

tions – tailoring treatment for renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 9–14.

19. *Nissenson AR, Strobos J.* Iron deficiency in patients with renal failure. *Kidney Int* 1999; 69; Suppl.: 18–21.

20. *Valderrabano F.* Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17; Suppl.: 1: 13–18.

Диагностика, профилактика и коррекция низкого костного обмена у больных на гемодиализе

А.В. Борисов¹, А.И. Мордик¹, Е.В. Борисова¹, И.П. Ермакова²

¹ ЦЭТ «Фесфарм»;

² НИИТиО МЗ РФ, г. Москва

Diagnosics, prevention and correction of low bone metabolism in hemodialysis (HD) patients

A.V. Borisov, A.I. Mordik, E.V. Borisova, I.P. Ermakova

Ключевые слова: адинамическая болезнь кости, паратиреоидный гормон, маркеры костного метаболизма, гиперкальциемия, низкокальциевый диализат.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния низкокальциевого диализата (НКД) на паратиреоидную функцию, состояние минерального метаболизма и костного обмена у гемодиализных пациентов (ГД) с признаками адинамической болезни кости (АБК). Диагностика типа остеопатии осуществлялась на основании неинвазивных методов исследования, таких, как определение уровня интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), показателей фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костеобразования (костной фракции щелочной фосфатазы (КЩФ), остеокальцина (ОС) и резорбции – С-телопептида коллагена 1-го типа, β -Crosslaps). Обследовано 437 пациентов, снижение иПТГ менее 150 пг/мл выявлено у 159 человек (36%). 46 пациентам, имевшим 3 и более признаков АБК, на протяжении 12 месяцев проводили ГД с применением НКД (концентрация Ca^{2+} – 1,25 ммоль/л). Нормализация кальция сыворотки наблюдалась у 86% больных и приводила к увеличению иПТГ и вслед за этим маркеров костного ремоделирования. Оптимальный диапазон иПТГ достигнут в 61% случаев. Таким образом, коррекция гиперкальциемии, осуществляемая за счет отрицательного баланса кальция в ходе диализа, способна активизировать секрецию ПТГ, исправляя тем самым неадекватно низкий костный обмен.

The aim of present work is to study low calcium dialysate influence on parathyroid function, mineral metabolism condition and bone metabolism in hemodialysis (HD) patients with adynamic bone disease. Diagnostics of osteopathy type was performed on the basis of noninvasive investigation methods, such as the definition of intact parathyroid hormone (PTH), phosphorus and calcium blood levels, markers of osteogenesis (bone fraction of alkaline phosphatase, osteocalcin) and resorptions (C-telopeptid of collagen of the 1st type – β -Crosslaps). 437 patients were examined. The decrease of intact PTH (less than 150 pg/ml) was revealed in 159 patients (36%). HD with low calcium dialysate (Ca^{2+} concentration – 1,25 mmol/l) was used during 12 months in 46 patients who had three or more symptoms and adynamic bone disease (ABD). The normalization of serum calcium was observed in 86% patients, these changes lead to an increase of intact PTH and following markers of bone remodeling. The optimal range of intact PTH was achieved in 61% cases. So, the correction of hypercalcaemia due to the negative balance of calcium during the dialysis session is able to make PTH secretion more active, treating inadequately low bone metabolism.

Адрес для переписки: 123308, г. Москва, Хорошевское ш., д. 86/2, корп. 1. ООО «Компания «Фесфарм». Центр экстракорпоральной терапии. Борисов Александр Владимирович

Телефон: 195-02-27 (р.), 195-35-28 (р). Борисов Александр Владимирович

E-mail: avborisov@yandex.ru

Введение

Современная заместительная почечная терапия (ЗПТ) позволяет значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН). Частыми причинами инвалидизации и смертности длительно лечащихся диализных пациентов являются патологии скелета и последствия нарушений фосфорно-кальциевого обмена. По интенсивности протекания процесса костного ремоделирования почечные остеопатии делятся на заболевания с низким, нормальным и высоким обменом кости. Гистологическая классификация включает следующие основные виды: фиброзный остеит, умеренное поражение кости, остеомалация, смешанное поражение кости, адинамическая болезнь кости (АБК) и β_2 -ассоциированный амилоидоз.

