اختلالات استخوانی در بیماران نارسایی مزمن کلیه



goals

اهداف

فراگیربتواند جذب ، دفع و متابولیسم کلسیم وفسفر را در بدن انسان توضیح دهد.

فراگیربتواند نقش ویتامین - Dرادر بدن توضیح دهد .

فراگیر بتواند نقشPTHو عملکرد آن را در بدن توضیح دهد

فراگیربتواند بیماریهای استخوانی (از نظر ساختار ترکیبی)را نام برده و توضیح دهد.

فراگیربتواند راههای پیشگیری و درمان اختلالات کلسیم ، فسفر و بیماریهای استخوانی ناشی از آنها را بیان کند.

فراگیر بتواند توانایی آموزش بیماردررابطه با رژیم غذایی ودارویی این بیماران را دارد.

فراگیر بتواند رژیم دارویی بیماریهای استخوانی و پروتکلهای آن را بیان می کند.

استئوکلاستوژنزیس:

- تحریک PTH جهت تحلیل استخوان (RESORPTION)به صورت غیر مستقیم باعث فعال شدن استئوکلاستها میشود.رسپتورPTH روی استئوبلاستها میباشد.
- استئوبلاستهاو یا سلولهای مغز استخوان ،فاکتور مهمی به نام RANKL (RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR-KAPPA B)را EXPRESS میکند
- سلولهای پیش اجدادی استئوکلاست نیز رسپتور RANKL یعنی RANK را بر روی غشاء خود EXPRESS میکند.
- با اتصال RANKL بهRANK سلولهای پیش اجدادی به سلولهای استئوکلاست فعال تبدیل میشوند.استئوبلاست ظهور RANKL را تنظیم میکند.
- مشخصه استئوکلاست فعال وجود ناحیه روشن و حاشیه ناهموار است.انزیم H+_ATP ase

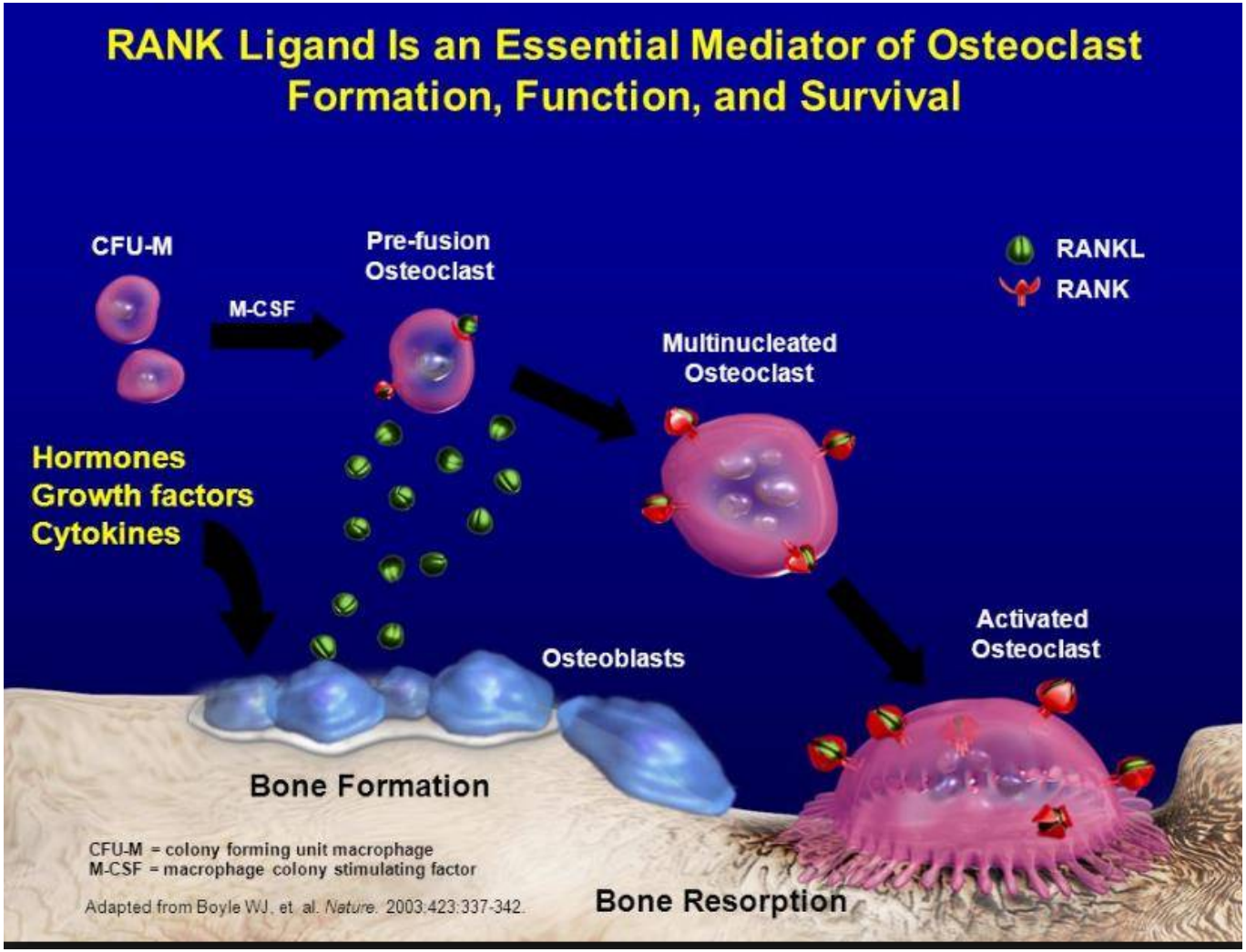
در غشای ناهموار استئوکلاست است و باعث ایجاد اتصال استئوکلاست به ماتریکس استخوان وتحلیل استخوان میشود.

