



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Nephrology School

S. L. Dudar

doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.10

Fractures in patients with chronic kidney disease

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department
Orthopedics and Traumatology 2, Kyiv, Ukraine

Citation:

Dudar SL. Fractures in patients with chronic kidney disease. Ukr J Nephrol Dial. 2021;3(71):88-96. doi: 10.31450/ukrjnd.3(71).2021.10

Abstract. *Despite rapid progress in improving dialysis technology in recent years, the mortality of patients treated with renal replacement therapy remains quite high. Mineral and bone disease is omnipresent in patients with chronic kidney disease (CKD) and leads to a diverse range of clinical manifestations, including bone pain and fractures. Mineral bone disorders (MBD), as well as changes in bone structure, develop at the beginning of CKD. Osteoporosis can progress according to declining of the glomerular filtration rate and contribute to the deterioration of bone strength resulted in a high risk of fracture. In CKD patients, the most common are hip fractures, femur, humerus, compression fractures of the vertebrae and pelvic fractures. CKD-MBD is characterized by disorders of calcium, phosphate, parathyroid hormone and/or vitamin D metabolism, as well as, bone regeneration, mineralization, volume, linear growth and strength violation, calcification of blood vessels, or other soft tissues. Medications that correct systemic mineral metabolism can improve bone histology in patients with CKD. However, clinical and biochemical targets used in clinical practice remain controversial, resulting in an undermanagement of bone fragility. The clarifying of the appropriateness of medicines that act directly on the bone or affect the mineral and hormonal metabolism could be a promising strategy to prevent pathological fractures due to fragility among CKD patients.*

Article history:

Received July 25, 2021

Received in revised form

August 08, 2021

Accepted August 10, 2021

Key words: *fractures, chronic kidney disease, mineral and bone disorders (CKD-MBD), treatment, prevention.*

Conflict of interest statement. The author declares no competing interests.

© Dudar S. L., 2021.

Correspondence should be addressed to Sergey Dudar: serg_dudar@ukr.net



© Дудар С. Л., 2021

УДК: 616.71-001.5:616.61-036.12]-085-089

С. Л. Дудар

Переломи кісток у хворих на хронічну хворобу нирок

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика,
кафедра ортопедії і травматології №2, Київ, Україна

Резюме. Незважаючи на швидкий прогрес покращення діалітичних технологій протягом останніх років, смертність хворих, які лікуються нирково-замісною терапією (НЗТ) залишається досить високою. Мінеральні та кісткові розлади (МКР) дуже розповсюджені у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) і призводять до різноманітних клінічних проявів, включаючи біль у кістках та переломи. Зміни мінерального та гуморального обміну, а також зміна структури кісток розвиваються на початку ХХН. Надалі, остеопороз може прогресувати та сприяти погіршенню міцності кісток, що підвищує ризик перелому. В процесі прогресування хвороби остеопороз поєднується з МКР, пов'язаними з ХХН. Найчастішими у хворих на хронічну хворобу нирок є переломи стегнової кістки, плечової кістки, компресійні переломи тіл хребців та переломи кісток тазу. ХХН-МКР характеризується порушеннями обміну кальцію, фосфору, ПТГ та/або вітаміну D; розвитком порушень регенерації кісткової тканини, мінералізації, об'єму, лінійному зростанні і міцності; та/або кальцифікацією судин або інших м'яких тканин. Незважаючи на значний прогрес у розумінні хвороб кісток при ХХН, більшість клінічних та біохімічних мішеней, що використовуються в клінічній практиці, залишаються суперечливими, що призводить до недостатнього управління МКР. Медикаментозні засоби, що корегують системний обмін мінеральних речовин, можуть призвести до покращення морфології кісток у хворих на ХХН. Існуючий на сьогодні алгоритм лікування МКР потребує його дотримання, аналізу ефективності та розвитку. Підлягає уточненню питання доцільності призначення препаратів, які безпосередньо діють на кістку з одного боку, та в комплексі з препаратами, які впливають на мінерально-гуморальний сектор, з другого боку, що може бути перспективною стратегією профілактики патологічних переломів у пацієнтів із ХХН, а також лікування ХХН-МКР.

Ключові слова: переломи, хронічна хвороба нирок, мінерально-кісткові розлади, лікування, профілактика.

Вступ. Практично у всіх хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) розвиваються мінерально-кісткові розлади (МКР), які погіршують якість життя, впливають на показники виживаності та смертності хворих на ХХН. Різними та складними є також патофізіологічні механізми, що лежить в основі цих уражень. Розуміння складного патогенезу ХХН-МКР має вирішальне значення для поліпшення короткострокових та довгострокових результатів лікування та реабілітації хворих з патологічними переломами кісток. Зроблено огляд існуючих джерел та досліджень про патологічні зміни кісткової тканини, переломи кісток та підходи до їх лікування у пацієнтів з ХХН.

