

Review Article

Managing Osteoporosis and Fracture Prevention in Chronic Kidney Disease

Jeerath Phannajit, Paweena Susantitaphong

Division of Nephrology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

Abstract

Patients with chronic kidney disease (CKD) are at risk of osteoporosis and fracture compared with normal populations, especially after hip fracture contributing to morbidity, cost of treatment, and high mortality. Therefore, fracture risk assessment and early treatment to prevent fracture are important. The complex mechanisms of bone fragility in CKD require different approaches to treat and prevent fracture unlike in normal populations. In addition, current available anti-osteoporosis drugs still have insufficient evidence in efficacy and safety in CKD population. This review focused on current evidence in fracture risk assessment and treatment options of osteoporosis among patients with CKD to prevent fractures.

Keywords: chronic kidney disease, osteoporosis, fracture prevention

Review Article

การรักษาโรคกระดูกพรุนและป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จิรัฏฐ์ พรรณจิตต์, ปวีณา สุสันฐิตพงษ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีอุบัติการณ์ของโรคกระดูกพรุนและมีอุบัติการณ์ของภาวะกระดูกหักสูงกว่าประชากรทั่วไป โดยเฉพาะบริเวณกระดูกสะโพก ซึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน อาทิเช่น ภาวะทุพพลภาพ เพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต การประเมินและคัดกรองความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักและให้การรักษาเพื่อป้องกันกระดูกหักจึงมีความสำคัญ และเนื่องจากกลไกการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความซับซ้อนและแตกต่างจากโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยทั่วไป จึงต้องมีแนวทางการประเมินและการรักษาที่จำเพาะ ยารักษาโรคกระดูกพรุนในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดในการใช้กับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากยังขาดข้อมูลทั้งด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก และแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, โรคกระดูกพรุน, การป้องกันกระดูกหัก

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.จิรัฏฐ์ พรรณจิตต์ สาขาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถ.พระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330 Email: jeerath.p@chula.ac.th

บทนำ

โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นภาวะผิดปกติที่มีการลดลงของมวลกระดูก มีผลให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลงและเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกหัก¹ ซึ่งเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ เนื่องจากการเกิดกระดูกหักโดยเฉพาะบริเวณสะโพกมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง และยังนำมาซึ่งความพิการและภาวะแทรกซ้อนหลังกระดูกหักหลายประการ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่ามีอุบัติการณ์ของการเกิดกระดูกหักและโรคกระดูกพรุนมากกว่าประชากรทั่วไป² โดยอาจเป็นผลจากความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกที่เกิดจากโรคไตเรื้อรังที่ส่งผลให้ความแข็งแรงของกระดูกลดลง และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก นอกจากนี้ยังมีความเสี่ยงทั่วไปของการเกิดโรคกระดูกพรุนเช่นเดียวกับประชากรปกติ อาทิ อายุ เพศ ภาวะหมดประจำเดือน การใช้ยา glucocorticoid เป็นต้น กลไกการเกิดโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นมีความซับซ้อนและต้องพิจารณาประเมินรวมทั้งการดูแลรักษาที่แตกต่างจากโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยทั่วไป บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก และแนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหัก

นิยามในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและภาวะกระดูกผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

มีการให้คำนิยามของโรคกระดูกพรุนไว้หลายนิยามแตกต่างกัน สถาบันสุขภาพแห่งชาติ ประเทศสหรัฐอเมริกา (National Institute of Health; NIH) ได้ให้นิยามของโรคกระดูกพรุนตามกลไกการเกิดโรค (mechanistic definition) ว่าเป็นความผิดปกติที่มีความแข็งแรงของกระดูกลดลงส่งผลให้มีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น โดย

ลักษณะของกระดูกหักมักเกิดหลังจากการกระทบกระแทกที่ไม่รุนแรง (low trauma fracture) องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ได้ให้คำจำกัดความในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในทางปฏิบัติโดยอาศัยการตรวจมวลกระดูก (bone mineral density) โดยจะวินิจฉัยภาวะกระดูกพรุนเมื่อคำนวณค่าคะแนนมาตรฐาน T-score ของมวลกระดูกน้อยกว่า -2.5 เท่าของค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) เมื่อเทียบกับค่าอ้างอิงคือมวลกระดูกสูงสุด (peak bone mass) ในประชากรปกติตามเชื้อชาติ และจากการศึกษาระยะยาวพบว่าคะแนนมาตรฐาน T-score ที่ลดลงจากการตรวจมวลกระดูกสัมพันธ์กับการเกิดกระดูกหักที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเช่นเดียวกับประชากรทั่วไป³⁻⁶ จึงเป็นที่มาของคำแนะนำล่าสุดโดยกลุ่ม Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) ปี ค.ศ. 2017⁷ แนะนำให้ใช้การตรวจมวลกระดูกในการวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนและประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยใช้คำนิยามขององค์การอนามัยโลก

