

Kronik Böbrek Hastalığında kemik korunması (*mineral kemik hastalıkları*)

Prof. Dr. Dede ŞİT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kronik Böbrek Hastalığı - Tanım

- Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), ≥ 3 ay var olan, sağlık üzerinde etkileri bulunan, böbreklerin yapısal ve fonksiyonel anormallikleri olarak tanımlanır.
- Kronik Böbrek Hastalığı neden (**C**ause), **G**FR (G1 – G5) ve **A**lbuminüri (A1 – A3) kategorilerine göre sınıflanır (CGA).

Kronik Böbrek Hastalığı - Sınıflama

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categories, description and ranges		
Glomerular filtration rate Categories, description and ranges (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal or increased	≥90			
G2	Mildly decreased	60-89			
G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
G4	Severely decreased	15-29			
G5	Renal failure	<15			

Kronik Böbrek Hastalığı - Nefroloji Referansı

Evre	GFR (<u>mL/dk/1.73 m²</u>)	Yaklaşım	Hekim
	≥90	Tarama/Risk azaltımı	Tüm
1	≥90	Tanı/Progresyonu yavaşlatma KVH risk azaltımı	İç Hst
2	60-89	Progresyonu saptama	İç Hst
3	30-59	Komplikasyonların saptanması/tedavisi	İç Hst
4	15-29	RRT'ye hazırlık	Nefrolog
5	<15 (veya diyaliz)	RRT (Üremi mevcutsa)	<u>Nefrolog</u>

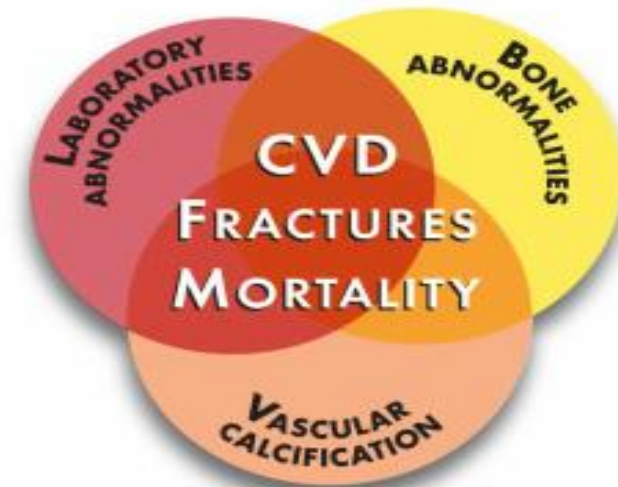
Tanım

- **Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)**'nda Mineral–Kemik Hastalıkları; KBH'na bağlı olarak gelişen sistemik mineral ve kemik metabolizma bozukluğudur.
 - Ca, P, PTH, FGF23 ve vitamin D gibi hormon ve mineral bozuklukları
 - Kemik bozuklukları; kemiklerin döngüsü, mineralizasyonu, lineer büyüme hacmi veya gücünde meydana gelen anormaliler
 - İskelet – dışı Kalsifikasyonlar; kardiyovasküler ve diğer yumuşak doku

Tanim

- KBH – Renal Osteodistrofi (ROD)
 - Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD – MBD)

CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



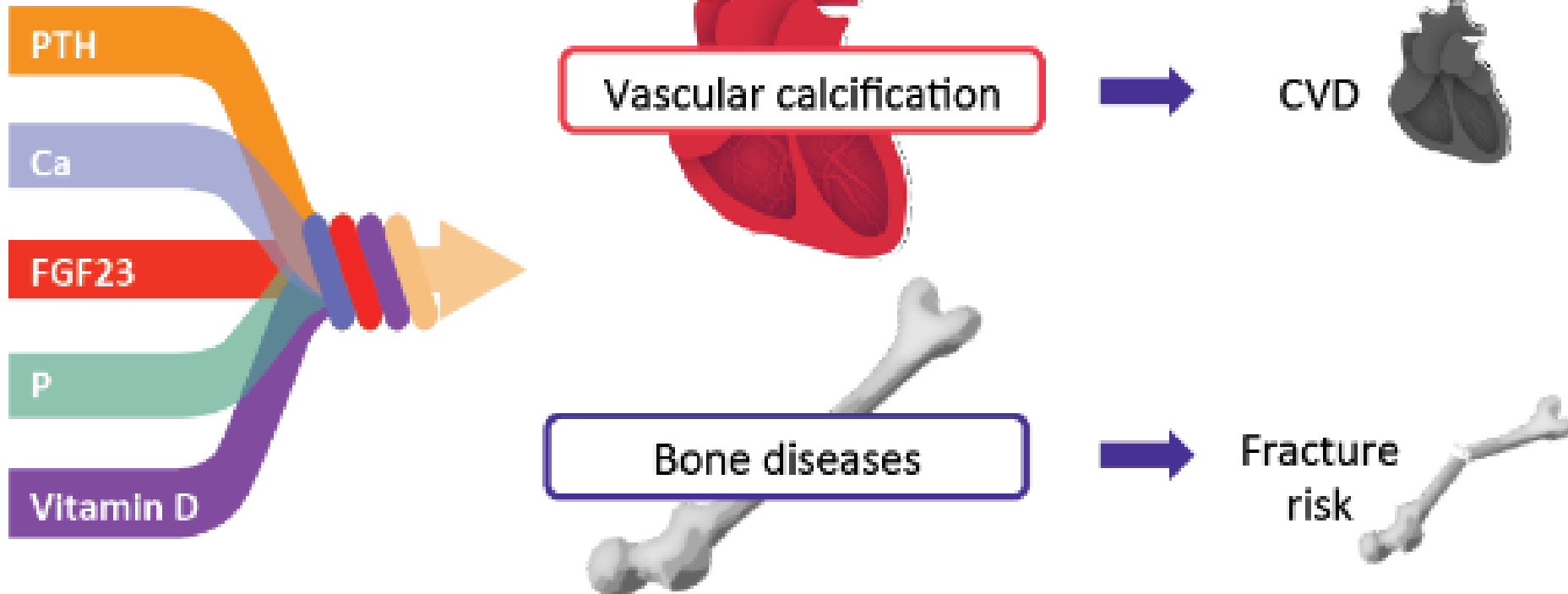
CKD-MBD

CKD - MBD ve Sonuçları

Changes in...

Leads to...

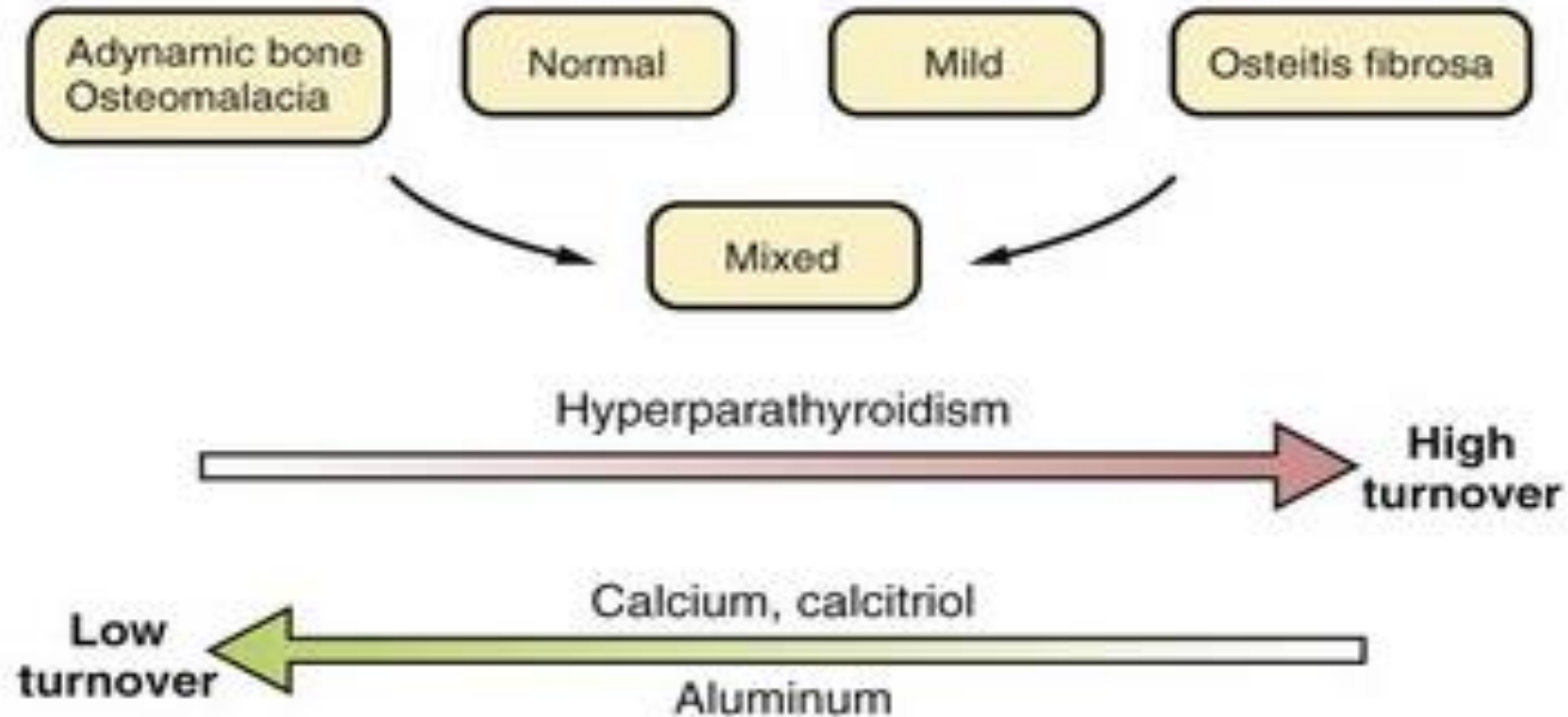
Resulting in...



