

Kronik böbrek hastalığında kemik-mineral metabolizması bozuklukları (renal osteodistrofi) ve tedavi yaklaşımı

Bone-minerale metabolism disorders (renal osteodystrophy) in chronic kidney disease and treatment approach

Turgut Kültür¹, Aydın Çifci², Dr.Ahmet İnanır³

¹Kazan Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale

³Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tokat

Geliş Tarihi : 12.09.2014

Kabul Tarihi: 21.03.2016

doi.10.21601/otd.272239

Öz

Kronik böbrek hastalığında devam eden parankim kaybı nedeniyle böbrek fonksiyonları azaldıkça kemik-mineral metabolizmasında bozulmalar olmaktadır. Bu durumu oluşturan temel neden sekonder hiperparatiroididir ve bu tabloya da renal osteodistrofi denilmektedir. Bu tabloda vitamin D eksikliği, fosfat retansiyonu, hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidinin oluşturduğu mineral metabolizması bozukluğu, kemik yapısında bozulma ile beraber vasküler ve/veya yumuşak doku kalsifikasyonları, metastatik kalsifikasyonlar söz konusudur. Renal osteodistrofi kronik böbrek hastalarında hem yaşam kalitesini düşürmesi hem de yaşam süresini kısaltıyor olması nedeniyle önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, kemik mineral metabolizması bozuklukları, renal osteodistrofi

Abstract

When renal functions decrease with the ongoing parenchymal loss in chronic renal disease impairment of bone-mineral metabolism occurs. Secondary hyperparathyroidism is there all cause of this situation, and this case is called renal osteodystrophia. In this disease there are vitamin D deficiency, phosphate retention, hypocalcemia, mineral metabolism impairment due to secondary hyperparathyroidism, disturbance in the bone structure and vascular and/or soft tissue calcification, metastatic calcifications. Renal osteodystrophia is important in chronic kidney disease patients as it not only disturbs the quality of life of the patients but also decreases the survey of the patients.

Key words: Chronic kidney disease, bone mineral metabolism disorders, renal osteodystrophy

Kronik böbrek hastalığı ve renal osteodistrofi

Kronik böbrek hastalığı (KBH) evre 3'ten itibaren parankim kaybı ile birlikte kalsiyum düzeyinde ve böbrekte yapılan aktif D vitamini değerlerinde düşmeler ve buna karşılık fosfat ve paratiroid hormon (PTH) değerlerinde yükselme meydana gelebilmektedir. Bu duruma genel olarak sekonder hiperparatiroidi denilmekte ve bu da başlıca kemik-mineral metabolizması bozukluklarına neden olmaktadır [1].

KBH olanlarda görülen temel problemleri 4 başlık altında inceleyebiliriz [2].

1-Böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk

2-Sıvı-elektrolit dengesi bozukluğu

3-Renal anemi

4-Renal osteodistrofi (RO)

Bu 4 grup içinde belki de en az üzerinde durulan ama aslında hastanın yaşam kalitesini ve yaşam süresini ciddi olarak düşüren durumlardan biri RO'dir. KBH evre 3-5 düzeyi olan hastalarda görülen kemik-mineral metabolizması, kemik yapı ve fonksiyon bozukluğu RO olarak adlandırılmaktadır. Bu tabloda vitamin D eksikliği, fosfat retansiyonu, hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidinin oluşturduğu mineral metabolizması bozukluğu, kemik yapısında bozulma ile beraber vasküler ve/veya yumuşak doku kalsifikasyonları, metastatik kalsifikasyonlar söz konusudur ki bu da hastalarda eklem ve kemik ağrılarına neden olmaktadır (Tablo 1) [2,3].

Tablo 1: Diyaliz hastalarında eklem ağrısı nedenleri

Septik monoartrit
Kristal artropati (kalsiyum ve ürik asit çökmesi)
B 6 vitamin eksikliği
Amiloidozis(Karpal Tünel Sendromu)
Tüberküloz
İskemikkontraktürler
İdiopatikartropati
Hiperparatiroidizm

Renal osteodistrofide klinik tanı

Vitamin D böbrekte 1-25 dihidroksikolekalsiferole (1-25(OH)₂ D vitamini=kalsitriol) dönüşür. Bu hormon da kalsiyum ve fosfatın barsaktan emilimi, PTH ile beraber kemikten kalsiyum ve fosfat mobilizasyonu, PTH sentez ve salınımının inhibisyonu, kalsiyum ve fosfatın idrarla atılımının azalması gibi etkilere sahiptir. Evre 3 KBH'dan itibaren yani glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60 ml/dk/1.73m²'nin altına düştükten sonra mineral ve kemik hastalığına bağlı laboratuvar değerlerinde bozulmalar başlamaktadır. Bu değişiklikler; hiperfosfatemi, hipokalsemi, 1-25(OH)₂ D vitamini yapımının azalması ve tüm bunların sonucu olarak da sekonder hiperparatiroidi yani RO'dir [4,5].

