 2019;30(5):1015-1023.
145. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. Feb 2006;194(2 Suppl):S3-11.
146. Barcelo A, Esquinas C, Pierola J, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2013;86(4):295-301.
147. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. Dec 2005;90(12):6508-6515.

148. Russo CR, Taccetti G, Caneva P, Mannarino A, Maranghi P, Ricca M. Volumetric bone density and geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Osteoporos Int.* 1998;8(5):443-448.
149. Nickolas TL, Stein E, Cohen A, et al. Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. *J Am Soc Nephrol.* Aug 2010;21(8):1371-1380.
150. Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, et al. Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II-IV chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* Apr 2010;25(4):849-857.
151. Obatake N, Ishimura E, Tsuchida T, et al. Annual change in bone mineral density in predialysis patients with chronic renal failure: significance of a decrease in serum 1,25-dihydroxy-vitamin D. *J Bone Miner Metab.* 2007;25(1):74-79.

ANEXO 1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo clínico prospectivo do efeito dos distúrbios do sono sobre a DMO-DRC

Pesquisador: Rosilene Motta Elias

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 46565615.5.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.173.081

Data da Relatoria: 15/07/2015

Apresentação do Projeto:

Alterações do sono, em particular, apneia obstrutiva, são prevalentes na doença renal crônica (DRC) e se vinculam ao prejuízo metabólico, o que contribui para a doença cardiovascular. Trata-se de estudo de coorte observacional prospectiva, com duração de um ano, que visa avaliar em pacientes portadores de DRC em estágio 3, os efeitos da apneia do sono e/ou pequena duração de sono sobre o processo de mineralização e perda óssea. O estudo será conduzido com aproximadamente 80 pacientes com DRC (com e sem distúrbios do sono) do ambulatório de Uremia da Disciplina de Nefrologia do Depto de Clínica Médica do HCFMUSP.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o impacto dos distúrbios do sono sobre as alterações do metabolismo ósseo e mineral em pacientes com doença renal crônica, com determinação: da relação entre tempo de sono e apneia com marcadores de formação e reabsorção óssea, mineralização e perda óssea.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco baixo, com coleta de sangue por punção venosa. Realização de polissonografia (o paciente dormirá no hospital), densitometria e microtomografia computadorizada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pacientes serão acompanhados por 12 meses, com realização de polissonografia completa no

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.173.081

início do estudo e com análise clínico-laboratorial (marcadores de função renal, remodelagem óssea e hormônios) nos tempos 0, 6 e 12 meses. Nos tempos 0 e 12 meses serão realizadas microtomografia computadorizada, densitometria óssea e questionário de sono. Projeto financiado pela FAPESP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

adequado

Recomendações:

Assinalar risco baixo no TCLE

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Assinalar risco baixo no TCLE

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 06 de Agosto de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

ANEXO 2

Osteoporosis International
<https://doi.org/10.1007/s00198-019-04864-4>

ORIGINAL ARTICLE

Chronic kidney disease is associated with low BMD at the hip but not at the spine

K. S. Bezerra de Carvalho¹ & R. F. V. Vasco¹ & M. R. Custodio¹ & V. Jorgetti^{1,2} & R. M. A. Moysés^{1,3} & R. M. Elias^{1,3}

Received: 26 July 2018 / Accepted: 20 January 2019

International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2019

Abstract

Summary Although chronic kidney disease is associated with other bone disorders, osteoporosis can be found in this context, and it is defined based on bone mineral density (BMD), measured by dual-energy X-ray absorptiometry. As CKD progresses, the percentage of normal BMD decreases, whereas that of osteopenia/osteoporosis increases, mostly due to hip involvement, particularly in patients with reduced renal function.

Introduction Osteoporosis is a highly prevalent disease in patients with chronic kidney disease (CKD). We investigated the features of bone mineral density (BMD) in patients with assorted kidney diseases and hypothesized that low BMD, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), would be more prevalent as kidney function decreased and would correlate with biomarkers of mineral and bone disease.

Methods DXA obtained from January 1, 2008, to December 31, 2017, clinical, demographic, and biochemical data at the time of image acquisition were recorded. Data from 1172 patients were included in this study (81.3% women, 79.9% white, and 8.1% diabetic).

Results Osteopenia and osteoporosis in at least one site (total hip or spine) were found in 32.7% and 20.0% of patients, respectively. As CKD progressed, the percentage of patients with normal BMD decreased, whereas the percentage of osteopenia and osteoporosis increased, which was mostly due to the total hip involvement, particularly in patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 60 ml/min/1.73 m². Older age and hyperparathyroidism were independent risk factors for osteopenia/osteoporosis at the total hip; female gender, older age, and higher iCa were independently associated with the risk of osteopenia/osteoporosis at the spine. With eGFR > 90 ml/min as reference, the odds ratios for osteoporosis/osteopenia at the hip were 1.51 (95% CI 1.01–2.24) and 1.91 (95% CI 1.13–3.20) for patients with eGFR 30–60 and 15–30 ml/min/1.73 m², respectively. No CKD stage was significantly associated with the risk of osteoporosis/osteopenia at the spine.