แต่อย่างไรก็ตามการตรวจมวลกระดูกนั้นเป็นเพียงการประเมินทางด้านปริมาณ (bone quantity) ซึ่งความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะโรคไตเรื้อรังระยะท้าย ๆ นั้นยังมีความผิดปกติทางด้านคุณภาพ (bone quality) รวมด้วย ทั้งในด้านโครงสร้าง (microarchitecture) การหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover) และการสะสมแร่ธาตุในกระดูก (bone mineralization) โดยกลุ่ม KDIGO ได้กำหนดคำนิยามความผิดปกติของกระดูกในโรคไตเรื้อรังในปี ค.ศ. 2006 ตามระบบ TMV (Turnover:การหมุนเวียนของกระดูก, Mineralization:การสะสมแร่ธาตุของกระดูก, Volume:ปริมาตรกระดูก) ซึ่งได้จากการตรวจชิ้นเนื้อกระดูกและวัดตัวชี้วัดทางพยาธิวิทยา (bone histomorphometry) ตามตารางที่ 1⁸ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ล้วนมีผลต่อความแข็งแรงของกระดูกและต้องอาศัยการตรวจพิเศษนอกจากการตรวจมวลกระดูกเพียงอย่างเดียว

ตารางที่ 1 ความผิดปกติของกระดูกในโรคไตเรื้อรังแบ่งตาม TMV classification

	TMV classification (KDIGO 2006) ⁸		
	Turnover (T)	Mineralization (M)	Volume (V)
โรคออสเตอไตติสไฟโบรซา (Osteitis fibrosa; OF)	สูง	ปกติ	สูงหรือปกติ
โรคกระดูกนุ่ม (Osteomalacia; OM)	ต่ำ	ผิดปกติ	ปกติหรือต่ำ
โรคกระดูกอะไดนามิก (Adynamic bone disease; ABD)	ต่ำ	ปกติ	ต่ำ
โรคผสมซึ่มริกมิกออสทีโอไดสโทรฟี (Mixed uremic osteodystrophy)	สูง	ผิดปกติ	ปกติหรือต่ำ

ระบาดวิทยาและปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

จากการสำรวจสุขภาพและภาวะโภชนาการระดับชาติของสหรัฐอเมริกา (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) พบความชุกของโรคกระดูกพรุนตามคำนิยามขององค์การอนามัยโลกเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าในประชากรที่อัตราการกรองของไตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร เทียบกับประชากรที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร⁹ การศึกษาระยะยาว 10 ปี พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราการลดลงของมวลกระดูกและอุบัติการณ์ของกระดูกหักตามระยะของโรคไตเรื้อรัง พบความเสี่ยงต่อกระดูกหักเพิ่มขึ้น 5 เท่าในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร เทียบกับกลุ่มที่มีอัตราการกรองของไตมากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นหากมีอายุมากกว่า 65 ปี¹⁰ สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมมีอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักเพิ่มขึ้นถึง 4 เท่าและมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นถึง 3.7 เท่า¹¹ นอกจากนี้ปัจจัยพื้นฐานอื่น ๆ ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ การมีดัชนีมวลกายต่ำ ระยะเวลาที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (dialysis vintage) และประวัติเคยมีกระดูกสะโพกหักมาก่อน มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดกระดูกสะโพกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วย ในประเทศไทย ศ.พญ.สินี ดิษฐบรรจง และคณะ¹² ได้รายงานการติดตามผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 83 ราย เป็นเวลา 5 ปี พบว่าการมีมวลกระดูกบริเวณสะโพกต่ำสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นแม้ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตไปแล้วยังคงมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักมากกว่าประชากรทั่วไป และยังพบความผิดปกติของกระดูกในโรคไตเรื้อรังได้แม้ได้รับการปลูกถ่ายไตไปแล้ว¹³ จะเห็นได้ว่าภาวะกระดูกผิดปกติในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นเป็นปัญหาที่สำคัญและจำเป็นต้องมีแนวทางการดูแลรักษาที่เหมาะสม

พยาธิสรีรวิทยาความผิดปกติของกระดูกและการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

