

HEMODİYALİZ HASTALARINDA KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNDA AZALMAYA NEDEN OLABİLEN RİSK FAKTÖRLERİ

Ayşe ÇEFLE*, Ali BORAZAN**, Ahmet YILMAZ**

ÖZET

Hemodiyaliz hastalarında kemik ve mineral metabolizmasındaki bazı değişikliklere bağlı olarak kemik mineral yoğunluğu (KMY) azalmaktadır. Azalmış KMY prevalansını ve bu azalmanın yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), diyaliz süresi, kalsiyum ve fosfor düzeyleri, alkalen fosfataz, heparin dozu, eritropoetin, serum ferritin, hemoglobin, üre azalma oranı(%), intact parathormon(PTH), kalsiyum ve alfa-kalsidiol takviyesi ile ilişkisini araştırdık.

35 kronik hemodiyaliz hastasında (K/E:16/19; ortalama yaş: 49.6±16.2) KMY lomber vertebra (LV) ve femur boynundan (FB) dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemiyle ölçüldü. İstatistiksel analizler Pearson korelasyon katsayısı ile yapıldı.

24 hastada (%69), LV ve/veya FB-KMY genç erişkin ortalama değerinden 1SD daha düşüktü. Ortalama değerler (±SD): LV-KMY(T skoru): -2.17±1.47; FB-KMY(T skoru): -1.15 ± 1.55; PTH: 266.5 ± 420.6 pg/dL; AP:138.6(90.4 u/L; kalsiyum:9.8 ± 0.9 mg/dL; fosfor: 5.1 ± 1.4 mg/dL bulundu. Yaş ile FB-KMY(r=-0.55, p<0.05) ve LV-KMY (r=-0.42; p<0.05) arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. PTH ile LV-KMY (r=-0.53, p<0.01) ve FB-KMY (r=-0.34, p<0.01) arasında negatif korelasyon vardı. LV-KMY ile FB-KMY arasında kuvvetli korelasyon vardı (r=0.73, p<0.01).

Hemodiyaliz hastalarında PTH ile ilişkili kemik hastalığının KMY üzerindeki önemini doğruladık. PTH ve yaş dışında diğer hiçbir parametre KMY'deki azalma ile ilişkili bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Hemodiyaliz, son dönem böbrek yetmezliği, kemik mineral yoğunluğu

SUMMARY

Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. Haemodialysis patients are likely to have low bone mineral density (BMD) due to a combination of several alterations in bone and mineral metabolism. We investigated the prevalence of reduced BMD and its association with age, sex, body mass index, duration of dialysis, calcium and phosphorus levels, alkaline phosphatase, heparin dose, erythropoietin, serum ferritin, haemoglobin, urea reduction ratio (%), intact parathyroid hormone (PTH) and calcium (mg/day) and alphacalcidol supplement.

The study population involved 35 patients on chronic hemodialysis (female/male=16/19, mean age=49.6 ± 16.2). BMD was measured at the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) with dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Using the WHO criteria, osteopenia was defined as a T score of between -1.0 and -2.5 and osteoporosis as ≤ 2.5. Statistical analysis were performed using Pearson's correlation coefficients.

In 24 patients (69 %), LS and/or FN-BMD were more than 1 SD below young adult mean value. Mean values (± SD): LS-BMD (T score): -2.17 ± 1.47; FN-BMD (T-score): -1.15 ± 1.55; PTH: 266.5 ± 420.6 pg/dL; AP: 138.6 ± 90.4 U/L; calcium: 9.8 ± 0.9 mg/dL; phosphorus: 5.1 ± 1.4 mg/dL. We found a significant and negative correlation between age and FN-BMD (r= -0.55, p<0.05) and LS-BMD (r= -0.42, p<0.05). Negative correlations were found between PTH and LS-BMD (r= -0.53, p<0.01) and FN-BMD (r= -0.34, p<0.01). There was a strong correlation between LS-BMD and FN-BMD (r= 0.73, p<0.01).

We have confirmed the importance of PTH-related bone disease in affecting BMD in haemodialysis patients. Except PTH and age, none of the other parameters were found to be related with BMD.