Conclusion Our results highlighted that low BMD in patients with CKD is associated with age and hyperparathyroidism, and affects predominantly the hip.

Keywords Bone mineral density · Chronic kidney disease · DXA · Hip · Osteoporosis · Parathyroid hormone

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00198-019-04864-4>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

* R. M. Elias
rosilenemotta@hotmail.com

¹ Nephrology Service, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de São Paulo, Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar, São Paulo, SP 05403-000, Brazil

² Hospital Samaritano, São Paulo, Brazil

³ Universidade Nove de Julho, UNINOVE, São Paulo, Brazil

Introduction

Osteoporosis is a disorder of low bone mass and impaired bone strength, causing an increased risk for fracture in the general population [1]. Chronic kidney disease (CKD) is a highly prevalent disease characterized by gradual loss of kidney function. According to Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), it is defined as kidney damage (albuminuria) or glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m² for 3 months or more, irrespective to cause [2]. Fractures are very common in patients with CKD, and their occurrence cannot be entirely explained by the aging population, since children with CKD have 3-fold increased fracture risk [3]. Known risk factors for fractures in the general

population can be exacerbated by CKD, such as hormonal deficiency [4], falls [5], and sarcopenia [6]. Fractures were reported to be greater than 2- to 100-fold more common in CKD than in age-matched individuals without CKD [7–9]. In patients with predialysis CKD, a history of osteoporosis was reported to be associated with a greater than 2-fold odds of hip fracture compared with the general population [8]. Most importantly, mortality rates after fracture were 3-fold greater in patients with CKD [10].

Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) suggest that CKD and osteoporosis are highly co-prevalent [8, 11], such that Moe and cols suggest the term CKD-induced osteoporosis [12], in the same way we use the expression steroid-induced osteoporosis. Among NHANESIII participants, osteoporosis was twice as common in those with an estimated GFR (eGFR) < 60 ml/min when compared to those with an eGFR ≥ 60 ml/min [8].

The dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is the gold standard method to measure bone mass and has been demonstrated to predict fracture risk in the general population. In contrast, the role of DXA in fracture risk assessment in CKD has been controversial. The 2009 KDIGO guidelines was recommended against routine bone mineral density (BMD) testing. However, more recent prospective trials in patients with predialysis CKD [13, 14] and in patients with end-stage renal disease on hemodialysis [15] indicate that low areal BMD measured by DXA at the forearm (one-third and ultra-distal radius), hip (total and femoral neck), and spine can, indeed, predict a future fracture. These studies support the clinical use of DXA as a fracture risk-screening tool in CKD, which was recognized by the update of KDIGO in 2016 [16], indicating that the same T-score cutoffs for osteopenia and osteoporosis can be used for CKD patients as for the general population.

The prevalence of osteopenia/osteoporosis is not well established among patients with CKD and, when available, is mostly obtained from patients not yet on dialysis [13]. Therefore, we ought to investigate the prevalence and pattern of BMD, as measured by DXA, in a cross section of patients with 1–5 CKD stages, in a decade of observation. We hypothesized that first, low BMD will be more prevalent as kidney function decreases and second, biomarkers of CKD-MBD will be associated with altered BMD.

Materials and methods

Source population

This was a retrospective study. CKD outpatients had been followed at the Nephrology Service of the Hospital das Clinicas, Universidade de Sao Paulo. Diabetes, nephrolithiasis, glomerulonephritis, and hypertension

accounted for more than a half of kidney disease causes. Patients with eGFR > 60 ml/min/1.73 m² had been followed for a varied of reasons, including the above mentioned and others such as HIV-associated nephropathy, tubulopathy, polycystic kidney disease, and pyelonephritis. Electronic records from the Nephrology outpatient clinic at Hospital das Clinicas, Universidade de Sao Paulo, were assessed. All requisitions for DXA made between January 1, 2008, and December 31, 2017 were confronted and updated with the exam date. There was no standard protocol to investigate osteoporosis, and the criteria to screen patients by DXA were entirely up to their physicians. Clinical and demographic data were obtained by manual check for each included patient. All biochemistries were therefore selected within 3 months of the DXA acquisition. Inclusion criteria were as follows: having performed a DXA during the study observation period, age older than 18 years, and availability of key relevant variables including creatinine and parathyroid hormone.

