

腎性骨失養症

輔英科技大學附設醫院 腎臟科

陳秋安 醫師

定義

腎性骨失養症(Renal osteodystrophy)

因慢性腎衰竭造成之代謝性骨病變

Mineral and bone disorder(MBD)

- 鈣離子、磷離子、副甲狀腺荷爾蒙、纖維母細胞生長因子（fibroblast growth factor 23, FGF23）、和維他命D代謝異常的疾病。
- 骨週期（bone turnover）,礦物化（mineralization）,體積線性生長（volume linear growth）, or 骨骼強度（strength）的異常。
- 骨骼外鈣化（Extraskeletal calcification）

腎性骨失養症種類

- **High-bone turnover disease:**
副甲狀腺機能亢進(主要)
纖維性骨炎(osteitis fibrosa)
- **Low-bone turnover disease:**
不活動性骨病變(Adynamic bone disease)
鋁中毒引起骨軟化症(osteomalacia)
- **Mixed bone disease**

透析患者磷的沉積

- 高磷食物
- 高血磷通常在eGFR 小於 20 mL/min才出現
- 高血磷會透過抑制1-alpha-hydroxylase enzyme活性而抑制腎臟Calcitriol合成
- 高血磷刺激FGF23 和PTH增加

透析患者之低血鈣症

- 血磷增高
- 維生素D降低 => 腸胃道鈣吸收降低
- 刺激PTH增加

Fibroblast growth factor 23 (FGF23)

- 由骨頭 osteocytes and osteoblasts 分泌
- 腎功能開始下降時，在血磷和PTH增加前，FGF23就開始增加
- FGF23上升是為了維持尿磷的排泄
- 高血磷也會促使FGF23增加
- 經由抑制1-alpha-hydroxylase 活性造成 Calcitriol下降
- 抑制PTH分泌
- 高FGF23經由遠曲小管重吸收鈉和鈣離子，造成水滯留、高血壓和左心室肥大。

Parathyroid hormone (PTH)

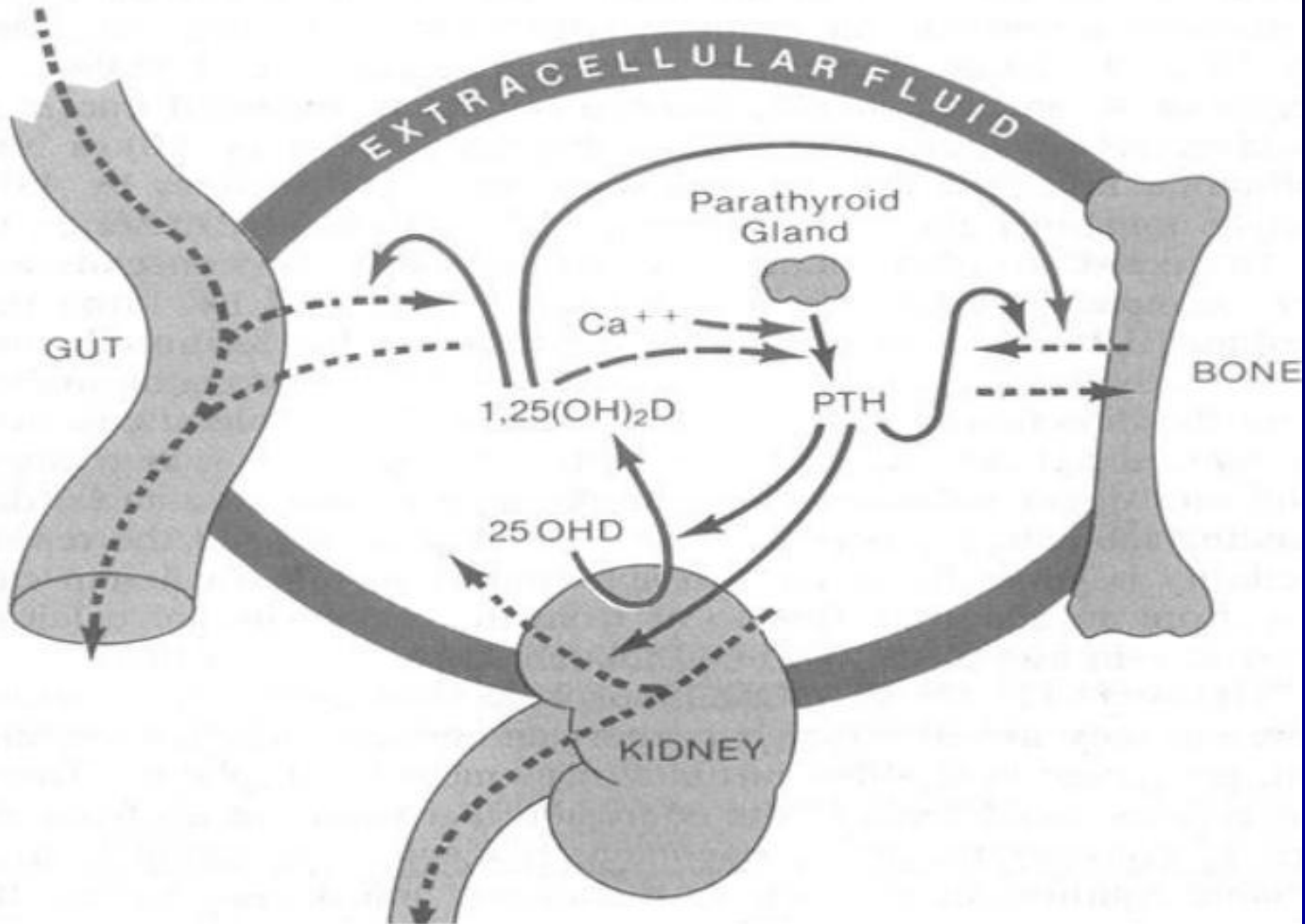
- 當eGFR低於60 mL/min， PTH便會開始增加
- 低血鈣刺激PTH增加
- 減少活性維他命D 活性或生成刺激PTH增加
- 副甲狀腺功能亢進會藉由骨吸收（ bone resorption ）矯正低血鈣和藉由刺激近曲小管1-alpha-hydroxylation生成25-hydroxyvitamin D而增加活性維他命D 生成。
- 高血磷刺激PTH增加
- 增加PTH基因表現