กระดูกเป็นอวัยวะที่มีกระบวนการหมุนเวียน (bone turnover) และปรับแต่งโครงสร้าง (bone remodeling) ตลอดเวลา โดยประกอบไปด้วยกระบวนการหลัก ได้แก่ การสลายกระดูกเก่า (bone resorption) การสร้างกระดูกใหม่ (bone formation) และการสะสมแร่ธาตุในกระดูก (bone mineralization) ประกอบกันเป็นวงจร เพื่อที่จะคงโครงสร้างที่ปกติและความแข็งแรงของกระดูกไว้ตลอดเวลา รวมทั้งเพื่อคงสมดุลของเกลือแร่สำคัญในร่างกาย ได้แก่ แคลเซียมและฟอสเฟต โดยเซลล์ภายในกระดูกที่มีบทบาทสำคัญประกอบไปด้วย เซลล์กระดูก (osteocyte) เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) โดยกระบวนการสร้างและสลายกระดูกจะถูกควบคุมด้วยกระบวนการที่ซับซ้อน ประกอบไปด้วยการหลั่งสารชีวโมเลกุลหลายชนิดทั้งภายในและภายนอกกระดูก เพื่อให้มีความสมดุลของการสร้างและสลายกระดูกให้เป็นปกติ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังพบว่าเริ่มมีความผิดปกติของกระดูกตั้งแต่วัยต้น ๆ ก่อนจะมีความผิดปกติของแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดที่ชัดเจน เริ่มจากการลดลงของ Klotho และทำให้เกิดภาวะดื้อต่อ fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ FGF-23 ซึ่งทั้งสองชีวโมเลกุลนี้หลั่งมาจากเซลล์กระดูก (osteocyte) พบว่าการลดลงของ Klotho สัมพันธ์กับการลดจำนวนของทั้งเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) รวมทั้งลดการทำงานของเซลล์สร้างกระดูก ส่วนการเพิ่มขึ้นของ FGF-23 ส่งผลยับยั้งการทำงานของเซลล์สร้างกระดูกและยับยั้งกระบวนการสะสมแร่ธาตุในกระดูก ในระยะต่อมาเมื่อไตทำงานลดลงจะมีการเพิ่มขึ้นของฮอโมนพาราไทรอยด์ ภาวะขาดวิตามินดี และการคั่งของฟอสเฟต โดยส่งผลให้เกิดความผิดปกติของสมดุลวงจรในกระดูกและเกิดความผิดปกติของกระดูกในโรคไตเรื้อรังได้หลายชนิด ขึ้นกับระยะของโรคไตเรื้อรัง ชนิดและความรุนแรงของความผิดปกติของสารชีวโมเลกุลต่าง ๆ ซึ่งอาจแบ่งตามพยาธิวิทยาได้ตามตารางที่ 1

นอกจากความแข็งแรงของกระดูกแล้ว อีกปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดกระดูกหักคือ โอกาสในการเกิดการกระทบกระแทก เช่น การพลัดตกหกล้ม (fall) ซึ่งอาจมีผลมาจากความผิดปกติของระบบประสาทที่ควบคุมการทรงตัวหรือควบคุมการเคลื่อนไหว ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อแกนกลางของร่างกาย รวมทั้งปัจจัยอื่น ๆ เช่น ปัญหาทางสายตา ภาวะสมองเสื่อม และสิ่งแวดล้อมที่เสี่ยงต่อการล้ม เช่น พื้นลื่นหรือการมีสิ่งกีดขวาง การประหมัดและป้องกันความเสี่ยงในการพลัดตกหกล้ม จึงควรทำไปพร้อมกับการประเมินความแข็งแรงของกระดูกเพื่อป้องกันการเกิดกระดูกหักด้วย

การวินิจฉัยความผิดปกติของกระดูกและประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

การตรวจชิ้นเนื้อตัวชี้วัดทางพยาธิวิทยาของกระดูก (bone biopsy with histomorphometry)

ในการประเมินความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้น การตรวจที่เป็นมาตรฐานสูงสุด (gold standard) คือการตรวจและวัดตัวชี้วัดทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อกระดูกหลังการรับประเภทยาเตตราไซคลิน (tetracycline-double labelled bone biopsy with bone histomorphometry) โดยจะสามารถแบ่งชนิดความผิดปกติต่าง ๆ ของกระดูกตามระบบ TMV¹⁴ ดังตารางที่ 1 แม้เป็นการตรวจที่แม่นยำที่สุด ทำให้ทราบถึงพยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกติในกระดูก ซึ่งจะมีประโยชน์ในการประเมินและให้การรักษาสภาพกระดูกผิดปกติได้อย่างแม่นยำตามความผิดปกติที่พบ แต่อย่างไรก็ตามยังขาดการศึกษาความสัมพันธ์ของผลการตรวจ bone histomorphometry กับอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหัก นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดทั้งในด้านการเข้าถึงบุคลากรผู้เชี่ยวชาญและห้องปฏิบัติการเฉพาะที่ต้องใช้ในการตรวจ และเป็นหัตถการที่อาจสร้างความเจ็บปวดแก่ผู้ป่วยจึงยังไม่เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย

การตรวจมวลกระดูก (bone mineral density) ด้วยเครื่อง Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA)

การตรวจด้วยเครื่อง Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) เพื่อวัดมวลกระดูก โดยเป็นการตรวจที่มีใช้อย่างแพร่หลายในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในประชากรทั่วไป สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีข้อมูลทั้งจากการศึกษาไปข้างหน้าระยะยาว และการศึกษาแบบอภิมาน (meta-analysis)¹⁵ พบว่าสามารถใช้การตรวจนี้เพื่อประเมินความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักได้เช่นเดียวกับประชากรทั่วไป KDIGO ในปี ค.ศ. 2017 จึงแนะนำให้ใช้การตรวจมวลกระดูกในการประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยไตเรื้อรัง อย่างไรก็ตามการตรวจมวลกระดูกด้วยวิธีดังกล่าวยังมีข้อจำกัดคือเป็นเพียงการวัดคุณสมบัติทางด้านปริมาณของกระดูก และวัดเพียงในแนวสองมิติเท่านั้น อาจไม่สามารถบอกความผิดปกติทางคุณภาพของกระดูกซึ่งอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของกระดูกหัก และยังไม่สามารถนำมาใช้ในการเลือกการรักษาที่เหมาะสมได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหินปูนเกาะผนังหลอดเลือดแดงใหญ่อาจมีข้อจำกัดในการตรวจมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลังส่วนล่าง

การใช้แบบประเมินความเสี่ยงของกระดูกหัก (Fracture Risk Assessment Tools; FRAX®)

Fracture Risk Assessment Tools หรือ FRAX® เป็นเครื่องมือที่ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ประเมินความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหัก โดยพัฒนาจากการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าระยะยาวในประชากรเชื้อชาติต่าง ๆ รวมประชากรของประเทศไทยด้วย ปัจจุบันสามารถคำนวณได้จากการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ (ผ่านเว็บไซต์ <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=57>) โดยแสดงโอกาสเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักเป็นร้อยละ ที่เวลา 10 ปี โดยแบ่งเป็นความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสะโพกหัก และการเกิดกระดูกหักในตำแหน่งสำคัญ โดยใช้ปัจจัยทางคลินิกเพียงอย่างเดียวหรือใช้ผลการตรวจมวลกระดูกร่วมด้วยก็ได้ ปัจจัยทางคลินิกที่ใช้ในการคำนวณประกอบไปด้วย อายุ เพศ เชื้อชาติ น้ำหนัก ส่วนสูง ประวัติเคยกระดูกหักมาก่อน ประวัติกระดูกสะโพกหักของบิดาหรือมารดา ประวัติการสูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยา glucocorticoids ประวัติโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และประวัติโรคกระดูกพรุนทุติยภูมิ ได้แก่ เบาหวานชนิดที่ 1 โรค osteogenesis imperfecta ในผู้ใหญ่ ผู้ที่มีภาวะไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นพิษระยะยาวที่ไม่ได้รับการรักษา ผู้ที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศ (hypogonadism) หรือผู้ที่ประจำเดือนหมดก่อนอายุ 45 ปี ผู้ที่มีภาวะทุพโภชนาการเรื้อรัง ผู้ที่มีภาวะการดูดซึมอาหารผิดปกติ (malabsorption) และผู้โรคตับเรื้อรัง

แนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนในประชากรทั่วไปได้แนะนำการใช้ FRAX ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักและใช้ประกอบการตัดสินใจในการรักษาโรคกระดูกพรุนด้วยยา สำหรับในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีการศึกษาพบว่าสามารถใช้ FRAX ในการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้เช่นเดียวกับประชากรทั่วไป แต่การศึกษาระยะยาวพบว่าการปฏิบัติการณ์ของกระดูกหักโดยเฉพาะ

