

RENAL OSTEODİSTROFİ ÜZERİNE FOSFOR BAĞLAYICILAR VE KALSİTRİOLÜN ETKİSİ

THE EFFECT OF PHOSPHATE BINDERS AND CALCITRIOL ON RENAL OSTEODISTROPHY

Dr. Mahmut Yavuz, Dr. Mustafa Güllülü, Dr. Kamil Dilek, Dr. Mustafa Yurtkuran

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, BURSA

ÖZET

Renal Osteodistrofi sekonder hiperparatiroidizm, aktifvitamin D eksikliği, alüminyum birikimi ve diyaliz sırasında kullanılan heparin gibi faktörlere bağlı oluşur. Eskiden kronik hemodiyaliz programındaki vakaların % 40'ında Renal Osteodistrofi görülürken günümüzde serum fosforunun daha iyi kontrol edilmesi, diyalizat kalsiyumunun daha iyi seçilmesi ve profilaktik vitamin D metabolitlerinin kullanılması bu oranı oldukça azaltmıştır. Bu çalışmada farklı fosfor bağlayıcılar ile kalsitriolün renal osteodistrofi üzerine etkileri araştırıldı. 3 aylık alüminyum hidroksit ve kalsiyum karbonat tedavisi alan gruplarda trabeküler kemik mineral dansitesinde (tKMD) değişiklik olmadığı, kalsiyum karbonat + kalsitriol kombinasyonunun uygulandığı ikinci üç aylık dönemde ise tKMD'de anlamlı artış olduğu görüldü ($p < 0.05$). Sonuç olarak, literatürde daha uzun süreler önerilmesine rağmen tKMD'deki değişikliklerin üç aylık kombine tedaviler ile de görülebileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Renal Osteodistrofi, fosfor bağlayıcılar, kalsitriol

SUMMARY

Renal osteodistrophy occurs due to the factors such as secondary hyperparathyroidism, active vitamin D deficiency, aluminium retention and heparin used during hemodialysis. While renal osteodistrophy was observed in 40 % of cases at chronic hemodialysis in the past, currently this ratio decreased owing to better control of serum phosphate, proper choice of dialysate calcium and administration of prophylactic vitamin D metabolites. In the present study, the effects of different phosphate binders and calcitriol on renal osteodistrophy were investigated. No changes were observed in trabecular bone mineral density (tKMD) at groups who received aluminium hydroxide and calcium carbonate therapy for the first 3 months and after the second 3 months, during which combination of calcium carbonate + calcitriol were administered to the same group, significantly increased tKMD were observed ($p < 0.05$). Consequently, it may be said that changes in tKMD are observed with combined treatments lasting 3 months despite the suggestions made as too longer periods of treatment in literature.

Key Words: Renal Osteodistrophy, phosphate binders, calcitriol.

GİRİŞ

Osteodistrofi, hemodiyaliz programındaki Kronik Böbrek Yetmezlikli hastalardaki önemli bulgulardan biridir. Preterminal böbrek yetmezliğinde kortikal kemiğin endosteal rezorpsiyonu genel bir bulgudur ve hemodiyaliz sırasında artar. Bu da kemiğin yapısını bozar ve kırılma riskini artırır. Genellikle geriye dönmez. Bu nedenle erken dönemde kalsitriol ile profilaksi yapılması önerilmektedir (1). Malluche H. ve arkadaşları (2) deney hayvanlarında osteoblast aktivitenin yalnızca

effektif vitamin D metabolitlerinin varlığında normal olabileceğini göstermişlerdir. PTH osteoblast sayısını artırırken, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ osteoblast başına düşen kemik matriks üretimini artırır. Kalsitriol, paratiroidlerin kalsiyuma duyarlılığını arttırarak PTH sekresyonunu inhibe etmektedir. Ayrıca, pre-proPTH'nın mRNA'sını baskılayarak polipeptid sentezini azaltır ve böylece paratiroid hiperplaziyi önleyebilir. Hiperplazinin geriye dönüşü ise çok yavaştır ve apoptozis ile hücre kaybını gerektirir. Bu olay başarılı bir renal transplantasyon-

