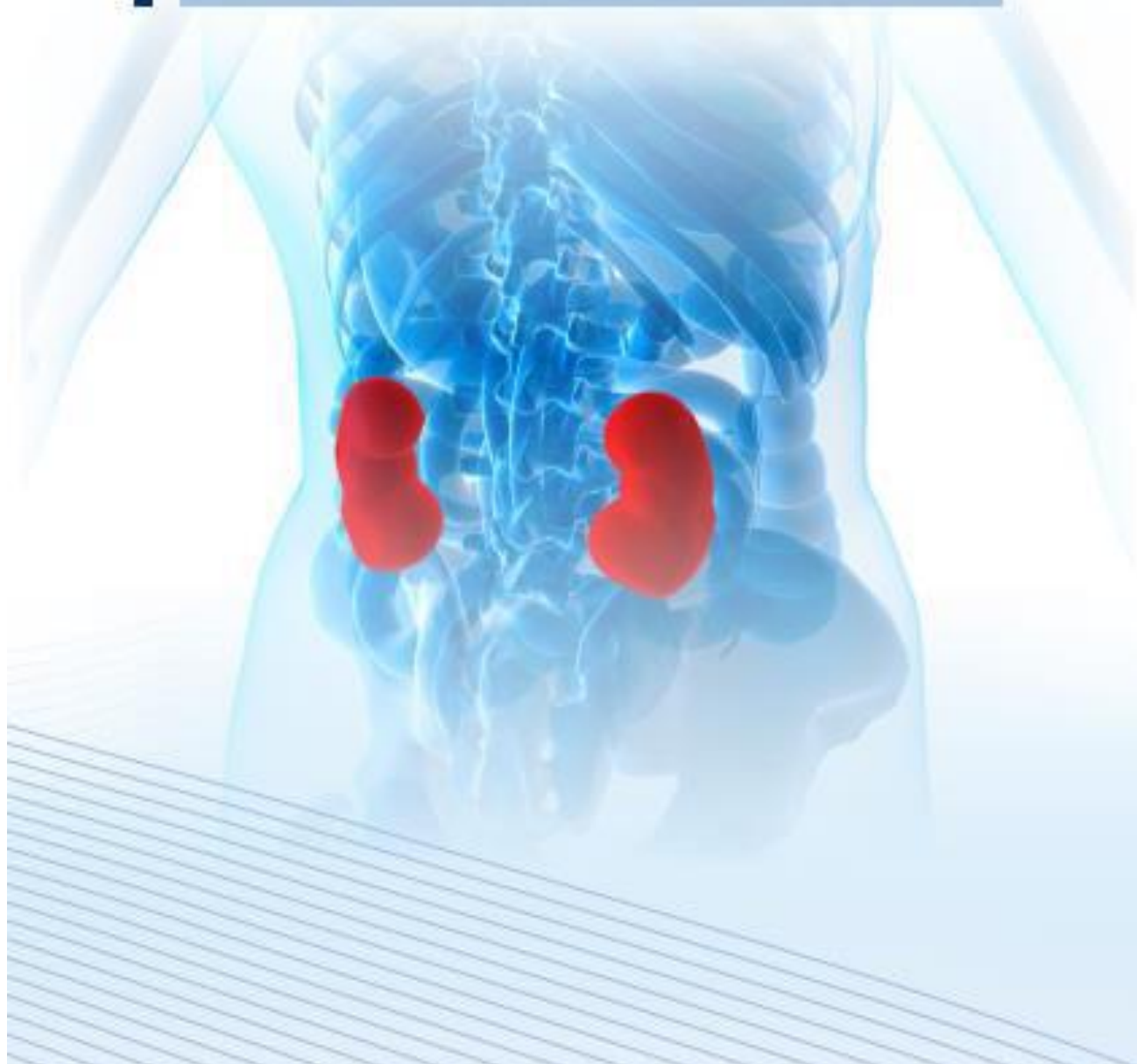


HRONISKAS NIERU SLIMĪBAS IZRAISĪTI KAULU UN MINERĀLU VIELMAIŅAS TRAUCĒJUMI –

diagnostikas un ārstēšanas
rekomendācijas Latvijā



Autore: Ināra Ādamsone, Dr. Med., nefroloģe, Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas hemodialīzes nodaļas vadītāja

Rekomendācijas apspriestas un pieņemtas Latvijas nefrologu asociācijas sēdē 2012. gada 29. novembrī.

Rīga, 2013

Saīsinājumi

BIS – bisfosfonātu grupas preparāti

Ca – kalcijs

Ca-FSP – kalciju saturoši fosforsaiostošie preparāti

Cbfa1 – kaulu veidošanās transkripcijas faktors (*core binding factor alpha1*)

DXA – divveida enerģijas rentgenstaru absorbcimetrija (*dual X-ray absorptiometry*)

EK – epitēlijķermenīši

ERA-EDTA – Eiropas Nieru asociācija – Eiropas Dialīzes un transplantācijas asociācija (*European Renal Association – European Dialysis and Transplantation Association*)

FGF-23 – fibroblastu augšanas faktors - 23

FSP – fosforsaiostošie preparāti

GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums

GKS – glikokortikosteroīdu preparāti

HNS – hronisks nieru slimība

HNS-KMVT – HNS izraisīti kaulu un minerālu vielmaiņas traucējumi

iPTH – intaktais PTH

ISN – Starptautiskā Nefrologu Biedrība (*International Society of Nephrology*)

Kalcidiols – 25(OH)D vitamīns, aknās hidroksilēta natīvā D vitamīna forma

Kalcitriols – 1,25(OH)₂D vitamīns, aktīvā D vitamīna forma

KMB – kaulu minerālbūvums

kSF – sārmainās fosfatāzes kaulu frakcija

neCa-FSP – kalciju nesaturoši fosforsaiostošie preparāti

NKF KDOQI – ASV Nacionālā nieru fonda nieru slimību aprūpes kvalitātes uzraudzības projekts (*National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)

KDIGO – starptautisks nieru slimību aprūpes kvalitātes uzraudzības fonds (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*)

P – fosfors

PTH – parathormons

PVO – Pasaules veselības organizācija

SF – sārmainā fosfatāze

SHPT – sekundārs hiperparatireoidisms

sVDRA – selektīvie D vitamīna receptoru aktivātori

A, B, C, D – rekomendāciju pierādījumu līmeņi saskaņā ar 2010.gada 25.maija Ministru kabineta noteikumos Nr.469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” noteikto iedalījumu

Ievads

Nierēm (kopā ar epitēlijuķermenīšiem, kuņģa-zarnu traktu un kauliem) ir vadošā loma kalcija un fosfora vielmaiņas regulācijā cilvēka organismā. Tās ir ne vien dažādu hormonu (piemēram, parathormona) iedarbes mērķorgāns, bet arī galvenā D vitamīna aktīvās formas – kalcitriola sintēzes vieta. Tāpēc, progresējot hroniskai nieru slimībai (HNS), līdztekus citām HNS komplikācijām veidojas arī virkne kaulu un minerālvielu metabolisma traucējumu, kas būtiski ietekmē daudzu organisma sistēmu un orgānu darbību.

Tradicionāli par nopietnākajām kalcija un fosfora vielmaiņas traucējumu sekām urēmijas slimniekiem tika uzskatītas skeleta pārmaiņas. Taču pēdējos gados arvien vairāk pierādījumu tam, ka kaulu un minerālu vielmaiņas traucējumi sekmē ārpus skeleta (t.sk. asinsvadu) kalcifikāciju, sekmē sirds-asinsvadu sistēmas patoloģiju veidošanos un paugstina mirstības risku HNS pacientu populācijā. Tādēļ agrāk plaši izmantotais HNS kalcija un fosfora vielmaiņas traucējumu apzīmējums “renālā osteodistrofija” pēdējos gados tiek aizstāts ar jaunu nosaukumu - **hroniskas nieru slimības izraisīti kaulu un minerālu vielmaiņas traucējumi (HNS-KMVT)**.

Šīs rekomendācijas balstās:

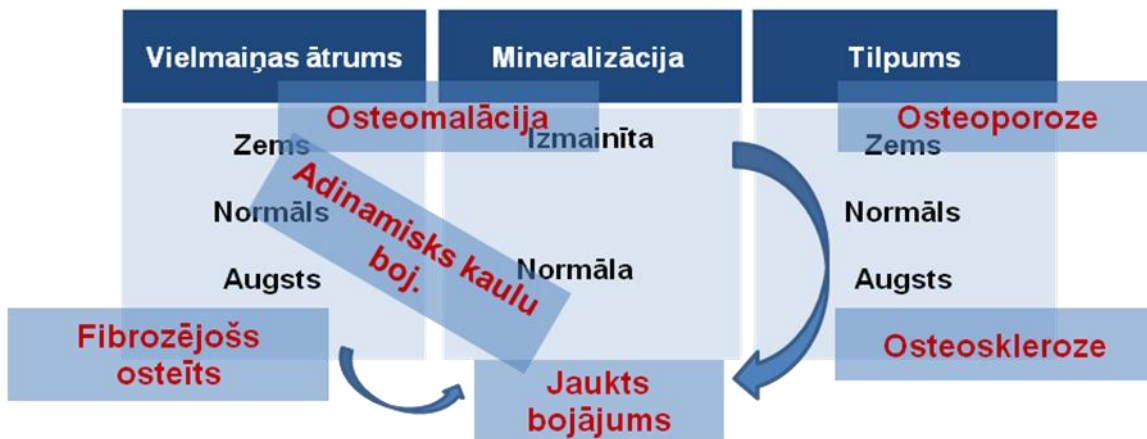
1. Latvijas nefrologu asociācijas 1999.g. apstiprinātajās vadlīnijās,
2. Latvijas nefrologu plašā klīniskā kaulu un minerālu vielmaiņas traucējumu ārstēšanas praksē un konsensus viedoklī Latvijas Nefrologu asociācijā,
3. Starptautiskos un pašmāju pētījumos,
4. Starptautisko nefroloģijas organizāciju (ERA-EDTA, ISN, NKF KDOQI, KDIGO) un lielo pasaules valstu (ASV, Kanāda, Austrālija, Spānija u.c.) speciālistu organizāciju ieteikumos [1-4].

Definīcija

Hroniskas nieru slimības izraisīti kaulu un minerālu vielmaiņas traucējumi – tas ir klīnisks sindroms, kas veidojas, progresējot HNS, un manifestējas ar vienu vai vairākām sekojošām izpausmēm:

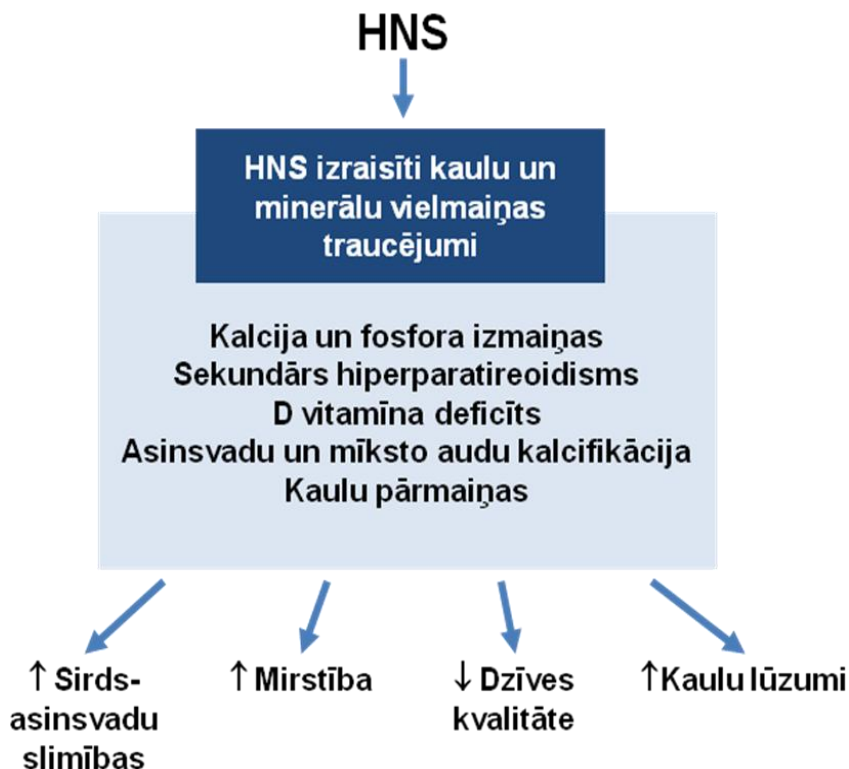
1. Kalcija, fosfora, parathormona (PTH) vai D vitamīna vielmaiņas traucējumiem un/vai
2. Kaulu vielmaiņas traucējumiem (kaulu masas, mineralizācijas, augšanas un stipruma izmaiņām) un/vai
3. Asinsvadu vai citu mīksto audu kalcifikāciju.

