



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.
2016; 30 (2): 77 - 81
http://www.fusabil.org

Yaşlı Hemodiyaliz Hastalarında Mineral Kemik Bozukluğu Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

İrem PEMBEGÜL YİĞİT ¹
Ramazan ULU ²
Nevzat GÖZEL ²
Hüseyin ÇELİKER ²
Ayhan DOĞUKAN ²
Hülya TAŞKAPAN ³

¹ Malatya Devlet Hastanesi,
Nefroloji Kliniği,
Malatya, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nefroloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

³ İnönü Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nefroloji Anabilim Dalı,
Malatya, TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 01.06.2016
Kabul Tarihi : 04.01.2017

Yazışma Adresi Correspondence

İrem Pembegül YİĞİT
Malatya Devlet Hastanesi,
Nefroloji Kliniği,
Malatya-TÜRKİYE

pembegulmd@yahoo.com

Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada sıklığı artmakta olan bir halk sağlığı problemidir. KBH'da sık görülen Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozukluğunun (KBH-MKB) önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, takip edilen yaşlı hemodiyaliz (HD) hastalarında farklı yaş gruplarına göre kemik metabolizma belirteçleri ve aldıkları tedavilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: HD tedavisi olmakta olan yaşlı 47 hasta yaş gruplarına göre Grup I erken ileri yaşlı (65-74 yaş arası) ve Grup II orta ileri yaşlı (75-84 yaş arası) olarak ayrıldı. Grup özellikleri ve iki grup arasında laboratuvar parametreleri ve uygulanan tedaviler açısından farklılıklar incelendi.

Bulgular: Ortalama yaş 72.9±4.5 yıl idi. Hastaların %51.1'i kadın idi ve %40.4'ünde diabetes mellitus (DM) vardı. Serum intact parathormon (iPTH) düzeyleri, vitamin D ve fosfor bağlayıcı kullanım oranı Group II' de daha az idi (P<0.05). Yaş ile iPTH düzeyleri (r= - 0.307, P=0.017), serum P (r= - 0.291, P= 0.024) ve albumin (r= -0.435, P= 0.009) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Çalışmada, orta ileri yaşlı hemodiyaliz hastalarında iPTH seviyeleri daha düşük ve ilaç kullanım oranı daha azdı. DM varlığının iPTH düzeylerine etkisi yoktu.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, yaşlı, mineral kemik bozukluğu

Evalutaion of Bone Mineral Disorder Markers in Elderly Hemodialysis Patients

Objective: Chronic Kidney Disease (CKD) is a public health problem worldwide with increased prevalence. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD), which are commonly seen in CKD, have been considered to be the important cause of morbidity and mortality. We aimed to evaluate bone mineral markers and treatments that are performed in different age groups of elderly hemodialysis (HD) patients in routine follow up.

Materials and Methods: 47 elderly HD patients undergoing maintenance HD were divided into two age groups: Group I early elderly (65-74 years old) and Group II mid elderly (75-84 years old). Features of the groups and differences in laboratory parameters and treatment administrations between groups were analyzed.

Results: The mean age was 72.9±4.5 years. A total of 51.1% of patients were women and 40.4 % had diabetes mellitus (DM). Serum intact parathyroid hormone (iPTH) levels were lower while vitamin D replacement and phosphorus binding medication were less in group II (P<0.05). PTH levels (r= - 0.307, P= 0.017), serum P (r= - 0.291, P= 0.024) and albumin levels (r= - 0.291, P=0.024) were found inversely correlated with age.

Conclusion: iPTH levels were found lower and medication usage was less in mid elderly HD patients. DM had no effect on iPTH levels.

Key Words: Hemodialysis, elderly, mineral bone disorder

Giriş

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) tüm dünyada görülme sıklığı artmakta olan bir halk sağlığı problemidir. KBH'da hem glomerüler filtrasyon hızının hem de böbrek kitlesinin azalması hiperfosfatemi, hipokalsemi, 1-25 hidroksikolekalsiferol yapımında azalma, serum parathormon (PTH) düzeyinde yükselme gibi normal kemik fizyolojisini bozan ve kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozukluğu (KBH-MKB) adı verilen komplikasyona neden olmaktadır.