Key words: Haemodialysis, end-stage renal disease, bone mineral density

GİRİŞ

Osteoporoz, morbidite ve mortaliteyi artırması nedeniyle toplum sağlığı açısından önemli bir problemidir. İleri yaş, kadın cinsiyet, prematür gonad yetersizliği, düşük beden ağırlığı, fizik aktivite azlığı, sigara ve alkol kullanımı, kalsiyum alımında eksiklik ve glukokortikoid tedavi gibi faktörler kemik mineral kaybını hızlandırmaktadır (3). Son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) kalsiyum ve fosfat regülasyonunda, D vitamini metabolizmasında bozukluklar ortaya çıkmaktadır. SDBY hastalarında renal osteodistrofi artmış morbidite ile birlikte. Hemodiyaliz (HD) hastalarında kemik metabolizması ile ilişkili başlıca problemler sekonder hiperparatiroidizm, osteomalasi ve dinamik kemik hastalığıdır (14). Bunların her biri kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmadan sorumlu olabilir. KMY'deki azalma artmış fraktür riski ile birlikte (1).

Geçmişde HD hastalarındaki kemik kırıkları için aşırı alüminyum alımı suçlanmıştır (22). Diyaliz solüsyonlarındaki alüminyum içeriğinin kontrolü ve alüminyum içeren fosfor bağlayıcılarının kullanılmaması ile bu problem kontrol altına alındıktan sonra, HD hastalarında kırık sıklığını araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır (1,25). Bu çalışmalarda SDBY olan hastalarda kalça kırığı sıklığının 3-4 kat arttığı bildirilmiştir (1).

SDBY olan hastalarda KMY'deki azalmanın başlıca nedeni kemik korteksindeki azalmadır (21). Son yıllarda D vitamini metabolizması ve paratiroid hormonu (PTH) sentezinin önemi üzerinde durulmaktadır, bununla birlikte bazı çalışmalarda KMY ile PTH arasında ilişki gösterilememiştir (8,13,18,26).

Dinamik kemik hastalığı, renal osteodistrofinin önemli bir şekli olarak giderek daha çok tanınmaktadır ve KMY'deki azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte bugün için bu ilişkiyi gösterecek yeterince somut veri yoktur.

Bu çalışmada, HD hastalarında KMY'de azalmaya neden olabilecek risk faktörleri araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde düzenli diyalize giren 35 hasta (16 kadın, 19 erkek) çalışmaya alındı. Ortalama yaş 49.6 ± 16.2 yıl (kadınlarda 50.1 ± 15.3 , erkeklerde 49.2 ± 16.3) bulundu. Hastaların tamamı SDBY hastası idi ve en az iki aydır diyalize girmekteydi. Ortalama diyaliz süresi 22.8 ± 30.1 ay (2-115 ay) saptandı. Kronik böbrek yetmezliği etyolojisi: diyabetes mellitus: 7, glomerulonefrit: 6, hipertansiyon: 6, polikistik böbrek hastalığı: 4, reflü nefropatisi: 1, renal arter stenozu: 1, bilinmeyen: 10 idi. Ortalama alfa-kalsidiol dozu haftada 2.3 ± 1.2 Mg ve ortalama kalsiyum dozu günde 1770 ± 505.3 mg idi. Vakaların demografik bulguları ve biyokimyasal değerleri tablo 1'de verildi. 16 kadın hastanın 13'ü postmenopozaldi veya kalıcı amenore mevcuttu. Postmenopozal kadınların hiçbirisi hormon replasman tedavisi almıyordu. Hastalarda paratiroidektomi, steroid tedavisi veya kompresyon fraktürü/kalça ya da uzun kemik kırığı anamnezi yoktu. Hiç bir hastaya renal transplantasyon uygulanmamıştı.

Serum üre, kreatinin, albumin, kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri her ay standard otoanalizer tekniğiyle bakıldı. Kalsiyum düzeyleri albumin konsantrasyonuna göre düzeltildi. Kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri, son bir yılda ölçülen değerlerin ortalaması alınarak bulundu. Üre azalma oranı (UAO) diyaliz öncesi ve sonrası üre düzeylerine göre hesaplandı. Intakt parathormon düzeyleri radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle ölçüldü.

Hastalar diyaliz öncesi ve sonrasında tartıldı. Beden ağırlığı olarak, son üç diyaliz çıkışı ölçülen değerlerin ortalaması alındı.