Ar terminu “renālā osteodistrofija” apzīmē morfoloģiskās izmaiņas kaulos HNS pacientiem (1. attēls). Tā ir tikai viena no HNS kaulu un minerālu vielmaiņas traucējumu izpausmēm, un to diagnosticē kaulu biopsijas histoloģiskā izmeklēšanā [4,5].



1.attēls. Renālās osteodistrofijas klasifikācija.

HNS izraisīti kaulu un minerālu vielmaiņas traucējumi ir ne vien būtisks pacientu mirstības, it īpaši, kardiovaskulārās mirstības cēlonis, bet arī pacientu dzīves kvalitātes zuduma iemesls (2. attēls) [6-11].



2.attēls. HNS-KMVT sekas hroniskas nieru slimības pacientiem.

Patoģenēze

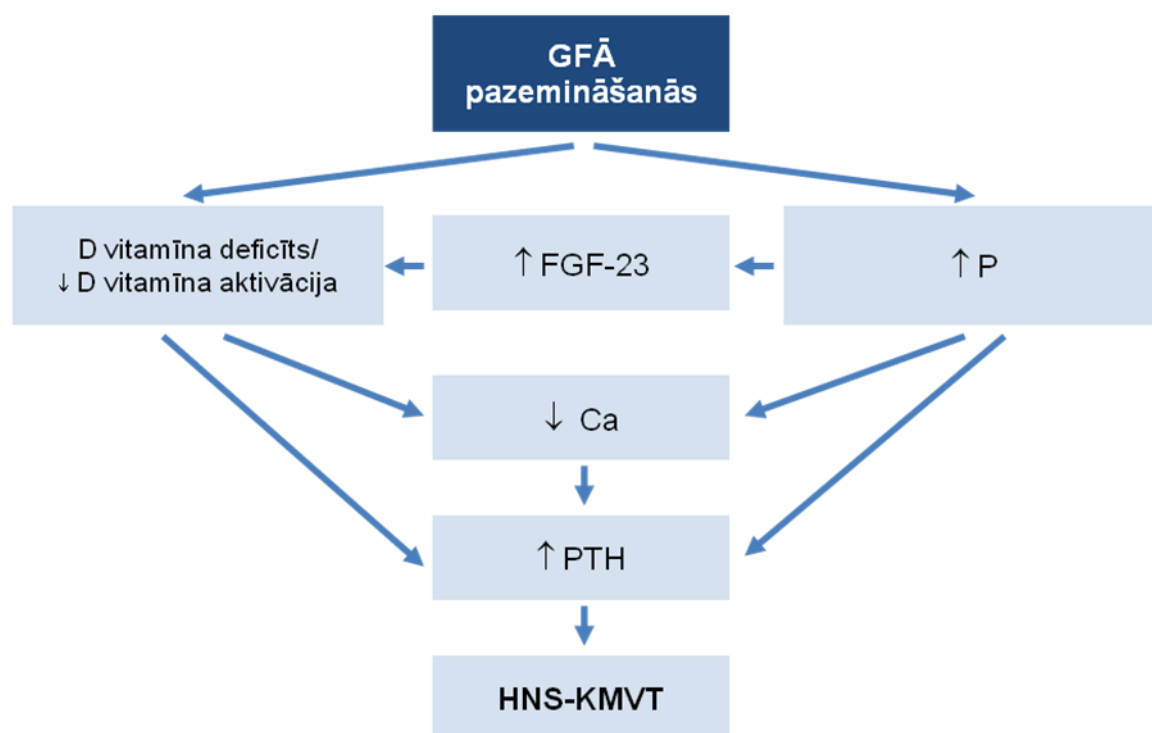
Dažādu nieru slimību izraisītas HNS gadījumā, samazinoties funkcionējošo nefronu skaitam un pazeminoties glomerulu filtrācijas ātrumam (GFĀ) zem 60 ml/min, mazinās D vitamīna aktivācija nierēs (3.attēls). To noteic:

1. D vitamīna aktivācijai nepieciešamā fermenta 1α -hidroksilāzes deficīts nieru proksimālo tūbuļu šūnās (zūdot funkcionējošo nefronu skaitam),

2. Samazināta 25(OH)D jeb kalciola (aknās hidroksilēta natīvā D vitamīna) nokļūšana nierēs (zema GFĀ apstākļos),
3. Fosfātu uzkrāšanās HNS pacientu organismā, kas samazina aktīvā D vitamīna jeb kalciola sintēzi nierēs gan tiešā veidā, gan netieši – paaugstinoties īpaša fosfātu vielmaiņu regulējoša hormona fibroblastu augšanas faktora 23 (FGF-23) koncentrācijai serumā. Hiperfosfatēmiju vēro vēlīni – HNS 4. un 5. stadijā, taču FGF-23 koncentrācija serumā paaugstinās jau HNS 2. un 3. stadijā un arī mazina 1 α -hidroksilāzes aktivitāti nierēs [5].

Kalciola sintēzes samazināšanās nierēs vājina kalcija uzsūkšanos kuņģa-zarnu traktā - veidojas hipokalcēmija. Hipokalcēmija stimulē PTH sintēzi un izdali epitēlijķermenīšos (EKĶ), t.i. veidojas sekundārs hiperparatireoidisms (SHPT). Šo fenomenu vēro agrīni - jau HNS 2. un 3. stadijā.

Tāpat kā kopējā populācijā, arī HNS pacientiem zems 25(OH)D līmenis (neuzņemot natīvo D vitamīnu ar uzturu un maz uzturoties saulē) ir papildus riska faktors sekundāra hiperparatireoidisma attīstībai [1], bet hiperfosfatēmija, kalciola deficīts un nieru slimība *per se* sekmē skeleta rezistenci pret PTH [5]. Ar laiku uz epitēlijķermenīšu šūnu virsmas mazinās gan kalcija, gan D vitamīna receptoru skaits, tie pakāpeniski kļūst rezistenti pret D vitamīna ietekmi un veidojas epitēlijķermenīšu hiperplāzija.



3.attēls. HNS-KMVT patoģenēze.

Minerālu vielmaiņas traucējumu sekas HNS pacientiem

PTH tradicionāli tiek uzskatīts par urēmisku toksīnu un tas negatīvi ietekmē daudzu orgānu sistēmu funkcijas [5]. Hiperparatireoidisma sekas ir ne vien kaulu pārmaiņas (fibrozējošs osteīts), bet arī proksimāla miopātija, perifēra neiropātija, tā sekmē sirds kreisā kambara hipertrofiju, miokarda fibrozi, ārpus skeleta kalcifikāciju (t.sk. asinsvadu kalcifikāciju). Saistaudu pastiprināta veidošanās skeletā var padziļināt anēmiju un sekmēt rezistenci pret eritropoētina preparātiem.

Hiperfosfatēmijas stimulē PTH sintēzi, veicina sekundāra hiperparatireoidisma attīstību un sekmē epitēlijķermenīšu hiperplāziju. Hiperfosfatēmijai ir ļoti būtiska loma gan mīksto audu, gan asinsvadu kalcifikācijas patoģenēzē. Ir pierādīts, ka augsta fosfora koncentrācija serumā veicina atsevišķu

“kaulu” transkripcijas faktoru (piemēram, Cbfa1) pastiprinātu aktivāciju, bet tas sekmē asinsvadu gludās muskulatūras šūnu spēju fenotipiski attīstīties līdzīgi kaulveides šūnām osteoblastiem t.i. pastiprināti uzkrāt minerālvielas. Pacientiem ar augstu fosfora koncentrāciju serumā vēro asinsvadu sienīgas mēdijas-intīmas slāņa sabiezēšanu, samazinātu asinsvadu sienīgas elastību, asinsvadu kalcifikāciju, miokarda hipertrofiju, kā arī ātrāku HNS progresēšanu [6].

Pierādīts, ka sekundārs hiperparatireoidisms un hiperfosfatēmija paaugstina mirstības risku un, it īpaši, kardiovaskulārās mirstības risku HNS pacientiem [7-11, 13-16].

Arī natīvā D vitamīna deficīts gan kopējā populācijā, gan HNS pacientu populācijā var negatīvi ietekmēt dažādu organisma sistēmu, piemēram, imūnsistēmas darbību, iekaisuma atbildes reakcijas, šūnu proliferācijas un diferencēšanās procesus, traucēt daudzu organisma endokrīno regulācijas mehānismu (piemēram, renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas) normālu darbību. Turklāt, D vitamīna trūkums var tiešā veidā sekmēt kaulu pārmaiņas HNS pacientiem, jo tas ir substrāts kalcioliola sintēzei.

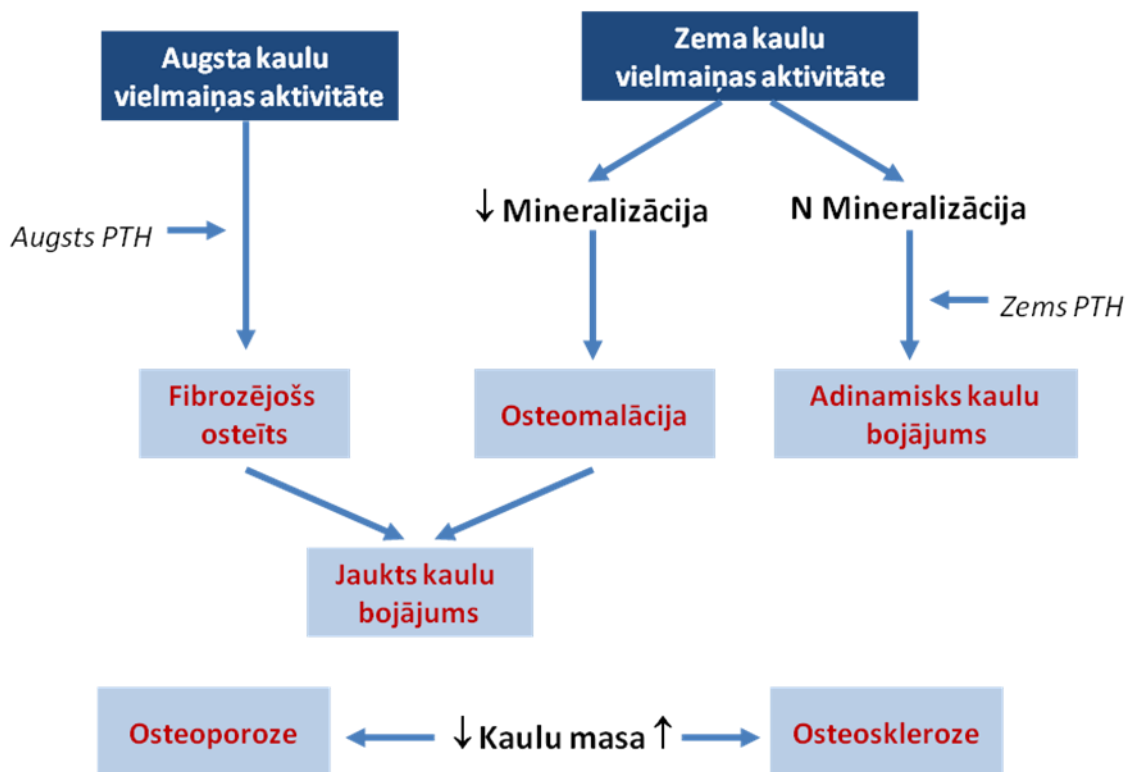
Kaulu pārmaiņas HNS pacientiem

Kaulu pārmaiņas HNS pacientiem ir ļoti daudzveidīgas (1., 4.attēls). Ilgstoši paaugstināta PTH koncentrācijas serumā veicina t.s. intensīvas kaulu vielmaiņas (*high bone turnover*) bojājuma attīstību. Paātrināta kaulu metabolisma apstākļos jaunveidotā kaula struktūra ir izmainīta - plātnišveida (lamelāras) kaulu struktūras vietā vēro izmainīta viļņveida kaula veidošanos. Paātrinātu kaulu vielmaiņu parasti pavada arī dažādas pakāpes peritrabekulāra fibroze (fibrozējošs osteīts). Jāatceras, ka HNS pacientiem, sakarā ar skeleta rezistenci pret PTH ietekmi, “normālu” kaulu vielmaiņas ātrumu nodrošina nedaudz augstāka (atkarībā no HNS stadijas 2–6 reizes augstāka) PTH koncentrācija serumā.