В настоящее время АБК, подтвержденная биопсией, встречается у 40–50% больных, получающих лечение программным гемо- и перитонеальным диализом [19]. Такая высокая частота данной патологии объясняет актуальность ее изучения.

АБК первоначально была описана как проявление костной алюминиевой токсичности, а алюминиевая перегрузка рассматривалась как первичный этиологический фактор [20]. Клинические проявления АБК носят неспецифичный характер, включая такие признаки, как костные боли, боли в мышцах и мышечную слабость. В настоящее время большинство пациентов с АБК не имеют признаков алюминиевого поражения кости. АБК неалюминиевого происхождения была сначала описана при перитонеальном диализе у пациентов с относительной высокой концентрацией кальция (3,5 экв/л) и использовании карбоната кальция как фосфат-связывающего препарата [15, 17]. Впоследствии АБК, не связанная с перегрузкой алюминием, была диагностирована у взрослых пациентов на гемодиализе, также получавших карбонат кальция как средство коррекции гиперфосфатемии [11]. Таким образом, главный вклад в развитие АБК вносят такие факторы, как нерациональное использование больших доз активных метаболитов витамина D, положительный баланс кальция, возникающий в ходе диализа, и пероральный прием кальций-содержащих фосфат-биндеров [14]. Кроме того, увеличение случаев низкообменных остеопатий в последние годы связывают с ростом числа пожилых пациентов и больных диабетической нефропатией, находящихся на программном диализе.

Морфологически АБК сходна с остеопорозом с низким костным обменом. Для нее характерен бедный клеточный состав с уменьшением количества как остеокластов, так и остеобластов. Снижена интенсивность костного ремоделирования, т. е. скорости костной резорбции и костеобразования. Объем губчатой кости и остеоида уменьшен; фиброз костного мозга не выявляется; отсутствуют линии склеивания, аппозиция уменьшена, время минерализации удлинено [3].

АБК приводит к изменению минеральной плотности и качества кости, способствуя увеличению риска переломов [1, 22]. Гиперкальциемия, наблюдаемая при АБК, вносит существенный вклад в развитие сосудистой

кальцификации мягких тканей [9], а также оказывает ряд неблагоприятных клинических эффектов.

На сегодняшний день по-прежнему «золотым стандартом» дифференциальной диагностики ренальных остеопатий является биопсия костной ткани с последующим гистоморфометрическим исследованием. Однако биопсия кости является малодоступным методом из-за ее высокой стоимости, сложности технологии выполнения и инвазивности. Результаты повторных биопсий, проводимых для контроля за терапией и оценки динамики течения остеопатий, единичны и, следовательно, не могут быть использованы в повседневной практике.

Поэтому все более широко применяются методы неинвазивной диагностики ренальных остеопатий: оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена, паратиреоидной функции, биохимических маркеров костного ремоделирования; денситометрическая диагностика остеопенического синдрома; рентгенологическое исследование скелета; высокотехнологичные методы исследования с использованием 3D-графики при компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Определение гистологического типа почечной остеодистрофии, по существу, основывается на уровне иПТТ, так как сывороточная концентрация иПТТ хорошо коррелирует с костными гистоморфометрическими параметрами. У больных с 5-й стадией ХПН, находящихся на лечении программным гемодиализом, для обеспечения адекватного костного ремоделирования уровень иПТТ (1–84-й фрагмент) должен быть в 2–4 раза выше, чем в общей популяции, т. е. в диапазоне от 150 до 300 пг/мл. Однако при уремии часто наблюдается резистентность кости к воздействию ПТТ, зависимость между уровнем (иПТТ) и скоростью образования кости (BFR) не всегда сохраняется. Уровень иПТТ менее 130–150 пг/мл наблюдается при замедленном темпе ремоделирования, что часто сопровождается развитием АБК [5].