dan ancak 10 yıl sonra gösterilebilmiştir (3). Szabo A. (4) ise subtotal nefrektomiden sonra hiperplazi geliştirilen farelere 1.25 (OH)₂ D₃ vermiş fakat hiperplazinin geriye dönmediğini, sadece durdurulabildiğini rapor etmiştir. Osteodistrofinin radyolojik tanısında x-ray ışınlarının kullanıldığı konvansiyonel yöntemler kronik mineral kaybını göstermede yetersiz kalmaktadır. Çünkü kemik kalsiyum miktarında % 30-50 oranında azalma gerçekleşene kadar düz röntgenogramlar bulgu vermez (5). Bu nedenle osteopeniyi daha iyi değerlendirmek için son 20 yılda daha duyarlı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar arasında en çok kullanılan "Dual Foton Absorbsiyometri (DPA)", "Dual X-Ray Absorbsiyometri (DXA)" ve Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)"dir. QCT ile kemik mineral dansite ölçümü "Single Enerji (SEQCT)" ve "Dual enerji (DEQCT)" olarak iki farklı yöntemle yapılabilmektedir (6, 7).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 1993 - Kasım 1993 tarihleri arasında U.Ü. T. F Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Merkezinde diyalize giren 40 kronik böbrek yetmezlikli hastada yapıldı. Paratiroidektomi ve glukokortikoid tedavi uygulanan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Tüm olgularda iPTH düzeyleri yüksekti. Sadece 3 hastanın yaşı 18'in altında idi. 40 diyaliz hastasının 18'i erkek, 22'si kadın idi. Olgular 20'şer kişilik 2 gruba ayrıldı. Bu ayırım sırasında yaş, cins, diyaliz yaşı ve eritropoietin alanların dengeli olması dışında laboratuvar ve radyolojik bulgular ile aldıkları diğer ilaçlar gözönüne alınmadı.

I. GRUP:

Yaş Ortalaması	: 41.3 ± 15 yıl (15-38 yaş)
Diyaliz Yaş Ort.	: 3.5+2.1 yıl (1-9 yıl)
Cins	: 10 erkek, 10 kadın
Primer Tanı	: Pyelonefritis (4), Amiloidozis (1), Primer Glomerulopati (3) Diabetik Nefropati (1), Kort. Tub. Nekroz (1), Bilinmeyenler (10)
Antitüberküloz Tedavi	: 1
rHuEPO Tedavisi	: 9
Diyalizer Membran Tipi:	16 Cuprophan, 4 polysulphan
HBsAg (+)	: 2
Diyaliz Sayısı (Hafta)	: 3 seans 14, 2 seans 6

II. GRUP

Yaş Ortalaması	: 37.2 ± 16.1 yaş (12-65 yaş)
Diyaliz Yaş Ort.	: 4.6 + 3.1 yıl (1-9 yıl)
Cins	: 8 erkek, 12 kadın

Primer Tanı : Primer Glomerulopati (5), Diabetik Nefropati (1), Kistik Böbrek Has (3), Alport Sendromu (1), Henoch-Shönlein (1), Bilinmeyenler (9)

Antitüberküloz Tedavi	: 1
rHuEPO Tedavisi	: 8
Diyalizer Membran Tipi	: 17 Cuprophan, 3 Polysulphan
HBsAg(+)	: 3
Diyaliz Sayısı (Hafta)	: 3 seans 14, 2 seans 5, 1 seans 1