บริเวณสะโพกที่เกิดขึ้นจริงสูงกว่าที่คำนวณโดยใช้ FRAX ในผู้ป่วยที่มีค่าการกรองของไตต่ำกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร¹⁶ ซึ่งอาจอธิบายได้จากกลไกการเกิดความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะระยะท้าย ๆ ที่ไม่ยังไม่ได้อยู่ในปัจจัยทางคลินิกของ FRAX

การตรวจโครงสร้างกระดูกด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

การตรวจโครงสร้างกระดูกด้วยเทคนิคของเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (peripheral quantitative computed tomography) สามารถให้ข้อมูลสามมิติของโครงสร้างกระดูกได้ ซึ่งทำให้สามารถทราบความผิดปกติทางโครงสร้างของกระดูกเพิ่มขึ้นนอกเหนือจากมวลกระดูกในแนวสองมิติจากการตรวจด้วยเครื่อง DXA อย่างไรก็ตามการตรวจวิธีนี้ยังขาดการศึกษาในการทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักและยังไม่มีใช้อย่างแพร่หลาย

การตรวจสารบ่งชี้ทางชีวภาพจากกระดูก (bone biomarkers)

ในวงจรการหมุนเวียนของกระดูกจะมีการหลั่งสารบ่งชี้ทางชีวภาพต่าง ๆ เข้าสู่กระแสเลือดโดยสามารถแบ่งตามกระบวนการที่เกี่ยวข้องได้ 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) สารบ่งชี้การหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover marker) ได้แก่ ฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (parathyroid hormone; PTH) และ sclerostin 2) สารบ่งชี้การสร้างกระดูกใหม่ (bone formation marker) ได้แก่ bone specific alkaline phosphatase (BAP), procollagen type I N-terminal peptide (PINP) and procollagen type I C-terminal peptides (PICP) และ osteocalcin 3) สารบ่งชี้การสลายกระดูก (bone resorption marker) ได้แก่ tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b (TRAP-5b), N-terminal telopeptide-I (NTX1) และ C-terminal telopeptide-I (CTX1) การใช้สารบ่งชี้ดังกล่าวอาจช่วยในการวินิจฉัยความผิดปกติในกระดูกแทนการตรวจทางพยาธิวิทยาได้ โดยมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการวินิจฉัยแยกความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และอาจช่วยในการวางแผนการรักษาได้ แต่อาจจะมีข้อจำกัดอยู่บ้าง อาทิเช่น การสะสมเมื่อการทำงานของไตลดลงและความสามารถในการขจัดออกด้วยการบำบัดทดแทนไต โดยพบว่าตัวชี้วัดที่ไม่มีผลต่อการกรองของไต ได้แก่ BAP, TRAP-5b, และ PINP17 ซึ่งยังคงต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติมถึงความสัมพันธ์ของตัวชี้วัดเหล่านี้กับอุบัติการณ์การเกิดกระดูกหักและการนำมาใช้ประกอบการรักษาต่อไป

แนวทางการรักษาโรคกระดูกพรุนและป้องกันกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1 ถึง 3b ใช้แนวทางไม่แตกต่างไปจากผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนทั่วไป ได้แก่ การแก้ไขภาวะขาดวิตามินดี การออกกำลังกายแบบลงน้ำหนัก การเลิกบุหรี่ และการป้องกันการพลัดตกหกล้ม สำหรับยารักษาโรคกระดูกพรุนมีการศึกษาและได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงแตกต่างกันดังตารางที่ 2 และควรต้องระวังผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นซึ่งอาจพบได้บ่อยกว่าประชากรทั่วไป

ตารางที่ 2 ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน¹⁸

ชื่อยา	ขนาดยา	ค่าการกรองของไตที่ได้รับการขึ้นทะเบียน	ผลข้างเคียงต่อภาวะเกลือแร่ผิดปกติ
Alendronate	รับประทาน 70 มก. สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	35 มล./นาที่ ขึ้นไป	แคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดต่ำ
Ibandronate	รับประทาน 150 มก. เดือนละ 1 ครั้ง หรือ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 3 มก. ทุก 3 เดือน	มากกว่า 30 มล./นาที่	-
Risendronate	รับประทาน 5 มก. วันละ 1 ครั้ง หรือรับประทาน 35 มก. สัปดาห์ละ 1 ครั้ง	มากกว่า 30 มล./นาที่	แคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดต่ำ
Abaloparatide	ฉีดใต้ผิวหนัง 80 มคก. วันละ 1 ครั้ง	ไม่มีการศึกษา	แคลเซียมเลือดและในปัสสาวะสูง
Teriparatide	ฉีดใต้ผิวหนัง 20-40 มคก. วันละ 1 ครั้ง	มากกว่า 30 มล./นาที่	แคลเซียมและยูริกในเลือดสูง แคลเซียมในปัสสาวะสูง
Denosumab	ฉีดใต้ผิวหนัง 60 มก. ทุก 6 เดือน	ไม่จำกัด	แคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดต่ำ