Остеопороз і ХХН-МКР. Остеопороз визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я як «кістковий розлад, що характеризується зменшеною кістковою міцністю та схильністю до підвищеного ризику перелому» [1]. Це визначення включає: «низьку кісткову масу» і «погіршення мікроархітектури кісткової тканини» [2]. Іншими словами, будь-який стан кісток, що викликає па-

тологічні переломи в даний час розглядається як остеопороз. Робоча група KDIGO рекомендувала використовувати таке ж визначення остеопорозу для пацієнтів з ХХН, як і те, що ВООЗ рекомендує для населення в цілому. Однак це визначення можна рекомендувати для діагностики та лікування ХХН I-IIIА. Однак захворювання кісток, пов'язане з ХХН IIIБ -VD, має великий спектр клінічних фенотипів, що є наслідком поєднання змін внаслідок ХХН у кістковому та мінеральному обміні та класичних факторів ризику переломів, що спостерігаються у популяції без ХХН, включаючи вік, стать, історію переломів хвороби, діабет та вживання глюкокортикоїдів [3, 4]. Хоча остеопороз вважається захворюванням, що характеризується скомпрометованою міцністю кісток, немає практичного інструменту для моніторингу механічної міцності кістки на сьогодні. Кісткова маса, дійсно, є сильною детермінантою механічної міцності кістки [5] і використовується як інструмент діагностики остеопорозу. Однак низька кісткова маса не є достатнім показником скомпрометованої міцності кісток, поточний діагноз остеопорозу досить неточний, може призвести як до помилково-негативних, так і до помилково-позитивних випадків [6]. Тим не менше, недавні результати чотирьох проспективних когортних досліджень показали хорошу прогностичну цінність мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) для ризику

Дудар Сергій Леонідович
serg_dudar@ukr.net

перелому у хворих на ХХН ІІБ –V/VD стадій, що дозволяє рекомендувати вимірювання МЩКТ. Однак, чим важче стадія ХХН, тим менше ми можемо орієнтуватися на показники МЩКТ. Рис. 1 демонструє, як різні патологічні стани (остео-

пороз, остеомалія, адинамічна хвороба кісток та вторинний гіперпаратиреоз) можуть свідчити про однаково низьку МЩКТ, хоча в їх основі лежить абсолютно різний склад кісток, який вимагає різних стратегій лікування [6].

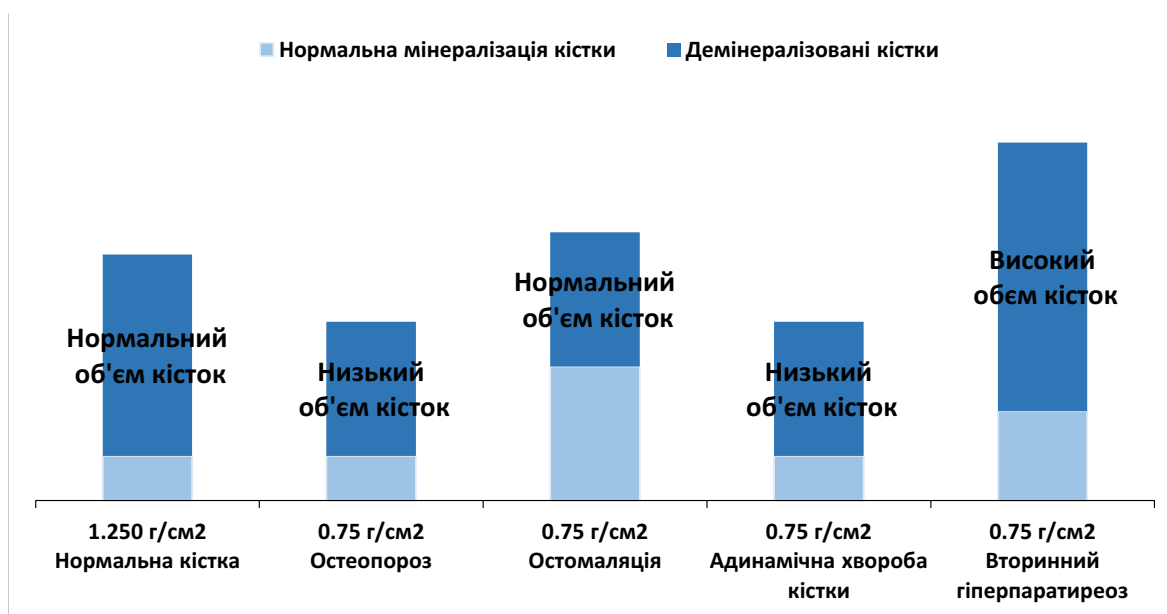


Рис. 1. Ремоделювання кісток при різних видах ураження у хворих на ХХН (адаптовано з [6]).