CKD - MBD İskelet Anormalileri

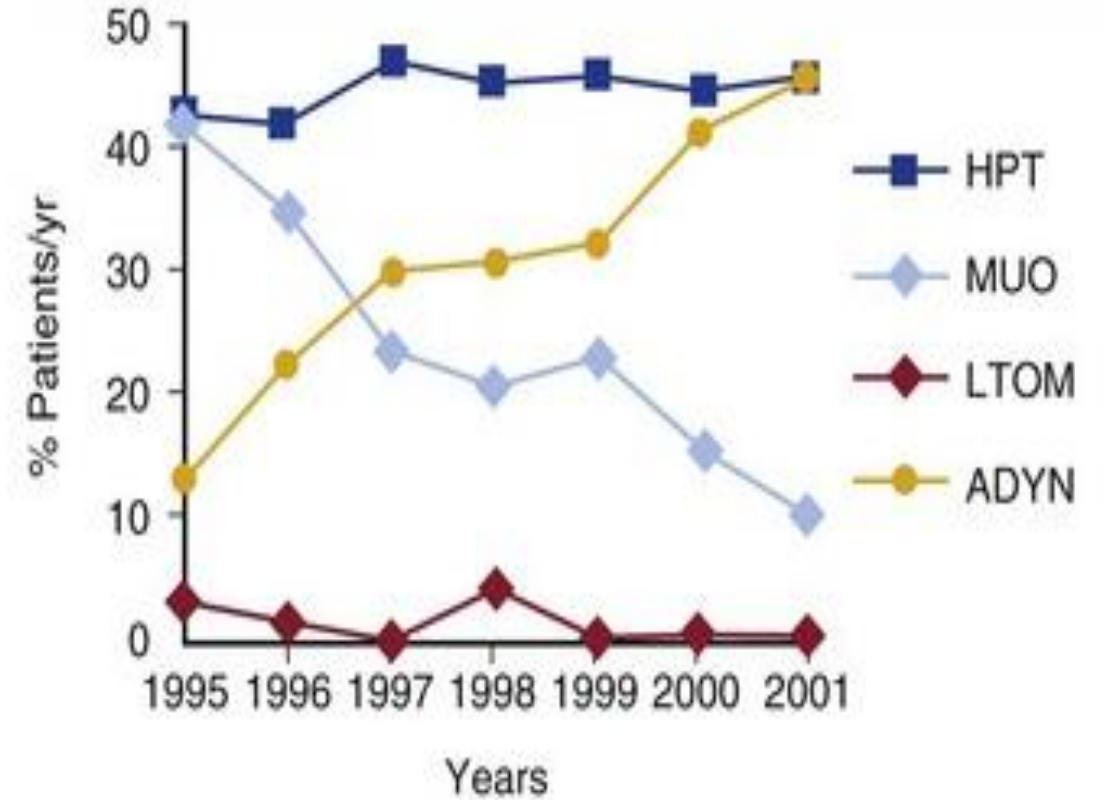
- Osteitis fibroza – Yüksek Döngülü Renal Kemik Hastalığı
- Osteomalazi
- Adinamik kemik hastalığı (ABD) – Düşük Döngülü Renal Kemik Hastalığı
- Osteopeni / Osteoporoz
- Mikst ROD
- Diğer; Kronik Asidozis, β 2 MG amiloidozu

CKD - MBD İskelet Anomalileri




Epidemiyoloji

- Gerçek insidans ve prevalans bilinmemektedir
- Evre 5 KBH hemen tüm hastalarda görülür
- Dx başlayan hastaların %50'sinde fraktür öyküsü saptanır.



CKD - MBD Önemi

- **Yetersiz diyaliz**  • %5.1
- **Anemi (Hb <11.0 g/dL)**  • %11.3
- **Mineral kemik hastalığı**  • %17.5
(P>5.0 mg/dL, Ca>10.0 mg/dL, PTH >600 pg/mL)

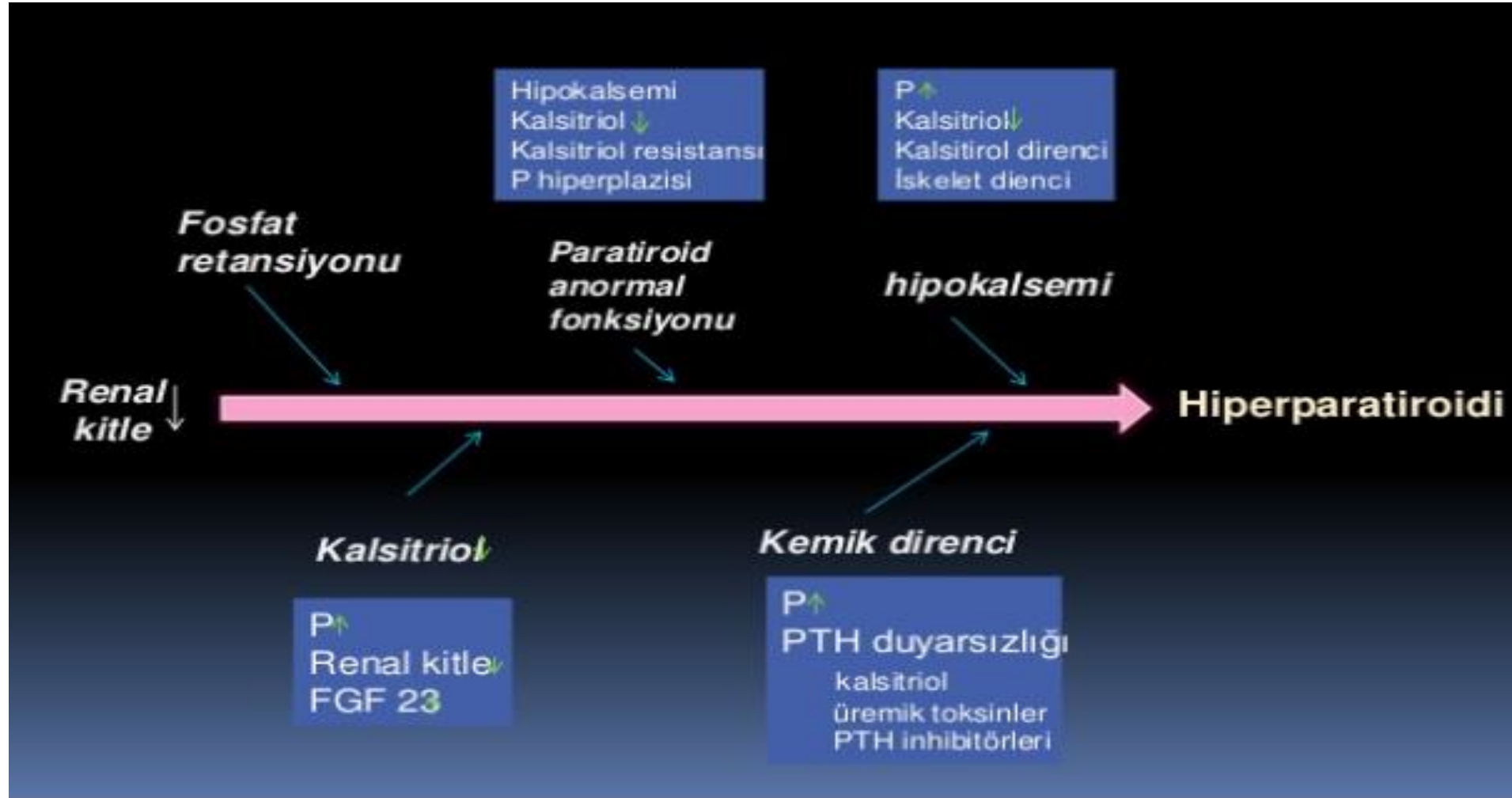
KBH /SDBY Kemik Mineral kaybının Nedenleri

