Renal Osteodistrofi: Patogenez, Tanı ve Tedavi

P. I. Ağras, E. Baskın, Ü. Saatçi,

Özet

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen kalsiyum, fosfat ve vitamin D metabolizması bozuklukları sekonder hiperparatiroidi gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu durum önemli morbiditeye yol açan renal osteodistrofi gelişmesine ve vasküler kalsifikasyonlara bağlı olarak kardiyovasküler mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Bu sonuçların önlenebilmesi için kronik böbrek yetmezliği sürecinde kalsiyum-fosfat metabolizması bozuklukları ve renal osteodistrofinin patogenezinin anlaşılması, hassas ve özgül tanı yöntemleri ile uygun tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Son yıllarda renal osteodistrofinin patogenezini moleküler düzeyde inceleyen çalışmalar yapılmaktadır. Tanıda parathormonun yanısıra kemik formasyonu ve rezorbsiyonunu gösteren biyokimyasal parametreler kullanılmaktadır. Tedavide, diyette fosforun kısıtlanması, fosfat bağlayıcılar ve kalsimimetikler, diyaliz tedavisinin yoğunlaştırılması, vitamin D ve analoglarının kullanımı ile hiperparatiroidinin supresyonu ve paratiroidektomi gündemdedir. Kronik böbrek yetmezliğinin çeşitli dönemlerinde, biyokimyasal belirleyicilerin yardımı ile, hastaya özel ayarlamalar da yapılarak, uygun kombinasyonlarda tedavilerin uygulanması KBY hastalarında kemik hastalığına bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: *Renal osteodistrofi, patogenez, biyokimyasal belirleyiciler, tedavi.*

Summary

Renal Osteodystrophy: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment

Disturbances of calcium-phosphate and vitamin D metabolism in chronic renal insufficiency play an important role in the development of secondary hyperparat hyroidism. This form of hyperparathyroidism not only causes significant morbidity linked to renal osteodystrophy, but also is associated with increased cardiovascular disease-related mortality due to vascular calcification. To prevent these outcomes, it is necessary to understand the pathogenesis of renal osteodystrophy, to develop specific and sensitive methods for diagnosing this illness, and to find effective treatments.

In recent years, many studies have investigated the molecular pathogenesis of renal osteodystrophy. Tests for biochemical parameters of bone resorption and formation are noninvasive, specific, and sensitive methods for diagnosing bone disease. The current treatment modalities for renal osteodystrophy are dietary restriction of phosphorus, use of phosphate binders and calcimimetics, suppression of hyperparathyroidism using vitamin D and analogues, intensification of dialysis, and parathyroidectomy. Diagnosis of renal osteodystrophy using biochemical markers, and administering a combination of treatment modalities specified for patients at different stages of chronic renal insufficiency would help decrease the morbidity and mortality related to this bone disease.

Key Words: *Renal osteodystrophy, pathogenesis, diagnosis, treatment*

[1]Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji Bölümü, Ankara

Giriş

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) görülen kalsiyum, fosfat ve vitamin D metabolizması bozuklukları sekonder hiperparatiroidi gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bu durum önemli morbiditeye yol açan renal osteodistrofinin gelişmesine ve mortalitenin artmasına neden olmaktadır. Koroner plakların, kalp kapakçıklarının ve miyokard dokusunun kalsifikasyonu üremik hastalarda sık görülen komplikasyonlardır. Bu sonuçların önlenebilmesi için KBY sürecinde kalsiyum-fosfat metabolizması bozuklukları ve renal osteodistrofinin patogenezinin iyi anlaşılması, uygun tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerekmektedir(1).

A. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hiperparatiroidi Patogenezi

KBY'de hiperparatiroidi patogenezini açıklamakta kullanılan bir çok hipotez mevcuttur; bunlardan ilk ortaya atılan "Trade-off hipotezidir".

"Trade-off" Hipotezi:
Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY) hiperparatiroidi gelişimini açıklayan "trade-off" hipotezi şu şekilde özetlenebilir:
Kronik böbrek yetmezliği sürecinde azalan glomerüler filtrasyon hızı (GFR), fosfor retansiyonuna neden olur. Artan inorganik fosfor, plazmada kalsiyum ile kompleks oluşturur. Böylece plazma iyonize kalsiyum düzeyi düşer. Hipokalsemi paratiroid bezini uyararak parathormon (PTH) salınımını artırır. Böylece kalan fonksiyonel nefronlardan fosfor atılımı artırılmaya çalışılır. Ancak ilerleyen nefron kaybı ile fosfat retansiyonu devam eder ve bu döngü devam ettiği için paratiroid bezinde hipertrofi meydana gelir (2).

"Trade-off" hipotezinde özetlenen mekanizma, renal osteodistrofi (ROD) gelişiminde önemli bir mekanizmadır. Ancak bu hipoteze yönelik eleştiriler de mevcuttur. İlk olarak hipotezde söz edilen erken dönemdeki hiperfosfateminin orta derecede ilerlemiş KBY hastalarında bile gösterilmesi güçtür. PTH salınımını uyarabilecek düzeyde düşük serum kalsiyum düzeylerinin oluşabilmesi için kalsiyum-fosfor çökmesinin oluşması; bunun için ise serum fosforunun 3.7 mg/dl kadar artması gereklidir (3). Ayrıca normo veya hiperkalsemik tutulan hayvanlarda da hiperparatiroidi gelişebildiği, ancak D vitamini verilen normokalsemik hayvanlarda hiperparatiroidi gelişiminin önlenebildiği görülmüştür. Bu nedenle "trade-off" hipotezinin yanısıra başka mekanizmalar da ROD gelişiminde etkili olmaktadır. Pek çok sistemik ve lokal faktör PTH sentezi, salınımı ve periferal aktivitesi üzerine etki ederek hiperparatiroidi gelişimine katkıda bulunmaktadır (1).

Tablo1. Kronik böbrek yetmezliğinin osteoartiküler komplikasyonları

Osteomalazi (Vitamin D eksikliği)
Sekonder hiperparatiroidizm
Alüminyum ilişkili kemik hastalığı
Karma kemik hastalığı
Osteoporoz
Adinamik kemik hastalığı
İskelet-dışı kalsifikasyonlar
B2 Mikroglobulin ilişkili amiloidoz

Kalsiyum ve Kalsiyum Duyarlı Reseptör
PTH salınımındaki temel faktör hücre dışı sıvıdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonudur. Paratiroid bezi serum kalsiyum düzeyindeki hafif değişiklikleri algılamak üzere hassaslaşmıştır. Hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki azalma, saniyeler içinde PTH salınımını, saatler ve günler içinde PTH sentezini, haftalar ve aylar içinde paratiroid hücre proliferasyonunu uyarır. Plazma kalsiyumu parathormonu, PTH-mRNA stabilitesini değiştirerek, salınan hormon miktarını ve paratiroid bezinde hormon yıkımını etkileyerek de değiştirmektedir (1).

