

Osteoporóza u pacientů s pokročilou renální insuficiencí – jak ji diagnostikovat a léčit?

L. BRUNEROVÁ

Osteocentrum Affidea, Praha a II. interní klinika, FNKV a 3. LF UK, Praha

SOUHRN

Brunerová L.: **Osteoporóza u pacientů s pokročilou renální insuficiencí – jak ji diagnostikovat a léčit?**

Kostnímu postižení u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin je věnována stále větší pozornost. Nízká denzita kostního minerálu (BMD) byla identifikována jako rizikový faktor zlomenin, jež se v této populaci vyskytují výrazně dříve a častěji ve srovnání s osobami s normální renální funkcí. V článku jsou diskutovány současné možnosti diagnostiky a léčby osteoporózy u pacientů s těžšími stadii chronického onemocnění ledvin.

Klíčová slova: osteoporóza, densitometrie, chronické onemocnění ledvin, minerálová a kostní porucha spojená s chronickým onemocněním ledvin, dialýza

SUMMARY

Brunerová L.: **Osteoporosis in patients with advanced kidney disease – what is the diagnosis and treatment?**

Increasing attention is being paid to bone disease in patients with advanced chronic kidney disease. Low bone mineral density was identified as an independent risk factor for fragility fractures which occur earlier and more frequently in this population than in people with normal renal function. Current trends in the diagnosis and treatment of osteoporosis in patients with severe chronic kidney disease are discussed.

Keywords: osteoporosis, densitometry, chronic kidney disease, chronic kidney disease – mineral and bone disorder, dialysis

Osteologický bulletin 2016; 21(4):119–123

Adresa: MUDr. Ludmila Brunerová, Ph. D., Osteocentrum Affidea, Šustova 1930, 149 00 Praha 4-Chodov,
e-mail: Brunerova@seznam.cz

Došlo do redakce: 1. 7. 2016

Přijato k tisku: 18. 1. 2017

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) a osteoporóza patří mezi onemocnění, jejichž prevalence roste s věkem. Důvody snížené glomerulární filtrace (GFR) ve vyšším věku souvisí pravděpodobně s hemodynamickými změnami při přítomné ateroskleróze, s podílem vyššího výskytu renálních i extrarenálních komorbidit přispívajících k dalšímu poklesu renální funkce (např. diabetes, hypertenze, ischemická nefropatie apod.) [1]. National Kidney Foundation (NKF) klasifikuje snížení renální funkce na základě hodnoty odhadnuté glomerulární filtrace (eGFR) do pěti stupňů [2], označovaných jako CKD (chronické onemocnění ledvin) G1-5 (*tabulka 1*). Pro splnění kritérií zařazení pacienta do CKD G1-2 je třeba kromě snížené renální funkce ještě přítomnost jiných známek renální patologie

(např. patologický močový nález, strukturální abnormalita ledvin či prokázaná genetická predispozice, apod.). Stadia CKD G3-5 jsou definována již jen na základě snížení eGFR. Určitým způsobem přelomové je stadium G3, které se dále dělí na dvě stadia CKD G3a a G3b. Stadium CKD G3 (zvláště stadium G3b) je charakterizováno metabolickými změnami – nárůstem fibroblastového růstového faktoru (FGF)-23 a parathormonu (PTH), vyplývajících primárně z nedostatečné exkrece fosfátu, které tvoří patofyziologický základ, tzv. minerálové a kostní choroby spojené s chronickým onemocněním ledvin (CKD-MBD) [3]. Velmi negativní vliv na rozvoj a progresi CKD-MBD má u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí přítomná metabolická acidóza (přímým negativním vlivem na kost a nepřímým negativním vlivem na hladinu PTH a vitamínu D) [4].