Renal Osteodistrofi	Yüksek döngülü / düşük döngülü kemik hastalığı Kalitatif ve kantitatif kemik kaybı
Üremik Osteoporoz	Kalitatif kemik kaybı
Vit – D eksikliği	Kalitatif ve kantitatif kemik kaybı Kronik yorgunluk ve miyopatiler, düşmeler / kırıklar İnsülin direnci ve kilo alımı
Elektrolit ve Asit – Baz bozuklukları	Kronik metabolik asidozis Hiponatremi Hiperfosfatemi ve/veya hipokalsemi
İlaçlar	Alüminyum maruziyeti, kortizon kullanımı Aşırı fosfor bağlayıcı kullanımı Hipoparartiroidizm (paratiroidektomi sonrası)
Diyaliz ile ilişkili	B2 MG amiloidozu Unfraksiyone Heparin kullanımı
Çeşitli Nedenler	Anemi, inflamasyon, hipogonadizm

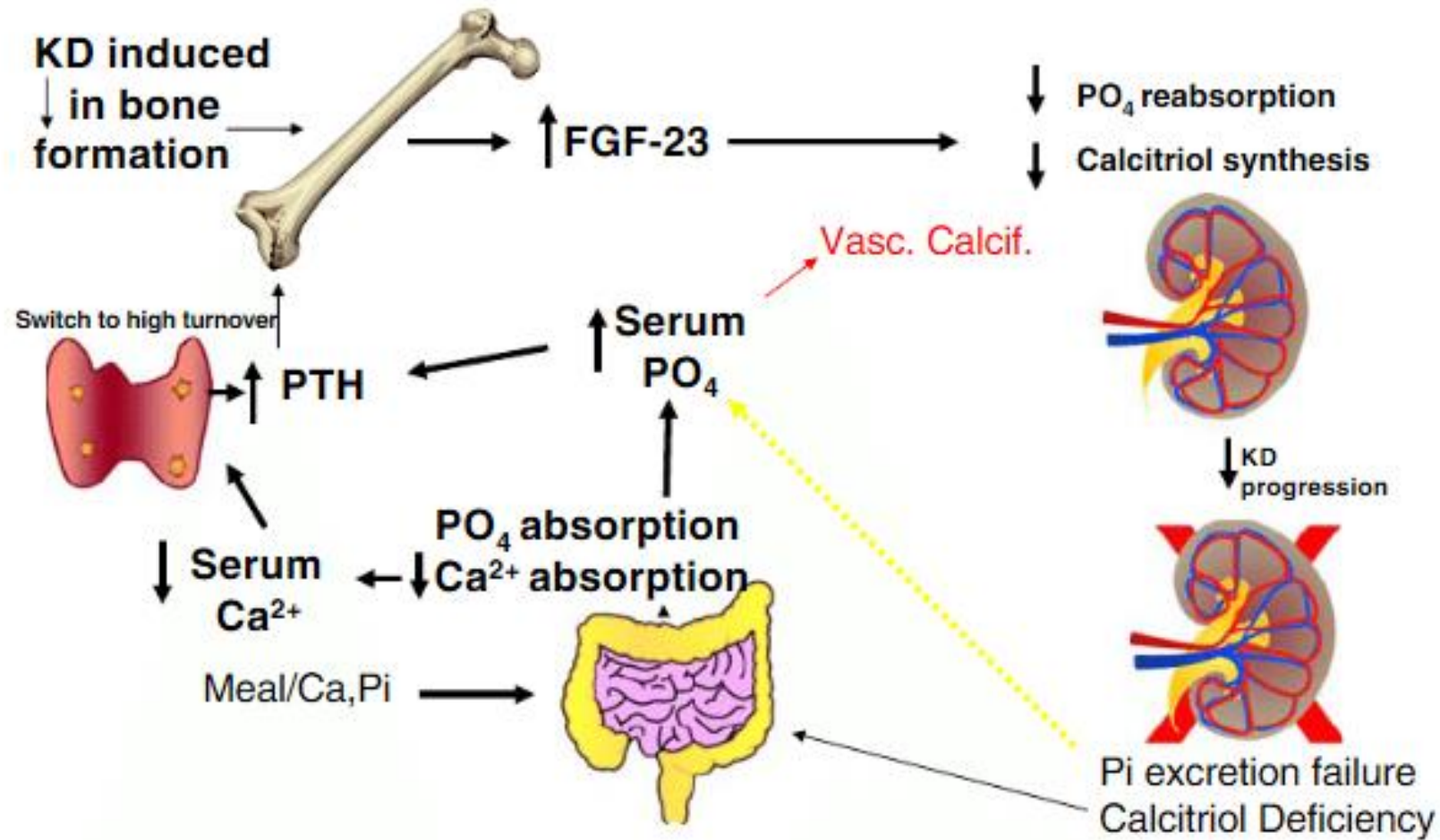
Yüksek Döngülü Renal Kemik Hastalığı

- **Osteitis Fibroza; Hiperparatiroidizm**
 - High – Turnover Renal Bone Disease
- KBH erken dönemlerinde kanda yüksek PTH, FGF23 ve paratiroid bezi hiperplazisi ile karakterizedir.
- Primer determinant PTH'tır
- Peritrabeküler fibrozis ve normal mineralizasyon ile karakterlidir.

Patogenez



Patogenez

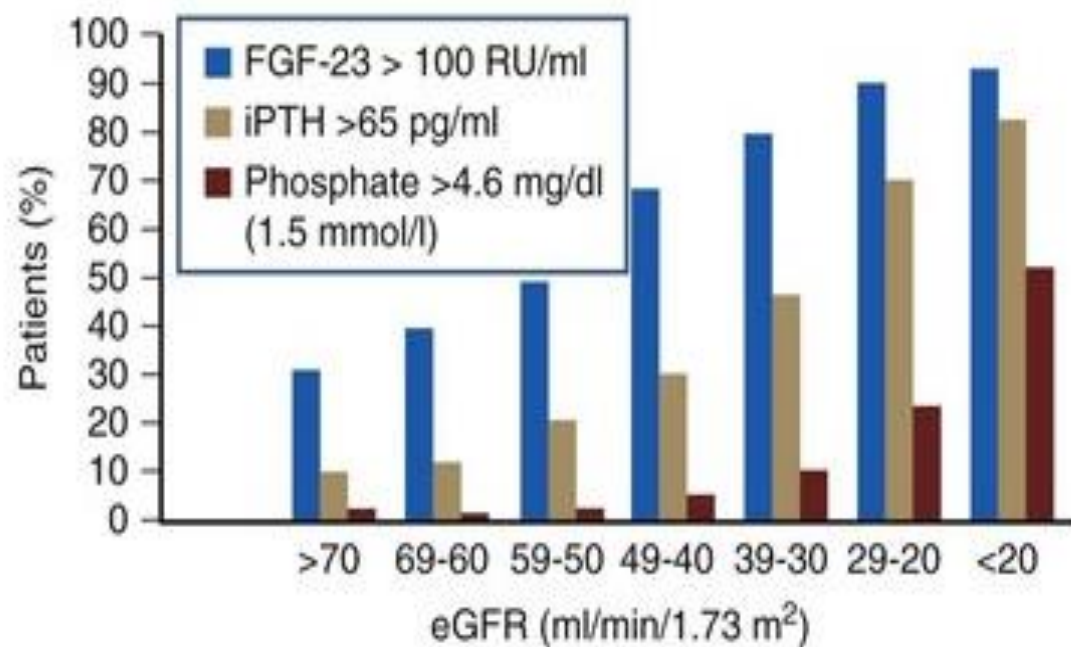
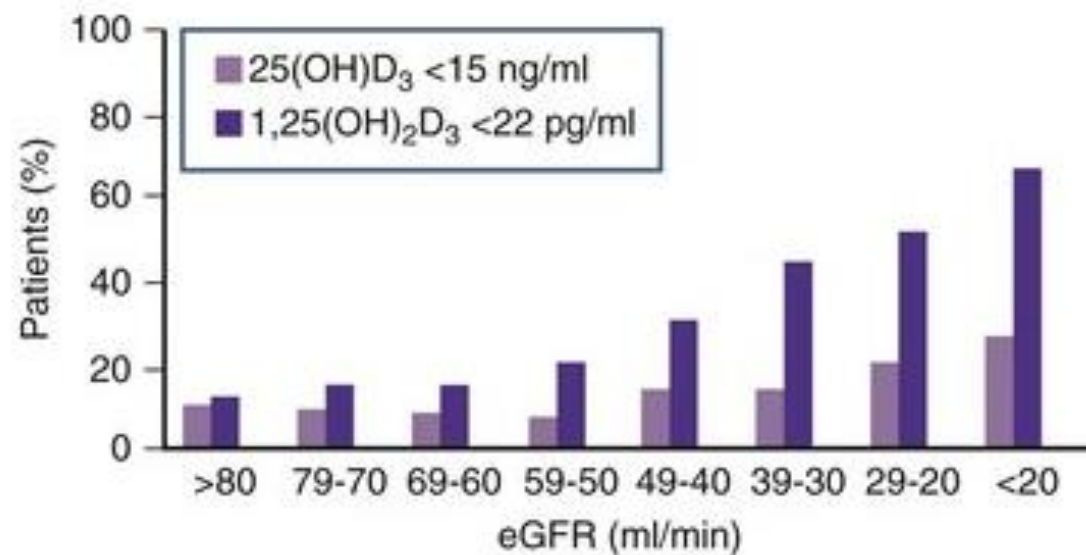
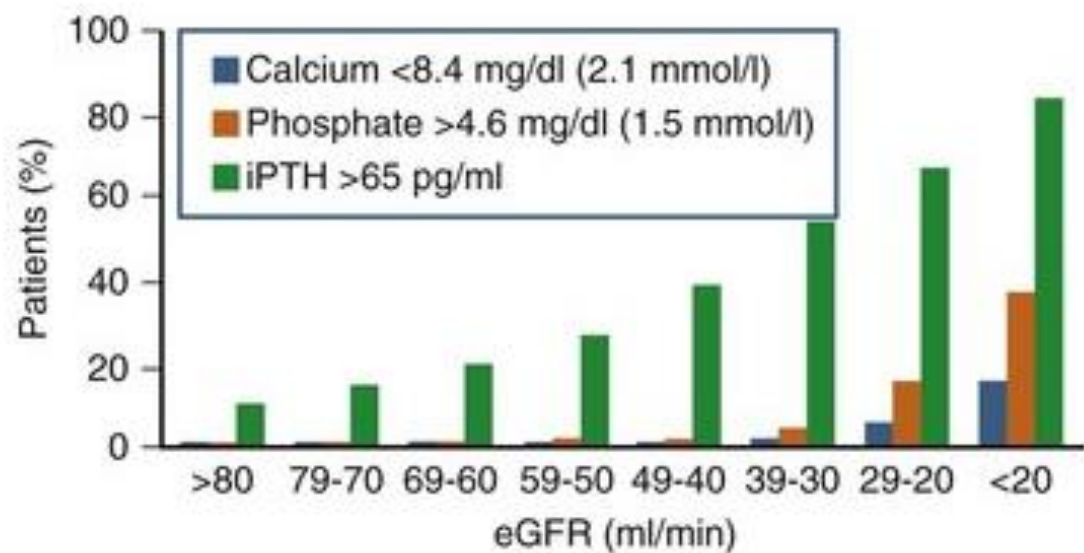