Tablo 1. Hastaların demografik bulguları ve biyokimyasal değerleri

| | Ortalama \pm SD | Minimum-maksimum |
|---------------------------|--------------------|------------------|
| Yaş (yıl) | 49.6 \pm 16.2 | 18-74 |
| Boy (cm) | 162.2 \pm 7.5 | 150-178 |
| Kilo (kg) | 63.6 \pm 11.2 | 40-98 |
| BKİ (kg/m ²) | 24.0 \pm 4.5 | 17.8-43.6 |
| Heparin dozu (U/h) | 14100 \pm 1594.3 | 10000-15000 |
| Alfakalsidiol dozu (Mg/h) | 2.3 \pm 1.2 | 0-4.5 |
| Kalsiyum dozu (mg/gün) | 1770 \pm 505.3 | 1000-2500 |
| Eritropoetin dozu (U/h) | 6320 \pm 4100 | 0-15000 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 9.8 \pm 0.9 | 8.3-12.1 |
| Fosfor (mg/dL) | 5.1 \pm 1.4 | 2.7- 7.7 |
| Alkalen fosfataz (U/L) | 138.6 \pm 90.4 | 36-453 |
| Parathormon (pg/dL) | 266.5 \pm 420.6 | 3.1-2500 |
| Hemoglobin (g/dL) | 11.4 \pm 2.8 | 6-16.1 |
| Ferritin (Mg/L) | 835.8 \pm 594.3 | 19-1500 |
| Üre azalma oranı (%) | 60.2 \pm 7.6 | 50-86 |
| Diyaliz süresi (ay) | 22.8 \pm 30.1 | 2-115 |

U: ünite h:hafta L:litre BKİ: Beden kitle indeksi SD:standart sapma

KMY, lomber vertebra (LV) ve femur boy-nundan (FB) dual-enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) yöntemiyle Norland XL dantometresi ile ölçüldü. Bulunan değerlerin aynı yaş ve cinsdeki kontrollerin ortalamasından standard sapması Z skoru, genç normallerin ortalaması değerinden standard sapması T skoru olarak ifade edildi. Sonuçlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) osteoporoz kriterlerine göre değerlendirildi (17). T skoru -1 ile -2.5 arasında osteopeni, -2.5 ve altındaki değerler osteoporoz olarak kabul edildi.

Sonuçların değerlendirilmesi; bilgisayarda "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows Version 9.0" sistemi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak ifade edildi. KMY ölçümleri ile risk faktörleri arasındaki ilişkinin araştırılmasında Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı.

BULGULAR

24 hastada (%69) LV ve/veya FB-KMY sonuçları genç erişkin ortalama değerinden 1 SD daha düşüktü. Ortalama değerler (\pm SD): LV-KMY (T skoru): -2.17 \pm 1.47; FB-KMY (T skoru): -1.15 \pm 1.55; PTH: 266.5 \pm 420.6 pg/dL; Alkalen fosfataz:138.6 \pm 90.4 U/L; kalsiyum:9.8 \pm 0.9 mg/dL; fosfor: 5.1 \pm 1.4 mg/dL bulundu. LV-KMY (T skoru) kadınlarda -2.51 \pm 1.97, erkeklerde -1.82 \pm 1.41 (p=0.08); FB-KMY (T skoru) kadınlarda -1.25 \pm 1.37, erkeklerde -0.97 \pm 0.83 (p>0.05) saptandı. Yaş ile FB-KMY (r=-0.55, p<0.05) ve LV-KMY (r=-0.42; p<0.05) arasında anlamlı negatif korelasyon vardı. Yaş ile KMY arasındaki negatif korelasyon her iki cinsde de mevcuttu. PTH ile LV-KMY (r=-0.53, p<0.01) ve FB-KMY (r=-0.34, p<0.01) arasında negatif korelasyon vardı. LV-KMY ile FB-KMY arasında

kuvvetli korelasyon vardı ($r=0.73$, $p<0.01$). Çalışmaya alınan 35 hastanın KMY sonuçları tablo 2'de verildi.

Boy, kilo, BKİ, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, hemoglobin, ferritin düzeyleri, heparin ve eritropoetin dozu, kalsiyum ve D vitamini tedavisi, ÜAO ve diyaliz süresi ile KMY arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Erkek ve kadın hastalar için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, cinsiyete bağlı bir değişiklik saptanmadı.

