

10-1-1995

Renal Osteodystrophy

K. Lelamali

S. Eiam-Ong

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Lelamali, K. and Eiam-Ong, S. (1995) "Renal Osteodystrophy," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 39: Iss. 10, Article 7.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol39/iss10/7>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

กำธร ลีสลามะลิ*

สมชาย เอี่ยมอ่อง*

Lelamali K, Eiam-Ong S. Renal Osteodystrophy. Chula Med J 1995 Oct;39(10):
761-777

Renal osteodystrophy is the term used to collectively describe the variety of bone pathologies related to chronic renal failure. In general, the skeletal abnormalities of renal osteodystrophy are categorized into two groups : high bone turnover and low bone turnover. The former is related to persistently elevated serum levels of parathyroid hormone. It appears that the deficiency of active vitamin D is more important than the retention of phosphate in the pathogenesis of hyperparathyroidism observed in the high bone turnover condition. The low bone turnover group is further divided into osteomalacia and adynamic bone disease. Intoxications from aluminum and/or some other metal accumulations are likely the proximate cause of osteomalacia. Adynamic bone disease, however, is generally caused by overtreatment of hyperparathyroidism. The incidence of Beta-2 microglobulin-related amyloidosis is high in patients treated with hemodialysis, but not with chronic ambulatory peritoneal dialysis. The disease is primary involved with tenosynovial tissue and eventually affects bone. Data from both human and experimental studies have expanded and enhanced our understanding of the pathogenesis and pathophysiology of these bone abnormalities, leading to various effective modalities in the prevention and treatment of renal osteodystrophy.

Key words : *Renal Osteodystrophy, High bone turnover, Low bone turnover, Beta-2 microglobulin-related amyloidosis.*

Reprint request : Lelamali K, Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. September 15, 1995.

ในปัจจุบันเมื่อการรักษาโรคไตวายเรื้อรังด้วยวิธีใช้ไตเทียม (Renal replacement therapy) มีประสิทธิภาพมากขึ้น ผู้ป่วยจะมีอายุยืนยาวขึ้น โอกาสที่ผู้ป่วยจะมีโรคแทรกซ้อนต่าง ๆ ก็จะมีมากขึ้นตาม Renal osteodystrophy เป็นกลุ่มโรคกระดูกที่มีอุบัติการณ์สูงพอสมควรในผู้ป่วยเหล่านี้ การที่จะเข้าใจ renal osteodystrophy จำเป็นต้องเข้าใจความรู้พื้นฐานของกระดูก โดยเฉพาะภาวะ Bone Remodeling ในที่นี้จะเน้นความสำคัญของ bone remodeling ทั้งทางพื้นฐานและความรู้ใหม่ๆ ในปัจจุบัน ตลอดจนความสำคัญและการรักษาของ renal osteodystrophy ประเภทต่าง ๆ

ความรู้พื้นฐาน

โครงสร้างและส่วนประกอบของกระดูก^(1,2)

สามารถแบ่งกระดูกโดยลักษณะตำแหน่งทางกายภาพออกเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่หนึ่ง Cortical bone (Compact bone) มีปริมาณประมาณ 80% ของเนื้อกระดูกทั้งหมด เป็นส่วนประกอบภายนอกของกระดูกทุกชิ้น ทำหน้าที่ให้ความแข็งแรง และเป็นที่ยึดของเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย ส่วนที่สอง Trabecular bone (Cancellous bone) มีปริมาณประมาณ 20% ของเนื้อกระดูก เป็นส่วนประกอบในบริเวณส่วนกลางกระดูกของกระดูกในแนวกลางของร่างกาย (เช่น กระดูก pelvis, กระดูกสันหลัง) หรือกระดูก flat bone Trabecular bone เป็นส่วนประกอบของกระดูกส่วน metaphysis ของกระดูก long bone มีหน้าที่สำคัญในการรักษาดุลย์ของระดับ calcium ในร่างกาย

Cortical bone ประกอบด้วยส่วนของเกลือแร่ที่รวมตัวและจัดเรียงตัวเป็นชั้น ๆ (concentric lamellae) และมีแขนงของเซลล์กระดูก (osteocyte) ยื่นทะลุชั้นต่าง ๆ ประสานกันเป็นร่างแห ส่วน Trabecular bone จะประกอบด้วยส่วนของเกลือแร่ที่เรียงตัวเป็นแผ่น ๆ หรือเป็นแท่ง ประสานกันเป็นร่างแห แม้ว่า Trabecular bone จะมีปริมาณเพียง 20% ของเนื้อกระดูก แต่มีพื้นที่ผิวมากกว่าส่วนของ Cortical bone กล่าวคือ มีพื้นที่สองในสามของพื้นที่ผิวของกระดูกทั้งหมด

ส่วนประกอบของเนื้อกระดูก⁽¹⁻³⁾ กระดูกประกอบด้วย เกลือแร่ 40% organic material 30% และน้ำอีก 30% ส่วนของเกลือแร่ประกอบด้วย calcium, phosphate, carbonate ในอัตราส่วน 10:6:1 ในระยะแรก calcium กับ phosphate จะรวมตัวเป็น amorphous brushite ($\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) ต่อมาจึงรวมตัวเป็นผลึก hydroxy apatite [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$] ที่ผิวของกระดูกจะมีการแทนที่ phosphate ด้วย carbonate ซึ่งจะละลายได้ง่ายและเป็น buffer ในดุลย์กรดด่างที่สำคัญของร่างกาย

ส่วน organic material ประกอบด้วย matrix ได้แก่ โปรตีนที่เป็น collagen (ประมาณ 90%) และโปรตีนที่ไม่ใช่ collagen (ประมาณ 10%) และเซลล์กระดูก ส่วนประกอบที่เป็น matrix หรือโปรตีนจะเป็นพื้นหรือโครงสร้างที่มีผลึกของเกลือแร่มาฝังตัว ส่วนที่เป็นเซลล์ของกระดูกจะมี 3 ชนิด ได้แก่ osteoblast ทำหน้าที่สร้างเนื้อเยื่อกระดูก โดยสร้างสารพวก organic material และประสานงานให้เกิดการฝังตัวของผลึกเกลือแร่ จากนั้น osteoblast จะกลายเป็น osteocyte ภายในเนื้อกระดูก ส่วน osteoclast จะย่อยสลายเนื้อกระดูก

Osteoclast เกิดจากการรวมตัวของ mononuclear cell ที่มาจาก pluripotent hematopoietic stem cells เชื่อว่า mononuclear cell มาจากกระแสเลือด และไม่ใช่มacrophage หลังจาก mononuclear cell รวมตัวเป็น multinucleated cell แล้วจะจับกับเนื้อกระดูก โดยมีส่วนยื่นออกไปคล้าย brush border ของเซลล์ลำไส้และไต เรียกส่วนยื่นนี้ว่า Ruffle border จากนั้นขับ proton ออกจากเซลล์ด้วย H-K-ATPase (โดยมี carbonic anhydrase เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในขบวนการนี้ ทำให้เกิดภาวะ acidosis รอบเซลล์ (pH ~ 4.5-5)) ภาวะ acidosis จะทำให้เนื้อ matrix สลายออก (โดยอาศัย protease enzyme เช่น cathepsin B, ไม่มี collagenase enzyme โดยตรง) เกลือแร่ในกระดูกจะละลายออกมา สามารถวัด activity ของ osteoclast โดยทางอ้อมจากระดับของ hydro-

xyproline ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของกระดูก (Bone collagen) ในปัสสาวะ

Osteoblast กำเนิดจาก mesenchymal stem cell มีลักษณะเป็น cuboidal cell มี golgi apparatus และ endoplasmic reticulum ภายในเซลล์จำนวนมาก cytoplasmic process ของ osteoblast จะยื่นเข้าไปยังเนื้อกระดูกและเชื่อมโยงกับ osteocyte process ในบริเวณ canaliculi ต่าง ๆ osteoblast รับผิดชอบในการสร้าง protein เพื่อเป็น matrix ของเนื้อกระดูก มี alkaline phosphatase เพื่อต้านฤทธิ์ organic phosphate และ pyrophosphate (สารทั้งสองทำหน้าที่เป็น inhibitor ของ calcium, phosphate crystal) เป็นผลให้มีการสะสมของ calcium, phosphate ในเนื้อกระดูก สามารถวัด activity ของ osteoblast โดยวิธีทางอ้อมโดยประเมินจากระดับของ alkaline phosphatase

Osteocyte หลังจากสร้างเนื้อกระดูกแล้ว osteoblast จะกลายเป็น osteocyte เข้าใจว่าทำหน้าที่เกี่ยวกับสมดุลของระดับ calcium ระหว่างเนื้อกระดูกและ extracellular fluid (ECF) ใน osteocytic membrane system (ดูรายละเอียดในหัวข้อ parathyroid hormone)

Modeling และ Remodeling⁽³⁾

Modeling คือ ขบวนการซึ่งรูปร่างของกระดูกมีการเปลี่ยนแปลงไป เนื่องจากมีการสร้าง และการสลายเนื้อกระดูกต่างตำแหน่งกัน เช่น ขณะที่กระดูก long bone มีการเจริญเติบโต จะมีการสลายเนื้อกระดูกในส่วน endosteal surface และมีการสร้างเนื้อกระดูกในส่วน periosteal surface ขึ้นมา