Çalışma kapsamındaki olguların diyet alışkanlıkları değiştirilmedi. Erişkinlere 0.5 - 0.7 gr/kg/gün, çocuklara 1-1.5 gr/kg/gün protein, 1600 mg/gün kalsiyum ve 600 mg/gün inorganik fosfor içerikli rejim uygulandı. Hipertansiyonu olan olgularda NaCl 4 gr/gün düzeyinde sabit tutuldu. Çalışmaya başlamadan en az bir yıl öncesinden başlayarak ve çalışma boyunca Reverse Osmozis yöntemiyle elde edilen deiyonize su ve litrede 3.5 mEq/L elemental kalsiyum ve 35 mEq/L asetat içeren diyalizat ile diyaliz yapıldı. Çalışma başlamadan 1 ay önce vakaların tamamında kullandıkları fosfor bağlayıcılar ve kalsitriol gibi kalsiyum-fosfor metabolizmasını etkileyecek tüm ilaçlar kesildi. Sonra;

- I. Gruba 4 gr/gün (Al(OH)₃ (1.39 gr. alüminyum)
- II. Gruba 3 gr/gün CaCO₃ (1.2 gr kalsiyum) oral yoldan verildi.

Üç aylık tedavi süreci sonunda dört hafta süre ile tedavilere ara verildi. Takiben üç ay süre ile tüm olgulara 3 gr/gün kalsiyum karbonat + haftada iki kez 0.5 µg p.o kalsitriol (Rocatrol-Roche) tedavisi uygulandı.

Kan örnekleri, heparinizasyondan kaçınmak amacıyla hastalar hemodiyaliz makinasına bağlanmadan önce alındı. Alınan bu kan örnekleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı ve Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında analiz edildi. Serum kalsiyum, fosfor ve alkali fosfataz ölçümü Technicon Dox 72 otoanalizörü ile yapıldı. İyonize kalsiyum, Nova Stat 5 kan gazı ile arteriyel kanda ölçüldü. 1.84 İPTH ölçümü ise Radioimmünassay metodu ve Coat-A-Count İPTH ölçüldü. 1.84 İPTH ölçümü ise Radioimmünassay metodu ve Coat-A-Count İPTH IRMA kiti ile yapıldı (Intraassay varyasyon katsayısı: % 2.3, Interassay varyasyon katsayısı: % 6.6). Alüminyum tayini için Antwerp Üniversitesi Nefroloji Departmanından (Belçika) temin edilen enjektörler, iğne uçları ve tüpler kullanıldı. Terumo 18 gauge iğne takılı steril, kapaklı 10 ml'lik plastik enjektörlere (Monovette

Serstedt) 10 ml venöz kan alındı. 3 saat oda ısısında bekletildi. 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Otomatik pipetle 3 ml serum alınarak polistren tüplere aktarıldı. Örnekler artı 4 derecede muhafaza edilerek uçak kargosu ile Belçika'ya gönderildi. Numuneler Perkin-Elmer Model 372 Atomik Absorbsiyon spektrofotometresinde değerlendirildi. tKMD ölçümleri, Siemens Somatom Hi Q BT cihazı ile dual enerji tekniği kullanan "Osteo CT" programı ile yapıldı. Hastalar supin pozisyonunda masaya yatırıldı. T 12 - L 5 vertebraı içine alacak şekilde lateral bir skenogram alındı. L1 vertebranın ortası manuel olarak belirlendikten sonra L1, L2, L3 vertebralann ortasından 10 mm'lik birer kesit alındı. Her vertebra için trabeküler KMD değerleri ayrı ayrı hesaplandı ve bunların ortalama değerleri bulundu. Ölçüm yapılacak bölgelerin seçimi tamamen program tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel analiz olarak grup içi karşılaştırmalarda eşleştirilmiş-t testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Students-, testi kullanıldı.