Data collection

Data from the electronic records were obtained for the following clinical factors: body index mass (BMI) expressed as kilograms per square meter, age, sex, race, etiology of renal disease, and medication use. All charts were checked to ascertain the medications and clinical conditions through the physician prescription on line and medical notes. The eGFR was used as a measure of kidney function and to define the stage of CKD and was obtained using the CKD-EPI equation [17]. Laboratory measurements obtained were total serum calcium, ionized calcium, serum phosphate, and albumin, measured by automated colorimetry; serum 25 (OH)-vitamin D, quantified by chemiluminescence immunoassay (DiaSorin, Stillwater, Minn., USA, reference range, RR, 30–100 ng/ml); plasma PTH (RR 11–62 pg/ml), measured by chemiluminescence immunoassay (Cobas, Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany); and alkaline phosphatase (RR range 32–122 U/l), measured by a kinetic automated method.

The local Research Ethics Committee (Cappesq #45163715.4.0000.0068) has approved the protocol. Since it was a retrospective study, no informed consent form was required.

X-ray absorptiometry (DXA)

Bone mineral density (BMD) was evaluated by DXA. All exams were performed using DXA Hologic QDR 4500 scanners (Hologic Inc., Bedford, MA, USA). We report the total hip BMD and the lumbar spine BMD, and the results were expressed in grams per square centimeter, as well as T-scores, i.e., the difference in standard deviation (SD) compared with the mean of healthy young sex-matched controls, and Z-scores, i.e., the difference in SD

compared with the mean value of healthy age- and sex-matched controls. Certified technicians performed the DXA scans following a strict protocol. T-score was calculated using the National Health and Nutrition Examination Survey III reference database [18]. Subjects were considered to have normal BMD if their T-score was ≥ -1 SD in at least one skeletal site, osteopenia if their score was between -1 SD and -2.4 SD in at least one skeletal site, and osteoporosis if their T-score was ≤ -2.5 SD in at least one skeletal site [19]. The young Caucasian women were used as the reference population for both men and women as recommended by the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) [20].

Statistical analyses

Data are presented as mean $\pm$ SD or median (25,75) to describe normal and non-normal distributed continuous variables, respectively. Categorical variables are expressed as proportions. We used the one-way ANOVA test or Kruskal-Wallis test, as appropriate, to compare continuous characteristics, and the chi-squared test or Fisher exact test to compare proportions among groups. Correlations between T-scores and independent variables were examined by the Spearman correlation coefficient. Multivariable logistic analyses were undertaken with osteopenia and/or osteoporosis at the total hip and at the spine as the dependent variable and with age, gender, hyperparathyroidism, iCa, and eGFR as the independent variables. Two models were built, one for the entire population and one for patients with an eGFR < 60 ml/min/1.73 m², for the risk of osteopenia/osteoporosis in each bone site (total hip and lumbar spine). Renal function measured by eGFR was tested as a continuous variable, and the probability risk derived from multivariable analysis was used to plot Fig. 2. The eGFR was categorized by CKD stages 1, 2, 3, 4, and 5, and odds ratio for osteopenia/osteoporosis was plotted in Fig. 3. CKD 1 (eGFR > 90 ml/min) was used as reference. A *p* value < 0.05 was considered significant. Analyses were performed using SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and GraphPad Prism® software (GraphPad Software, Inc., CA, USA).

Results

Out of 1206 patients identified with DXA, 12 were excluded due to missing data on renal function and another 22 patients were excluded, as the image of DXA was missing. Therefore, a total of 1172 patients were enrolled into this study. Characteristics of patients are described in Table 1. The majority was female (81.3%), 79.9% were white, and 8.1% were diabetic. BMI was lower among patients with osteoporosis; BMI above 25 kg/m² was found in 52%, 32%, and 15% of

patients with DXA showing normal, osteopenia, and osteoporosis results (*p* = 0.0001). A total of 31 patients were on dialysis. As shown in Table 1, patients with normal BMD were heavier and had better renal function, lower iCa, PTH, and AP. About 10.7% of patients were taking cholecalciferol, 3.2% were taking an active vitamin D (calcitriol), 0.9% were taking sevelamer, and 232 patients (19.8%) were taking glucocorticoids. Osteopenia or osteoporosis in at least one site (total hip or spine) was found in 32.7% and 20.0% of patients, respectively.