Кісткова маса не є єдиним визначальним фактором механічної міцності кістки. Неабияке значення набуває і аспект «якості кістки» [7, 8]. Якість кісток іноді може бути більш важливою характеристикою, ніж кісткова маса, для запобігання переломів внаслідок підвищеної крихкості, принаймні у деяких груп пацієнтів. В даний час співвідношення значення кісткової маси та якості кісток не достатньо вивчене. В той же час ризик переломів залежить не тільки від якості кісток, механічної міцності кісток але і від сили удару та ризику падіння. Ризик падіння часто констатується у хворих на ХХН. Більш того, кісткова твердість та пружні властивості кістки - це різні характеристики, які незалежно впливають на ризик перелому [9]. Таким чином, остеопороз є гетерогенним станом, чому сприяє багато факторів ламкості кісток з різними пропорціями в кожному випадку. Неабияке значення має і фон захворювання, який впливає на стан кісток.

Хронічна хвороба нирок та пов'язані з нею мінерально-кісткові розлади (ХХН-МКР) визначається KDIGO як «системний розлад мінерального та кісткового метаболізму внаслідок ХХН, який проявляється відхилення в кістковому та мінеральному обміні та / або поза скелетною кальцифікацією». ХХН-МКР - це захворювання, що складається з трьох взаємопов'язаних компонентів: аномальні результати лабораторного обстеження, включаючи функції парашитоподібної залози, порушення метаболізму кісткової тканини та кальцифікації

ею м'яких тканин, включаючи кальцифікацію судин. Тривалий час термін «ниркова остеодистрофія (НОД)» вказував на захворювання, подібне до ХХН-МКР, але на сьогодні НОД розглядається як патоморфологічна характеристика кісток, пов'язана з ХХН-МКР [4]. Згідно з визначенням ХХН-МКР, ураження кісток викликані відхилення в системному мінеральному обміні пов'язаному з ХХН є частковими проявами ХХН-МКР.

Захворювання кісток при погіршеній механічній міцності кісток є остеопороз, і ХХН-МКР є одним з можливих причинних фонів остеопорозу. Тобто ХХН-МКР мають певну роль у погіршенні міцності кісткової тканини за рахунок інших факторів (специфічних для ХХН), які можуть також сприяти розвитку остеопорозу, так як остеопороз має досить неоднорідне походження [9]. Фактори, що визначають кількість і якість кісток розглянуті продемонстровано на рис. 2.

Швидкість ремоделювання кістки визначається кількома факторами, які впливають на якість кісткового позаклітинного матриксу, що є частиною механічної міцності кістки. Архітектура кістки та кісткова маса є додатковими визначальними факторами. Порушення механічної міцності та падіння в поєднанні з нестабільними умовами спричиняють виникнення переломів.

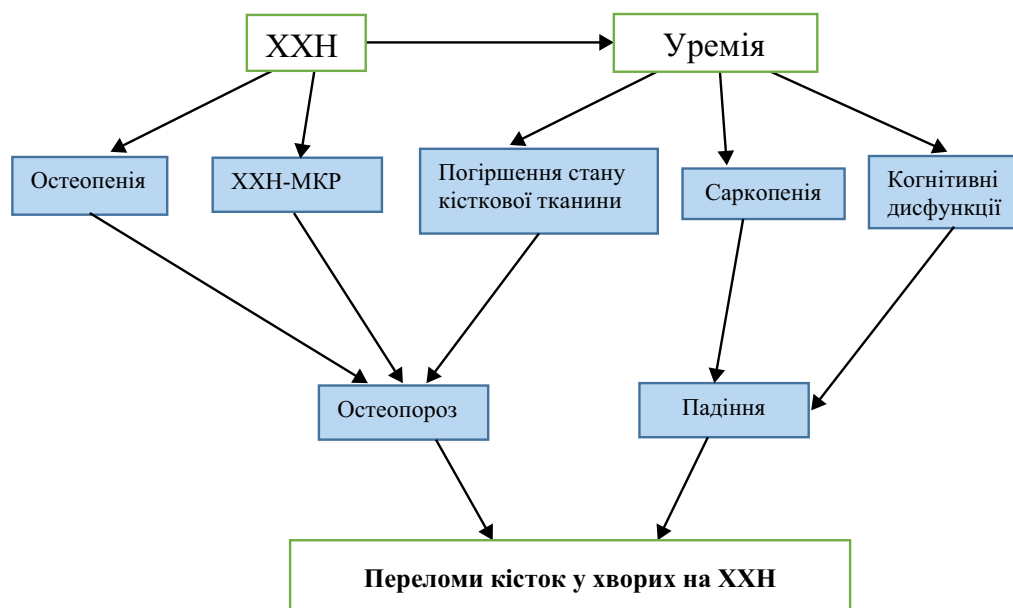


Рис. 2. Патофізіологічний механізм перелому у хворих на ХХН (адаптовано з [2]).