Otra galējība – lēnas kaulu vielmaiņas (*low bone turnover*) jeb adinamisks kaulu bojājums veidojas pacientiem ar “relatīvu” hipoparatiroidismu, proti, ar PTH koncentrāciju serumā, kas ir daudz zemāka, nekā HNS slimniekiem ar citām renālās osteodistrofijas formām. Agrāk adinamisku kaulu bojājumu bieži vēroja pacientiem, kuri lietoja alumīniju saturošus fosforsaietošos preparātus, bet pēdējos gados šo renālās osteodistrofijas formu bieži atrod pacientiem ar cukura diabētu, peritoneālās dialīzes pacientiem vai pacientiem, kuri nekontrolēti lieto kalcioliola preparātus.

HNS pacientiem vēro arī osteomalāciju jeb traucētu kaulu mineralizāciju un osteoporozi jeb kaulu masas samazināšanos [12]. Kaulu pārmaiņu klāsts var savstarpēji kombinēties.

Kaulu pārmaiņas nieru slimniekiem sākotnēji norit bez klīniskiem simptomiem, bet šo pārmaiņu vēlinās pazīmes ir sāpes kaulos, locītavu sāpes un stīvums, spontāni cīpslu plīsumi, proksimālo muskuļu vājums un kaulu lūzumi. Gan intensīvas, gan lēnas kaulu vielmaiņas bojājumu klīniskās izpausmes parasti ir vienādas.



4.attēls. Kaulu pārmaiņu veidi HNS pacientiem.

Diagnostika

Kalcijs un fosfors

Ideālā gadījumā pacientiem būtu jānoteic jonizētā kalcija koncentrācija serumā, taču tās regulāru izmantošanu ierobežo izmeklējuma tehniski sarežģītā veikšana un dārdzība. Tāpēc parasti HNS pacientiem noteic kopējo kalcija koncentrāciju serumā. Jāatceras, ka kalcija līmenis serumā jākorģē atbilstoši pacienta albumīna koncentrācijai pēc formulas:

Koriģētā kalcija koncentrācija serumā (mmol/l) =

Kopējā kalcija koncentrācija [mmol/l] + 0.02x(40 – albumīna koncentrācija [g/l])

Kalcija un fosfora līmenis serumā jānoteic (1. tabula):

1. HNS 1. un 2. stadijā 1 reizi gadā,
2. HNS 3. stadijā 2 reizes gadā,
3. HNS 4. stadijā 3 reizes gadā,
4. HNS 5. stadijā 4-6 reizes gadā,
5. HNS 5D stadijā 1 reizi mēnesī.

Kalcija un fosfora līmeni var noteikt arī biežāk, ja pacientam tiek uzsākta vai mainīta aktīvā D vitamīna preparātu, selektīvo D vitamīna receptoru aktivatoru vai kalcimimētiķu terapija.

Hemodialīzes pacientiem kalcija un fosfora līmeni dinamiskā jēnānoteic vienā laikā – nedēļas sākumā pēc ilgākā dialīzes starplaika.

Parathormons

Intaktā PTH koncentrācija serumā (iPTH; norma 10-65 pg/ml vai 1.1-6.8 pmol/l) jānoteic (1. tabula):

1. HNS 1. un 2. stadijā 1 reizi gadā,
2. HNS 3. stadijā 1 - 2 reizes gadā,
3. HNS 4. stadijā 2 reizes gadā,
4. HNS 5. stadijā 3 reizes gadā,
5. HNS 5D stadijā 3 - 4 reizes gadā.

iPTH līmeni var noteikt arī biežāk, ja pacientam tiek uzsākta vai mainīta D vitamīna preparātu, selektīvo D vitamīna receptoru aktivatoru vai kalcimimētiķu terapija.

iPTH līmenis serumā, atšķirībā no kalcija un fosfora, labi atspoguļo HNS izraisīto minerālu vielmaiņas traucējumu sekas kaulos, tāpēc daudzos gadījumos tas var aizstāt kaulu biopsiju **(B)**. Zemu iPTH līmeni (< 100-120 pg/ml) vēro adinamiska kaulu bojājuma vai osteomalācijas gadījumā, bet augstu iPTH līmeni (> 500 pg/ml) – intensīvas kaulu vielmaiņas un fibrozējoša osteīta gadījumā vai jaukta kaulu bojājuma gadījumā **(B)**.

Nav konstatēta saistība starp iPTH koncentrāciju serumā un sirds-asinsvadu sistēmas bojājuma pakāpi. Tomēr gan relatīvi augsta, gan zema iPTH līmeņa gadījumā pieaug pacientu mirstība, it īpaši, no sirds un asinsvadu slimībām. Turklāt, pētījumos pacientiem ar adinamisku kaulu bojājumu vēro izteiktāku asinsvadu kalcifikāciju **(D)**.

25(OH) D vitamīns

Gan kopējā populācijā, gan HNS pacientu populācijā par „D vitamīna nepietiekamību” runā, ja 25(OH) D vitamīna koncentrācija serumā ir < 30 ng/ml, bet par „D vitamīna deficītu”, ja 25(OH)D vitamīna koncentrācija serumā ir < 20 ng/ml. Pierādīts, ka zems D vitamīna līmenis saistīts ar augstāku mirstību dialīzes pacientu populācijā [17-19].

Lai nepieļautu vai novērstu D vitamīna nepietiekamību un deficītu, 25(OH)D vitamīna līmenis serumā jānoteic 2 reizes gadā – rudenī un pavasarī. HNS pacientiem ar pazeminātu D vitamīna koncentrāciju serumā līdztekus aktīvā D vitamīna preparātiem vai selektīviem D vitamīna receptoru aktivatoriem, jānozīmē arī natīvais D vitamīns **(C)**.

Sārmainā fosfatāze

Sārmainā fosfatāze (SF) un sārmainās fosfatāzes kaulu frakcija (kSF) kopā ar iPTH parāda kaulu vielmaiņas aktivitāti. Sārmainās fosfatāzes kaulu frakcija ir nedaudz precīzāka, bet daudzkart dārgāka izmeklēšanas metode, tāpēc to izmanto reti **(C)**.

Pacientiem ar sārmainās fosfatāzes līmeni > 120 SV/l vēro izteiktāku koronāro asinsvadu kalcifikāciju [20]. Paaugstināta sārmainā fosfatāze ir arī viens no mirstības riska marķieriem hemodialīzes pacientu populācijā [21].

Arī citi kaulu vielmaiņas marķieri (piemēram, osteokalcīns, seruma piridinolīns un kolagēna C-termināla telopeptīds) var atspoguļot HNS pacientu skeleta morfoloģiskās izmaiņas, taču tie būtiski nepapildina informāciju, ko sniedz iPTH un SF, un tāpēc to regulāra izmantošana nav mērķtiecīga **(C)**.

HNS 1-5	
Ca/P	Katrā vizītē
iPTH, SF	Katrā otrajā vizītē (vismaz 1 x gadā)
25(OH)D	1 x 6 mēnešos vai 1 x gadā
HNS 5D	
Ca/P	1 x mēnesī
iPTH, SF	1 x 3 mēnešos
25(OH)D	Ik 6 mēnešus vai 1 x gadā
Pēc nieru transplantācijas	
Ca/P	Katrā vizītē
iPTH	1 x gadā. Ja iPTH paaugstināts – vismaz 1 x 6 mēnešos
25(OH) D	1 x 6 mēnešos vai 1 x gadā

1.tabula. HNS pacientiem veicamo asins bioķīmisko izmeklējumu klāsts un to veikšanas biežums.

1,25(OH)₂D vitamīns

1,25(OH)₂ D vitamīna jeb kalцитriola koncentrācija serumā HNS pacientiem regulāri nav jānosaka. To var izmantot zinātnisko pētījumu nolūkā un agrīnās HNS stadijās, lai izslēgtu retas, pārmantotas ar D vitamīna vielmaiņu saistītas patoloģijas.

Fibroblastu augšanas faktors - 23 (FGF-23)

Paaugstinātu FGF-23 līmeni serumā uzskata par visagrīnāko fosfora retences marķieri HNS pacientu organismā. Pēdējos gados pierādīta arī šī fosfatona būtiskā loma sekundārā hiperparatireoidisma patoģenēzē un saistība ar HNS pacientu dzīvildzi. To var izmantot kā prognostisku norādi, koriģējot SHPT pacientiem ar nieru mazspēju. Tomēr ikdienas klīniskajā praksē FGF-23 noteikšanu joprojām neizmanto.

Radioloģiskie izmeklējumi

Radioloģiskās izmeklēšanas metodes var sniegt papildinformāciju un precizēt atsevišķus HNS-KMVT stāvokļus (2. tabula), tomēr asins bioķīmisko parametru izmaiņas vērojamas daudz agrāk HNS gaitā. Tāpēc pacientiem, kuriem nav HNS-KMVT raksturīgo bioķīmisko izmaiņu vai simptomu, regulāri skeleta radioloģiskie izmeklējumi nav jāveic.

Plaukstu rentgenogrammās un vēdera dobuma pārskata rentgenogrammās (sānu projekcijā) var konstatēt asinsvadu kalcifikāciju. Vēdera dobuma pārskata rentgenogrammas un **ehokardiogrāfija** asinsvadu un sirds vārstuļu kalcifikācijas diagnozi ļauj uzstādīt tikpat precīzi, bet daudz lētāk, nekā datortomogrāfijas izmeklējumi. Pētījumos hemodialīzes pacientu populācijā novērota tieša korelācija starp rentgenogrammās redzamu asinsvadu kalcifikāciju un kardiovaskulāro slimību risku [22,23]. Pacienti ar asinsvadu un sirds vārstuļu kalcifikāciju jāuzskata par visaugstākā kardiovaskulārā riska grupu (**A**).

Mugurkaula jostas daļas skriemeļu rentgenogrammās (sānu projekcijā) var konstatēt skriemeļu kompresijas lūzumus HNS pacientiem ar osteoporozes riska faktoriem vai zemu kaulu masu **(C)**.

Subperiostālas resorbcijas falangu kaulos, ko atrod **plaukstu pārskata rentgenogrammās**, ir agrīna un specifiska fibrozējoša osteīta pazīme.

Asinsvadu kalcifikācijas diagnozi palīdz precizēt arī **karotīdu doplerogrāfija**. Tā parāda aterosklerotisko pangu kalcifikāciju, kā arī asinsvadu intīmas-medijas slāņa biezumu.

Visprecīzākā (un visdārgākā) koronāro asinsvadu kalcifikācijas noteikšanas metode ir **elektronu kūļa datortomogrāfija** (*electron beam computer tomography – EBCT*).

Izmeklējumus asinsvadu kalcifikācijas noteikšanai jāveic ne vien pacientiem dialīzē, bet arī HNS 3. un 4. stadijā.

Densitometrija

Divveida enerģijas rentgenstaru absorbcimetrija (*dual X-ray absorptiometry - DXA*) ir pamatmetode, lai noteiktu kaulu minerālbūvumu (KMB) kopējā populācijā. Tā atspoguļo kaulu minerālvielu un tilpuma izmaiņas, bet neļauj spriest par citām HNS pacientiem raksturīgajām kaulu morfoloģiskajām izmaiņām.