The analysis according to renal function (Table 2) showed that patients with eGFR > 90 ml/min/1.73 m² were younger; hyperparathyroidism (PTH > 65 pg/ml) was more frequent in late stages of CKD. As CKD progresses, the percentage of patients with normal BMD decreases, whereas the percentage of osteopenia and osteoporosis increases (Table 2). However, the difference between initial and late stages of CKD was more prominent at the total hip. Indeed, hip was more affected than spine, as assessed by DXA, in patients with an eGFR < 60 ml/min (Supplementary Table 1). Accordingly, osteopenia and/or osteoporosis was found only at the hip in 1.6%, only at the lumbar spine in 26.6%, in both sites in 9.5% and in none of sites in 62.3% of cases among patients with eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m², whereas in patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m² was found only at the hip in 15.9%, only at the lumbar spine in 25.5%, in both sites in 15.6% and in none of the sites in 43.0%, difference that was statistically significant (*p* < 0.0001). Mean and 95% confidence intervals of T-scores at the total hip and spine, according to eGFR category, are illustrated in Fig. 1. T-scores at the total hip correlated with age (*r* = -0.324 , *p* = 0.007), iCa (*r* = -0.332 , *p* = 0.009), and 25 vitamin D (*r* = 0.310, *p* = 0.027); T-scores at the spine correlated with age (*r* = -0.314 , *p* = 0.008), iCa (*r* = -0.306 , *p* = 0.016), and phosphate (*r* = 0.278, *p* = 0.026).

Table 3 shows multivariate analyses on the risk of osteoporosis/osteopenia. For total hip, older age and hyperparathyroidism were independent risk factors in both, the entire population, and among patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m². Regarding spine, female gender, older age, and higher iCa were independently associated with the risk of osteopenia/osteoporosis in the entire population, whereas in patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m², only older age and hyperparathyroidism remained as independent risk factors. Figure 2 illustrates the probability risk of osteoporosis/osteopenia at the total hip in the entire population, in which age and hyperparathyroidism were modeled together. It should be noted that for the same age, the risk of having osteoporosis/osteopenia is much higher in the presence of hyperparathyroidism. We have modeled eGFR by category instead of a continuous variable, adjusted by age, gender, ionized calcium, and PTH, showing that the odds ratios for osteoporosis/osteopenia at the hip were 1.51 (95% CI 1.01–2.24) and 1.91 (95% CI 1.13–3.20) for patients with eGFR 30–60 and 15–30 ml/min/1.73 m²,

Table 1 Characteristic of patients according to bone density

	All N = 1172	Normal N = 554	Osteopenia N = 383	Osteoporosis N = 235	P
Age (years)	51 ± 16	45 ± 16	58 ± 13*	55 ± 17*	0.0001
Female gender (%)	81.3	50.7	71.2	78.1	0.374
Ethnicity (%)					
White	79.9	45.3	33.4	21.3*	0.011
Asian	1.2	55.0	30.7	14.2*	
Other	18.9	28.6	28.6	42.9*	
Weight (kg)	68.9 ± 14.6	73.1 ± 14.9	66.7 ± 13.3*	62.1 ± 12.4*	0.0001
Body Mass Index (kg/m ²)	27.4 ± 5.5	28.4 ± 5.7	27.1 ± 5.1*	25.7 ± 5.0*	0.0001
Etiology of CKD (n (%))					
Diabetes	8.1	8.3	6.5	10.2	0.702
Nephrosclerosis	16.3	15.7	16.2	17.9	
Glomerulonephritis	36.2	36.1	38.4	32.8	
Nephrolithiasis	28.9	28.3	29.5	29.4	
Other/unknown/none	10.5	11.6	9.4	9.8	
Prednisone use (%)	19.8	22.5	18.5	16.2	0.114
Creatinine (mg/dl)	0.9 (0.7, 1.3)	0.9 (0.7, 1.2)	1.0 (0.7, 1.5)*	1.0 (0.8, 1.5)*	0.0001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	73 ± 35	80 ± 34	67 ± 32*	67 ± 40*	0.0001
Total calcium (mg/dl)	9.4 ± 0.7	9.4 ± 0.7	9.5 ± 0.6	9.5 ± 0.7	0.067
Ionized calcium (mg/dl)	5.03 ± 0.36	4.99 ± 0.33	5.07 ± 0.31*	5.07 ± 0.47*	0.001
Phosphate (mg/dl)	3.5 ± 0.8	3.5 ± 0.8	3.5 ± 0.7	3.6 ± 1.0	0.528
PTH (pg/ml)	50 (35, 81)	43 (32, 66)	55 (38, 89)*	55 (39, 105)*	0.0001
Alkaline phosphatase (U/l)	74 (58, 102)	69 (56, 89)	75 (57, 104)	81 (62, 112)*	0.007
25 (OH) vitamin D	27.0 ± 9.9	26.9 ± 9.7	26.9 ± 9.7	26.1 ± 9.8	0.246
Albumin (g/dl)	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	4.3 ± 0.5	0.863
Magnesium (mEq/l)	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.2	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.2	0.101
Bicarbonate (mmol/l)	25.3 ± 3.4	25.4 ± 3.3	25.3 ± 3.2	24.9 ± 3.8	0.276

Values are expressed as mean ± SD, median (25,75), or percentage. AP was obtained only in 480 patients. Ionized calcium was available in 76.5% of patients. Normal was defined if T-score was ≥ -1 SD at one or more skeletal sites, osteopenia if T-scores was between -1 SD and -2.4 SD at one or more skeletal sites, and osteoporosis if T-score was ≤ -2.5 SD at least one skeletal sites

Values lower than 0.05 is considered significant

CKD chronic kidney disease, PTH parathyroid hormone, eGFR estimated glomerular filtration rate, PTH parathyroid hormone

*p < 0.005 vs. normal

respectively. No eGFR category was significantly associated with the risk of osteoporosis/osteopenia at the spine. Figure 3 depicts the odds ratio and 95% CI for the risk of osteopenia/osteoporosis at the total hip and the lumbar spine.