*มก. = มิลลิกรัม, มคก. = ไมโครกรัม, มล./นาที่ = ค่าการกรองของไตเป็นมิลลิลิตรต่อนาที คำนวณจากสมการ Cockcroft–Gault

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4 ขึ้นไป ส่วนใหญ่พบความผิดปกติของเกลือแร่และกระดูกชัดเจน โดยเฉพาะความผิดปกติของระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในเลือด นอกจากการรักษาโดยไม่ใช้ยาข้างต้นแล้ว การรักษาโดยการให้วิตามินดีทดแทน (natural vitamin D) เพื่อให้ค่า 25-hydroxyvitamin D มากกว่า 30 นาโนกรัม/มล. สามารถลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ลงได้ และลดความผิดปกติของการสะสมแร่ธาตุในกระดูก (bone mineralization) การให้ยาจับฟอสเฟต (phosphate binder) ในผู้ป่วยที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงสามารถแก้ไขภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และลดระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่สูงขึ้นจากภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) ได้ จากการศึกษาแบบอิมานของการใช้ยาจับฟอสเฟตทั้งชนิดมีแคลเซียมและชนิดไม่มีแคลเซียม ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิต และอุบัติการณ์ของกระดูกหัก¹⁹ มีงานการศึกษา รายงานว่าการใช้ยาจับฟอสเฟตชนิดมีแคลเซียมอาจเพิ่มการเกิดภาวะหินปูนเกาะหลอดเลือด (vascular calcification) และอาจเพิ่มการเกิดภาวะ adynamic bone disease ได้²⁰

การควบคุมระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ตามคำแนะนำของ KDIGO ค.ศ. 2017⁷ สามารถใช้ยาวิตามินดีชนิดออกฤทธิ์ (active vitamin D) หรืออนุพันธ์ของวิตามินดี (vitamin D analog) หรือยาในกลุ่ม calcimimetics เช่น cinacalcet ข้อมูลจากการวิเคราะห์ทุติยภูมิ (secondary analysis) ในการศึกษา EVOLVE พบว่าการใช้ยา cinacalcet เสริมร่วมกับการให้อนุพันธ์ของวิตามินดีสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และมีภาวะฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงทุติยภูมิ²¹ การให้ยา cinacalcet เป็นเวลา 1 ปี พบว่าสามารถเพิ่มมวลกระดูกบริเวณคอกระดูกต้นขาได้ร้อยละ 7.3 เทียบกับ 6.3 ในกลุ่มควบคุม ในการศึกษา Bone Biopsy Study for Dialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism (BONAFIDE)²² พบ

ว่าการให้ยา cinacalcet ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมสามารถลดอัตราการสร้างกระดูก (bone formation rate) จากการตรวจทางพยาธิวิทยาและทำให้พยาธิสภาพของกระดูกในผู้ป่วยบางราย (20 ใน 77 ราย) กลับมาปกติได้หลังการรักษาเป็นเวลา 1 ปี อย่างไรก็ตามแม้การควบคุมระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ในปัจจุบันตามคำแนะนำของ KDIGO ค.ศ. 2017⁷ ยังอาจพบผู้ป่วยบางรายยังมีโรคกระดูกพรุนและมีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักได้

การให้ยารักษากระดูกพรุนในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร มีข้อจำกัด ยาหลายชนิดมีข้อห้ามเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่เพียงพอถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยารักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้าย ๆ รวมทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ซึ่งได้ทำการทบทวนหลักฐานที่มีในปัจจุบันของยาแต่ละกลุ่มดังต่อไปนี้

ยากลุ่มต้านการสลายกระดูก (anti-resorptive agents)

ยากลุ่ม bisphosphonate เป็นยาต้านการสลายกระดูก (anti-resorptive) โดยถูกดูดซึมเข้าไปยับยั้งการทำงานและกระตุ้นให้เกิดการตาย (apoptosis) ของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) ยากลุ่มนี้มีคุณสมบัติขับออกทางไต จึงมีข้อห้ามในผู้ป่วยที่มีค่าการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร ซึ่งอาจทำให้มีการสะสมของยาที่กระดูกเพิ่มขึ้น มีความเสี่ยงทำให้เกิดความผิดปกติของการสะสมแร่ธาตุในกระดูกและเกิดโรคกระดูกนุ่ม (osteomalacia) หรือทำให้เกิดโรค adynamic bone disease ได้²³