1,25-(OH)₂ Vitamin D₃ (活性維生素D- Calcitriol)

- 作用：增加腸道鈣磷吸收，抑制PTH分泌
- 當GFR <60 mL/min，Calcitriol就會下降
- 主要受到FGF23上升的影響，抑制1-alpha-hydroxylase的活性
- 高血磷會抑制腎臟Calcitriol合成
- 腎功能衰退抑制Calcitriol合成

Calcium-sensing receptor (CaSR)

- 高血磷抑制calcium-sensing receptor (CaSR)活性，增加PTH分泌。
- 使用calcimimetic agent 治療副甲狀腺功能亢進，增加鈣離子受體活性，進而降低PTH分泌。
 -



Secondary hyperparathyroidism

副甲狀腺功能亢進

- Phosphate retention
- Decreased free ionized calcium concentration
- Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) concentration
- Increased fibroblast growth factor 23 (FGF23) concentration
- The reduced expression of vitamin D receptors (VDRs), calcium-sensing receptors (CaSRs), fibroblast growth factor receptors, and klotho in the parathyroid glands

High-bone turnover disease 次發性副甲狀腺機能亢進(2°HPT)

Pathogenesis

- 高血磷
- 低血鈣
- FGF-23增加
- 活性 Vit. D3減少
- 骨頭對PTH有抗性
- \uparrow set point (\downarrow Ca sensor)
- 代謝酸血症

◎ Hyperplasia \rightarrow adenoma (3°HPT)

Cardiovascular effect

- 高血磷刺激血管系統中血管平滑細胞的成骨細胞轉化，導致心血管鈣化和動脈僵化。

Low-bone turnover disease

Pathogenesis

- 鋁中毒（骨軟化）
- PTH 過低（不活動性骨病變）
- 血磷降低
- risk factors for adynamic bone: Age, DM, Mg, 高鈣透析

尿毒患者之鋁沈積

- 透析用水含鋁量過高
- 含鋁之磷結合劑
- 缺鐵性貧血：可能增加運鐵蛋白 (Transferrin) 與鋁結合的比例，增加鋁的攝取
- 鋁可沈積在骨表面 => 骨軟化症
- 鋁中毒 => 貧血、腦病變

鋁中毒的症狀

1. 中樞神經症狀：言語障礙，肌躍症，癲癇發作，個性改變，癡呆
2. 骨骼相關症狀：嚴重的骨骼疼痛，肌肉無力，自發性骨折
3. 血液相關病徵：貧血，尤其是小球性貧血

鋁中毒的診斷

- 第一步 透析前抽一次血中鋁濃度
- 第二步 在透析的最後60分鐘輸注 **Deferoxamine** (DFO 5mg/kg added in D5W 150 ml)
- 第三步 44小時或是下一次透析前再抽一次血中鋁濃度

若血中鋁濃度差異**超過50 mcg/L**則認為是體內鋁含量過多了..