- RANKL : (RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR-KAPPA B LIGAND)
- RANK : (RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR-KAPPA B)

استئوکلاست:

- استئوکلاست ها،سلولهای اختصاصی هستند که ازرده مونوسیت /ماکروفاژ مشتق میشوندو به ماتریکس استخوان چسبیده و با تولید انزیمهای اسیدی و لیتیک باعث تجزیه استخوان میشوند.
- مکانیسم مهاری:گلیکوپروتئینی به نام استئوپروتگرین (OPG) میباشد که به RANKL متصل میشود و از اتصال RANKL به RANK جلوگیری میکند.و نتیجتا پروسه فعال شدن استئوکلاست مهار میشود.
- دارویی به نام prolia در سال ۲۰۱۰ برای درمان استئوپروز که یک نوع انتی بادی مونو کلونال است به RANKL باند میشود که ازاثر استئوپروتگرین تقلید میکند.

استئوکلاستوژنزیس:

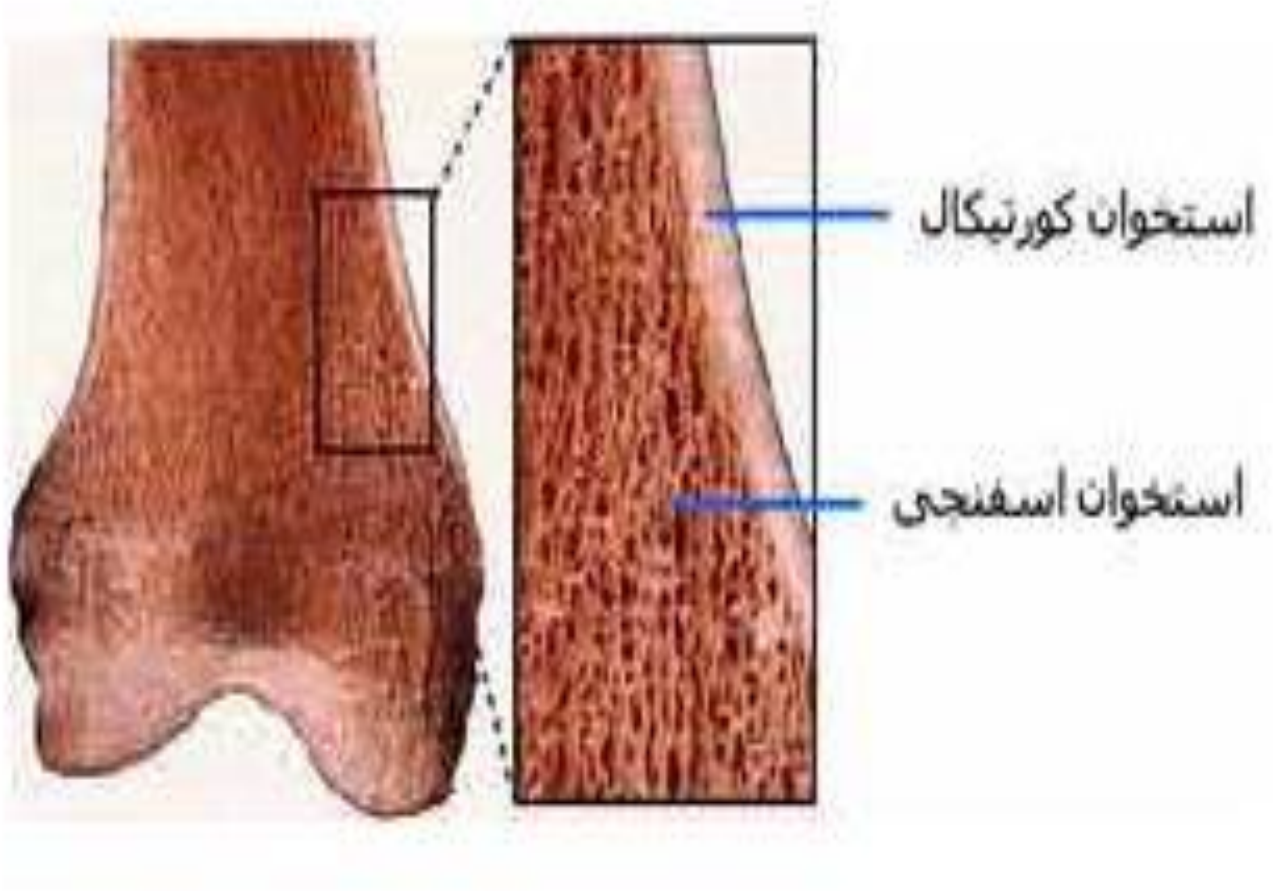


انواع استخوان:

- متراکم(کورتیکال):تخلخل کم(۵-۳۰%)،۸۰%کل وزن اسکلت بدن،قسمت خارجی استخوان میباشد.