Переломи кісток у пацієнтів з ХХН. Багатьма роботами підтверджено, що ризик перелому стегнової кістки значно вищий у хворих на діалізі [2, 10, 11], а саме у 4-13 разів вищий у порівнянні із загальною популяцією. Хоча багато дослідників вважають, що ризик перелому стегнової кістки вищий і у пацієнтів на додіалізованому етапі ХХН [12, 13], однак деякі дослідження висловили і протилежну думку [14]. Деякі роботи стверджують, що ризик компресійного перелому тіл хребців також високий у хворих на діалізі [15, 16]. Пацієнти з ХХН зараз живуть довше, ніж наприкінці минулого століття. Оскільки втрата кісткової тканини збільшується зі старінням, поширеність переломів скелета зростає за останні роки. Більшість з робіт показали, що частота переломів поступово зростає з прогресуванням ХХН: на 15,0, 20,5, 24,2, 31,2 та 46,3 на 1000 людино-років для ХХН I–II, IIIA, IIIB та IV стадій відповідно [3]. Ризик перелому скелета у 5 разів вище у осіб з приблизною швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <15 проти > 60 мл/хв на 1,73 м². Пацієнти з ХХН старші за 65 років мають особливо високий рівень переломів: 1 з 10 жінок та 1 з 20 чоловіків зазнають щонайменше 1 перелом протягом наступних 3 років спостереження [16-19]. В останніх результатах звіту DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) показано, що частота переломів була значно вищою у пацієнтів, які отримували гемодіаліз, ніж у загальній популяції, при цьому у 3,7 рази збільшився некоригований відносний ризик смерті. Для хворих на ХХН особливо старшого віку характерні падіння [17], що, швидше за все, є однією з основних причин підвищеного ризику переломів стегна. Виражена м'язова слабкість, загальна слабкість та погіршення когнітивних функцій потенційно сприяють підвищенню ризику падіння серед хворих на ХХН [18-20]. Слід зазначити, що коморбідність у

хворих, які лікуються гемодіалізом є дуже високою [21, 22]. Прогноз виживання, як правило, стає гіршим у пацієнтів, які перенесли перелом стегна, і ця тенденція є очевидною у хворих, які лікуються гемодіалізом [23]. Важко зрозуміти, чи є високий ризик падіння головною причиною підвищеного ризику перелому стегна у ГД-пацієнтів. Думается, що ми можемо говорити про сукупну дію факторів. Адже, більшість клініцистів та клінічних дослідників припускають, що механічні властивості кісток також погіршуються серед хворих на ХХН, в тому числі і при лікуванні діалізом.

Зміни у кістках у хворих на ХХН з МКР. Нирка є важливим органом для системного обміну мінеральних речовин. При розвитку ХХН відбувається вплив на системний мінеральний обмін, а функція кістки, яка є ще одним ключовим органом системного мінерального обміну, змінюється через зруйновану систему зворотного зв'язку. Це загальна ідея щодо розвитку уражень кісток була основною при визначенні ХХН-МКР. Серед безлічі гуморальних факторів, що впливають на метаболізм кісткової тканини при ХХН, найбільший вплив має функція парашитоподібних залоз, в першу чергу паратиреоїдний гормон (ПТГ). ПТГ секретується парашитовидною залозою, яка гіперактивується в умовах ХХН. ПТГ сприяє активності кісткових клітин, а саме остеобластів, остеоцитів та остеокластів на мікроскопічних рівнях [24]. На макроскопічних рівнях ПТГ спричиняє витончення кортикального шару кістки і остеопорозу що може призвести до збільшення крихкості кісток. Підвищений рівень лужної фосфатази в сироватці крові, що є ймовірним маркером прискореної метаболічної активності в кістках, асоціюється з більш високим ризиком перелому стегнової кістки [25]. Однак, все ж існує суперечка щодо взаємозв'язку функції парашитоподібної залози з міцністю кісток [26, 27]. Одне з

можливих пояснень цього питання полягає в тому, що тільки надзвичайно високий рівень ПТГ у плазмі крові може викликати очевидне кортикальне стоншення у хворих, які лікуються діалізом [28], оскільки стійкість скелета до ПТГ підвищується при уремії [29]. У хворих на ХХН, в тому числі і на діалізі, може розвиватися стан кісток, який демонструє надзвичайно низький показник ремоделювання кісткової тканини, який називається «адинамічною кісткою» [30]. Дослідники доводять, що в адинамічному стані механічна міцність кістки може погіршитися через накопичені мікропошкодження [31]. Однак взаємозв'язок між крихкістю кісток та кожною категорією класичної класифікації НОД залишається невідомим. Надмірний синтез ПТГ збільшує швидкість резорбції кісток і призводить до гістологічних ознак вторинного гіперпаратиреозу. Однак в інших ситуаціях початкове збільшення гормону паращитоподібної залози та ремоделювання кісток може бути надто уповільнено багатьма факторами, включаючи вік, етнічне походження, стать та лікування вітаміном Д, солями кальцію, кальційміметиками, стероїдами, тощо, що призводить до низької регенерації кісток або адинамічної хвороби кісток. Однак, усі види НОД пов'язані з підвищеним ризиком переломів скелета, зниженням якості життя та поганими клінічними результатами [32]. І хоча вважається, що біопсія кістки була і залишається золотим стандартом оцінки НОД, існує думка, що для оцінки кісткової тканини є потреба багатогранної інформації. Гістологічні висновки, отримані з кісткових зрізів, насправді не дають інформації про біохімічні та механічні властивості кісток, а лише про структурні властивості. Таким чином, біопсія кістки не є вичерпуючою і розгляд її як “золотого стандарту” є завищеною оцінкою [2].