Denosumab เป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ออกฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกโดยการยับยั้ง receptor activator of NF- κ B (RANK) มีผลให้ยับยั้งการเจริญเติบโตและการแบ่งตัวของเซลล์สลาย

กระดูก (osteoclast proliferation) โดยยา denosumab ไม่ถูกขับออกทางไต แตกต่างจาก bisphosphonate ข้อมูลจากการวิเคราะห์ย้อนหลัง (post hoc analysis) ของการศึกษา FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) ซึ่งเป็นการศึกษาประสิทธิผลของยา denosumab ในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือน 7,868 ราย เป็นเวลา 36 เดือน พบว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักที่บริเวณกระดูกสันหลัง กระดูกสะโพกและบริเวณอื่น ๆ ได้ โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตระหว่าง 15-29 และ 30-59 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร จำนวน 73 และ 2,817 รายตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างของผลการรักษากับระดับการกรองของไต²⁴ อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดรุนแรงได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 ที่ได้รับยา denosumab จึงควรต้องมีการติดตามใกล้ชิดหลังได้รับยา ขณะนี้มีการศึกษาถึงผลของการให้ยา denosumab ในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (NCT01464931) ซึ่งคงต้องรอผลการศึกษาในอนาคต

ยากลุ่มกระตุ้นการสร้างกระดูก (osteoblastic agents)

Teriparatide เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของกรโตมิโน 34 ตัวแรกของฮอร์โมนพาราไธรอยด์ ออกฤทธิ์กระตุ้นและเพิ่มการหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover) และได้รับขึ้นทะเบียนในการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนและโรคกระดูกพรุนจากยา glucocorticoid จากการวิเคราะห์ย้อนหลังในการศึกษา Fracture Prevention Trial²⁵ ไม่พบความแตกต่างของผลการเพิ่มมวลกระดูกระหว่างผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต 50-79, 30-49, และน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร และไม่พบความแตกต่างในการลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักระหว่างผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า

หรือเท่ากับ 80 และ มากกว่า 80 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร แต่พบว่า มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง และภาวะกรดยูริกในเลือดสูงได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร อย่างไรก็ตามการใช้ยาในกลุ่มนี้อาจมีผลเสียในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะการหมุนเวียนของกระดูกสูง (high bone turnover) จากภาวะฮอร์โมนพาราไธรอยด์สูงทุติยภูมิ (secondary hyperparathyroidism) ซึ่งอาจไปส่งเสริมให้พยาธิสภาพที่กระดูกแย่ลงได้ ยากลุ่มนี้จึงอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะการหมุนเวียนของกระดูกต่ำ (low bone turnover) หรือโรค adynamic bone disease มีหลักฐานระดับรายงานผู้ป่วย และการศึกษาขนาดเล็กแบบไม่มีกลุ่มควบคุมโดย Cejka และคณะ²⁶ รายงานการให้ยา teriparatide 20 ไมโครกรัม ฉีดใต้ผิวหนังวันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 7 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยโรค adynamic bone disease จากการตรวจพยาธิวิทยา หลังติดตามเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าสามารถเพิ่มมวลกระดูกบริเวณกระดูกสันหลัง กระดูกสะโพกและกระดูกต้นขาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Mitsopoulos และคณะ²⁷ ได้ทำการศึกษาการให้ยา teriparatide ในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมที่มีภาวะมวลกระดูกต่ำที่ได้รับการวินิจฉัยโรค adynamic bone disease จากการตรวจพยาธิวิทยาจำนวน 9 ราย โดยให้ยาขนาดเดียวกันพบว่ามวลกระดูกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมที่ศึกษาถึงผลของการรักษาตามมาตรฐานอื่น ๆ ในผู้ป่วยโรค adynamic bone disease ดังแสดงในตารางที่ 3 เปรียบเทียบกับการให้ยา teriparatide และในปัจจุบันมียาใหม่ในกลุ่มเดียวกันคือ abaloparatide ซึ่งอาจมีคุณสมบัติการจับกับตัวรับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนได้แบบชั่วคราวได้ดีกว่าทำให้มีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูกเท่านั้น (purely anabolic) มีผลข้างเคียงเรื่องระดับแคลเซียมสูงในเลือดน้อยกว่า แต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีความชัดเจนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาโรค adynamic bone disease