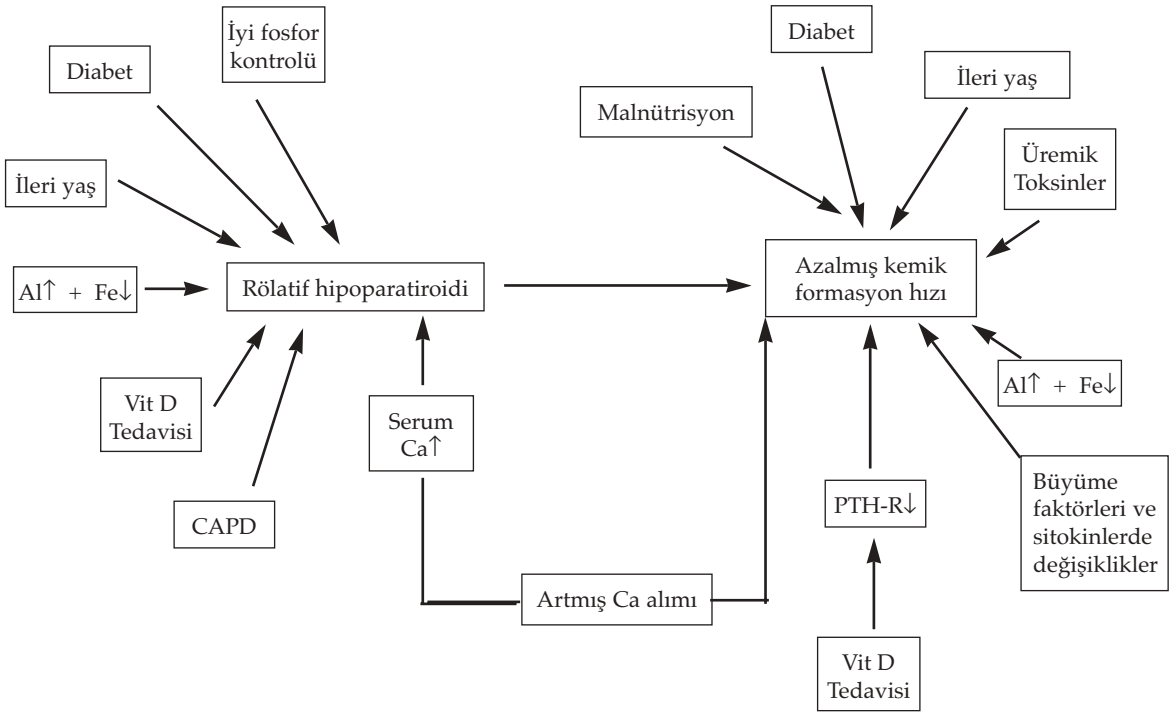
Paratiroid hücrelerinde ayrıca hücre dışı kalsiyumun yanısıra divalan, trivalan ve polivalan katyonları da tanıyan kalsiyum duyarlı reseptörler (CaR) bulunmaktadır. Bu reseptör, G protein bağımlı metabotrofik bir reseptördür ve sekiz transmembran segmenti bulunmaktadır. Kalsiyuma afinitesinin oldukça düşük olması, reseptörün kalsiyum konsantrasyonunundaki değişiklikleri fizyolojik aralıkta tutmasını sağlamaktadır. CaR ekspresyonunun regülasyonu, fizyolojik ve patolojik açıdan önemli

rol oynamaktadır (4). Reseptörün regülasyonunda hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun yanı sıra fosfor ve 1,25-dihidroksi-kolekalsiferolün de etkili olduğu düşünülmektedir (5). CaR sadece kalsiyum ile değil, magnezyum, godalinyum, neomisin ve kanamisin ile de aktive olmaktadır. Aminoglikozidlerin, özellikle nefrotoksik etkilerinin CaR üzerine etkileri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Reseptör, paratiroid C hücrelerinin yanısıra böbrek ve kemikte de eksprese edilmektedir. Bu durum, CaR'ün regülasyonunun paratiroid bezinin yanısıra diğer organ fonksiyonlarını da etkilemesi açısından önemlidir. Hipertrofik paratiroid bezinin normal dokuya oranla kalsiyuma karşı daha az hassas olduğu görülmüştür. Bunun yanısıra fizyolojik şartlar altında hiperkalsemik durumlarda bile parathormon salınımı tamamen durmaz ve bazal düzeyde bir salınım devam eder. Hipertrofik paratiroid bezindeki bazal salınım da, bezin artmış kitlesine bağlı olarak fazla miktarlara ulaşabilir (1). Üremik ratlarda, hiperplastik paratiroid bezinde CaR'ün ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (4,5).

Fosforun Rolü

Fosforun sekonder hiperparatiroidi gelişimindeki rolü çeşitli mekanizmalar üzerinden olmaktadır. Fosfor yüksekliği, kalsiyum fosfor çökmesi sonucu hipokalsemi yapabildiği gibi, böbrekte 25-hidroksivitamin D-1_ hidroksilaz enzim aktivitesini azaltarak da hipokalsemi geliştirmektedir. Ayrıca fosfor 1,25 dihidroksi vitamin D3 ve kalsiyumdan bağımsız olarak, transkripsiyon sonrası dönemde parathormon sentezini etkilemektedir. Bunu, sitozolik AUF-1 proteini üzerinden yapmaktadır. Sitozolik AUF-1 proteini PTH-mRNA'ya bağlanarak stabilitesini belirlemektedir. Sonuçta fosfor yüksekliği, PTH-mRNA stabilitesini artırarak PTH gen ekspresyonunu ve sentezini artırmaktadır (6,7). Ayrıca fosfor paratiroid hücre proliferasyonunu da direk etki ile artırmaktadır (1).

Şekil 1. Adinamik kemik hastalığı patogenezinde rol oynayan faktörler



Vitamin D'nin Rolü

Ciltte güneş ışığı ile sentez edilen veya diyetle alınan vitamin D, böbrekte 1-hidroksilasyona uğrayarak 1,25-dihidroksikolekasiferol (VitD3) oluşturmaktadır. Vitamin D'nin en önemli biyoaktif metaboliti 1,25-dihidroksikolekalsiferol olup, gastrointestinal sistem, kemik ve paratiroid bez üzerine etkileyerek kalsiyum hemostazını düzenler. Gastrointestinal sistemde hem kalsiyum hem fosfor reabsorbsiyonunu artırır. Kemik rezorbsiyonunu uyararak serum kalsiyum konsantrasyonunu sağlar. Ayrıca kemik mineralizasyonunda da rol oynar. Bu etkisi daha çok uygun serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarını sağlayarak olmaktadır (2).