Лікування гіперпаратиреозу (ГПТ) у хворих на ХХН за останнє десятиліття було значно вдосконалено [3, 33]. Недавні клінічні дослідження показали суперечливі результати щодо взаємозв'язку між ГПТ та ризиком перелому стегнової та плечової кісток, компресійного перелому тіла хребців та кісток тазу. Зниження частоти важкого вторинного гіперпаратиреозу внаслідок нових медичних стратегій та хірургічного лікування паращитоподібних залоз, мабуть, сприяло цим неоднозначним результатам. Більше того, остеомалаяція, спричинена депозитами алюмінію або заліза на кальцифікованому скелеті, майже ліквідована. Таким чином, можна очікувати, що внесок ХХН-МКР у розвиток крихкості кісток сьогодні зменшився порівняно з тим, що було у 1980-х-2000 роках. Отже, ми повинні враховувати вплив інших факторів, які можуть сприяти крихкості кісток у пацієнтів із ХХН. Кісткова маса продовжує розглядатися як найважливіший та вирішальний фактор прогнозування механічних властивостей кісток у осіб із первинним остеопорозом.

Профілактика патологічних переломів у пацієнтів з ХХН. Первинною причиною використання антиостеопоротичних засобів було посилення механічних властивостей кісток, що призвело до зменшення ризику переломів. Однак більшість існуючих антиостеопоротичних засобів безпосередньо діють на кістку, щоб збільшити кісткову масу, і, отже, ці препарати називаються прямими модуляторами метаболізму кісткової тканини. Кісткова маса, як правило, низька у хворих на ХХН, а низька кісткова маса збільшує ризик переломів. Таким чином, використання прямих модуляторів кісткового метаболізму, що збільшують кісткову масу, магло б мати певну користь для пацієнтів із ХХН. Хоча низька кісткова маса не є достатньою умовою порушеної міцності кістки, певно, що збільшення кісткової маси посилює механічні властивості кістки, принаймні певною мірою. Існує значне обмеження щодо використання прямих модуляторів метаболізму кісткової тканини у пацієнтів із ХХН. Бісфосфонати, які найчастіше застосовуються для лікування первинного остеопорозу, виводяться нирками з сечею, і існує ризик накопичення бісфосфонату в кістці, коли його використовують для діалітичних пацієнтів [33]. Накопичений бісфосфонат у кістці може зменшити в'язкопружні властивості [34], збільшити ризик атипових переломів стегна [35, 36]. Оскільки бісфосфонат дуже вибірково розподіляється в кістковій тканині, важко клінічно контролювати його накопичення. На відміну від бісфосфонату, моноклональне антитіло людини деносумаб не накопичується навіть у хворих на ХХН. Однак його гіпокальціємічна дія, як правило, посилюється у хворих на ХХН [37]. Слід мати на увазі, що гіпокальціємія у хворих на діалізі безпосередньо сприяє загостренню ГПТ [38, 39]. Відносно клінічного ефекту селективних модуляторів рецепторів естрогену у хворих на ХХН, чіткого консенсусу не встановлено [40].

ХХН-МКР є наслідком ненормального системного метаболізму мінералів. Тому препарати, які втручаються в системний мінеральний обмін, часто використовуються для лікування ХХН-МКР. Активатор рецепторів вітаміну D (VDRA) та кальциміметики можуть забезпечити зниження ризику переломів кісток шляхом пригнічення гіперфункції паращитоподібних залоз. Ці системні модулятори мінерального обміну, безсумнівно, призводять до певного поліпшення гістології кісток; іншими словами, вони змінюють кістковий метаболізм. Однак точний вплив цих засобів на механічні властивості кісток ще не перевірений. VDRA також демонструє місцеву дію на кістку. VDRA тривалої дії, наприклад, альфакальцидол або ельдекальцитол, ймовірно, можуть запобігти перелому кісток завдяки власним безпосереднім діям на кістку. Дослідження, проведене в США, показало, що використання кальциміметиків знижує ризик переломів у хворих на діаліз [41], однак механізм такої

дії ще заливається не встановленим. Активатори рецепторів вітаміну D та кальциміметики можуть запобігати перелому, втручаючись у метаболізм вітаміну K [42]. Потрібні подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи цинакальцет впливає тільки системно на мінеральний обмін, або також існує безпосередня його дія на кістки, що забезпечує зниження ризику переломів.