Vitamin D

- Erken evrelerden itibaren azalmaya başlar
- 25 OH vit D > 30 ng/dL olmalıdır
 - <5 ng/dL şiddetli yetersizlik
- Hemodiyaliz hastalarında sıklık %71-91 oranında görülür.

Nedenleri;

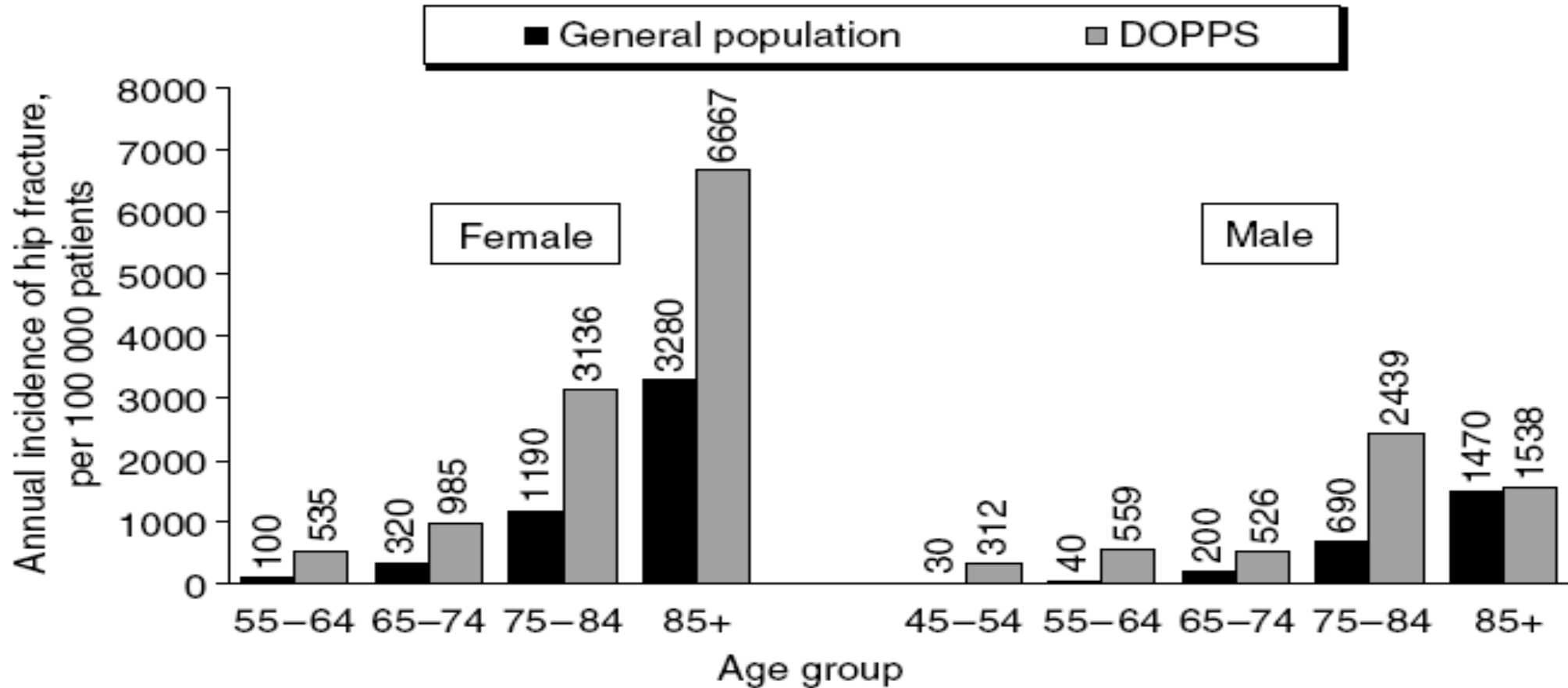
- Diyet kısıtlamaları
- Proteinüri
- Güneşe maruziyet azalmış olması
- Üremik toksinlerin derideki dönüşü inhibisyonu



Klinik Belirti ve Bulgular

- **Erken evre KBH** – asemptomatik
- **Geç evre KBH**
 - Eklem ve kas ağrıları
 - Kas güçsüzlüğü – proksimal
 - Eklemlerde sertlik
 - Spontan tendon rüptürü
 - Kaşıntı
 - Eklem dispozisyonları yumuşak doku ve vasküler kalsifikasyonlar
 - Kırıklar

Kalça Kırığı Prevalansı CKD - MBD artmıştır!