KBH-MKB, kemik döngüsü, mineralizasyonu ve hacmindeki değişikliklerle karakterizedir ve klinik olarak dört farklı tabloda gözlemlenir (1, 2): Osteitis fibroza sistika (osteoblast ve osteoklast sayısının ve döngüsünün artışı, kemik iliği fibrozisi), dinamik kemik hastalığı (düşük kemik döngüsü, normal mineralizasyon), osteomalazi (düşük kemik döngüsü, anormal mineralizasyon), mikst üremik kemik hastalığı (yüksek kemik döngüsü, anormal mineralizasyon). KBH-MKB tanı ve tedavisinde serum kalsiyum (Ca²⁺), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP) ve intact parathormon (iPTH) düzeyleri birlikte değerlendirilmektedir. KBH-MKB tiplendirmesinde kemik biyopsisi

altın standarttır. Açıklanamayan hiperkalsemi ve/veya hipofosfatemi, açıklanamayan kırıklar, dirençli kemik ağrısı, olası alimünyum toksisitesi ve bifosfonat tedavisi öncesi yapılması önerilmektedir (3, 4).

Kronik hastalıkların artmasına rağmen tedavi tekniklerinin ilerlemesi ile insan ömrü uzamaktadır. Buna ek olarak, böbrek hastalığı olan insanların sayısı yaşlı popülasyonda diğer yaş gruplarına göre daha fazla artış göstermektedir ve renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan yaşlı hasta sayısı artmaktadır (5). Yaşlı HD hastalarında, diğer HD hastalarında olduğu gibi KBH-MKB artmış kırık riski, vasküler kalsifikasyon ve mortalite ile birlikte. İlerlemiş yaşa ek olarak bu hastalarda, çoklu ilaç kullanımı, diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalığın varlığı, otonomik disfonksiyon, periferik nöropati, ortostatik hipotansiyon ve kas gücü kaybı düşme ve kırık riskini arttırmaktadır (6, 7).

Bu çalışmada, giderek sayıları artmakta olan yaşlı HD hastalarımızın KBH-MKB belirteçleri ve aldıkları medikal tedavileri farklı yaş gruplarına göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmada Fırat Üniversitesi ve Malatya Devlet Hastanesi hemodiyaliz ünitelerinde Ekim 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında tedavi 65 yaşından büyük 59 yaşlı hasta incelendi. Şiddetli malnutrisyonu, malignitesi, aktif infeksiyonu olan, üç aydan kısa süre diyaliz giren, kronik Hepatit B veya C olan hastalar çalışmaya alınmadı. 47 yaşlı hasta (24 kadın, 23 erkek, ortalama hemodiyaliz süresi; 31.7 ± 16.6 ay) çalışmaya alındı. Hastalar yaş gruplarına göre iki gruba ayrılarak, Grup I: erken yaşlılık (65-74 yaş) ve Grup II: orta yaşlılık (75-84 yaş), KBH-MKB'nun yaşlı hastalarda yaşla olan ilişkisini araştırıldı. Çalışma öncesinde etik kurul onayı ve hastalardan onam alındı.

Hastaların klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Hastaların hepsi haftada üç kez dört saat hemodiyalize alınıyorlardı. Kan akım hızı 250-300 mL/dk, diyalizat akım hızı 500 mL/dk idi. Laboratuvar parametreleri için çalışılacak kan örnekleri haftanın ilk HD seansından önce ve en az 8 saatlik açlık sonrasında alındı. Üre, kreatinin, albumin, PTH, kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) çalışıldı. HD seansının sonunda diyaliz yeterliliğini ($Kt/V_{üre}$) hesaplayabilmek için tekrar kan örneği alındı ve aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$Kt/V_{üre} = -\ln(R-0,008xt) + (4-3,5xR) \times UF/W$$

[R=diyaliz sonrası kan üre nitrogen (BUN)/diyaliz öncesi BUN, t = diyaliz seansının süresi (saat), UF = diyaliz süresince yapılan toplam ultrafiltrasyon (L), W = diyaliz sonrası hasta ağırlığı (kg)]