HNS pacientu populācijā KMB izmaiņas skriemeļos un gūžās nekorelē ar lūzumu risku. Tomēr vairāki pētījumi pierādījuši saistību starp zemu KMB apakšdelma apakšējā trešdaļā un augstāku lūzumu risku, kā arī augstāku PTH līmeni hemodialīzes pacientiem [24,25]. Tāpēc HD pacientiem DXA mērījumu var veikt apakšdelma apakšējā trešdaļā rokā, kurā nav izveidota arterio-venozā fistula.

Pacientiem HNS 3.-5. stadijā regulāri DXA mērījumi nav jāveic. Turpretī pacientiem pēc nieres transplantācijas KMB noteikšana dinamikā ir būtiska pēctransplantācijas kaulu bojājumu profilakses un terapijas sastāvdaļa (skat. turpmāk) **(B)**.

Metode	Atrade
	HNS 3-5 un HNS 5D
Plaukstu un apakšdelma rentgenogrammas	Periostālas resorbcijas, asinsvadu kalcifikācija
Vēdera dobuma pārskata rentgenogrammas sānu projekcijā	Asinsvadu kalcifikācija Kompresijas lūzumi mugurkaula jostas daļā
Ehokardiogrāfija	Vārstuļu kalcifikācija
DXA	Nav indikāciju regulārai izmeklēšanai. <i>Jāveic tikai riska grupām (sievietēm > 50 g., vīriešiem > 65 g., lūzumi vai GKS lietošana anamnēzē). Ja iespējams – DXA mērījums apakšdelma apakšējā trešdaļā</i>
	Pēc nieres transplantācijas

DXA	Osteoporozē Jāveic uzreiz pēc nieres transplantācijas. Atkārtot ik pēc 2 gadiem (riskā grupām: sievietēm > 50 g., vīriešiem > 65 g., lūzumi vai GKS lietošana anamnēzē). Atkārtot ik pēc 1 gada (ja uzsākta BIS terapija)
-----	--

2. tabula. Radioloģiskās izmeklēšanas metodes HNS-KMVT diagnostikā.

Kaulaudu histoloģija

Visprecīzākā kaulu izmaiņu diagnostikas metode renālās osteodistrofijas gadījumā ir ar tetraciklīnu iezīmēta spārnakaula biopsijas materiāla histoloģiska izmeklēšana **(A)**.

HNS pacientiem raksturīgās kaulu histoloģiskās pārmaiņas (1. attēls) parasti saistītas ar augstu kaulu vielmaiņas aktivitāti vai zemu kaulu vielmaiņas aktivitāti. Intensīvu kaulu vielmaiņu vēro pacientiem ar fibrozējošu osteītu un tā vienīgais celonis ir sekundārs hiperparatireoidisms. Lēnu kaulu vielmaiņu konstatē pacientiem ar adinamisku kaulu bojājumu (šajā gadījumā kaulaudu mineralizācija ir normāla) vai pacientiem ar osteomalāciju (kaulu mineralizācija ir pazemināta) (4. attēls).

Ne vienmēr, lai spriestu par HNS pacientu kaulu pārmaiņu veidu, jāveic biopsija. iPTH līmenis serumā atspoguļo HNS izraisīto minerālu vielmaiņas traucējumu sekas kaulos. Zemu iPTH līmeni (< 100-120 pg/ml) vēro adinamiska kaulu bojājuma vai osteomalācijas gadījumā, bet augstu iPTH līmeni (> 500 pg/ml) – intensīvas kaulu vielmaiņas un fibrozējoša osteīta gadījumā **(B)**.

Indikācijas kaulu biopsijai HNS 3-5D pacientiem ir:

1. Neizskaidrojama hiperkalcēmija,
2. Neizskaidrojama hipofosfatēmija,
3. Patoloģiski lūzumi, bez traumas vai minimālas traumas rezultātā,
4. Persistējošas kaulu sāpes,
5. Iespējama alumīnija toksicitāte,
6. Pirms antiresorbīvo preparātu terapijas uzsākšanas pacientiem ar osteoporozi.

Terapija

Balstoties uz NKF KDOQI, KDIGO un citu valstu vadlīniju ieteikumiem, HNS-KMVT terapijas gaitā jācenšas sasniegt noteikti laboratorisko rādītāju mērķlielumi (3. tabula).

Analīze	HNS stadija	Mērķlielumi
Kalcijs	Visas	2.1-2.5 mmol/l
Fosfors	Visas	0.85-1.5 (līdz 1.7 dialīzē)
PTH	HNS 3 HNS 4-5 HNS 5D	35-70 pg/ml 70-110 pg/ml 150-300 pg/ml (jāizvairās no < 100 - >500 pg/ml)
25(OH)D	Visas	> 30 ng/ml

3.tabula. HNS-KMVT laboratorisko rādītāju normas hroniskas nieru slimības dažādās stadijās.

Tomēr jāatceras, ka HNS-KMVT terapijas pamatmērķis ir uzlabot pacientu klīniskos simptomus, uzlabot dzīves kvalitāti un pagarināt viņu dzīvildzi, nevis tikai censties sasniegt noteiktus laboratoriskos rezultātus.

HNS 1. un 2. stadija

Diēta

Pacientiem pat ar nedaudz pazeminātu nieru funkcijas vēro fosfora retenci organismā. Tāpēc jau šajās HNS stadijās jāsāk ierobežot fosfora daudzums diētā. Pacientiem jāsamazina uzņemtā olbaltuma daudzums uzturā līdz 1.0 g/kg/dienā. Tas ļauj mazināt uzņemtā fosfora apjomu un mazina glomerulārās hiperfiltrācijas sekas nierēs [26,27] **(D)**.

Natīvais D vitamīns

Natīvā D vitamīna devu piemēro individuāli, lai sasniegtu 25(OH)D līmeni serumā > 30 ng/ml. Parasti D vitamīna deva ir vidēji 800-1000 SV/dienā [28]. Par drošu uzskata devu līdz pat 4000 SV/dienā [29].

Ir svarīgi nodrošināt adekvātu 25(OH)D līmeni serumā, jo tas ir substrāts 1,25(OH)₂D vitamīna sintēzei. Turklāt, arī pats 25(OH)D deficīts veicina SHPT attīstību.

Kalcijs

Pacientiem jāsaņem pietiekams kalcijs daudzums, lai samazinātu PTH stimulāciju. Ieteicamā kalcijs deva HNS pacientiem, tāpat kā kopējā populācijā, ir 1000 – 1300 mg/dienā, atkarībā no dzimuma un vecuma. Kopējā kalcijs diennakts deva (uzturs + preparāti) nedrīkst pārsniegt 2000 mg **(B)**.

Antiresorbīvie preparāti osteoporozes terapijā HNS pacientiem

HNS pacientiem ir lielāks neskriemeļu lūzumu risks nekā osteoporozes pacientiem kopējā populācijā. Pētījumos kopējā populācijā, kuros tika iekļauti arī pacienti ar pazeminātu nieru funkciju, antiresorbīvie preparāti (bisfosfonāti, denosumabs, raloksifēns) palielināja KMB un samazināja lūzumu risku arī HNS pacientiem [30].

PVO ieteic HNS 1. un 2. stadijas pacientiem ar osteoporozī un/vai augstu lūzumu risku (sievietes vecākas par 60 gadiem, lūzumi anamēzē, lielu GKS devu lietošana anamnēzē vai paredzama lielu GKS devu lietošana) tādu pašu terapiju kā kopējā populācijā. Arī HNS 3. stadijas pacientiem ar **normālu iPTH**, ar osteoporozī un/vai augstu lūzumu risku var lietot antiresorbīvos preparātus (bisfosfonātus, denosumabu, raloksifēnu) parastās devās **(A)**.

HNS 4. un 5. stadijas pacientiem bisfosfonātu grupas preparātus parasti neizmanto. Tomēr atsevišķos gadījumos (pacientiem ar izteikti samazinātu KMB densitometrijā un/vai kaulu lūzumiem nelielas traumas rezultātā) šo preparātus var nozīmēt, pirms terapijas veicot papildizmeklējumus (kaulu biopsiju). Tikai kaulu biopsijas materiāla histoloģiska izmeklēšana var palīdzēt izslēgt adinamisku kaulu bojājumu, kura gadījumā antiresorbīvo preparātu lietošana ir kontrindicēta. Lai izvairītos no blaknēm, HNS 4. un 5. stadijas pacientiem bisfosfonātu grupas preparātu deva jāsamazina par 50%, turklāt, intravenozo bisfosfonātu (ibandronskābe, zoledronskābe) ievade jāveic lēnas (vismaz 45-60 minūtes) i/v infūzijas veidā, kā arī jānodrošina laba pacientu hidratācija.

HNS 3. stadija

Diēta

Lai samazinātu uzņemtā fosfora daudzumu un hiperfiltrāciju, olbaltumvielas uzturā jāierobežo nedaudz vairāk – līdz 0.9 g/kg/dienā.

Natīvais D vitamīns

Natīvā D vitamīna devu joprojām piemēro individuāli, lai sasniegtu 25(OH)D līmeni serumā > 30 ng/ml **(C)**. Parasti D vitamīna deva ir vidēji 800-1000 SV/dienā [28]. Par drošu uzskata devu līdz pat 4000 SV/dienā [29].

Kalcijs

Arī HNS 3. stadijā ieteicamā kalcija deva HNS pacientiem, tāpat kā kopējā populācijā, ir 1000 – 1300 mg/dienā, atkarībā no dzimuma un vecuma. Kopējā kalcija diennakts deva (uzturs + preparāti) nedrīkst pārsniegt 2000 mg **(B)**.

Fosforsaistošie preparāti

Kad HNS pacientam parādās hiperfosfatēmija, ir jāuzsāk terapija ar kalciju saturošiem fosforsaistošiem preparātiem (Ca-FSP) – kalcija karbonātu vai kalcija acetātu, lietojot tos ēdienreizēs.

Ca-FSP jālieto uzmanīgi pacientiem, kuriem jau konstatēta asinsvadu kalcifikācija. Šiem pacientiem noteikti jālieto nevis kalcija karbonāts, bet kalcija acetāts. Kalcija acetāts satur mazāk kalcija jonu, bet tā spēja piesaistīt fosforu ir līdzvērtīga kalcija karbonātam.

HNS 3. stadijā pacientiem, kuriem vēro asinsvadu kalcifikāciju, hiperfosfatēmijas korekcijai ieteicams izmantot arī kalciju nesaturošus fosforsaistošos preparātus (neCa-FSP) – lantāna karbonātu un sevelameru.

Aktīvā D vitamīna preparāti

Ja, neskatoties uz hiperfosfatēmijas, hipokalcēmijas un D vitamīna deficīta korekciju, iPTH koncentrācija serumā pakāpeniski pieaug, ir jāuzsāk sekundārā hiperparatireoidisma terapija ar aktīvā D vitamīna preparātiem (kalcitriolu un al fakalcidolu) vai selektīvajiem D vitamīna receptoru aktivātoriem (sVDRA) **(C)**.

Kalcitriola sākumdeva šajā HNS stadijā ir 0.25 mkg ik 48 stundas un al fakalcidola deva ir 0.25 mkg dienā [31]. Devas koriģē, vadoties no iPTH, kalcija un fosfora koncentrācijas serumā.

Zemas aktīvā D vitamīna preparātu devas parasti neizraisa hiperkalcēmiju vai hiperfosfatēmiju. Turklāt, pētījumos pierādīts, ka tās var aizkavēt HNS progresēšanu [32], kā arī nodrošināt labāku dzīvildzi predialīzes pacientu populācijā [33,34].

Selektīvie D vitamīna receptoru aktivātori

No sVDRA preparātiem Latvijā ir reģistrēts tikai parikalcitols. Salīdzinot ar kalcitriolu un al fakalcidolu, tas mazāk izraisa hiperkalcēmiju un hiperfosfatēmiju.

Parikalcitola deva šajā HNS stadijā ir 1 mkg ik 24/48 stundas vai 2 mkg 3 reizes nedēļā. Devu koriģē, vadoties no iPTH, kalcija un fosfora koncentrācijas serumā.