CKD-MBD zahrnuje 3 oblasti, ve kterých se u pacientů s CKD objevují abnormality: kalciofosfátový metabolismus, vlastní kostní postižení (renální osteopatie) a kalcifikace cév či měkkých tkání. Renální osteopatie je heterogenní skupina poruch, jejíž prevalence s tíží CKD roste a dosahuje prakticky 100 % u CKD G5 [5]. Nejčastěji se jedná o projev vysokoobratové sekundární hyperparatyreózy (SHPT), další typy kostního postižení zahrnují nízkooobratovou adynamickou kost, osteomalácií či smíšený typ renální osteopatie. Zvláštní kapitolou u dialyzovaných pacientů (CKD G5d) představuje dialyzační amyloidóza, která se však, díky kvalitnějšímu odstraňování patogenního β -2 mikroglobulinu, dostává zcela na okraj zájmu [6]. Histomorfometricky je CKD-MBD definována třemi parametry – kostním obratem (nízký, normální, vysoký), mineralizací (normální, abnormální) a objemem kostní hmoty (nízký, normální, vysoký) [7].

Osteopatie u jednotlivých stadií CKD

Vzhledem k absenci výše popsaných metabolických změn u časných stadií CKD (jistě G1 a G2 a stadium G3 ještě bez biochemických abnormalit) odpovídá výskyt, diagnostika, diferenciální diagnostika a léčba osteoporózy a jiných kostních chorob v těchto skupinách pacientů z obecné populace [6,8,9]. Problém nomenklatury, diagnostický i terapeutický nastává u pacientů s pokročilejší renální insuficiencí, včetně pacientů s konečným selháním ledvin – ESRD (CKD G3 s biochemickými abnormalitami až CKD G5). Jak již bylo uvedeno, představuje nejčastější pozorované kostní postižení sekundární hyperparatyreóza. Je však velmi pravděpodobné, že se u této skupiny pacientů vyskytují i jiné osteopatie než ty popsané v rámci CKD-MBD. Například vzhledem k průměrnému věku kolem 65 let při vstupu do dialyzační léčby [10] lze při typickém věkovém rozložení výskytu osteoporózy ve vyšších věkových skupinách tuto chorobu předpokládat i u dialyzovaných pacientů.

Diagnostika a diferenciální diagnostika osteopatií v pokročilých stadiích CKD

Zlatým standardem diagnostiky typu kostního postižení u pokročilého CKD je kostní histomorfometrie po dvojím

značení tetracyklinem [7], neboť je schopná rozlišit mezi adynamickou kostní chorobou, osteomalácií, smíšenou renální osteodystrofií, hyperparatyreózní osteopatií, ale také osteoporózou [11]. Širokému využití kostních biopsií v rutinní klinické praxi však brání náročnost provedení výkonu, zpracování vzorku a velmi omezený počet patologů specializujících se na kostní problematiku [7].

Z těchto důvodů začali klinici v diferenciální diagnostice kostního postižení zkoušet dostupné metody, běžně používané u osteologických pacientů bez renálního postižení jako denzitometrie (DXA) a kostní markery.

Výpovědní hodnota těchto metod je však limitována určitými problémy. Proti rutinnímu používání DXA v diagnostice kostního postižení u pokročilých stadií CKD se navíc jednoznačně ve svém doporučení z roku 2009 vyslovila KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [6]. Její zamítavé stanovisko vycházelo ze dvou pozorování – jednak, že všechny těžké formy renální osteopatie definované histomorfometricky jsou, obdobně jako osteoporóza, spojeny s nízkou minerálovou kostní hustotou (BMD) zjištěnou denzitometricky a také s vyšším rizikem fraktur [12] a za druhé, tehdy dostupné klinické studie neprokázaly prediktivní hodnotu nízké BMD v hodnocení rizika fraktur. Výsledky následně publikovaných studií však BMD jako nezávislý rizikový faktor nízkotraumatických zlomenin u starších osob s pokročilou CKD G3-5 potvrdily [13,14] a na základě těchto dat navrhla pracovní skupina revizi původních doporučení KDIGO mimo jiné v oblasti rutinního DXA vyšetřování v této populaci [15].

Dosud sice nepanuje konsenzus, zda mohou být DXA (případně kvantitativní výpočetní tomografie – QCT) použity pro screening osteoporózy u pacientů s pokročilým CKD, přesto několik pracovních skupin (včetně naší) publikovalo práce využívající těchto metod. Tyto studie ukázaly výskyt osteoporózy, definované na základě denzitometrických kritérií Světovou zdravotnickou organizací, přibližně u 1/3 dialyzovaných pacientů [16–19].

