



Enfermedad ósea adinámica e hipoparatiroidismo relativo en la uremia

C. Mora y J. F. Navarro

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

INTRODUCCIÓN

La pérdida de función renal se acompaña de forma universal de alteraciones que afectan a diferentes órganos de la economía, entre ellos el sistema óseo. El término osteodistrofia renal (ODR) es utilizado para describir el complejo de enfermedades metabólicas óseas que aparecen en el seno de la insuficiencia renal crónica (IRC), constituyendo una de las complicaciones más importantes de esta patología, siendo responsable además de una considerable morbilidad.

La afectación ósea se inicia en etapas tempranas de la enfermedad renal. Así, cuando la tasa de filtrado glomerular ha descendido al 50%, al menos la mitad de los pacientes presentarán algún tipo de anomalía en la histología ósea^{1,2}. El patrón histológico presenta, a medida que progresa la enfermedad renal, una gran variabilidad individual como consecuencia de la incidencia de diversos factores que modulan la severidad y el pronóstico de la enfermedad³⁻⁵. La patología renal subyacente, la modalidad de tratamiento renal sustitutivo [hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP)] o los diferentes esquemas terapéuticos empleados (tipo de quelante del fósforo (P), uso de metabolitos de la vitamina D, etcétera), son algunos de los factores responsables de dicha variabilidad.

Para la adecuada valoración de la ODR, ésta debe ser considerada en el contexto del remodelado óseo, un proceso complejo que consiste, básicamente, en la reabsorción de hueso antiguo que es posteriormente reemplazado por hueso nuevo en localizaciones concretas del esqueleto.

REMODELADO ÓSEO NORMAL

El hueso es un tejido conectivo especializado constituido por dos componentes fundamentales: los

elementos celulares y la matriz extracelular, la cual está compuesta por fibras colágenas y proteínas no colágenas con capacidad de calcificación. El metabolismo o remodelado óseo normal se caracteriza por dos procesos opuestos aunque perfectamente acoplados: formación y reabsorción.

El remodelado óseo comienza con la acción de diferentes mediadores como la hormona paratiroidea (PTH), la interleucina-1 (IL-1), diversas prostaglandinas o el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) sobre diferentes elementos celulares, incluyendo las células estromales y los osteoblastos⁶. Más aún, recientes evidencias han mostrado que el objetivo primario de estas sustancias en la modulación de la actividad osteoclástica son los osteoclastos, células que actuarían como receptoras y procesadoras de las señales de reabsorción ósea⁷. Al ser estimulados, estos elementos celulares liberan diversos factores solubles (factor estimulador de colonias de macrófagos y de granulocitos-macrófagos, IL-6, IL-11, factor activador del colágeno tisular, etc.) con múltiples acciones: inducen la proliferación y diferenciación de los precursores de los osteoclastos y la activación de estas células una vez diferenciadas, estimulan la degradación de colágeno e inhiben su síntesis, etc.⁶⁻¹¹. La interacción entre el colágeno tipo I, las proteínas de la matriz y el mineral óseo expuesto determina la liberación local de factores quimiotácticos para osteoclastos, cuya acción a través de ATPasas, catepsinas y otras enzimas lisosómicas concluye con la degradación de la matriz y la disolución mineral¹². Cuando una cantidad determinada de hueso ha sido reabsorbida, el aumento de la concentración local de calcio (Ca), producto del proceso de reabsorción, y la activación de mediadores como el factor transformante del crecimiento beta (TGF- β), inhiben la función de los osteoclastos e inducen su apoptosis¹²⁻¹⁴. Algunos de estos mediadores (TGF- β , factores de crecimiento ligados a heparina) actúan a su vez como factores de crecimiento para los osteoblastos¹⁵, los cuales alcanzan las zonas de reabsorción comenzando así el proceso de producción de hueso nuevo. La formación de hueso incluye la proliferación y dife-

Correspondencia: Dr. Juan F. Navarro
Servicio de Nefrología
Hospital Nuestra Señora de Candelaria
38010 Santa Cruz de Tenerife
E-mail: jnavarro@hcan.rcanaria.es

renciación de los precursores de los osteoblastos, la síntesis de matriz osteoide y factores reguladores, la mineralización y la formación final de hueso maduro.

La mayoría de las enfermedades metabólicas óseas se caracterizan por una alteración en el exquisito balance existente entre estos procesos de reabsorción y formación de hueso.

CLASIFICACIÓN DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

En la literatura médica existen diversas clasificaciones de la ODR. Basándonos en la tasa de formación ósea, considerando ésta el resultado de las interacciones de los diversos factores expuestos previamente, la ODR se puede clasificar en dos grandes categorías. Por una parte, la enfermedad ósea de alto remodelado, con la osteitis fibrosa como su variante más representativa, que se asocia de forma primaria con el hiperparatiroidismo (hiperPTH) secundario clásico. Por otra parte, la enfermedad de bajo remodelado, que refleja una inadecuada capacidad de mineralización [osteomalacia (OM)] o de formación de hueso [enfermedad ósea adinámica (EOA)].

La primera descripción en la que se establece una relación entre el riñón y la enfermedad ósea fue realizada por Virchow en el año 1877¹⁶. Desde entonces, multitud de estudios han demostrado el desarrollo de hiperPTH secundario en el seno de la IRC y su estrecha asociación con la patología ósea. Durante los años 60 y 70, la enfermedad de alto remodelado fue la más comúnmente diagnosticada, con la osteitis fibrosa como patrón histológico característico. Sin embargo, en esta época también cobró especial protagonismo la OM inducida por aluminio (Al)¹⁷.

Una mayor comprensión de los mecanismos patogénicos del hiperPTH secundario, así como la introducción de formas activas de la vitamina D y de quelantes del P conteniendo Al derivó hacia un incremento en la frecuencia de la enfermedad ósea aluminica en detrimento del hiperPTH¹⁸. Fueron necesarios más de 10 años hasta que a finales de los 70 la «enfermedad ósea de Newcastle» fuera claramente identificada como una osteopatía relacionada con el Al¹⁹. De esta forma, la enfermedad de bajo remodelado inducida por Al emergió como causa común de ODR. En los años siguientes, la eliminación del Al de los líquidos de diálisis gracias a los progresos en los sistemas de tratamiento de agua, y más tarde la sustitución de los quelantes de P que contenían Al por sales de Ca, condujo a una progresiva y significativa reducción en la prevalencia de

la enfermedad ósea aluminica^{1,5}. Esto llevó a pensar que la enfermedad ósea de bajo remodelado tendería a desaparecer. Sin embargo, todavía hoy en día es posible diagnosticar casos de OM inducida por Al, especialmente en los países en vías de desarrollo y en pacientes con largo tiempo en programas de diálisis²⁰. Más aún, y paradójicamente, la frecuencia de enfermedad de bajo remodelado ha aumentado considerablemente como consecuencia de la aparición de una nueva variante de lesión no vinculada al Al: la EOA²¹. Aunque probablemente los primeros casos de esta entidad puedan estar incluidos en series de principios de la década de los 80, fueron Moriniere y cols., en 1989 quienes realizaron la primera descripción rigurosa de esta entidad²².

Después de esta breve reseña histórica, es importante hacer hincapié en que el espectro actual de la ODR ha cambiado sustancialmente. Así, si hace varias décadas la lesión ósea predominante en estos pacientes era debida al hiperPTH secundario, trabajos recientes, realizados tanto en pacientes no seleccionados como en aquéllos a los que se realizó biopsia ósea por razones médicas específicas, revelan que las formas de bajo remodelado son muy frecuentes, constituyendo en algunas series la mitad de las lesiones observadas^{4,5,23,24}. Este incremento en la incidencia de la enfermedad de bajo remodelado es consecuencia directa del aumento de la EOA, mientras que la OM relacionada con el Al es cada vez más infrecuente^{5,24}. El notable aumento del número de pacientes diabéticos y de mayor edad en los programas de diálisis, la amplia utilización de la DP y, posiblemente, la mayor y/o más agresiva utilización de la vitamina D y sus derivados en el tratamiento del hiperPTH secundario, han hecho de la EOA la patología ósea más frecuentemente encontrada en los estudios histológicos²¹.