Parikalcitols īpaši piemērots pacientiem, kuriem vēro asinsvadu kalcifikāciju un/vai augstu kardiovaskulāro slimību risku. Pētījumos pierādīts, ka parikalcitols pagarina dialīzes pacientu dzīvildzi [35]. Parikalcitols arī mazina cukura diabēta pacientiem ar HNS proteinūriju un diabēta nefropātijas progresēšanu [36].

HNS 4. stadija

Diēta

Olbaltumvielu ierobežojumam uzturā jābūt vēl nedaudz lielākam - līdz 0.8 g/kg/dienā. Šāds olbaltumu daudzums diētā joprojām nodrošina pietiekamu barojumu **(D)**.

Natīvais D vitamīns

Natīvā D vitamīna devu joprojām piemēro individuāli, lai sasniegtu 25(OH)D līmeni serumā > 30 ng/ml **(C)**.

Fosforsaiestošie preparāti

Šajā stadijā tikai ar diētas ierobežojumiem normālu fosfora līmeni serumā parasti uzturēt neizdodas. Ir jānozīmē lielākas FSP devas ēdienreizēs. Jāatceras, ka kopējais elementārā kalcija daudzums Ca-FSP nedrīkst pārsniegt 1500 mg/dienā.

Ja ar Ca-FSP hiperfosfatēmiju koriģēt neizdodas, pacientiem īslaicīgi (1-3 mēnešus) var nozīmēt alumīnija hidroksīdu saturošus preparātus. Tos lieto tikai ēdienreizēs ar vislielāko fosfora daudzumu uzturā. Pacientiem, kuri saņem alumīniju saturošus FSP, 2 reizes gadā jānosaka alumīnija koncentrācija serumā. Ja tā atkārtoti pārsniedz 60 mkg/l, alumīniju saturošu FSP lietošana jāpārtrauc.

HNS 4. stadijā pacientiem (it īpaši tiem, kuriem vēro asinsvadu kalcifikāciju un/vai augstu kardiovaskulāro slimību risku) hiperfosfatēmijas korekcijai ieteicams izmantot arī neCa-FSP – lantāna karbonātu un sevelameru.

Aktīvā D vitamīna preparāti

Šajā HNS stadijā kalcitriola sākumdeva ir 0.25-0.5 mkg ik 24-48 stundas un alfacalcidola deva ir 0.25 mkg dienā **(D)**. Devas koriģē, vadoties no iPTH, kalcija un fosfora koncentrācijas serumā.

Selektīvie D vitamīna receptoru aktivātori

HNS 4. stadijā pacientiem (it īpaši tiem, kuriem vēro asinsvadu kalcifikāciju un/vai augstu kardiovaskulāro slimību risku) SHPT korekcijai ieteicams izmantot arī parikalcitolu.

Parikalcitola sākumdeva šajā HNS stadijā ir 1 mkg dienā vai 2 mkg 3 reizes nedēļā **(D)**. Devu koriģē, vadoties no iPTH, kalcija un fosfora koncentrācijas serumā.

HNS 5. stadija

Diēta

Kalcija un fosfora vielmaiņas traucējumu korekcija šajā stadijā ir visgrūtākā, jo krasi samazinās gan nieru ekskretoriā, gan endokrīna funkcija.

Olbaltumvielu ierobežojumam uzturā jābūt līdz 0.8 g/kg/dienā. Jāseko norādēm (albumīna līmenis serumā) par iespējamās malnutricijas attīstību **(D)**.

Natīvais D vitamīns

Natīvā D vitamīna devu joprojām piemēro individuāli, lai sasniegtu 25(OH)D līmeni serumā > 30 ng/ml (**C**).

Fosforsaistošie preparāti

Šajā stadijā FSP lietojums ir tāds pats kā HNS 4. stadijā, tikai FSP devas parasti ir lielākas. Kopējais elementārā kalcija daudzums Ca-FSP joprojām nedrīkst pārsniegt 1500 mg/dienā.

Arī šajā stadijā, ja ar Ca-FSP hiperfosfatēmiju koriģēt neizdodas, pacientiem īslaicīgi var nozīmēt alumīnija hidroksīdu saturošus preparātus, kontrolējot alumīnija koncentrāciju serumā.

HNS 4. stadijā pacientiem (it īpaši tiem, kuriem vēro asinsvadu kalcifikāciju un/vai augstu kardiovaskulāro slimību risku) hiperfosfatēmijas korekcijai ieteicams izmantot arī neCa-FSP – lantāna karbonātu un sevelameru.

Aktīvā D vitamīna preparāti

Šajā HNS stadijā kalcitriola un alfacalcidola devas ir ir tādas pašas kā HNS 4. stadijā, tomēr tās jākoriģē, vadoties no iPTH, kalcija un fosfora koncentrācijas serumā (**D**).

Selektīvie D vitamīna receptoru aktivātori

Parikalcitola sākumdeva šajā HNS stadijā ir 1 mkg dienā, ja iPTH < 500 pg/ml, un 2 mkg dienā, ja iPTH > 500 pg/ml (**D**). Devu turpmāk koriģē, vadoties no iPTH, kalcija un fosfora koncentrācijas serumā. Parasti pēc vairāku mēnešu titrācijas posma, preparāta devu izdodas samazināt par aptuveni 50%.

HNS 5D. stadija (dialīze)

Diēta

Atšķirībā no HNS pacientiem predialīzē, hemodialīzes un peritoneālās dialīzes pacientiem olbaltumvielu uzņemšana ar uzturu būtiski jāpalielina, pat salīdzinot ar cilvēkiem kopējā populācijā. Izteiktu olbaltumu zudumu šajā HNS stadijā noteic pati urēmija, kuras laikā prevalē katabolīe vielmaiņas procesi pacientu organismā, kā arī olbaltumvielu zudumi dialīzes procedūru laikā.

Optimāls olbaltumu daudzums hemodialīzes pacientu uzturā ir 1.0-1.2 g/kg/dienā. Peritoneālās dialīzes pacientiem jāuzņem pat vairāk olbaltumvielu - 1.2-1.3 g/kg/dienā. 50% no kopējā olbaltumu apjoma jābūt dzīvnieku valsts olbaltumvielām ar augstu bioloģisko vērtību. Uztura kalorāžai noteikti jāsasniedz 30-35 kcal/kg/dienā (35 kcal/kg/dienā pacientiem, kuri jaunāki par 65 gadiem un 30 kcal/kg/dienā pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem) (**D**).

Kopējais uzņemtais kalcija daudzums (t.sk. ar uzturu, FSP un kalciju saturošiem jonu apmaiņas sveķu preparātiem, ko izmanto hiperkaliēmijas terapijā) nedrīkst pārsniegt **2000 mg** dienā.

Fosforsaistošie preparāti

Vairumam hemodialīzes pacientu vēro pozitīvu fosfora bilanci, jo līdz ar olbaltumvielām (it īpaši – piena produktu veidā) viņi ik dienu uzņem ap 800-1000 mg fosfora. Tāpēc šiem pacientiem parasti jālieto arī FSP.

Ca-FSP un alumīniju saturošo FSP indikācijas un kontrindikācijas ir tādas pašas kā HNS 3.-5. stadijās. FSP jālieto ēdienreizēs, devu titrējot tā, lai mazinātu fosfatēmiju < 1.7 mmol/l. Kopējais elementārā kalcija daudzums Ca-FSP nedrīkst pārsniegt 1500 mg/dienā.

Ca-FSP deva jāsamazina vai tie jāatceļ, ja terapijas gaitā veidojas hiperkalcēmija **(B)**. Ca-FSP jālieto uzmanīgi vai jāatceļ pacientiem, kuriem jau konstatēta asinsvadu kalcifikācija, kā arī pacientiem ar adinamisku kaulu bojājumu un ilgstoši zemu iPTH koncentrāciju serumā (iPTH < 150 pg/ml) **(C)**.

Ja ar Ca-FSP fosfatēmiju koriģēt neizdodas vai tie izraisa blaknes, jālieto kalciju nesaturoši FSP (neCa-FSP). No neCa-FSP preparātiem Latvijā ir reģistrēts sevelamers (karbonāta un hidrohlorīda sāļu veidā) un lantāna karbonāts.

Sevelamers ir fosforsaiostošs preparāts, kurš nesatur kalciju vai alumīniju. Tas ir polimērs, kas saista fosforu zarnās un neļauj tam uzsūkties. Pētījumos pierādīts, ka sevelamers efektīvi samazina hiperfosfatēmiju, var aizkavēt aortas un koronāro asinsvadu kalcifikāciju, kā arī samazina lipīdu koncentrāciju serumā [37]. Sevelamers uzlabo dialīzes pacientu dzīvildzi, salīdzinot ar Ca-FSP [38], it īpaši – pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem [39]. Sevelamera hidrohlorīds, atšķirībā no sevelamera karbonāta, var padziļināt dialīzes pacientiem raksturīgo metabolo acidozi.

Lantāna karbonāts ir spēcīgs kalciju un alumīniju nesaturošs FSP. Tas uzlabo fosfora kontroli, bet tam nav citu labvēlīgu efektu [40,41]. Atsevišķi novērojumi liecina, ka lantāna karbonāts kavē asinsvadu kalcifikāciju un pagarina dzīvildzi, salīdzinot ar pacientiem, kuri lieto Ca-FSP.

Nav pietiekami daudz pierādījumu par to, ka kāds konkrēts FSP būtu vislabākais, ietekmējot pacientu galaiznākumus (mirstību, hospitalizāciju, kardiovaskulāros notikumus, lūzumus).

Hiperfosfatēmijas terapijā var izmantot **vairāku FSP kombināciju**, lai gan nav pierādījumu, ka šādai terapijai būtu labāki rezultāti. Tāpēc fosforsaiostošo preparātu izvēlei jābūt **individuālai**, ņemot vērā ne vien ietekmi uz fosfora koncentrāciju, bet arī citas šo preparātu labvēlīgās vai nelabvēlīgās blakusietekmes.

Dialīze

Ieteicamā kalcija koncentrācija dializātā pacientiem ar normālu kalcija koncentrāciju serumā un koriģētu iPTH ir 1.25-1.5 mmol/l (2.5-3 meq/l) **(D)**. Tomēr jācenšas dializāta Ca koncentrāciju **piemērot individuāli** katram pacientam, vadoties no Ca, P un iPTH līmeņa.

Arī dialīzes ilgumu jāpiemēro katra pacienta individuālajām vajadzībām. Pētījumos apstiprināts, ka ilgāka un biežāka dialīze uzlabo organisma vielmaiņas galaproduktu un urēmisko toksīnu izvadi, t.sk. fosfora izvadi **(B)**. Lai sasniegtu būtisku fosfora līmeņa samazinājumu, hemodialīzes ilgumam jābūt vismaz 12 stundas nedēļā, bet labākus rezultātus nodrošina 2.5-3.0 stundu hemodialīze 5-6 reizes nedēļā [42].

Vairāki nejaušināti pētījumi pierādījuši, ka hemodiafiltrācija, kuras laikā urēmisko toksīnu izvadi nodrošina ne vien ar difūzijas, bet arī ar konvektīvā transporta palīdzību, ir efektīvāka fosfora izvades metode nekā hemodialīze [43].

PTH kontrole

Šajā stadijā iPTH koncentrācijai serumā vajadzētu būt 150 – 300 pg/ml **(2C)**. Jāvairās pazemināt iPTH līmeni < 100 pg/ml vai pārsniegt iPTH līmeni > 500 pg/ml. Gan ļoti zema, gan ļoti augsta iPTH koncentrācija serumā saistīta ar lielāku saslimstību un mirstību hemodialīzes pacientu populācijā **(C)**.

Natīvais D vitamīns

Arī šajā HNS stadijā ar natīvā D vitamīna preparātiem jācenšas uzturēt 25(OH)D līmeni serumā virs 30 ng/ml **(C)**.

Aktīvā D vitamīna preparāti

Terapija ar aktīvā D vitamīna preparātiem (kalcitriolu un alfakalcidolu) samazina PTH līmeni. Taču šajā HNS stadijā bieži vēro arī D vitamīna analogu blaknes – hiperkalcēmiju un hiperfosfatēmiju.