Studie Blomquista a kol. [20] se zabývala korelací mezi BMD zjištěnou denzitometricky či pomocí QCT a histologicky prokázanou osteoporózou. BMD v oblasti proximálního femuru byly téměř identické bez ohledu na zvolenou zobrazovací metodu. DXA vykazovala přijatelnou diagnos-

Tabulka 1
Stadia CKD podle NKF

Stadium CKD	eGFR (ml/min)	Popis stadia
CKD G1	≥ 90	normální renální funkce, ale známky nefropatie (patologický močový nález, strukturální abnormality, genetická predispozice)
CKD G2	60–89	mírně snížená renální funkce se známkami nefropatie (viz výše)
CKD G3a G3b	45–59 30–44	středně snížená funkce ledvin
CKD G4	15–29	významně snížená funkce ledvin
CKD G5	< 15/dialýza	velmi významně snížená funkce ledvin či konečné selhání ledvin (ESRD)

CKD – chronické onemocnění ledvin; eGFR – odhadnutá glomerulární filtrace (hodnoty normalizovány na průměrný tělesný povrch 1,73 m²; NKF – National Kidney Foundation, ESRD – End-stage renal disease

tickou senzitivitu a specificitu (oboje kolem 80 %) pro histomorfometricky stanovený nízký objem a autoři tak uvažují, že může být použita pro diagnózu osteopenie/osteoporózy u dialyzovaných pacientů s CKD G5.

Také použití markerů kostního obratu není u pacientů s pokročilým CKD prosto problémů, vycházejících z kinetiky osteomarkerů. Většina kostních markerů je vylučována ledvinami, proto se jejich hladina při snížené renální funkci zvyšuje. Výjimku tvoří osteoformační markery – kostní frakce alkalické fosfatázy (bsALP) a osteoresorpční marker tartarát rezistentní kyselá fosfatáza (TRACP) [11]. V klinické praxi u nejběžněji používaných markerů propeptidu kolagenu 1. typu (P1NP) a zvláště u cross laps byla popsána retence u pacientů s ESRD (s rozdílnou kinetikou u různých dialyzačních metod – hemodialýzy versus hemodiafiltrace [11,21]). Současně však Palička a kol. prokázal, že oba markery reflektují u dialyzovaných pacientů kostní obrat, a i přes svou kumulaci u ESRD mají tedy určitou výpovědní hodnotu [21].

Recentně byla publikována rozsáhlá retrospektivní studie na dialyzovaných pacientech s provedenou kostní biopsií, která hodnotila schopnost vybraných markerů (intaktní parathormon /PTH/, bsALP a P1NP) predikovat míru kostního obratu (hodnocenou histomorfometrickým parametrem míry kostní formace k povrchu kosti – BFR/BS). Markery iPTH a bsALP odlišily nízký BFR/BS od obratu ne-nízkého (s cut-off pro iPTH < 103 pg/ml), ale také vysoký BFR/BS od ne-vysokého (cut-off pro iPTH > 323 pg/ml) [22].

Obdobně malá biopická práce z olomouckého pracoviště prokázala významné korelace mezi vybranými markery kostního metabolismu (1,25-OH vitamín D, P1NP, osteoprotegerin, kalcitonin) a histomorfometrickými parametry a autoři naznačují, že hodnocení různých typů CKD-MBD je možné i neinvazivně pomocí sérových osteomarkerů [23]. Bude však třeba dalších studií, které na dostatečně velkých souborech specifických patientských skupin s pokročilým CKD stanoví s dostatečnou senzitivitou a specificitou diskriminační hodnoty různých osteomarkerů u různých typů CKD-MBD.

Hodnocení kostní mikroarchitektoniky

V poslední době je větší pozornost věnována dalšímu parametru s nezávislou prediktivní hodnotou pro odhad rizika fraktur – kostní mikroarchitektonice. U pacientů s pokročilým CKD se tomuto tématu věnovalo pouze několik prací, naprostá většina z nich použila QCT a všechny studie shodně ukázaly, že kvalita kosti je u této specifické populace významně snížena [16,24,25,26]. Recentně byl do klinické praxe zaveden parametr trabekulárního kostního skóre (TBS), což je texturální parametr, získaný pomocí speciálního softwaru při denzitometrickém vyšetření. TBS koreluje se standardními technikami hodnocení kostní mikroarchitektoniky [27] a jeho hodnota ovlivňuje riziko velkých osteoporotických fraktur (TBS $\geq 1,31$ je spojeno s nejnižším rizikem, zatímco významně poškozená mikroarchitektonika s TBS $\leq 1,23$ riziko fraktury zásadně zvyšuje [28]). TBS bylo hodnoceno u různých typů sekundární osteoporózy, včetně pacientů s pokročilým CKD [29] a pacientů dialyzovaných [19] s jednoznačným závěrem, že pokročilé