BULGULAR

Alüminyum hidroksit tedavisi uygulanan grupta serum kalsiyum düzeyi 3. ayın sonunda anlamlı olarak ($p<0.05$) artarken fosfor düzeyi anlamlı olarak azaldı ($p<0.01$). Serum alüminyum düzeyi ise 21.5 ± 19.5 $\mu\text{g/l}$ 'den 48.9 ± 40.8 mg/l 'ye yükseldi ($p<0.001$). tKMD'de fark yoktu (**Tablo I**). Aynı gruba CaCO_3 + Kalsitriol tedavisi uygulanan dönemde de serum kalsiyum ve fosfor düzeyinde benzer değişiklikler görüldü. Ek olarak serum alkali fosfataz, iPTH ve alüminyum düzeylerinde anlamlı düşüşler saptandı (Sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.01$ ve $p<0.01$). İyonize kalsiyum düzeyi ise anlamlı olarak arttı ($p<0.001$). tKMD'de 148 ± 64 mg/ml 'den $155 + 66$ mg/ml 'ye yükseldi ($p<0.05$) (**Tablo II**). Kalsiyum karbonat tedavisi uygulanan grupta ise serum kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyinde anlamlı artışlar ($p<0.05$), serum fosfor ve iPTH düzeylerinde anlamlı düşüşler görüldü. tKMD'de değişiklik olmadı (**Tablo III**). Kalsiyum karbonat + kalsitriol kombinasyonunun uygulandığı dönemdeki farklar daha anlamlı sınırlarda idi ($p<0.01$). tKMD bu tedavi sürecinde de anlamlı olarak arttı ($p<0.05$) (**Tablo IV**).

Tablo I. Al(OH)₃ Tedavisi Sonuçları

	Tedavi Öncesi	Tedavinin		
		1. Ay	2. Ay	3. Ay
KALSİYUM (mg/dl)	8.6+ 0.9	8.8 ± 1	9.0 ± 0.9*	9.1+ 1.1*
FOSFOR (mg/dl)	6.8 ± 1.7	6.5 ± 1.9	6.2 ± 1.6*	6.0 ± 2**
ALK. FOSFATAZ (Ü/L)	496+ 252	532± 391	540 ± 374	435 ± 327
İPTH (pg/ml)	228+ 160	191+ 213	245 ± 202.6	200.4 ± 189
I-KALSİYUM (mmol/L)	0.94 ± 0.13			0.97 ± 0.12
t KMD (mgr/ml)	152+ 65			148 ± 64
ALÜMİNYUM (µg/L)	21.5+ 19.5			48.9 ± 40.8***

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

Tablo II. Al(OH)₃ Tedavisi Uygulanan ve Sonra CaCO₃ + Kalsitriol Tedavisi Alan Olguların Sonuçları

	Tedavi Öncesi	Tedavinin		
		1. Ay	2. Ay	3. Ay
KALSİYUM (mg/dl)	8.9 ± 1	9.1 ± 0.8	9.3 ± 0.9	9.4 ± 1.1*
FOSFOR (mg/dl)	6.6 ± 2.4	6.6 ± 2.6	6+ 2.2*	5.7 ± 2.0**
ALK. FOSFATAZ (Ü/L)	484 ± 340	460 ± 302	396± 288*	345 ± 273
İPTH (pg/ml)	237± 225	208 ± 245	194 ± 200	157 ± 183***
I-KALSİYUM (mmol/L)	0.97+ 0.12			1.09+ 0.14***
t KMD (mgr/ml)	148± 64			155 + 66*
ALÜMİNYUM (ug/L)	48.9+ 40.8			22.3 ± 19.1*

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

Tablo III. CaCO₃ Tedavisi Sonuçları

	Tedavi Öncesi	1. Ay	Tedavinin 2. Ay	3. Ay
KALSİYUM (mg/dl)	8.7 + 0.9	9.0 + 1.1	9.2 ± 0.8	9.3 ± 0.6*
FOSFOR (mg/dl)	6.8 + 2 °	7.0 ± 2.4	6.6 ± 2.3	6.0 ± 2.0*
ALK. FOSFATAZ (L/L)	427 + 292	487 ± 315	460 ± 312	377 + 314
İPTH (pg/ml)	263 + 183	213 ± 207	213 ± 145	187 + 139*
I-KALStYUM (mmol/L)	0.92 ± 0.13			0.99 ± 0.14*
t KMD (mgr/ml)	141 ± 45			137 ± 47
ALÜMİNYUM (ug/L)	23.0 + 21			23.8 ± 18.8

p < 0.05

Tablo IV. CaCO₃ Tedavisi Uygulanan ve Sonra CaCO₃ + Kalsitriol Tedavisi Alan Olupularan Sonuçları