- اسفنجی(ترابکولار): قسمت داخلی استخوان است.درجه تخلخل زیاد(۳۰-۹۰%).جهت قرارگیری تیغه ها در جهت و امتداد نیروهایی که به استخوان وارد میشود میباشد.

انواع استخوان:



CKDو استئودیستروفی:

یکی از مشکلات مهم در بیماران مزمن کلیوی اختلالات کلسیم، فسفر و بیماری استخوانی یا اصطلاحاً اوستئودیستروفی کلیوی است.

بیماری مزمن کلیوی (CKD) تعادل کلسیم و فسفر را به هم می‌زند و موجب بروز هیپرپاراتیروئیدی ثانویه، بیماریهای متابولیک استخوانی، کلسیفیکاسیون بافتهای نرم و اختلالات دیگری می‌شود که تأثیر زیادی بر مورتالیتی و موربیدیتی بیماران دارند.

پاتوفیزیولوژی:

- ۳ هورمون جهت هموستاز مواد معدنی استخوان در مراحل اولیه CKD نقش دارند.

- ۱)FGF23(FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23)
- 2)کلسیتریول
- 3)پاراتورمون هورمون

کلسیتریول:

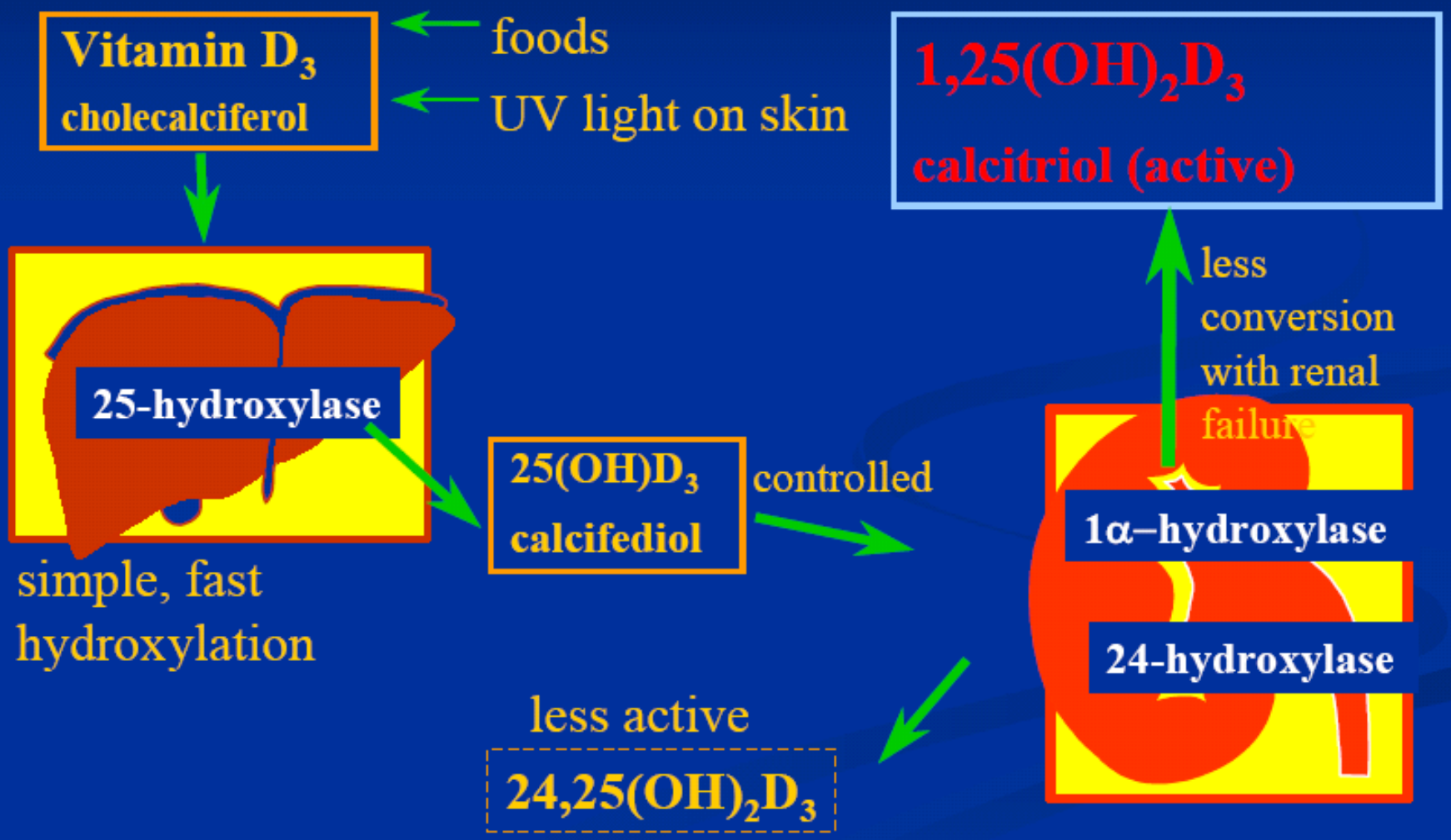
- در سه مرحله در بدن ساخته میشود:

- اولین مرحله در پوست در معرض Ultraviolet light
(کوله کلسیفرول □ویتامینD3)

- دومین مرحله در کبد رخ میدهدکه یک حلقه استروئید هیدروکسیله میشود(25 -POSITION
)حاصل این مرحله 25-Dمیباشد

- مرحله سوم:هیدروکسیله شدن این حلقه استروییدی در 1-POSITIONکه عمدتا درتوبولهای کلیه به وسیله انزیم 1-□ HYDROXYLASE اتفاق میافتد.
نام دیگر کلسیتریول۱،۲۵دی هیدروکسی ویتامین D۳است.

