

# Recent advances in chronic kidney disease - mineral bone disorders (ckd-mbd)

Victor Philips Mekhaeil

الملخص العربي يعد إختلال المعادن والعظام واحد من أهم مضاعفات أمراض الكلى المزمنة فالأشخاص ذوي الكلى السليمة عندهم توازن بين نسبتي الفسفور والكالسيوم نتيجة التفاعل بين هرموني الباراثورمون والكالسيترول الذي يعتبر الناتج الأيضي الأساسي المنشط لمستقبلات فيتامين د , وكذلك أيضاً الهورمونات التي تتحكم مباشرة في إخراج الكلى للفسفور وتسمى فسفاتونين والتي تعمل على ثلاثة أعضاء أولية وهي العظام والكلى والجهاز الهضمي , وتلعب الكلى دوراً أساسياً في تنظيم تركيزات الكالسيوم والفسفور في الدم ولذلك يحدث الخلل الشائع في توازن الإستقرار المعدني عند المرضى المصابين بأمراض الكلى المزمنة. ويعرف إختلال المعادن والعظام المصاحب لأمراض الكلى المزمنة بالخلل العضوي في نسب المعادن و أيضاً العظام ويظهر في صورة واحد أو أكثر من الآتي :- 1- التغيرات الغير طبيعية في أيض الكالسيوم , الفسفور , هورمون الباراثورمون , أو فيتامين د :- في أمراض الكلى المزمنة تزداد نسبة الفسفور في الدم ويزداد الباراثورمون ويقل 1,25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د وتزداد نسبة معامل نمو خلايا الفيبروبلاست 23 ويعاق تحويل 25 هيدروكسي فيتامين د إلى 1,25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د ويقل إمتصاص الأمعاء للكالسيوم ويفشل إعادة إمتصاص الكالسيوم عن طريق الكلى. ومن الطبيعي أن يثير نقص الكالسيوم إفراز هرمون الباراثورمون الذي يزيد نشاط إنزيم 1-أ- هيدروكسيلاز في الكلى وهو الأنزيم المسئول عن تصنيع الصورة النشطة لفيتامين د ( 1,25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د ) ويزيد من إعادة إمتصاص الكلى للكالسيوم كما يثير الباراثورمون خروج الكالسيوم من العظام بتنشيط عمل خلايا الأوستيوكلاست , وتقل إستجابة الكلى لهورمون الباراثورمون ( الذي يسمح بمرور الفسفور في البول ويزيد إعادة إمتصاص الكالسيوم ) ولمعامل نمو خلايا الفيبروبلاست 23 ( الذي يزيد من إفراز الفوسفات ) وبالإضافة إلى ذلك فهناك أدلة تفيد عدم تنظيم المستقبلات لفيتامين د و مقاومة وظيفة الباراثورمون وعن طريق تأثير 1,25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د العكسي المؤثر على الغدة الجاردرقية يقل إفراز الباراثورمون لأن الباراثورمون لا يؤثر مباشرة على تثبيط تصنيع نفسه وهذا هو أحد أسباب زيادة معدل الباراثورمون في حالات الفشل الكلوي حيث لا يصنع 1,25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د بكميات كافية . وترتفع نسبة الفسفور في الدم بدرجة كبيرة عندما يكون معدل الترشيح أقل من 25-30 مل/ الدقيقة مما يعد مؤشراً لتطور مرض الكلى وتكلس الأوعية الدموية وتضخم البطين الأيسر وإحتمالية الوفاة. ويظهر مما سبق أهمية الكالسيوم في تحفيز إفراز الباراثورمون وأهمية الكالسيترول في تثبيط إفراز الباراثورمون , بينما تعوق زيادة نسبة الفسفور بالدم هذه الآليات المنضبطة وباجتماع عدة عوامل مثل فقد كتلة الكلى , قلة نسبة 1,25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د وزيادة الفسفور وقلة الكالسيوم بالدم وإرتفاع معامل نمو خلايا الفيبروبلاست 23 يساهمون في زيادة النشاط الثانوي للغدة الجاردرقية . 2- الخلل الذي يصيب العظام سواء في التلف , اضطراب نسب المعادن , الحجم , النمو الطولي أو قوة العظام :- ترتبط أمراض الكلى المزمنة بالعديد من أمراض العظام مثل الكسور وآلام العظام والتشوهات وتأخر نمو الأطفال وضعف طولهم كما أن كسور العمود الفقري تؤدي إلى فقدان الطول ومشكلات بوظائف التنفس والهضم والإمتصاص والعجز المزمن كما تشمل مضاعفات الكسور النزيف والإلتهاب والعجز والإعاقة والوفاة , ويزداد معدل إنتشار الكسور حيث تصل نسبتها إلى 5,2% في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة وأيضاً مرضى الغسيل الكلوي يعانون من إرتفاع نسبة حدوث الكسور (2,9 في ألف) ويظهر هذا في سن مبكر ويزداد تحديداً معدل الكسر في مفصل الحوض بأربعة أضعاف حدوثه في الآخرين . وتؤثر التغيرات الأيضية والهرمونية

