



DOI: 10.5281/zenodo.6850909

UDC: 616.71-007.234:616.61-036.12

OSTEOPOROZA ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI

OSTEOPOROSIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Costina Groza, student-doctorand

Departamentul Medicină Internă, disciplina de Reumatologie și Nefrologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Objective. Scopul lucrării prezente constă în evidențierea manifestărilor clinice ale afectării aparatului locomotor în cadrul bolii cronice de rinichi.

Material și metode. A fost efectuată o căutare în baza de date electronice PubMed, Scopus și HINARI, unde au fost luate în considerare articolele relevante, publicate în ultimii 20 de ani. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: "osteoporosis", "mineral bone disorder and chronic kidney disease", "pathogenesis of mineral bone disorder in chronic kidney disease", "diagnosis of osteoporosis and chronic kidney disease".

Rezultate. Osteoporoza asociată bolii cronice de rinichi este o boală complexă care conferă morbiditate și mortalitate ridicată pacienților cu boală renală. Pacienții cu boala cronică de rinichi au un risc crescut de fracturi osteoporotice. Fragilitatea osoasă nu este influențată doar de volumul și masa osoasă redusă, ci și de calitatea slabă a țesuturilor. Osteodensitometria prin absorbție duală de raze X este o metodă clinică foarte utilă în evaluarea rezistenței osoase, poate minimaliza riscul de fractură la pacienții cu boala cronică de rinichi. Calitatea osului și riscul de fractură la pacienții cu boală cronică de rinichi pot fi evaluate mai bine prin utilizarea noilor tehnologii, cum ar fi investigații imagistice de înaltă rezoluție.

Concluzii. Stabilirea diagnosticului corect și la timp a problemelor osoase ajută la prevenirea viitoarelor pierderi osoase și fracturi. Înțelegerea detaliată a patogenizei complexe a tulburărilor minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi este cheia în dezvoltarea unei abordări eficiente de management.

Cuvinte cheie: tulburările minerale osoase, osteoporoza, boala cronică de rinichi

Summary

Objectives. The aim of this paper is to highlight the clinical manifestations of musculoskeletal disorders in chronic kidney disease.

Material and methods. A structured search was performed in the PubMed, Scopus and HINARI databases, where the relevant articles have been taken into account, published in the last 20 years. The search terms used (in English) were: "osteoporosis", "mineral bone disorder and chronic kidney disease", "pathogenesis of mineral bone disorder in chronic kidney disease", "diagnosis of osteoporosis and chronic kidney disease".

Results. Osteoporosis associated with chronic kidney disease is a complex disease that causes high morbidity and mortality in patients with kidney disease. Patients with chronic kidney disease have an increased risk of osteoporotic fractures. Bone fragility is not only affected by reduced bone volume and mass, but also by poor tissue quality. Dual absorption X-ray osteodensitometry is a very useful clinical method in assessing bone strength and can minimize the risk of fracture in patients with chronic kidney disease. Bone quality and fracture risk in patients with chronic kidney disease can be better assessed by using new technologies, such as high-resolution imaging investigations.

Conclusions. Establishing the correct and timely diagnosis of bone problems helps prevent future bone loss and fractures. A detailed understanding of the complex pathogenesis of bone mineral disorders in chronic kidney disease is the key to developing an effective management approach.

Keywords: mineral bone disorders, osteoporosis, chronic kidney disease

Introducere

Boala cronică de rinichi este o problemă de sănătate la nivel mondial și este asociată cu dezvoltarea tulburărilor minerale osoase, fracturilor de fragilitate și a osteoporozei. Tulburările minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi prezintă o tulburare sistemică a metabolismului mineral și osos, care se manifestă prin una sau o combinație dintre următoarele: anomalii ale metabolismului calciului, fosforului, hormonului paratiroidian sau vitaminei D; anomalii în *turnover*-ul osos, mineralizare, volum, creștere linară sau rezistență; calcificarea vasculară sau a altor țesuturi moi [1]. Tulburările scheletice asociate tulburărilor minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi sunt asociate cu pierdere osoasă și fracturi. Comparativ cu populația generală, ratele de incidență a fracturilor sunt de peste patru ori mai mari și

sunt asociate cu o morbiditate și mortalitate mai mare. Odată cu avansarea bolii cronice de rinichi, se inițiază o avalanșă de tulburări metabolice, remodelare osoasă anormală, ducând la osteoporoză și scăderea ulterioară a rezistenței osoase. Boala cronică de rinichi este un factor de risc al osteoporozei. Osteoporoza este o afecțiune a scheletului caracterizată prin rezistența osoasă compromisă care predispune la un risc crescut de fractură [2]. Osteoporoza este definită de către *National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel on Osteoporosis* ca o tulburare a scheletului caracterizată prin rezistența osoasă compromisă care predispune la un risc crescut de fractură [3]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) definește osteoporoza ca un scor $T \leq -2,5$. Rezistența osoasă se caracterizează prin cantitatea și calitatea osului. Cantitatea de os poate fi evaluată prin