About 132 patients had repeated DXA during the study period, 80 with initial eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² and 52 already with initial eGFR < 60 ml/min/1.73 m². In this latter subgroup of patients with CKD, T-scores worsened at spine in 17 (32.7%) and at hip in 16 (30.8%) patients, with 6 (11.5%) patients getting worse in both sites. These percentages were similar to that observed in patients with eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m² (31.2 and 36.2% had decreased bone mineral density at hip and spine, respectively). Annual decrease of T-scores at total hip was -0.09 (-0.26, 0.07) and -0.07 (-0.19, 0.05) in patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m² and ≥ 60 ml/min/1.73 m², respectively (p = 0.626). Annual decrease of T-scores at the lumbar spine was -0.04 (-0.18, 0.11) and -

0.04 (-0.22, 0.12) in patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m² and ≥ 60 ml/min/1.73 m², respectively (p = 0.494). There was no correlation between annual bone lost at total hip and age (r = -0.60, p = 0.501), although there was a significant correlation between annual bone lost at the lumbar spine and age (r = -0.343, p = 0.0001). There was no demographic, clinical, or biochemical characteristic that distinguished patients who had worsened BMD from the others.

Discussion

The present study included a large sample size of individuals with stages 1–5 CKD providing several insights about the features of BMD in this population. First, we confirmed that patients with low BMD were more likely to be women and older, findings similar to those in the general population. In

Table 2 Characteristics of patients according to renal function, measured by estimated glomerular filtration rate (eGFR)

eGFR (ml/min/1.73 m ²)	> 90 (N = 434)	60–90 (N = 323)	30–60 (N = 253)	15–30 (N = 91)	< 15 (N = 71)	p
Age (years)	43 ± 14	54 ± 14*	59 ± 16* ^{#a}	64 ± 16* ^{#a}	52 ± 12*	0.0001
Male gender (n (%))	37.4	26.9	21.9	7.7	6.2	0.819
Creatinine (mg/dl)	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.1* [#]	1.4 ± 0.3* ^{#a}	2.4 ± 0.5* ^{#a}	7.2 ± 2.9*	0.0001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	109.2 ± 17.5	74.9 ± 8.9* [#]	45.6 ± 8.6* ^{#a}	22.9 ± 4.0* ^{#a}	7.5 ± 4.2*	0.0001
PTH ≥ 65 pg/ml (%)	14.7	22.5	51.1	78.7	85.5	0.0001
Total hip T-score	−0.9 (−1.4, −0.3)	−0.9 (−1.5, −0.2) [#]	−1.0 (−1.8, −0.3) [#]	−1.2 (−1.8, −0.7) ^{*a}	−1.4 (−2.4, −0.8)*	0.0001
Total hip Z-score	−0.2 (−0.9, 0.4)	0 (−0.5, 0.6)* [#]	0 (−0.7, 0.7)* [#]	−0.09 (−0.8, 0.6) [#]	−0.9 (−1.5, −0.2)*	0.0001
Spine T-score	−2.0 (−2.6, −1.4)	−2.0 (−2.5, −1.5)	−1.9 (−2.4, −1.2)	−1.5 (−2.5, −0.6)* ^a	−1.8 (−2.6, −0.7)	0.016
Spine Z-score	−1.2 (−1.9, −0.4)	−0.8 (−1.6, 0)	−0.4 (−1.4, 0.5)* ^{#a}	−0.1 (−1.1, 1.1)* ^a	−0.7 (−1.8, 0.2)	0.0001
Total hip, DXA results (%)						
Normal	78.9	75.4	63.7	50.5	53.6	0.0001
Osteopenia	20.4	23.4	28.7	40.7	30.5	
Osteoporosis	0.7	1.2	7.6	8.8	15.9	
Spine, DXA results (%)						
Normal	60.1	50.6	43.5	48.4	50.7	0.002
Osteopenia	24.2	29.2	37.9	30.8	23.9	
Osteoporosis	15.7	20.2	18.6	20.9	25.4	

Values are expressed as mean ± SD, median (25,75) or percentage. Normal was defined if T-score was ≥ −1 SD at one or more skeletal sites, osteopenia if T-scores was between −1 SD and −2.4 SD at one or more skeletal sites, and osteoporosis if T-score was ≤ −2.5 SD at least one skeletal sites

Values lower than 0.05 is considered significant

eGFR estimated glomerular filtration rate, PTH parathyroid hormone, DXA dual X-ray absorptiometry

*p < 0.005 vs. > 90; ^ap < 0.005 vs. 60–90; [#]p < 0.005 vs. < 15

addition, we demonstrated the association between low BMD and impaired renal function, since osteopenia/osteoporosis seems to be more prevalent as CKD progresses. Second, in patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m², hip is the elected bone site for osteopenia/osteoporosis, which is closely related to the presence of hyperparathyroidism.