Remodeling คือ ขบวนการที่มีการสลายและการสร้างกระดูกในตำแหน่งที่ใกล้เคียงกัน รูปร่างของเนื้อกระดูกจึงไม่เปลี่ยนแปลงไป ขบวนการนี้จะมีอยู่ตลอดเวลาเพื่อรักษาดุลย์ของ calcium ระหว่างเนื้อกระดูกกับ ECF เนื้อกระดูกส่วน cortical bone จะมี remodeling ประมาณ 5% ต่อปี ส่วน trabecular

bone จะมี remodeling 20-40% ต่อปี ขบวนการ Remodeling ใน cortical bone จะเกิดตามแนวยาวของกระดูกโดยจะปรากฏเป็นรูปทรงกระบอก ซึ่งมีเส้นผ่าศูนย์กลางของโพรงกระดูกประมาณ 200 มม. ส่วนขบวนการ remodeling ใน trabecular bone จะเกิดในแนวแบนราบ

ขบวนการ **Remodeling** จะเริ่มจากการมี osteoclast เข้ามายังพื้นผิวของเนื้อกระดูก จากนั้นจะสลายเนื้อกระดูกให้เป็นโพรง (Howship's lacuna) osteoclast จะหายไปในที่สุด จากนั้นจะส่งสัญญาณ (signal) เรียก osteoblast มายังโพรงดังกล่าวเพื่อสร้างเนื้อกระดูกให้เต็มโพรงนั้น ๆ การสร้างเนื้อกระดูกของ osteoblast จะเริ่มจากการสร้าง protein matrix ก่อน จากนั้นจึงตามมาด้วยการตกผลึกของ calcium phosphate สามารถวัดอัตราของการ turnover (การแลกเปลี่ยน calcium ระหว่าง bone และ ECF) ของเนื้อกระดูกได้ด้วยวิธี double tetracycline labeling (ถือเป็นวิธีการมาตรฐานหรือ gold standard investigation) วงจรของการทำงานของ osteoclast ใช้เวลาประมาณ 1-3 สัปดาห์ ส่วนวงจรของ osteoblast จะใช้เวลาประมาณ 3-6 เดือน

การส่งสัญญาณ (signal) ในขบวนการ remodeling มี 3 ขั้นตอน กล่าวคือ

1. การเตรียมพร้อมสำหรับ **Bone remodeling**⁽³⁻⁶⁾ ขบวนการนี้จะเริ่มจาก Parathyroid Hormone จาก systemic circulation หรือ IL-1 (interleukin-1) และ TNF- α (Tumor necrotic factor α) ที่ได้จากการสร้างภายในบริเวณเนื้อกระดูก จะกระตุ้นให้ stromal cell (preosteoblast) และ osteoblast ที่บุอยู่ที่ผิวกระดูก (lining osteoblast) หลังสารดังกล่าวไปนี้ M-CSF (Macrophage colony stimulating factor), G-MCSF (Granulocyte-macrophage colony stimulating factor), IL-6 (Interleukin-6), IL-11 และ stem cell factor สารดังกล่าวจะเพิ่มการแบ่งตัวและการเจริญเติบโตของ preosteoclast จนกลายเป็น osteoclast (นอกจากสาร

ดังกล่าวแล้ว ยังต้องอาศัยความร่วมมือจาก preosteoblast, PTH, calcitriol โดยตรง) และกลายเป็น active osteoclast (multinucleated osteoclast) เพื่อเตรียมพร้อมสำหรับขั้นตอนต่อไป

2. การสลายกระดูก (Bone resorption)⁽³⁻⁶⁾

เริ่มต่อเนื่องจากขั้นตอนข้างต้น โดย osteoblast ที่บุผิวของกระดูกจะหลั่งสารจำพวก collagenase, tissue plasminogen activator และสารที่ยับยั้งการสร้าง collagen สารเหล่านี้จะทำให้เนื้อกระดูกมีการเปลี่ยนแปลง และหลั่งสารประเภท chemotactic factor อันได้แก่ osteocalcin, osteopontin และ bone sialoprotein ซึ่งจะนำ active osteoclast มายังบริเวณดังกล่าว osteoclast จะปล่อยสาร cathepsin ออกมาสลายเนื้อกระดูกอย่างต่อเนื่องจนเป็นโพรงรอบๆ osteoclast (ดังกล่าวข้างต้น ในเรื่องบทบาทของ osteoclast) ขบวนการนี้จะหยุดลงเมื่อมีระดับของ calcium, growth factor (ได้แก่ Transforming growth factor-beta) สูงขึ้น อันเนื่องจากการสลายตัวของเนื้อกระดูก สารเหล่านี้จะลดการทำงานของ osteoclast และทำให้เกิดขบวนการ apoptosis (คือ การตายของเซลล์ที่ได้ถูกกำหนดไว้ก่อน) ขึ้นในเซลล์ของ osteoclast

3. การสร้างกระดูก (Bone formation)⁽³⁻⁶⁾

Growth factor ซึ่งเกิดขึ้นจากขบวนการ bone resorption จะกระตุ้นให้ preosteoblast แบ่งตัวและเจริญเติบโตเป็น osteoblast มากขึ้น osteoblast ดังกล่าวจะสร้างเนื้อกระดูกเพื่อแทนที่กระดูกส่วนที่สลายไป ในระยะแรกกระดูกที่สร้างขึ้นจะไม่แข็งแรง (woven bone) ต่อมาจะมีการจัดเรียงตัวเป็นกระดูกที่แข็งแรงขึ้น (lamellar bone)

เนื่องจากเนื้อกระดูกที่สร้างขึ้นมักจะน้อยกว่าเนื้อกระดูกที่สลายไป ดังนั้นเมื่ออายุมากขึ้น ปริมาณของกระดูกก็จะน้อยลงตามลำดับ (เรียกภาวะที่มีปริมาณกระดูกน้อยนี้ว่า osteopenia)

พบว่าปริมาณของ calcium turnover ในการ remodeling มีค่าประมาณ 10% ของ total calcium turnover ใน bone^(1,2) Remodeling เป็นเพียงขบวนการ

การรักษาด้วย calcium ในระยะยาว ส่วนด้วย calcium ที่ขาดหายไปจะถูกปรับผิวดูดซับโดยขบวนการ osteolytic จาก osteocytic membrane system (ดูรายละเอียดในตอนต่อไป)

บทบาทของ Parathyroid Hormone (PTH) ต่อด้วยของ calcium และการเปลี่ยนแปลงภายในเนื้อกระดูก⁽¹⁾

PTH ถูกหลั่งออกมาจากต่อมพาราไทรอยด์ โดยมีส่วนประกอบของ amino acid จำนวน 84 ตัว (เรียกว่า intact PTH หรือ iPTH) เมื่อเข้าสู่กระแสเลือดจะถูกตัดและตัดทำการแยกเป็น 2 ส่วน (Fragment) ได้แก่ ส่วนที่ปลายเป็น amino acid และส่วนที่ปลายเป็น carboxyl เฉพาะ iPTH ซึ่งจะออกฤทธิ์ต่อ PTH-Receptor ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ PTH ออกฤทธิ์ต่อกระดูกโดยทำให้มีการดูดซึม calcium, phosphate จากกระดูกด้วยกลไกที่แตกต่างกัน 2 ระยะ

ระยะแรก เกิดเร็วใช้เวลาเป็นนาที เกิดจากขบวนการ osteolysis เนื่องจาก osteocyte และ osteoblast มีการติดต่อกันระหว่างเซลล์ด้วยแขนงของ osteocyte ที่ยื่นยาวออกไป ทำให้มีการเชื่อมโยงระหว่าง osteocyte ด้วยกัน และระหว่าง osteocyte และ osteoblast ที่ผิวของกระดูก ระบบการติดต่อเชื่อมโยงนี้จะมีทั่วทั้งกระดูก ยกเว้นบริเวณใกล้ osteoclast เรียกระบบนี้ว่า osteocytic membrane system เชื่อว่าเป็นระบบที่ช่วยแยกเนื้อกระดูกออกจาก Extracellular fluid (ECF) ระหว่าง osteocyte membrane กับเนื้อกระดูก จะมีปริมาณของของเหลวจำนวนน้อยอาศัยอยู่ เรียกว่า bone fluid osteocytic membrane จะดูด calcium จาก bone fluid เข้า ECF เมื่อ osteocyte ทำงานมาก ระดับ calcium ใน bone fluid จะลดลง calcium ที่อยู่ในเนื้อกระดูกจะละลายออกมา เรียกการละลายของกระดูกนี้ว่า osteolysis โดยไม่มีการสูญเสีย bone matrix เนื่องจากมี PTH-Receptor ที่ membrane ของ osteocyte และ osteoblast เชื่อว่าผลึก calcium จะละลายออกมาจากกระดูกในช่วงแรกโดยกลไกดังกล่าว

ระยะที่สอง ใช้เวลาเป็นวันถึงสัปดาห์ แต่เป็นกลไกสำคัญ ในระยะนี้จะมีการเพิ่มการทำงานและเพิ่มจำนวนของ osteoclast เนื่องจาก osteoclast ไม่มี PTH receptor จึงเชื่อว่าการกระตุ้น osteoclast เป็นผลจากการส่งสัญญาณบางอย่างมาจาก osteocyte และ osteoblast (ดังกล่าวข้างต้น) เมื่อ osteoclast เริ่มทำงาน เนื้อกระดูกจะน้อยลงเรื่อยๆ ทั้งผลึก calcium และ matrix ในระยะเวลาต่อมาจะทำให้เกิด secondary stimulation ต่อ osteoblast ผลที่ตามมา คือ มีการทำงานของ osteocyte และ osteoblast เพิ่มขึ้น แต่ osteoclast จะทำงานมากกว่า ทำให้เกิดช่องว่าง (cyst) ขึ้นภายในเนื้อกระดูกจำนวนมาก ช่องว่างเหล่านี้จะมี multinucleated osteoclast รวมตัวกันอยู่