CKD má velmi negativní vliv na kvalitu kosti. TBS podle naší práce [19] koreluje sice s denzitometrickými parametry, ale do jisté míry je na těchto parametrech nezávislé (významně snížené TBS bylo zjištěno téměř u poloviny pacientů, zatímco osteoporóza „pouze“ u třetiny). Prediktivní hodnotu TBS v hodnocení rizika fraktur u pacientů s pokročilým CKD však bude ještě třeba zhodnotit dalšími studiemi.

Peritoneální dialýza

Minimum studií se zaměřilo na populace peritoneálně dialyzovaných pacientů. Zatímco kostní mikroarchitektonika byla více postižena u hemodialyzovaných pacientů [30], rozdíl v BMD mezi oběma dialyzačními metodami zjištěn nebyl [31].

Klinický význam nízké BMD u pacientů s nízkou renální funkcí

Nízká BMD je považována za významný nezávislý rizikový faktor nízkotraumatických fraktur v obecné populaci, nověji byla prokázána její prediktivní hodnota i v hodnocení rizika fraktur u osob s pokročilým CKD a doporučení KDIGO ohledně rutinního denzitometrického vyšetřování u této populace budou v blízké době revidována. Fraktury se u pacientů s CKD-MBD vyskytují významně častěji (fraktury krčku dokonce 10× častěji) ve srovnání s obecnou populací, a tomu odpovídá i vyšší morbidita a ekonomické náklady [13,14,33,34]. K frakturám u těchto pacientů navíc dochází o 10–15 let dříve než u pacientů s normální renální funkcí a jsou spojeny s 64% mortalitou [35].

Možnosti osteologické léčby u pacientů s pokročilým CKD a nízkou BMD/frakturami

Léčbu pacientů s CKD-MBD vedou v současné době převážně nefrologové, kteří se v rámci této jednotky zaměřují spíše na biochemické abnormality kalciofosfátového metabolismu než na vlastní kostní postižení. Zatímco specifická osteologická léčba je celkem rutinně a bez omezení podávána osteoporotickým pacientům s lehčími stadii CKD, u pacientů s těžšími stupni CKD a nízkou BMD (osteoporózou), případně u pacientů dialyzovaných, se v naprosté většině případů jedná o léčbu off-label, na kterou bylo publikováno zatím jen malé množství studií na omezených počtech pacientů a na kterou navíc neexistují doporučení.

Kalcium a vitamín D

Substituce vitamínem D (cholecalciferolem) se u pacientů s CKD při průkazu jeho nedostatku doporučuje za pečlivé monitorace sérových hladin kalcia a fosforu [6], neboť nižší hladina 25-OH vitamínu D byla podle několika retrospektivních studií spojena s nižší kostní novotvorbou a vyšším rizikem fraktur [36,37], ačkoli efekt substituce vitamínem D v několika málo prospektivních studiích na sledované výstupy (fraktury) významný nebyl [38]. Bezpečná je i duální substituce (aktivní analoga vitamínu D + cholecalciferol) [39]. Kontroverzní je současný pohled na doporučení příjmu vápníku (dietní versus farmako-

logický), zvlášť u pacientů v pokročilejších stádiích CKD (riziko kalcifikací, kardiovaskulární morbidita při vyšší sérové hladině) [6]. Aktivní analoga vitamínu D (kalcitriol a alfa-kalcidol) příznivě ovlivňují kostní histomorfometrii sekundárně-hyperparatyreózních změn a zvyšují BMD [6].