Düzeltilmiş Ca (D. Ca) değeri ise $D. Ca = (4 - \text{serum albümin}) \times 0.8 + \text{serum Ca}$ formülü ile hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 17.0 programı kullanıldı. Araştırmanın tüm verileri için öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulanmıştır. Sonuçlar normal dağılım gösteren veriler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için ortanca (min-max) olarak ifade edildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Denek sayısı < 30 olduğu için bağımsız gruplar arasında fark olup olmadığını değerlendirmek amacıyla Mann-Withney U testi kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon ile değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Sonuçları incelenen 47 olgunun yaş ortalaması 72.9 ± 4.5 yıl (65-81 yaş) idi. Bu olguların 24'ü kadın (%51.1), 23'i erkek (%48.9) idi. Tüm hastaların KBH nedenleri; diabetes mellitus (DM) %40.4, Hipertansiyon %36.2, nefrolitiazis %6.4, polikistik böbrek hastalığı %6.4, nedeni tespit edilemeyenler %10.6 idi. Grup I ve II'nin demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildi. Gruplar arasında KBH nedenleri arasında fark yoktu ($P > 0.05$). Orta yaşlı hasta grubunun HD süresi, erken yaşlı hasta grubundan daha kısa idi ($P < 0.05$). Hastaların aldığı tedaviler Tablo 2'de özetlendi. Vitamin D ve fosfor bağlayıcı kullanım oranı orta yaşlı grupta daha az idi ($P < 0.05$). Aynı zamanda orta yaşlı grupta serum üre, kreatinin, P, albumin ve PTH düzeyleri daha düşüktü ($P < 0.05$). Hedef D.CaxP değerlerine ulaşan hasta sayısı erken yaşlı grupta 13 (%50), orta yaşlılık grupta 16 (%76.2) saptandı ($P < 0.05$). PTH <150 pg/mL değeri erken yaşlı grupta 9 (%34.6), orta yaşlı grupta 11 (%52.4) saptandı ($P < 0.05$). Ek olarak, Hb, D.Ca, ALP ve $Kt/V_{üre}$ değerleri bakımından iki grup arasında fark yoktu ($P > 0.05$). Pearson korelasyon analizi tüm hastalara ($n=47$) uygulandığında yaş ile PTH düzeyleri ($r = -0.307$, $P = 0.017$), serum P ($r = -0.291$, $P = 0.024$) ve albumin ($r = -0.435$, $P = 0.009$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı, grup içi değerlendirme ise Tablo 3'de gösterildi.

Tablo 1. Hemodiyaliz hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Grup I (65-74 yaş) (n=26)	Grup II (75-84 yaş) (n=21)	P değeri
Yaş (yıl)	68.8 ± 2.8	78.4 ± 2.1	0.03
Cinsiyet (K/E)	14/14	10/9	0.28*
DM (%)	42.3	38.5	0.31*
HD süresi (ay) (min-max)	22-123	6-84	0.02
Kt/V _{üre}	1.32 ± 0.04	1.30 ± 0.05	0.25*
Üre	122.3 ± 35.9	101.6 ± 24.4	0.04
Kreatinin	7.1 ± 1.8	5.2 ± 1.7	0.03
Hemoglobin (g/dL)	11.2 ± 0.4	10.9 ± 0.6	0.16*
D. Ca (mg/dL)	8.9 ± 0.6	8.4 ± 0.6	0.43*
P (mg/dL)	4.6 ± 1.2	3.6 ± 1	0.04
D.CaxP (mg ² /dl ²)	45.7 ± 11.2	43.4 ± 10.4	0.43*
D. CaxP < 55 mg ² /dl ² (%)	50	76.2	0.03
ALP (U/L)	106.3 ± 26.9	92.2 ± 21.4	0.38*
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.6	3.1 ± 0.4	0.04
PTH (pg/mL) (min-max)	87-826	62-679	0.03
PTH < 150 pg/mL (%)	34.6	52.4	0.02