Профилактика и лечение АБК на сегодняшний день окончательно не разработаны. Чтобы уменьшить чрезмерную супрессию паращитовидных желез (ПЩЖ) дозы витамина D должны быть понижены, тогда иПТТ приблизится к целевому терапевтическому диапазону (от 130 до 300 пг/мл) [7]. Необходимо исключение алюминий-содержащих фосфат-биндеров. Прием CaCO_3 с основными приемами пищи должен быть не более 3 г/сут. Диализ должен проводиться с концентрацией кальция в диализате не выше 1,50 ммоль/л. В качестве меры воздействия на уже развившуюся АБК предлагается снижение концентрации Ca^{2+} в диализате и ограничение поступления кальция через ЖКТ (замена кальций-содержащих фосфат-биндеров на ренагель, карбонат лантана – фосренол и т. д.) [2, 3]. Возможно, что эффективным могло бы быть применение рекомбинантного человеческого ПТТ (чПТТ 1–34), который в определенных концентрациях оказывает анаболический эффект на кость и используется для лечения остеопороза [10].

Цель исследования

Оценить влияние диализирующего раствора со сниженным содержанием кальция (НКД) на паратирео-

идную функцию, состояние минерального метаболизма и костного обмена у больных с диагностированной на основании неинвазивных методов исследования АБК.

Материал и методы

В исследование были включены 46 пациентов с АБК, находящихся на лечении ГД в центре экстракорпоральной терапии «Фесфарм». Диализ проводился 3 раза в неделю, средний Kt/V – 1,5 ± 0,29 (здесь и далее M ± SD), буфер бикарбонатный, мембрана «Nemophan». Применяли диализат с пониженной концентрацией кальция (НКД) – 1,25 ммоль/л – по сравнению со стандартной (Ca – 1,5 ммоль/л). Возраст больных – 48 ± 12 лет, муж. – 25, жен. – 21. Пациенты >60 лет – 9 (20%). Больных сахарным диабетом – 8 (18%). Никто из больных не получал терапию активными метаболитами витамина D в течение 6 месяцев до начала исследования. В качестве фосфат-биндера использовался CaCO₃ не более 3 г/сут. Биохимическое исследование крови (общий и ионизированный кальций (иСа), фосфор) проводилось 1 раз в месяц. Активность иПТГ измерялась ИФА-методом (норма 15–65 пг/мл) исходно и через 2, 4, 8, 12 месяцев. Состояние формирования кости оценивали путем определения общей и костной фракции щелочной фосфатазы (КЩФ) и остеокальцина (ОС) ИФА-методом. Активность резорбции определяли по уровню С-телопептида коллагена 1-го типа (β-Crosslaps). Поскольку у мужчин и женщин разных возрастных групп нормальный диапазон костных маркеров различен, для удобства сравнения использовался показатель T-score, определяющий, на сколько стандартных отклонений отстоит значение у данного больного от среднего значения в популяции. Статистическая обработка данных была проведена при помощи программы «Statistica 6,0» и представляла собой вычисление среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), коэффициента корреляции r, χ². Достоверными считались различия показателей при p < 0,05.

Результаты

В ходе проведенного обследования 437 пациентов нашего центра снижение иПТГ менее 150 пг/мл выявлено у 159 человек (36%). Из них была отобрана группа, состоящая из 46 больных, которым проводили диализ с использованием НКД. Исследуемая группа характеризовалась уровнем иПТГ < 130 пг/мл (41 ± 27), сниженным костным обменом по сравнению с больными с оптимальной активностью иПТГ и вторичным гиперпаратиреозом (ВПТГ), более высокой концентрацией иСа. Уровень фосфата сыворотки между группами достоверно не различался (табл. 1). На фоне проведения диализа с Ca²⁺ 1,25 ммоль/л уже через 2 месяца отмечено снижение иСа у большинства пациентов, сопровождавшееся ростом иПТГ практически в два раза и активацией костного обмена. При дальнейшем мониторинге в течение 12 месяцев первоначальная тенденция сохранялась. Вслед за снижением концентрации иСа происходила активизация функции ПЩЖ, что в свою очередь стимулировало ремоделирование кости (увеличение сывороточных концентраций КЩФ, ОС, β-Crosslaps). Кроме того, отмечен регресс симптомов