Ayrıca KBH'da PTH artışına yol açan pek çok faktör söz konusudur ve sonuç olarak RO'nin en önemli nedeni gelişen hiperparatiroidi olup PTH düzeyi yüksek kalmaya devam etmesi nedeniyle kemik hastalığına ve paratiroid glandda büyümeye yol açabilmektedir [6,7].

Renal osteodistrofide klinik tablo: Klinik tablo farklı şekillerde karşımıza çıkabilir.

Yüksek kemik döngülü (osteoblast, osteoklast sayısının ve döngüsünün artışı ve kemik iliği fibrozisi): Serum PTH düzeyi 500 pg/ml'den yüksektir. En sık görülen kemik hastalığıdır ve hafif kemik hastalığından osteoitis fibrosistika'ya kadar geniş bir yelpazede bulgular verir [6,8].

Düşük kemik döngülü (adinamik kemik hastalığı, normal mineralizasyon): Serum PTH düzeyi 150 pg/ml'den düşüktür ve genelde karşımıza osteomalazi şeklinde çıkar. Kemik formasyonu azalmış ve mineralsiz kemik dokusu (osteoid doku) artmıştır. Önceden hiperfosfatemi tedavisi için alüminyum yaygın olarak kullanılırken sık görülmekte idi, ayrıca periton diyalizi hastalarında da sıklıkla karşılaşılmaktadır [8-10].

Miks üremik osteodistrofi (yüksek kemik döngüsü, anormal mineralizasyon): Hangi tür baskınsa ona ait belirtiler görülür, bunlarda kaşıntı ve kemik-eklem ağrıları fazladır [1,11].

Klinik bulgular

KBH olanlarda RO bazı klinik belirtilere neden olmaktadır (Tablo 2) [1,2].

Tablo 2: RO klinik belirtileri

Kaşıntı	Cilt kuruluğu, gözlerde kanlanma
Yaygın artralji	Patolojik fraktür
Tendonrüptürleri	Kas ağrısı ve güçsüzlüğü
Periartrit	Kalsiflaksis
Hidroartroz	Karpal tünel sendromu
Kemik ve eklem ağrıları	Cilt ve yumuşak doku kalsifikasyonları

Kaşıntı, gözlerde kanlanma, cilt ve yumuşak doku kalsifikasyonları: Özellikle uzun süre hemodiyaliz uygulanan hastalarda klinik belirtiler daha sık görülmektedir. Cilt ve yumuşak doku kalsifikasyonları periartiküler, viseral ve vasküler olabilmektedir. Kalsifik periartrit akut artrit tablosuna yol açabilmektedir. Bu hasta grubunun dişlerinde çürük sıklığı da artmıştır. Viseral kalsifikasyonlar genellikle akciğer, kalp, iskelet kası ve böbreklerde görülmektedir. Vasküler kalsifikasyonlar koroner arterlerde ve kalp kapaklarında gözlenebilmektedir ve bu durum kardiyovasküler mortaliteyi artırmaktadır [6,12,13].

Kas ağrıları ve kas güçsüzlüğü: Bu hastalarda kas enzimleri normal düzeylerde ve EMG bulguları nonspesifiktir [6,14].

Kemik ve eklem ağrıları: Kalça ve bacaklarda sık görülmekte olup hareketle ve ağırlık kaldırmakla artış göstermekte ve şiddetli olgularda kemik kırıkları gelişebilmektedir [2,15].

Kalsiflaksi: Deri, subkutan yağ dokusu ve kaslarda iskemik nekroz görülmesidir. Bu hastalarda hiperfosfatemi, trombotik diyatez ve koagülasyon bozukluklarına sıklıkla rastlanır [6,16].