El concepto de lesión ósea de alto y bajo remodelado engloba dos aspectos fundamentales: una diferencia en el número de unidades activas en remodelación y una diferencia en el nivel de actividad de cada unidad de remodelado. La tasa de formación ósea es dependiente de estos dos factores, y los distintos patrones histológicos que componen el espectro de la ODR son el resultado de la misma (tabla I).

Enfermedad ósea de alto remodelado

La enfermedad de alto remodelado incluye dos entidades patológicas: la osteitis fibrosa y la osteopatía mixta.

La *osteitis fibrosa* es la enfermedad «pura» resultante de la hipersecreción de PTH y, secundaria-

Tabla I. Clasificación de la osteodistrofia renal en subtipos histológicos

	Osteítis fibrosa	Lesión mixta	Osteomalacia	EOA
Tasa Formación ósea	N o ↑	N o ↑	↓	↑
Área osteoide	N	↑	↑	N
Fibrosis	↑	↑	N	N

Tasa de formación ósea normal: 108 $\mu^2/\text{mm}^2/\text{día}$.

Área osteoide normal: 15%.

Área de fibrosis normal: 0,5%.

mente, de la liberación local de citoquinas y factores de crecimiento. Se caracteriza por una fibrosis medular determinada por la activación de las células mesenquimales medulares, que se diferencian a células similares a fibroblastos con producción de tejido fibroso que ocupa los espacios peritrabeculares. Otro hecho fundamental es el aumento de la tasa de remodelado óseo, con el consiguiente incremento en la reabsorción de hueso por parte de los osteoclastos, cuyo número y actividad están aumentados. Además, este aumento de la reabsorción no sólo tiene lugar en la superficie trabecular, sino también dentro de las propias trabéculas, con la aparición de fenómenos de tunelización. Por otra parte, también se evidencia un aumento de la actividad osteoblástica, resultando en la formación de un exceso de hueso no lamelar, de forma que el depósito de fosfato cálcico amorfo a este nivel puede contribuir a la osteosclerosis²⁵. Los parámetros dinámicos de histomorfometría ósea muestran una condición de remodelado óseo acelerado, con un incremento en la superficie marcada con tetraciclina y en la tasa de formación de hueso.

En la *osteopatía mixta* coexisten aspectos del patrón histológico de la osteítis fibrosa con defectos de la mineralización del hueso lamelar, con un ratio variable entre alto y bajo remodelado según los pacientes. Generalmente, el número de osteoclastos se encuentra elevado, pudiendo encontrar focos activos con numerosos osteoblastos, osteoide y fibrosis peritrabecular, junto a focos de baja celularidad^{1,26}.

Enfermedad ósea de bajo remodelado

La enfermedad de bajo remodelado se caracteriza por una marcada reducción en el número de osteoblastos y osteoclastos, que se asocia con una disminución en la tasa de formación y mineralización ósea. Cuando el AI es el factor patogénico éste se deposita en la interfase hueso-osteoide.

En la *osteomalacia*, la disminución de la tasa de mineralización es más pronunciada que la de formación de hueso, resultando en un incremento del volumen, grosor y superficie del osteoide. Por su parte, la *enfermedad adinámica* se caracteriza por un defecto en la formación de matriz y en la mineralización ósea que, en contraste con la OM, no se asocia con un incremento del espesor del osteoide. Es importante reseñar que puede existir cierta confusión derivada del criterio empleado para caracterizar la EOA. Así, mientras Sherrard⁵ considera que esta entidad se caracteriza por un volumen normal de osteoide, Parfitt²⁷ postula que el mejor criterio es la ausencia de un incremento en el grosor del osteoide. De hecho, es posible que en algunos casos de EOA exista un aumento en la superficie de osteoide que determine un ligero incremento de su volumen, mientras que su espesor nunca estará aumentado. Por otra parte, aún cuando se emplee el volumen de osteoide como el elemento discriminante entre OM y EOA, tampoco es uniforme el valor utilizado para definir el volumen de osteoide como alto o bajo. El límite superior de volumen osteoide en la población normal es aproximadamente un 5% del volumen óseo. Así, en los primeros estudios donde se usaba este valor como punto discriminante, la mayoría de los casos eran diagnosticados como OM, mientras que en publicaciones más recientes, donde el valor discriminante se sitúa en el 15% del volumen óseo, la mayoría de los pacientes son diagnosticados como EOA^{4,5,23,26,28}. Aunque este hecho pudiera ser considerado un elemento relevante en el incremento de la prevalencia de EOA, por sí mismo no parece justificar el cambio observado en la frecuencia relativa de OM y EOA²⁸. Finalmente, en algunos casos de EOA es posible observar una leve fibrosis peritrabecular, que puede ser reflejo de la acción previa o actual de la PTH²⁹.

ENFERMEDAD ÓSEA ADINÁMICA E HIPOPARATIROIDISMO RELATIVO EN LA UREMIA

En los últimos años la EOA se ha convertido en uno de los focos de atención en el estudio de la ODR, probablemente en relación con el aumento de su prevalencia en muchas series, así como por el incompleto conocimiento de sus mecanismos patogénicos.

Prevalencia

Según estudios recientes, la prevalencia de la EOA en los pacientes en diálisis varía entre un 15 y un

60%^{4,21,22,30}. La explicación de esta amplia diferencia no siempre es reconocible, pero podrían estar involucradas condiciones tan heterogéneas como las diferencias demográficas y geográficas, que condicionarían variaciones en los factores nutricionales así como en la exposición solar, la diversidad terapéutica tanto en lo que se refiere a la modalidad de tratamiento sustitutivo y a las diferentes membranas de diálisis empleadas, como a la diferente utilización de quelantes del P y de los metabolitos de la vitamina D, la reentrada en los programas de diálisis de pacientes portadores de trasplante renal con su «propia» enfermedad ósea y, por último, el uso de distintos criterios diagnósticos, generalmente histomorfométricos, que hemos comentado anteriormente, entre otros. Aún con la consideración de estos factores, parece existir un consenso sobre la mayor prevalencia de EOA en pacientes de edad avanzada, en individuos diabéticos y en aquellos en que la modalidad de tratamiento es la DP.

En cuanto a la situación prediálisis, diversos trabajos han mostrado también una emergencia de este tipo de enfermedad ósea de bajo remodelado no relacionada con el Al³¹⁻³³, llegando a alcanzar en algunas series una prevalencia de hasta el 40%⁴. La presencia de EOA en este grupo de pacientes ha sido atribuida a la existencia de un hipoparatiroidismo (hipoPTH) relativo para el grado de función renal, posiblemente inducido por un excesivo tratamiento con vitamina D³¹.

La enfermedad ósea post-trasplante ha suscitado gran interés debido al incremento en el número de pacientes trasplantados, a su mayor tasa de supervivencia y, sobre todo, a las complicaciones óseas que presentan después del mismo. Por otra parte, el desarrollo de estrategias terapéuticas adecuadas se basa en el conocimiento preciso de las alteraciones óseas en este contexto. Hay que tener en cuenta que estos pacientes están sometidos a regímenes terapéuticos que incluyen fármacos con conocidos efectos sobre el hueso y el metabolismo mineral (glucocorticoides, inmunosupresores, diuréticos, etc.), y así mismo, es importante destacar que la evolución de las lesiones óseas después del trasplante renal está enormemente condicionada por el tipo de afectación presente en el momento del trasplante³⁴. Los resultados de algunos estudios muestran una gran heterogeneidad en cuanto a las lesiones óseas encontradas dentro de una misma serie, mientras que en otros trabajos predomina claramente una forma concreta de enfermedad ósea, que varía desde una lesión de bajo remodelado, con una frecuencia de hasta el 75%^{35,36}, hasta la típica variedad de alto remodelado asociada a hiperPTH secundario^{37,38}, pasando por situaciones con una formación ósea normal³⁹. Un reciente estudio por Monier-Faugere y cols., ha puesto de ma-

nifiesto que tanto el volumen como el remodelado óseos disminuyen con el tiempo de trasplante, siendo esta disminución el resultado de la terapia con glucocorticoides⁴⁰. En este trabajo, los autores encontraron un elevado índice de pacientes con OM en presencia de niveles circulantes normales de calcitriol. Además, este hallazgo no se relacionaba con las causas usuales de defectos de la mineralización ósea, como la hipofosfatemia o el depósito de Al. Sobre esta base, los autores postulan que la aparente resistencia de las células óseas a la vitamina D puede ser debida a una respuesta alterada de su receptor (VDR) o a un defecto post-receptor.