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов в зависимости от уровня иПТГ

	иПТГ <130 пг/мл, АБК (исследуемая группа)	иПТГ 130–300 пг/мл (контрольная группа)	иПТГ >300 пг/мл, ВПТГ
иСа, ммоль/л	1,36 ± 0,15	1,17 ± 0,12*	1,12 ± 0,19*
Р, ммоль/л	1,70 ± 0,5	1,79 ± 0,37	1,81 ± 0,44
T-score КЩФ	-1,61 ± 0,86	0,1 ± 1,2*	7,2 ± 12,1*
T-score β-Crosslaps	2,35 ± 2,06	8,21 ± 3,2*	15 ± 8,9*
T-score Остеокальцин	6 ± 1,4	19 ± 1,2*	28 ± 0,98*

* – p < 0,05 по сравнению с АБК.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей

	Исходно	2 мес.	4 мес.	8 мес.	12 мес.
иСа, ммоль/л	1,36 ± 0,14	1,27 ± 0,14*	1,21 ± 0,08*	1,21 ± 1,01*	1,19 ± 0,07*
Р, ммоль/л	1,7 ± 0,7	1,54 ± 0,63	1,59 ± 0,52	1,49 ± 0,38*	1,59 ± 0,44
Ca × P, ммоль ² /л ²	4,68 ± 1,78	3,89 ± 1,8	4,08 ± 1,43	3,74 ± 1,09*	4,01 ± 0,95
иПТГ, пг/мл	41 ± 27	104 ± 74*	109 ± 75*	138 ± 85*	152 ± 120*
T-score КЩФ	-1,61 ± 0,86	-0,85 ± 1,25*	-0,46 ± 1,12*	0,3 ± 1,3*	
T-score β-Crosslaps	2,35 ± 2,06		8,7 ± 9,1*	10,1 ± 5,21*	
T-score Остеокальцин	9,4 ± 2			17,2 ± 3,5*	

* – p < 0,05 по сравнению с исходным значением.

гиперкальциемии, таких, как тошнота, снижение аппетита, нормализовалось артериальное давление и т. д. Динамика биохимических показателей представлена в табл. 2.

По мере достижения уровня иПТГ свыше 300 пг/мл, целевого уровня Ca и маркеров костного метаболизма больные переводились на диализат со стандартной концентрацией Ca (1,5 ммоль/л). Процентное отношение больных с различным уровнем Ca и степенью гипопаратиреоза в ходе исследования представлено на рис. 1 и 2.

Через год от начала исследования гиперкальциемия сохранялась только у 6% больных. У подавляю-