Kalcitriola sākumdeva HNS 5D. stadijā ir 0.25 mkg dienā (vai 0.5 mkg 3-4 reizes nedēļā) un alfakalcidola deva ir 0.25-0.5 mkg dienā (**D**). Devas korigē, vadoties no iPTH, kalcija un fosfora koncentrācijas serumā.

Retrospektīvos pētījumos visi aktīvā D vitamīna analogi pagarina hemodialīzes pacientu dzīvildzi [34,44].

Aktīvā D vitamīna preparātu devas jāsamazina vai to lietošana jāpārtrauc, ja pacientam vēro hiperkalcēmiju un/vai hiperfosfatēmiju, kā arī gadījumos, kad iPTH koncentrācija serumā ir zem 100 pg/ml (vai tā pazeminās zem divkārtšas laboratorijas augšējās normas) (**B**).

Vairāki HNS-KMVT eksperti uzskata, ka jebkuram pacientam šajā stadijā (arī pacientiem ar iPTH koncentrāciju serumā zem 100 pg/ml), lai nodrošinātu D vitamīna receptoru aktivāciju, jāsaņem kaut neliela aktīvā D vitamīna preparātu deva – 0.5-1.0 mkg nedēļā.

Selektīvie D vitamīna receptoru aktivātori (sVDRA)

Terapija ar sVDRA (parikalcitolu) efektīvi samazina PTH līmeni. Atšķirībā no aktīvā D vitamīna preparātiem, parikalcitola lietošanas laikā retāk vēro hiperkalcēmiju un hiperfosfatēmiju. Tāpēc parikalcitolu SHPT korekcijai ieteicams izmantot pacientiem, kuriem aktīvā D vitamīna preparāti izraisa blaknes - hiperkalcēmiju un hiperfosfatēmiju, kā arī pacientiem, kuriem vēro asinsvadu un sirds vārstuļu kalcifikāciju un/vai augstu kardiovaskulāro slimību risku.

Retrospektīvos pētījumos pierādīts, ka sVDRA pagarina dialīzes pacientu dzīvildzi, salīdzinot ar kalcitriolu [35].

Parikalcitola sākumdevu aprēķina, vadoties no iPTH koncentrācijas serumā:

$$\text{Parikalcitola deva (mkg)} = \text{iPTH serumā (pg/ml)} / 120$$

Šadu devu lieto 3 reizes nedēļā. Tāpat kā aktīvā D vitamīna preparātu lietošanas gadījumā, arī parikalcitola deva jāsamazina vai tā lietošana jāpārtrauc, ja pacientam vēro hiperkalcēmiju un/vai hiperfosfatēmiju, kā arī gadījumos, kad iPTH koncentrācija serumā ir zem 100 pg/ml (vai tā pazeminās zem divkārtšas laboratorijas augšējās normas) (**B**).

Vairāki HNS-KMVT eksperti uzskata, ka jebkuram pacientam šajā stadijā (arī pacientiem ar iPTH koncentrāciju serumā zem 100 pg/ml), lai nodrošinātu D vitamīna receptoru aktivāciju, jāsaņem kaut neliela sVDRA deva – 1-3 mkg nedēļā.

Kalcimimētiķi

Cinakalcets ir vienīgais kalcimimētiķu grupas preparāts. Tas piesaistās kalcija receptoriem uz epitēlijķermenīšu virsmas un receptori kļūst daudz jutīgāki pret kalcija līmeņa svārstībām serumā. Cinakalcets būtiski samazina iPTH līmeni, taču, atšķirībā no aktīvā D vitamīna preparātiem un parikalcitola, tas samazina arī kalcija līmeni un nedaudz fosfora līmeni serumā [45-49] (4.tabula).

Preparāts	Kalcitriols/ alfakalcidols	D vitamīna receptoru aktivatori (parikalcitols)	CaSR receptoru aktivatori (cinakalcets)
Darbības mehānisms	Piesaistās VDR, neselektīvi aktivē VDR Eκ	Piesaistās VDR, selektīvi aktivē VDR Eκ	Aktivē CaSR Eκ (pie zemāka Ca serumā sāk ↓ PTH)
Ietekme uz iPTH serumā	↓	↓	↓
Ietekme uz Ca serumā	↑	Nedaudz ↑ vai =	↓
Ietekme uz P serumā	↑	Nedaudz ↑ vai =	= vai ↓

4.tabula. Aktīvā D vitamīna preparātu, parikalcitola un cinakalceta ietekme uz kalcija, fosfora un iPTH koncentrāciju serumā.

Pētījumos pierādīta cinakalceta spēja mazināt lūzumus, mazināt paratireoīdektomiju skaitu, kā arī aizkavēt asinsvadu kalcifikācijas progresēšanu [50].

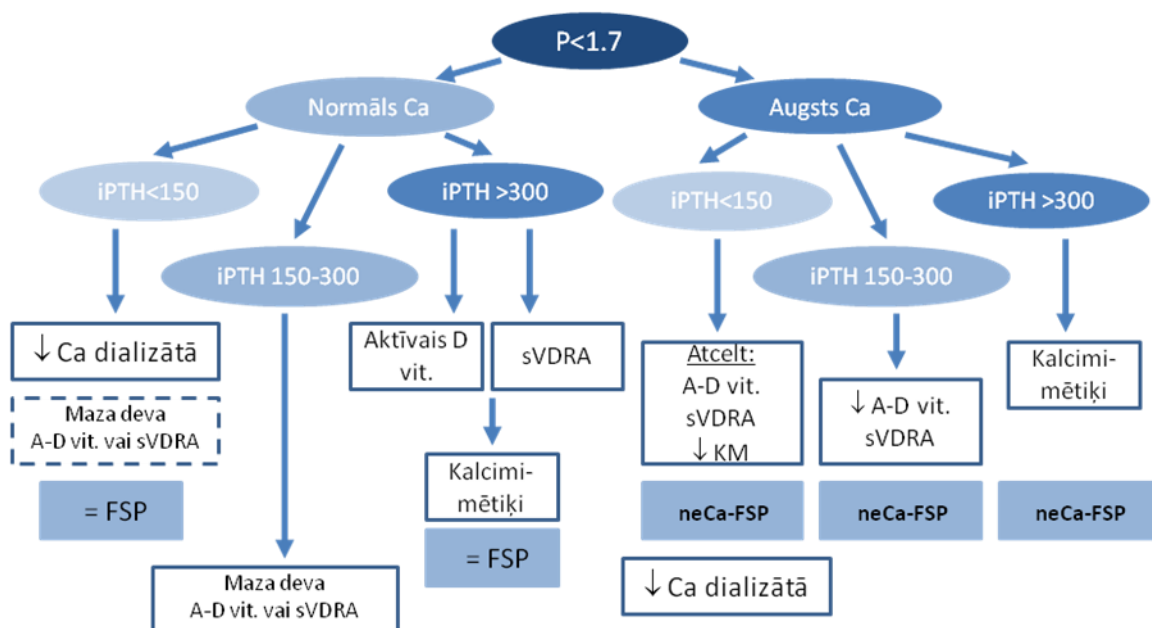
Cinakalcetu uzsāk lietot pacientiem ar iPTH koncentrāciju serumā > 300 pg/ml. Cinakalceta sākumdeva ir 30 mg dienā. Devu korigē ik pēc 4 nedēļām. Cinakalceta maksimālā deva ir 180 mg dienā.

Terapiju ar cinakalcetu nedrīkst sākt pacientiem ar hipokalcēmiju (korigētā Ca koncentrācija serumā < 2.1 mmol/l) **(D)**.

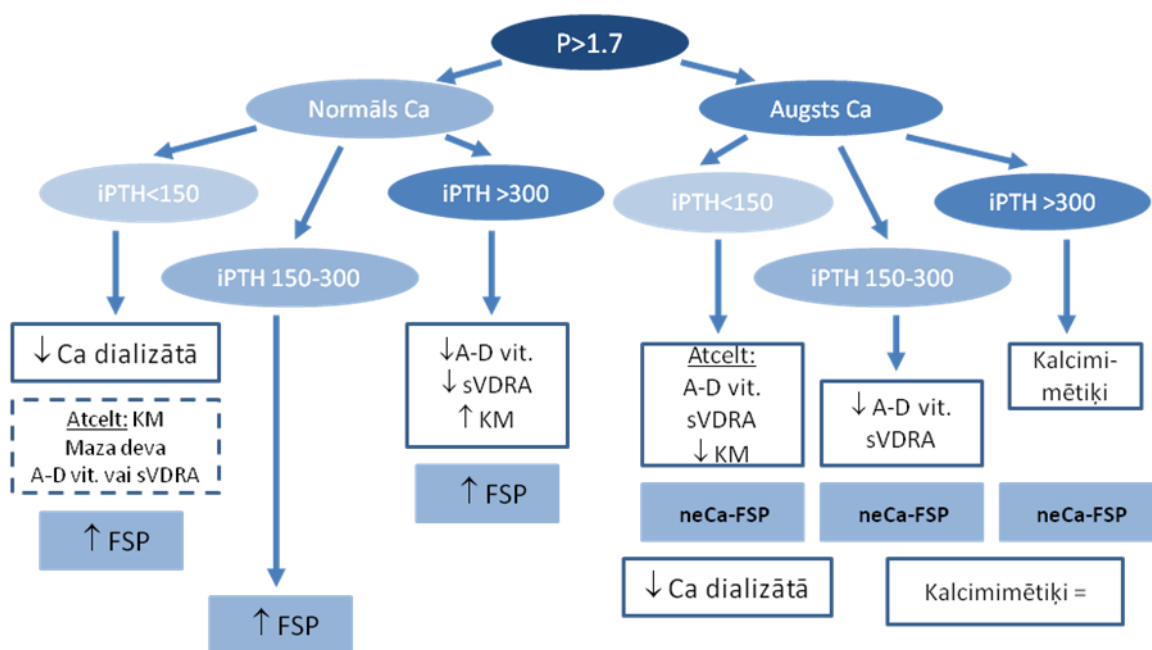
Korigējot cinakalceta devu, kalcija koncentrācija serumā jānosaka 1 nedēļu pēc devas korekcijas. Ja pacientam cinakalceta terapijas laikā veidojas izteikta hipokalcēmija (korigētā Ca koncentrācija serumā < 1.9 mmol/l), preparāts jākombinē ar D vitamīna analogiem (aktīvā D vitamīna preparātiem vai sVDRA), cinakalceta deva jāsamazina, vai preparāts jāatceļ **(D)**.

Cinakalceta terapija jāpārtrauc arī gadījumos, kad iPTH koncentrācija serumā ir < 100 pg/ml (vai tā pazeminās zem divkārtšas laboratorijas augšējās normas) **(B)**.

HNS izraisītu kaulu un minerālvielu traucējumu ārstēšanas algoritms pacientiem hemodialīzē ar normālu un paaugstinātu fosfora koncentrāciju serumā norādīts 5. un 6. attēlā.



5.attēls. HNS izraisītu kaulu un minerālvielu traucējumu ārstēšanas algoritms pacientiem hemodializē ar normālu fosfora koncentrāciju serumā.



6.attēls. HNS izraisītu kaulu un minerālvielu traucējumu ārstēšanas algoritms pacientiem hemodializē ar paaugstinātu fosfora koncentrāciju serumā.

Kombinēta terapija ar cinakalcetu un aktīvā D vitamīna preparātiem vai sVDRA

Cinakalceta un aktīvā D vitamīna preparātu vai parikalcitola kombinēta lietošana var sekmēt labāku SHPT kontroli, kā arī labvēlīgi ietekmēt asinsvadu kalcifikācijas procesu. Cinakalceta un aktīvā D vitamīna preparātu vai parikalcitola kombināciju mēdz dēvēt par „terapeitisko paratireoīdektomiju”.

Kalcimimētiķu lietošanas gadījumā samazinās aktīvā D vitamīna preparātu vai parikalcitola devas un otrādi.