Patogenia

El desarrollo en los últimos años de nuevas y más sensibles técnicas de medición de la PTHi, como el radioinmunoensayo, ha significado un importante avance en el conocimiento de la enfermedad ósea renal. Más aún, la biología celular y molecular nos ha ofrecido en la última década la oportunidad de profundizar en la patogenia de la ODR. A pesar de ello, los mecanismos patogénicos exactos que subyacen a la EOA no han sido todavía completamente elucidados. Sin embargo, los diversos datos epidemiológicos y experimentales disponibles en el momento actual sugieren que se trata de un proceso multifactorial en el que una situación de hipoPTH relativo juega un papel esencial. Así, una característica universal de esta patología es la presencia de unos niveles séricos de PTH significativamente menores que los observados en otros tipos de ODR, los cuales resultan inadecuadamente bajos para el mantenimiento de un normal recambio óseo^{5,29,31,33}.

En nuestros recientes trabajos en pacientes en diálisis hemos analizado la frecuencia de hipoPTH, entendiéndose por tal aquella situación en la que los niveles de PTH son inferiores a 120 pg/ml. Concentraciones de PTH inferiores a este nivel presentan un alto valor predictivo para el diagnóstico de enfermedad ósea de bajo remodelado en esta población⁴. Hemos encontrado que la frecuencia de hipoPTH se sitúa alrededor del 59% en DP⁴¹ y en torno al 47% en HD⁴², similar al porcentaje encontrado en un estudio previo por Fernández y cols.⁴³. En este contexto es de destacar el estudio cooperativo japonés, que incluye 8.188 pacientes en HD y 1.207 en DP. En este trabajo el valor límite de PTH considerado adecuado fue de 160 pg/ml, de forma que un 64% de los pacientes, tanto en HD como en DP, presentaban una concentración de PTH inferior a este valor y fueron diagnosticados de hipoPTH⁴⁴.

Dentro de los diferentes factores que han sido relacionados con el desarrollo de este tipo de lesión

ósea, existen una serie de condiciones de riesgo cuyo papel parece especialmente relevante.

Modalidad de diálisis

La elevada incidencia de EOA en DP probablemente ha sido el resultado de una continua exposición a niveles suprafiológicos de Ca en el líquido de diálisis, que han sido considerados durante años, hasta la reciente introducción de soluciones bajas en Ca, como la concentración estándar de este ión. Esto, junto al uso cada vez más frecuente de suplementos orales de Ca, supone un riesgo evidente para el desarrollo de hipercalcemia debido a la transferencia neta positiva de Ca, siendo el resultado final la supresión de la síntesis y secreción de PTH. Este hecho es consistente con el hallazgo de una mayor incidencia de hipercalcemia en DP que en HD, donde la exposición a niveles elevados de Ca ocurre de forma intermitente. Por otra parte, la eliminación de cierta cantidad de PTH durante el proceso dialítico reduce aún más sus niveles séricos en los pacientes en DP. De forma similar, el alto aclaramiento de P y de 25OHD₃ con esta modalidad de tratamiento contribuirían a la mayor incidencia de EOA en esta población^{22,45}.

Diabetes mellitus

La asociación entre diabetes mellitus (DM) y EOA se fundamenta en la presencia de niveles inadecuadamente disminuidos de PTH, posiblemente en relación con una alteración en el funcionalismo paratiroideo en el contexto de la enfermedad vascular generalizada que presentan estos pacientes. Por otra parte, la insulina y la hiperglucemia modulan de forma negativa la liberación de PTH⁴⁶. Sin embargo, y con independencia de los niveles de esta hormona, se ha evidenciado una disminución de la superficie osteoblástica y de la tasa de formación ósea en modelos de experimentación animal⁴⁷. Más aún, la alteración metabólica propia de la diabetes ejerce efectos significativos sobre el metabolismo óseo. Así, estudios *in vitro* han demostrado que el suero procedente de pacientes con DM pobremente controlada es capaz de ejercer un efecto inhibitorio sobre el crecimiento de osteoblastos en cultivo⁴⁸.

Edad y raza

La capacidad de la glándula paratiroidea para responder a los estímulos hipertróficos o hiperplásicos,

así como el remodelado óseo, disminuyen con la edad²¹, considerándose que la edad avanzada es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EOA^{23,24}. En un estudio realizado en una población de 612 pacientes en HD, el análisis mediante regresión múltiple mostró que, después de ajustar para la concentración de Ca y P, así como para otras variables con conocida influencia sobre el funcionamiento paratiroideo, la edad presentaba una correlación negativa e independiente con los niveles séricos de PTH⁴⁹.

También la raza parece ser un determinante independiente del hiperPTH secundario en la IRC avanzada. La glándula paratiroidea de los pacientes de raza negra tiene mayor masa que la observada en los pacientes de raza blanca. Asimismo, los niveles circulantes de PTH son también superiores. Todo ello determina que los individuos de raza negra puedan tener un mayor riesgo para el desarrollo de osteítis fibrosa. De forma inversa, en un reciente trabajo donde se incluyeron 1.270 pacientes en diálisis (776 de raza negra y 494 de raza blanca), se observó que los sujetos de raza blanca tenían 3,8 veces más probabilidad de presentar un hipoPTH relativo que los pacientes de raza negra⁵⁰, con un mayor riesgo para el desarrollo de EOA.

Calcio, fósforo y calcitriol

Diversos estudios han encontrado que los pacientes con EOA presentan niveles elevados de Ca sérico^{5,22-24}. El medio extracelular mantiene su concentración de Ca dentro del rango normal a través de la acción concertada de las hormonas calciotróficas: PTH, calcitonina y el metabolito biológicamente activo de la vitamina D, el 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol. La PTH está íntimamente involucrada en la homeostasis del Ca, de tal manera que la disminución de los niveles séricos de este ión es el estímulo principal para la secreción de dicha hormona con el fin de reestablecer la calcemia. La PTH moviliza el Ca del hueso, favorece la reabsorción de Ca en el riñón y la absorción de Ca en el intestino. El efecto más tardío inducido por la PTH es el incremento de la producción de calcitriol en el túbulo contorneado proximal⁵¹. Por su parte, el calcitriol actúa en el intestino incrementando la absorción del Ca, y de forma conjunta con la PTH, ejerce acciones similares sobre el hueso y el riñón. De esta forma, la concentración de Ca extracelular aumenta y se establece un *feedback* negativo sobre la secreción de PTH.

La producción de PTH por la glándula paratiroidea incluye dos procesos principales: síntesis y secreción, siendo el Ca, el P y el calcitriol los ele-

mentos más importantes en la regulación de estos procesos. La calcemia es el principal factor que controla la secreción de PTH. Niveles elevados de Ca sérico disminuyen la secreción, mientras que la hipocalcemia la estimula. Los cambios en la concentración de Ca extracelular son detectados por el receptor de Ca de la glándula paratiroidea que, a través de una señal de transducción acoplada a una proteína G, permite la movilización del Ca intracelular que media los cambios en la secreción de la hormona⁵². En cuanto al proceso de síntesis, también las variaciones de la calcemia juegan un papel trascendente. Descensos de la concentración de Ca tan pequeños como 0,5 mmol/l inducen aumentos de hasta tres veces en los niveles del ARNm de PTH⁵³. Moallem y cols.⁵⁴, han demostrado que la región 3' no traducida del ARNm de PTH liga específicamente proteínas citosólicas que pueden estar involucradas en el incremento de la expresión génica postranscripcional de la PTH inducida por la hipocalcemia. Por su parte, la hipercalcemia determina la reducción de la síntesis, aunque de forma no tan marcada como el efecto estimulante producido por la hipocalcemia⁵⁵.

La retención de P es una consecuencia precoz de la pérdida de función renal, clásicamente involucrada de manera indirecta en la génesis del hiperPTH secundario a través de la reducción de los niveles de Ca y la supresión de la producción de calcitriol^{56,57}. Sin embargo, estudios en modelos animales demostraron que la hiperfosforemia, aún en ausencia de hipocalcemia, se asociaba con niveles elevados de PTH, lo cual sugería que el efecto de la retención de P sobre la glándula paratiroidea no estaba mediado de forma exclusiva por la variación en los niveles séricos de Ca⁵⁸. Recientes investigaciones han demostrado que el P tiene un efecto directo sobre la expresión del gen de la PTH y la proliferación celular, que es independiente del Ca y del calcitriol⁵⁹⁻⁶¹. Por el contrario, la hipofosforemia se ha relacionado con una situación de hipoPTH debido tanto a una reducción en la secreción de la hormona como a un marcado descenso en la expresión de ARNm de PTH a través de un efecto postranscripcional⁶².