กลไกการกระตุ้นการทำงานของ osteoblast และ osteoclast จะผ่านทาง c-AMP เนื่องจากหลังจากมีระดับ PTH เพิ่มขึ้นจะมีปริมาณ c-AMP เพิ่มขึ้นใน osteoclast และ target cell อื่น ๆ

ในภาวะขาด PTH จะเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวในทางตรงข้าม ภาวะขาด PTH จะทำให้ osteocyte, osteoblast และ osteoclast อยู่ในภาวะ inactive ผลที่ตามมา คือ การลดการดูดซึม calcium จากเนื้อกระดูก

บทบาทของ Vitamin D^(1,7)

Active vitamin D [calcitriol, 1,25(OH)₂D₃] จะเสริมการทำงานของ PTH ที่กระดูก การทำงานจะไปในทางเดียวกับ PTH ถ้าขาด active vitamin D การทำงานของ PTH จะลดลงหรือไม่เกิดเลย ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดของการทำงานของ active vitamin D เข้าใจว่ามีการเพิ่ม calcium transport ใน osteocyte membrane system

Vitamin D ยังเป็นปัจจัยควบคุมการดูดซึม calcium, phosphate ในทางเดินอาหาร เพื่อเป็นแหล่งการสร้างเนื้อกระดูก โดยเฉพาะในเด็กที่กำลังเจริญเติบโตพบว่า ปริมาณ active vitamin D ที่ไม่มากนักสามารถกระตุ้นการสร้างผลึก calcium ในเนื้อกระดูก (bone calcification)

บทบาทของ calcitonin⁽¹⁾

calcitonin มีบทบาทในทางตรงข้ามกับ PTH กล่าวคือ ในระยะแรกจะลด osteolytic activity และลดการทำงานของ osteoclast ต่อมาจะลดปริมาณของ osteoclast ซึ่งผลดังกล่าว จะทำให้ปริมาณและการทำงานของ osteoblast ลดลงตามมา แต่เนื่องจากผลของดุลย์ calcium จะเป็นไปได้ในทางตรงข้ามกับ PTH ดังนั้นเมื่อมี activity ของ calcitonin ในระยะแรก จะทำให้ ionized calcium ใน ECF ลดลง จะมีการกระตุ้น PTH ตามมา ผลของ PTH จะเหนือกว่า calcitonin ทำให้ผลของ calcitonin จะปรากฏในระยะแรก ๆ เท่านั้น

calcitonin จะมีบทบาทต่อ bone และดุลย์ calcium ในวัยเด็กมากกว่า เนื่องจากมี remodeling ของเนื้อกระดูกเกิดเร็วและมากกว่าในผู้ใหญ่ บทบาทของ calcitonin ในผู้ใหญ่จึงน้อยมาก แม้ตัดไทรอยด์ออกไปก็ไม่มีผลต่อดุลย์ต่าง ๆ มากนัก (โรค Paget's disease ในผู้ใหญ่จะมี osteoclastic activity มาก calcitonin จะมีผลลดระดับ calcium ในโรคดังกล่าว)

นอกจาก hormone และ vitamin ดังกล่าว ยังมีปัจจัยเฉพาะที่อีกหลายอย่างที่ควบคุมการทำงานของ bone (ไม่ได้กล่าวโดยละเอียดในที่นี้)

โรคของกระดูก และนิยามตาม Histopathology⁽⁸⁾ (รูปที่ 1)

Osteopenia คือภาวะที่เนื้อกระดูกมีปริมาณลดลง อาจเกิดจาก

1) **Osteoporosis** เกิดจากการลดลงของเนื้อกระดูก เกิดจากการลดลงทั้งในส่วน of bone mineral และ bone matrix

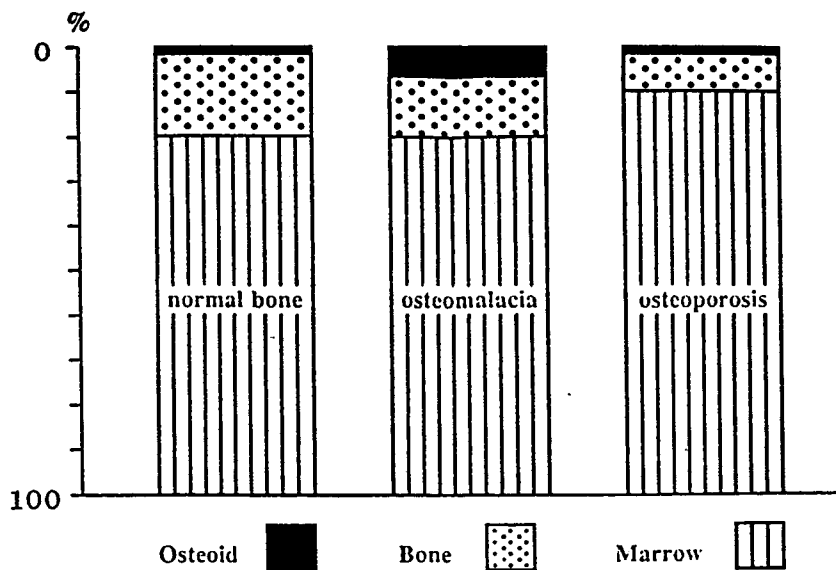
2) **Osteomalacia** เกิดจากการลดลงของส่วน of bone mineral เป็นหลัก ในขณะที่ bone matrix คงที่ หรือเพิ่มขึ้น

เราสามารถวัดความหนาแน่นของเนื้อกระดูก (เรียกว่า Bone Mineral Density หรือ BMD) ใน

ส่วนของ mineral part ได้จาก Dual-energy X-ray absorptiometry

3) **Osteitis fibrosa cystica** เป็นคำเฉพาะที่ใช้กับภาวะที่มีระดับของ PTH ในเลือดสูงไม่ว่าจะเป็นชนิดปฐมภูมิ,ทุติยภูมิ หรือตติยภูมิ ก็ตาม ลักษณะที่สำคัญคือ มีการ turnover ของเนื้อกระดูกอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง เนื่องจาก osteoclast จะทำงานมากกว่า

osteoblast จึงทำให้เกิดโพรงขึ้นในกระดูกเป็นหย่อม ๆ (cystic lesion) และเนื้อกระดูกที่สร้างขึ้นมักเป็นกระดูกประเภท woven bone ซึ่งไม่ได้เรียงตัวเป็นชั้นๆ จึงขาดความแข็งแรง นอกจาก PTH จะกระตุ้นเซลล์กระดูกแล้ว ยังกระตุ้น parenchymal cell ชนิดอื่น ๆ โดยเฉพาะเซลล์ที่ทำหน้าที่คล้าย fibroblast ซึ่งจะทำให้เกิด fibrosis ในบริเวณ peritrabecular space



รูปที่ 1. ความแตกต่างในส่วนประกอบของกระดูกปกติ, ภาวะ osteomalacia และภาวะ osteoporosis

Osteoid หมายถึง bone matrix, Bone หมายถึง ขบวนการ mineralization, Marrow หมายถึง bone marrow

Renal Osteodystrophy^(5,9,10)

เป็นการรวมที่ใช้อธิบายถึงความผิดปกติทางกระดูกที่เกี่ยวข้องกับภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure) สามารถแบ่ง Renal osteodystrophy ตามอัตราของ turnover ของกระดูกออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

- 1) โรคของกระดูกชนิด **High turnover** เกิดจากภาวะที่มีระดับ PTH สูง
- 2) โรคของกระดูกชนิด **Low turnover** แบ่งเป็นสองประเภท คือ Osteomalacia และ **Adynamic bone disease** (มีลักษณะทาง histology เข้าได้กับ osteoporosis)

3) โรคของกระดูกชนิด **Mixed-bone turnover** คือ มีทั้งส่วนของกระดูกที่มี high bone turnover disease และ low bone turnover disease

- 1. โรคกระดูกชนิด **high turnover** ลักษณะของกระดูกคือ osteitis fibrosa cystica เป็นโรคของกระดูกซึ่งเกิดจากภาวะที่มีระดับ PTH สูง มักตรวจไม่พบอาการทางคลินิกในส่วนใหญ่ของผู้ป่วย นอกจากในรายที่เป็นมานานและเป็นมาก อาจพบอาการปวดกระดูก และมีกล้ามเนื้อโดยรอบกระดูกอ่อนแรง ลักษณะทาง x-ray ที่สำคัญคือ จะพบ subperiosteal resorption