Laboratuvar

RO tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve takibinde temel olarak kalsiyum, fosfor, kemik spesifik alkalen fosfataz ve PTH düzeyleri ölçülmelidir. Bu laboratuvar testlerin yanı sıra direkt grafi (özellikle kırık ve vasküler kalsifikasyonların değerlendirilmesinde), ultrasonografi, kemik yoğunluk ölçümü (özellikle fosfor ve PTH yüksekliği olan hastalarda) gibi görüntüleme yöntemleri ve kemik biyopsisi (özellikle adinamik kemik hastalığı tanısında altın standarttır) de gereken olgularda kullanılmaktadır (Tablo 3) [1,2,15,17].

Tablo 3: RO tanı ve tedavisinde laboratuvar parametre kullanım önerileri

Parametre	KBH Evre 3	KBH Evre 4	KBH Evre 5 (diyaliz hastaları)
Kalsiyum ve fosfor düzeyleri	6-12 ayda bir	3-6 ayda bir	1-3 ayda bir
PTH düzeyi	Başlangıçta ve evre ilerlemesinde	6-12 ayda bir	3-6 ayda bir
Alkalen fosfataz	Bakılması gerekmez	Her 12 ayda bir veya PTH devamlı yükseliyorsa daha sık	Her 12 ayda bir veya PTH devamlı yükseliyorsa daha sık

Renal osteodistrofi tedavisi

Tedavide hiperfosfatemiyi, hipokalseminin düzeltilmesi, sekonder hiperparatiroidi tedavisi, iyon dengesinin ve normal kemik döngüsünün sağlanması ve bu stabil durumun devam ettirilmesi temel amaçlardır. Bu düzenlemeleri yaparken de laboratuvar değerlerinde ulaşılmaması arzu edilen belirlenmiş hedefler söz konusudur [2,5,18].

- Serum kalsiyum düzeyi: 8.4-9.5 mg/dl
- Serum fosfor düzeyi: 3.5-5.5 mg/dl (Evre 5)
2.7-4.6 mg/dl (Evre 4)
- Kalsiyum X fosfor değeri: 55'in altı
- PTH düzeyi: 150-300 pg/ml'dir.

Hiperfosfatemiyi tedavisi: Diyetle alınan fosforun kısıtlanması (1000 mg/günden az), fosfat bağlayıcı (kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat, sevelamer gibi) ajanların kullanılması ve gerektiğinde diyaliz seans sayı ve süresinin artırılmasıdır [2,18].

Hipokalsemi tedavisi: Temel olarak kalsiyum verilmesi (kalsiyum asetat, kalsiyum karbonat gibi ilaçlar fosfor bağlayıcı olarak yemekle birlikte kullanılabilir) gibi, açlık serum kalsiyum düzeyini yükseltmek amacıyla da kullanılırlar ve diyaliz kalsiyumunun artırılması tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır [2,18].

Sekonder hiperparatiroidi tedavisi: Hiperfosfatemiyi ve hipokalseminin düzeltilmesi yanı sıra ayrıca direkt PTH dü-

şürücü kalsitriol, D vitamini analogları ve kalsimimetikler kullanılabilir [2,17,18].

Bifosfanat tedavisi: Adinamik kemik hastalığı varlığında kullanılmamalıdır. Kreatinin klerensi (GFR) 30 ml/dk/1.73 m² altında ise kullanılmamalıdır. Osteoporoz tanısı kesin olması halinde bifosfanat dozu yarıya düşürülmelidir [1,2,18].

KBH'da hastalık evresine göre olması gereken PTH düzey hedefleri değişmektedir (Tablo 4) [2,6,18,20].

Tablo 4: KBH'da hedef PTH düzeyleri

KBH Evresi	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	PTH (pg/ml)
3	30-59	30-75
4	15-29	70-110
5 (diyaliz aşaması)	<15	110-300

PTH düzeyini düşürmeye yönelik tedavide en sık olarak aktif D vitamini (1-25(OH)₂ D vitamini=kalsitriol) ve al-fakalsidiol (karaciğerde hidrosillenmesi gerekir) kullanılmakla beraber her iki ilacın da hiperkalsemi geliştirme riski söz konusudur. Bu nedenle tedaviye düşük doz ile başlanır ve serum kalsiyum seviyesinin 10.5 mg/dl üzerine çıkmamasına dikkat edilir. Kalsimimetikler (cinacalcet) sadece diyalize giren hastalarda kullanılır, bulantı, kusma, baş ağrısı, ishal, kas ağrısı, iştahsızlık gibi yan etkileri vardır ve hipokalsemi yapabilir ve diğer tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır. Tedaviye rağmen dirençli hiperkalsemi olgularında, çok yüksek (>1000 pg/ml), düşürülemeyen PTH düzeyi olanlarda, paratiroid adenomu gelişenlerde metastatik kalsifikasyonu olanlarda, dirençli kaşıntı, şiddetli kemik ağrıları ve kırıkları olan hastalarda paratiroidektomi düşünülmelidir [2,3,18].