Vitamin D metabolism



وظایف کلسیتریول:

- باز جذب کلسیم از کلیه
- جذب کلسیم از روده
- ساپرس کردن پاراتیروئید
- مینرالیزه کردن استخوان

PTHمسئول حفظ غلظت طبیعی کلسیم و فسفر خون است و این کار را با چند مکانیسم انجام میدهد.

- PTHیک هورمون پپتیدی متشکل از ۸۴ امینواسیدو وزن مولکولی ۹۵۰۰ دالتون است.
- اصلیترین عامل تحریک ترشحPTH،هیپوکلسمی است
- PTHباعث نگهداری از سطح سرمی کلسیم به چند طریق میشود:

باعث کاهش بازجذب فسفر از کلیه میشودوباعث افزایش دفع فسفر در ادرار میشود.کاهش فسفر سرم ،منجر به افزایش کلسیم سرم میشود.

PTHباعث تحریک فعالیت انزیم 1-□ HYDROXYLASE در کلیه میشود که باعث افزایش کلسیتریول و این امر باعث افزایش جذب کلسیم از روده میشود.(اثر غیر مستقیم)

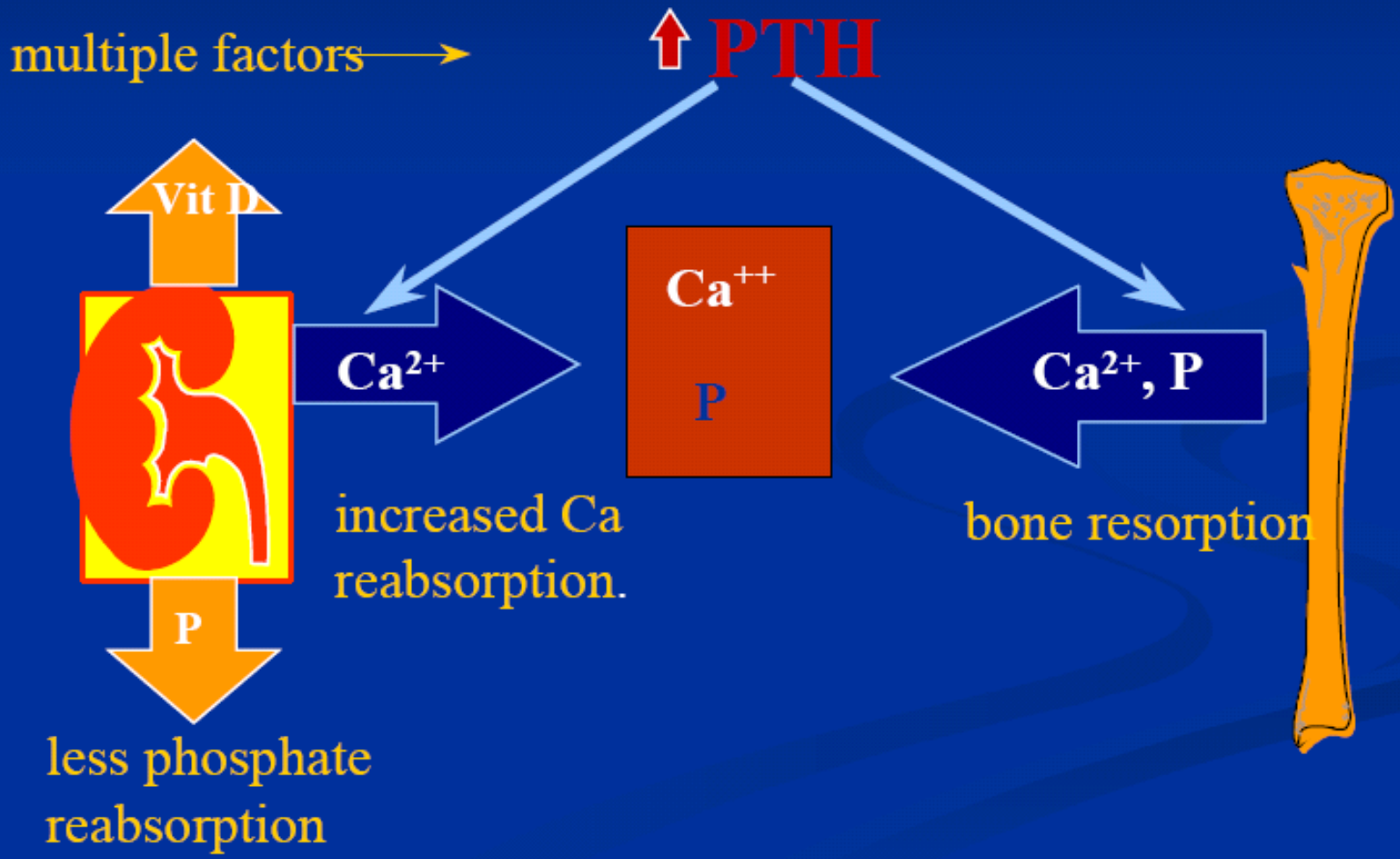
PTHباعث آزادسازی کلسیم از استخوان میشود

نکته:PTH وFGF23باعث افزایش دفع فسفر از کلیه میشوند

تاثیرات شبکه ای سه هورمون جهت حفظ کلسیم و فسفر سرم در محدوده نرمال تا مرحله ۴ یا ۵نارسایی کلیه ادامه میابد

با شروع مرحله ۵ :□FGF23،□PTH،کلسیتریول،هیپرفسفاتمی وسطح پایین یا پایین نرمال کلسیم داریم.