TARTIŞMA

Yapılan pek çok çalışmada HD hastalarında KMY ileri derecede azalmış bulunmakla birlikte (10,11,12,18,23,27,28) normal veya hafifçe azalmış olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (9,13). Biz bu çalışmada kronik hemodiyaliz hastalarının KMY sonuçlarında belirgin derecede azalma saptadık. Ortalama Z skoru lomber vertebra ve femur boynunda sırasıyla -1.3 ve -0.7 bulundu. Bu durum aynı yaş ve cinsteki kontrollere göre hemodiyaliz hastalarında KMY'deki azalmanın daha belirgin olduğunu gösteriyordu. Günümüzde HD hastalarının yaş ortalaması giderek artmaktadır. İleri yaş normal popülasyonda da KMY'deki azalma için bir risk faktörüdür. Fakat HD hastalarında yaş dışındaki faktörler de KMY'deki azalma üzerinde etkili olmaktadır.

Hastaların %40'ında osteoporoz mevcuttu. Ortalama T skoru femur boynu ve lomber vertebra için sırasıyla -1.15 ve -2.17 olarak bulundu. HD hastalarında KMY'deki azalma ile kırık riski arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar sınırlıdır (1,16). Genel popülasyonda KMY'de her 1 standart sapmalı azalma için kırık riski 1.5-3 kat artmaktadır (17). Alem ve ark.nın yaptığı çalışmada SDBY olan hastalarda kalça kırığı riski 4.4 kat daha fazla bulunmuştur (1).

tadır (4), bu nedenle PTH'nin KMY'yi etkileyen önemli bir parametre olması beklenen bir sonuçtur. KMY ile PTH düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptadık. Sekonder hiperparatiroidi, HD hastalarında rastlanan renal kemik hastalığının en sık görülen tipidir (18). 259 kronik HD hastasının kemik histolojisi ve intact PTH düzeylerinin bakıldığı bir çalışmada, HD hastalarında kemikteki histolojik bulguların %62'sinin yüksek döngülü kemik hastalığına ait olduğu görülmüştür. Periton dializi (PD) yapılan hastalardaki biyopsi bulgularının %66'sı ise düşük döngülü kemik hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmada, HD hastalarında PTH düzeyleri PD hastalarına oranla 2.5 kat daha yüksek saptanmıştır (26). Yine HD ve PD uygulanan 73 hastayı kapsayan başka bir histopatolojik çalışmada hastaların 57'sinde sekonder hiperparatiroidiye bağlı, 4'ünde ise mikst tip renal osteodistrofi tesbit edilmiştir (9). 62 HD hastası içeren başka bir çalışmada ise histolojik olarak hastaların 40'ında sekonder hiperparatiroidiye bağlı ve 6'sında mikst tip kemik hastalığı saptanmıştır. DEXA ile yapılan KMY ölçümü hastaların %69'unda düşük bulunmuştur (12). Birçok çalışmada, KMY ile PTH düzeyleri arasında negatif ilişki olduğu bildirilmiştir (2,10,12,20,28). Bununla birlikte bazı çalışmalarda da KMY ile PTH arasında negatif ilişki gösterilememiştir (5,8,13,18). Bu durum bu çalışmalardaki hasta sayısının az olması veya bazı çalışmalarda C-terminal PTH ölçen yöntemlerin kullanılması ile açıklanabilir.

Adinamik kemik hastalığı ve osteomalasi de KMY'deki azalma ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada kemik histolojisine bakılmadığı için hastalarımızdaki sıklığını bilemiyoruz.

Alüminyumun aşırı alımına bağlı kemik hastalığında da biyopside adinamik kemik hastalığı veya osteomalasi bulguları olabilir, fakat kemikte alüminyum depolanmasının artması ile ayrılır. Diyaliz solüsyonlarının alüminyum içeriği kontrol altında tutulduğu ve

alüminyum içeren fosfor bağlayıcıları kullanılmadığı için serum alüminyum düzeylerinin KMY ile ilişkisine bakılmadı.