ลดการได้รับแคลเซียมส่วนเกิน	ลด/หยุด ยาจับฟอสเฟตชนิดมีแคลเซียม พิจารณาใช้ยาจับฟอสเฟตชนิดไม่มีแคลเซียม ลด/หยุด ยาวิตามินดีชนิดออกฤทธิ์ ลดความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำยาฟอกไต
เพิ่มฮอร์โมนพาราไธรอยด์	ลด/หยุด ยากลุ่มแคลซิมีเมติก พิจารณาใช้ยาอนุพันธ์ของฮอร์โมนพาราไธรอยด์
อื่น ๆ	หลีกเลี่ยงการใช้ยา/การปนเปื้อนของอลูมิเนียมจากระบบน้ำที่ใช้ในการฟอกเลือด หลีกเลี่ยงยากลุ่มต้านการสลายกระดูก

บทสรุป

ภาวะกระดูกหักถือเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของโรคไตเรื้อรัง และมีแนวโน้มพบได้มากขึ้นตามการทำงานของไตที่ลดลง ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนหลายประการ ภาวะทุพพลภาพและเพิ่มอัตราการเสียชีวิต แพทย์จึงควรให้ความสำคัญในการประเมินความเสี่ยงและป้องกันการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากกลไกการเกิดโรคกระดูกพรุนและกระดูกหักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความซับซ้อนแตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป จึงต้องมีการประเมินและการรักษาที่จำเพาะ โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้ายและผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยต้องอาศัยการตรวจพิเศษ เช่น การตรวจทางพยาธิวิทยาของกระดูก เพื่อที่จะให้การวินิจฉัยและรักษาความผิดปกติของกระดูกอย่างแม่นยำ นอกจากการรักษาความผิดปกติของกระดูกแล้ว การป้องกันการพลัดตกหกล้มโดยเฉพาะในผู้สูงอายุยังมีความสำคัญ ทั้งหมดนี้อาจต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของทีมนสหสาขาวิชาในดูแลผู้ป่วยเพื่อให้การดูแลรักษาได้อย่างครอบคลุม

เอกสารอ้างอิง

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J* 2001;94:569-73.
2. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396-9.
3. Chen H, Lips P, Vervloet MG, van Schoor NM, de Jongh RT. Association of renal function with bone mineral density and fracture risk in the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int* 2018;29:2129-38.
4. Malmgren L, McGuigan F, Christensson A, Akesson KE. Reduced kidney function is associated with BMD, bone loss and markers of mineral homeostasis in older women: a 10-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2017;28:3463-73.
5. Sidibe A, Auguste D, Desbiens LC, Fortier C, Wang YP, Jean S, et al. Fracture Risk in Dialysis and Kidney Transplanted Patients: A Systematic Review. *JBMR Plus* 2019;3:45-55.
6. Kurajoh M, Inaba M, Nagata Y, Yamada S, Imanishi Y, Emoto M. Association of cystatin C- and creatinine-based eGFR with osteoporotic fracture in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: sarcopenia as risk for fracture. *J Bone Miner Metab* 2019;37:282-91.
7. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26-36.
8. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
9. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3223-32.
10. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86:810-8.
11. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85:166-73.
12. Disthabanchong S, Jongjirasiri S, Adirekkit S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, et al. Low hip bone mineral density predicts mortality in maintenance hemodialysis patients: a five-year follow-up study. *Blood Purif* 2014;37:33-8.
13. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1282-96.
14. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2013;28:2-17.
15. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, West SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015;26:449-58.
16. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;95:447-54.

17. Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2013;84:886-94.
18. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:962-9.
19. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, Mavridis D, Johnson DW, Craig JC, et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis* 2016;68:691-702.
20. Bover J, Ureña P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, DaSilva I, et al. Adynamic Bone Disease: From Bone to Vessels in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Nephrology* 2014;34:626-40.
21. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466-75.
22. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, et al. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;87:846-56.
23. Pimentel A, Urena-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int* 2017;92:1343-55.
24. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26:1829-35.
25. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Kregge JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporosis International* 2007;18:59-68.
26. Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of Hemodialysis-Associated Adynamic Bone Disease with Teriparatide (PTH1-34): A Pilot Study. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:221-6.
27. Mitsopoulos E, Ginikopoulou E, Economidou D, Zanos S, Pateinakis P, Minasidis E, et al. Impact of long-term cinacalcet, ibandronate or teriparatide therapy on bone mineral density of hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol* 2012;36:238-44.