PTH biological actions



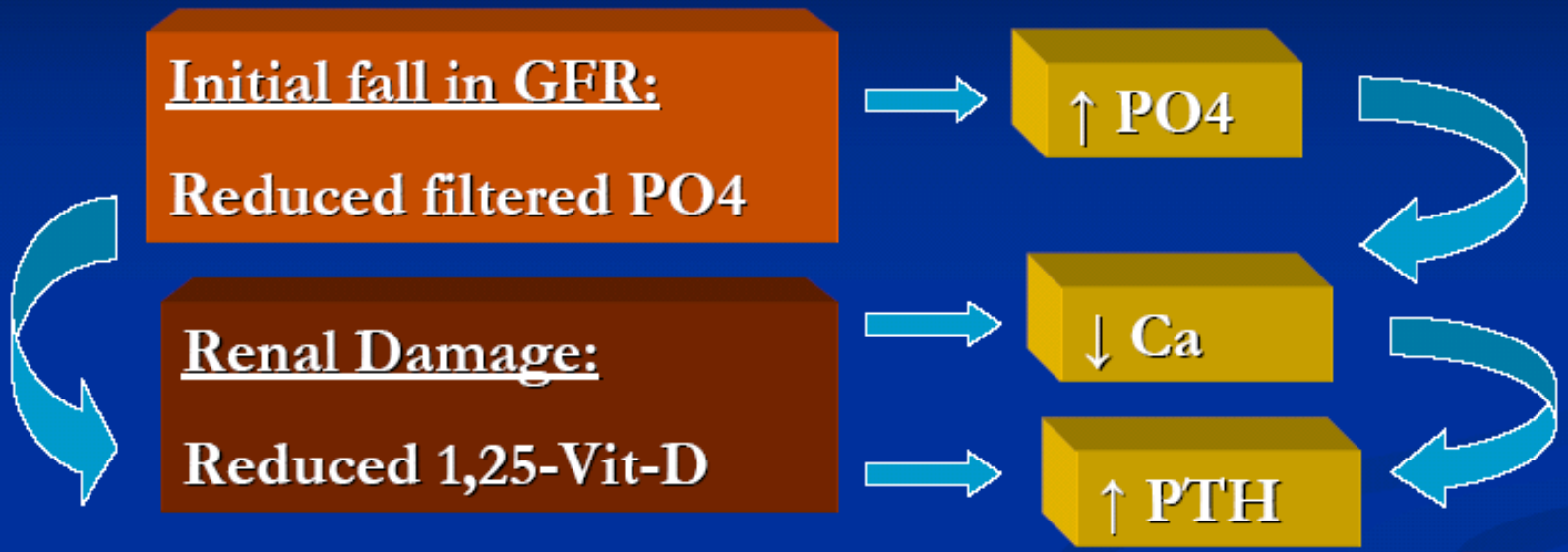
اختلالات کلسیم و فسفر:

- اختلالات کلسیم و فسفر علاوه بر ایجاد مشکلات پاراتیروئید و استخوان عامل مهم بیماریهای قلبی – عروقی(سطح بالای FGF23در مدل حیوانی باعث LVHمیشود) و کلسیفیکاسیون خارج اسکلتی در بیماران مزمن کلیوي هستند.
- بخشي از این مشکلات از درمانهاي متداول(کلسیم و ترکیبات ویتامین D) ناشي مي‌شوند.
- به همین جهت دستورالعمل‌هاي مختلفي براي تنظیم مقدار کلسیم ، فسفر، ویتامین D و PTH خون و درمانهاي دارویي بیماران کلیوي تدوین شده است.

HYPERTHYROIDISM هيپرپاراتيروئيدي

- وجه مشخصة هيپرپاراتيروئيدي ثانويه افزايش PTH خون است.
- علل افزايش PTH :
  - كاهش كلسيم سرم
  - افزايش فسفر سرم
  - كاهش توليد ويتامين D فعال يا كلسي‌تريول

What happens in CRD ?



Secondary Hyperparathyroidism:

$Ca^{2} + HPO4 \rightarrow CaHPO4$

OSTEITIS FIBROSA

استییتیس فیبروزا:

- این فرم از استئودیستروفی زمانی اتفاق میافتد PTHبه طور مقاوم بالاست.
- هیپرپاراتیروئیدي در استخوان موجب افزایش تعداد و فعالیت اوستئوکلاستها و اوستئوبلاستها مي‌شودو باعث فیبروز مغز استخوان میشود.شدت اوستئیت فیبروز با درجه افزایشPTH متناسب است.
- به این ترتیب هم میزان تخریب استخوان و هم میزان ساخته شدن استخوان جدید افزایش مي یابد.
- وقتی *استییتیس فیبروزا شدید است و مینرالیزاسیون به درستی انجام نمیشوددر این موارد استئوییید افزایش میابد.(*
- *قرارگیری کلاژن نامرتب،مینراله شدن به وسیله کلسیم فسفروس بی شکل به جای هیدروکسی اپاتیت(در نتیجه مستعد شکستگی)*
- این حالت را اوستئیتیس فیبروزا می نامند.