In patients with CKD, mineral and bone disease (CKD-MBD) is a common complication that begins early in the course of the disease, causing high morbidity and mortality.

Fig. 1 Bone mineral density according to estimated glomerular filtration rate (eGFR). Symbols are mean and 95% confidence interval. Blue and black circles represent T-scores at the total hip and spine, respectively

Several hormonal and biochemical abnormalities occur as CKD progresses including hyperphosphatemia, increased fibroblast growth factor −23 (FGF-23) and PTH levels, hypocalcemia, and decreased renal synthesis of 1,25(OH)₂D₃, chronic metabolic acidosis, chronic inflammation, and premature hypogonadism. Renal osteodystrophy (ROD) is a nomenclature used to describe the abnormalities seen on bone histomorphometry, which are totally independent of BMD. ROD included abnormalities that impair bone remodeling and mineralization and result in cortical and trabecular defects [21]. The diagnosis of osteoporosis in the context of CKD is controversial since the ROD classification has not been designed for the osteoporosis diagnosis. BMD does not predict the type of ROD since different histological causes of bone disease in CKD patients may lead to similar low BMD values. In this context, patients suffering from high-turnover bone disease, low turnover bone disease, or age- or sex-related osteoporosis may all show equal densitometric values [22]. A potential limitation of BMD by DXA at traditional sites (i.e., the hip and spine) is the inability of DXA to discriminate between cortical and trabecular bone compartments. This limitation is particularly relevant in patients with CKD and in those who have high serum PTH, because of an anabolic effect on trabecular bone and a catabolic effect on cortical bone [23]. Knowing that the spine is about 95% trabecular bone and the total hip about 50% cortical/trabecular bone, while DXA's lower resolution is a limitation, it should not be an excuse to

Table 3 Multivariate analyses on the risk of osteoporosis/osteopenia at hip and spine

	Relative risk	95% CI lower-upper	p
Total HIP			
Entire group			
Age (each year)	1.043	1.031–1.056	0.0001
Female gender	1.141	0.755–1.723	0.532
iCa	1.206	0.759–1.917	0.427
PTH $\geq$ 65 pg/ml	1.954	1.355–2.819	0.0001
eGFR (each ml/min)	0.997	0.991–1.003	0.301
eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²			
Age (each year)	1.046	1.028–1.063	0.0001
Female gender	1.451	0.807–2.609	0.214
iCa	1.168	0.661–2.065	0.592
PTH $\geq$ 65 pg/ml	2.238	1.324–3.783	0.003
eGFR (each ml/min)	0.997	0.983–1.012	0.693
SPINE			
Entire group			
Age (each year)	1.043	1.032–1.055	0.0001
Female gender	1.511	1.034–2.208	0.033
iCa	1.596	1.021–2.497	0.040
PTH $\geq$ 65 pg/ml	1.205	0.857–1.694	0.284
eGFR (each ml/min)	1.000	0.995–1.006	0.871
eGFR < 60 ml/min/1.73 m ²			
Age (each year)	1.024	1.009–1.040	0.001
Female gender	1.550	0.881–2.729	0.129
iCa	1.681	0.945–2.991	0.077
PTH $\geq$ 65 pg/ml	1.650	1.008–2.701	0.046
eGFR (each ml/min)	1.014	1.000–1.028	0.058

Values lower than 0.05 is considered significant

iCa ionized calcium, PTH parathyroid hormone, eGFR estimated glomerular filtration rate

discourage its use in patients with CKD, as it gives information on both cortical and trabecular compartments based on which skeletal site is imaged. Indeed, DXA is recognized to predict fracture in patients with CKD, and so far, it is the recommended method of screening in this population [16].

Spinal fracture in patients with mild CKD, evaluated by lateral radiograph, showed prevalence comparable to the general population [24], whereas hip fracture is far more frequent among patients with CKD [7, 25–27]. In a recent study, 65% of all major bone fractures in a sample of patients on hemodialysis were at the hip [28].

In agreement with these findings, we observed low hip BMD mostly in patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m². This result can be explained by a greater impairment of cortical than trabecular bone in patients with CKD, a finding already demonstrated by peripheral quantitative computed tomography (HRpQCT) [29].