Selektivní modulatory estrogenových receptorů

Převážně japonské autorské kolektivy úspěšně použily selektivní modulator estrogenových receptorů /SERM/ raloxifen [40–42]. Po roce užívání došlo při léčbě postmenopauzálních dialyzovaných žen k signifikantnímu nárůstu BMD a snížení markerů kostního obratu. Analýza výsledků studie MORE ukázala nejen zvýšení BMD, ale také pokles rizika vertebrálních fraktur po 3 letech léčby raloxifemem u postmenopauzálních žen bez ohledu na stupeň renální funkce. Riziko nevertebrálních fraktur ovlivněno nebylo [43]. Autoři přehledového článku o užití estrogenů/SERM uzavírají, že na základě dosud publikovaných výsledků je léčba SERM (raději než hormonální substituční léčba) účinná a bezpečná, připomínají však, že zvlášť pro skupinu CKD G5 – dialyzovaných pacientek bude třeba dalších dat [44].

Bisfosfonáty

Použití bisfosfonátů u pokročilých stádiích CKD (od CKD G3 výše) je podle SPC kontraindikováno. Nicméně některé výzkumné skupiny zkoumaly farmakokinetiku a farmakodynamiku bisfosfonátů (převážně ibandronátu) u dialyzovaných pacientů [45–47]. R. Bergner, jenž se problematikou bisfosfonátů u pokročilých CKD zabýval pravděpodobně nejvíce, v přehledovém článku [48] shrnuje, že byť je většina bisfosfonátů u těžší renální insuficience kontraindikována, jejich pozitivní vliv na vystupňovaný kostní obrat v rámci nejčastěji se vyskytující CKD-MBD sekundární hyperparatyreózy, prokázáný na zvířecích modelech, lze s úspěchem využít i u lidí. K dialyzovatelným bisfosfonátům (tedy použitelným u dialyzovaných osob) patří kloronát, pamidronát a ibandronát. Zatímco první dva jsou používány spíše v léčbě kalcifylaxe, vedl ibandronát u dialyzovaných pacientů s nízkou BMD a vysokým kostním obratem k signifikantnímu nárůstu BMD a poklesu markerů kostního obratu [45].

Denosumab

Denosumab vzhledem ke své unikátní eliminaci zcela nezávislé na renální funkci byl samozřejmě též zkoušen u pacientů s pokročilým CKD, ovšem s poněkud konfliktními výsledky [49–52]. Možným mechanismem, zodpovědným za paradoxní zhoršení BMD pozorované u některých pacientů, je hypokalcémie indukovaná denosumabem, která je následovaná protrahovaným výrazným vzestupem PTH se známými negativními důsledky na kost. Dosud však v žádné studii nebyly identifikovány prediktory této reakce.

Teriparatid

Teriparatid díky svému osteoanabolickému účinku byl zkoušen u jednotek hemodialyzovaných pacientů s adyna-

mickou kostní chorobou [53,54], u kterých vedl k vzestupu markerů kostního obratu i histomorfometrických parametrů kostního obratu. Nicméně jeho účinnost a bezpečnost u dialyzovaných pacientů s adynamickou kostní chorobou však bude třeba ověřit v rozsáhlejších randomizovaných studiích. Teriparatid nebyl dosud zkoušen u pacientů s vysokým kostním obratem.

Závěr

Problematické kostního postižení u pokročilých stádiích chronického onemocnění ledvin je v současné době věnována stále větší pozornost, neboť se ukazuje, že nízká BMD predikuje riziko fraktur, a ty jsou spojeny s významnou morbiditou, mortalitou a ekonomickými náklady. Současně platná nefrologická doporučení ohledně diagnostiky a léčby kostního postižení u pokročilých CKD budou ve světle nových studií pravděpodobně brzy revidována a v diagnostice jednotlivých typů renální osteopatie včetně osteoporózy bude zřejmě možné využívat neinvazivních metod, rutinně používaných u non-CKD pacientů (osteomarkery, denzitometrie). Léčebné možnosti nízké BMD jsou t.č. legálně velmi omezené, výsledky studií s off-label léčbou raloxifemem, denosumabem a některými bisfosfonáty u pacientů s pokročilým CKD a vysokým kostním obratem, a naopak výsledky studií s teriparatidem u adynamické kostní choroby jsou však slibné. K ověření účinnosti a bezpečnosti těchto léčebných strategií u specifické populace pacientů s těžší renální insuficíencí však bude třeba dalších studií.