ПТГ - гуморальний фактор, який впливає на системний обмін мінеральних речовин. Рекombінантний людський паратиреоїдний гормон -терипаратид був розроблений для періодичного використання у хворих з метою стимулювання формування кісток. Тим не менше, на сьогодні відсутній єдиний погляд щодо призначення застосування терипаратиду у хворих на ХХН. Деякі роботи наголошують, що показання до призначення терипаратиду не обмежуються низьким рівнем ПТГ, що зазначено у деяких рекомендаціях клінічної практики, оскільки циркулюючі молекули ПТГ не спроможні повноцінно функціонувати у хворих на ХХН [43]. Цікаві дані були отримані у хворих на ХХН, які лікувалися діалізом: ризик госпіталізації через будь-який перелом був приблизно на 30% нижчим у пацієнтів, які отримували інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокатори рецепторів АТ-II [44]. Отримані ефекти ще не підтверджені

у популяції здорових людей. Висловлена думка, що інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокатори рецепторів АТ-1 впливають на кістки через механізми гальмування окисного стресу. Описано також, що концентрація іона бікарбонату в сироватці крові має значне значення, як ризик переломів [45]. Більшість препаратів мають обидва механізми дії: безпосереднього модулятора кісткового метаболізму та системного модулятора метаболізму мінерального обміну. Незважаючи на те, що системні модулятори мінерального обміну в основному призначаються для корекції вторинного ГПТ, їх дія на метаболізм кісткової тканини ще до кінця не вивчена, хоч і встановлена багатьма дослідниками. В той же час важливим є і застосування прямих модуляторів метаболізму кісткової тканини для профілактики переломів внаслідок крихкості у хворих на ХХН. Безумовно зниження коморбідності у діалітичних пацієнтів, покращення нутритивного статусу, профілактика падінь і "агресивне лікування" ХХН-МКР є основною стратегією зменшення ризику переломів у хворих на ХХН. Членами Європейського товариства кальцифікації тканин та Європейської асоціації нефрологів, діалізу та трансплантації нирки запропоновані настанови щодо профілактики переломів у хворих на ХХН (рис. 3).

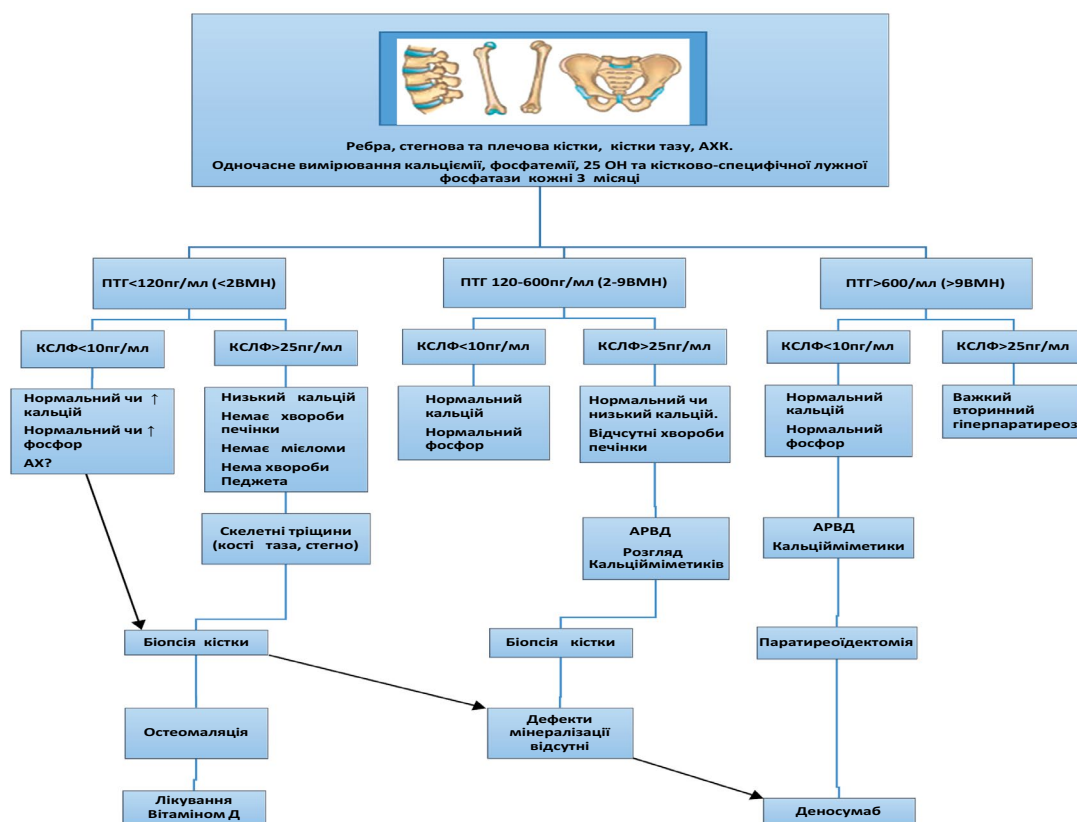


Рис. 3. Настанови щодо профілактики переломів.