OSTEITIS FIBROSA

استیتیس فیبروزا:

- خوردگي و تخريب پيشروندة استخوان
- كيستهاي استخواني
- درد و شكستگي استخوان
- هيپرفسفاتمي شديد
- رسوب كلسيم و فسفر در بافتهاي بدن(كلسيم در بافتهای نرم منجر به التهاب مزمن مفاصل و درد و سختی انها میشود).
- خارش شديد
- آنمي مقاوم به درمان

Other bone diseases سایر بیماري هاى استخواني

1. اوستئومالاسي (اختلال در مينراليزاسيون)
2. بيماري آديناميك استخواني (كاهش توليد استخوان بدون اختلال در مينراليزاسيون)
3. اختلال استخواني مختلط كه تركيبي از هيپرپاراتيروئيدي و اوستئومالاسي است.


Bone Destruction worker i.e. osteoclasts
Bone Reconstruction worker i.e. osteoblasts

Adynamic bone

- مشخصه این بیماری کاهش استئوبلاست و استئوکلاست میباشد.
- کاهش یا عدم تشکیل استخوان(ضخامت استئوئید یا کاهش یافته یا نرمال است،وجه افتراقی از استئومالاسی)
- یافته های ازمایشگاهی:
- iPTH<100pg/mL
- سطح سرمی پایین الکالن فسفاتاز اختصاصی استخوان
- گاهی افزایش سطح کلسیم یونیزه سرم
- علت ناشناخته است اما کاهش iPTHنقش مهمی در علت استخوان ادینامیک دارد.
- نکته :ریت شکستگی بالاتر از استیتیس فیبروزا میباشد.
- بیشتر در افراد پیر و زنان ودیابتیک ها و درافراد سفیدبا نژاد اروپایی

OSTEOMALACIA

- مانند ادینامیک کاهش TURNOVERاستخوان داریم ولی مقدار زیاد استئوتیدغیر مینرالیزه دیده میشود.
- در نبود RF، کمبود ویتامین Dشایعترین علت استئومالاسی است
- غلظت سرمی الکالن فسفاتاز و PTHنرمال است یا کمی افزایش دارد. مقادیر کلسیم سرم نرمال است ولی افزایش سطح سرمی کلسیم بدین دلیل است که کلسیم جذب شده نمیتواند درون استخوان رسوب کند.

- استئومالاسی اولین بار با اورلود الومینیم توصیف شد که از مینرالیزاسیون استخوان جلوگیری میکندو باعث ساپرس PTHمیشود.

- به جهت تشخیص توکسیسیتی الومینیم ، به ندرت به عنوان فسفر بایندر بلند مدت استفاده میشودو محلول دیالیز عاری از الومینیم میباشد.

OSTEOPOROSIS

- سن بیمارانی که دیالیز را شروع میکنند افزایش میابد بسیاری از بیماران قبل از دیالیز درجاتی از استئوپروز داشته اند.
- مداخلات دارویی به طور روتین شامل بیوفسفوناتها و استروژن به صورت انتخابی یا غیر انتخابی میباشد اگر PTHبه صورت مقاوم پایین باشد از ویتامین Dاستفاده میشود.
- هیچکدام از این درمانها ،جهت امنیت و کارایی در جمعیت همودیالیز تست نشده است.
- احتیاطات باید قبل از تجویز این داروها برای بیماران همودیالیز با استئوپروز انجام شود.

Calciphylaxis

- Rare but dangerous consequence of uncontrolled Ca x P product
- Calcium deposits to the blood vessels and skin prevent blood flow to the affected areas and cause **tissue death**.
- Typically affects the fingers, toes, ankles or the fat and muscles of the thighs and/or buttocks.
- Condition begins as painful, purple mottled areas. The skin over these areas then ulcerates.
- The ulcerations do not heal, Gangrene can occur and the extensive infection can be fatal.

تظاهرات استخواني- عضلاني
muscles bone symptoms

- شكستگي استخوان
- پارگي تاندون
- درد استخواني
- درد و ضعف عضلاني
- دردهاي اطراف مفصلي
- افزايش ريسك شكستگي هيپ (۴/۵ برابر جمعيت عادي)

تظاهرات خارج اسكلتي
Extra skeletal symptoms

رسوب كلسيم و فسفر در بافتهاي نرم:

عروق

دريچه‌هاي قلبي

پوست

بيماري قلبي - عروقي در حدود نيمي از علل و مرگ در بيماران ديباليزي را تشكيل مي‌دهد و كلسيفيكاسيون عروقي و دريچه‌اي از علل مهم آن محسوب مي‌گردد.

Extra skeletal symptoms

تظاهرات خارج اسكلتي

- ميزان اين كلسيفيكاسيون متناسب با سالهاي دياليز است و در طي زمان به تدريج افزايش مي‌يابد.
- افزايش غلظت فسفر، كلسيم و حاصل ضرب غلظت كلسيم در فسفر خون با افزايش ريسك كلسيفيكاسيون عروقي و احشايي همراه است.
- افزايش فسفر خون يك عامل مهم مرگ و مير در بيماران دياليزي مزمن محسوب مي‌گردد.