尿毒患者之 副甲狀腺機能過低症

- PTH為刺激骨形成最主要的元素
- 尿毒患者骨頭對PTH之反應變鈍
- 正常之PTH: 10-65 pg/ml
- 尿毒患者之PTH: 100-300pg/ml
- 高鈣透析，過量使用口服鈣或維生素D，長期臥床，TB，癌症 => 不活動性骨病變

腎性骨失養症

Symptoms and Signs (1)

- 骨頭酸痛
- 骨頭變形
- 關節炎
- 皮膚癢
- Metastatic calcification: 轉移性鈣化
- 角膜、結膜鈣化
- Calciphylaxis: 血管鈣化症

腎性骨失養症

Symptoms and Signs (2)

- 生長遲緩
- 肌肉無力
- 肌腱斷裂
- 貧血
- 心血管病變
- 神經系統異常

腎性骨失養症的治療

- 限制食物磷的攝取和使用磷結合劑
- 治療低血鈣
- 使用活性維他命 D
- 酒精注射副甲狀腺瘤
- 切除副甲狀腺
- 治療不活動性骨病變
- 治療鋁中毒

Management of ROD

Phosphate restriction and P-binder

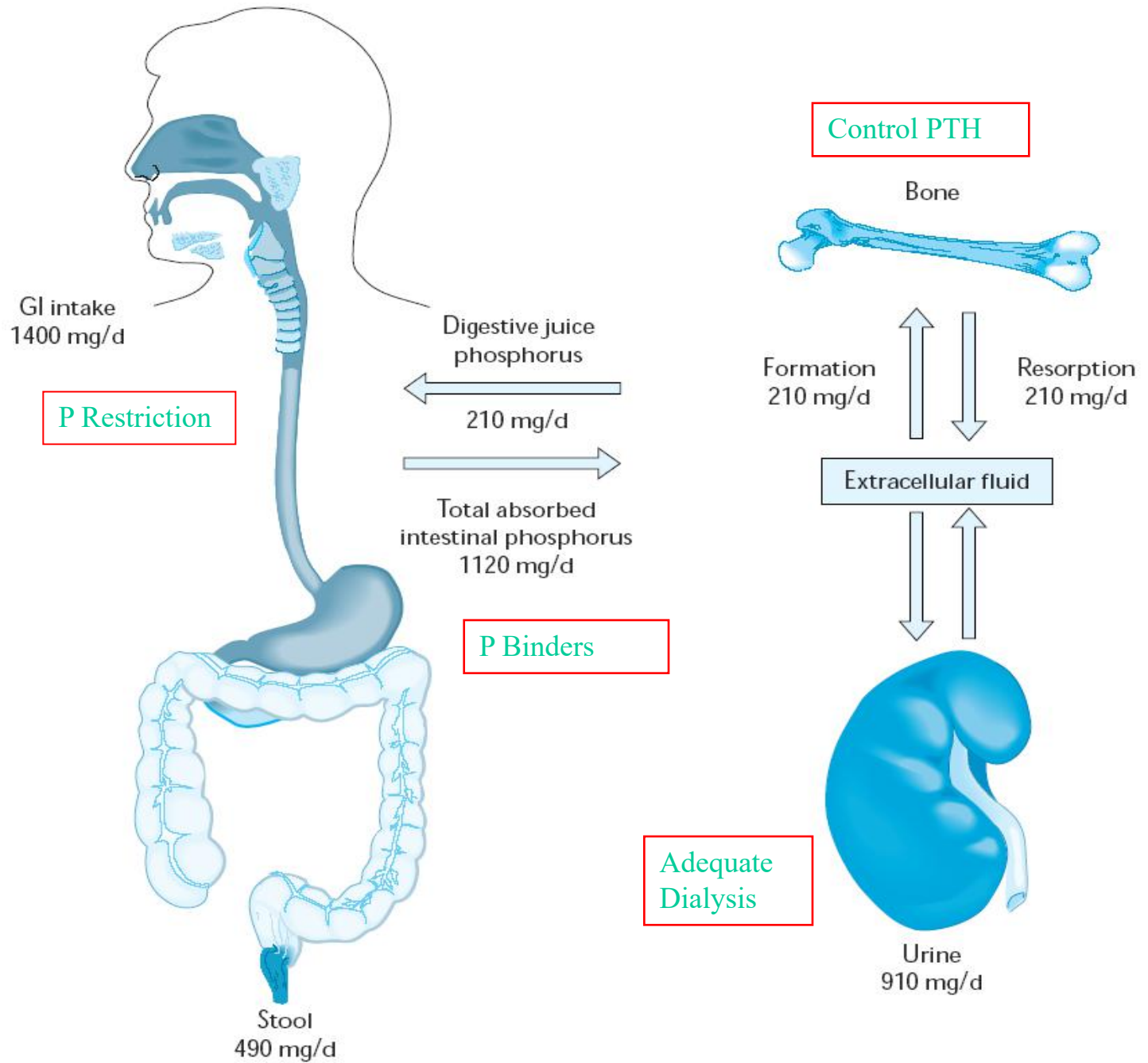
- P intake: <800 mg/day
- P-binder: as GFR < 25 ml/min
- HD removes 600 mg-1g P per Tx
- PD removes 300 mg of P/day
- Keep the P below 5.5 mg/dl
- Ca carbonate or Ca acetate or Alugel
- RenaGel: Non-Ca, non-Al P binder
- Fosrenal: Lanthanum carbonate
- Calcitriol, Vit. D analogue, Calcimimetics,