	Tedavi Öncesi	1. Ay	Tedavinin 2. Av	3. Ay
KALSİYUM (mg/dl)	8.9+ 1.0	9.0+ 1.2	9.4+ 1.3*	9.5 ± 1.2**
FOSFOR (mg/dl)	7.2 t 2.3	6.9 ± 1.9	6.4 ± 2	6.2+ 1.8*
ALK. FOSFATAZ (Ü/L)	329+ 324	294 ± 406	266+ 363*	271+ 358
iPTH (pg/ml)	236± 204	191 ± 221	143± 80*	138 ± 137**
t-KALStYUM (mmol/L)	0.98 r 0.13			1.07+ 0.1**
t KMD (mgr/ml)	136 ± 47			147 d 49*
ALÜMİNYUM Qıg/L)	23.8 ± 18.8			20.9 ± 19.6

* p < 0.05

** p < 0.01

TARTIŞMA

Çalışmamızda tKMD ölçmemizin nedeni, trabeküller kemiğin metabolik olaylara kortikal kemikten çok daha fazla duyarlı olmasıdır. Nedeni ise volümü ile kıyaslandığında yüzden kompakt kemikten sekiz kat daha fazla "turnover" hızına sahip olmasıdır. Bu özellikleri nedeni ile kemik kaybının erken dönemde saptanması için öncelikle trabeküler kemik incelenir (6, 8). Kemik yapım (formasyon) ve yıkım (rezorpsiyon) olayı bir denge içinde yaşam boyu birbirini izler. Bu olaya "Remodelling" adı verilmektedir. Remodelling aktivasyon, rezorpsiyon ve formasyon olmak üzere üç aşamada ve de yaklaşık üç ayda tamamlanır.

Masako I. ve ark (8) hemodiyaliz hastalarının KMD incelenmesinde iki problemin varlığından bahsetmektedirler. Bunlardan birincisi, kantitatif CT ile ölçülen vertebra KMD'lerinin hastalar arasında belirgin farklılıklar göstermesi, ikincisinde bu hastalarda sağlıklıların iskeletlerine göre daha fazla kollajenin bulunmasıdır. Onun için hemodiyaliz hastalarının kemik değişikliklerinin tayininde QCT'nin tek başına temel alınmasının yanıltıcı olabileceği ifade edilmektedir (1).

Ayrıca QCT ile KMD'deki değişiklikleri saptayabilmek için 6 ay ile 2 yıllık süreye gereksinim olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Jespersen B. (9), 6 aylık çalışmada CaCO₃ ile kemik mineral kaybının Al(OH)₃'e göre 2-3 kat az olduğunu bildirmiş, fakat 6 aylık sürenin kemik mineral miktarını ölçmek için kısa bir süre olduğunu öne sürmüştür. Ruedin ve ark (11) CaC₃ + Al (OH)₃ ile bu tedaviye kalsitriol ilave edilmiş grupları 1.5 yıl takip etmişlerdir. Kontrol grubunda KMD % 1.4 ± 2.7 / yıl artarken, kalsitriol ilaveli grupta % 6.7 ± 2.3 / yıllık artış saptamışlardır. Huraib S. ve ark (10) 209 hemodiyaliz hastasını konvansiyonel ve DPA yöntemi ile araştırmışlardır. Bu hastaların iskelet sürveylerinde kemik hastalığı % 46 oranında saptanırken DPA ile normal kemik mineral dansiteli hasta oranı % 70 olarak bulunmuştur. Ruedin P. ve ark. (11), 1994 yılında yaptıkları bir yayında; 0.21 ± 0.02 µg/gün dozunda kalsitriol alan 21 hemodiyaliz hastası ile kalsitriol tedavisi almayan 25 hemodiyaliz hastasını 1.5 yıl civarında takip ettiklerini ve DFA ile yapılan lomber vertebra dansitelerinin tedavi alan grupta % 7.7 ± 32/yıl arttığını, tedavi almayan grupta