K:Kadın, E: Erkek, DM: Diyabetes mellitus, D. Ca: Düzeltilmiş kalsiyum, P: Fosfor ALP: Alkalen fosfataz PTH: Parathormon, *: Anlamli değil

Tablo 2. Hastalarının aldığı tıbbi tedaviler

Tedavi	Grup I (n=26)	Grup II (n=21)	P değeri
Kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcı, n (%)	14 (53.8)	6 (28.6)	0.03
Sevelamer, n (%)	9 (34.6)	7 (33.3)	0.52*
Kalsitriol, n (%)	12 (46.2)	6 (28.6)	0.03
Parikalsitol, n (%)	3 (11.5)	2 (9.5)	0.56*

*: Anlamli değil

Tablo 3. Hasta gruplarında yaş ile değişkenlerin korelasyonu

	Grup I		Grup II	
	r	P	r	P
PTH	-0.390	0.021	-0.316	0.015
P	-0.255	0.033	-0.468	0.023
Albumin	-0.512	0.011	-0.472	0.017

Tartışma

KBH-MKB artmış kırık riski, damar kalsifikasyonu ve bunlara bağlı olarak morbidite ve mortalitenin eşlik ettiği önemli bir problemdir. HD hastalarında, Ca, P ve iPTH bozukluklarının vasküler kalsifikasyon, hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyovasküler risk faktörlerini olumsuz etkilediği, morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (8-10). NKF-KDOQI (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzunda KBH-

MKB uygun kontrolü için hedef değerler belirlenmiştir. Serum D. Ca düzeyi 8.4-9.5 mg/dL, P düzeyi 3.5-5.5 mg/dL, D. CaXP düzeyi < 55 mg²/dl² ve PTH düzeyi 150-300 pg/ml olarak önerilmiştir (11). Ancak klinik uygulamada bu değerleri elde edebilmek için sıkı diyet, yeterli diyaliz ve çoklu ilaç kullanımı gerekmekte ve bazen bunlara rağmen hedef değerlere ulaşılamamaktadır. Serum PTH, Ca ve P düzeylerinin hem yüksekliği hem de düşüklüğü artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12-14).

Düzeltilmiş metabolik asidozun serum Ca ve P düzeylerinden bağımsız olarak HD hastalarında PTH salgılanmasını azalttığı gözlenmiştir (15, 16). Ayrıca sadece üremi değil aynı zamanda yaşlanma, seks hormonlarının azalması ve oksidatif stres de KBH-MKB'na ve özellikle düşük döngülü tipe neden olmaktadır. Oksidatif stres kemik kaybının ana mekanizması olmakla beraber, yaşlanmaya bağlı seks hormonlarında azalma osteoblastların apoptozunu artırırken, osteoblastlar ve osteoklastların sayılarını azaltmakta ve sonuçta kemik formasyonu bozulmaktadır (17, 18).

Son yıllarda yapılan farklı çalışmalarda (19, 20) diyaliz hastalarında dinamik kemik hastalığının arttığı gösterilmiştir. Tayland'lı 56 hemodiyaliz hastasında yapılan kemik biyopsisinde düşük döngülü kemik hastalığı oranı %41 saptanmış, 2008 yılında 119 hemodiyaliz hastasında %59 saptanmıştır. Bu artış da ileri yaş, DM varlığı, Ca içeren fosfor bağlayıcılar ve gereksiz vitamin D kullanımı gibi birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda yaşa göre PTH düzeyleri değerlendirilmiş ve yaş arttıkça hem DM olan hem de DM olmayan gruplarda PTH düzeylerinde azalma saptanmıştır (21). Başka bir çalışmada ise yüksek kan şekeri düzeylerinin PTH sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir (22). Biz, çalışmamızda yaş ile PTH düzeyi arasında negatif ilişki saptadık, ancak DM'li hastalarla DM'li olmayanlar karşılaştırıldığında PTH düzeylerinde fark saptamadık. Ek olarak, orta yaşlılık grubunda erken yaşlılık grubuna göre, PTH düzeyleri daha düşüktü. Ayrıca, bu grupta albumin ve P düzeyleri daha düşük saptandı ve bu veriler orta yaşlı hastalarda malnutrisyon ve kronik inflamasyon