KBY'de vitamin D reseptör (VDR) sayısında azalma ve vitamin D'ye rezistans sekonder hiperparatiroidi gelişiminde önemli rol oynar. KBY'de transkripsiyon sonrası mekanizmalarla VDR sayısı azalır. Sonuçta düşük 1,25-dihidroksivitaminD3 düzeyi ve paratiroid VDR sayısı, PTH gen ekspresyonunu uyarır. 1,25-dihidroksivitaminD3 ve fosfor CaR 'ün karmaşık regülasyonunda da rol oynar. Vitamin D eksikliği ve fosfor retansiyonu CaR-mRNA'yı azaltır. Vitamin D 'nin PTH hücre proliferasyonunu direk olarak uyardığı da düşünülmektedir (1,8).

Diğer Faktörler

Kalsiyum, fosfor ve vitamin D'nin yanısıra, diğer sistemik ve lokal faktörler paratiroid bezi fonksiyonu ve periferik PTH aktivitesini etkilemektedir. Bu faktörler arasında en iyi bilinenleri, aliminyum yükü, metabolik asidoz, östrojenler ve katekolaminlerdir. Bunlara ek olarak, PTH reseptör sayısının azalmasına ve postreseptör rezistansına sekonder olarak gelişen hedef hücre direnci de bilinmektedir (9).

Renal Osteodistrofide Kemikler

Kronik böbrek yetmezliğinde görülen osteoartiküler komplikasyonlar tablo1'de özetlenmiştir. Renal osteodistrofide kemikte görülen morfolojik değişiklikler, hiperparatiroidi etkisi ile artmış kemik turnoverı ve vitamin D eksikliği ile azalmış kemik mineralizasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. Renal osteodistrofinin histolojik sınıflaması ve patogenez ilişkili mekanizmalar tablo 2'de özetlenmiştir (10).

Osteitis Fibroza

Osteitis fibrozanın histolojik bulguları, osteoblastlarda proliferasyon ve küboidal yapıya sahip osteoblastlarla kaplı kemik yüzeylerde artış ile karakterizedir. Ayrıca osteoklast sayısında ve osteoklastik rezorbsiyon çizgilerinde artış gözlenir. Kemik iliğinde trabeküler yüzeylerde belirgin fibroblastik hücre artışı vardır. Bu hücreler peritrabeküler fibrozise neden olurlar. Tüm bu histolojik bulgular KBY hastalarında renal osteodistrofi patogenezinde kemik "remodeling"de artış olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. "Remodeling" osteoblast ve osteoklast farklılaşma programlarında meydana gelen kompleks uyarı sistemi ile düzenlenmektedir. Bu iki farklılaşma programı birbiri ile ilişkili olmakla birlikte, osteoklastik farklılaşma programı daha hızlı ilerler ve "remodeling" siklusu kemik rezorbsiyonu ile başlar. Parathormon ile "interleukin-1"(IL-1) ve "tumor necrosis factor-α"(TNF- α) gibi lokal veya sistemik faktörler kemik iliği stromal ve hematopoetik hücrelerinden osteoklast öncül hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasını uyaran f aktörler salınmasına yol açarlar. Osteoklast gelişimini etkileyen bu faktörler arasında "macrophage colony stimulating factor "(m-CSF) ve "osteoprotegerin ligand" (OPGL) önemli yer tutar. Yapılan çalışmalarda kalsitriolün osteoklastları multinükleasyon döneminde etkilediği düşünülmektedir. Yine TNF reseptör ailesinden dolaşımda bulunan bir molekül olan "osteoprotegerin"in, osteoklast gelişiminin son dönemleri üzerine inhibe edici etkisi olduğu düşünülmektedir. Osteoprotegerin, kalp ve akciğerin yanısıra böbrekte de üretilmektedir. Böylece KBY'de metabolizması bozulmuştur ve kalsitriolden bağımsız olarak osteoklastogenezi uyarmaktadır (2, 10).

Kemik formasyonu sırasında osteoblast öncüllerinin farklılaşma ve çoğalması yanında, matriks sentezi, mineralizasyon, rezorpsiyon ve lamellar vaskülarize kemiğin oluşumu söz konusudur. Kronik böbrek yetmezliğinde, "remodeling" siklusu sonunda yapılan kemik miktarı, rezorbe olan kemik miktarından azdır. Bu fark, renal osteodistrofinin yanısıra, osteopeni ve osteoporoz gelişimine neden olur (10).

Adinamik Kemik Hastalığı

Patogenezi tam olarak anlaşılamamış olan adinamik kemik hastalığı, osteoblastik aktivite eksikliğinin, osteoklastik aktivite eksikliğinden daha belirgin olduğu bir durumdur. Bunun sonucunda kemik kitlesinde azalma (osteopeni, osteoporoz) veya aktif epifizleri olan genç hastalarda büyüme hızında yavaşlama görülür. Adinamik kemik hastalığı, sekonder hiperparatiroidisi olmayan veya kalsiyum ve kalsitriol tedavisi alan KBY hastalarında sık görülmektedir (11, 12). Bu verilerden, KBY hastalarında normal kemik "remodeling" için PTH hipersekresyonuna ihtiyaç olduğu düşünülebilir. Normal PTH sekresyonu olan hastalarda adinamik kemik hastalığının görülmesi, İnterlökin-11 ve interlökin-4 gibi kemik yapımını baskılayan faktörlerin arttığını veya osteogenik protein-1 gibi kemik yapımını uyaran faktörlerin azaldığını düşündürmektedir. Osteogenik protein-1 renal tübüler hücrelerde yapılan osteoblast farklılaşmasının potent bir aktivatörüdür. Sonuçta, KBY'de prolifere olan hücrelerin PTH'ya cevapsızlığı yani osteoblast farklılaşma kapasitesinde azalma söz konusudur (13, 14).

KBY hastalarında osteopeniye katkıda bulunan bir diğer faktör de hipogonadizmdir. Hem kadın hem de erkeklerde, endokrin ve endokrin-dışı nedenlere bağlı olarak gonadal steroidler azalmıştır. Hayvan modellerinde östrojen eksikliğinde iskelette osteogenik protein-1 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (16). Sonuçta hipogonadizm ve osteogenik protein-1 eksikliği adinamik kemik hastalığı patogenezine katkıda bulunmaktadır.

Sekonder hiperparatiroidi tedavisinde kullanılan kalsitriol, adinamik kemik hastalığı patogenezine katkıda bulunan bir diğer faktördür. Kalsitriol diferansiye osteoblast ekspresyonunu uyararak, hücre çoğalmasını ve osteokalsin, osteonektin, kemik sialoprotein ve matriks mineralizasyonu gibi osteoblast fenotipik belirleyicilerinin ekspresyonunu baskılar. Uzun dönemde kalsitriolün etkisi, farklılaşma programının baskılanması sonucu azalmış hücre sayısı ve adinamik kemik hastalığı şeklinde ortaya çıkar. Kalsitriolün kemik mineralizasyonu üzerine olan etkisinin, osteoblastik kalsiyum ve fosfat transportu veya matriks proteinlerinin fosforilasyonu üzerinden olduğu düşünülmektedir. Adinamik kemik hastalığı patogenezinde rol oynayan faktörler şekil 1 de özetlemiştir (10).