Table 1. Main advantages and disadvantages of currently used phosphate binders

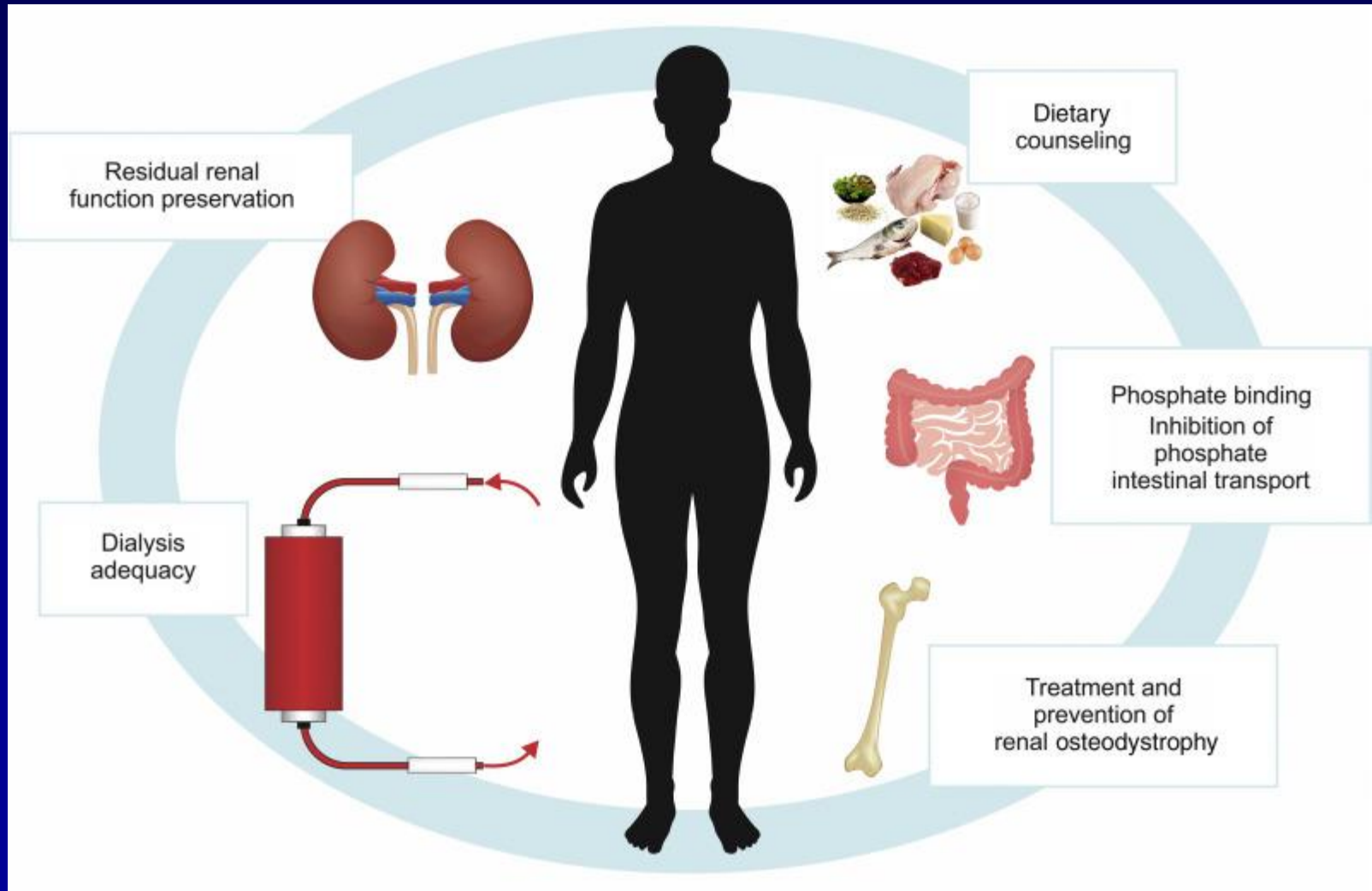
Drug	Usual dose (pill burden) ^a	Advantages	Disadvantages
Calcium carbonate	500–1250 mg (3–6 tablets)	Lower pill burden	Calcium overload
Calcium acetate	667 mg (6–12 capsules)	As effective as calcium carbonate	Calcium overload High pill burden
Magnesium carbonate	63 mg (2–6 capsules)	Good GI tolerance, lower pill burden	Hypermagnesemia
Sevelamer hydrochloride	800 mg (6–12 capsules)	↓ LDL-cholesterol levels, better survival in HD	High pill burden, GI side effects, metabolic acidosis
Sevelamer carbonate	800 mg (6–12 capsules)	↓ LDL-cholesterol levels, better survival in HD	High pill burden, GI side effects
Bixalomer	250 mg (6–14 capsules)	Good GI tolerance	High pill burden
Lanthanum carbonate	250–1000 mg (3–6 chewable tablets)	Lower pill burden, good GI tolerance	Low solubility Tissue accumulation, eg, bone
Ferric citrate	210 mg (4–5 tablets)	Lower pill burden, ↓ iron supplementation ↓ ESA doses	GI side effects (mild)
Sucroferric oxyhydroxide	500 mg (2–6 chewable tablets)	Lower pill burden	GI side effects (mild)