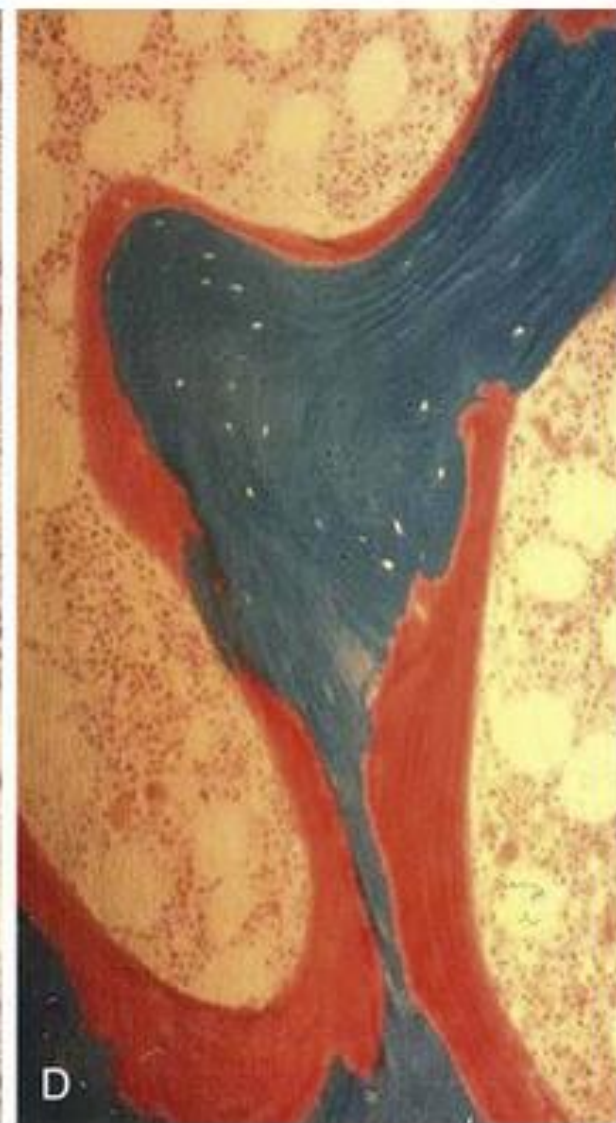
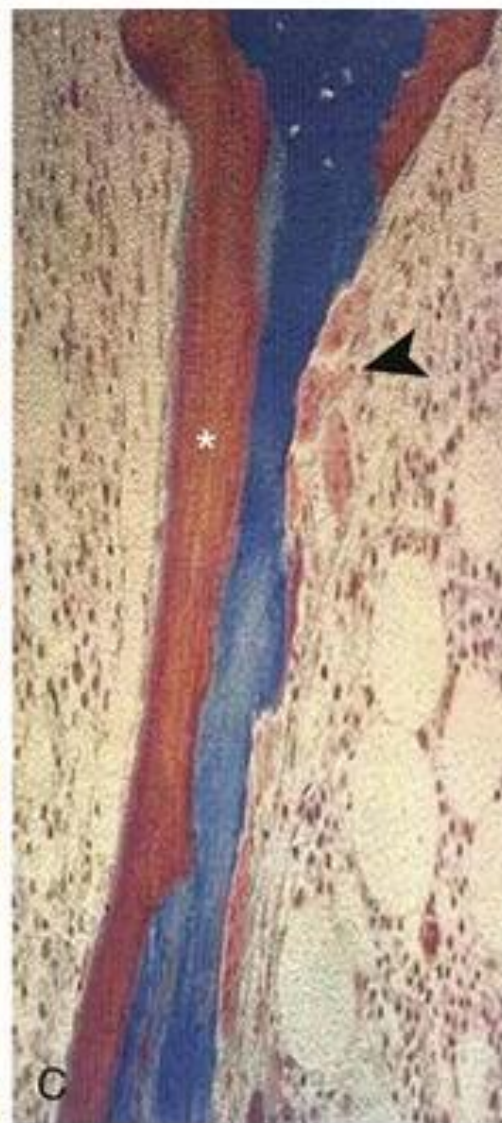
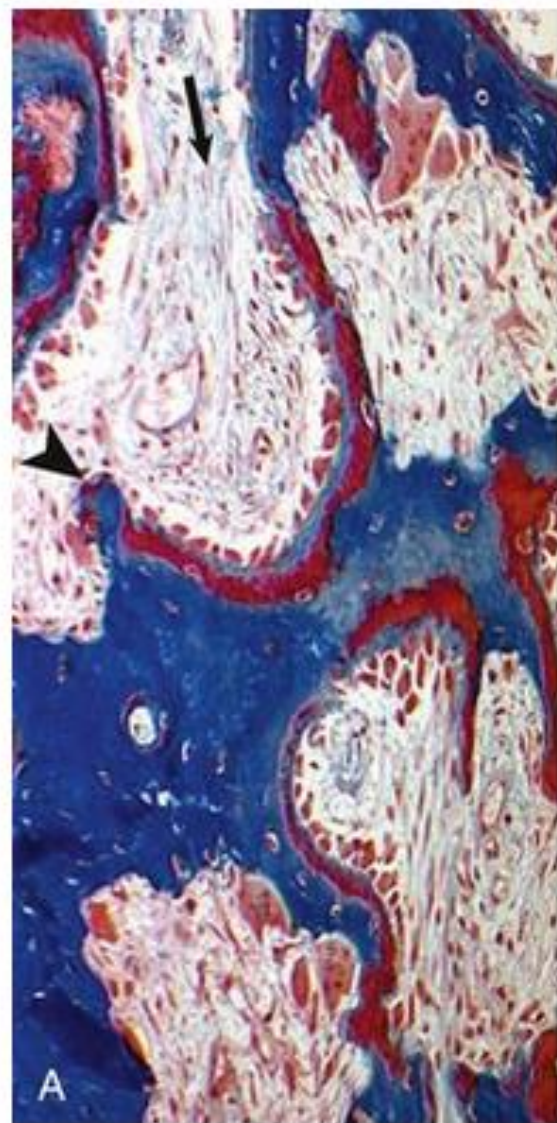
Tanı

- Biyokimyasal parametreleri
 - Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri; Hafif ve orta evrelerde normal
 - Evre 4 hiperfosfatemi ve hipokalsemi görülür.
 - PTH; erken dönemde yükselebilir. >600 pg/ml tipiktir.
 - Vitamin D metabolitleri; tanı ve ayırıcı tanı yaralı değildir.
 - Kemik formasyon ve rezorpsiyon markerları
- Kemik Bx – altın standart

Fosfor	2.5– 4.5 mg/dL
Kalsiyum	8.5 – 10.5 mg/dL
iPTH	10 - 65 pg/mL [CDC önerisi]



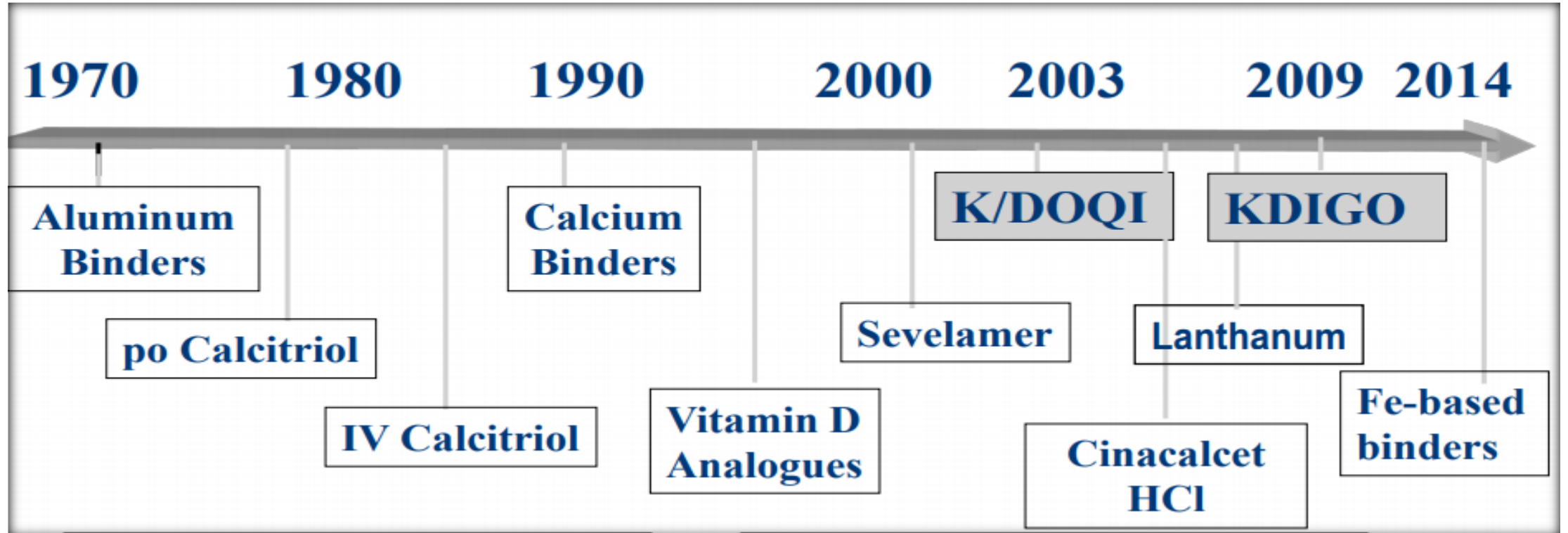




Önlem & Tedavi

- Primer amaç ROD oluşumunun engellenmesidir.
- sHPT tedavisi ideal olarak evre 3 KBH'nda başlanmalıdır.
 - Paratiroid hiperplazisi önlenabilir.
- Fiziksel aktivitenin arttırılması