olabileceğini düşündürdü. Ancak hem hasta sayısının azlığı hem de daha özgün belirteçlerin çalışmada değerlendirilmemesi nedeniyle malnutrisyon ve kronik inflamasyon varlığını değerlendiremedik. Orta yaşlı hasta grubunda daha az ilaç kullanılmasına rağmen, hedef D.CaxP ve PTH düzeylerini sağlayan hasta sayısı erken yaşlı gruba göre daha yüksek orandaydı. Bu duruma yaşa bağlı beslenme bozukluğu ve diyetle düşük fosfor alımının katkısı olabileceğini düşündük. Kemik oluşumu sırasında osteoblastik aktiviteyi gösteren ALP'nin esas üretim yeri karaciğer ve kemiktir. Kemik-ALP, ALP'nin %20-30'unu oluşturur ve daha duyarlıdır (4, 23). HD hastalarında yapılan çalışmalar yüksek serum ALP düzeylerinin yüksek döngülü kemik hastalığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışma gruplarımızda erken yaşlı grupta daha yüksek ALP değerleri olmasına rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptamadık. Ayrıca ALP düzeyleri arasında DM olan ve olmayanlar gruplandırıldığında da fark saptamadık. Hasta sayısının az olması, kontrol grubunun olmaması, kemik biyopsisi yapılmaması çalışmanın kısıtlamalarıydı.

Sonuç olarak, KBH-MKB morbidite ve mortaliteyi etkileyen ciddi bir komplikasyondur. Yaşlı hemodiyaliz hastalarını incelediğimiz bu kesitsel çalışmada yaş ile PTH düzeyleri arasında DM'den bağımsız negatif bir birliktelik saptadık. Orta yaşlı hasta grubunda daha az ilaç kullanımı ile hem daha düşük fosfor seviyeleri hem de daha yüksek oranda hedef D. CaxP değerleri olduğunu gözlemledik. Bu hastalarda dinamik kemik hastalığı riski arttığı için kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcı ilaçlar ve aktif D vitamini kullanımı konusunda dikkatli olmak ve tedaviyi bireyselleştirmek gerekmektedir.

Kaynaklar

- Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 558-565.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: 1-130.
- Sprague SM. The role of the bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy. *Semin Dial* 2000; 13: 152-155.
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-1953.
- Tazza L, Di Napoli A, Bossola M, et al. Ageing of patients on chronic dialysis: Effects on mortality – a 12 – year study *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 940-947.
- Jassal SV, Douglas JF, Stout RW. Prevalence of central autonomic neuropathy in elderly dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1702-1708.
- Roberts RG, Kenny RA, Brierley EJ. Are elderly haemodialysis patients at risk of falls and postural hypotension? *Int Urol Nephrol* 2003; 35: 415-421.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calciumxphosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.
- Drechsler C, Krane V, Grootendorst DC, et al. The association between parathyroid hormone and mortality in dialysis patients is modified by wasting. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 3151-3157.
- Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, et al. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014; 85: 142-150.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42: 1-201.
- Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1948-1955.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-780.
- Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of

- death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease. A systematic review and meta analysis. *JAMA* 2011; 305: 1119-1127.
15. Movilli E, Zani R, Carli O, et al. Direct effect of the correction of acidosis on plasma parathyroid hormone concentrations, calcium and phosphate in hemodialysis patients: A prospective study. *Nephron* 2001; 87: 257-262.
 16. Kansal S, Fried L. Bone disease in elderly individuals with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 41-51.
 17. Almeida M, Han L, Martin-Millan M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J Biol Chem* 2007; 282: 27285-27297.
 18. Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 42-50.
 19. Changsirikulchai S, Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, et al. Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 1223-1232.
 20. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 405-412.
 21. Li W, Zhang S. Risk factors of parathyroid dysfunction in elderly patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24: 1007-1012.
 22. Martinez I, Saracho R, Moina I, Montenegro J, Llach F. Is there a lesser hyperparathyroidism in diabetic patients with chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 9-11.
 23. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 506-512.