Renal Osteodistrofide Radyolojik Bulgular

1. Hiperparatiroidiye bağlı gelişen radyolojik bulgular
   Özellikle orta ve distal falanksların radial yüzünde subperiostal kemik rezorbsiyonu, çenede erozyon ve alveolar septum kaybı olabilir.
2. Rikets veya Osteomalaziye bağlı gelişen radyolojik bulgular
   Diz ve el bileklerinde epifizde genişleme ve uzun kemiklerde eğilme görülür.
3. Osteoskleroz
   Erişkinde daha çok görülür. Vertebrada görülen osteoskleroz "Rugger Jersey" vertebra adını alır (2).

B. Renal Osteodistrofi Tanısında Sıklıkla Kullanılan Biyokimyasal Metodlar

Renal osteodistrofi tanısında PTH dışında kullanılan diğer biyokimyasal parametreler tablo 3'de özetlenmiştir (16).

Plazma İntakt Parathormon

Radyoimmünoassay ile intakt parathormonun (PTH) ölçülmesi ROD'de kemik hastalığı tipini belirlemekte yararlıdır. Özellikle yüksek turnoverlı, normal veya düşük turnoverlı kemik hastalıkları ayrılabilir. Ancak adinamik kemik hastalığını, normal kemik yapısından ayırmak mümkün değildir (17).

Yapılan çalışmalarda PTH düzeyinin, 65-450 pg/ml olduğu durumlarda diyaliz hastalarında kemik turnoverı açısından prediktif değeri olmadığı gösterilmiştir (18).

İntakt PTH düzeyleri, diyaliz tipinden , alüminyum yükünden ve diğer faktörlerden etkilenir. Değişik eşik değerleri alınarak intakt PTH'nın hassaslık ve duyarlılığı artırılmaya çalışılmıştır. Gerakis ve ark. (19), yaptıkları çalışmada intakt PTH 65 pg/ml'ın altında ise adinamik kemik hastalığı tanısı için pozitif prediktif değer %45, negatif prediktif değer ise daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı

çalışmada, intakt PTH düzeyi normalin 3.5 katından yüksek bulunursa yüksek turnover kemik hastalığı için pozitif prediktif değerin %97 olduğu bildirilmiştir. Eğer alüminyum depolanması varsa bu değer %78'e düşmektedir.

İntakt PTH düzeyinin değerlendirilmesi başka faktörlerden etkilenir. Örneğin üremik ratlarda epifiz büyüme kıkırdağında PTH'ya rezistans ileri sürülmüştür (20). Yine intakt PTH ölçme tekniğinde nonmoleküler PTH ile %40-60 çapraz reaksiyon olmakta bu da üremik hastalarda bir ölçüde intakt PTH'nın yüksek bulunmasına neden olmaktadır (21). Bu nedenlerle, KBY hastalarında yeni biyokimyasal parametreler ile kemik turnoverı konusunda fikir edinilmeye çalışılmaktadır.

verdiğini göstermişlerdir. Kemik spesifik ALP 20 ng/ml'nin üzerinde olduğunda yüksek turnoverlı kemik hastalığı için hassasiyet ve duyarlılık %100 olarak saptanmıştır. Kemik spesifik ALP 20 ng/ml ve PTH 200 pg/ml'in üzerinde olduğunda yüksek kemik turnoverı için pozitif prediktif değerin %84'ten %94'e çıktığı gösterilmiştir (23).

Kemik spesifik ALP'nin adinamik kemik hastalığını belirlemekte kullanımını değerlendiren bir başka çalışmada, kemik spesifik alkalen fosfataz ve osteokalsin düzeylerinin PTH düzeyi ile birlikte kullanıldığında düşük ve yüksek turnoverlı kemik hastalığını değerlendirmekte yararlı göstergeler olduğu bildirilmiştir (24).

Tablo 2. Renal Osteodistrofinin Histolojik Sınıflaması

Hastalık	Tanım	Patogenez
Osteitis fibroza	Peritrabeküler fibroz artmış remodelling, rezorbsiyon ve formasyon	Sekonder hiperparatiroidizm, sitokin ve büyüme faktörlerinin sekonder rolleri
Osteomalazi	Artmış osteoid, bozulmuş mineralizasyon	Aliminyum yüklenmesi bilinmeyen faktörler
Karma hastalık	Hem osteitis fibroza, hem de osteomalazinin bulguları	Sekonder hiperparatiroidizm, aliminyum yüklenmesi ve bilinmeyen faktörler
Hafif hastalık	Hafif artmış remodelling	Erken dönemde tedavi edilmiş hiperparatiroidi
Adinamik kemik	Hiposellüler kemik yüzeyleri, remodeling yoktur.	Alimünyum yüklenmesi, paratiroid hastalığına bağlı hormon baskılanması, kemik büyüme faktörlerinin eksikliği ve kemik remodeling supresörlerinde artış.

Kemik Formasyonu Markerları

Alkalen Fosfataz ve Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz:
Alkalen fosfataz (ALP), karaciğer, kemik, böbrek, barsak ve plasentadan üretilen glikolize bir proteindir. Kemikte osteoblast ve osteoblast prekürsorları tarafından üretilir ve mineralizasyonda rol alır. Urena ve ark.(22), 42 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada kemik spesifik ALP düzeyinin histomorfometrik parametrelerle iyi korele olduğunu ve intakt PTH dan daha iyi sonuç

Osteokalsin
Osteokalsin, kemikte bol miktarda bulunan nonkollajenöz bir proteindir. Osteoblastlar tarafından üretilir. Kemik formasyonunun bir parametresidir. Serum osteokalsin düzeyi kemik rezorbsiyonu veya fazla üretim sonucu kemik matrikse entegre olmayan proteini yansıtmaktadır (17). Spesifik monoklonal antikorları kullanan yeni immünoradiometrik yöntemlerle, intakt osteokalsinin ölçülmesi daha doğru sonuç verir. Ancak osteokalsinin serum stabilitesi azdır ve böbrekler tarafından temizlenir.

Bu nedenle kemik turnoverı ölçmekte daha az hassastır (17, 25).

Prokollajen Tip I-Karboksiterminal Peptidler (PICP)
Prokollajen tip I-karboksiterminal peptidler, kollajen sentezi yan ürünü olduğu için bir kemik formasyon belirleyicisidir (17, 25).