ESA, erythropoiesis stimulating agents; GI, gastrointestinal; HD, hemodialysis; LDL, low-density lipoprotein.

^aBased on package leaflet information or cited clinical trials.



Therapeutic approaches to control serum phosphate in patients with chronic kidney disease



Management of ROD

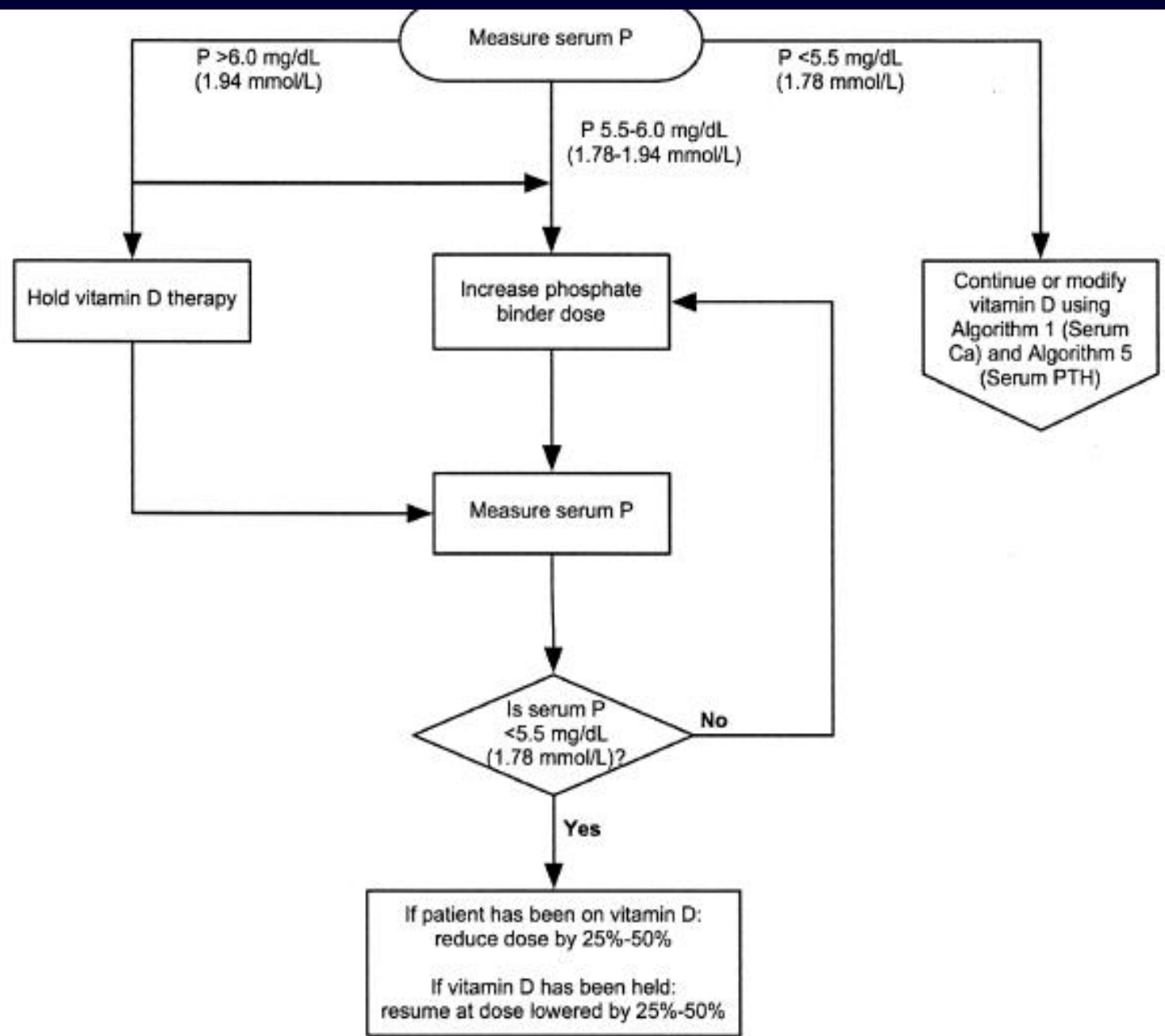
Treatment of hypocalcemia

- Ca carbonate or Ca acetate
- Dialysate Ca: 3.0 to 3.5 mEq/L => positive Ca balance
- Dialysate Ca 2.5 mEq/L + Ca P-binder => prevention of HPT and decrease the risk of hyper-Ca

Management of ROD

Administration of calcitriol

- IV or oral calcitriol, thrice a week => suppress PTH
- IP pulse calcitriol in CAPD patients
- Paricalcitol (Zemplar, 腎骨樂):
vitamin D analog, with fewer hypercalcemia



Algorithm 4. Managing Vitamin D sterols based on serum phosphorus levels.

Calcimimetic agent 擬鈣劑

- 種類：Cinacalcet(Regpara銳克鈣); Etecalcetide(Parsabiv旁必福); Evocalcet
- increases the sensitivity of the receptor to extracellular calcium
- directly decreasing PTH gene expression
- increasing the VDR expression in the parathyroid glands
- 降低PTH
- 注意腸胃症狀和低血鈣

