



Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica

Luis Arboleya

Sección de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de abril de 2011

Aceptado el 2 de mayo de 2011

On-line el 3 de agosto de 2011

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica

Osteodistrofia renal

Osteoporosis

R E S U M E N

La enfermedad renal crónica (ERC) es frecuente en pacientes con osteoporosis, por lo que el reumatólogo debe estar familiarizado con las pautas básicas de diagnóstico y tratamiento del trastorno mineral y óseo asociado a este proceso. En pacientes con osteoporosis y ERC grados I y II, el diagnóstico y tratamiento no varían en relación con el que se realiza en pacientes con FR normal. En la ERC en estadio III, el enfoque dependerá de los resultados de las pruebas solicitadas. En la ERC avanzada el abordaje deberá ser coordinado con el nefrólogo. En estos casos es posible la utilización de antirresortivos, aunque en casos muy seleccionados y muy bien estudiados. En la presente revisión se analizan los avances más recientes que se han producido en este campo, con un enfoque dirigido a la práctica clínica habitual.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Mineral and bone disorders associated with chronic kidney disease

A B S T R A C T

Chronic renal failure (CRF) is frequent in patients with osteoporosis and the rheumatologist should be familiarized with basic diagnostic and treatment guidelines for bone mineral disease associated to this process. In patients with osteoporosis and stage I and II CRF, diagnosis and treatment does not vary from that in patients with normal RF. In stage III CRF, the focus will depend on the result of testing. In advanced stage CRF the approach should be coordinated with a nephrologist. In these cases it is possible to use antiresorptive agents although in well-selected and studied patients. The present review analyzes recent advances in this field with a focus on daily clinical practice.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Chronic renal failure

Renal osteodystrophy

Osteoporosis

Introducción

Cerca del 10% de la población mundial padece una enfermedad renal crónica (ERC), cifra que alcanza el 50% en la población geriátrica^{1,2}. La ERC provoca un incremento importante de la mortalidad (los pacientes en estadio 5 tienen un exceso de mortalidad del 50%, respecto a controles) que va asociado a las comorbilidades que aparecen a lo largo del proceso³. Uno de los problemas más relevantes es la alteración del metabolismo óseo y mineral que provoca, ya desde los primeros estadios, un deterioro de la resistencia esquelética. La incidencia de fractura de cadera aumenta de manera inversa a la cifra de filtrado glomerular (FG) estimado, habiéndose observado un riesgo relativo frente a controles sanos de 2,12 cuando es inferior a 60 ml/min⁴ y de 2,32 por debajo de 45 ml/min⁵. Estos valores se duplican en pacientes con FG por debajo de 15, mientras que en la población de pacientes en diálisis, un 50% ha sufrido, al menos, una fractura por fragilidad ósea⁶.

Otro motivo por el que la ERC interesa al reumatólogo es muy evidente. La osteoporosis, una de las enfermedades más comunes en nuestras consultas, se produce sobre todo en la población de edad avanzada, un sector en el que la insuficiencia renal es extraordinariamente frecuente. Además, los fármacos que se utilizan en la osteoporosis deben ser manejados con precaución e incluso pueden estar contraindicados en los estadios avanzados de la ERC (tabla 1). Lamentablemente, a pesar de la indiscutible repercusión clínica descrita, disponemos de pocos datos acerca de cómo diagnosticar y tratar las enfermedades óseas en pacientes con enfermedad renal. El objetivo de esta revisión es presentar los aspectos más actuales sobre este interesante proceso.

Concepto

El término «osteodistrofia renal» (OR), que tradicionalmente ha sido utilizado, es insuficiente para describir el conjunto de las alteraciones minerales y óseas que se producen en pacientes con ERC. Además, en los últimos años, se han producido notables cambios en el conocimiento y el manejo de estos pacientes, que han convertido

Correo electrónico: arboleya@ser.es

Tabla 1
Estadios evolutivos de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	eGFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Daño renal con FG normal o aumentado	> 90
2	Daño renal con FG ligeramente reducido	60-89
3	Disminución moderada de FG	30-59
4	Disminución severa de FG	15-29
5	Fallo renal	< 15
5D	Diálisis	Variable

eGFR: filtrado glomerular estimado.