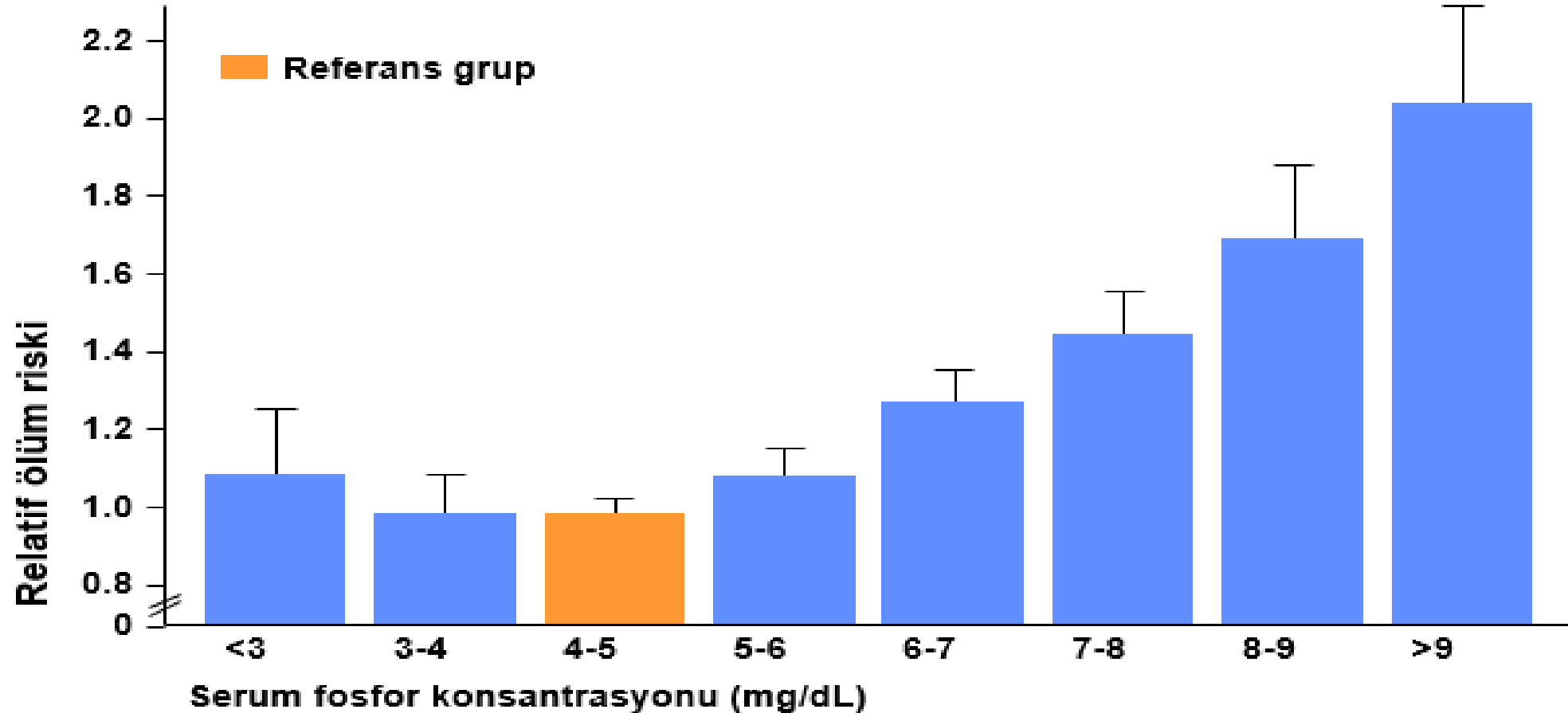
Önlem & Tedavi



Önlem & Tedavi

Hipokalseminin önlenmesi	(+) oral / parenteral düzeltilmelidir D vit eksikliği varsa tedavi edilmelidir
Fosfor kontrolü	Diyette fosfor kısıtlanması Fosfor bağlayıcılar; Ca bazlı, Al içeren, Nötral (Sevelamer, Lantanyum)
D vitamin metabolitleri ve analoglarının kullanımı	Kalsitriol, Alfakalsidol, Doxerkalsiferol, Parikalsitol VDR analogları
Kalsimimetikler	Sinakalset
Paratiroidektomi	

Fosfor Dengesi ve Mortalite





Boiling

Advice: discard the cooking water after boiling. The boiled food may be stir-fried in a pan or browned in the oven (i.e. with olive oil and spices) or cooked with fresh tomatoes.



Beverages and Foods with phosphate-additives (E338-343 E450-458 E540-545):
soft drinks (cola in particular), dehydrated milk, processed cheese, processed meat (i.e. chicken nuggets), dessert, instant cappuccino...

Hard cheeses: parmesan, cheddar, emmentaler, pecorino...
Nuts
Yolk

Meat (a): sausages, offal (liver, brain)...
Poultry (a): turkey...
Fish (a): shrimp, squid, salmon...
Soft cheeses: cottage, cream, mozzarella cheese...

Meat (b): rabbit, lamb, ham with no preservatives, pork, veal...
Poultry (b): chicken...
Fish (b): trout, tuna fish, cod, hake, sole...
Milk, yogurt...

Cereals: bread, pasta, rice, couscous, maize flour, cornflakes...
Legumes: peas, broad beans, beans, chickpeas, lentils, soy...

Egg white
Fruits and vegetables (c)
Olive oil and vegetable fats (d) (i.e. vegetable margarine, corn oil, peanut oil, ...)
Butter (d)
Sugar (e)
Protein-free products (f)

Önlem & Tedavi

Evre 1 – 2



- Ca / P / iPTH izlemi
- D vit durumunun gözden geçirilmesi ve tedavisi
- M: Asidozun tedavisi

Evre 3



- + Evre 1 – 2
- P kısıtlaması
- P bağlayıcılar

Evre 4



- + Evre 3
- Aktif D vit
- Ca alımının kısıtlanması

Evre 4



- + Evre 4
- Diyalizat Ca'u
- Diyaliz rejimi
- Kalsimimetikler
- Parartiroidektomi

Önlem & Tedavi

- **Kalsiyum düzeltirken dikkat edilmelidir. Hiperkalsemi;**
 - Hiperkalsemi
 - Kalsifikasyon
 - Düşük PTH persistansı
 - Adinamik kemik hastalığına yol açılabilir.

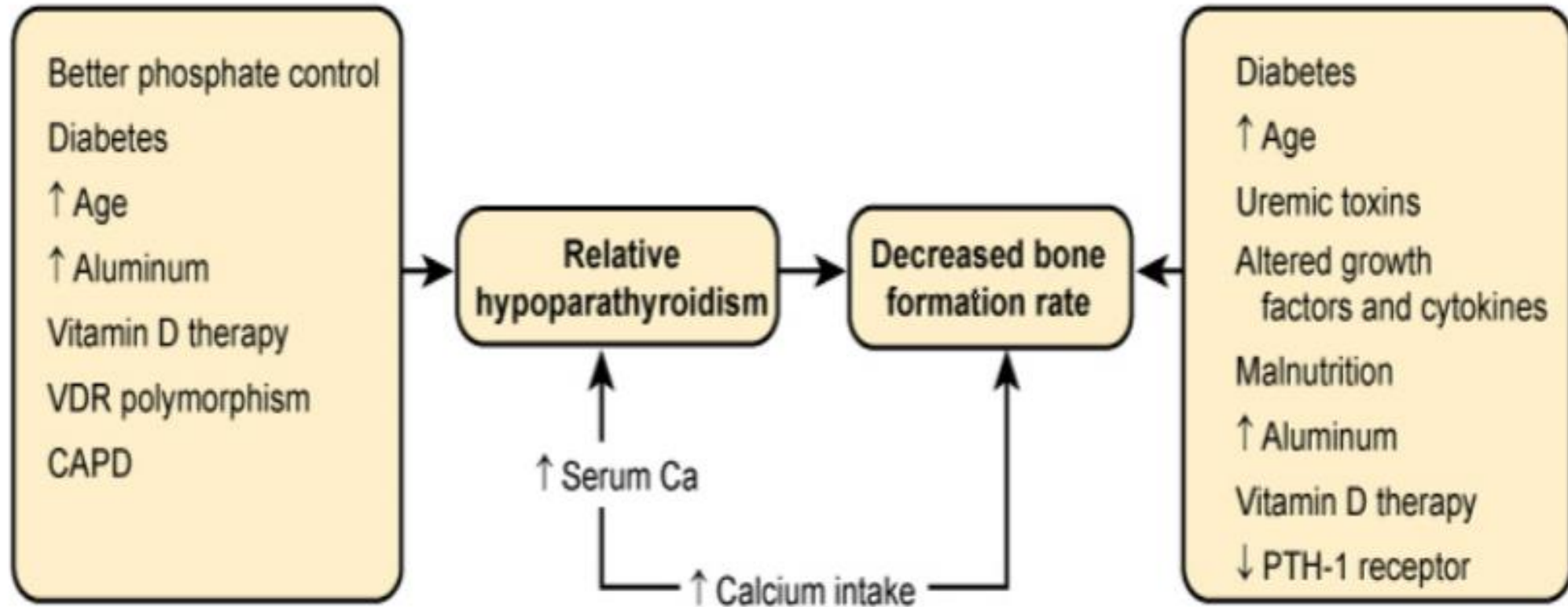
Önemli Uyarılar!

- **D vitamini kullanılmaması gereken durumlar**
 - iPTH <150 pg/mL
 - Ca >10.2 mg/dL
 - P >6.0 mg/dL
- **Kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcıların kullanılmaması gereken durumlar**
 - Ca >10.2 mg/dL
 - iPTH <150 pg/mL
- **Elemental Ca alımı <1.500 mg/gün olmalıdır.**

Düşük Döngülü Renal Kemik Hastalığı

- KBH progresyonu yüksek döngülü kemik hastalığı iskeletal PTH resistansı ve fosfor yüküne karşı adaptif bir reaksiyon olarak gelişir.
- ABD adaptif reaksiyonun aşırı supresyonu sonucu meydana gelir.
- Evre 5 KBH >%40 etkiler
- Artmış kardiyovasküler kalsifikasyon ve mortalite ile ilişkilidir.
- Kırık risk yüksek döngülü renal kemik hastalığından 2 kat fazladır.
- Yaşlı, diyabetik ve PD hastalarında sıktır

ABD & Patogenez



Modified from reference 68.