El calcitriol actúa indirectamente sobre la glándula paratiroidea al producir un aumento en la concentración sérica de Ca. Pero sin duda, la acción más importante de la vitamina D a este nivel deriva de un efecto directo al disminuir la transcripción del gen de la PTH y, subsecuentemente, su síntesis y secreción^{63,64}. El calcitriol ha sido implicado en el desarrollo de EOA a través de dos mecanismos: su efecto supresor sobre la síntesis y secreción de PTH y la inducción de una resistencia del hueso a los

efectos de esta hormona, al parecer mediada por una infrarregulación del receptor de la PTH y del péptido relacionado con la PTH en las células osteoblásticas^{65,66}.

Las acciones de la vitamina D sobre sus órganos diana se realizan mediante la unión de esta molécula a su receptor específico (VDR). Naveh-Manly y cols.⁶⁷ demostraron la localización de este receptor en las células paratiroideas, cuya expresión estaba disminuida en sujetos con hiperPTH secundario, mientras aumentaba con la administración de vitamina D⁶⁷⁻⁶⁹. En los últimos años se ha evidenciado que las diferencias alélicas de este receptor condicionan el funcionalismo de las células paratiroideas. Así, el alelo B se ha relacionado con un aumento de la actividad transcripcional o de la estabilidad del ARNm, lo que permite una mejor expresión del VDR maximizando el efecto del calcitriol. Se ha constatado asimismo, tanto en pacientes en diálisis como en situación prediálisis, que el genotipo BB se asocia a menores concentraciones de PTH^{70,71}. Estos resultados sugieren la existencia de una base genética para el desarrollo de hipoPTH relativo y de EOA en relación con el polimorfismo del VDR.

Magnesio

Estudios iniciales *in vitro* y en modelos animales demostraron que la infusión de magnesio (Mg) con la producción de hipermagnesemia de forma aguda inducía una reducción de los niveles séricos de PTH^{72,73}. Similares resultados han sido encontrados en estudios clínicos en individuos con función renal normal⁷⁴⁻⁷⁶. Todo ello sugiere que el aumento de la concentración extracelular de Mg ejerce sobre la función paratiroidea unos efectos similares a los derivados de un incremento en los niveles de Ca⁷⁷, aunque en términos de concentración molar el Mg es de 2 a 3 veces menos potente que el Ca en regular la secreción de PTH^{72,75}. De esta forma, el efecto de la hipermagnesemia sobre la glándula paratiroidea sería completamente anulado por el estímulo derivado de una reducción en los niveles de Ca. Sin embargo, cuando las concentraciones de estos iones se encuentran dentro del rango fisiológico y el nivel de Ca permanece estable, los efectos de la variación en la concentración de Mg sobre el funcionalismo paratiroideo son relativamente equipotentes a los producidos por el Ca⁷⁸.

En pacientes urémicos se ha sugerido que el Mg podría tener algún efecto regulador sobre la función paratiroidea^{79,80}. Se ha comprobado que las modificaciones en el contenido de Mg del líquido de diálisis se relacionan con cambios en los niveles de

PTH. Así, una reducción del Mg en la solución de diálisis produce un marcado incremento de los niveles de PTH⁸¹⁻⁸³, mientras que un aumento en el contenido de este ión conlleva un descenso en la concentración sérica de esta hormona⁷⁹. Por otra parte, el empleo de sales de Mg se ha demostrado eficaz en el control del hiperPTH en estos pacientes, con un significativo descenso en los niveles de PTH tras el tratamiento con hidróxido o carbonato de Mg^{84,85}, o bien permitiendo una reducción de las dosis de carbonato cálcico sin apreciarse incrementos en la concentración de esta hormona⁸⁶.

Recientes investigaciones realizadas por nuestro grupo han demostrado la elevada frecuencia de hipermagnesemia en pacientes tanto en HD como en DP^{41,42,87-90}. En los trabajos preliminares observamos una relación inversa entre la concentración sérica de Mg y los niveles de PTH^{87,89}, aunque dado el limitado número de pacientes en estos estudios no se pudo descartar la posible colinearidad entre el Mg y otros factores. En trabajos posteriores con un mayor número de sujetos^{41,42}, al controlar el efecto de otras variables mediante análisis de correlación parcial, observamos una asociación positiva entre P y PTH, mientras que el Mg se relacionaba de forma inversa con los niveles de esta hormona. Finalmente, el estudio de regresión múltiple demostró que únicamente las concentraciones de P y Mg predecían de forma significativa los niveles de PTH en estos pacientes. Estos resultados demuestran la existencia de una asociación inversa y significativa entre las concentraciones de Mg y los niveles de PTH, tanto en pacientes en HD como en DP, la cual es independiente de otros factores que regulan el funcionamiento paratiroideo, como Ca, P y calcitriol. Asimismo, nuestros datos sugieren que la hipermagnesemia puede ejercer un efecto supresor sobre la síntesis y/o secreción de PTH y, de esta forma, pudiera ser un importante factor en la patogénesis de la EOA.

Malnutrición

La malnutrición es una complicación con una alta prevalencia en la población en diálisis, la cual ha sido asociada con una mayor morbi-mortalidad⁹¹.

Tanto en HD como en DP se ha descrito una correlación positiva entre la concentración sérica de diversos marcadores nutricionales (albúmina, creatinina, prealbúmina, colesterol) y los niveles de PTH^{92,93}. Más aún, según datos del estudio cooperativo japonés, que incluye a más de 15.000 pacientes, las bajas concentraciones de albúmina y nitrógeno uréico se relacionan con un incremento del

riesgo de desarrollar hipoPTH. Estos datos sugieren que el estado nutricional del paciente puede ser uno de los factores implicados en el desarrollo de hipoPTH, sugiriéndose por algunos autores que la EOA pudiera ser una enfermedad derivada de una situación de malnutrición⁹⁴.

Consecuencias clínicas

En los últimos años venimos asistiendo a un interesante debate acerca de la trascendencia clínica de la EOA. Inicialmente se sostenía la opinión de la benignidad de esta forma de osteodistrofia^{95,96}, aunque datos más recientes no apoyan esta consideración⁹⁷. La enfermedad ósea de bajo remodelado implica un fracaso de la respuesta homeostática ante situaciones de estrés biomecánico. Así, debería ser asumido que en los pacientes con EOA existe una alteración en los mecanismos responsables de la reparación de microfracturas y de la renovación de áreas óseas inestables^{98,99}.

En el estudio multicéntrico de Toronto, casi la mitad de los 259 pacientes incluidos fueron clasificados como portadores de una enfermedad ósea de bajo remodelado. Setenta y nueve de ellos no presentaban criterios de intoxicación aluminica y fueron objeto de un seguimiento posterior. La evaluación realizada al cabo de 5 años reveló una mayor incidencia de dolor y fracturas óseas, y un incremento de la tasa de mortalidad en este grupo respecto a los pacientes con otras formas de osteodistrofia¹⁰⁰. Atsumi y cols.¹⁰¹ analizaron la relación entre la tasa de fracturas óseas y los niveles de PTH. Estos autores observaron que el grupo de pacientes con las concentraciones más bajas de PTH tenía un riesgo 2,4 veces mayor de presentar una fractura vertebral. Resultados similares han sido encontrados por Kurihara y cols.¹⁰² en un estudio con un seguimiento de 12 años, donde se apreciaba una mayor tasa de fracturas no traumáticas en pacientes con EOA y/o hipoPTH.