Примітки: АХК - адинамічна хвороба кістки, КСЛФ - кістково-специфічна лужна фосфатаза; ПТГ - паратиреоїдний гормон; VMN - верхня межа норми; АРВД - активатори рецепторів вітаміну D (адаптовано з [3]).

Переломи у цих настановах вимагають глибокого аналізу біоптату кістки (морфологічного дослідження) та маркерів мінерального обміну. По-перше, аналіз спрямований на усунення остеопорозу або адинамічної хвороби кісток за допомогою біопсії кістки. Також рекомендації пропонують визначити рівень ПТГ. Зменшення ПТГ слід досягати до введення будь-яких антирезорбційних засобів. Слід зазначити, що питання про доцільність біопсії кісток, не зважаючи на рекомендації, за думкою багатьох дослідників залишається відкритим.

Таким чином, питання профілактики та лікування переломів у хворих на ХХН усіх стадій, включаючи профілактику та лікування остеопорозу

на ранніх стадіях хвороби залишаються остаточно не визначеними. Вчасна корекція усіх складових мінерального обміну та контроль за показниками МЩКТ дозволять покращити загальний стан пацієнтів з ХХН, у тому числі і нейромускулярну міцність та когнітивні функції, що дозволить зменшити частоту падінь та переломів кісток. Крім того, подальшого вивчення потребують питання особливостей оперативних втручань та ведення післяопераційного періоду, профілактики післяопераційних ускладнень, покращення якості життя та виживаності хворих на ХХН з МКР.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Література (References):

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001;285:785–795. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
2. Kazama JJ. Chronic kidney disease and fragility fracture. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(Suppl 1):46–52. doi:10.1007/s10157-016-1368-3.
3. Pimentel A, Ure a-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(6):1343–1355. doi: 10.1016/j.kint.2017.07.021.
4. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, 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(1):26–36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
5. Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1547–1553. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.8.1547.
6. Torres PU, Bover J, Mazzaferro S, de Vernejoul MC, Cohen-Solal M. When, how, and why a bone biopsy should be performed in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014;34(6):612–25. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.09.004.
7. Schnitzler CM. Bone quality: a determinant for certain risk factors for bone fragility. *Calcif Tissue Int*. 1993;53(Suppl 1):S27–S31. doi: 10.1007/BF01673398.
8. Yamashita J, Li X, Furman BR, et al. Collagen and bone viscoelasticity: a dynamic mechanical analysis. *J Biomed Mater Res*. 2002;63:31–36. doi: 10.1002/jbm.10086.
9. Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(5):446–450. doi:10.1038/kisup.2013.93.
10. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int*. 2014;25:159–165. doi: 10.1007/s00198-013-2435-1.
11. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab*. 2013;31:315–321. doi: 10.1007/s00774-012-0411-z.
12. 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(11):3223–32. doi: 10.1681/ASN.2005111194.
13. Kim SM, Long J, Montez-Rath M, et al. Hip fracture in patients with non-dialysis-requiring chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2016;31:1803–1809. doi: 10.1002/jbmr.2862.
14. Elliott MJ, James MT, Quinn RR, et al. Estimated GFR and fracture risk: a population-based study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1367–1376. doi: 10.2215/CJN.09130912.
15. Fusaro M, Tripepi G, Noale M, Vajente N, Plebani M, Zaninotto M, et al. High prevalence of vertebral fractures assessed by quantitative morphometry in hemodialysis patients, strongly associated with vascular calcifications. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(1):39–47. doi: 10.1007/s00223-013-9722-x.
16. Desmet C, Beguin C, Swine C, Jadoul M; Universit Catholique de Louvain Collaborative Group. Falls in hemodialysis patients: prospective study of incidence, risk factors, and complications. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(1):148–53. doi: 10.1053/ajkd.2004.09.027.