Sonuç olarak, günümüzde bilimsel gelişmelere paralel olarak hasta yaşam süresini artırmak yanında, morbidite ve yaşam kalitesinin artırılması da ön planda tutulmaktadır. Bu nedenle özel bir hasta grubu olan ve tüm dünyada sıklığı giderek artan KBH'lı kişilerin hem mortalite hem de morbiditesini artıran, bunun yanı sıra iştahsızlık, kaşıntı, kemik ağrıları başta olmak üzere pek çok probleme yol açarak yaşam kalitesini ciddi oranda düşüren RO üzerine daha fazla eğilmeye gerek olduğu söylenebilir.

Referanslar

1. Pickenpack A, Lang B, Palitzsch KD, Schölmerich J, Straub RH. A 63 year-old patient with worsening general condition, bone demineralization, hypocalcemia and excess parathyroid hormone: late manifestations of pseudo hyperparathyroidism. *Dtsch Med Wochenschr.* 1999 7;124(18):551-5.
2. Gokal R. Renal osteodystrophy and aluminum bone disease in CAPD patients. *Clin Nephrol.* 1988;(30)1: 64-7.
3. Peneva M, Anadoliiiska A, Apostolova D. Dental caries with chronic renal insufficiency. *Stomatologia (Soffia).* 1989;71(3):6-10.
4. Solak Y, Biyik Z, Ozbek O, Demircioğlu S, Turk S. Spontaneous bilateral humeral shaft fracture due to several renal osteodystrophias. *Am J Med Sci.* 2011;342(1):55
5. Kiss D, Brunner FP. Management of renal osteopathy in patients with chronic dialysis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(42):1792-8.
6. Ghitu S, Oprisiu R, Benamar L, Said S, Tataru Albu A, Arsenescu I, el Esper N, Moriniere P, Fournier A. Renal osteodystrophy (3); its treatment in dialysis patients. *Nephrologie.* 2000;21(8):413-24.
7. Coburn JW. Mineral metabolism and renal bone disease: effects of CAPD versus hemodialysis. *Kidney Int Suppl.* 1993;40:S92-100.
8. Cushner HM, Adams ND. Renal osteodystrophy-pathogenesis and treatment. *Am J Med Sci.* 1985;290(6):234-45.
9. Nakanishi S, Fukagawa M. Role of vitamin D in the pathogenesis of renal osteodystrophy. *ClinCalcium.* 2004;14(9):15-20.
10. Honda H, Sanada D, Akizwa T. Vitamin D metabolism and chronic kidney disease. *ClinCalcium* 2006;16(7):1143-46.
11. Hamada Y, Fukagawa M. Chronic kidney disease (CKD) and bone. The mechanisms of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *ClinCalcium.* 2009;19(4):486-92.
12. Moe SM, Drüeke T, Lameirre N, Eknoyan G. Chronic Kidney Disease-mineral bone disorder: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(1):3-12.
13. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Bone health in chronic kidney disease -mineral and bone disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(1):27-36.
14. Suchowierska E, Myswiliec M. Mineral and bone disturbances associated with chronic kidney disease. *Pol Merkur Lekarski.* 2010;28(164):138-43.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;(113):S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188
16. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Jan ;21(1):23-8. Epub 2005 Sep 6. Review.
17. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(3): 1-202.
18. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International.* 2006 Jun;69(11):1945-53
19. Tomic-Brzac H, Pavlovic D. Ultrasonography methods in the diagnosis and renal osteodystrophy. *ActaMed Croatica.* 2004;58(1):43-9.
20. Lorenzo Sallares V, Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, 5 chronic kidney disease (not on dialysis). *Nefrologia.* 2008;(28)3:67-78.

Sorumlu Yazar : Turgut Kültür

Kazan Devlet Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği

E-mail: kurgut@hotmail.com

Tel : 505 484 40 16