(ใน osteomalacia ก็พบลักษณะนี้ได้) ซึ่งเป็นบริเวณของโพรงกระดูก (cyst)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญคือ ระดับของ alkaline phosphatase และ osteocalcin สูง ซึ่งบ่งชี้ถึงการเพิ่มการทำงานของ osteoblast ระดับ iPTH มักจะสูงมากกว่า 200 พิโคกรัม/มล (ค่าปกติในภาวะไตวายจะประมาณ 65-200 พิโคกรัม/มิลลิกรัม) การตรวจโดยการทำ bone biopsy หลังจากให้ tetracycline ห่างกันสองครั้ง เช่น ให้ demeclocycline HCL 150 มก./ครั้ง วันละ 2 ครั้ง จำนวน 3 วัน ในครั้งแรก และเว้นไป 12 วัน แล้วให้ขนาด 250 มก./วัน/ครั้ง วันละ 2 ครั้ง จำนวน 4 วัน ทำ bone biopsy หลังจากนั้นอีก 2-7 วัน โดยปกติจะพบลักษณะ tetracycline label เป็นสองชั้น เมื่อนำระยะห่างของ tetracycline label หารด้วยระยะเวลาระหว่างการให้ยา ทั้ง 2 ครั้ง สามารถนำมาคำนวณหาอัตราการสร้าง bone matrix และอัตราการเกิด bone mineralization โดยในคนปกติจะมีอัตราของการเกิด bone mineralization ประมาณ 1.5 ± 0.7 มม.²/มม.² ของเนื้อเยื่อ/วัน ในภาวะ high bone turnover จะมีค่ามากกว่านี้ ทำให้ระยะห่างของ tetracycline label^(11,12) มีค่ามากกว่าปกติ นอกจากนี้ยังตรวจพบปริมาณของ osteoclast เพิ่มขึ้นทั้งจำนวนและขนาด ตรวจพบ osteoblast เพิ่มขึ้น และมีรูปร่างเป็น cuboid จะพบเนื้อกระดูก (bone matrix) ที่ไม่มี mineralization มากขึ้น กรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะของโรคมากจะพบโพรงกระดูก (cyst) และ peritrabecular bone fibrosis เนื่องจากมักพบโพรงกระดูกมากในบริเวณ cortical bone แต่ชิ้นกระดูกที่ได้จาก biopsy มาจาก trabecular bone เนื้อกระดูกจึงมักไม่ลดลง แต่จะพบเนื้อกระดูกที่ไม่มีการเรียงตัวเป็นชั้น ๆ (nonlamellar bone หรือ woven bone) แทน

สาเหตุของภาวะที่มีระดับ PTH ในเลือดสูงในโรคไตวายเรื้อรัง⁽¹³⁻¹⁶⁾ ระดับ PTH จะสูงขึ้นได้จากภาวะที่ calcium ในเลือดต่ำ, ภาวะที่ phosphate ในเลือดสูง และการลดลงของ calcitriol แต่เนื่องจากว่า

ระดับของ intact PTH (iPTH) จะสูงขึ้นตั้งแต่ระยะแรกเมื่อเริ่มไตวาย ในระยะนี้ระดับ calcium ในเลือดมักปกติ ระดับ phosphate ในเลือดมักปกติหรือต่ำกว่าปกติ ระดับของ calcitriol จะปกติ จึงยังไม่ทราบสาเหตุที่ iPTH สูงกว่าปกติในระยะแรกนี้ เข้าใจว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นที่ระดับ calcium receptor ในต่อม parathyroid ในระยะนี้แม้ว่าระดับ phosphate ในเลือดจะไม่สูง แต่ว่าถ้าลดปริมาณของ phosphate ในอาหาร จะสามารถลดระดับของ iPTH ได้⁽¹⁷⁾ (ไม่ทราบกลไกเข้าใจว่าเป็นผลโดยตรงของ phosphate ต่อต่อม parathyroid)

ในระยะต่อมาของภาวะไตวาย จะพบว่าระดับของ calcitriol จะลดลง⁽⁷⁾ อันเนื่องมาจากเนื้อไตลดการทำงานลง ประมาณว่าถ้าการทำงานของไตมีค่า GFR อยู่ระหว่าง 50-80 มล/นาที ระดับของ calcitriol แม้จะไม่ต่ำชัดเจน แต่เมื่อเทียบกับระดับของ PTH ถือได้ว่าระดับของ calcitriol จะต่ำลง เมื่อการทำงานของไตลดน้อยกว่า 50 มล/นาที calcitriol จะลดลงอย่างชัดเจนในไตวายระยะนี้ มีรายงานว่า การลดปริมาณของ phosphate ในอาหารจะเพิ่มปริมาณของ calcitriol และลดปริมาณของ iPTH ได้โดยที่ระดับของ phosphate ในเลือดไม่เปลี่ยนแปลง เกิดเนื่องจากการลดลงของ phosphate ภายในเซลล์ของเนื้อไต จะกระตุ้นการสร้าง calcitriol มากขึ้น โดยมีรายงานว่า ถ้าระดับของ phosphate ต่ำกว่า 300 ไมโครกรัม/กรัม ของเนื้อเยื่อ จะทำให้ไตสร้าง $1,25$ (OH)₂D₃ แต่ถ้า phosphate มากกว่า 400 ไมโครกรัม/กรัม ของเนื้อเยื่อ จะกระตุ้นให้สร้าง $24,25$ (OH)₂D₃ มากขึ้น⁽¹⁸⁾ การลดลงของ calcitriol จะทำให้เกิดภาวะที่ calcium ในเลือดต่ำ เนื่องจากลดการดูดซึม calcium จากทางเดินอาหาร และลดการ turnover ของ calcium จากกระดูก ภาวะที่ calcium ในเลือดต่ำนี้จะมีผลโดยตรงต่อการกระตุ้นการสร้าง PTH และเพิ่มการหลั่ง PTH จาก granule ที่สะสม (preformed) ของฮอร์โมนได้ รวมทั้งลดการทำลาย PTH ภายในเซลล์ของต่อม parathyroid ลง การศึกษาในปัจจุบันพบว่า มี calcium sensing recep-

tor^(19,20) ควบคุมการทำงานของต่อม parathyroid โดยผ่าน G. protein นอกจากนี้จะทำให้เกิดภาวะที่ calcium ในเลือดต่ำแล้ว การลดลงของ calcitriol^(7,14-16) ยังมีผลโดยตรง ต่อการเพิ่มของ PTH ดังนี้

1) จะกระตุ้นการสร้าง PTH โดยเพิ่มการผลิต messenger RNA ของ pre-pro PTH ยิ่งปริมาณของ calcitriol ต่ำลงมากก็จะมีผลดังกล่าวมาก (เนื่องจาก calcitriol ทำหน้าที่เป็น negative feed back ของการสร้าง PTH)

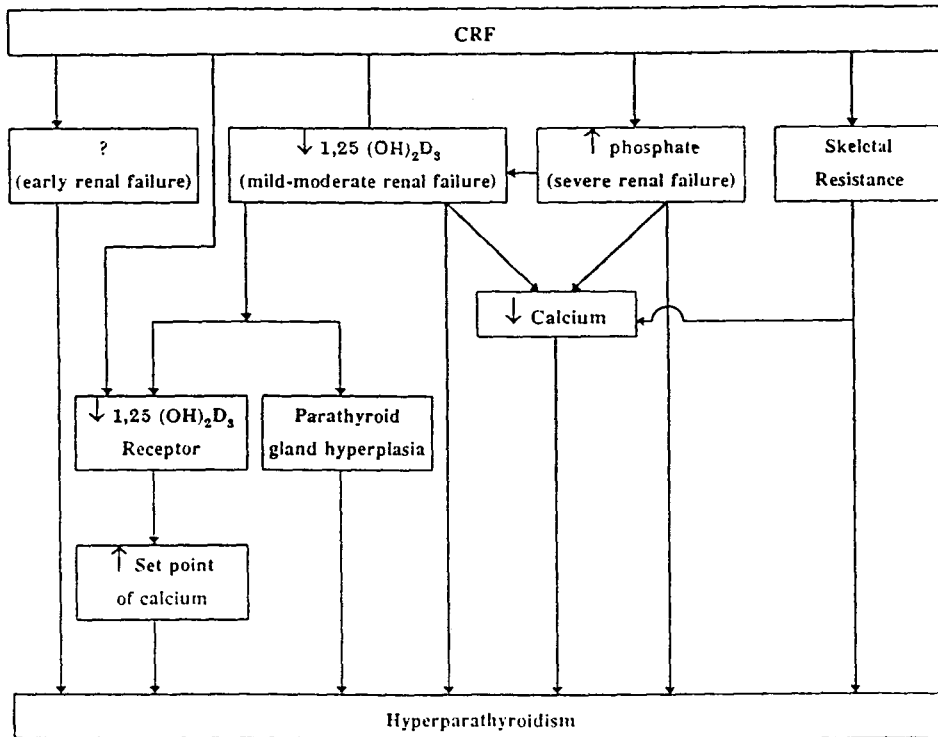
2) ทำให้ต่อม parathyroid มี hyperplasia เนื่องจากจะเพิ่มการแสดงออกของ c-myc, c-fos proto oncogene จาก chromosome คู่ที่ 11 เมื่อเซลล์มีการแบ่งตัวมากขึ้น ในระยะต่อมาก็อาจเกิด autonomous proliferation จากการเกิด nodule ขึ้นในบริเวณต่อม parathyroid และมีการเจริญเติบโตในลักษณะ monoclonal โดยต่างจากส่วนอื่นของต่อม ซึ่งจะเจริญเติบโตในลักษณะ polyclonal เนื่องจากระดับของ calcitriol receptor ในบริเวณ nodule มักจะลดลง จึงอาจเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะ PTH สูงชนิดตติยภูมิ (tertiary hyperparathyroidism)⁽²¹⁾