Otra consecuencia clínica relacionada con la EOA es el mayor riesgo de hiperfosforemia e hipercalcemia. Kurz y cols.¹⁰³ demostraron la existencia de una homeostasis del Ca anormal en pacientes con EOA. La reducción en el número de unidades de remodelado en esta situación es equivalente al descenso en el pool de Ca intercambiable y a la capacidad del hueso para la captación de este ión. Todo ello determina una mayor incidencia de hipercalcemia²¹ y un mayor riesgo para el depósito extraóseo de Ca y el desarrollo de calcificaciones en vasos sanguíneos y tejidos blandos^{5,21,104,105}. En este contexto es de destacar el

compromiso del funcionalismo cardíaco por depósitos cálcicos, fundamentalmente a nivel de las estructuras valvulares. Ureña y cols.¹⁰⁶ analizaron la incidencia de estenosis aórtica en un grupo de 110 pacientes en HD, observando que el 62% de los casos con esta valvulopatía presentaban hiperfosforemia asociada a signos de hipoPTH o EOA. La importancia de esta situación es aún mayor si tenemos en cuenta que la presencia de calcificaciones en la válvula aórtica se asocia a una mayor frecuencia y severidad de calcificaciones coronarias¹⁰⁷. De forma similar, Tsuchihashi y cols.¹⁰⁸ han presentado 4 casos de calcinosis cardíaca que desarrollaron complicaciones tromboembólicas con un desenlace fatal, destacando que en 3 de estos pacientes existía una situación de hipoPTH relativo. Finalmente, estos mismos autores han publicado recientemente un estudio donde encuentran que el hipoPTH es un factor de riesgo independiente, junto a la hipercalcemia y la administración de análogos de la vitamina D, para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en esta población debido a alteraciones en el metabolismo cálcico¹⁰⁹.

Aunque no existen evidencias firmes en cuanto a su posible interrelación, de forma concomitante al aumento en la incidencia de EOA en los últimos años se ha observado un aparente incremento en la frecuencia de calcifilaxis⁹⁷, lesión que podría estar relacionada con la alteración en la homeostasis del Ca que se ha descrito en esta forma de lesión ósea¹⁰³.

También se ha destacado el potencial problema de la EOA en relación con el trasplante renal. En un estudio preliminar se observó que los pacientes con esta variedad de lesión ósea presentaban un incremento en la incidencia de fracturas durante los dos primeros años después del trasplante¹¹⁰. Trabajos posteriores han demostrado una alta prevalencia de EOA tras el trasplante renal, así como una importante pérdida de masa ósea con consiguiente incremento del riesgo de fracturas^{111,112}.

Diagnóstico

Hoy en día, la biopsia ósea y el estudio histomorfométrico permanecen como el estándar de oro para el diagnóstico exacto de las diferentes formas de ODR, incluyendo la EOA (tabla II)^{113,114}. Sin embargo, en los últimos años hemos venido asistiendo a la aparición de nuevos elementos que permiten una aproximación diagnóstica no invasiva cada vez más exacta a la enfermedad renal en la uremia. Entre ellos se encuentran los niveles séricos de PTH y los marcadores de metabolismo óseo.

Tabla II. Criterios diagnósticos histomorfométricos de la enfermedad ósea adinámica

	Valores normales ¹	Enfermedad adinámica
Volumen óseo	21 ± 5%	Normal
Área osteoide	1,8 ± 0,4%	Normal
Superficie osteoide	11 ± 3%	Normal, ↓ o ↑
Grosor osteoide	6,3 ± 1,5 μm	Normal
Superficie osteoblástica	3,6 ± 1,2%	↓
Superficie erosionada	3,5 ± 1,5%	Normal
Superficie osteoclástica	0,5 ± 0,2%	Normal o ↓
Número de osteoclastos	0,2 ± 0,1/mm ²	↓
Fibrosis medular	< 0,5%	Normal
Tasa de aposición mineral	0,62 ± 0,22 μm/día	↓
Superficie con doble marcaje	5,2 ± 1%	↓
Tasa de formación ósea	0,077 ± 0,026 μm ³ /μm ² /día	↓
Depósito de aluminio	0	0

¹Valores tomados de la referencia 115. ↓ disminuido. ↑ aumentado.

Niveles séricos de PTH

La mayoría de las determinaciones actuales de PTH se basan en la medición de la molécula intacta mediante radioinmunoensayo. Esta técnica ha sustituido a aquéllas que medían la región C terminal o la molécula media, permitiendo una mejor discriminación de los diferentes patrones histológicos de enfermedad ósea¹¹⁶. Hoy en día, el test de laboratorio de mayor utilidad para el diagnóstico de la ODR es la determinación de la concentración sérica de PTH^{98,99}, dada la buena correlación existente entre sus niveles y la tasa de formación ósea^{5,117-119}.

Es conocido que el estado urémico resulta en una resistencia esquelética a la acción de la PTH, es decir, mientras que en sujetos con función renal normal los valores séricos de PTH oscilan entre 10 y 65 pg/ml, el paciente con insuficiencia renal necesita mayores niveles de esta hormona para mantener un adecuado metabolismo óseo. En base a ello, diferentes estudios han analizado la relación entre la concentración sérica de PTH y la histología ósea.

En nuestra área geográfica, Torres y cols.⁴ han observado que en pacientes con IRC avanzada pre-dialísis se requieren niveles de PTH entre 300 y 375 pg/ml para mantener una adecuada tasa de formación ósea y de superficie osteoblástica. Por su parte, dada la parcial corrección de la resistencia esquelética a la acción de la PTH con el tratamiento dialítico, el rango óptimo de PTH en los pacientes en diálisis oscila entre 125 y 250 pg/ml. Niveles de esta hormona por debajo de 120 pg/ml presentan un valor predictivo positivo para el diagnóstico de lesión de bajo remodelado de un 83% y un 90% en

situación prediálisis y en pacientes en diálisis, respectivamente.

Algunos autores han sugerido que la valoración conjunta de los niveles séricos de PTH y las concentraciones de Ca podría mejorar el valor predictivo para el diagnóstico de las diferentes formas histológicas. Así, Salusky y cols.¹²⁰ proponen tomar un valor de PTH superior a 200 pg/ml y un nivel de calcemia menor de 10 mg/dl como predictor de osteítis fibrosa (85% sensibilidad, 100% especificidad, 100% valor predictivo positivo). Por el contrario, un nivel de PTH menor de 150 pg/ml y una calcemia superior a 10 mg/dl serían unos excelentes predictores de EOA (100% sensibilidad, 92% especificidad, valor predictivo positivo 85%).

Marcadores bioquímicos de metabolismo óseo

A pesar de la valiosa información aportada por la determinación de los niveles de PTH, quedan algunos puntos oscuros en cuanto a la exactitud en el diagnóstico de las distintas variedades de ODR. Así, en los niveles medios de PTH puede existir cualquier tipo de lesión ósea, además del hecho de que diferentes grados de insuficiencia renal se asocian con diferentes grados de resistencia esquelética a la PTH. Por ello, muchos autores han sugerido la necesidad de valorar otros parámetros con el objetivo de lograr la mayor exactitud posible en el diagnóstico de la EOA.

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo pueden clasificarse en dos grupos: marcadores de formación y marcadores de resorción ósea (tabla III).

De los diferentes marcadores de remodelado, la fosfatasa alcalina ósea (FAO) es la que parece aportar resultados más prometedores^{121,122}. Es una enzima asociada a la membrana celular de osteoblastos y preosteoblastos que juega un importante papel en los procesos de formación y mineralización óseas. Para su determinación se han desarrollado métodos basados en el empleo de anticuerpos monoclonales, lo que ha resultado en una información más espe-

cífica sobre la actividad de formación ósea que la aportada por otros marcadores¹²²⁻¹²⁵.

En pacientes en HD existe una buena correlación entre la concentración de FAO, los niveles séricos de PTH y los parámetros histomorfométricos^{121,122,126-128}. Unos valores de FAO superiores a 20 ng/ml se asocian de forma prácticamente constante con signos biológicos o histológicos de hiperPTH secundario o enfermedad ósea de alto remodelado¹²⁹. Cuando este límite para la concentración de FAO se asocia con un nivel de PTH superior a 200 pg/ml, el valor predictivo positivo para el diagnóstico de enfermedad de alto remodelado aumenta de un 84 a un 94%¹²². Por todo ello, y dada la alta especificidad de los resultados obtenidos, un valor de FAO superior a 20 ng/ml prácticamente excluye la existencia de un remodelado óseo normal o bajo^{122,129}. Por el contrario, resulta más difícil establecer un valor de FAO por debajo del cual podamos asegurar una alta probabilidad de presentar una enfermedad de bajo remodelado. Un reciente estudio en 41 pacientes mostró que una concentración de FAO menor de 12,9 ng/ml tenía una sensibilidad del 100%, una especificidad del 94% y un valor predictivo positivo del 72% para la existencia de una enfermedad de bajo remodelado¹²⁷. Otras investigaciones han propuesto que el diagnóstico de EOA debe ser sospechado cuando los niveles plasmáticos de PTH son menores de 150 pg/ml y la concentración de FAO es inferior a 7 ng/ml (determinada por métodos inmunológicos) o 27 U/l (cuando la medición se realiza mediante técnicas de separación)^{121,122}.