tomografia computerizată periferică cantitativă de înaltă rezoluție și micro-rezonanță magnetică nucleară (micro-RMN) are, în prezent, sunt folosite doar pentru cercetare. Determinarea densității minerale osoase cu ajutorul osteodensitometriei prin absorbție duală de raze X (DEXA) este preferabilă în diagnosticul osteoporozei. Calitatea osului se referă la proprietățile materialului osos și include *turnover*-ul osos, mineralizarea, proprietățile colagenului și microarhitectura trabeculară și corticală. Prevalența osteoporozei variază în funcție de stadiile bolii cronice de rinichi. Fracturile la pacienții cu boala cronică de rinichi în stadiul incipient (stadiile 1-3) sunt mai asemănătoare cu osteoporoza tradițională decât cu tulburările minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi [4]. Cu toate acestea, majoritatea pacienților în stadiul 4 sau 5 prezintă un anumit grad de scădere a densității minerale osoase și un anumit nivel de afectare a tulburărilor minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi [4].

Materiale și metode

A fost efectuată o căutare a lucrărilor științifice publicate începând cu anul 2001 în baza electronică de date MEDLINE, folosind motorul de căutare PubMed, Scopus și HINARI (*Health Internet Work Acces to Research Initiative*) – program Research4Life, fiind selectate articole în text integral, oferite de aceste platforme. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: "osteoporosis", "mineral bone disorder and chronic kidney disease", "pathogenesis of mineral bone disorder in chronic kidney disease", "diagnosis of osteoporosis and chronic kidney disease". Au fost selectate articole originale, meta-analize și reviuiri sistematice. Nu au fost stabilite limite de limbă, însă au fost prioritizate articolele în limba engleză. Adicional, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte articole relevante la această temă.

Rezultate și Discuții

După procesarea informației din bazele de date PubMed, Scopus și HINARI, conform criteriilor de căutare au fost selectate 180 articole privind osteoporoza în cadrul bolii cronice de rinichi. Bibliografia finală conține 36 surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialul publicat la tema acestui articol de sinteză. Conținutul publicațiilor care nu reflectau tema cercetată, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionarea liberă și prin baza de date HINARI, au fost excluse din listă.

Factorii implicați în osteoporoza asociată bolii cronice de rinichi

Klotho

După scindarea Klotho, la suprafața celulei de ADAM-10 și -17 în tubul renal distal, circulă ca hormon activ. Îmbinarea alternativă a transcriptului genei klotho produce o proteină solubilă cu un singur domeniu klotho cu funcție necunoscută [5]. Klotho clivat reglează excreția de calciu și fosfor în rinichi și participă la secreția de parathormon și factorul de creștere a fibroblastelor-23 [6, 7]. Klotho este redus în boala cronică de rinichi și este printre primele

tulburări minerale osoase [8]. Scăderea de Klotho provoacă rezistență la factorul de creștere a fibroblastelor (FGF23), ducând la creșterea factorului de creștere a fibroblastelor-23 [9]. Scăderea de Klotho reduce numărul osteoblastelor și osteoclastelor, și, totodată, crește activitatea osteoblastelor, afectând astfel *turnover*-ul osos [10, 11]. Creșterea factorului de creștere a fibroblastelor-23 în boala cronică de rinichi are un efect negativ asupra sănătății osoase prin dereglarea diferențierii osteoblastelor și a mineralizării osoase [12]. Reducerea de Klotho și creșterea factorului de creștere a fibroblastelor-23 duce la creșterea de hormon paratiroidian (PTH), reducerea de vitamina D și anomalii ale homeostaziei calciului și fosforului.

Factorul de creștere a fibroblastelor-23

Factorul de creștere a fibroblastelor-23 (FGF-23) este secretat de osteocite și osteoblaste și are legătură directă os-rinichi și os-paratiroide implicate în tulburările minerale osoase în cadrul bolii cronice de rinichi. Odată cu progresia bolii cronice de rinichi, crește și factorul de creștere a fibroblastelor-23. Este considerat un biomarker precoce în tulburările minerale osoase asociate bolii cronice de rinichi. Factorul de creștere a fibroblastelor-23 crește în funcție de homeostazia fosforului [13]. Odată cu scăderea ratei de filtrare glomerulară, producția compensatorie FGF-23 scade nivelul proteinei de transport fosfat dependent de sodiu (Npt) 2a și Npt2c în rinichi, ducând la creșterea excreției urinare de fosfat [14].