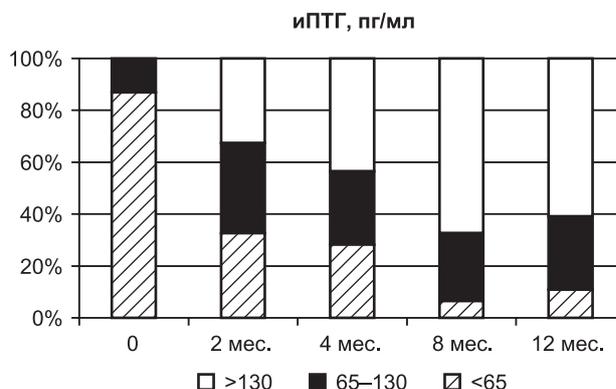


Рис. 1. Процентное распределение больных в зависимости от уровня иПТГ

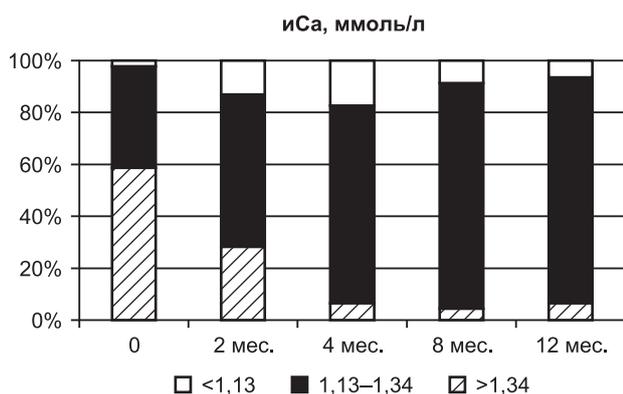


Рис. 2. Частота гиперкальциемии

щего большинства пациентов (86%) уровень кальция нормализовался. Средний уровень иПТТ вырос в 3 раза, при этом оптимальный диапазон достигнут в 61% случаев. Нам не удалось установить существенно значимых различий в клиническом ответе при использовании НКД среди пациентов разных возрастных групп, а также среди больных, страдающих диабетической нефропатией и без нее, хотя для больных сахарным диабетом был характерен более ранний ответ на применение НКД и большая степень его выраженности.

Обсуждение

В своем исследовании, проанализировав результаты многочисленных публикаций, мы исходили из того, что в отсутствие биопсии кости не имеется идеального маркера ремоделирования кости у пациентов с уремией.

Одного лишь измерения иПТТ оказывается недостаточно для полноценной диагностики почечных остеопатий. АБК может развиваться вследствие чрезмерной супрессии ПЩЖ в ходе длительной терапии кальцитриолом, приводящей к снижению иПТТ (ПТТ-зависимое изменение скелетного ремоделирования). Кроме того, кальцитриол может оказывать непосредственное ингибирующее влияние на пролиферацию и дифференцировку остеобластов. У некоторых пациентов, получающих большие дозы кальцитриола для лечения ВГПТ, развивается гистоморфометрическая картина АБК, несмотря на сохраняющийся постоянно высокий уровень иПТТ (ПТТ-независимый механизм). Некоторые цитокины и факторы роста (interleukin-1, interleukin-6 и TNF) оказывают ПТТ-подобное действие на костные клетки [6, 16]. Нарушение цитокиновой регуляции остеогенеза также может быть причиной развития АБК.

Совокупность доступных на сегодняшний день неинвазивных методов диагностики, сопоставленных с данными гистоморфометрии, позволяет с большой долей вероятности диагностировать отдельные варианты почечных остеопатий, в частности АБК. По мнению P. Urena, сывороточную концентрацию иПТТ нужно расценивать как маркер активности околоточной железы, а не как индикатор костного обмена. Как упомянуто выше, увеличенный сывороточный уровень иПТТ не всегда свидетельствует о наличии заболевания с высоким обменом кости и наоборот. Поэтому, отбирая исследуемую группу, мы использо-

вали дополнительные биохимические маркеры кости.

Костная фракция щелочной фосфатазы (КЩФ) является одним из наиболее чувствительных маркеров деятельности остеобластов. По данным P. Urena et al., одномоментное определение КЩФ с иПТТ улучшает чувствительность и специфичность метода для идентификации типа остеопатии. Концентрация КЩФ < 27 ед./л характерна для АБК [4, 21]. Снижение КЩФ < 2 SD мы наблюдали у 68% пациентов.

Остеокальцин (ОС) – основной неколлагеновый белок костного матрикса, состоящий из 49 аминокислотных остатков, который синтезируется почти исключительно остеобластами и затем участвует в процессах минерализации. Определение ОС у диализных больных необходимо проводить по интактной молекуле, так как общий уровень ОС при ХПН завышен. Концентрация ОС < 30 нг/мл дает специфичность 84% и чувствительность 94,4% для диагностики АБК [12]. Мы исследовали концентрацию общей молекулы ОС. При этом ее сывороточная концентрация у исследуемых пациентов была достоверно ниже, чем в контрольной группе и у больных ВГПТ.

С-терминальный телопептид коллагена 1-го типа (β -Crosslaps) – продукт деградации коллагена 1-го типа, выделяется преимущественно почками, поэтому его концентрация при уремии также завышена. Однако степень ее повышения хорошо коррелирует с величиной иПТТ ($r = 0,69$; $p < 0,01$). При оптимальном уровне иПТТ (130–300 пг/мл) T-score β -Crosslaps составило в среднем около 8,5 SD. Этот уровень мы и рассматривали как целевой при контроле за проводимой терапией.