Paratireoīdektomija

Paratireoīdektomiju jāveic gadījumos, kad citas SHPT terapijas metodes nav efektīvas. Pēdējo gadu jauno SHPT terapijas metožu ieviešana (kalcimimētiķi, sVDRA, to kombinēta terapija) ļāvusi būtiski samazināt paratireoīdektomiju skaitu.

Indikācijas paratireoīdektomijai ir **(B)**:

1. SHPT ar ne-jatrogēnu hiperkalcēmiju (terciārs hiperparatireoidisms), kas rezistenta pret kalcimimētiķu terapiju,
2. Primārs hiperparatireoidisms HNS pacientiem (it īpaši – jauniem cilvēkiem),
3. Pacienti ar kalcifilaksi un iPTH koncentrāciju serumā > 500 pg/ml, kas rezistenta pret kalcimimētiķu terapiju,
4. Citas SHPT komplikācijas – cīpslu plīsumi, izteiktas kaulu sāpes, refraktāra anēmija.

Lai pirms operācijas precizētu epitēlijķermenīšu izmērus, lokalizāciju un skaitu (ektopiski EĶ!), jāveic radioloģiskie izmeklējumi. Vislabāko metožu specifiskuma un jutības kombināciju sniedz EĶ scintigrāfija kopā ar ultrasonogrāfiju kakla reģionam. Sarežģītos gadījumos izmanto arī MR izmeklējumu [51].

Ir 3 paratireoīdektomijas metodes: subtotāla paratireoīdektomija (izņem visus EĶ, atstājot nelielu daļu no vismazākā EĶ), totāla paratireoīdektomija (izņem visus EĶ), totāla paratireoīdektomija ar autotransplantāciju (izņem visus EĶ, nelielu daļu no vismazākā EĶ implantē augšdelma muskuļos). Visplašāk izmantotā paratireoīdektomijas metode ir subtotāla paratireoīdektomija. Tai ir vismazākais SHPT recidīvu īpatsvars. Tomēr katras metodes sekmes lielā mērā noteic ķirurga pieredze.

Kalcifilakse (urēmiska kalcificējoša arteriolopātija)

Kalcifilakse ir smaga, bet reta HNS pacientiem raksturīga asinsvadu patoloģija, ar augstu saslimstību un mirstību (līdz 50%). Tās gadījumā vēro progresējošu sīko asinsvadu kalcifikāciju ar turpmāku išēmisku mīksto audu un ādas nekrozi. Kalcifilaksi konstatē HNS pacientiem hemodialīzē, retāk – pacientiem pēc nieru transplantācijas, bet ļoti reti kalcifilaksi sastop pacientiem predialīzē un peritoneālās dialīzes pacientiem [52,53].

Kalcifilakses riska faktori ir:

1. Hiparkalcēmija un hiperfosfatēmija,
2. Izteikts SHPT (iPTH koncentrācija serumā > 500 pg/ml),
3. Hipoalbuminēmija,
4. Augstas D vitamīna analogu devas,
5. Aptaukošanās,
6. Varfarīns.

Visjūtīgākā radioloģiskā metode kalcifilakses atklāšanai (sievietēm) ir mammogrāfija. Gan sievietēm, gan vīriešiem kalcifilakses diagnostikā var izmantot kaulu scintigrāfiju – te labi redz izotopa Tc199 uzkrāšanos zemādā. Ja iespējams, jāizvairās veikt ādas bojājumu biopsiju, jo tas var sekmēt lielāku ādas izčūlojumu veidošanos un palielina infekcijas risku.

Kalcifilakses terapijas iespējas:

1. Jācenšas panākt normālu kalcija un fosfora līmeni serumā (lietojot ne-Ca FSP, zemu Ca dializātā, izvairoties no aktīvā D vitamīna analogiem),
2. SHPT kontrole – kalcimimētiķi [54] vai paratireoīdektomija,
3. Lokāla čūlu terapija ar antiseptiskiem, cenšoties neattīrīt čūlas virsmu,

4. Hiperbārā oksigenācija (paaugstina audu PO₂; sekmē fibroblastu un kolagēna sintēzi; sekmē angioneoģenēzi) [55-57],
5. Bisfosfonāti (krasi nomāc osteoklastu aktivitāti un kaulu resorbciju; pazemina kalcija koncentrāciju serumā un kavē ektopiskas mineralizācijas perēkļu veidošanos asinsvadu sienā; var mazināt iekaisuma citokīnu izdali asinsvadu sienā) [58-60],
6. Nātrija tiosulfāts (darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs; iespējams, ka var šķīdināt kalcija depoziētus asinsvadu sienā) [61,62].

Kalcifilakses terapiju uzsāk ar intravenozu bisfosfonātu grupas preparātu ievadi (ibandronāts 6 mg vai pamidronāts 90 mg i/v infūzijas veidā). Terapiju turpina perorāli – ar alendronātu 70 mg reizi nedēļā vai risedronātu 35 mg reizi nedēļā, vai ibandronātu 150 mg reizi mēnesī **(C)**.

25% nātrija tiosulfāta šķīdumu ievada 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā pēc katra hemodialīzes seansa (deva - 25 g/1.73 m²) līdz brīdim, kad ādas defekti sadzijuši **(C)**.

Kaulu un minerālu vielmaiņas traucējumi pēc nieres transplantācijas

Pēc nieres transplantācijas minerālvielu un kaulu vielmaiņas traucējumus noteic sekojoši faktori:

1. Persistējošs hiperparatireoidisms,
2. Imūnsupresijas medikamenti (galvenokārt, glikokortikosteroīdi),
3. Dažādas pakāpes persistējoša HNS.

Sekundārs hiperparatireoidisms

No 15% līdz 50% pacientu pirmajos mēnešos pēc sekmīgas nieres transplantācijas persistē SHPT. Pacientiem ar visaugstāko iPTH un kalcija koncentrāciju serumā pirms transplantācijas, hiperparatireoidismu vēro visilgāk arī pēc transplantācijas periodā [63]. Persistējoša SHPT sekas ir:

1. Kaulu masas zudums un augstāks lūzumu risks,
2. Hiperkalcēmija (un ar to saistītais asinsvadu kalcifikācijas risks) [64],
3. Hipofosfatēmija [65],
4. Nieres transplantāta funkcijas pasliktinšanās ilgākā laika posmā un tubulo-intersticiāla kalcifikācija [66].

Vairumam pacientu SHPT pakāpeniski mazinās vai pilnīgi izzūd 1 gada laikā pēc nieres transplantācijas. Šajā laika posmā (it īpaši pirmajos 3-4 mēnešos) rūpīgi jākontrolē Ca, P un iPTH koncentrācija serumā.

Persistējošu SHPT pēc nieres transplantācijas pacientiem ar **normālu kalcija koncentrāciju serumā** korigē tāpat kā pacientiem ar atbilstošas stadijas HNS (vadoties pēc aprēķinātā GFĀ nieru transplantātā). Terapijā izmanto aktīvā D vitamīna preparātus. Arī pēc nieru transplantācijas ar natīvā D vitamīna preparātiem jācenšas uzturēt 25(OH)D līmeni serumā virs 30 ng/ml **(C)**.

Pacientiem **ar hiperkalcēmiju** (Ca serumā > 2.65 mmol/l) persistējoša SHPT terapijā izmanto:

1. **Kalcimimētiķus (cinakalcetu)**. Cinakalcets efektīvi mazina pēc transplantācijas SHPT izraisīto hiperkalcēmiju un hipofosfatēmiju. Cinakalceta terapija neietekmē nieru transplantāta funkciju un tai nav mijiedarbības ar imūnsupresijas preparātiem [67-70].

Pacientiem ar Ca koncentrāciju serumā > 2.65 mmol/l un iPTH koncentrāciju serumā > 100 pg/ml ieteicamā cinakalceta sākumdeva ir 30 mg dienā. Turpmāk devu korigē, vadoties no Ca, P un iPTH koncentrācijas.

2. **Paratireoīdektomiju.** Tā sekmīgi mazina pēctransplantācijas SHPT izraisīto hiperkalcēmiju, kā arī sekmē kaulu masas pieaugumu pacientiem pēc nieres transplantācijas. Tomēr pēc paratireoīdektomijas aprakstīta īslaicīga nieres transplantāta funkcijas pasliktināšanās [71].

Paratireoīdektomiju vajadzētu veikt tikai tiem pacientiem, kuriem nav efektīva cinakalceta terapija vai tā izraisa blaknes.

Nemot vērā iespējamo spontāno SHPT regresiju, paratireoīdektomiju nevajadzētu veikt pirmajā gadā pēc nieres transplantācijas.

Kaulu masas zudums un lūzumi

Pirmajos 6-12 mēnešos pēc nieres transplantācijas pacientiem vēro strauju kaulu masas pazemināšanos (vidēji 7-10% no KMB), viņiem var veidoties osteoporoze. Pēc 12 mēnešiem kaulu masas zudums stabilizējas, bet turpmākajā laika posmā vēro nelielu (0.5-1%) KMB pazemināšanos ik gadu [72-74]. KMB pazeminās, galvenokārt, trabekulārajos kaulos un nopietnākais kaulu masas zuduma iemesls ir imūnsupresijas medikamenti (it īpaši – glikokortikosteroīdi). Kaulu masas zuduma sekas ir lūzumi – pēc nieres transplantācijas 7-20% pacientu konstatē dažādas lokalizācijas (skriemeļu, augšstilba kaula kakliņa, u.c.) lūzumus. Ik gadu 3-4% pacientu rodas jauni lūzumi.

Osteoporozes un lūzumu diagnostika pacientiem pēc nieres transplantācijas

Nemot vērā to, ka katrs mugurkaula skriemeļu lūzums 4-5 reizes paaugstina turpmāko lūzumu risku, tas savlaicīgi jāatklāj. Tāpēc pacientiem lūzumu riska faktoriem agrīnā pēctransplantācijas periodā jāveic **mugurkaula krūšu un jostas skriemeļu rentgenogrāfija sānu projekcijā**, lai izslēgtu asimptomātiskus mugurkaula skriemeļu lūzumus. Rentgenogrāfijas vietā var izmantot DXA iekārtā iestrādāto skriemeļu morfometriskās analīzes programmu (ja tāda ir pieejama).

Lūzumu riska faktori pacientiem pēc nieres transplantācijas ir:

1. Sievietes, kuras vecākas par 65 gadiem,
2. Lūzumi anamnēzē,
3. Gūžas lūzums vecākiem,
4. Lielas GKS devas,
5. GKS lietošana anamnēzē,
6. Iepriekš zināms zems KMB gūžā,
7. iPTH > 500 pg/ml.

Kopējā populācija KMB izmaiņas (nosakot to ar DXA metodi) cieši korelē ar kaulu lūzumu risku. Arī pacientiem pēc nieres transplantācijas pastāv šāda sakarība [75]. Tāpēc pacientiem ar augstu lūzumu risku agrīnajā pēctransplantācijas periodā (3-4 nedēļas pēc operācijas) jāveic KMB mērījums ar DXA metodi. Densitometrija jāatkarto pēc 12 mēnešiem (**C**). Turpmāk to var veikt ik pēc 24 mēnešiem.

Osteoporozes un lūzumu profilakse pacientiem pēc nieres transplantācijas

Imūnsupresijas medikamenti

Pacientiem ar augstu lūzumu risku jācenšas mazināt glikokortikosteroīdu devu, tomēr nepakļaujot pacientus iespējamam nieres transplantāta atgrūšanas riskam.

D vitamīns un kalcijs

Pierādīts, ka papildus kalcija lietošana (500 mg dienā) kopā ar D vitamīnu (natīvais D vitamīns 800 SV dienā vai kalcitriols 0.5 mkg katru otro dienu) aizkavē kaulu masas zudumu pirmajos mēnešos pēc nieru transplantācijas [76-79] **(B)**.