Calea de semnalizare WNT/ β -catenina

Calea de semnalizare WNT/ β -catenina (Wnt/ β -catenina) reglează osteogeneza și scade resorbția osoasă [15]. Activarea căii Wnt/ β -cateninei stabilizează β -catenina, care este un factor de transcripție ce are un rol important în producerea mai multor factori osteoblastici, cum sunt Runx2 și osterix care, crește activitatea osteoblastică și accelerează formarea osoasă [16]. Pentru activarea acestei căi, este necesar ca liganzii Wnt, Wnt1, Wnt3a și Wnt10b, să se lege cu 2 proteine transmembranare, proteina frizzled (Fz) și proteina 5/6 (Lrp5/6) legată de receptorul LDL, iar aceștia, la rândul lor, inițiază transcrierea genelor implicate în diferențierea osteoblastică [17]. La această legare se implică și o proteină dezordonată (Dvl) care, la rândul său, fosforilează Lrp5/6, ce duce la protecția β -cateninei de degradarea de către proteozom prin inactivarea fosforilării sale. β -catenina este apoi liberă să se mute în nucleu și devine un factor provocator pentru genele osteoblastice și diferențierea osoasă [18].

Inhibitori ai căii Wnt/ β -cateninei

Activator receptor al ligandului factorului nuclear k-B

Creșterea nivelului de parathormon, este asociată cu funcția osteoblastică anormală și stimularea osteocitelor cu activator receptor al producției de ligand (NFk β) - (RANK-L), ducând la un deficit de mineralizare în boala cronică de rinichi [19]. Descărcarea mecanică a osului stimulează producția de RANK-L de către osteoblaste și scade activarea căii Wnt/ β -cateninei, ceea ce va duce la creșterea resorbției osoase. Ulterior, osteocitele reglează producția osteoblastică de RANK-L care reglează osteoclastele [20].

Sclerostină

Este o proteină osteocitară care reglează masa osoasă [21].

Sclerostinul inhibă semnalizarea WNT/ β -cateninei prin legarea la proteina 5/6 legată de receptorul lipoproteinelor de densitate joasă (LRP5/6), care activează calea de semnalizare a β -cateninei [22], inhibând diferențierea osteoblastelor și provocând turnover osos scăzut.

Proteina-1 înrudită cu Dickkop

Proteina-1 înrudită cu Dickkop (Dkk1) este singurul inhibitor al căii Wnt/ β -cateninei în rinichi. Nivelurile de Dkk1 sunt crescute chiar din stadiile incipiente ale bolii cornice de rinichi, ce duce la repararea epiteliului tubular, apoi scade, stimulând fibroza renală [23].

Tulburări ale echilibrului de calciu

Hipocalcemia este frecvent întâlnită la pacienții cu boala cronică de rinichi și contribuie la creșterea secreției de parathormon și la remodelarea osoasă anormală. Nivelul de calciu seric scade datorită hiperfosfatemiei, scăderii concentrației de 1,25(OH)2D, scăderii absorbției intestinale de Ca [24]. Scăderea nivelului de calciu seric este percepută de un receptor specific de membrană care sesizează calciul (CaSR) pe glandele paratiroidice și este un stimul puternic pentru eliberarea de parathormon [25].

Tulburarea metabolismului fosforului

Retenția de fosfat începe în stadiile incipiente ale bolii cornice de rinichi și joacă un rol important în dezvoltarea hiperparatiroidismului secundar (SPTH) prin inducerea hipocalcemiei, scăderea sintezei de 1,25(OH)2D și creșterea expresiei genei parathormonului [26, 27]. Datorită reducerii resorbției tubulare proximale renale a fosfatului din cauza nivelurilor crescute de PTH și FGF-23, nivelurile serice de fosfat nu sunt de obicei crescute în stadiile incipiente ale bolii cornice de rinichi [28].

Tulburarea metabolismului hormonului paratiroidian

Scăderea nivelului de calcitriol induce hipocalcemie și apoi stimulează producția persistentă de parathormon, ceea ce duce la hiperparatiroidism secundar (SHPT). Hiperparatiroidism secundar și acumularea de toxină uremică accelerează *turnover*-ul osos prin activarea osteoclastogenezei și creșterea eliberării de calciu și fosfat din os. Prevalența hiperparatiroidismului secundar crește odată ce progresează boala cronică de rinichi [29]. Cauzele creșterii parathormonului sunt: retenția de fosfat, scăderea nivelului de calciu ionizat liber, scăderea nivelului de calcitriol, creșterea nivelului de FGF-23.