Çalışmamızda HD hastalarında, KMY ile yaş arasında negatif korelasyon saptadık. Yaşa bağlı olarak gelişen kemik kaybı osteoporoz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır ve sağlıklı yetişkinlerde 40 yaş üzerindeki her yıl için kayıp hızı %1-2'yi bulmaktadır, hatta menopoz sonrası 5-8 yılda %2-4'e kadar çıkmaktadır (3). Bazı çalışmalarda, diyaliz hastalarında yaş ile KMY arasında ilişki bulunmamıştır (10,18), bazılarında ise sadece kadın hastalarda KMY ile yaş arasında negatif ilişki saptanmış fakat erkek hastalarda böyle bir ilişki görülmemiştir (2). Taal ve ark. ise, yaş ortalaması 58.2 olan ve 88 HD hastasını içeren çalışmalarında yaşla KMY arasında negatif korelasyon bulmuşlardır (28). Diyaliz programları günümüzde daha fazla sayıda yaşlı hasta kabul etmektedir ve bu hastaların sağkalım oranları da her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle yaşla ilişkili kemik kaybı HD hastalarında giderek daha fazla önem kazanacaktır.

Diyaliz hastalarında KMY'nin ölçüldüğü çalışmaların çoğunda cinsiyetin etkisi araştırılmamıştır. Cinsiyetin etkisini inceleyen çalışmaların bazılarında kadın HD hastalarında KMY'nin daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (10,28). Başka bir çalışmada ise KMY'deki azalmanın kadın ve erkeklerde farklı olmadığı saptanmıştır (24). Biz bu çalışmada KMY ile cinsiyet arasında ilişki bulamadık. Bu durum hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Normal populasyonda beden ağırlığı ile KMY arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir (7). Bazı çalışmalarda (10,28) beden ağırlığı veya beden kitle indeksi (BKİ) ile KMY arasında pozitif ilişki gösterilmiş olmakla beraber biz çalışmamızda böyle bir etki saptamadık. Yapılan bir çalışmada ise bu pozitif ilişki diyabetik nefropatili hasta-

larda tesbit edilmiş fakat kronik glomerulonefritli hastalarda gösterilememiştir (15).

Bazı çalışmalarda diyaliz süresi ile KMY arasında negatif ilişki bulunmuş (2,10,11,20,23) bazılarında ise ilişki gösterilememiştir (27). Biz bu çalışmada böyle bir etki saptamadık. Hemodiyaliz hastalarını kapsayan yeni bir çalışmada, kronik glomerulonefritli hastalarda KMY ile diyaliz süresi arasında negatif korelasyon saptanırken diyabetiklerde böyle bir sonuç bulunmamıştır (15).

Kalsiyum alımı ve D vitamini tedavisi ile osteoporoz arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu konuda yapılan 37 çalışmanın değerlendirildiği bir yazıda, postmenopozal kadınlarda kalsiyum takviyesinin kemik kaybını önlediği gösterilmiştir (6). Pek az çalışmada HD hastalarında kalsiyum tedavisinin rolü değerlendirilmiştir. Bununla birlikte oral 1 α -hidroksikalsiferol tedavisinin 165 erkek hastada lomber vertebrada KMY kaybını önlediği gösterilmiştir (19). Başka bir çalışmada ise 60 yaşın üstündeki HD hastalarında kalsiyum tedavisi ile femoral KMY arasında pozitif ilişki saptanmış fakat aynı etki 1 α -hidroksikalsiferol tedavisi için gösterilememiştir (28). Biz bu çalışmada, gerek kalsiyum gerekse D vitamini tedavisi ile KMY arasında bir ilişki bulamadık.