المصاحبة لأمراض الكلى المزمنة عكسياً على العظام وتجديدها من خلال إستنفاد المعادن من العظام وعدم قدرة مراكز التعظم بالإضافة إلى نقص أداء وقوة العظام مما يعرضها للوهن والكسور. ويلقى إكتشاف بروتين أوستيوبوروتيجيرين والمستقبلات المنشطة للعامل النووي كى بى المعروفة إختصاراً باسم (رانك) الضوء على العلاقة بين خليتى الأوستيوبلاست والأوستيوكللاست حيث أن إفراز الأوستيوبلاست للأوستيوبوروتيجيرين يمنع إرتباط الرانك المفرز من الأوستيوكللاست بمستقبلاته المفرزة فى الأوستيوبلاست وبالتالي يمنع تحلل العظام بينما نقص الأوستيوبوروتيجيرين يمكنهما من الإرتباط وبالتالي يزيد من قدرة الأوستيوكللاست على تحلل العظام وهذا هو الخلل العظمى الذى يحدث مع مرضى الفشل الكلوى. ولفهم طبيعة ما يصيب العظام من أمراض مصاحبة لأمراض الكلى المزمنة وأسبابها وطريقة العلاج تم الإستعانة بنظام جديد لتقسيمها يسمى نظام تى إم فى الذى يعتمد على النمو العظمى وترسب المعادن وقوة العظام. 3- ترسب الكالسيوم فى الأوعية الدموية والأنسجة اللينة :-تعد أمراض القلب والشرابين المصاحبة لأمراض الكلى المزمنة أهم أسباب الإعتلال والوفاة وذلك من خلال تكلس صمامات القلب وترسب الكالسيوم فى الشرايين والذى قد يقف عند حد بطانة الشرايين أو قد يمتد إلى جدار الشرايين نفسها , ويؤدى تكلس بطانة الأوعية الدموية إلى حدوث جلطات بالقلب و إلى غنغرينة فى الشرايين الطرفية بينما تكلس جدران الشرايين يؤدى إلى تصلبها وإرتفاع ضغط الدم الإنقباضى ويحدث تضخم فى جدار البطين الأيسر مما يؤدى إلى فشل بالقلب مثلما يحدث فى تكلس الشريان التاجى كما يؤدى تكلس الصمامات إلى نفس الفشل مع إمكانية إتهاب الصمامات .وقد يحدث ذلك نتيجة إفراز خلايا جدران الأوعية الدموية لبروتين مشابه لبروتين العظام ويكون بؤر للتكلس مما يؤدى إلى تصلب بالشرايين وهذا ما نراه مع مرضى الغسيل الكلوى وفى المقابل تم إكتشاف مجموعة من مهبطات التكلس مثل بروتين جى 1- أ وأوستيوبوروتوجيرين وفيتامين أ الذى ثبت أنها تمنع عملية ترسب الكالسيوم والفوسفات وتمنع التكلس. وتشمل إستراتيجية علاج هذه الحالات على عدة محاور منها الحفاظ على توازن أيض الكالسيوم والحيلولة دون تأثير أيض فيتامين د ومنع زيادة نسبة الفوسفات والسيطرة على وظائف الغدة الجاردرقية. والأدوية المستخدمة فى هذه المحاور قد تحوى فيتامين د ومشتقاته , منشطات الكالسيوم والأدوية التى تمنع زيادة نسبة الفوسفات مثل كربونات أو أسيتات الكالسيوم أو الأدوية الجديدة الخالية من الكالسيوم مثل سيفيلامير وكربونات اللانثانوم. وقد بدأ إستخدام الفوسفاتونين حديثاً فى التحكم فى أيض الفوسفات والحفاظ على توازن أيض العظام كما يبشر إستخدام معاملة نمو الفيبروبلاست 23 برؤية جديدة فى العلاج. وتوجد دلائل على تأثير إيجابى لأدوية جديدة مثل النياسين , النيكوتيناميد , إيثودرونات , رالوكسيفين وترأى باراتيد. كما أن لإستئصال الغدة الجاردرقية ولزراعة الكلى تأثير هام فى تحسن مثل هذه الحالات .