Coen ve ark.nın (26) yaptığı çalışmada prediyaliz KBY hastalarında PICP lerin dinamik histomorfometrik parametrelerle iyi korelasyon gösterdiğini saptamalarına rağmen, Mazzafero ve ark. (27)'nın yaptığı çalışmada PICP ile histomorfometrik parametreler arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır.

Kemik Rezorbsiyonu ile İlgili Biyokimyasal Belirleyiciler

Tartrat Rezistan Asit Fosfataz
Kemik rezorbsiyonu ile ilgili bu parametrenin duyarlılığının daha iyi olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konuda henüz çok az bilgi vardır (17, 25).

Tip-I Kollajen Çapraz-Bağlı Telopeptid
Kemik rezorbsiyonu sırasında salınan tip-I kollajen çapraz-bağlı telopeptid, bir kollajen yan ürünüdür. Eliminasyon hızı GFR'ye bağlıdır. Hamdy ve ark. (28), diyaliz hastalarında tip-I kollajen çapraz-bağlı telopeptid ile statik ve dinamik histomorfomorfik parametreler arasında korelasyon saptamamışlardır. Bu nedenle hassas bir marker olmadığı düşünülmüştür.

Pridinolin Çapraz-Bağlı Kollajen
İki kimyasal formu vardır:
1. Hidroksilizil pridinolin
2. Lizil pridinolin (Deoksipiridinolin)
Tip I ve II kollajen yıkımının göstergeleridir. İdrarda atılımları kemik rezorbsiyonunun önemli bir belirleyicisi olarak çeşitli metabolik kemik hastalıklarında gösterilmiştir (17, 25).

Enzim immünoassay ile serum hidroksipridinolin konsantrasyonu güvenilir olarak ölçülmüş, kemik rezorbsiyonu ve mm^2'deki osteoklast sayısı ile korelasyonu gösterilmiştir (29).

B2Mikroglobulin ve Kemik "Remodeling"
B2 mikroglobulin (B2M), hemodiyaliz hastalarında osteoartiküler yapılarda biriken amiloidin temel yapılarından biridir. Katabolizması böbrekte olduğu için azalan GFR ile düzeyinde artış görülür. Kemik hastalığı olmayan hemodiyaliz hastalarında da yüksek bulunmuştur (17).

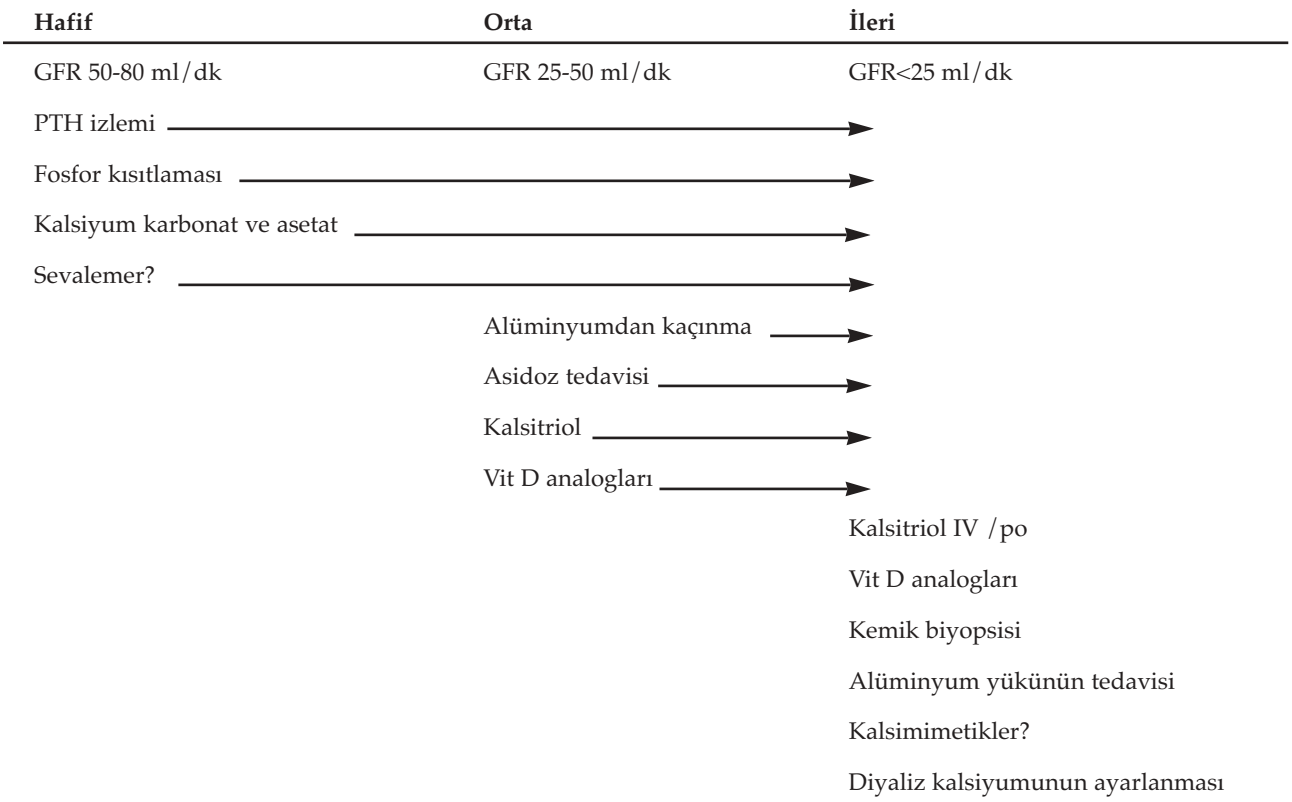
B2M düzeyi yüksek kemik tunroverlı hastalarda daha yüksek; normal veya düşük kemik turnoverlı hastalarda düşük bulunmuştur (30). Aynı çalışmada B2M düzeyi ile osteokalsin ve kemik ALP arasında pozitif, osteoid hacim ile negatif korelasyon olduğu, intakt PTH ile korelasyon göstermediği saptanmıştır. B2M direk veya indirek olarak kemik hücrelerini aktive etmektedir. Bu nedenle kemik hücresi aktivitesi belirleyicisi olarak kullanılabilir.

Sonuç olarak, noninvazif olarak kemik turnoverı değerlendirilirken kullanılabilecek en hassas ve duyarlı belirleyiciler plazma intakt PTH, kemik spesifik ALP ve pridinolindir. Bunların B2M ve serum alüminyum düzeyi ile korele edilmesi de daha güvenilir sonuçlar verecektir. Bu belirleyiciler ile tanıya ulaşılamadığı durumlarda veya hastanın semptomları ile laboratuvar bulguları uyumlu değilse kemik biyopsisi yapılmalıdır.

C. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Kemik Hastalığını Azaltıcı Tedavi Yöntemleri

Fosforun paratiroid bez üzerindeki etkileri KBY'de erken dönemde başlar ve sonra ilerler. Fosfor düzeyi PTH salınımını; kalsiyum düzeyinde düşüşe neden olarak, 1-hidroksilasyon ile kalsitriol düzeyini etkileyerek ve iskelet düzeyinde PTH rezistansını uyararak etkiler. PTH düzeyini kontrol etmek için fosfor kontrolü önemlidir. Ayrıca fosfor retansiyonu metastatik kalsifikasyonlar ve mortalitede de etkilidir (1, 15). Bu nedenle fosfor retansiyonunun önlenmesi gerekmektedir. Glomerüler filtrasyon hızına göre renal osteodistrofi tedavisindeki genel prensipler Şekil 2'de özetlenmiştir (15).

Şekil 2. KBY sürecinde renal osteodistrofi tedavisi



1. Fosforun Diyette Kısıtlanması

ROD'nin ilk tedavi stratejisi diyette fosfor kısıtlamasıdır. Ancak KBY hastalarında uygun protein alımını sağlamak kritik önem taşır. Diyette fosfor ile proteini ayırmak oldukça zordur. Aynı anda yeterli proteini sağlayan ve fosforu kısıtlayan bir diyet ayarlaması yapmak gerekir. Aksi takdirde, diyet kısıtlamasının neden olduğu yetersiz kalori alımı, KBY hastalarında malnütrisyonu pekiştirebilir (1, 15). Ayrıca katı diyet kısıtlamalarında, hasta uyumunda da sorunlar yaşanmaktadır. Bu nedenle fosfat bağlayıcıların kullanımı gündeme gelmiştir.

2. Fosfat Bağlayıcılar

Fosfat bağlayıcılar, barsakta fosforu bağlayarak emilimini engelleyen ajanlardır. Reçete edilirken iştah üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için, fosfat bağlayıcıların mümkün olduğu kadar yemeklere yakın saatlerde alınması önerilmelidir. Fosfor bağlayıcıların dozu, diyetteki fosfor içeriğine göre günde iki veya üçe bölerek ayarlanmalıdır (1).

Alüminyum İçeren Fosfor Bağlayıcılar

Alüminyum içeren fosfor bağlayıcılar, fosfor kontrolünde oldukça etkili olmakla birlikte mikrositik anemi, osteomalazi ve ensefalopati gibi toksik etkileri kullanımlarını sınırlamaktadır (31). Fosfor kontrolü çok zor olan hastalarda kısa bir dönem için kullanıldıktan sonra diğer fosfor bağlayıcılarına geçilerek toksik etkilerinden sakınılmaktadır (1).

Kalsiyum Tuzları

Kalsiyum tuzları içeren fosfor bağlayıcılardan, kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat en sık kullanılan fosfor bağlayıcılardandır ve yemeklerle alınarak iyi bir fosfor kontrolü sağlar. Serum fosforunun normal olduğu durumlarda hipokalsemiyi düzeltmek amacı ile yemek aralarında verilmektedirler (1). Ancak uygun protein alımı olan hastanın diyetle aldığı fosforu bağlamak için fazla miktarda kalsiyum tuzu alması gerekir. Bu fazla kalsiyum iskelet dışı organlarda özellikle de damar duvarında birikebilir (1, 15, 32, 33). Bu nedenle kalsiyum alımını artırmadan, fosfor düzeyini kontrol edecek stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Tablo 3. Renal ostodisrofi tanısında kullanılan biyokimyasal parametreler

Kemik Formasyonu ile ilgili olanlar
Total alkalen fosfataz
Kemik –spesifik alkalen fosfataz
Osteokalsin
Prokollajen tip-1 karboksipeptidler
İnsülin-like growth faktör
Kemik rezorpsiyonu ile ilgili olanlar
Tartrat rezistan asit fosfataz
Pridinolin
Deoksipridinolin
Prokollojen tip-1 çapraz bağlı telopeptid
B2 mikroglobulin
Kemik siyaloprotein
İleri glikozilasyon son ürünleri
İleri oksidasyon protein ürünleri
Sitokinler (IL-1, IL-6, IL-11, TNF-α, TGF-β, IFN-γ_)
Büyüme faktörleri
Diğer potansiyel parametreler
Osteopontin
Osteonektin
Fibronektin
Kemik morfometrik parametreleri
Prostoglandin E2
Plasminojen activator factor (PAF)
Katepsin
İntegrin
Nitrik oksit

Sevalemer Hidroklorit

Sevalemer hidroklorit (Polialilamin hidroklorit: RenaGel), oldukça iyi tolere edilen ve hemodiyaliz hastalarında hiperfosfateminin ve yüksek PTH düzeylerinin kontrolünde etkili olduğu görülmüş bir ajandır (34, 35). Kalsiyum desteği ve vitamin D ile kombine edilerek de kullanılabilir. Ayrıca lipid profili üzerine de olumlu etkileri bulunmaktadır (36). Ancak tedavinin yüksek maliyeti nedeni ile kullanımı konusunda seçici olmak gerekmektedir.

İanthanum karbonat

İanthanum karbonat, kalsiyum ve alüminyum içermeyen ve araştırma aşamasında olan bir fosfat bağlayıcıdır. Henüz yayınlanmış bilgi çok fazla bulunmamaktadır. Ancak alüminyum ile olduğu gibi, 139 atom ağırlıklı nadir bir element olan İanthaniumun barsaktan muhtemel absorbsiyonu ve uzun süreli kullanımda dokuda birikimi konusu tartışılmaktadır (37).

Yeni kullanıma giren trivalen demir temelli fosfat bağlayıcılar daha ucuz ve ümit vericidir (1).

3. Diyaliz tedavisinde yoğunlaştırma

Diyaliz tedavisinin yoğunlaştırılması, hiperfosfateminin kontolünü kolaylaştırır. Fosfor kompartmanlar arasında yavaş dengeye ulaşmaktadır. Bu nedenle, daha uzun süreli veya daha sık diyaliz yapılması, kan akımı veya diyalizör klerensinin artırılmasına göre, fosforun daha etkin şekilde uzaklaştırılmasını sağlar (1).

4.Hiperparatiroidinin supresyonu

Parathormon, kronik böbrek yetmezliğinin ilk dönemlerinden itibaren yükselmeye başladığı için kalsiyum desteği ve/veya vitamin D kullanımı önerilmektedir.

Kalsitriol (1,25-dihidroksi kolekalsiferol) kullanımı ile paratiroid bezi suprese edilebilir.
Kalsitriolün; parathormon gen transkripsiyonu, vitamin D reseptör ekspresyonu, paratiroid hücre proliferasyonu ve paratiroid bezinin kalsiyuma hassas reseptör ekspresyonunun düzenlenmesi üzerine etkileri vardır. Tüm bu etkiler ile kalsitriol, PTH salınımını inhibe eder. Öte yandan kalsitriol barsaktan kalsiyum emilimini artırır ve iskelette PTH direncini azaltır (1, 15).