Показатели **фосфорно-кальциевого обмена** также могут помочь при определении типа остеопатии. Согласно рекомендации K/DOQI [13] по состоянию минерального метаболизма, у диализных пациентов необходимо поддерживать:

- уровень фосфора сыворотки в диапазоне 1,13–1,78 ммоль/л;
- уровень кальция сыворотки 2,10–2,38 ммоль/л (с коррекцией на содержание белка сыворотки);
- произведение $\text{Ca} \times \text{P} < 55 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$, или $< 4,4 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$.

У пациентов исследуемой группы гиперкальциемия наблюдалась в 60% случаев. Известно, что кальций сыворотки в среднем выше у пациентов с АБК, чем при других гистологических подтипах почечной остеодистрофии. Концентрация иПТТ < 200 пг/мл в сочетании с сывороточным уровнем кальция > 10 мг/мл имеет положительное прогностическое значение (60%) для динамической почечной остеодистрофии, а при иПТТ < 150 пг/мл с уровнем кальция > 10 мг/мл вероятность для АБК превышает 82% [20]. Генез гиперкальциемии при АБК до конца не ясен. По мнению Kurz et al., при АБК по сравнению с другими формами почечных остеопатий буферная способность кости в отношении кальция уменьшена [8]. Таким образом, в исследование были включены пациенты по трем и более параметрам, удовлетворяющие диагностическим критериям для АБК. Коррекция гиперкальциемии, достигнутая у наших пациентов в ходе применения НКД, соответствует результатам, полученным другими авторами [7]. Также мы наблюдали рост сывороточной концентрации иПТТ и ответ кости в виде усиления костного ремоделирования, оцененного по биохимическим маркерам.

Однако в недавно оконченном многоцентровом рандомизированном исследовании по использованию НКД у больных АБК на перитонеальном диализе [18] не было получено гистологических изменений в кости через год терапии, а только лишь наблюдалась стимуляция функции ПЩЖ. Тем не менее нам представляется, что активация функции остеокластов и остеобластов ПТТ-зависимым механизмом рано или поздно должна приводить к нормализации гистологических параметров кости. Подтверждением этому может служить увеличение сывороточной концентрации биохимических маркеров состояния кости. Снижение концентрации кальция в диализате ниже 2,5 мэкв/л может существенно уменьшать концентрацию кальция в крови, стимулируя секрецию ПТТ в течение каждой сессии гемодиализа, приводя таким образом к гиперплазии ПЩЖ. Поэтому использование более низких концентраций Са в диализате в течение длительного времени нежелательно. Так, у 15 пациентов уровень иПТТ в различные сроки исследования превысил необходимый диапазон, что потребовало прекращения терапии НКД.

Выводы

- Снижение концентрации кальция в диализирующем растворе у пациентов с признаками адинамического поражения кости способно восстанавливать адекватную секрецию ПТТ, исправляя нарушения минерального и костного метаболизма.
- Применение диализата с концентрацией кальция 1,25 ммоль/л показано всем пациентам на программном гемодиализе с уровнем иПТТ <130 пг/мл (при 2 и более измерениях в течение 3–5 месяцев), не получающим активных метаболиты витамина D, имеющим гиперкальциемию с признаками сниженного костного обмена (по данным биохимических маркеров ремоделирования кости).

Литература

1. Борисов А.В., Мордик А.И., Борисова Е.В., Ермакова И.П., Ильина А.Н., Рожинская Л.Я., Шестакова М.В. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом. Медицинский научно-практический журнал «Остеопороз и остеопатии» 2004; 1: 6–10.
2. Ермоленко В.М. Фосфорно-кальциевый обмен и почки. В кн.: Нефрология: Руководство для врачей. Под ред. И.Е. Тареевой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000: 62–75.
3. Рожинская Л.Я. Вторичный гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2000; 2: 4: 241–247.
4. Couttenye M.M., D'Haese P.C., Van Hoof V.O., Lemoniatou E., Goodman W., Verpooten G.A., De Broe M.E. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 1996; 11; Issue 6: 1065–1072.
5. D'Yaz Corte C., Naves M.L., Gomez C., Vazquez A., Barreto S., Cannata J.B. Prevention, results from a multicentre enquire. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (Suppl. 3): 51–56.
6. Goodman W.G., Ramirez J.A., Belin T.R., Chon Y., Gales B., Segre G.V., Salusky I.B. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. Kidney Int