En general, estos marcadores de metabolismo óseo son de especial interés en pacientes tratados con pulsos de calcitriol. En este contexto, los pulsos de vitamina D reducen el remodelado óseo sin que ello se asocie necesariamente a una disminución en los niveles de PTH^{65,130}. Su mayor utilidad reside en la diferenciación de las formas de alto y bajo remodelado, pero no permiten reconocer los diferentes tipos y grados de la lesión ósea de bajo remodelado²⁸.

Indicaciones actuales de la biopsia ósea

Debido a la aparición y desarrollo de nuevos elementos y pruebas no invasivas, la aproximación al diagnóstico de las diferentes formas de ODR sin necesidad de recurrir a la realización de la biopsia ósea es cada vez más exacta. Aún con ello, existen situaciones donde la biopsia continúa siendo una opción importante, aunque las indicaciones exactas de esta técnica son motivo de controversia.

Dos son los criterios más importantes que han de tenerse en cuenta a la hora de valorar la realización

Tabla III. Marcadores bioquímicos de metabolismo óseo

Formación ósea	Resorción ósea
Fosfatasa alcalina total	Fosfatasa ácida tartrato resistente
Fosfatasa alcalina ósea	Telopéptido colágeno tipo I
Osteocalcina	Piridinolina
Propéptido C-terminal del procolágeno tipo I	Deoxipiridinolina

de una biopsia ósea: la existencia de manifestaciones clínicas y la posibilidad de intoxicación aluminica¹¹⁴. En el paciente sintomático (fracturas, miopatía, calcificaciones extraóseas, etc.) el diagnóstico diferencial se plantea entre la existencia de un hiperPTH severo o la presencia de una enfermedad ósea por Al. En este contexto, si los niveles de PTH no están marcadamente elevados y no existen otros datos sugestivos de osteítis fibrosa (elevación de fosfatasas alcalinas, lesiones radiológicas), una biopsia parece claramente indicada. Por el contrario, en el paciente asintomático la decisión es mucho más difícil. Sin embargo, si existe hipercalcemia o se evidencian calcificaciones metastásicas, y dado que es posible encontrar tanto una enfermedad de alto como de bajo remodelado, una biopsia puede ser necesaria para llegar al diagnóstico de certeza.

Otra situación ante la que puede plantearse la realización de una biopsia ósea es la valoración de la extensión del acúmulo de Al antes de iniciar la terapia quelante o antes de realizar una paratiroidectomía, dado que si existe una significativa sobrecarga de Al, la extirpación de las paratiroides puede resultar en un depósito masivo de éste a nivel óseo¹³¹.

Prevención y tratamiento

Idealmente, la prevención y tratamiento de la EOA deben ir dirigidos hacia la adecuada regulación de los factores responsables de la supresión del remodelado óseo y a la estimulación de los factores involucrados en los procesos de formación ósea. En este sentido, un objetivo central es evitar una excesiva supresión paratiroidea, es decir, debemos conseguir unos niveles de PTH adecuados para mantener un remodelado óseo normal^{98,99}. Es necesario ser juiciosos en el empleo de derivados de la vitamina D y sales cálcicas, a la vez que debemos optimizar la concentración de Ca en las soluciones de diálisis.

Se sugiere el empleo de vitamina D cuando los niveles séricos de PTH son superiores a 240-300 pg/ml^{98,99}, debiendo evitar absolutamente su uso en aquellos pacientes con una concentración de PTH inferior a 2 veces el límite alto del rango de la normalidad (aproximadamente 120 pg/ml)¹³². En aquellos casos donde se evidencian unos niveles de PTH excesivamente suprimidos, el tratamiento con vitamina D debe ser suspendido, lo que ha resultado en un estímulo para la secreción de la hormona¹³³. Asimismo, se ha propuesto el empleo de análogos con menor actividad calcémica, como el 22-oxacalcitriol. Diversos estudios sugieren que este análogo de la vitamina D es capaz de controlar adecuadamente

el hiperPTH secundario a la vez que presenta mejores efectos sobre el metabolismo óseo que el calcitriol, induciendo una menor liberación de IL-6 por parte de las células osteoblásticas y una menor respuesta calcémica y fosfatémica sin asociarse, aún en estudios a largo plazo, al desarrollo de EOA¹³⁴⁻¹³⁶.

De la misma forma, también es necesario ser cuidadosos con el empleo de sales cálcicas. En los últimos años, las sales de Ca han tenido un gran auge sustituyendo a los compuestos aluminicos como quelantes del P, demostrando su utilidad para el control del hiperPTH secundario, aún sin necesidad de tratamiento con vitamina D^{137,138}. El uso de estos compuestos, fundamentalmente cuando se emplean altas dosis, puede determinar el desarrollo de hipercalcemia y ser causa de una excesiva supresión de la actividad paratiroidea, a pesar incluso de reducir la concentración de Ca en la solución de diálisis¹³⁹. En este escenario, el desarrollo de nuevos quelantes del P que no contienen Al ni Ca ha creado grandes expectativas para el control de la hiperfosforemia. Recientes trabajos con el nuevo compuesto Renagel®, un hidrogel no absorbible y resistente a la degradación digestiva, han demostrado su utilidad al reducir los niveles de P con un paralelo descenso de las concentraciones de PTH^{140,141}.

Otra medida que ha demostrado eficaces resultados sobre el hipoPTH en pacientes urémicos es la reducción de la concentración del Ca en la solución de diálisis. Por una parte, esta maniobra es prácticamente obligada si se emplean quelantes del P que contengan Ca para evitar el desarrollo de hipercalcemia y una excesiva supresión paratiroidea^{21,142}. Por otro lado, la reducción del nivel de Ca en el líquido de diálisis se ha asociado a un favorable incremento de la PTH en pacientes con una concentración inadecuadamente suprimida de esta hormona, tanto en HD¹⁴³⁻¹⁴⁵ como en DP¹⁴⁶. Sin embargo, algunos autores han llamado la atención sobre la necesidad de un estrecho control de estos pacientes, dado que la reducción en el nivel de Ca del líquido de diálisis puede determinar un balance negativo de este elemento, con el empeoramiento subsiguiente del hiperPTH secundario^{147,148}, e incluso una significativa pérdida de masa ósea¹⁴⁵.

Perspectivas de futuro

En base a los resultados de recientes estudios que demuestran una asociación inversa entre los niveles séricos de Mg y PTH^{41,42,87,89}, sugiriendo que una elevada concentración de Mg puede ejercer un efecto supresor sobre la función paratiroidea, evitar la hipermagnesemia puede plantearse como un objeti-

vo terapéutico en el contexto del hipoPTH relativo en la uremia. En este sentido pudiera ser importante el control dietético y la individualización del contenido de Mg en las soluciones de diálisis.

Otra medida para estimular la secreción de PTH sería el empleo de un antagonista selectivo de los receptores de Ca de la célula paratiroidea. La administración de este compuesto en modelos animales ha resultado en un incremento de la concentración de PTH y del recambio óseo, sin inducir hiperplasia paratiroidea¹⁴⁹.