Vitamin D desteği verilirken hastaların 1,25-dihidroksikolekalsiferol düzeylerinin 40-50 pmol/l ve PTH düzeyininin 125-250 pg/ml düzeyinde tutulması amaçlanmalıdır (1, 15).

Aktif vitamin D'nin aralıklı intravenöz veya oral olarak veya devamlı şekilde oral olarak verilmesinin etkinlikleri konusunda çeşitli çalışmalar yapılmış olmakla birlikte, en iyi kullanım yolunun hangisi olduğu konusu kesinlik kazanmamıştır. Bu durum, çalışmaların homojen olmamasından veya hasta gruplarının sayısının azlığından kaynaklanabilir. Ancak tüm çalışmalarda, vitamin D ve analogları ile tedavi sırasında hiperkalsemi ve hiperfosfatemi açısından dikkatli olunması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (1, 38, 39). Kalsitriol barsaktan

fosfor emilimini de artırır. Bu durum fosfor kontrolünü zorlaştırabilir ve kalsitriol kullanımında sorun yaratır. Özellikle iskelet dışı kalsifikasyonlar kalsitriol tedavisinin olumsuz sonuçları olmaktadır. Bu nedenle, kalsiyum ve fosfor düzeylerini fazla etkilemeden PTH düzeylerinin supresyonunu sağlayacak vitamin D analogları geliştirilmeye çalışılmıştır (1,15,40):

• Parikalsitriol (19-nor-1,25-hidroksivitamin D2): PTH sekresyonunu inhibe edici etkisi kalsitriolün üçte biri, serum kalsiyum ve fosforunu yükseltme etkisi ise sekiz-onda biri kadardır. Hiperparatiroidisi olan KBY hastalarında yapılan klinik çalışmalarda parikalsitriolün serum kalsiyumunu fazla etkilemeden PTH düzeylerini etkili şekilde düşürdüğü görülmüştür. Parikalsitriol ile nadiren bildirilen hiperkalsemi atakları PTH düzeyinin 100 pg/mL'ye yaklaştığı hastalarda görülmüştür. Bu durumda, hiperkalseminin tedavide aşırıya kaçılmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. İlacın kullanımında deneyim kazanıldıkça, bu komplikasyon da daha az görülecektir.

Dokserkalsiferol (1-α-hidroksivitamin D2): Bu formun aktif hale gelebilmesi için 25 hidroksilasyon gereklidir. Hiperkalsemi yapma etkisi için çeşitli çalışmalarda farklı veriler elde edilmiştir. Hayvan modellerinde 1-α-hidroksivitamin D2 preparatlarının, 1- α-hidroksivitamin D3'ten daha az toksik olduğu saptanmakla birlikte, bazı çalışmalarda fark bulunmamıştır. Yine ilk zamanlardaki çalışmalar, 1-α-hidroksivitamin D2'nin daha az kalsemik olduğunu göstermiş, ancak daha sonraki çalışmalarda serum kalsiyumunu 1-α-hidroksivitamin D3'e benzer şekilde yükseltebildiği saptanmıştır. 1- α-hidroksivitamin D2'nin hem intravenöz hem oral formu PTH düzeylerini suprese etmekte etkilidir. Intravenöz uygulamanın serum kalsiyum ve fosforunu daha az yükseltirken, PTH düzeyini etkin şekilde baskıladığı bilinmektedir. Hiperkalsemik epizodlar 1-α-hidroksivitaminD2'nin oral formu ile %15, intravenöz formu ile %8 oranında; hiperfosfatik episodlar ise oral form ile %17, intravenöz formu ile %14 oranında bildirilmiştir (1).

• 22-oksakalsitriol veya falekalsitriol Asya ülkelerinde denenmektedir.

• 1- α-hidroksivitamin D3 yaygın olarak kullanılmaktadır.

5.Kalsimimetikler

Tip II kalsimimetikler, PTH ve iyonize kalsiyumu düşürmekte etkilidir. Özellikle, yüksek doz kalsitriol tedavisi ile PTH düzeylerinde supresyon sağlanmasına rağmen yüksek CaXP değerine sahip olan hastalarda kullanılabilir. Kalsimimetikler, paratiroid CaR'ü selektif ve güçlü bir şekilde uyarabilen düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir Stereoselektif alkilaminlerden çeşitli farmakolojik özelliklere sahip jenerasyonlar üretilmiştir. Bu bileşikler, reseptörün transmembran kısmına etki ederek, CaR'ü değiştirmektedir. Böylece CaR'ün kalsiyuma afinitesi artmaktadır. Böylece, paratiroid bez hiperkalsemik ortamda olduğu gibi davranmaktadır. Hayvan deneylerinde, bu bileşiklerin PTH düzeyini baskılamanın yanısıra, paratiroid hücre proliferasyonunu da azalttığı görülmüştür. Parathormonun baskılanması hipokalsemiye neden olacağından, kalsimimetiklerin yanısıra aktif D vitamini verilmesi, kalsiyumun barsaktan malabsorbsiyonunu önleyerek, normokalsemiyi sağlar (41).

6. Paratiroidektomi

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda paratiroidektomi endikasyonları şu şekilde özetlenebilir (42):

1. Yüksek PTH düzeylerine eşlik eden tedaviye dirençli hiperkalsemi ve hiperfosfatemi varlığında,
2. Kırık veya kuadriseps tendon yırtılması gibi biyomekanik problemlerin varlığında,
3. Kalsiflaksis varlığında.

KBY hastalarında paratiroidektomi şekilleri, subtotal paratiroidektomi, ototransplantasyon ile birlikte total paratiroidektomi ve ototransplantasyonsuz paratiroidektomi şeklindedir. Subtotal paratiroidektomide bir paratiroid bezi 100-300 mg'a kadar küçültülür ve diğerleri tamamen çıkartılır. Total paratiroidektomi ile birlikte otoransplantasyon yapıldığında, karın yağları içine, önkol kasları arasına veya sternokleidomastoid kası içine paratiroid bezinin nonnodüler kısmı ince parçalar halinde yerleştirilir. Subtotal paratiroidektomi ve ototransplantasyon ile total paratiroidektomi, hipoparatiroidiyi önlemek ve uzun süreli kalsiyum ve vitamin D kullanımından kaçınmak için yapılmaktadır. Fulminan metastatik kalsifikasyonu olan hastalarda ise total paratiroidektomi tercih edilmektedir (1). Total paratiroidektomiden sonra görülebilecek

hipokalsemi, iv kalsiyum ile tedavi edilir ve ardından oral kalsiyum desteği ile devam edilir (1). Hipofosfatemik hastalarda fosfor desteği gerekebilir. Aktif vitamin D verilerek barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi artırılabilir (1,15,40).