el antiguo paradigma conceptual y terapéutico en una reliquia del pasado. Con la intención de agrupar conceptos y reducir la variabilidad en el diagnóstico y el tratamiento, se ha constituido un grupo internacional, denominado con el acrónimo KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), que ha realizado un esfuerzo unificador notable⁷. El primer cambio es el de la denominación genérica con el término complejo trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica (TMO-ERC), definido como el conjunto de alteraciones sistémicas del metabolismo óseo y mineral que son consecuencia de la ERC y que se manifiestan por uno o más de los siguientes: anomalías en los niveles de calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y/o vitamina D (VD); alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o resistencia del esqueleto, y calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos. Con el nombre de OR nos referiremos, exclusivamente, a las alteraciones en la morfología ósea asociadas a la ERC, resultando, en definitiva, una medida del componente esquelético del trastorno sistémico anterior, que puede ser caracterizada por biopsia.

Alteraciones bioquímicas

Los hallazgos bioquímicos desempeñan un papel central en el diagnóstico y tratamiento del TMO-ERC⁸ (tabla 2). El cambio más precoz que podemos detectar en la práctica clínica es la elevación de la PTH, que puede ir asociada o no a niveles bajos de calcidiol. Estas alteraciones suelen ocurrir a partir del estadio 3, mientras que los niveles de Ca y P sérico son habitualmente normales hasta estadios más avanzados. Aunque las recomendaciones oficiales aconsejan la monitorización de estos parámetros en el estadio 3 y posteriores, los reumatólogos deben recordar que el déficit de VD es muy frecuente en la población senil y que constituye un factor adicional de deterioro de la resistencia ósea y de incremento de caídas que es preciso prevenir. Por ello, en pacientes en estadios 1 y 2, debemos medir los niveles de calcidiol y PTH, pues un descenso del primero y la elevación de la última indicarían un estatus deficitario de VD que es preciso corregir, independientemente de que el paciente vaya a evolucionar a una ERC más grave o su función renal permanezca estable en su vida restante.

La frecuencia con la que debemos monitorizar los niveles de los elementos citados es variable y dependerá del estadio, las comorbilidades, la progresión de la enfermedad y de potenciales

Tabla 2
Hallazgos de laboratorio en el trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica

Enfermedad	PTHi sérica (pg/ml)	FAOS sérica
<i>Hiperparatiroidismo</i>		
Leve	200-400	Normal
Moderado	350-800	Normal/elevada
Grave	700	Elevada
<i>Osteopatía por Al</i>		
Osteopatía adinámica	10-500 (media: 100)	Normal
Osteomalacia	100-150	Normal/baja
	Normal o algo elevada	Algo elevada

Modificado de Miller¹².

alteraciones minerales adicionales, así como del tipo de tratamiento instaurado. En la guía del KDIGO⁷ se recomienda utilizar los valores individuales de Ca y P más que el producto fosfo-cálcico, que refleja fundamentalmente el nivel de P, cuyo significado diagnóstico es muy limitado. Asimismo, y dada la variabilidad de los métodos empleados e incluso en la extracción de las muestras, las valoraciones diagnósticas y la introducción de tratamientos deberán realizarse en función de medidas seriadas y no de una determinación individual.

Osteodistrofia renal

El diagnóstico preciso del tipo de alteración ósea es difícil si no disponemos de una biopsia ósea sin decalcificar. Esta técnica es invasiva, precisándose la utilización de un trócar de 8 mm de diámetro que obtenga una muestra del hueso iliaco que incluya ambas corticales y el hueso esponjoso correspondiente. A continuación, el cilindro debe ser incluido en metacrilato, lo que va a permitir la obtención de cortes ultrafinos mediante un microtomo motorizado con cuchillas de tungsteno, listos para su tinción y examen histológico. Es muy útil la realización de histomorfometría para conocer los parámetros principales, como el número de trabéculas y células, el grosor del osteoide, etc. También es útil el examen mediante fluorescencia de los dobles marcajes de tetraciclinas (el paciente debe tomar un comprimido de este antibiótico 2 semanas antes y 1 día antes de la biopsia), que nos indica la velocidad de mineralización. Lamentablemente, la técnica es engorrosa y muchos laboratorios no disponen de microtomo motorizado ni de personal especializado, por lo que la biopsia ósea se utiliza cada vez menos, debiendo aprovecharse al máximo los hallazgos clínicos y de laboratorio para disponer de una aproximación al diagnóstico que nos permite realizar el tratamiento adecuado. El análisis más profundo de la tecnología de la biopsia ósea sin decalcificar y su análisis histomorfométrico excede el alcance de esta revisión, por lo que remitimos al lector a las excelentes revisiones y textos publicados⁹⁻¹³. A modo de resumen, podemos decir que existen 3 tipos histopatológicos de OR:

1. Alto remodelado: se caracteriza por un número abundante de osteoclastos (OC) y osteoblastos (OB) y la presencia de fibrosis medular. Su origen es el hiperparatiroidismo secundario.
2. Bajo remodelado: el número de OC y OB es bajo, y no hay fibrosis medular. Según los parámetros de mineralización que observemos (cantidad de osteoide y dobles marcajes), se puede subclassificar en: mineralización deficiente (osteomalacia) y mineralización normal (adinámica).
Hay una forma en la que se produce enfermedad adinámica por depósito de aluminio. Sin embargo, en el momento actual, con la mejora técnica en las membranas de diálisis y la limitación del uso de quelantes de fosfato que contienen aluminio, la incidencia de esta entidad en nuestro medio es casi anecdótica.
3. Enfermedad mixta: se observan hallazgos propios del alto remodelado (células abundantes y fibrosis) con mineralización deficiente (osteoide muy aumentado).

Diagnóstico clínico

Aunque los marcadores bioquímicos del remodelado siguen presentándose como opciones de interés para el estudio clínico de los pacientes con osteoporosis en general, aún no se aplican en la práctica rutinaria. En la ERC tampoco disponemos de marcadores fiables que presenten una buena correlación con la patología ósea de base y con su actividad. Se han propuesto diferentes productos del colágeno, tanto de síntesis, como el propéptido C-terminal del procolágeno tipo I, como de su degradación, como los telopéptidos

Tabla 3
Síntesis de las dianas terapéuticas en el tratamiento del hiperparatiroidismo en la ERC

- Hiperfosfatemia
 - Dieta estricta
 - Quelantes
 - Incremento del Ca (máximo de 1,5 g/d)
- Deficiencia de 1,25 di-hidroxi-vitamina D y acción anti-PTH de esta
 - Calcitriol oral e IV
 - Paricalcitol IV y oral
- Deficiencia de 25 hidroxi-vitamina D
 - Calcidiol
- Receptores sensores del calcio
 - Calciméticos: cinacalcet

carboxi o aminoterminales, pero no han probado que sean superiores a las determinaciones tradicionales (PTH, Ca, P y fosfatasa alcalina [FA]), que deben ser monitorizados periódicamente ya que nos van a informar con razonable certeza sobre el tipo de alteración metabólica que está ocurriendo en ese momento. No obstante, debemos tener en cuenta que su capacidad de predicción del tipo histológico de OR solamente es elevada en valores máximos, pero desciende en los valores próximos a la normalidad.

La densitometría ósea tiene un valor limitado en pacientes con ERC, ya que no es útil para diferenciar los diferentes subtipos y su valor predictivo de fracturas es inferior al observado en la osteoporosis de los pacientes con función renal normal.

En aquellos casos en los que el diagnóstico clínico no permita acercarse al tipo histológico, puede estar indicada la realización de una biopsia y de un estudio histomorfométrico. Las recomendaciones del grupo KDIGO⁷, considerando la dificultad de la técnica y la falta de unidades especializadas con experiencia, se limitan a los siguientes supuestos: pacientes en estadio 3 a 5 o diálisis que presenten fracturas óseas inexplicadas, dolor óseo persistente, hipocalcemia o hipofosfatemia inexplicadas y en los cada vez más raros casos de osteopatía por aluminio. En aquellos casos en los que se considere indicado el tratamiento con antirresortivos, debemos tener claro que no existe osteopatía adinámica y realizar biopsia si tenemos dudas.