3) มีการเพิ่มขึ้นของ set point ของค่า calcium (คือ ระดับ calcium ที่จะลดการหลั่ง PTH ลง 50%) จากค่า 1 mmol/ลิตร เป็น 1.26 mmol/ลิตร เข้าใจว่าปรากฏการณ์ดังกล่าวอาจเกิดจากการลดลงของจำนวน vitamin-D receptor ที่ผิวเซลล์ของต่อม

parathyroid หรือมีความผิดปกติของ calcium sensing receptor

เมื่อการทำงานของไตลดลงน้อยกว่า 25 มล/นาที จะเริ่มมีการคั่งของ phosphate⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ การคั่งของ phosphate จะทำให้เกิดภาวะ calcium ในเลือดต่ำโดยตรง โดยรวมกับ calcium และถ้าค่าของผลคูณของ calcium กับ phosphate มากพอก็จะไปตกผลึกตามอวัยวะต่างๆ (metastasis calcification) ทฤษฎีที่อธิบายการเกิดภาวะ calcium ในเลือดต่ำ ดังกล่าว เป็นทฤษฎีเก่าซึ่งได้รับความเชื่อถือกันมากในอดีต เรียกทฤษฎีนี้ว่า Trade-off Phenomenon นอกจากนี้การคั่งของ phosphate ยังทำให้การสร้าง calcitriol ลดลง (จากการลดการทำงานของ 1α -hydroxylase) และยังสามรถกระตุ้นให้ต่อม parathyroid สร้าง PTH เพิ่มขึ้น โดยกลไกอื่นซึ่งยังไม่ทราบ (เข้าใจว่าเป็นผลโดยตรงของ phosphate ต่อดต่อม parathyroid) นอกจากนี้ยังมีภาวะ skeletal resistance⁽²²⁾ ต่อด PTH เชื่อว่าอาจมีสาเหตุจากการคั่งของ phosphate, การลดลงของ calcitriol, การเพิ่มขึ้นของภาวะ metabolic acidosis และ uremic toxin อื่นๆ เป็นผลทำให้ PTH receptor ลดลง บางทฤษฎีเชื่อว่าเกิดจาก desensitization อันเนื่องจากภาวะ hyperparathyroid อยู่นานๆ⁽²³⁾

ได้สรุปแสดงสมมติฐานต่างๆ ของการเกิดภาวะที่ PTH สูงในโรคไตวายเรื้อรังในรูปแบบที่ 2



รูปที่ 2. สาเหตุของ Secondary Hyperparathyroidism ในภาวะไตวายเรื้อรัง

การรักษาภาวะโรคกระดูกชนิด high turnover

จุดประสงค์ 1] ลดระดับ phosphate ในเลือด ลงมาปกติ 2] เพิ่มระดับ calcium ในเลือดขึ้นมาอยู่ในเกณฑ์ upper normal limit (เนื่องจาก parathyroid gland มี calcium set point สูงขึ้น) 3] เพิ่มระดับ active vitamin D (calcitriol) จุดมุ่งหมายของการรักษาทั้งหมดนี้เพื่อต้องการให้ลดระดับของ iPTH ลงมาอยู่ที่ระดับ 100-200 พิโคกรัม/มล พบว่าต่อม parathyroid ในระดับนี้จะโตขึ้นเล็กน้อย แต่การทำงานของกระดูกจะปกติ

1) การลดระดับ phosphate ในเลือด

[1] การจำกัดอาหาร phosphate^(17,24) ปริมาณ phosphate เหมาะสมควรมีค่า 800±100 มก./วัน เนื่องจาก protein ที่มีคุณค่าทางอาหารสูง (high biological value protein) จะมีระดับ phosphate สูง และผู้ป่วยควรจะได้รับโปรตีนที่เพียงพอ ทำให้การลดปริมาณ phosphate ไม่เป็นไปตามที่ต้องการ จะจำกัดได้เฉพาะอาหารประเภทอื่น เช่น ผัก, โคล่า เท่านั้น

[2] phosphate binder^(25,26)

Aluminum (Al) containing drug มีประสิทธิภาพมาก ข้อเสีย คือ ภาวะ Aluminum toxicity ได้แก่ dementia, osteomalacia, iron deficiency anemia พบได้บ่อยในอดีตในผู้ป่วยที่รับการบำบัดรักษาเป็น Al-free dialysis แต่ปัจจุบันพบภาวะนี้น้อยลง เนื่องจากให้การบำบัดรักษาเป็น Al-free dialysis แต่ก็ยังพบได้ ปัจจุบันจึงลดการใช้ลง ข้อบ่งชี้ในการให้ Al containing drug ในปัจจุบัน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีระดับ phosphate สูงมาก ไม่สามารถให้ยาตัวอื่นลดลงได้ หรือต้องการลดลงเร็วๆ ก็ให้ Al-form ในระยะสั้นๆ

Calcium carbonate/acetate/citrate มีประสิทธิภาพน้อยกว่า Al containing drug (มีรายงานว่า 70% ของผู้ป่วย ได้ผลจากเกลือ calcium อีก 30% ของผู้ป่วย ต้องเสริมด้วย aluminum) ข้อดีคือ เพิ่มระดับ calcium ด้วย ข้อเสียคือ hypercalcemia สามารถลดอุบัติการณ์ภาวะนี้ได้โดยใช้ low calcium dialysate (ประมาณ 1.75 mole/ลิตร) Calcium

citrate มีประสิทธิภาพเท่า carbonate แต่เพิ่ม Aluminum toxicity เนื่องจากเพิ่มการดูดซึม Al โดยเปิด tight junction ที่ลำไส้เล็กส่วนต้น จึงควรหลีกเลี่ยง, calcium acetate มีประสิทธิภาพมากกว่า carbonate 2 เท่า แต่มีปริมาณ calcium ในเม็ดยาน้อยกว่า ~ 50%

Magnesium (Mg) salt มีประสิทธิภาพดีกว่า phosphate binder ชนิด calcium ต้องระวัง Mg toxicity (เนื่องจาก Mg ถูกขับทางไตเพียงทางเดียว) dialysate ที่มี Mg ระดับต่ำจะลดอุบัติการดังกล่าว

[3] *Dialysis* ในทางทฤษฎีแล้วน่าจะดี แต่ในความเป็นจริงไม่ได้ผล ทั้งนี้ไม่เกี่ยวกับชนิดของ membrane แต่เกิดจากการเคลื่อนย้ายของ phosphate จากเซลล์สู่ ECF นั้นช้ามาก จึงต้องใช้เวลาและ flow มาก โดยทั่วไปการรักษาโดย dialysis ในปัจจุบัน แพทย์ผู้รักษาพยายามลดปริมาณเวลาการทำ dialysis ลง จึงทำให้การรักษาการคั่งของ phosphate ไม่ได้ผลในที่สุด

2) การเพิ่มระดับ calcium^(25,26) โดยใช้ calcium-supplement ในรูป phosphate binder ควรให้ระหว่างมื้ออาหารและก่อนนอน (กรณีที่ใช้เพื่อจุดประสงค์เป็น phosphate binder กล่าวคือ เพื่อลดระดับ phosphate จะให้พร้อมอาหาร) กรณีที่ระดับ phosphate ยังสูงอยู่ และระดับ calcium ก็สูงด้วย ควรลดระดับ phosphate ด้วย Al หรือ Mg containing drug ก่อน มิฉะนั้นอาจเกิด metastases-calcification เมื่อค่าของผลคูณระหว่าง calcium และ phosphate มีค่ามากกว่า 70

3) การเพิ่มระดับ vitamin D (calcitriol)^(27,28) พบว่าแม้ระดับ calcium และ phosphate ปกติ แต่ PTH ก็ยังมีระดับสูงอยู่ เมื่อได้รับ calcitriol จะทำให้อาการของโรคกระดูกดีขึ้นและ bone histology ดีขึ้น calcitriol จะมีประโยชน์ในกรณีที่ระดับ calcium หรือ phosphate ไม่สูง เนื่องจากอาจทำให้เกิด metastases calcification, ภาวะที่ calcium ในเลือดสูง [อาจป้องกันภาวะนี้ได้โดยใช้ในน้ำยา dialysate ชนิด low calcium ช่วย]⁽²⁹⁾, ภาวะที่ phosphate ในเลือดสูง [อาจแก้ไขได้ด้วยการให้ Al เป็น phosphate-

binder ในระยะสั้นๆ ได้] มีรายงานว่าภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้มีผลทำให้การทำงานของไตเสื่อมลงเร็วกว่าปกติ⁽³⁰⁾

ข้อควรระวัง การที่มีระดับ PTH ลดลงเป็นเวลานาน จะทำให้ bone turnover ลดลง เกิดภาวะ Aluminum toxicity เพิ่มขึ้นได้ แม้ว่าการให้ calcitriol จะทำให้ PTH ลดลง แต่ calcium set point ยังคงเดิมไม่เปลี่ยนแปลง มี calcitriol 2 รูปแบบ ทั้งทางกิน และทางหลอดเลือด พบว่าให้ผลดีทั้งสองรูปแบบ แต่การให้โดยวิธีหลอดเลือดทำให้ผลดีกว่า เนื่องจากเป็นการหลีกเลี่ยงการทำลายที่ลำไส้, การเพิ่มระดับยาในเลือดเร็ว, และมีผลต่อ parathyroid gland โดยตรง

ขนาดของ calcitriol ที่ให้ทางหลอดเลือด คือ 1-2.5 ไมโครกรัม โดยให้ 3 ครั้ง/สัปดาห์ (สำหรับผู้ป่วยที่ทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม) ขนาดที่ให้โดยการกิน คือ 0.25-0.5 ไมโครกรัม/วัน ในระยะแรก และปรับเพิ่ม 0.25 ไมโครกรัม/วัน ทุก 1-2 เดือน มักใช้ปริมาณไม่เกิน 1.5 ไมโครกรัม/วัน หรือให้โดยวิธีที่เรียก pulse คือ 6 ไมโครกรัม โดยให้ 2 ครั้ง/สัปดาห์ ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การให้แบบ pulse โดยการกิน 1-3 สัปดาห์ๆ ละ 2 ครั้ง (เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องชนิดถาวร หรือไม่มียาฉีด, CRF ทั่วไป) ได้ผลเท่ากับการให้แบบ pulse ทางหลอดเลือดในการลดระดับของ iPTH แต่ยังไม่ได้พิสูจน์ว่าการให้แบบ pulse ได้ผลดีกว่าการกิน low dose ทุกวัน พบว่าโรคแทรกซ้อนอันเกิดจากภาวะ calcium ในเลือดสูง และภาวะ phosphate ในเลือดสูงจะลดลงโดยการให้แบบ pulse⁽⁵⁾ ในอนาคตอาจจะมี non-calcemic vitamin D analog กล่าวคือ vitamin D ที่ไม่มีผลต่อดุลย์ calcium แต่ยังมีผลต่อ PTH ได้แก่ 22-oxacalcitriol (อยู่ระหว่างการทดลอง)⁽³¹⁾