CKD - MBD & Biyobelirteçler

Yüksek Döngülü

- P ↑ / FGF23 ↑
- Hiperfosfatüri
- Hipokalsemi
- iPTH↑
- ALP / BSAP ↑
- Kalsitriol ↓

Düşük Döngülü

- Normal P ve Ca
- PTH <100 pg/mL
- Düşük eğilimli ALP / BSAP
- 25 – (OH) ↑
- HbA1c ↑

Önlem & Tedavi

- PTH aşırı supresyonundan kaçınmak ve yeterli PTH seviyesini sağlamak amaçlanır.
 - Nutrisyonel D vit suplemantasyonu
 - Vitamin D metabolitlerinin azaltılması veya kesilmesi
 - Ca içeren fosfor bağlayıcıların azaltılması veya kesilmesi
 - Diyaliz yeterliliğinin sağlanması
 - Diyalizat Ca azaltılması
 - Alüminyum ile temasın kesilmesi
- Osteoanabolik ajanlar (rPTH, BMP-7) ve kalsolitik ajanlar (Sinakalset)
- Diğer; Anti-sklerostin antikor
- Glisemik kontrol
- PD'nin HD'e değiştirilmesi

Osteoporoz

- Kemikler yapısal olarak üremik toksinlerin etkisi ile bir biyolojik süreç olan remodeling bozulur ve kemikler güç ve kuvvetini kaybeder.
- Trabeküler yapı sıklıkla etkilenir.
- Olasılıkla üremik toksin ilişkili kemik kalitesi kaybı olan “**üremik osteoporoz**” CKD-MBD hastalarında aynı zamanda klinik olarak fraktürlerle prezente olabilir.
- Diyaliz tedavisine başlayana kadar olguların %40'ında kırık öyküsü saptanır.

- KBH'nda osteoporoz tanısı için WHO, BMD (T skoru) kullanılmasını önermektedir.
- Olanaklı olduğu en erken dönemde (G1- 3A)
- CKD – MBD ilişkili sistemik ve biyokimyasal değişiklikler gelişmeden test edilmelidir.

- KBH'nda osteoporoz tanısı için WHO, BMD (T skoru) kullanılmamasını önermektedir.
- Olanaklı olduğu en erken dönemde (G1- 3A)
- CKD – MBD ilişkili sistemik ve biyokimyasal değişiklikler geliş



- 3.2.1: In patients with CKD G3a–G5D with evidence of CKD-MBD and/or risk factors for osteoporosis, we suggest BMD testing to assess fracture risk if results will impact treatment decisions (2B).**
- 3.2.2: In patients with CKD G3a–G5D, it is reasonable to perform a bone biopsy if knowledge of the type of renal osteodystrophy will impact treatment decisions (Not Graded).**

Tanı

- DEXA, kırık riskini öngörmeye
 - Normal populasyon kadar etkili değil
 - Özellikle KBH-KMB olan hastalarda
- Biyobelirteçler tanı da destekleyici olabilir
 - DEXA ile korelasyon zayıf
- pQCT ve mMRI umut verici
- Kemik Bx – altın standart

Relationship Between Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Hemodialysis Patients

patients (n=7) were osteoporotic, 54.3% (n=38), osteopenic, and 35.7% (n=25), normal. On the other hand, in LS T score, the results were 47.1% (n=33) osteoporotic, 35.7% (n=25), osteopenic, and 17.1% (n=12), normal. No statistically significant association was found in osteopenia/osteoporosis between sexes according to FN and LS T score ($P=.542$, $P=.267$, respectively). No significant relationship was noted between BMD and biochemical markers of bone turnover. A positive correlation was found between FN T scores of BMD and age ($r=.413$, $P=.000$). BMD T scores within the range of scores for osteopenia/osteoporosis were observed in 78.5% of patients at the LS and in 58.5% of patients at the FN. The investigators concluded that no correlation could be found between markers of bone turnover and bone mass measurements in both skeletal regions. LS T score results were worse than FN T score results. Elevated alkaline phosphatase levels combined with high intact parathyroid hormone levels are predictive of renal osteodystrophy but not of adynamic bone disease/osteoporosis.

Relationship Between Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Hemodialysis Patients

patients (n=7) were osteoporotic, 54.3% (n=38), osteopenic, and 35.7% (n=25), normal. On the other hand, in LS T score, the results were 47.1% (n=33) osteoporotic, 35.7% (n=25), osteopenic, and 17.1% (n=12), normal. No statistically significant association was found in osteopenia/osteoporosis between sexes according to FN and LS T score ($P=.542$, $P=.267$, respectively). No significant relationship was noted between BMD and biochemical markers of bone turnover. A positive correlation was found between FN T scores of BMD and age ($r=.413$, $P=.000$). BMD T scores within the range of scores for osteopenia/osteoporosis were observed in 78.5% of patients at the LS and in 58.5% of patients at the FN. The investigators concluded that no correlation could be found between markers of bone turnover and bone mass measurements in both skeletal regions. LS T score results were worse than FN T score results. Elevated alkaline phosphatase levels combined with high intact parathyroid hormone levels are predictive of renal osteodystrophy but not of adynamic bone disease/osteoporosis.

Önlem & Tedavi

- Bifosfonat esas olarak idrar atılımı yoluyla ortadan kaldırılır.
- CKD-MBD hastalarında bifosfonat kullanımının klinik etkinliği ve güvenilirliğini belirlemek için RKÇ yapılmamıştır.
- Evre 1–3 KBH hastalarında patolojik fraktürleri önlemede bifosfonatlar uygun tedavi olarak bildirilmiştir.
- eGFR >30 ml/dk olan olgularda bifosfonatların güvenilirliği son dönemlerde artmaktadır

- 4.3.1: In patients with CKD G1–G2 with osteoporosis and/or high risk of fracture, as identified by World Health Organization criteria, we recommend management as for the general population (1A).
- 4.3.2: In patients with CKD G3a–G3b with PTH in the normal range and osteoporosis and/or high risk of fracture, as identified by World Health Organization criteria, we suggest treatment as for the general population (2B).

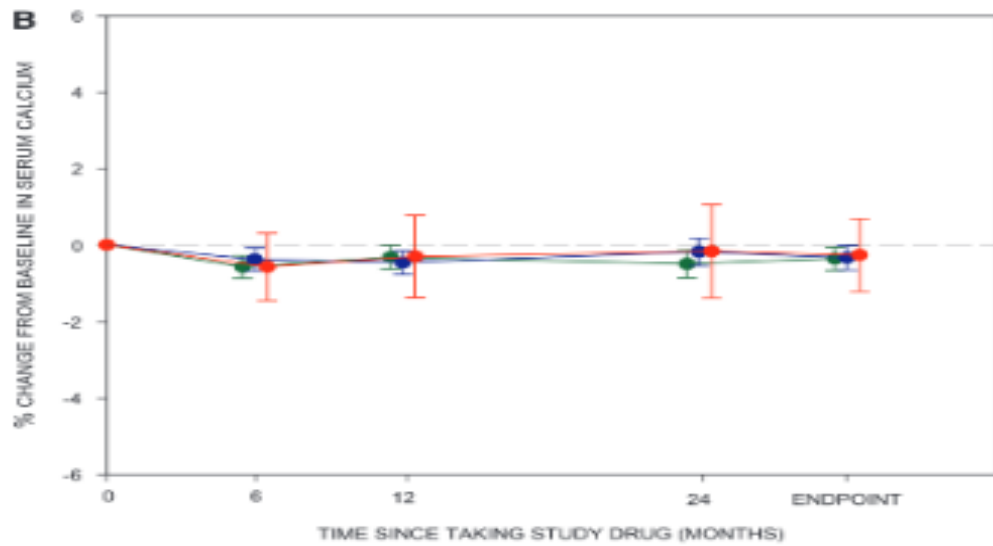
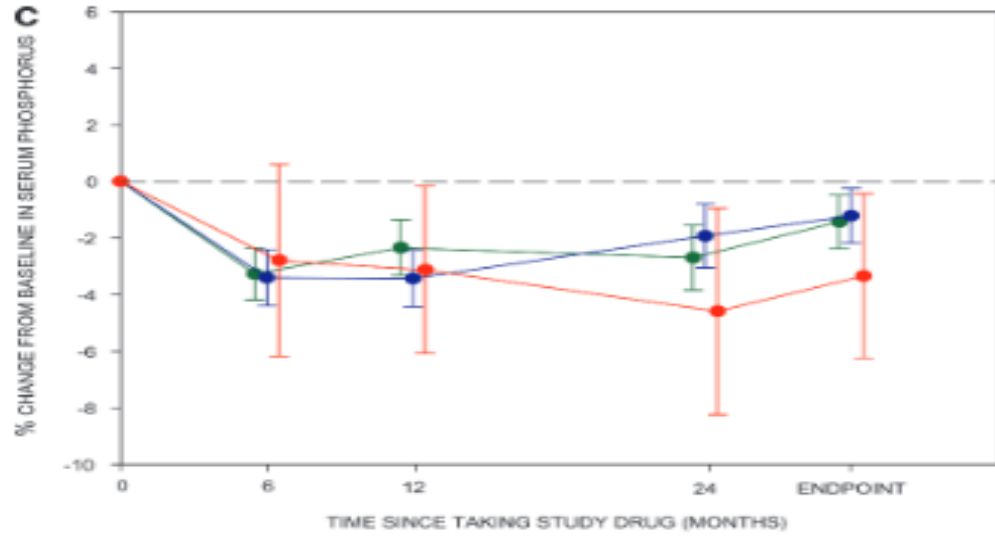
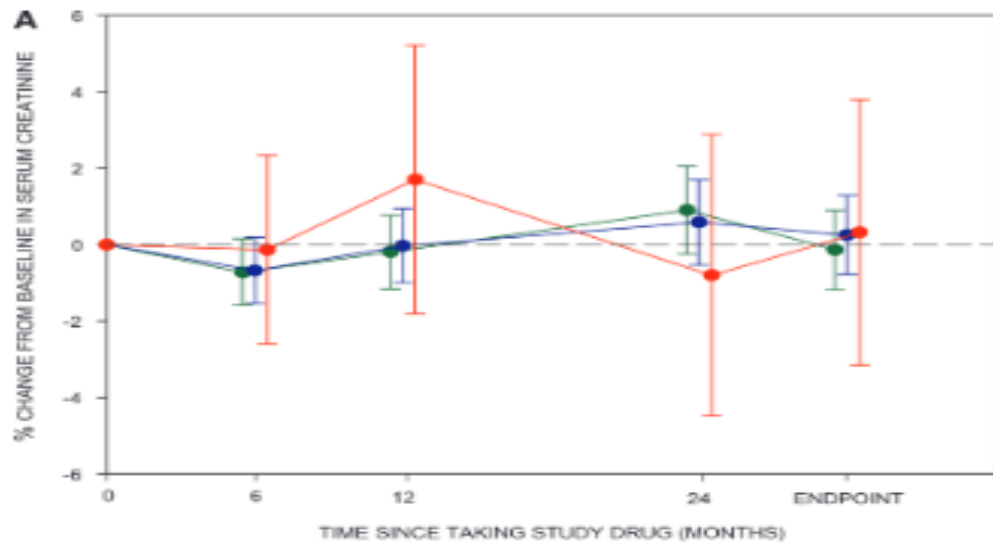