Laboratory

معيارهاي آزمايشگاهي

جهت جلوگيري از اختلات كلسيم و فسفر و بروز مشكلات استخواني در بيماران مزمن كليوي حفظ كلسيم، فسفر و PTH خون در محدوده‌هاي مشخص توصيه شده است

DOQI guideline K/DOQI دستورالعمل‌هاي باليني

Intact PTH (pg/ml)	× P Ca (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	GFR (ml/min/1/73m²)	CKD Stage
۳۵-۷۰	۵۵ >	۸/۴-۱۰/۲	۲/۷-۴/۶	۳۰-۵۹	۳
۷۰-۱۱۰		۸/۴-۱۰/۲	۲/۷-۴/۶	۱۵-۲۹	۴
۱۵۰-۳۰۰		۸/۴-۹/۵	۳/۵-۵/۵	یا دیالیزی ۱۵ >	۵

phosphorus Control

کنترل فسفر

- اولين و مهمترين قدم در پيشگيري و درمان اختلالات كلسيم و فسفر و بيماري استخواني در بيماري مزمن كليوي محدود نمودن مصرف غذايي فسفر در بيماران مبتلا به مرحلة 5 اين بيماري (عمدتاً بيماران ديالیزي) است.

- پرهیز از مصرف فسفرهای غیر ارگانیک که به صورت نگهدارنده یا طعم دهنده در غذاهای فراوری شده استفاده میشودو جذب انها بیشتر از فسفر ارگانیک است.

- ادامه دادن اموزش رژیم غذایی صحیح به بیماران(فسفر با منشا حیوانی بیشتر جذب میشود)

- توصيه مي‌شود ميزان مصرف فسفر كه به طور معمول در حدود ۱۵۰۰ ميلي‌گرم در روز است، به ۸۰۰-۱۰۰۰ ميلي‌گرم در روز محدود شود. در بیماران دیالیزی که انوریک هستند باید رژیم فسفر را بیشتر رعایت نمایند.

phosphorus Control

کنترل فسفر

- با دياليز هفته‌اي ۳ بار و به خصوص مصرف همزمان ويتامين D فعال (كلسي تريول)، كه خود جذب فسفر را از روده‌ها افزايش مي‌دهد، حفظ فسفر خون در حد طبيعي مشكل است و اغلب مصرف رزين‌هاي فسفر ضروري است.
- در هر جلسه دیالیز حدود ۸۰۰ میلیگرم فسفر برداشت میشود بهتر است از صافی هایفلاکس و صافیهایی که سطح بزرگتری داشته باشند و از همودیافیلتریشن استفاده شود.(در CAPD روزانه ۳۰۰ میلیگرم فسفر برداشت میشوددر صورتیکه ۴ بار و هر بار با ۲ لیتر محلول انجام شود.)

phosphorus source

مواد غذايي فسفردار

- لبنيات
- حبوبات
- آجيل
- نان سبوس دار
- نوشابه‌هاي گازدار بخصوص انواع ”كولا“
- شكلات
- احشاء و گوشتهای فراوری شده

رزین‌هاي های فسفر (Phosphate binders)

- هیدروکسید آلومینیوم
- کلسیم کربنات، کلسیم استات
- Renagel یا Sevelamer
- لانتانوم کربناتFOSRENAL

PTH Control

کنترل PTH

دومين قدم مهم در پيشگيري و درمان اختلالات متابوليسم کلسيم- فسفر و استخوان در بيماري مزمن کليوي کنترل PTH در محدودة ذکر شده است که با عمدتاً با کمك ترکيبات ويتامين D فعال صورت مي‌گيرد.

شروط اصلی شروع CALCITRIOL

- intact PTH بیش از ۳۰۰ pg/ml
- فسفر کمتر از ۵/۵ mg/dl
- کلسیم کمتر از ۹/۵ mg/dl

CALCITRIOL

کلسی‌تریول

- در صورت کاهش نیافتن PTH یا مقادیر خیلی بالای آن، کلسی‌تریول به‌صورت وریدی یا خوراکی با دوز بالا، پس از هر دیالیز تجویز می‌گردد (پالس کلسی تریول).
- توجه:این دارو میتواند جذب فسفر از روده را افزایش دهد پس مراقب هایپرفسفاتمی باشیم.
- در صورت کاهش PTH به زیر pg/ml ۱۵۰، کاهش دوز کلسیم و یا قطع آنالوگ ویتامین D توصیه می‌شود.

Parathyroidectomy

پاراتیروئیدکتومی

در بیماراني که به طور مداوم intact PTH بالاتر از pg/ml ۸۰۰ همراه با هیپرکلسمي ویا هیپرفسفاتمي داشته باشند و به درمانهاي طبي پاسخ ندهند.

در بیماراني که کلسي فیلاکسي یا درد استخواني شدید یا شکستگي استخواني همراه با PTH بالا داشته باشند.

در سال ۲۰۰۹ گایدلاین KDIGOپیشنهاد کرد که PTHرا بین ۲ تا ۹ برابر رنج نرمال نگهداری شود.pg/ml(۶۰۰-۱۵۰)

درمان نا صحیح و بیش از اندازه هایپرپاراتیروئیدی منجر به القاء بیماری ادینامیک استخوانی و بیماران را مواجه با هایپرکلسمی و کلسیفیکاسیون عروق نماید.