วิธีการรักษาอื่นๆ^(5,32) จะทำการตัดต่อม parathyroid เมื่อมีระดับ PTH สูงมาก มีอาการมาก, ไม่ตอบสนองต่อการรักษาข้างต้น ต้องได้รับการวินิจฉัยที่ชัดเจน กล่าวคือ การตรวจทาง X-ray พบ bone erosion การตรวจโดยการทำ bone biopsy พบ

osteitis fibrosa เทคนิคการผ่าตัดมักทำ total parathyroidectomy ร่วมกับ autotransplantation หรือทำเพียง subtotal parathyroidectomy ต้องระวังภาวะ hungry bone syndrome ซึ่งอาจเกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัด สามารถป้องกันภาวะนี้ได้โดยให้ calcitriol ก่อนผ่าตัด

เมื่อการรักษาด้วยวิธีการต่างๆ ดังกล่าวแล้วให้ผลไม่ดีขึ้น ควรต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ compliance ของผู้ป่วย การสั่งยาผิดพลาด การเกิดภาวะที่ PTH สูงชนิดทุติยภูมิที่รุนแรงมาก

2. โรคกระดูกชนิด Low turnover แบ่งเป็นสองประเภท คือ

ก. Osteomalacia

ข. Adynamic bone disease

ก. **Osteomalacia**^(5,8,33) คือ โรคของกระดูกซึ่งสามารถสร้างเนื้อกระดูกในส่วน bone matrix ได้แต่ไม่เกิด mineralization (รูปที่ 1) มักไม่มีอาการทางคลินิก ยกเว้นในกรณีที่เป็นมาก จะมีอาการปวดกระดูก และทำให้กล้ามเนื้อโดยรอบมีการอ่อนแรงได้ การตรวจทาง X-ray พบลักษณะเฉพาะ ได้แก่ pseudofracture (หมายถึง บริเวณที่เส้นเลือดพาดผ่านกระดูกในส่วนที่ไม่มี mineralization ทำให้เห็นเป็นรอยคล้าย fracture line) การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ถ้าเป็น pure osteomalacia ระดับของ alkaline phosphatase และ iPTH จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ การตรวจกระดูกโดยวิธี double tetracycline labelling จะสนับสนุนภาวะ low bone turnover กล่าวคือ อาจไม่เห็น tetracycline label เลย หรือเห็นแต่เห็นเพียงเส้นเดียว หรือเห็นเป็นสองเส้น แต่ความยาวของเส้นค่อนข้างสั้น การตรวจเนื้อกระดูกทาง histology จะพบว่า ปริมาณเนื้อกระดูกจะปกติ แต่ไม่มี mineralization ในเนื้อกระดูก ปริมาณของ osteoclast และ osteoblast มีจำนวนลดลง

สาเหตุของ osteomalacia ในโรคไตวายเรื้อรัง ได้แก่

1. Aluminum-induced osteomalacia

2. Non aluminum-induced osteomalacia อาจเกิดจากสารพิษอื่นๆ เช่น iron overload, cadmium overload หรืออาจเกิดจากปัจจัยอื่นๆ ที่ยังไม่ทราบ

Aluminum-induced osteomalacia^(5,33)

Aluminum (Al) เป็นสารที่เมื่อได้รับเข้าไปแล้วจะถูกขับออกทางไตทางเดียว โดยปกติ Al จะถูกดูดซึมในทางเดินอาหาร ~ 0.1% และถูกกำจัดออกทางไตอย่างรวดเร็ว ในร่างกายจะมี Al สะสมประมาณ 10-30 มก. เมื่อไตวายจะมีการดูดซึม Al จากทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น เกิดการสะสมของ Al ตามเนื้อเยื่อต่างๆ ที่สำคัญ ได้แก่ กระดูก สมอง ที่กระดูก Al สะสมบริเวณผิวของกระดูก ทำให้เกิด osteomalacia โดยทำให้เกิดความผิดปกติในการ mineralization (ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน), กระตุ้นให้ osteoblast ทำการสร้างเนื้อ matrix มากขึ้น แต่ในระยะยาวจะลดการทำงานของ osteoblast และ osteoclast (จึงเกิด adynamic bone disease ในภายหลัง) Al สามารถลดการหลั่ง PTH (ยังไม่ทราบกลไก) แต่ไม่ได้ลดการสังเคราะห์ PTH นอกจากจะสะสมในกระดูกแล้ว Al ยังสะสมในข้อ ทำให้เกิดอาการปวดกระดูกและข้อ การทำ hemodialysis ในสมัยก่อนใช้น้ำยา dialysis ที่มี Alปนเปื้อน จึงมีอุบัติการณ์ Aluminum-induced osteomalacia สูง ต่อมาแม้จะเปลี่ยนเป็นน้ำยา dialysis ชนิด Al-free ก็ยังพบภาวะนี้ได้ ในอดีตมักนิยมใช้เกลือของ Al เป็น phosphate binder จากปัญหาข้อแทรกซ้อนดังกล่าว จึงมีการนำเกลือของ Calcium มาใช้แทนเกลือของ Al การสะสมของ Al ใน bone ขึ้นกับ turnover rate ของ bone ถ้ามีภาวะ turnover rate สูง เช่น ภาวะที่ PTH สูงชนิดทุติยภูมิก็จะป้องกันการสะสมของ Al ในกระดูก (จะสะสมในปริมาณที่น้อย และกระจุกกระจาย) แต่ในภาวะ bone turnover rate ต่ำ เช่น หลังการรักษาภาวะที่มีระดับของ PTH ในเลือดสูง ไม่ว่าจะด้วยวิธีการให้ยาหรือทางการผ่าตัด จะทำให้มีการสะสม Al ในกระดูกมากขึ้น

ปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้เกิด bone turnover rate ต่ำ ได้แก่ ภาวะเบาหวาน (DM, Diabetes Mellitus) โดยเฉพาะ IDDM จะมีลักษณะ low-bone turnover rate เนื่องจากระดับ PTH ที่ต่ำจาก hyperglycemia (เข้าใจว่าเกิดจากการขาด insulin-like growth factor) จึงมีโอกาสเกิด AI สะสมในเนื้อกระดูกได้มาก การกินอาหารหรือยาที่มีฤทธิ์ตรงสูง เช่น การใช้ Ca citrate ในการเป็น phosphate-binder ก็ทำให้เพิ่มการดูดซึม AI ในทางเดินอาหารมากขึ้น ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ graft failure หลังจากเปลี่ยนไต, การถูกตัดไตสองข้าง

การสะสมของ AI ในเนื้อสมองจะทำให้เกิด myoclonus, mental change, speech disturbance, hallucination และ seizure นอกจากนี้การสะสมของ AI ยังทำให้เกิดภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia)

สามารถวินิจฉัยภาวะ Aluminum-induced osteomalacia โดยการทำ bone biopsy และย้อมติด AI ในปริมาณมากกว่า 30% ของพื้นที่ผิวของชั้นกระดูกชนิด trabecular (ย้อมด้วย acid solochrome azurine จะได้ sensitivity ดีกว่าการย้อมด้วย aluminon) หรือใช้ระดับของ AI ในเลือด ถ้าระดับของ AI ในเลือดน้อยกว่า 50 ไมโครกรัม/ลิตร สามารถตัดภาวะนี้ออกจากการวินิจฉัยแยกโรคไปได้ ถ้าค่ามากกว่า 300 ไมโครกรัม/ลิตร จะให้การวินิจฉัยภาวะนี้ แต่ถ้าค่าอยู่ระหว่าง 50-300 ไมโครกรัม/ลิตร ให้ทำ Deferoxamine (DFO) challenge test โดยใช้ DFO 40 มก./กก. ให้ทางเส้นเลือดเป็นเวลานาน 2 ชั่วโมง แล้ววัดระดับของ AI ในเวลา 24-48 ชั่วโมงต่อมา เทียบกับค่าพื้นฐาน (baseline) ก่อนให้ DFO ถ้าค่าเพิ่มมากกว่าค่าพื้นฐาน 50 ไมโครกรัม/ลิตร จะช่วยในการวินิจฉัย แต่ถ้าค่าน้อยกว่านี้ก็ยังจะไม่สามารถแยกภาวะนี้ออกไปได้ การย้อมดู AI ในเนื้อกระดูกจึงเป็นการวินิจฉัยที่จำเพาะที่สุด (Definitive Diagnosis)