Biz bu çalışmada, HD hastalarında parathormon ile ilişkili kemik hastalığının KMY üzerindeki önemini doğruladık. PTH ve yaş dışındaki diğer parametrelerle (diyaliz süresi, cins, boy, kilo, BKİ, kalsiyum ve D vitamini tedavisi, eritropoetin dozu, heparin dozu, UAO, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, hemoglobün ve ferritin düzeyleri) KMY arasında bir ilişki tesbit edemedik. Yapılan çeşitli çalışmalarda benzer parametrelerin KMY ile ilişkisindeki sonuçların farklı olması; hasta sayısı, KMY ölçümü ve biyokimyasal tetkiklerde farklı yöntemlerin kullanılması veya SDBY etyolojisi ile ilişkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckb SR, Wong C, Stelman-Breen C: Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 58(1): 396 (2000).
2. Asaka M, Iida H, Entani C, Fujita M, Izumino K, Takata M, Seto H, Sasayama S: Total and regional bone mineral density by dual photon absorptiometry in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 38(3): 149 (1992).
3. Bhalla AK: Osteoporosis and osteomalacia. Diseases of bone and cartilage. "Oxford Textbook of Rheumatology, editörler: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, Oxford University press, New York (1998)", sayfa:1583.
4. Brockstedt H, Christiansen P, Mosekilde L, Melsen F: Reconstruction of cortical bone remodeling in untreated primary hyperparathyroidism and following surgery. *Bone* 16: 109 (1995).
5. Chao SH, Tsai KS, Chieng PU, Lcc PH, Lee CJ, Lee CS: Bone mineral density profile in uremic and renal transplant patients. *Transplant Proc* 26:2009 (1994).
6. Cumming RG: Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 1: 14 (1990).
7. Dawson-Hughes B, Shipp C, Sadowski L, Dallal G: Bone density of the radius, spine, and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 40:310 (1987).
8. Eeckhout E, Verbeelen D, Sennesael J, Kaufman L, Jonckheer MH: Monitoring of bone mineral content in patients on regular hemodialysis. *Nephron* 52: 158 (1989).
9. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Harnden P, Hordon LD, Aaron J, Oldroyd B, Brownjohn AM, Turney JH, Smith MA: Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron* 75:412 (1997).
10. Foldes AJ, Arnon E, Popovtzer MM: Reduced speed of sound in tibial bone of haemodialysed patients: association with serum PTH level. *Nephrol Dial Transplant* 11:1318 (1996).
11. Gabay C, Rucdin P, Sfosman D, Bonjour JP, Leski M, Rizzoli R: Bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 13:115 (1993).
12. Gerakis A, Hadjidakis D, Kokkinakis E, Apostolou T, Raptis S: Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis. *J Nephrol* 13: 437 (2000).
13. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, Gokal R: Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 44:1071 (1993).
14. arek M: Rheumatic disorders in the dialysis patient, "Rheumatology secrets, Editör: West SG, Hanley and Belfus, Philadelphia (1997)", sayfa:449.
15. Kaji H, Hattori S, Sekita K, Sugimoto T, Chihara K: Factors affecting bone mineral density in hemodialysis patients with diabetic nephropathy. *Endocr J* 50: 127 (2003).
16. Kaji H, Suzuki M, Yano S, Sugimoto T, Chihara K, Hattori S, Sekit K: Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 22: 325 (2002).
17. Kanis JA, Melton JL, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9: 1137 (1994).
18. Lindergard B, Johnell O, Nilsson BE, Winklund P-E: Studies of bone morphology, bone densitometry, and laboratory data in patients on maintenance hemodialysis treatment. *Nephron* 39:122 (1985).
19. Morita A, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H: The effect of oral 1 α -hydroxycalciferol treatment on bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 46: 389 (1996).
20. Nakashima A, Yorioka N, Tanji C, Asakimori Y, Ago R, Usui K, Shigemoto K, Harada S: Bone mineral density may be related to atherosclerosis in hemodialysis patients. *Osteoporosis Int* 24 (2003).
21. Parfitt AM: A structural approach to renal bone disease. *J Bone Miner Res* 13: 1213 (1998).
22. Parkinson JS, Ward MK, Feest TG, Fawcett RWP, Kerr DNS: Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy: an epidemiological survey. *Lancet* 8113: 406 (1979).
23. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B, Szprynger K, Szezepanska M, Halaba Z, Karasek D: Skeletal status in children, adolescents and young adults with end-stage renal failure treated with hemo- or peritoneal dialysis. *Osteoporosis Int* 13:353 (2002).
24. Rickers H, Christensen M, Rodbro P: Bone mineral content in patients on prolonged maintenance hemodialysis: a three year follow-up study. *Clin Nephrol* 20:302 (1983).
25. Schaab PC, Murphy G, Tzamaloukas AH, Hays MB, Merlin TL, Eisenberg B, Avasthi PS, Worrell RV: Femoral neck fractures in patients receiving long-term dialysis. *Clin Orthop* 260: 224 (1990).
26. Sherrard DJ, Herez G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure-an evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436 (1993).
27. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR, Wark JD, Becker GJ: Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28(4): 515 (1996).
28. Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJD: Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1922 (1999).