نکته:پزشکان باید بدانند که در یک بیمار ،رنج PTHهمیشه مطابق با بیماری استخوانی نیست

KDIGO:KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES

اندیکاسیون پاراتیروئیدکتومی

- شکست در درمان با دوز بالای ویتامین Dفعال به صورت وریدی و مقلدهای کلسیم در درمان هایپرپاراتیروئیدیسم
- استوئیتیس فیبروزایی که نشانه دار و پیشرونده و شدید شده باشد(درد استخوانی و/یا شکستگی)
- سطح بسیار بالایی از PTHو یکی از موارد زیر:
  - هایپرکلسمی مقاوم در صورتیکه دلایل دیگر رد شده باشد
  - خارش شدید غیر قابل کنترل
  - کلسیفیکاسیون مقاوم بافت نرم علیرغم تلاش در کنترل سطح سرمی فسفر
  - نکروز پوستی منتشر ایدیوپاتیکCALCIPHYLAXIS
  - ارتریتیس ناتوان کننده،پری ارتریتیس وپارگی خودبخودی تاندون

Corrected Calcium

- Each one gram change in serum albumin per deciliter changes the serum calcium concentration by 0.8 mg/dl. Normal serum albumin levels range from about 3.5 to 5.0 g/dl.

  - In patients with below normal albumin levels, obtaining a corrected calcium value can make the difference between recognizing or missing an accurate diagnosis of hypercalcemia.

Calculating Corrected Calcium

Albumin Corrected Calcium =

Serum calcium + [(4 -albumin) X 0.8]

Example: Ca of 10.5 mg/dl
& Alb of 2.5 g/dl:

= 10.5 + [(4 – 2.5) X 0.8] = 11.7 mg/dl(new calcium value which would correctly lead to a diagnosis of hypercalcemia)

TREATMENT

درمان

- P<5.5 Ca<9.5 → Ca containing P binder
- P<5.5 Ca >9.5 no P binder

  (if vascular calc.→ non calcium containing P binder)
- P>5.5 Ca <9.5 → Ca containing P binder

  if Ca x P <55
- P>5.5 Ca >9.5 → non Ca containting P binder
- Ca containing P binders must not be used if:

  PTH <150

  corrected Ca >10.2

case

- A 45 years old man under hemodialysis for 6 years due to chronic GN (wt =70 kg)

Ca = 9.8 mg/dl

P = 5.7 mg/dl

intact PTH = 600 pg/ml

albumin =3.7 gr/dl

dialysis 3 x4 h/wk

What type of bone disease ?

- How do you manage it?

case

- Diet → 800-1000 mg P /d
- Phosphate binder?
- Types of Phosphate binder?
- Calcium containing
  - $CaCO_3$
  - Ca acetate
- non calcium containing
  - renagel
  - lanthanum carbonate
  - Mg
  - Al

case

- ***P>5.5 Ca >9.5 → non Ca containting P binder***
- **Dose?**
- **Depends on P blood level**

  daily removal

  daily intake /absorption

  binder potency

case

- 39 mg P will bind to 1 gr $CaCO_3$
- 45 mg P will bind to 1 gr Ca acetate
- 32 mg to each 400 mg renagel
- 64 mg to each 800 mg renagel tab
- 15.3 mg to each Al tab
- 22.3 mg to 5 ml $AlOH_3$

case

- For each gr protein intake consider 10-12mg P intake
  70 x 1.2 x 10= 840 mg /d
  840 x 60% = 504 mg /d → accumulation
  each dialysis P removal → 700-800 mg
  CAPD→ 300 mg/d
  800 x 3= 2400 mg
  504 x 7 = 3528
  3528 – 2400 = 1128 /7= 160 mg /d (amount of P that must be bound)
  64 mg to each 800 mg renagel tab
  about 3 renagel tab /d
  Ca-P recheck within 1-4 wks
  PTH q 1-3 months

Vit D derivatives

if intact PTH >300 & Ca <9.5 & P<5.5 & Ca x P <55

Corrected Ca >10.2 → stop

Corrected Ca 9.5-10.2 → 50% dose reduction

corrected Ca rising → dose reduction

Vitamin D analogs

- 25(OH) D3 (calcifediol)
- 1,25 (OH) D3 (calcitriol, rocaltrol)
- 1 alpha (OH) D3 (alphacalcidiol ,one alpha)
- 1alpha (OH) D2 (doxercalciferol , hectoral)
- 22 oxa 1,25 (OH) D3 (22 oxacalcitriol ,maxacalcitol)
- 19 nor 1,25(OH) D2 (paricalcitol , zemplar)
- 24,25(OH)D3

Cinacalcet

- indicated in all pts with intact PTH >300 and Ca >8.4

(decrease parathyroidectomy,cardivascular hospitalizations,Fx)

Hyperphosphatemia is not contraindication

starting dose 30 mg/d →180 q4wks

cinacalcet must not be started if Ca<8.4

during Tx → Ca <7.4 →stop

7.4-8.4→ adding vit D and /calcium if P <5.5

References

منابع:

۱- اعضاء هیئت علمی گروه نفرولوژی. ***دیالیز***. چاپ اول. پاییز، ۱۳۸۶.صفحه: ۶۰۱-۵۷۴

۲- گروه نویسندگان. ***پرستار و دیالیز***. ویرایش دوم. ۱۳۸۸. صفحه: ۲۸۸-۲۷۳

3- Daugirdas, J T, Blake, P G, Ingots'. ***Hand Book of Dialysis***. Lippincott, Williams & Wilkins 4th edi.2007.pp:785-815


Enter
Thanks For
Your
Attention