Subtipos de trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica

Hiperparatiroidismo

Más de la mitad de los pacientes con ERC en estadio 3 o superior presenta un hiperparatiroidismo (HP) secundario que provoca OR y se asocia independientemente con aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular, así como de la mortalidad global y derivada de la anterior. Aunque la PTH comienza a elevarse desde los estadios iniciales, los niveles de Ca y P séricos suelen mantenerse normales hasta valores de FG por debajo de 40. Sin embargo, la concentración sérica de 1,25 dihidroxicolecalciferol desciende pronto, debido al aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23, que es un fuerte inhibidor de la 1 alfa hidroxilasa¹⁴.

Las consecuencias del HP no tratado son la osteodistrofia de alto remodelado, una elevada mortalidad cardiovascular y la progresión a HP refractario por hiperplasia glandular (HP terciario).

Es difícil establecer unos niveles séricos adecuados de PTH en la ERC, ya que tanto los niveles muy elevados como inadecuadamente bajos son muy dañinos para el hueso. Un intervalo adecuado se situaría entre los 150 y los 300 pg/ml. Es aconsejable monitorizar los niveles de PTH, además de Ca, P y 25-OH-D3 a partir de estadio 3, y si las cifras están persistentemente elevadas, indicar tratamiento. En diálisis, los valores permitidos son mucho más variables, con cifras que oscilan entre 2 y 9 veces el límite superior

de la normalidad. En la [tabla 3](#) se incluye una síntesis de las dianas terapéuticas habituales en el HP secundario a la ERC.

Enfermedad ósea adinámica

Es la forma que más ha aumentado en los últimos años¹⁰, debido probablemente a una combinación de factores, entre los que destacan el cambio en el perfil clínico de la población con ERC, de edad más avanzada, con mayor incidencia de diabetes y también por el uso de dializados con elevado contenido de Ca y de los análogos de la VD.

El tratamiento tiene como objetivo evitar la supresión excesiva de PTH, mediante el control sutil de los suplementos de VD (si PTH inferior a 120 pg/ml, es preciso suspenderlos para evitar sobresupresión del remodelado), ajustando al mínimo el Ca de la dieta y utilizando quelantes del fosfato que no contengan Ca (ni obviamente aluminio), como sevelámero y carbonato de lantano.

Calcificaciones de tejidos blandos

Aunque la calcificación vascular fue considerada durante largo tiempo como un proceso pasivo, relacionado con el aumento de Ca y P, recientes estudios han demostrado que se trata más bien de un proceso activo, en el que el paso inicial es la transformación de las células del músculo liso vascular en células osteocondrogénicas. A continuación, van a intervenir otros factores como la elevación del producto fosfo-cálcico circulante, la hiperlipemia y diabetes, y también se ha observado que el exceso de PTH puede desempeñar un papel directo en este proceso¹⁵.

En el entorno clínico, el diagnóstico de las calcificaciones cardiovasculares (CV) en la ERC debe basarse en pruebas asequibles como la radiografía lateral de abdomen o raquis lumbar (calcificaciones aórticas) y la ecocardiografía (calcificaciones valvulares). Aunque la presencia de estas calcificaciones es fuertemente predictiva de riesgo de eventos CV y muerte, las terapias anticálculo aún no han demostrado que mejoren el pronóstico a largo plazo. No se dispone, en el momento actual, de un tratamiento efectivo y el papel de calcimiméticos y estatinas en estos pacientes es discutible. No obstante, la búsqueda de las calcificaciones está justificada, sobre todo en algunas circunstancias, como en receptores potenciales de trasplante a corto plazo o en pacientes en los que la terapia pueda resultar directamente implicada en las calcificaciones (hemodiálisis). Además la presencia de calcificaciones sitúa a los pacientes en el nivel más alto de riesgo CV y, por consiguiente, cualquier factor adicional de riesgo arteriosclerótico, debe ser eliminado, además de realizar un estricto control de las cifras de Ca y P séricos.