17. *Stenvinkel P, Carrero JJ, von Walden F, Ikizler TA, Nader GA.* Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(7):1070-7. doi: 10.1093/ndt/gfv122.
18. *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(4):810-8. doi: 10.1038/ki.2013.547.
19. *Delgado C, Shieh S, Grimes B, Chertow GM, Dalrymple LS, Kaysen GA, et al.* Association of Self-Reported Frailty with Falls and Fractures among Patients New to Dialysis. *Am J Nephrol.* 2015;42(2):134-40. doi: 10.1159/000439000.
20. *Maravic M, Ostertag A, Urena P, Cohen-Solal M.* Dementia is a major risk factor for hip fractures in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2016;27:1665–1669. doi: 10.1007/s00198-015-3429-y.
21. *Shifris IM, Dudar IO.* Comorbidity and survival of patients with chronic kidney disease of 5D stage. *Ukrainian journal of nephrology and dialysis* 2015;4(48): 30-39. doi: 10.31450/ukrjnd.4(48).2015.06.
22. *Shifris I, Dudar I, Driyanska V, Honchar Y, Savchenko V.* Comorbidity status and interleukin-10 levels in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. *Pol Merkur Lekarski.* 2021;49(291):182-186.
23. *Lin JC, Liang WM.* Mortality and complications after hip fracture among elderly patients undergoing hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2015;16:100. doi: 10.1186/s12882-015-0099-0.
24. *Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, Nishiyama KK, Komandah-Kosseh M, Zhang CA, et al.* Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2013;28(8):1811-20. doi: 10.1002/jbmr.1916.
25. *Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, Yokoyama K, Hosoya T, Yokoo T, et al.* A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(8):1532-8. doi: 10.1093/ndt/gfu055.
26. *Negri AL, Del Valle EE, Zanchetta MB, Nobaru M, Silveira F, Puddu M, et al.* Evaluation of bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) in hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2012;23(10):2543-50. doi: 10.1007/s00198-011-1890-9.
27. *Trombetti A, Stoermann C, Chevalley T, B Van Rietbergen, F R Herrmann, P-Y Martin, et al.* Alterations of bone microstructure and strength in end-stage renal failure. *Osteoporos Int.* 2013;24:1721–1732. doi: 10.1007/s00198-012-2133-4.
28. *Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, Fukagawa M.* Chronic kidney disease and bone metabolism. *J Bone Miner Metab.* 2015;33:245–252. doi: 10.1007/s00774-014-0639-x.
29. *Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, A Fujieda, M Uchida, A Hosokawa, et al.* Insufficiency of PTH action on bone in uremia. *Kidney Int Suppl.* 2006;102:S34–S36. doi: 10.1038/sj.ki.5001600.
30. *Malluche HH, Monier-Faugere MC.* Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl.* 1992;38:S62–S67.
31. *Seref-Ferlengez Z, Kennedy OD, Schaffler MB.* Bone microdamage, remodeling and bone fragility: how much damage is too much damage? *Bonekey Rep.* 2015;4:644. doi: 10.1038/bonekey.2015.11.
32. *Kazama JJ.* Bone histology in chronic kidney disease-related mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial.* 2011;15(Suppl 1):23–25. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00923.x.
33. *Komaba H, Shiizaki K, Fukagawa M.* Pharmacotherapy and interventional treatments for secondary hyperparathyroidism: current therapy and future challenges. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10:1729–1742. doi: 10.1517/14712598.2010.518614.
34. *Ott SM.* Bisphosphonate safety and efficacy in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;82:833–835. doi: 10.1038/ki.2012.253.
35. *Güerri-Fernández RC, Nogués X, Quesada Gómez JM, Torres Del Pliego E, Puig L, García-Giralt N, et al.* Microindentation for in vivo measurement of bone tissue material properties in atypical femoral fracture patients and controls. *J Bone Miner Res.* 2013;28(1):162-8. doi: 10.1002/jbmr.1731.
36. *Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al.* Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):1-23. doi: 10.1002/jbmr.1998.
37. *Mahjoub Z, Jean S, Leclerc JT, Brown JP, Boulet D, Pelet S, et al.* Incidence and characteristics of atypical femoral fractures: clinical and geometrical data. *J Bone Miner Res.* 2016;31:767–776. doi: 10.1002/jbmr.2748.
38. *Okada N, Kawazoe K, Teraoka K, Kujime T, Abe M, Shinohara Y, et al.* Identification of the risk factors associated with hypocalcemia induced by denosumab. *Biol Pharm Bull.* 2013;36:1622–1626. doi: 10.1248/bpb.b13-00496.
39. *Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou KJ, Lee PT, Fang HC, et al.* An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2426–2432. doi: 10.1210/jc.2014-1154.

40. Saito O, Saito T, Asakura S, Akimoto T, Inoue M, Ando Y, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol Metab.* 2012;10(2):464-9. doi: 10.5812/ijem.3794.
41. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al; Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial Investigators. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Jun;26(6):1466-75. doi: 10.1681/ASN.2014040414.
42. Fusaro M, Giannini S, Gallieni M, Noale M, Tripepi G, Rossini M, et al. Calcimimetic and vitamin D analog use in hemodialyzed patients is associated with increased levels of vitamin K dependent proteins. *Endocrine.* 2016;51:333–341. doi: 10.1007/s12020-015-0673-z.
43. Hocher B, Armbruster FP, Stoeva S, Reichetzeder C, Grön HJ, Lieker I, et al. Measuring parathyroid hormone (PTH) in patients with oxidative stress—do we need a fourth generation parathyroid hormone assay? *PLoS One.* 2012;7:e40242. doi: 10.1371/journal.pone.0040242.
44. Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, Fukuma S, Akizawa T, Fukagawa M, et al. Use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. *PLoS One.* 2015;10:e0122691. doi: 10.1371/journal.pone.0122691.
45. Kato A, Kido R, Onishi Y, Kurita N, Fukagawa M, Akizawa T, et al. Association of serum bicarbonate with bone fractures in hemodialysis patients: the mineral and bone disorder outcomes study for Japanese CKD stage 5D patients (MBD-5D). *Nephron Clin Pract.* 2014;128:79–87. doi: 10.1159/000365089.