Tulburarea metabolismului vitaminei D

Un nivel seric de 25(OH)D (calcidiol) < 30 nmol/L indică deficiență de vitamina D [30, 31], care este des întâlnită la pacienții cu boala cronică de rinichi. Odată cu avansarea bolii cornice de rinichi, reducerile nivelurilor de calcitriol au loc mai devreme decât creșterile nivelurilor de parathormon [32]. Cauza principală pentru care nivelul de calcitriol scade este creșterea concentrației de FGF-23 [33].

Investigații instrumentale pentru aprecierea osteopo-

rozei asociată bolii cornice de rinichi

Osteodensitometriei prin absorbție duală de raze X (DEXA) rămâne cea mai importantă metodă pentru măsurarea densității minerale osoase. Deși este utilizată pe scară largă și este un test specific pentru apreciere cantitativă de os, DEXA nu detectează tipul de osteodistrofie renală la pacienții cu boala cronică de rinichi și nu poate evalua calitatea osului. Există limitări ale scanărilor DEXA care includ: artefacte osoase cauzate de osteoartrită, discuri degenerate, fracturi de compresie vertebrală și calcifiere aortică, care sunt frecvent întâlnite la pacienții cu boala cronică de rinichi, ce poate crește în mod fals valoarea densității minerale osoase.

Tomografia computerizată cantitativă

Avantajele tomografiei computerizate cantitative, în special la pacienții cu boala cronică de rinichi, este că nu este confundat cu prezența calciului extraosos, care poate fi o problemă cu scanările DEXA. De asemenea, identifică mai bine pierderea osoasă în timp comparativ cu DEXA, la pacienții cu hemodializă [34]. Dezavantajele acestei metode sunt expunerea ridicată la radiații și costul, și nu evaluează tipul de osteodistrofie renală.

Tomografie computerizată cantitativă periferică de înaltă rezoluție

Tomografia computerizată cantitativă periferică de înaltă rezoluție este un alt instrument care folosește o lățime și un câmp vizual mai îngust în comparație cu tomografia computerizată cantitativă. Este o metodă bună pentru evaluarea microarhitecturii osoase (porozitatea corticală și conectivitatea trabeculară) la locurile extremităților distale, cum ar fi radiusul distal și tibia. Acesta oferă informații mai detaliate despre microstructura osoasă decât tomografia computerizată cantitativă, care nu detectează grosimea trabeculară sau porozitatea corticală [35].

Imagistica prin rezonanță magnetică de înaltă rezoluție sau imagistica prin rezonanță micromagnetică

Imagistica prin rezonanță magnetică de înaltă rezoluție (HR-MRI) sau micro-RMN este o metodă neinvazivă și neionizantă pentru cuantificarea microarhitecturii osoase. În timp ce tomografia computerizată cantitativă periferică de înaltă rezoluție este limitată la locuri precum glezna și încheietura mâinii, HR-RMN poate măsura alte locuri, cum ar fi femurul proximal [36].

Concluzii

Anomaliile metabolismului osos la pacienții cu boala cronică de rinichi sunt complexe. Cunoașterea patogeniei leziunilor osoase în cazul bolii cronice de rinichi poate ajuta la alegerea terapiei eficiente. Evoluțiile terapeutice îndreptate spre îmbunătățirea calității oaselor la pacienții cu boală cronică de rinichi va duce la îmbunătățirea calității vieții și la scăderea mortalității la pacienții cu boală cronică de rinichi.

Bibliografie

1. 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(11):1945-1953. doi:10.1038/sj.ki.5000414
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.*