血液透析結束後，

以**靜脈推注**方式注射



Parsabiv

(etelcalcetide) Injection for intravenous use

2.5mg/0.5mL | 5mg/1mL

旁必福

Parsabiv® 給藥時間與注意事項¹

回沖期間

或

回沖結束後，以靜脈注射

以至少 **150 mL** 食鹽水沖洗導管

以至少 **10 mL** 食鹽水沖洗導管

- 務必在此時間點給藥，以避免 Parsabiv® 經由透析膜移除
- 在給予 Parsabiv® 後，請以食鹽水沖洗靜脈導管，確保所有藥物進入身體血液循環中

給藥前請勿混合或稀釋 Parsabiv®¹

本溶液清澈且無色，給藥前檢查 Parsabiv® 是否有顆粒狀物質或變色。若觀察到顆粒狀物質或變色，請勿使用該瓶 Parsabiv®。

抽取 Parsabiv® 之實用技巧²



藥瓶請**直立**放置，
請勿倒放

建議使用 **1.5 吋** 的
長針頭，以便針頭
頂端可達藥瓶底部

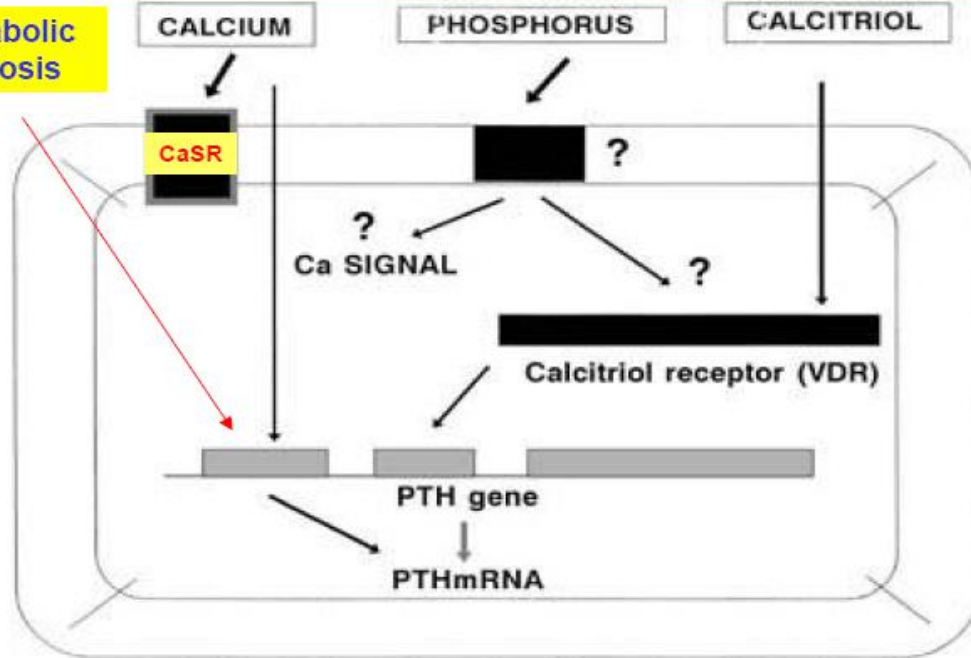


置入針頭後，將藥瓶
傾斜 45 度角，抽出
所需的處方劑量

PTH control

Note the 3 major factors in the control of PTH synthesis. Calcium (with an arrow pointing to Ca sensor receptor located within the cell's membrane), phosphorus (with an arrow pointing to possibility of P receptor), and calcitriol acting upon vitamin D receptor (VDR).