ise % 2.5 ± 1.3 / yıl azaldığını bildirmektedirler. Bu verilerin aynı zamanda serum PTH- osteokalsin, alkalen fosfataz, kalsiyum ve fosfat değerleri ile de paralellik gösterdiğini rapor etmektedirler.

Bizim çalışmamızda ise, $Al(OH)_3$ ve $CaCO_3$ tedavilerinin uygulandığı ilk 3 aylık dönemde her iki grupta serum kalsiyum düzeyinde artış ve fosfor düzeyinde azalma saptanmasına rağmen tKMD'e anlamlı fark bulunmadı. İyonize kalsiyum düzeyinde artış ve iPTH düzeyindeki anlamlı düşüş $CaCCb$ alan grupla gözlemlendi. Bir aylık ilaçsız temizleme döneminden sonra her iki gruba da kalsiyum karbonat + kalsitriol kombinasyonunun verildiği ikinci 3 aylık dönemde ise kemik döngüsünün göstergeleri olan serum kalsiyum, fosfor, iyonize kalsiyum, alkali fosfataz ve iPTH düzeylerindeki farklar daha anlamlı idi. Ayrıca tKMD'leri de anlamlı olarak arttı ($p < 0.05$). Bu verilerde kalsitriolün bir yandan PTH'u doğrudan baskıladığını diğer yandan da bir osteoblast başına düşen kemik matriks üretimini artırdığını öne süren savları doğrular niteliktedir (1,3).

Sonuç olarak; noninvaziv bir yöntem olan QCT ile, üç ay gibi kısa bir sürede dahi kalsiyumlu bileşiklerin kalsitriol ile kombinasyonunun tKMD'nde yaptığı olumlu değişikliklerin saptanabileceği söylenebilir. Ancak bu savı destekleyecek kesin verileri elde etmek için çalışma süresinin uzatılması ve kemik biopsileri ile bu değişikliğin doğrulanması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Chan TM, Pun KK, Cheng IKP. Total and regional bone densites in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 835-839.
2. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211.
3. Ritz E, Matthias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A, Hod HW. Disturbed calcium metabolism in renal failure-Pathogenesis and therapeutic strategies. *Kidney Int.* 42: (Suppl) 37-42, 1992.
4. Szabo A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E. $1.25(OH)_2$ Vitamin D inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 1989; 35: 1049.
5. Smith WM, Rosenthal DI. Radiographic Appearance of Osteoporosis. *RCNA* 1991; 29: 37-46, 1991.
6. Lang P, Steiger P, Faulker K. et al. Osteoporosis Current Techniques and Recent Developments in Quantitative Bone densimetry. *RCNA* 1991; 29: 49-72.
7. Kujik CV, Groshuis JL, Steenbeck JC et al. Evaluation of Postprocessing Dual Energy Methods in Quantitative Computed Tomography. Part I, Theoretical Considerations 1990; 876-881.
8. Masako I, Hayashi K, Masahiro I. Vertebral Density Distribution Pattern: CT Classification of Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Radiology* 1991; 180:253-257.
9. Jespersen B, Jensen JD, Nielsen HK, et al. Comparison of Calcium Carbonate and Aluminium Hydroxide as Phosphate Binders on Biochemical Bone Markers, PTH (1-84), and Bone Mineral Content in Dialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 98-104.
10. Huraib S, Souqqiyeh MZ, Aswad S, Swailem AR. Pattern of renal osteodistrophy in haemodialysis patients in Saudi Arabia. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 603-608.
11. Ruedin P, Rizzoli R, Slosman D, et al. Effects of oral calcitriol on bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 245-252.