We found that hyperparathyroidism was associated with low BMD in patients with CKD. The fact that hip is a more cortical bone than spine explains, at least in part, the higher prevalence of fracture in this site among patients with CKD [30, 31]. This information is of extreme importance since hip fractures are most serious and costly [32]. Levels of PTH were associated with low BMD in a previous study [33], although the association of this hormone with a fracture is more controversial and described mostly in patients on dialysis [15, 34, 35]. It is known that high concentration of PTH predicts loss of cortical area, density, and thickness, and increases the cortical porosity, while it decreases bone strength, which constitutes osteoporosis [23]. Taken together, our results point to an important impact of hyperparathyroidism on low BMD, mostly at the hip in patients with CKD. It should be noted that for the same age, the risk of having osteoporosis/osteopenia is much higher in the presence of hyperparathyroidism. As an example (Fig. 2), the probability of having low BMD of a given patient with 60 years old is close to 20% in the absence of hyperparathyroidism and increases to 40% if hyperparathyroidism is present. Looking at it in another way, we can say that a 40% probability of having low BMD is the same for a patient with 50 years old and 70 years old in the presence and absence of hyperparathyroidism, respectively. Although renal function does have a role in low BMD at spine, this association does not seem to be strong. Though the current KDIGO guidelines recommend using DXA for predicting fractures, the relationship between low BMD at lumbar spine and fracture in patients with CKD has not been established [36–38]. Taken together, our data suggest that hip fracture might be associated with hyperparathyroidism and low BMD in patients with CKD, whereas spine fractures are similar to those observed in the general population and cannot be predicted by low BMD.

The present study does have limitations given its observational single-center nature. Although we have included a large cohort of patients with CKD and demonstrated a high prevalence of reduced BMD in this population, it is important to acknowledge that the current results cannot address causality. Another limitation, which should be mentioned, is that patients selected from a tertiary hospital might not represent the entire population of CKD worldwide. We are also aware of the possible bias of selection inherent to a retrospective study, the lack of ascertaining while describing medications in use and compliance to the prescription, and the exclusion of patients with missing key data. Finally, other limitations included the lack of formal protocols to request DXA, which was a decision of each physician, the lack of forearm DXA imaging, and other factors that might play a role in the increased fracture risk among patients with CKD such as acidosis, inflammation, and hypogonadism that were not evaluated in the current study.

In summary, we have demonstrated that osteopenia and osteoporosis were highly prevalent in patients with CKD and seem to be more likely to occur as the renal function

Fig. 2 Probability risk of osteoporosis/osteopenia at the total hip according to age and presence of hyperparathyroidism. Model also adjusted for gender and ionized calcium. Blue circles symbolize

patients without hyperparathyroidism (PTH < 65 pg/ml) and red circles symbolize patients with hyperparathyroidism (PTH > 65 pg/ml). PTH, parathyroid hormone

Fig. 3 Risk of osteopenia/osteoporosis at the hip (blue circles) and at the spine (black circles) according to chronic kidney disease stage, measured by estimated glomerular filtration rate (eGFR). Model adjusted for age, gender, parathyroid hormone, and ionized calcium. Reference was set at eGFR > 90 ml/min/1.73 m²

deteriorates, with aging, and in patients with PTH higher than 65 pg/ml. Indeed, hyperparathyroidism was associated with high risk of reduced BMD, particularly at the hip, opening a new avenue for research. Whether this finding explains the high prevalence of hip over spine fracture in patients with CKD deserves further studies. Knowing that reduced BMD in patients with CKD, as measured by DXA, can predict the risk of fracture, and in face of accumulated evidence to date, complacency with a contemplative care practice regarding osteoporosis needs to change. There is a need for a placebo-controlled prospective study to assess the effect of treatment of these conditions on mineral density, quality of life, fracture risk, and mortality.

Acknowledgments We thank Fatima Libânio for her assistance in collecting the electronic data.

Author contributions Authors' roles: Study design: KSBC, and RME. Study conduct: KSBC, RFVV, MRC, VJ, RMAM, and RME. Data collection: KSBC, RFVV, and RME. Data analysis: KSBC, RMAM, and RME. Data interpretation: KSBC, MRC, VJ, RMAM, and RME. Drafting manuscript: KSBC, RMAM and RME. Revising manuscript content: KSBC, MRC, VJ, RMAM, and RME. Approving final version of manuscript: KSBC, RFVV, MRC, VJ, RMAM, and RME. RME takes responsibility for the integrity of the data analysis.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest KSBC, MRC, and RME have nothing to declare. VJ and RMAM are financially supported by CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (grant numbers 303684/2013-5 and 304249/2013-0, respectively). This financial support had no role in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing the report; and the decision to submit the report for publication.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