Metabolic Acidosis



P control

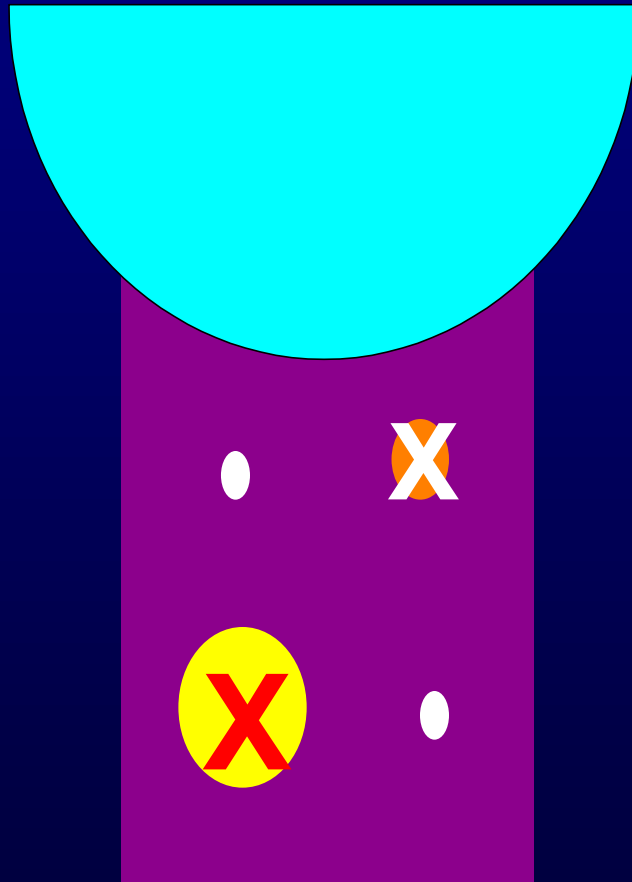
Vit. D

Parathyroidectomy

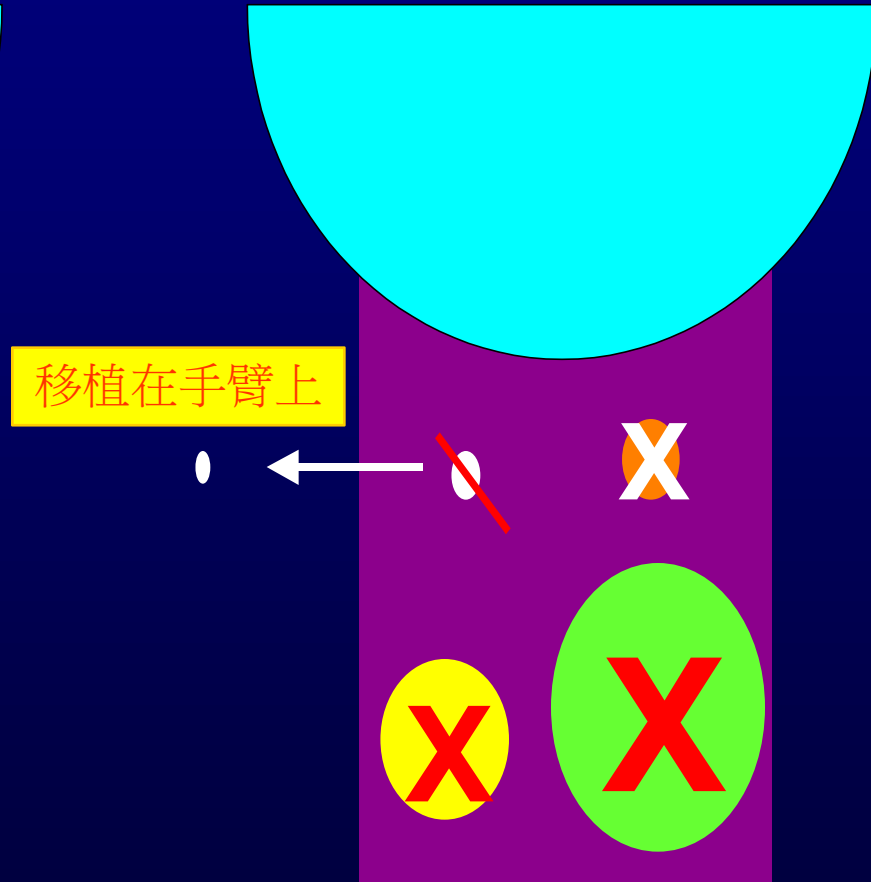
Optimal Ca level

Cinacalcet

酒精注射



手術切除

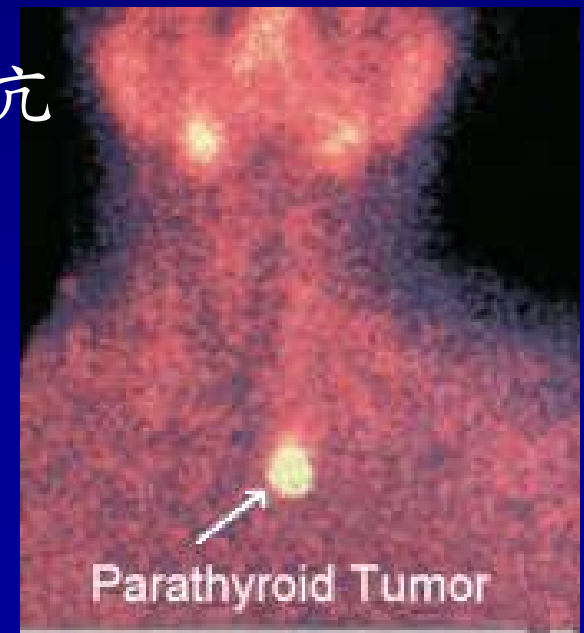


(Fuksgawa 1999, KI)

副甲狀腺掃描 (Parathyroid Scan)

利用放射性同位素鎝製劑 (Tc-99m MIBI) 在人體內分佈之特性，擷取副甲狀腺影像，來偵測副甲狀腺是否為引起血鈣異常升高及其他相關疾病的原因之醫學影像技術。

例如：原發性或次發性副甲狀腺亢進、副甲狀腺腺瘤。



Indications of PTX

High levels of PTH, exclude Al toxicity, together with:

- Persistent hypercalcemia and hyperphosphatemia
- Serum Ca x P > 55 and iPTH > 800 pg/ml
- Severe skin pruritus
- Bone pain, fractures, deformities, bone lesions in X-ray, osteitis fibrosa in bone biopsy
- Calciphylaxis

Adynamic Bone Disease

- Prevent excessive suppression of PTH