Sonuç olarak, KBY hastalarında kemik hastalığının gelişimindeki patogenetik mekanizmalar oldukça karmaşık olup, bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Kronik böbrek yetmezliğinin çeşitli dönemlerinde, çeşitli biyokimyasal belirleyicilerin yardımı ile, hastaya özel ayarlamalar da yapılarak, uygun kombinasyonlarda tedavilerin uygulanması KBY hastalarında kemik hastalığına bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunacaktır .

Kaynaklar

1. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drüeke TB, Hörl WH, Fouque D, Heimburger O, Ritz E. Management of renal disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphatemia. Nephrol Dial Transplant 2002;17:723-731.
2. Kher KK. Chronic renal failure. In: Kher KK, Makker sp EDS. Clinical pediatric nephrology. New York, Mc Graw Hill; 1992, 502-54.
3. Albuaj F, Hutchison A. Hyperphophatemia in renal failuer: causes, consequences and current management. Drugs 2003;63(6): 577-96.
4. Chen RA, Goodman WG. Role of calcium sensing receptor in parathyroid gland physiology. Am J Physiol Renal Physiol 2004Jun;286(6): F1005-11.
5. Slatopolsky E, Gonzales E, Martin K. Pathogenesis and treatment of renal osteodystrophy. Blood Purif 2003;21(4-5): 318-26.
6. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Lutf F. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. Am J Kidney Dis 1996;27:394-401.
7. Sela Bron A, Silver J, Brewer G, Naveh Many T. Identification of AUF1 as a parathyroid hormone mRNA 3'-untranslated region-binding protein that determines parathyroid hormone m RNA stability. J Biol Chem 2000;275:7424-7429.
8. Drüeke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 2000;11;1141-1152.
9. Akhtar I, Gonzales EA. Biological effects of parathyroid hormone metabolites: implications for renal disease. J Investig Med 2004 Jan;52(1): 51-7.
10. Hruska K. Pathophysiology of renal osteodystrophy. Pediatr Neprol 2000;14:636-640.
11. Hamdy NAT, Kanis JA, Beneton MNC. Effect of alfa-calcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. BMJ 1995;310:358-363.
12. Goodman WG, Ramirez JA, Belin T. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. Kidney Int 1994;46:1160-1166.
13. Paredes A, Piqueras AI, Briscoe DM. Localization of ostegenic protein (OP-1) mRNA and protein expression in kidney(abstract). J Am Soc Nephrol 1993;4:700.
14. Sweeney WE, Jones WK, Harris HW, Paredes A, Ozkaynak E, Avner ED. Osteogenic protein-1(OP-1) alters growth and differantiation in the developing metanephrops (abstract). Pediatr Res 1994;35:A374.
15. Martin KJ, MB, BCh, FACP, Gonzalez EA. Strategies to minimize bone disease in renal failure. Am J Kidney Dis 2001;38(6):1430-1436.
16. Urena P, Marie-Christine V. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. Kidney Int 1999;55: 2141-2156.
17. Ferreira MA. Diagnosis of renal osteodystrophy:when and how to use the biochemical markers and non-invasive methods;when bone biopsy is needed. Nephrol Dial Transplant 2000;15(Suppl 5):8-14.
18. Malluche HH, Mawad H, Trueba D, Manier Faugare MC. Parathyroid hormone assays-evolution and revolutions in the care of dialysis patients. Clin Nephrol 2003;59(3): 313-8.
19. Gerakis A, Hutchinson AJ, Apostolou T, Freemont AJ, Billis A. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:2430-2438.
20. Urena P, Ferreira A, Morieux C, Drüeke T, de Vernejoul M-C. PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate in ureamic rats. Nephrol Dial Transplant 1996;11:2008-2016.
21. Lepage R, Roy L, Brossard J-H. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment inteferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremia samples. Clin Chem 1998;4:805-809.
22. Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 1996;7:1-7.

23. Jrava C, Armas JR, Salgueira M, Palma A. Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant 1996;11(Suppl 3):43-46.
24. Baskin E, Besbas N, Saatci U, Hascelik G, Topaloglu R, Ozen S, Bakkaloglu A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy in dialyzed children. Turkish J Pediatr 2004;45:28-31.
25. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what do we have, what do we need?1998;13(Suppl 3):29-32.
26. Coen G, Ballant P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferannini M, Giustini M. Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. J Bone Mineral Res 1995;10:932-939.
27. Mazzafero S, Pasquali M, Ballanti P. Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant 1995;10:52-58.
28. Hamdy NAT, Risteli J, Beneton MNC, Brown CB, Kanis JA. Serum type I procollagen peptide : a non-invasive index of bone formation in patients on hemodialysis? Nephrol Dial Transplant 1994;9:511-516.
29. Urena P, Ferreira A, Kung VT, Marieux C, Simon P, Ang KS, Sourberbille JC. Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. J Bone Mineral Res 1995;10:52-58.
30. Ferreira A, Urena P, Ang KS, Simon P, Marieux C, Sourberbille JC, de Vernejoul MC. Relationship between serum B2-microglobulin, bone histology and dialysis membranes in uraemic patients. Nephrol Dial Transplant 1995;10:1701-1707.
31. Roussanne MC, Duchamblon P, Gogusev J, Sarfati E, Bourdeau A, Drüeke TB. Parathyroid hyperplasia in chronic renal failure: role of calcium, phosphate and calcitriol. Nephrol Dial Transplant 1999;14(Suppl 1):S68-S69.
32. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1014-1021.
33. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, SiderD, Wang Y. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000;342:1478-1483.
34. Chertow GM, Burke SK, Lazarus M, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, Bonvente JV. Polyl(allylamine) hydrochloride(Rena Gel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1997;29:66-71.
35. Longhman-Adham M. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. Drug Staf 2003;26(15): 1093-115.
36. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, Steg M, Bleyer AJ, Garrett BN, Domoto DT. A randomized trial of sevalemer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Clin Nephrol 1999;51:18-26.
37. Locatelli F, D'A mico M. Lanthanum carbonate. Curr Opinion Cardiov Pulm Renal Invest Drugs 2000;2:372-377.
38. Cannella G, Bonucci E, Rolla D, Ballanti P, Mariero E, De Grandi R, Augeri C. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. Kidney Int 1994;46:1124-1132.
39. Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G, Marcelli D, Di Flippo S, Locatelli F.Pulse oral versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study. Nephron 1997;77:267-272.
40. Ritz E, Schömig M, Bommer J. Osteodystrophy in the millennium. Kidney Int 1999;56(Suppl 73):94-98.
41. Harl WH. Renal osteodistrophy: role of calcimimetics. Am J Kidney Dis 2003;41(3 Suppl 2): S104-7.
42. Schömig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients:2. Indications for parathyroidectomy. Nephrol Dial Transplant 2000;15(Suppl 5): 25-29.