Tratamiento de la osteoporosis en pacientes con enfermedad renal crónica

La osteoporosis es una enfermedad común en poblaciones de edad avanzada, en la que la ERC es también frecuente. Por tanto, es preciso conocer las peculiaridades del control y el tratamiento de estos pacientes con FG reducido. En términos generales, podemos decir que en los estadios 1 y 2, la evaluación clínica y el tratamiento de la osteoporosis es similar al que realizamos en los pacientes con función renal normal, si exceptuamos que el lugar de mayor interés para el estudio densitométrico y seguimiento es la cadera total¹⁶.

A partir del estadio 3, las dificultades aumentan ya desde la valoración clínica inicial, pues los pacientes pueden sufrir una osteoporosis involutiva o bien una de las formas clínicas de osteodistrofia o, incluso, ambos procesos. Además, el diagnóstico densitométrico va a resultar muy artefactado por la frecuente presencia de calcificaciones vasculares, los cambios degenerativos propios de la edad y el efecto de la PTH sobre el hueso cortical y trabecular, lo que provoca que el valor predictivo de la DMO

Tabla 4

Síntesis del manejo de fármacos en la enfermedad renal crónica avanzada (filtrado glomerular estimado < 30)

GH	Niños y adolescentes con retraso del crecimiento no relacionado con desnutrición y alteraciones bioquímicas
Calcitonina IN	No contraindicada, pero no hay estudios
Denosumab	No contraindicado pues no se elimina por riñón. Su acción es reversible, lo que implica una ventaja teórica si se produce un cambio en el tipo de enfermedad ósea y debemos suspender el tratamiento. No debería utilizarse en bajo remodelado
Bisfosfonatos	Contraindicados. Posible eficacia en pacientes con PTH normalizada y alto remodelado (confirmado con biopsia), pero no hay estudios, se acumulan y el tipo histológico puede cambiar. Si se utilizan, se deberá realizar el protocolo compasivo, a mitad de dosis y con duración máxima de 3 años. Si se utiliza zoledronato, la infusión durará más de 60 min ¹⁸
PTH	Contraindicada. Podría ser útil en adinámica o hipoparatiroidismo posquirúrgico, pero no hay estudios. La resistencia periférica y sus niveles elevados previos son factores que van en contra de su utilidad potencial
Raloxifeno	Contraindicado. El riesgo de trombosis en pacientes con ERC es desconocido
Estroncio	Contraindicado. No hay estudios

sea inferior al que obtenemos en personas con riñón sano. El tratamiento también es complejo y depende del nivel de FG (tabla 4). El estadio 3 es, quizás, el de abordaje más difícil, pues se trata de una fase muy heterogénea, siendo necesario individualizar el tratamiento. Por ejemplo, en pacientes con niveles de Ca, P, PTH y FA ósea (FAOS) normales, podemos prescribir el tratamiento como en estadios anteriores. Sin embargo, en pacientes con anomalías bioquímicas, se puede realizar lo siguiente: si PTH elevada (con FAOS y Ca normales) se deberán prescribir medidas para situar sus niveles en valores aceptables y si lo conseguimos, podremos prescribir bisfosfonatos o denosumab. Si observamos una FAOS elevada, podríamos estar ante un bajo remodelado, en cuyo caso los antirresortivos estarían absolutamente contraindicados. En esta situación, existe base teórica para el tratamiento con PTH, si los niveles son aceptables, pero no existen estudios adecuados y, por tanto, no podemos recomendar tal aproximación terapéutica. En todos los casos, debemos descartar una insuficiencia de VD midiendo los niveles de calcidiol y prescribiendo suplementos inactivos cuando se observe un déficit. Si tenemos dudas y el riesgo de fractura es elevado, estaría indicada la biopsia ósea.