- Keep PTH 1.5 to 3 times of normal
- Dialysate Ca 2.5 mEq/L, in patients with normal PTH and no Al toxicity
- Low dialysate Ca in hypo-PTH

鋁中毒的治療

- Deferoxamine (DFO)與血中的鋁結合形成可透析排除的複合物..
- DFO的使用頻次為每週一次，使用的劑量是5 mg/kg added in D5W 150 ml在透析最後60分鐘輸注完成。
- DFO可能的副作用包括：
 1. 聽神經受損，尤其是對高頻的聲音
 2. 視野受損，辨色力變弱
 3. 增加感染機率

骨質疏鬆症的治療

- 破骨抑制劑：雙磷酸鹽類(bisphosphonate：Fosamax, Actone愛骨泰)、選擇性雌激素接受器調節劑(selective estrogen receptor modulator, SERM)、類保骨素藥物(保絡麗：Denosumab, Prolia)、骨力強 (Zoledronic acid, Aclasta)
- 人工合成的副甲狀腺素 (骨穩: Teriparatide, Forteo)

尿毒症的骨鬆治療

- 骨鬆治療主要減少蝕骨和預防骨折
- 骨密檢查：T-score \leq 負2.5 SD
- 排除腎性骨病變：排除不活動性骨病變
- 沒骨折過不治療
- 注射Prolia小心低血鈣

K/DOQI guideline

- Ca: 8.4 – 9.5 mg/dl
- P: < 5.5 mg/dl
- Ca x P: < 55
- PTH: 150 – 300 pg/ml

Thanks for your attention!