References

- Kanis JA (2002) Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359:1929–1936
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 67:2089–2100
- Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, Brooks ER, Skversky A, Portale AA, Salusky IB, Warady BA, Furth SL, Leonard MB (2016) Fracture burden and risk factors in childhood CKD: results from the CKiD cohort study. *J Am Soc Nephrol* 27:543–550
- Weisinger JR, Bellorin-Font E (2004) Outcomes associated with hypogonadism in women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 11:361–370
- Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, Pouget JG, Lok CE, Hodsman AB, Adachi JD, Garg AX (2014) The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int* 86:810–818
- Avin KG, Moorthi RN (2015) Bone is not alone: the effects of skeletal muscle dysfunction in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep* 13:173–179
- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C (2000) Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 58:396–399
- Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E (2006) Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 17:3223–3232
- Khairallah P, Nickolas TL (2018) Management of osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 13:962–969
- Kim SM, Long J, Montez-Rath M, Leonard M, Chertow GM (2016) Hip fracture in patients with non-dialysis-requiring chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 31:1803–1809
- Kiawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, Ross SD (2003) Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 14:570–576
- Moe SM (2017) Renal osteodystrophy or kidney-induced osteoporosis? *Curr Osteoporos Rep* 15:194–197
- Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, Harris TB, Newman AB, Cauley JA, Fried LF, for the Health, Aging, and Body Composition Study (2012) Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:1130–1136
- West SL, Lok CE, Langsetmo L, Cheung AM, Szabo E, Pearce D, Fusaro M, Wald R, Weinstein J, Jamal SA (2015) Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 30:913–919
- Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, Kuwahara M, Sasaki S, Tsukamoto Y (2012) Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 27:345–351
- Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, Bansal V, Rosas SE, Nigwekar S, Yee J, Kramer H (2017) KDOQI US commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 70:737–751
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y(L), Castro AF III, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Greene T, Coresh J, for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150:604–612
- Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC Jr, Lindsay R (1998) Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 8:468–489
- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137–1141
- Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, Gordon CM, Hans DB, Langman CB, Leonard MB, Kalkwarf HJ (2010) Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 25:37–47
- Babayev R, Nickolas TL (2015) Bone disorders in chronic kidney disease: an update in diagnosis and management. *Semin Dial* 28: 645–653
- Torres PU, Bover J, Mazzaferro S, de Vernejoul MC, Cohen-Solal M (2014) When, how, and why a bone biopsy should be performed in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 34:612–625
- Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, Nishiyama KK, Komandah-Kossef M, Zhang CA, McMahon DJ, Liu XS, Boutrou S, Cremers S, Shane E (2013) Rapid cortical bone loss

- in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 28: 1811–1820
24. Chen H, Lips P, Vervloet MG, van Schoor NM, de Jongh RT (2018) Association of renal function with bone mineral density and fracture risk in the longitudinal aging study Amsterdam. *Osteoporos Int* 29: 2129–2138
 25. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, Mason N, Prutz KG, Young EW, Pisoni RL (2006) Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int* 70:1358–1366
 26. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M (2014) Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int* 25:159–165
 27. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I (2013) Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 31:315–321
 28. Przedlacki J, Buczynska-Chyl J, Kozminski P et al (2018) The utility of FRAX(R) in predicting bone fractures in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a two-year prospective multicenter cohort study. *Osteoporos Int* 29:1105–1115
 29. Marques ID, Araujo MJ, Gracioli FG, Reis LM, Pereira RM, Custodio MR, Jorgetti V, Elias RM, David-Neto E, Moyses RM (2017) Biopsy vs. peripheral computed tomography to assess bone disease in CKD patients on dialysis: differences and similarities. *Osteoporos Int* 28:1675–1683
 30. Hall RK, Sloane R, Pieper C, Van Houtven C, LaFleur J, Adler R, Colon-Emeric C (2018) Competing risks of fracture and death in older adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 66:532–538
 31. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, Abrahamsen B, Hommel K (2016) Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 31:1654–1662
 32. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A (2007) Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 22:465–475
 33. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, Thomas V, Stein E, Cohen A, Chauncey R, Nikkel L, Yin MT, Liu XS, Boutroy S, Staron RB, Leonard MB, McMahon DJ, Dworakowski E, Shane E (2011) Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 22:1560–1572
 34. Coco M, Rush H (2000) Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 36:1115–1121
 35. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T (1999) Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 33:287–293
 36. Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Marton A, Molnar MZ, Nemeth Z, Horvath C, Lakatos P, Szathmari M, Mucsi I (2011) Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 43:475–482
 37. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, West SL, Jamal SA (2015) Low bone mineral density and fractures in stages 3–5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 26: 449–458
 38. Pimentel A, Urena-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M (2017) Fractures in patients with CKD—diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int* 92:1343–1355