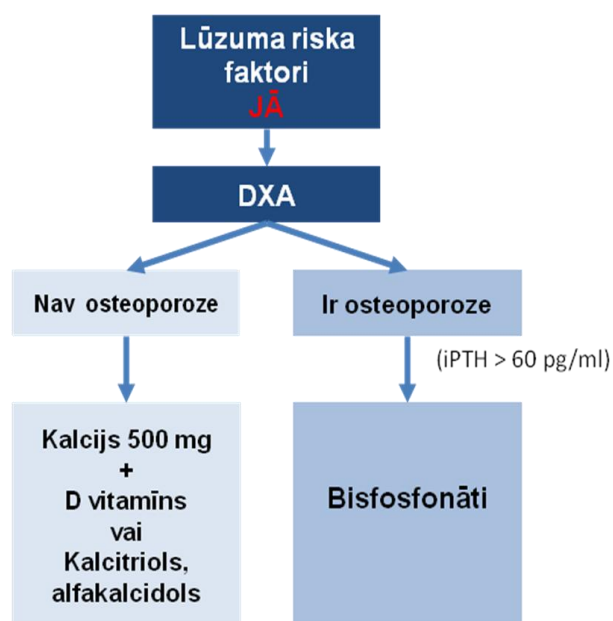
Natīvā D vitamīna devu piemēro individuāli, lai sasniegtu 25(OH)D līmeni serumā > 30 ng/ml **(C)**.

Bisfosfonāti

Pierādīts, ka arī bisfosfonātu grupas preparāti, kopā ar kalciju un D vitamīnu, var aizkavēt kaulu masas zudumu un ārstēt osteoporozi pacientiem pēc nieru transplantācijas [80-85].

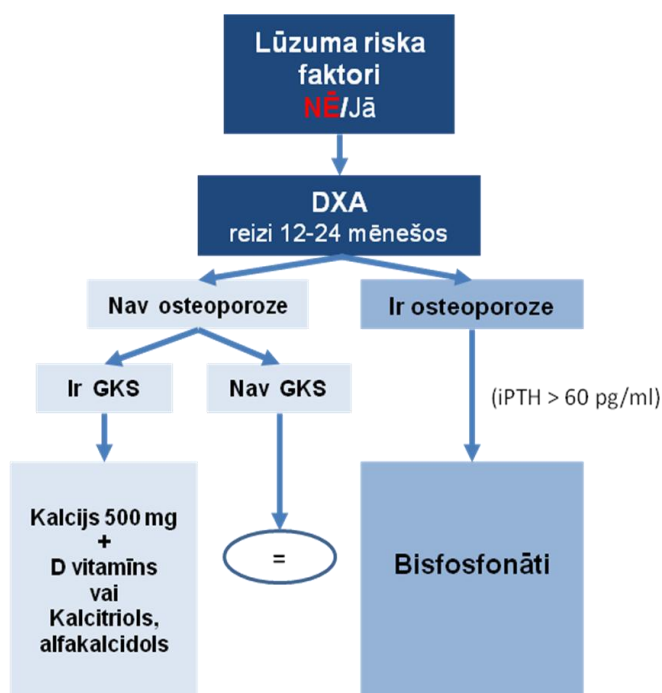
Visiem bisfosfonātu preparātiem – alendronātam (reizi nedēļā *per os*), risedronātam (reizi nedēļā *per os*), ibandronātam (reizi mēnesī *per os*, reizi 3 mēnešos *i/v*) ir pierādīta vienāda efektivitāte **(B)**.

Bisfosfonātu preparātus nav jālieto pilnīgi visiem pacientiem. Tos ieteic lietot pirmajā gadā pēc nieru transplantācijas pacientiem ar augstu lūzumu risku (9.attēls).



7.attēls. Kaulu masas zuduma profilakse un osteoporozes terapija pirmajos 12 mēnešos pēc nieru transplantācijas.

Arī turpmākā pēctransplantācijas periodā bisfosfonātu lietošanas indikācijas jāapsver pacientiem ar zemu KMB (osteoporozes) un lūzumiem anamnēzē vai lūzumu riska faktoriem (10.attēls).



8.attēls. Kaulu masas zuduma profilakse un osteoporozes terapija vairāk kā 12 mēnešus pēc nieru transplantācijas.

Perorālie bisfosfonātu grupas preparāti neietekmē nieru transplantāta funkciju. Intravenozo bisfosfonātu (ibandronskābe, zoledronskābe) ievade jāveic lēnas (vismaz 45-60 minūtes) i/v infūzijas veidā, kā arī jānodrošina laba pacientu hidratācija.

Ja bisfosfonātu grupas preparāti indicēti pacientiem ar GFĀ < 30 ml/min, to deva jāsamazina par 50%.

Sarežģītos gadījumos (ja ir aizdomas ne vien par osteoporozes, bet arī par citu kaulu vielmaiņas traucējumu esamību) jāveic ar tetraciklīnu iezīmēta spārnakaula biopsijas materiāla histoloģiska izmeklēšana.

Ja pacientam pēc nieru transplantācijas konstatē adinamisku kaulu bojājumu ar ļoti zemu iPTH koncentrāciju serumā (iPTH < 60 pg/ml), zemu KMB un lūzumus, ir jāapsver terapija ar sintētisko PTH analogu teriparatīdu [86,87].

Literatūra:

1. National Kidney Foundation: *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. *Am J Kidney Dis* 2003;421-201.
2. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients. *Nefrologia*. 2011;31 Suppl 1:3-32.
3. Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, Cukketon BF. Hemodialysis Clinical Practice Guidelines for the Canadian Society of Nephrology: Mineral Metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(Suppl 1):S11-S16.
4. Moe SM, Drüeke TB, Block GA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group Kidney Int Suppl*. 2009;(113):S1-130.
5. Llach F, Bover J. Renal Osteodystrophies. En: Brenner BM (ed.). *The Kidney (6th ed.)*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000;2103-186.
6. Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 2004;90:S8-S12.
7. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
8. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, et al. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:770-99.
9. Block GA, Cunningham J. Morbidity and mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CKD. En: Olgaard K (ed.). *Clinical Guide to the Basics of Bone and Mineral Metabolism in CKD*. New York: National Kidney Foundation, 2006;4:77-92.
10. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6):1226-37.
11. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;5(8):2208-18.
12. Cunningham J. Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:566-71.
13. Rodríguez-Benot A, Martín-Malo A, Álvarez-Lara MA, Rodríguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:68-77.
14. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
15. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: Evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:770-9.
16. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: The USRDS Waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1788-93.
17. Autier P, et al. Vitamin D supplementation and Total Mortality: metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167(16):1730-7.
18. Matías PJ, Jorge C, Ferreira C, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(5):905-11.
19. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(8):1004-13.
20. Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y, et al. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1106-14.
21. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(11):2193-203.
22. Adragao T, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 1480-8.
23. Bellasi A, Raggi P. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Semin Dial* 2007;20(2):129-33.
24. Yamaguchi T, et al. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone* 1996;19:549-55.
25. Ureña P, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in hemodialysis patients.

Nephrol Dial Transplant 2003;18:2325-31.

26. Kopple JD, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;52(3):778-91.

27. Martínez I, Saracho R, Ocharan J, Muñoz RJ, Montenegro J. Role of diet in the management of osteodystrophy during progressive renal insufficiency. *Nefrologia* 2003;23(Suppl 2):57-63.

28. Garcia-Lopes MG, Pillar R, Kamimura MA, et al. Cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease: restoration of vitamin D status and impact on parathyroid hormone. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(1):74-82.

29. Ross AC, et al. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Institute of Medicine. USA 2011. www.nap.edu.

30. Torregrosa JV, Ramos AM. Use of bisphosphonates in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2010;30(3):288-96.

31. Reichel H. Low-dose alfacalcidol controls secondary hyperparathyroidism in predialysis chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;114:268-76.

32. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:8-28.

33. Shoben AB, Rudser KD, De Boer IH, et al. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(8).

34. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, et al. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008;25;168(4):397-403.

35. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56.

36. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1543–1551.

37. Raggi P, Vukicevic S, Moyses RM, et al. Ten-year experience with sevelamer and calcium salts as phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:S31–S40.

38. Block GA, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438-41.

39. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130-7.

40. Freemont AJ. Lanthanum carbonate. *Drugs Today* 2006;42:759-70.

41. Curran MP, Robinson DM. Lanthanum carbonate: a review of its use in lowering serum phosphate in patients with end-stage renal disease. *Drugs* 2009;69(16):2329-49.

42. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* 2003;64:305-13.

43. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration—a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999;52:152-9.

44. Naves-Díaz M, Alvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;74:1070-8.

45. Block GA, Martin KJ, De Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.

46. Block GA, Martin KJ, De Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350(15):1516-25.

47. Mlittman N, Finkelstein F, Culleton B, et al. Cinacalcet HCl (Sensipar[®]) for the Management of Secondary Hyperparathyroidism (HPT) in Patients Receiving Peritoneal Dialysis (PD). *J Am Soc Nephrol* 2004;15:280.

48. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):305-12.

49. Bover J, Perez R, Molina M, et al. Cinacalcet Treatment for Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: An Observational Study in Routine Clinical Practice. *Nephron Clin Pract* 2010;118(2):109-21.

50. López I, Mendoza FJ, Guerrero F, et al. The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extraosseous calcification in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296(6):F1376-85.

51. Torregrosa JV, Féliz I, Fuster D. Usefulness of imaging techniques in secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia* 2010;30(2):158-67.

52. Llach F. The evolving clinical features of calciphylaxis. *Kidney Int* 2003;57(Suppl 85):S122-124.

53. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(3):448-51.

54. Velasco N, MacGregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet—an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1999-2004.

55. Vassa N, Twardowski ZJ, Campbell J. Hyperbaric Oxygen therapy in calciphylaxis-induced skin necrosis in

- a peritoneal skin. *Am J Kidney Dis* 1994;23:878-81.
56. Podimow T, Wherrett C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis, a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2176-80.
57. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of calcific uremic arteriolopathy, a case series. *J Nephrol* 2002;15:676-80.
58. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates Alendronate and Ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:817-24.
59. Price PA, Omid N, Than NT, Williamson MK. The amino bisphosphonate Ibandronate prevents calciphylaxis in the rat at doses that inhibit bone resorption. *Calcif Tissue Int* 2002;71:356-63.
60. Monney P, Nguyen QV, Perroud H. Rapid improvement of Calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2130-2.
61. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulphate. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1104-8.
62. Hayden MR, Goldsmith DJ. Sodium thiosulfate: new hope for the treatment of calciphylaxis. *Semin Dial* 2010;23(3):258-62.
63. Torres A, Rodríguez AP, Concepción MT, García S, Rufino M, Martín B, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:94-7.
64. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 2007;21:558.
65. Evenpoel P, Naesens M, Claes K. Tertiary hyperparathyroidism accentuates hypophosphatemia and suppresses Calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:1193-200.
66. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005;5:1934-41.
67. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1315-7.
68. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1311-4.
69. Szwarz I, Argiles A, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Deleuze S, et al. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Nephron Dial Transplant* 2006;82(5):675-80.
70. Serra AL, Savoca R, Huber AR, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):577-83.
71. Triponez F, Clark OH, Vanrenthergem Y, Evenpoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg* 2008;248:18-30.
72. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplant. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:551-8.
73. Wisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1300-13.
74. Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):223-34.
75. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant* 2008;8(12):2647-51.
76. Torres A, García S, Gómez A, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65:705-12.
77. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Crstens FH, et al. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: A randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1608-14.
78. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, et al. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2975-9.
79. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, et al. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 2004;78:1233-6.
80. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Jul 18;(3):CD005015.
81. Torregrosa JV, Fuster D, Pedrosa S, Diekmann F, Campistol JM, Rubí S, et al. Weekly risedronate in kidney transplant patients with osteopenia. *Transpl Int* 2007;20(8):708-11
82. Coco M, Glicklich D, Claude M, et al. Prevention of Bone Loss in Renal Transplant Recipients: A prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2669-76.
83. Grotz W, Nagel Ch, Poeschel D, et al. Effect of Ibandronate on Bone Loss and Renal Function after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1530-7.

84. Torregrosa JV, Moreno A, Gutiérrez A, et al. Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis. *Transp Proc* 2003;35(4):1393-5.
85. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation* 2010;89(12):1476-81.
86. Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(9):1864-70.
87. Lehmann G, Ott U, Maiwald J, Wolf G. Bone histomorphometry with teriparatide (PTH 1-34) in a patient with adynamic bone disease subsequent to parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009;1:49-51.