- 1994; Oct; 46 (4): 1160–1166.
7. Hercz G., Pei Y., Greenwood C., Manuel A., Saipho C., Goodman W.G., Segre G.V., Fenton S., Sherrard D.J. Aplastic osteodystrophy without aluminum: The role of «suppressed» parathyroid function. Kidney Int 1993; Oct; 44 (4): 860–866.
8. Kurz P., Monier-Faugere M.C., Bognar B., Werner E., Roth P., Vlachojannis J., Malluche H.H. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. Kidney Int 1994; Sep; 46 (3): 855–861.
9. Mawad H.W., Sawaya B.P., Sarin R., Malluche H.H. Calcific uremic arteriopathy in association with low turnover uremic bone disease. Clin Nephro 1999; Sep; 52 (3): 160–166.
10. Misof B.M., Roschger P., Cosman F., Kurland E.S., Tesch W., Messmer P., Dempster D.W., Nieves J., Shane E., Fratzi P., Klaushofer K., Bilezikian J., Lindsay R. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. J Clin Endocrinol Metab 2003; Mar; 88 (3): 1150–1156.
11. Moriniere P., Coben-Solal M.E., Belbrick S., Boudailliez B., Marie A., Weseel P.F., Renaud H., Fievet P., Lalau J.D., Sebert J.L., Fournier A. Disappearance of aluminemic bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting Al(OH)₃ intake: Emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminum. Nephron 1989; 53 (2): 93–101.
12. Morishita T., Nomura M., Hanaoka M., Saruta T., Matsuo T., Tsukamoto Y. A new assay method that detects only intact osteocalcin. Two-step non-invasive diagnosis to predict adynamic bone disease in haemodialysed patients. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 659–667.
13. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42 (Suppl. 3).
14. Pei Y., Hercz G., Greenwood C., Segre G.V., Manuel A., Saipho C., Fenton S., Sherrard D.J. Risk factors for renal osteodystrophy: A multivariate analysis. J Bone Miner Res 1995; Jan; 10 (1): 149–156.
15. Salusky I.B., Coburn J.W., Brill J., Foley J., Slatopolsky E., Fine R.N., Goodman W.G. Bone disease in pediatric patients undergoing dialysis with CAPD or CCPD. Kidney Int 1988; May; 33 (5): 975–982.
16. Salusky I.B., Kuizon B.D., Belin T., Ramirez J.A., Gales B., Segre G.V., Goodman W.G. Intermittent calcitriol therapy in secondary hyperparathyroidism: A comparison between oral and intraperitoneal administration. Kidney Int 1998; Sep; 54 (3): 907–914.
17. Salusky I.B., Ramirez J.A., Oppenheim W.L., Gales B., Segre G.V., Goodman W.G. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. Kidney Int 1994; Jan; 45 (1): 253–258.
18. Sanchez I.C., Lopez-Barea F., Sanchez-Cabezudo J., Bajol A., Mate A., Martinez E., Selgas R. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1587–1593.
19. Sherrard D.J., Hercz G., Pei Y., Maloney N., Greenwood C., Manuel A., Saipho C., Fenton S.S., Segre G.V. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure – an evolving disorder. Kidney Int 1993; Feb; 43 (2): 436–442.
20. Sherrard D.J., Ott S.M., Maloney N.A., Andress D.L., Coburn J.W. Uremic osteodystrophy: Classification, cause and treatment. In: Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism, ed. by B. Frame, J. Potts. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983: 254–259.
21. Urena P., Bernard-Poenaru O., Ostertag A., Baudoin C., Coben-Solal M., Cantor T., de Vernejoul M.C. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003; Nov; 18 (11): 2325–2331.
22. Urena P., De Vernejoul M.C. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. Kidney Int 1999; Jun; 55 (6): 2141–2156.