การรักษา

การรักษาด้วย DFO DFO จะ chelate กับ AI กลายเป็น DFO-AI และถูกฟอกออกจากร่างกาย

ด้วยเครื่องไตเทียม dialyzer ที่เป็น high flux membrane สามารถนำเอา DFO-AI ออกมาได้มากกว่าชนิดมาตรฐาน ภายหลังจากให้ DFO แล้ว osteomalacia จะดีขึ้น ภายใน 4-10 เดือน กล่าวคือ อาการคลินิกดีขึ้น การเปลี่ยนแปลงทางเคมีของเลือดดีขึ้น ได้แก่ ระดับ Calcium ลดลง ระดับ alkaline phosphatase สูงขึ้น (เป็นข้อบ่งชี้ทางอ้อมว่า osteoblast ทำงานมากขึ้น) เมื่อทำ bone biopsy ใหม่ จะพบว่า ปริมาณ AI ที่สะสมน้อยลง ปริมาณของ osteoblast, osteoclast เพิ่มขึ้น นอกจากจะทำให้ osteomalacia ดีขึ้นแล้ว anemia จะดีขึ้นด้วย อาจเปลี่ยนสภาพของกระดูกจาก Aluminum-induced osteomalacia เป็น mixed หรือ ostitis fibrosa อาการข้างเคียงจากการรักษาโดย DFO ได้แก่ เพิ่มอุบัติการณ์ของการติดเชื้อรา [เนื่องจากสาร DFO-iron (feroxamine) เป็น siderophore สำหรับเชื้อรากลุ่ม Rhizopus microsporus และ Yersinia] นอกจากนี้ DFO ยังมีพิษต่อตา, หู, ระบบทางเดินอาหาร, ความดันโลหิตต่ำ, anaphylaxis, ทำให้อาการทางระบบประสาทแย่ลง ดังนั้นจึงควรให้ DFO เมื่อมีข้อบ่งชี้ชัดเจน ได้แก่ เมื่อผู้ป่วยมีอาการ อาการแสดงการเกิดพิษจาก AI ควรหยุดยาเมื่ออาการดีขึ้น ควรให้ยาเพียงอาทิตย์ละครั้ง หรือประมาณ 0.5-1 กรัม/สัปดาห์ และตามด้วยการทำ dialysis (ด้วย high flux membrane) หรือ hemofiltration หรือ charcoal hemoperfusion เพื่อลดระดับ DFO-AI

ข. Adynamic bone disease^(5,10,33) เป็นโรคกระดูกที่เกิดจากโรคไตวาย มีลักษณะสำคัญคือจัดอยู่ในกลุ่ม low bone turnover ลักษณะเหมือน osteoporosis คือ เนื้อกระดูกน้อยลงทั้งส่วนของ matrix และการ mineralization ในระยะแรกเชื่อว่าไม่มีความสำคัญในทางคลินิก ต่อมาพบว่าอัตราการเกิดกระดูกหักสูงมากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ลักษณะทาง histology จะพบว่า เซลล์กระดูกน้อยลงในผิวกระดูก bone biopsy หลังจากให้ tetracycline จะพบว่าอัตราของการ remodeling จะลดลงมากหรือไม่มีเลย ยังไม่ทราบกลไกการ

เกิดภาวะ adynamic bone disease แต่มักพบในกลุ่มของผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ในเลือดต่ำ เช่น ได้รับการรักษาภาวะ PTH มากเกินไป (เช่น การรักษาด้วย vitamin D หรือรักษาโดยวิธีการตัดต่อ parathyroid หรือรักษาแล้วระดับของ calcium สูงขึ้นมากในเลือด), ภาวะ DM ซึ่งทำให้ระดับของ PTH ลดลง และภาวะ Aluminum intoxication ในระยะท้ายที่กีดการทำงานของ osteoblast และ osteoclast ก็เป็นปัจจัยหนึ่งซึ่งพบภาวะนี้ได้เช่นกัน ในปัจจุบันมีการกล่าวถึงบทบาทของการขาด growth factor เช่น osteogenic protein-1 (สร้างจากเซลล์ท่อไต ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ osteoblast) และการเกิด hypogonadism ซึ่งพบได้ในภาวะไตวาย อาจมีผลทำให้เกิดโรคกระดูกชนิดนี้

Mixed bone disease^(5,10,33) คือ ความผิดปกติของกระดูก อันเนื่องจากภาวะ PTH สูง ร่วมกับ osteomalacia ยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดที่ชัดเจน มีผู้ให้ข้อสันนิษฐานว่า เนื่องจากลักษณะส่วนใหญ่ของภาวะนี้จะเป็นลักษณะของภาวะ PTH สูง ยกเว้นว่าการตรวจทาง histology อาจพบลักษณะของ osteomalacia ร่วมด้วย ผู้ป่วยมักมีภาวะ hypocalcemia ต่อมาเมื่อทำให้ระดับของ calcium ในเลือดสูงขึ้น การตรวจทาง histology จะมีลักษณะเปลี่ยนไปในทางเหมือนภาวะที่ PTH สูง จึงเชื่อว่าเป็นบทบาทของภาวะ calcium ในเลือดต่ำในการทำให้เกิดภาวะ osteomalacia ซ้ำซ้อน

ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นพบโรคกระดูกชนิดใหม่ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง เรียกภาวะนี้ว่า Beta 2 microglobulin-related amyloidosis

Beta 2 microglobulin-related amyloidosis^(34,35) เป็นโรคของข้อ, เส้นเอ็น และเนื้อเยื่อ ซึ่งเกิดจากการสะสมของ β_2 microglobulin (β_2M) β_2M มีน้ำหนักประมาณ 11.8 kd มีส่วนประกอบของ amino acid 100 ตัว β_2M เป็นส่วนประกอบของ cell membrane หลายชนิด ยกเว้นเม็ดเลือดแดง และ trophoblast ระดับของ β_2M ในซีรัม และในน้ำหล่อเลี้ยงข้อ (syn-

ovial joint) มีค่าปกติต่ำกว่า 3 ไมโครกรัม/มล และอยู่ในลักษณะของ monomer อิสระ β_2M ถูกขับออกจากร่างกายโดยการกรอง และมีการดูดซึมกลับและถูกทำลายที่ proximal tubule ดังนั้นระดับของ β_2M จึงขึ้นอยู่กับ turnover ของเซลล์ และการทำงานของไต ในคนปกติ turnover ของเซลล์จะทำให้เกิด β_2M ในอัตรา 150 มก./วัน (3 มก./กก./วัน) ดังนั้นเมื่อมีภาวะไตวาย จึงมีการคั่งของ β_2M เกิดขึ้น แม้จะมีระดับ β_2M สูง แต่ต้องใช้เวลาประมาณ 5-10 ปี จึงเกิดอาการจากการสะสม β_2M

อาการและอาการแสดง ขึ้นกับบริเวณที่ β_2M จะไปสะสม

1. บริเวณ tenosynovium บริเวณที่ถูกตรวจพบบ่อยที่สุด ได้แก่ บริเวณ carpal tunnel เกิด carpal tunnel syndrome (CTS) พบได้ตั้งแต่ปีแรกหลังจากเริ่มทำ hemodialysis และพบอีก 80-100% ภายใน 15 ปี

2. บริเวณข้อ จะสะสมในบริเวณ capsule กระดูกอ่อน หรือที่ synovial membrane มักพบที่ข้อใหญ่ๆ เช่น ข้อไหล่, ข้อตะโพก, ข้อมือ, ข้อเท้า, ที่ข้อของกระดูกสันหลังก็พบได้ จะทำให้เกิดอาการปวด โดยเฉพาะในเวลากลางคืน ถ้าเป็นนานๆ จะทำลายข้อได้ β_2M สามารถหลุดเข้าไปสะสมยังเนื้อกระดูกในบริเวณที่กระดูกอ่อนไม่แข็งแรง หรือบริเวณที่เส้นเอ็นยึดเกาะกระดูก ทำให้เกิด cyst ขึ้นในเนื้อกระดูก ต้องแยก cyst ที่เกิดขึ้นจาก cyst ซึ่งเกิดจากภาวะ PTH สูง cyst ที่เกิดจากภาวะ PTH สูง มักเกิดที่กระดูก mandible หรือ skull มากกว่าที่จะเกิดในบริเวณกระดูกที่ติดกับข้อ (subchondral bone cyst) cyst จะโตขึ้นเรื่อยๆ ทำให้กระดูกหัก และที่ spine จะกด cord ได้ การวินิจฉัยภาวะนี้ได้แก่การตรวจทาง ultrasonography จะพบการหนาตัวของเส้นเอ็น การตรวจทาง X-ray พบ cyst โดยเฉพาะถ้าพบ cyst ใหญ่มากกว่า 1 เซนติเมตร ที่ข้อขนาดใหญ่หรือมีขนาดใหญ่กว่า 0.5 เซนติเมตร ที่ข้อมือรวมแล้วพบมากกว่า 2 ข้อ หรือการตรวจโดยวิธี scintigraphy ด้วย β_2M แล้ว พบว่ามีการสะสม β_2M

ในบริเวณดังกล่าว มักพบความผิดปกติของกระดูกหลังจากเกิด Carpal Tunnel Syndrome ประมาณ 5 ปี และมีอุบัติการณ์ราว 80-100% ภายใน 15 ปีหลังการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

3. อวัยวะต่างๆ โอกาสพบน้อยกว่า และมักไม่มีอาการ มักถูกตรวจพบภายหลังการทำ hemodialysis เป็นเวลามากกว่า 10 ปี เช่น ที่ทางเดินอาหาร (ทำให้เกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร), ที่หัวใจ (ทำให้เกิด congestive heart failure) ลักษณะการสะสมของ β_2M ในภาวะไตวายเรื้อรังมีความแตกต่างจาก systemic amyloidosis ซึ่งมักพบการสะสมในผิวหนัง, subcutaneous tissue, rectum, ตับ, ม้าม เป็นต้น

การวินิจฉัยที่จำเพาะ ได้แก่ การตัดเนื้อเยื่อมาพิสูจน์ โดยการย้อมติดสี Congo Red การตรวจทาง electron microscope จะพบลักษณะของ fibrils และ β_2M เมื่อย้อมด้วยวิธี immunostaining (ระดับของ β_2M ในเลือดไม่ช่วยในการวินิจฉัย)