Literatura

- Coresh J, Astor B, Greene T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult U.S. population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2013;41:1–12.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002;2:S1–S266.
- Hruska KA, Seifert M, Sugatani T. Pathophysiology of the chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24(4):303–309.
- Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis* 2016;67(2):307–317.
- Malluche HH, Ritz E, Lange HP, Kutschera L, Hodgson M, Seifert U, Schoeppe W. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1976;9:355–362.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1–S130.
- Dusilová Sulková S et al. Renální osteopatie. *Maxdorf* 2007; str. 21–23.
- Jamal SA, West SL, Miller PD. Bone and kidney disease: diagnostic and therapeutic implications. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:217–223.
- Miller PD. Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *Bonekey Rep* 2014;3:542.
- Hughes SA, Mendelssohn JG, Tobe SW, McFarlane FA, Mendelssohn DC. Factors associated with suboptimal initiation of dialysis despite early nephrologist referral. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:392–397.
- Dempster DW, Compston JE, Dreznar MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: an update of the report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee. *J Bone Miner Res* 2013;28:2–17.
- Miller PD. Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Disease: Diagnosis, Evaluation and Management In: Basow DS (ed). *Up-to-Date*. Waltham, MA, USA, 2013.
- Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, Harris TB, Newman AB, Cauley JA, Fried LF. Health, Aging, and Body Composition Study. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(7):1130–1136.
- Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, Kuwahara M, Sasaki S, Tsukamoto Y. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical

- markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients – a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(1):345–351.
15. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Ix JH, Jamal SA, Lafage-Proust MH, Shroff R, Thadhani RI, Tonelli MA, Kasiske BL, Wheeler DC, Leonard MB. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int* 2015;87(3):502–528.
 16. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere MC. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(7):1254–1262.
 17. Valkovský I, Tvrdek J, Martinek A, Olšanská R, Dědochová J, Petejová N, Svagera Z, Pernicová M, Cermáková Z. Bone mineral density in patients with chronic renal failure at the start of haemodialysis therapy. *Vnitřní lékařství* 2012;58(11): 817–824.
 18. Khan MI, Syed GM, Khan AI, Sirwal IA, Anwar SK, Al-Oufi AR, Balbaid KA. Mean bone mineral density and frequency of occurrence of osteopenia and osteoporosis in patients on hemodialysis: a single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(1):38–43.
 19. Brunerová L, Ronová P, Verešová J, Beranová P, Potočková J, Kasalický P, Rychlík I. Osteoporosis and Impaired Trabecular Bone Score in Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2016;41(3):345–354.
 20. Blomquist GA, Davenport DL, Mawad HW, Monier-Faugere MC, Malluche HH. Diagnosis of low bone mass in CKD-5D patients. *Clin Nephrol* 2016;85(2):77–83.
 21. Palička V, Dusilová-Sulková S, Holečková M, Šafránek R, Pavlíková L. Bone turnover markers and different dialysis procedures. *J Bone Miner Res* 2014; 28/S-1:S478.
 22. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, D'Haese PC, Drüeke TB, Du H, Manley T, Rojas E, Moe SM. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67(4):559–566.
 23. Žamboch K, Krejčí K, Škarda J, Tichý M, Überall I, Skýpalová P, Langová K, Stejskal D, Švesták M, Zahálková J, Ščudla V, Zadražil J. Histomorphometric diagnostics of renal osteopathy in chronic dialysis patients at high risk of cardiovascular disease. *Int Urol Nephrol* 2015;47(7):1195–1201.
 24. Čejka D, Patsch JM, Weber M, Diarra D, Riegersperger M, Kikic Z, Krestan C, Schueller-Weidekamm C, Kainberger F, Haas M. Bone microarchitecture in hemodialysis patients assessed by HR-pQCT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(9): 2264–2271.
 25. Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Nobaru M, Silveira F, Puddu M, Barone R, Bogado CE, Zanchetta JR. Evaluation of bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2012;23(10):2543–2550.
 26. Carvalho AB, Carneiro R, Leme GM, Rochitte CE, Santos RD, Miname MH, Moyses RM, Jorgetti V, Canziani ME. Vertebral bone density by quantitative computed tomography mirrors bone structure histomorphometric parameters in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013;31(5):551–555.
 27. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, McCloskey EV, Kanis JA, Bilezikian JP. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014;29(3):518–530.
 28. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJ, Fujita Y, Glüer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis JA. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2015; doi: 10.1002/jbmr.2734.
 29. Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine* 2014; 47(2):435–448.
 30. Pelletier S, Vilayphiou N, Boutroy S, Bacchetta J, Sornay-Rendu E, Szulc P, Arkouche W, Guebre-Egziabher F, Fouque D, Chapurlat R. Bone microarchitecture is more severely affected in patients on hemodialysis than in those receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2012;82(5):581–588.
 31. Nybo M, Jespersen B, Aarup M, Ejerdsted C, Hermann AP, Brixen K. Determinants of bone mineral density in patients on haemodialysis or peritoneal dialysis – a cross-sectional, longitudinal study. *Biochem Med (Zagreb)* 2013;23(3): 342–350.
 32. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396–399.
 33. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int* 2014;25:159–165.
 34. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Narita I. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013;31:315–321.
 35. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115–1121.
 36. Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2005;68:1840–1848.
 37. Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Marton A, Molnar MZ et al. Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2011;43:475–482.
 38. Kandula P, Dobro M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50–62.
 39. Dusilová-Sulková S, Šafránek R, Vávrová J, Horáček J, Pavlíková L, Palička V. Low-dose cholecalciferol supplementation and dual vitamin D therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2015;47(1):169–176.
 40. Nagatoya K, Nishimoto K, Shibahara N, Takahashi T, Kanehara H, Ueno N, Yasuda H, Okada S, Ueda H, Hirai K, Inoue T. Hokusei Renal Osteodystrophy Study Group. Effects of raloxifene on bone metabolism in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2014;19(5):939–946.
 41. Eriguchi R, Umakoshi J, Miura S, Sato Y. Raloxifene ameliorates progressive bone loss in postmenopausal dialysis patients with controlled parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2009;72(6):423–429.
 42. Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Matsushita K, Moriishi M, Kawanishi H, Fukagawa M. Effects of raloxifene on bone mineral metabolism in postmenopausal Japanese women on hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2011;15 Suppl 1:62–66.
 43. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE; MORE Investigators. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(7):1430–1438.
 44. Lee WL, Cheng MH, Targ DC, Yang WC, Lee FK, Wang PH. The benefits of estrogen or selective estrogen receptor modulator on kidney and its related disease-chronic kidney disease-mineral and bone disorder: osteoporosis. *J Chin Med Assoc* 2013;76(7):365–371.
 45. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Schmidt-Gayk H, Lenz T, Uppenkamp M. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. *J Nephrol* 2008;21(4):510–516.
 46. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Lenz T, Bals G, Ullmann M, Uppenkamp M. High bone-binding capacity of ibandronate in hemodialysis patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005;25(3):123–131.
 47. Bergner R, Dill K, Boerner D, Uppenkamp M. Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on haemodialysis: a monocentre open study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(7):1281–1285.
 48. Bergner R. Bisphosphonate therapy in renal osteodystrophy – a review. *J Nephrol* 2013;26(3):450–455.
 49. Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou KJ, Lee PT, Fang HC, Renn JH. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):2426–2432.
 50. McCormick BB, Davis J, Burns KD. Severe hypocalcemia following denosumab injection in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2012;60(4):626–628.
 51. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012; 27(7):1471–1479.
 52. Hiramatsu R, Ubara Y, Sawa N, Hoshino J, Hasegawa E, Kawada M, Imafuku A, Sumida K, Mise K, Hayami N, Suwabe T, Takaichi K. Denosumab for low bone mass in hemodialysis patients: a noncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(1):175–177.
 53. Giamalis P, Economidou D, Dimitriadis C, Memmos D, Papagianni A, Efstratiadis G. Treatment of adynamic bone disease in a haemodialysis patient with teriparatide. *Clin Kidney J* 2015;8(2):188–190.
 54. Mitsopoulos E, Ginikopoulou E, Economidou D, Zanos S, Pateinakis P, Minasidis E, Memmos D, Thodis E, Vargemzis V, Tsakiris D. Impact of long-term cinacalcet, ibandronate or teriparatide therapy on bone mineral density of hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol* 2012;36(3):238–244.