- 2001;285(6):785-795. doi:10.1001/jama.285.6.785
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J*. 2001;94(6):569-573.
 4. Khairallah P, Nickolas TL. Updates in CKD-Associated Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(6):712-723. doi:10.1007/s11914-018-0491-3
 5. Chen CD, Podvin S, Gillespie E, Leeman SE, Abraham CR. Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(50):19796-19801. doi:10.1073/pnas.0709805104
 6. Sakan H, Nakatani K, Asai O, et al. Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS One*. 2014;9(1):e86301. doi:10.1371/journal.pone.0086301
 7. Smith RC, O'Bryan LM, Farrow EG, et al. Circulating α Klotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4710-4715. doi:10.1172/JCI64986
 8. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int*. 2010;78(12):1240-1251. doi:10.1038/ki.2010.328
 9. Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M, et al. In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23) -mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J*. 2009;23(2):433-441. doi:10.1096/fj.08-114397
 10. Kaludjerovic J, Komaba H, Lanske B. Effects of klotho deletion from bone during chronic kidney disease. *Bone*. 2017;100:50-55. doi:10.1016/j.bone.2017.02.006
 11. Komaba H, Kaludjerovic J, Hu DZ, et al. Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation. *Kidney Int*. 2017;92(3):599-611. doi:10.1016/j.kint.2017.02.014
 12. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, et al. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res*. 2008;23(6):939-948. doi:10.1359/jbmr.080220
 13. Humalda JK, Lambers Heerspink HL, Kwakernaak AJ, et al. Fibroblast growth factor 23 and the antiproteinuric response to dietary sodium restriction during renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(2):259-266. doi:10.1053/j.ajkd.2014.07.022
 14. Hori M, Kinoshita Y, Taguchi M, Fukumoto S. Phosphate enhances Fgf23 expression through reactive oxygen species in UMR-106 cells. *J Bone Miner Metab*. 2016;34(2):132-139. doi:10.1007/s00774-015-0651-9
 15. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(2):121-132. doi:10.1007/s00223-013-9749-z
 16. Bisson SK, Ung RV, Mac-Way F. Role of the Wnt/ β -Catenin Pathway in Renal Osteodystrophy. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:5893514. Published 2018 Apr 2. doi:10.1155/2018/5893514
 17. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1202-1209. doi:10.1172/JCI28551
 18. Bernkopf D, Hadjihannas MV, Behrens J. Negative-feedback regulation of the Wnt pathway by conductin/axin2 involves insensitivity to upstream signaling. *J Cell Sci*. 2015;128(1):33-39. doi:10.1242/jcs.159145
 19. Meir T, Durlacher K, Pan Z, et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int*. 2014;86(6):1106-1115. doi:10.1038/ki.2014.215
 20. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PloS One*. 2011;6(10):e25900. doi:10.1371/journal.pone.0025900
 21. Asamiya Y, Tsuchiya K, Nitta K. Role of sclerostin in the pathogenesis of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Ren Replace Ther*. 2016;2:1-8. doi:10.1186/s41100-016-0024-4
 22. Li X, Zhang Y, Kang H, et al. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem*. 2005;280(20):19883-19887. doi:10.1074/jbc.M413274200
 23. Ren S, Johnson BG, Kida Y, et al. LRP-6 is a coreceptor for multiple fibrogenic signaling pathways in pericytes and myofibroblasts that are inhibited by DKK-1. [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Nov 14;]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(4):1440-1445. doi:10.1073/pnas.1211179110
 24. Iwasaki Y, Kazama JJ, Fukagawa M. Molecular Abnormalities Underlying Bone Fragility in Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3485785. doi:10.1155/2017/3485785
 25. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(2):F253-F264. doi:10.1152/ajprenal.00302.2004
 26. Martin KJ, González EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):875-885. doi:10.1681/ASN.2006070771
 27. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med*. 1995;333(3):166-174. doi:10.1056/NEJM199507203330307
 28. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2205-2215. doi:10.1681/ASN.2005010052
 29. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *disease* [published correction appears in *Kidney Int*. 2012 Aug;82(4):498]. *Kidney Int*. 2011;79(12):1370-1378. doi:10.1038/ki.2011.47
 30. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-58. doi:10.1210/jc.2010-2704
 31. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):P23-P54. doi:10.1530/EJE-18-0736
 32. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney [published correction appears in *Kidney Int*. 2009 Jun;75(11):1237]. *Kidney Int*. 2007;71(1):31-38. doi:10.1038/

sj.ki.5002009

33. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2205-2215. doi:10.1681/ASN.2005010052
34. Nickolas TL, Stein E, Cohen A, et al. Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(8):1371-1380. doi:10.1681/ASN.2009121208
35. Malluche HH, Porter DS, Pienkowski D. Evaluating bone quality in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(11):671-680. doi:10.1038/nrneph.2013.198
36. Sharma AK, Toussaint ND, Elder GJ, et al. Magnetic resonance imaging based assessment of bone microstructure as a non-invasive alternative to histomorphometry in patients with chronic kidney disease. *Bone.* 2018;114:14-21. doi:10.1016/j.bone.2018.05.029

Recepționat – 15.05.2022, acceptat pentru publicare – 13.07.2022

Autor corespondent: Costina Groza, e-mail: groza.costina@mail.ru

Declarația de conflict de interese: Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Groza C. Osteoporoza în boala cronică de rinichi [Osteoporosis in chronic kidney disease]. *Arta Medica.* 2022;83(2):58-62.