อุบัติการณ์ดังกล่าวข้างต้นเป็นอุบัติการณ์ที่พบบ่อยในการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม แต่พบได้น้อยกว่าในการรักษาด้วยการล้างไตทางหน้าท้องชนิดถาวร⁽³⁶⁾ การป้องกัน ได้แก่ การทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมด้วย high flux biocompatible membrane แม้ว่าก่อนหน้านี้จะเชื่อว่าภาวะ biocompatibility ของ membrane อาจกระตุ้นการสร้าง β_2M มากขึ้นได้แต่ปัจจุบันได้รับการพิสูจน์แล้วว่าไม่จริง การใช้ high flux biocompatible membrane จะขับ β_2M ออกได้โดยกลไก 2 ประการ คือ 1) ทาง convection ซึ่งขึ้นกับขนาดของ pore size และระยะเวลาที่ทำ dialysis 2) Adsorption ที่ membrane จะเกิดภายในเวลา 15 นาที การรักษาด้วยวิธีดังกล่าวจะยืดเวลาการเกิดโรคออกไป

การรักษา ได้แก่ ให้ยาแก้ปวด, ทำ surgical release (ถ้ามีการกดเส้นประสาท) มีรายงานการให้ steroid ในรูปแบบ prednisolone ในขนาด 0.1 มก./

กก./วัน พบว่า สามารถช่วยลดอาการได้ การทำการเปลี่ยนไต (Kidney transplantation) จะทำให้อาการหายได้ โดยเฉพาะภายหลังการเปลี่ยนไตทันที เข้าใจว่าเกิดจากฤทธิ์ของ steroid และ immunosuppressive drug ร่วมกับการขับของ β_2M ออกทางไต แม้หยุดยาแล้วอาการก็ไม่กำเริบ พบว่าขนาดของ cyst ไม่ลดลงภายหลังการรักษาด้วยยาดังกล่าว แต่มีรายงานว่า ไม่พบ β_2M ไปสะสมในบริเวณดังกล่าว

สรุป

ในการดูแลผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการล้างไต dialysis แพทย์ผู้ดูแลมักจะคำนึงถึงความพอเพียง (adequacy) ของการทำวิธีการล้างไตเป็นหลัก ทำให้ละเลยปัญหาเรื่อง Renal Osteodystrophy เป็นผลทำให้พบอัตราป่วยจากโรค (เช่น ปวดกระดูก, กระดูกหัก) สูงขึ้น พบว่าการทำ dialysis ด้วยวิธี CAPD จะสามารถควบคุมระดับของ calcium และ phosphate ได้ดี มีอัตราการปนเปื้อนของ aluminum ต่ำ สามารถกำจัด β_2M ออกจากร่างกายได้มากกว่าการทำ hemodialysis อุตุนิยมของ Renal osteodystrophy (Osteitis fibrosa cystica, Aluminum-induced osteomalacia และ β_2M -related amyloidosis) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องชนิดถาวร (CAPD) ต่ำกว่าการทำ dialysis ด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁽⁵⁾ (แต่จะพบ adynamic bone disease ได้มากกว่าในการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องชนิดถาวร เนื่องจากการวินิจฉัยที่จำเพาะและแน่นอนของโรคกระดูกเหล่านี้ต้องอาศัยชิ้นเนื้อมาทำการตรวจด้วยวิธีพิเศษ จึงสามารถทำได้ในเฉพาะบางสถาบันเท่านั้น มีความหวังในอนาคตว่าจะมีวิธีการตรวจที่ง่ายกว่า สะดวกกว่า เพื่อมาทดแทนและสามารถใช้ได้อย่างแพร่หลาย อันจะนำไปสู่การวินิจฉัยและการรักษาในระยะแรกของโรค

อ้างอิง

1. Guyton AC. Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D bone and teeth. In: Guyton AC, ed. Textbook of Medical Physiology. 8th ed. London: W.B. Saunders, 1991:868-84
2. Eiam-Ong S, Kurtzman NA. Metabolic acidosis and bone disease. *Min Electrolyte Metab* 1994;20(1-2):72-80
3. Zerwekh JE. Bone metabolism. *Semin Nephrol* 1992 Mar;12(2):79-90
4. Coen G, Mazzaferro S. Bone metabolism and its assessment in renal failure. *Nephron* 1994;67(4):383-401
5. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995 Jul 20;333(3):166-74
6. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines and bone remodeling. *N Engl J Med* 1995 Feb 2;332(5):305-11
7. Hsu CH, Ratel SR, Young EW, Vanholder R. The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 1994 Sep;46(3):605-12
8. Hahn BH. Osteopenic bone diseases. In: McCarty DJ, Koopman WJ, eds. *Arthnty and Allied Conditions*. 12th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1993;1927-54
9. Sutton RA, Cameron EC. Renal osteodystrophy; pathophysiology. *Semin Nephrol* 1992 Mar;12(2):91-100
10. Llach F, Coburn JW. Renal osteodystrophy: In: Narins RG, eds. *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. New York: McGraw-Hill, 1994:1299-1378
11. Popovzer MM, Levi J, Bar-Khayin Y, Shasha SM, Boner G, Bernheim J, Chaimovitz C, Rubinger D. Assessment of combined 24,25 (OH)₂D₃ and 1 α(OH)D₃ therapy for bone disease in dialysis patients. *Bone* 1992;13(5):369-77
12. Sherrard DJ, Baylink DJ, Wergedal JE. Quantitative histological studies on the pathogenesis of uremic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 Jul;39(1):119-35
13. Felsenfeld AJ, Llach F. Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993 Apr;43(4):771-89
14. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994 Feb;23(2):229-36
15. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995 May;25(5):663-79
16. Druke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995;48(2):259-72
17. Yi H, Fukagawa M, Yamatu H, Kumagai M, Watanabe T, Kurokawa K. Prevention of enhanced parathyroid hormone secretion, synthesis and hyperplasia by mild dietary phosphate restriction in early chronic renal failure in rats: Possible direct role of phosphate. *Nephron* 1995;70(2):242-8
18. Tanaka Y, Deluca HF. The control of 25-hydroxy vitamin D metabolism by inorganic phosphate. *Arch Biochem Biophys* 1973 Feb;154(2):566-74

19. Brown EM, Pollak M, Hebert SC. Sensing of extracellular $\text{Ca}^{(2+)}$ by parathyroid and kidney cells: cloning and characterization of an extracellular $\text{Ca}^{(2+)}$ -sensing receptor. *Am J Kidney Dis* 1995 Mar;25(3):506-13
20. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Scidman JG, Chou YW, Riccardi R, Hebert SC. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 1995 Jul 27; 333(4):234-40
21. Kremer R, Bolivar I, Goltzman D, Hendy GN. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 1989 Aug;125(2):935-41
22. Llach F, Massry SG, Singer FR, Kurokawa K, Kaye JH, Coburn JW. Skeletal resistance of endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975 Aug;41(2):339-45
23. Olgaard K, Schwartz J, Finco D, Arbekez M, Korkor A, Mortin K, Klahr S, Slatopolsky E. Extraction of parathyroid hormone and release of by isolated perfused bones obtained from dogs with acute uremia. *Endocrinology* 1982 Nov; 111(5):1678-82
24. Combe C, Morel D, Precigout VD, Blanchetier V, Bouchet JL, Potaux L, Fournier A, Aparicio M. Long-term control of hyperparathyroidism in advanced renal failure by low-phosphate low-protein diet supplemented with calcium (without change in plasma calcitonin). *Nephron* 1995;70(3):285-95
25. Schaefer K, von Herrath D, Erley CM. Treatment of uremic hyperphosphatemia -Is there still need for aluminum salts? *Am J Nephrol* 1988;8(3):173-8
26. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, Delmez J. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986 Jul 17;315(3):157-61
27. Christiansen c, Rodbro P, Christensen MS, Hartnack B, Transbol I. Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxy cholecalciferol. *Lancet* 1978 Sep 30;2(8092): 700-3
28. Tougaard L, Sorensen E, Brochner - Mortensen J, Christensen MS, Rodbro P, Sorensen AWS. Controlled trial of 1α -hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. *Lancet* 1976 May 15;1(7968); 1044-7
29. Weinreich T, Passlick-Dectien J. Ritz E. Low dialysate calcium in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a randomized control multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 1995 Mar;25(3):452-60
30. Fournier A, Idrissi A, Sebert JL, Gueris J, Gurabedian M, Renaud H, Westeel PF. Preventing renal bone diseases in moderate renal failure with CaCO_3 and 25 (OH) Vitamin D_3 *Kidney Int* 1988: Suppl 24:S178-S179

31. Slatopolsky E, Berkoben M, Kelber J, Brown A, Delmez J. Effects of calcitriol and non-calcemic vitamin D analogs on secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1992 Oct;42(Suppl 38):S43-S59
32. Cronin RE. Southwestern Internal Medicine Conference. Bone disease in kidney failure: diagnosis and management. *Am J Med Sci* 1993 Sep;306(3):192-205
33. Andress DL, Shersard DJ. The osteodystrophy of chronic renal failure. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Disease of the Kidney*. 5th ed. Boston : Little, Brown, 1993:2759-88
34. Kleinman KS, Coburn JW. Amyloid syndromes associated with hemodialysis. *Kidney Int* 1989 Feb;35(2):567-75
35. Sprague SM, Popovtzer MM. Is β_2 -microglobulin a mediator of bone disease? *Kidney Int* 1995 Jan;47(1):1-6
36. Nomoto Y, Kamaguchi Y. Carpal tunnel syndrome in patients undergoing CAPD: A collaborative study in 143 centers. *Am J Nephrol* 1995;15(3):295-99