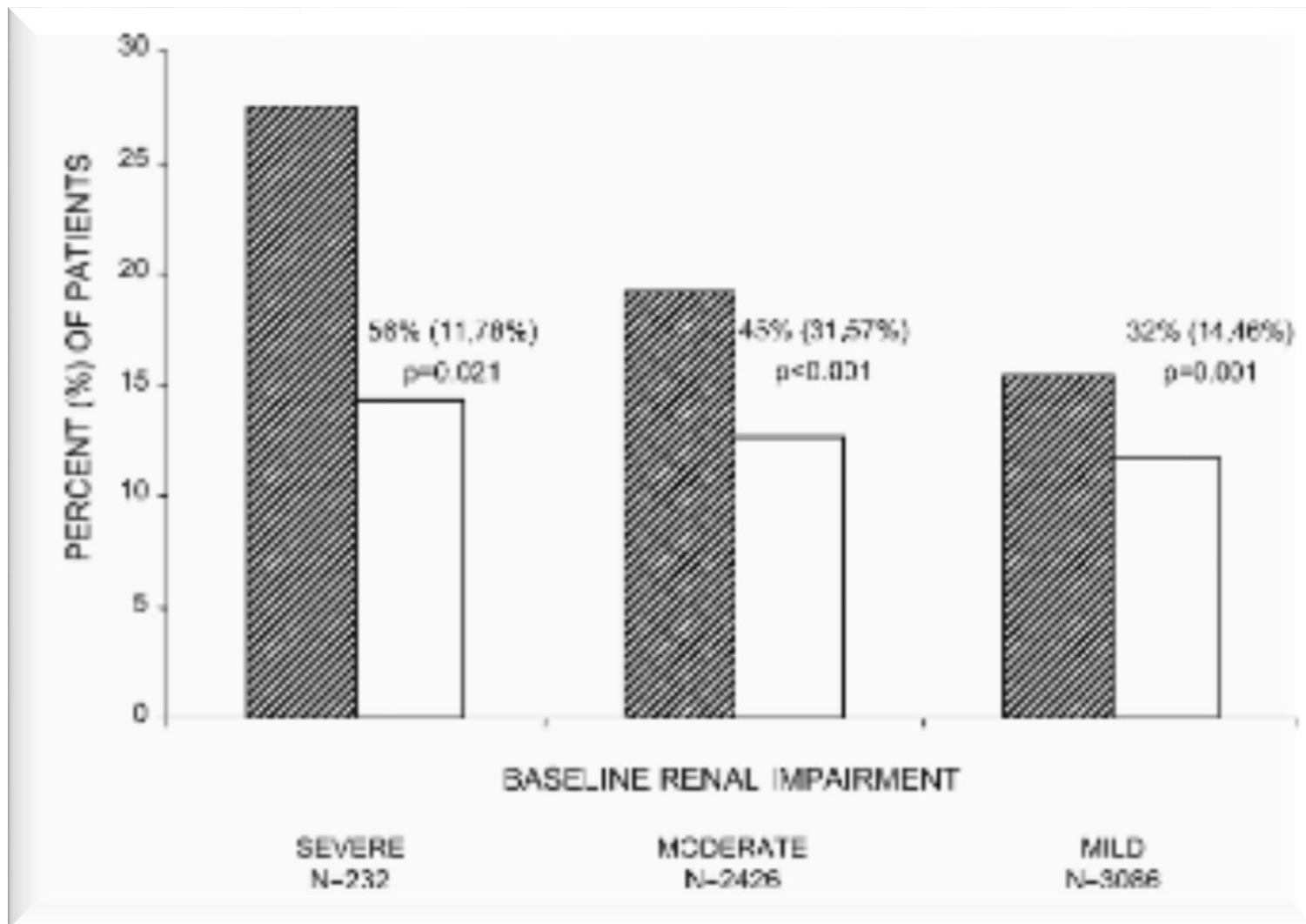
Safety and Efficacy of Risedronate in Patients With Age-Related Reduced Renal Function as Estimated by the Cockcroft and Gault Method: A Pooled Analysis of Nine Clinical Trials*

Paul D Miller MD, FACP , Christian Roux, Steven Boonen, Ian P Barton, Lisa E Dunlap, David E Burgio

TABLE 2. INCIDENCE OF ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT WHO WERE TREATED WITH PLACEBO OR RISEDRONATE 5 mg DAILY

<i>Renal impairment subgroup</i>	<i>Placebo</i>	<i>Risedronate 5 mg</i>	<i>Relative risk (95% CI)*</i>
Severe (<30 ml/min)[†]			
<i>N</i>	271	301	
All adverse events, <i>n</i> (%)	246 (91%)	262 (87%)	0.96 (0.91, 1.02)
Urinary- and renal function-related adverse events, <i>n</i> (%) [‡]	55 (20%)	57 (19%)	0.93 (0.67, 1.30)
Specific renal function-related adverse events, <i>n</i> (%) [§]	9 (3%)	8 (3%)	0.80 (0.31, 2.04)
Moderate (≥30 to <50 ml/min)[†]			
<i>N</i>	2037	2034	
All adverse events, <i>n</i> (%)	1834 (90%)	1859 (91%)	1.02 (0.99, 1.04)
Urinary- and renal function-related adverse events, <i>n</i> (%) [‡]	363 (18%)	363 (18%)	1.00 (0.88, 1.14)
Specific renal function-related adverse events, <i>n</i> (%) [§]	32 (2%)	28 (1%)	0.88 (0.53, 1.45)
Mild (≥50 to <80 ml/min)[†]			
<i>N</i>	2192	2161	
All adverse events, <i>n</i> (%)	2012 (92%)	1997 (92%)	1.01 (0.99, 1.02)
Specific renal function-related adverse events, <i>n</i> (%) [‡]	34 (2%)	21 (1%)	0.63 (0.37, 1.07)
Urinary- and renal function-related adverse events, <i>n</i> (%) [§]	396 (18%)	376 (17%)	0.96 (0.85, 1.09)





Önlem & Tedavi

- **Diğer;** yeni ve deneme aşamasında olan tedaviler
 - SERM
 - Teriparatid; GFR >30 ml/dk kullanılabilir. Hiiperkalsemi ve PTH yüksekliğinde kontrendikedir.
 - Denodumab; Anti-RANKL olup GFR <15 ml/dk etkili bulunmuş
 - Sarcatinib
 - Odanacatib

Sonuçlar

- CKD – MBD sık görülen, yaşam kalitesini etkileye, morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen önlenebilir bir durumdur.
- Erken saptanması önemlidir
- Erken evre (G1 – G3) KBH tanınması özel bir çaba ile mümkün olabilir
- Tüm evrelerde fosforun normal sınırlarda tutulması sağlanmalıdır.
- Hiperkalsemiden sakınmak gerekir.
- Alüminyum kullanımı sınırlandırılmalıdır

Sonuçlar

- Vitamin D eksikliği varsa uygun şekilde ve uygun formülasyonla yerine konulmalıdır.
- Paratiroid bezi hiperplazi meydana gelmeden fonksiyonları kontrol altında tutulmalıdır.
- Aşırı PTH baskılanmasından kaçınılmalıdır.
- Diyaliz hastalarında kalsiyum maruziyeti optimize edilmelidir
- Risk faktörleri düzeltilmelidir.