En pacientes con ERC avanzada o en hemodiálisis, la mayoría de los fármacos están contraindicados y no existen estudios adecuados por lo que el tratamiento es difícil y de base empírica. El denosumab podría ser el fármaco de elección, ya que, al ser un anticuerpo, no se elimina por vía renal. En el estudio FREEDOM, la insuficiencia renal no era un criterio de exclusión, como en la mayoría de los ensayos clínicos previos realizados para el estudio de otros fármacos, en los que estos pacientes eran excluidos sistemáticamente. Recientemente, se ha presentado un análisis de subgrupos del citado estudio principal de denosumab, en el que se estudió a 73 mujeres con ERC en estadio 4 y se observó que mantenían los niveles de eficacia del resto de los participantes, sin toxicidad relevante, tanto renal como extrarenal¹⁷. No había ningún paciente en estadio 5 o en hemodiálisis, por lo que en estos casos seguimos sin disponer de evidencia alguna. En cualquier caso, la prescripción de este fármaco en pacientes con ERC avanzada deberá hacerse con la seguridad absoluta de que no estamos ante un bajo remodelado, bien por la clínica y el laboratorio, aunque sin la biopsia ósea la toma de decisiones se va a ver muy dificultada.

Enfermedad ósea en el trasplante renal

En este grupo de pacientes, el riesgo de fractura es muy elevado, ya que la presencia de una OR previa tiene un efecto aditivo al que presentan la inmovilización y el consumo de fármacos como los corticoides. Por ello, se deben extremar las medidas generales para reducir la incidencia de fracturas y tener en cuenta las siguientes recomendaciones elaboradas por KDIGO¹⁹: medir niveles de Ca, P, FA, 25-OH-D3 y PTH periódicamente y actuar según resultados. Si se detecta deficiencia de VD, debe tratarse (el calcidiol es preferible a los compuestos activos). La densitometría ósea puede ayudar en la toma de decisiones, aunque no tiene el mismo valor que en controles sanos. Durante el primer año postrasplante, con valores aceptables de Ca, P, FA y PTH, un FG superior a 30 ml/min/1,73 m² y DMO baja (no hay cifras concretas en las recomendaciones) se sugiere tratamiento con calcidiol y bisfosfonatos. Si, por el contrario, sospechamos osteodistrofia de bajo remodelado, es razonable considerar una biopsia ósea antes de prescribir BP. Lamentablemente, en el momento actual no disponemos de pruebas científicas suficientes para recomendar tratamiento a partir del primer año postrasplante y las decisiones se tomarán en función de los datos anteriores, teniendo en cuenta el elevado riesgo de fractura de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int.* 2004;66:1310-4.
2. Aucella F. Epidemiologic and clinical challenges of geriatric nephrology. *J Nephrol.* 2010;23:51-4.
3. Jamal S. Chronic kidney disease and osteoporosis. Webinar, ASBMR. March 17 2011.
4. 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;17:3223-9.
5. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med.* 2007;167:133-9.
6. Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:38-44.
7. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76 Suppl 113:S3-S130.
8. Bardin T, Richette P. Rheumatic manifestations of renal disease. *Cur Opin Rheumatol.* 2009;21:55-61.
9. Parfitt AM. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. En: Recker RR, editor. *Bone histomorphometry: techniques and interpretation.* Boca Raton: CRC Press; 1983. p. 143-244.
10. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. *J Bone Miner Res.* 1987;2:595-610.
11. Weinsten R. Clinical use of bone biopsy. En: Marcus R, Feldman D, Nelson D, Rosen CJ, editores. *Osteoporosis.* 3.^a ed. San Diego: Elsevier, Inc.; 2008. p. 448-65.
12. Miller PD. The role of bone biopsy in patients with chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:S140-50.
13. Culak CA, Dempster D. Bone histomorphometry: a concise review for endocrinologists and clinicians. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54:87-98.
14. Ranch D, Zhang MY, Portale AA, Perwad F. Fibroblast growth factor-23 regulates renal 1,25(OH)₂D and phosphate metabolism via the MAP kinase signaling pathway in Hyp mice. *J Bone Miner Res.* 2011. doi:10.1002/jbmr.401. [Epub ahead of print].
15. Kiattisunthorn K, Moe SM. Chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD). *IBMS Bone-Key.* 2010;12:447-57.
16. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res.* 2006;21:543-8.
17. Jamal S, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings S, McClung M, Goemaere S. The effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011. doi:10.1002/jbmr.403. [Epub ahead of print].
18. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone.* 2011;49:77-81.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Trans.* 2009;9 Suppl 3:S1-S157.