Finalmente, recientes estudios han analizado los efectos de la administración del análogo de la proteína relacionada con la PTH humana¹⁵⁰ y, fundamentalmente, de PTH recombinante humana, cuyo empleo ha resultado en un aumento de masa ósea en casos de pérdida ósea asociada al déficit estrogénico¹⁵¹ o al tratamiento corticoideo¹⁵², siendo también exitoso su uso en casos de hipoPTH primario¹⁵³. Aunque no existen estudios en pacientes con insuficiencia renal, estas sustancias pudieran convertirse en un futuro en nueva alternativa terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avioli L: The renal osteodystrophies. En: Brenner B, Rector FC (ed.). *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders, pp. 1542-1580, 1986.
2. Malluche H, Faugere M: Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38: 193-211, 1990.
3. Hruska KA, Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy. *New Engl J Med* 333: 166-174, 1995.
4. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, Hernández A, De Bonis E, Darias E, González-Posada JM, Losada M, Rufino M, Felsenfeld AJ, Rodríguez M: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-1442, 1995.
5. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood D, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S, Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. An evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993.
6. Puzas JE: Osteoblast cell biology-Lineage and functions. En: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* (3rd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. pp. 11-16, 1996.
7. Martin TJ, Ng KW: Mechanism by which cells of the osteoblast lineage control osteoclast formation and activity. *J Cell Biochem* 56: 357-365, 1994.
8. Girasole G, Passeri G, Jilka RL, Manolagas SC: IL-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J Clin Invest* 93: 1516-1524, 1994.
9. Hamilton JA, Lingelbach S, Partridge NC, Martin TJ: Regulation of plasminogen activator production by bone-resorbing hormones in normal and malignant osteoblasts. *Endocrinology* 116: 2186-2191, 1985.
10. Partridge NC, Dickson CA, Kopp K, Teitelbaum SL, Crouch EC, Kahn AJ: Parathyroid hormone inhibits collagen synthesis at both ribonucleic acid and protein levels in rat osteogenic sarcoma cells. *Mol Endocrinol* 3: 232-239, 1989.
11. Reid IR, Civitelli R, Avioli LV, Hruska KA: Parathyroid hormone depresses cytosolic pH and DNA synthesis in osteoblast-like cells. *Am J Physiol* 255: E9-E15, 1988.
12. Mundy GR: Bone-resorbing cells. En: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* (3rd ed). Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. pp. 16-24, 1996.
13. Miyauchi A, Hruska K, Greenfield EM, Duncan R, Álvarez J, Barattolo R, Colucci S, Zamboni-Zallone Z, Teitelbaum SL, Teti A: osteoclast cytosolic calcium, regulated by voltage-gated calcium channels and extracellular calcium, controls podosome assembly and bone resorption. *J Cell Biol* 11: 2543-1552, 1990.
14. Pfeilschifter J, Seyedin SM, Mundy GR: Transforming growth factor beta inhibits bone resorption in fetal rat long bone cultures. *J Clin Invest* 82: 680-685, 1988.
15. Yoneda T: Cytokines in bone: local translators in cell-to-cell communications. En: Peck WA (ed.). *Cellular and molecular biology of bone*. San Diego, California: Academic Press. pp. 375-412, 1993.
16. Virchow R: Kalk-Metastasen. *Arch Pathol Anat Physiol* 8: 103-107, 1877.
17. Malluche H, Ritz E, Lang HP, Kutschera J, Hodgson M, Seifert U, Shooppe W: Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 9: 355-362, 1976.
18. Coburn JW, Norris KC, Nebeker HG: Osteomalacia and bone disease arising from aluminum. *Semin Nephrol* 6: 68-89, 1986.
19. Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 294: 184-188, 1976.
20. Jorgetti V, Ricco Soeiro NM, Mendes V, Pereira RC, Crivellari ME, Coutris G, Borelli A, Ribeiro Leite MO, Nussenzweig I, Marconde M, Drücke T, Cournot G: Aluminium-related osteodystrophy and desferrioxamine treatment: role of phosphorus. *Nephrol Dial Transplant* 9: 668-674, 1994.
21. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Godman WG, Segre GV, Fenton S, Sherrard DJ: Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of «suppressed» parathyroid function. *Kidney Int* 44: 860-866, 1993.
22. Moriniere P, Cohen-Solal M, Belbrik S, Boudaillie B, Marie A, Westeel PF, Renaud H, Fieret P, Lalau JD, Sebert JL, Fournier A: Disappearance of aluminum bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting Al(OH)₃ intake: emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminum. *Nephron* 53: 93-101, 1989.
23. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S, Sherrard D: Risk factors for renal osteodystrophy: A multifactorial analysis. *J Bone Min Res* 10: 149-156, 1995.
24. Monier-Faugere MC, Malluche HH: Trends in renal osteodystrophy. A survey from 1983 to 1995 in a total of 2,248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 111-120, 1996.
25. Ritz E, Malluche HH, Krempien B, Mehls O: Bone histology in renal insufficiency. En: Davis DS (ed.). *Perspectives in Nephrology and Hypertension*. New York: Wiley. pp. 197, 1977.
26. Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DNS: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a waterborne aetiological agent, probably aluminum. *Lancet* 1: 841-845, 1978.
27. Parfitt AM: The physiologic and pathogenic significance of bone histomorphometric data. En: *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Coe F, Favus MJ (ed). New York: Raven Press. pp. 475-489, 1992.

28. Cannata-Andía JB: Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 54: 1000-1016, 1998.
29. Hernández D, Concepción MT, Lorenzo V, Martínez ME, Rodríguez A, De Bonis E, González-Posada JM, Felsenfeld M, Torres A: Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 517-523, 1994.
30. Ballanti P, Wedard BM, Bonucci E: Frequency of adynamic bone disease and aluminum storage in Italian uremic patients-retrospective analysis of 1,429 iliac crest biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 11: 663-667, 1996.
31. Cohen-Solal M, Sebert J, Boudailliez B, Westeel PF, Morinier P, Marie A, Garabedian M, Fournier A: Non-aluminum adynamic bone disease in non-dialysed uremic patients: a new type of osteodystrophy due to overtreatment? *Bone* 13: 1-5, 1992.
32. Hamdy NAT, Kanis JA, Benetton MNC, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JGM, Josse S, Meyrier A, Lins RL, Fairey IT: Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *Br Med J* 310: 358-363, 1995.
33. Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, Sardella D, Chicca S, Manni M, Bonucci E, Taggi F: Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11: 813-819, 1996.
34. Massari P: Nephrology Forum: Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 52: 1412-1421, 1997.
35. Velásquez-Forero F, Mondragón A, Herrero B, Pena JC: Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 58-64, 1996.
36. Julián BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325: 544-550, 1991.
37. Torres A, Machado M, Concepción MT, Martín N, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez AP, De Bonis E, González-Posada JM, Hernández A, Salido E: Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 50: 1726-1733, 1996.
38. Carlini RG, Rojas E, Arminio A, Weisinger JR, Bellorin-Font E: What are the bone lesions in patients with more than four years of a functioning renal transplant? *Nephrol Dial Transplant* 13: 103-104, 1998.
39. Sánchez CP, Salusky IB, Kuizon BD, Ramírez JA, Gales B, Ettenger RB, Goodman WG: Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. *Kidney Int* 53: 1358-1364, 1998.
40. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH: High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1093-1099, 2000.
41. Navarro JF, Mora C, Macía M, García J: Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 19: 455-461, 1999.
42. Navarro JF, Mora C, Jiménez A, Torres A, Macía M, García J: Relationship between serum magnesium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 34: 43-48, 1999.
43. Fernández E, Fibla J, Betriu A, Piulats JM, Almirall J, Montoliu J: Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8: 1546-1552, 1997.
44. Akizawa T, Kinugasa E, Akiba T, Tsukamoto Y, Kurokawa K: Incidence and clinical characteristics of hypoparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 62 (Supl. 62): 72-74, 1997.
45. Delmez JA: Control of mineral metabolism in CAPD patients. *Blood Purif* 7: 167-180, 1989.
46. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky E: Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 37: 1522-1527, 1990.
47. Jara A, Bover J, Felsenfeld AJ: Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. *Kidney Int* 47: 1746-1751, 1995.
48. Brenner R, Riemenschneider B, Blum W, Morike M, Teller W, Pirsig W, Heinze E: Defective stimulation of proliferation and collagen biosynthesis of human bone cells by serum from diabetic patients. *Acta Endocrinol* 127: 1746-1751, 1992.
49. Salem MM: Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 29: 862-865, 1997.
50. Gupta A, Kallenbach LR, Zasuwa G, Divine GW: Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 330-334, 2000.
51. Felsenfeld AJ, Llach F: Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43: 771-890, 1993.
52. Brown EM, Gamba G, Riccardi R, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Litton J, Hebert J: Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366: 575-580, 1993.
53. Naveh-Many T, Friedlaender MM, Mayer H, Silver J: Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA *in vivo* in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinol* 125: 275-280, 1989.
54. Moallem E, Silver J, Naveh-Many T: Post-transcriptional regulation of PTH gene expression by hypocalcemia due to protein binding to the PTHmRNA 3'UTR. *J Bone Miner Res* 10: S142, 1995 (abstract).
55. Russell J, Lettieri D, Sherwood LM: Direct regulation by calcium of cytoplasmic messenger ribonucleic acid coding for pre-parathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *J Clin Invest* 72: 1851-1855, 1983.
56. González EA, Martin KJ: Renal osteodystrophy: pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 3): 13-21, 1995.
57. Rodríguez M, Almadén Y, Hernández D, Torres A: Effect of phosphate on the parathyroid gland: direct and indirect? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5: 1313-1319, 1996.
58. López-Hilker S, Galcerán T, Chan Y, Rapp N, Martin KJ, Slatopolsky E: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 78: 1087-1102, 1986.
59. Almadén Y, Canalejo Z, Hernández A, Ballesteros E, García-Navarro S, Torres A, Rodríguez M: Direct effect of phosphorus on parathyroid hormone secretion on rat parathyroid glands *in vitro*. *J Bone Mineral Res* 11: 970-976, 1996.
60. Hernández A, Concepción MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A: High phosphorus diet increases preproPTHmRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int* 50: 1872-1878, 1996.
61. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter E, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion *in vitro*. *J Clin Invest* 97: 2534-2540, 1996.
62. Kilav R, Silver J, Naveh-Many T: Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rat. *J Clin Invest* 96: 327-333, 1995.
63. Silver J, Russell J, Sherwood LM: Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for prepropar-

- rathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 4270-4273, 1985.
64. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM: Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid gene transcription *in vivo* in the rat. *J Clin Invest* 78: 1296-1301, 1986.
 65. Goodman WG, Ramírez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, Salusky IB: Development of adynamic in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46: 1160-1166, 1994.
 66. González EA, Martin KJ: Coordinate regulation of PTH/PTHrP receptors by PTH and calcitriol in UMR106-01 osteoblast-like cells. *Kidney Int* 50: 63-70, 1996.
 67. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, Pike JW, Silver J: Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor gene expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid *in vivo*. *J Clin Invest* 86: 1968-1975, 1990.
 68. Korkor AB: Reduced binding of [3H]1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med* 316: 1573-1577, 1987.
 69. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa S, Seino Y: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92: 1436-1443, 1993.
 70. Fernández E, Fibla J, Betriu A, Piulats JM, Almirall J, Montoliu J: Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8: 1546-1552, 1997.
 71. Marco MP, Martínez I, Amoedo ML, Borrás M, Saracho R, Almirall J, Fibla J, Fernández E: Vitamin D receptor genotype influences parathyroid hormone and calcitriol levels in predialysis patients. *Kidney Int* 56: 1349-1353, 1999.
 72. Sherwood LM, Herman I, Basset CA: Parathyroid hormone secretion *in vitro*: Regulation by calcium and magnesium ions. *Nature* 225: 1056-1059, 1970.
 73. Massry SG, Coburn JW, Kleeman CR: Evidence for suppression of parathyroid gland activity by hypermagnesemia. *J Clin Invest* 49: 1619-1629, 1970.
 74. Choltz IN, Steinberg SF, Tropper PJ, Fox HE, Segre GV, Bilezikian JP: The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subjects. *N Engl J Med* 310: 1221-1225, 1984.
 75. Ferment O, Garnier PE, Touitou Y: Comparison of the feedback effect of magnesium and calcium on parathyroid hormone secretion in man. *J Endocr* 113: 117-122, 1987.
 76. Tofflaletti J, Cooper DL, Lobaugh B: The response of parathyroid hormone to specific changes in either ionized calcium, ionized magnesium, or protein-bound calcium in humans. *Metabolism* 40: 814-818, 1990.
 77. Brown W: Extracellular calcium sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of calcium and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71: 371-411, 1981.
 78. Brown E, Tatcher JG, Watson EJ, Leombruno R: Extracellular calcium potentiates the inhibitory effect of magnesium on parathyroid function in dispersed bovine parathyroid cells. *Metabolism* 33: 171-176, 1984.
 79. Pletka P, Bernstein D, Hampers C, Merrill JP, Sherwood L: Effects of magnesium on parathyroid hormone secretion during chronic haemodialysis. *Lancet* 2: 462-463, 1971.
 80. Pletka P, Bernstein D, Hampers C, Jerril J, Sherwood L: Relationship between magnesium and secondary hyperparathyroidism during long-term hemodialysis. *Metabolism* 23: 619-624, 1974.
 81. Parsons V, Papapoulos E, Weston MJ, Tomlinson S, O'Riordan JLH: The long-term effect of lowering dialysate magnesium on circulating parathyroid hormone in patients on regular hemodialysis therapy. *Acta Endocrinol* 93: 455-460, 1980.
 82. Nilsson P, Johanson S, Danielson B: Magnesium studies in hemodialysis patients before and after treatment with low dialysate magnesium. *Nephron* 37: 25-29, 1984.
 83. Takahashi S, Okada K, Yanai M: Magnesium and parathyroid hormone changes to magnesium-free dialysate in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 14: 75-78, 1994.
 84. O'Donovan R, Baldwin D, Hammer M, Moniz C: Substitution of aluminum salts by magnesium salts in control of dialysis hyperphosphataemia. *Lancet* 1: 880-882, 1986.
 85. Morinière P, Vinatier I, Westeel P, Cohemsolal M, Delbriets S, Abdulmassih Z, Hocine C, Marie A, Leflon P, Roche D, Fournier A: Magnesium hydroxide as a complementary aluminum-free phosphate binder to moderate doses of oral calcium in uraemic patients on chronic haemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralization. *Nephrol Dial Transplant* 3: 651-656, 1988.
 86. Delmez J, Kelber J, Norwood K, Giles K, Slatopolsky E: Magnesium carbonate as a phosphorus binder: A prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 49: 163-167, 1996.
 87. Navarro JF, Macía L, Gallego E, Méndez ML, Chahin J, García-Nieto V, García J: Serum magnesium concentration and PTH levels. Is long-term chronic hypermagnesemia a risk factor for adynamic bone disease? *Scan J Urol Nephrol* 31: 275-280, 1997.
 88. Navarro JF: Magnesium in dialysis patients: serum levels and clinical implications. *Clin Nephrol* 49: 373-378, 1998.
 89. Navarro JF, Mora C, García J, Macía M, Gallego E, Chahin J, Méndez ML, Rivero A: Hypermagnesemia in CAPD. Relationship with parathyroid hormone levels. *Perit Dial Int* 18: 77-80, 1998.
 90. Navarro JF, Mora C: Magnesio en la insuficiencia renal crónica y diálisis. *Nefrología* XVIII: 375-379, 1998.
 91. Bistrain BR, McCowen KC, Chan S: Protein-energy malnutrition in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 172-175, 1999.
 92. Avram MM, Sreedhara R, Oo KK, Bista AB, Mittman N: Prognostic value of enrollment nutritional markers including novel predictors PTH and prealbumin in hemodialysis patients: 12 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 10: 272A, 1999.
 93. Avram MM, Sreedhara R, Henry A, Martínez C, Fein PA: Correlates of survival in peritoneal dialysis: 15 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 10: 311A, 1999.
 94. Fukagawa M, Akizawa T, Kurokawa K: Is aplastic osteodystrophy a disease of malnutrition? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 9: 363-367, 2000.
 95. Fournier A, Hardy P, Hué P, Said S, Hamdini N, Eldin H, Mohageb S, Oprisiu R, Marie A, Cohen Solal M, Morinière P: Adynamic bone disease in patients with uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3: 396-410, 1994.
 96. Fournier A, Morinière P, Marié A: Adynamic bone disease-it is actually a disease? *Nephrol Dial Transplant* 10: 454-457, 1995.
 97. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Segre G: The aplastic form of renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 29-31, 1996.
 98. Mucsi I, Hercz G: Adynamic bone disease: pathogenesis, diagnosis and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7: 356-361, 1997.
 99. Mucsi I, Hercz G: Relative hypoparathyroidism and adynamic bone disease. *Am J Med Sci* 317: 405-409, 1999.
 100. Hercz G, Sherrard DJ, Chan W, Pei Y: Aplastic osteodystrophy: follow-up after 5 years. *J Am Soc Nephrol* 5: 581A, 1994.

101. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 33: 287-293, 1999.
102. Kurihara S, Akiba T, Koiwa M: Clinicopathological studies of nontraumatic fractures in hemodialysis patients. *Blood Purif* 17: 223A, 1999.
103. Kurz P, Faugere M, Bognard B, Malluche H: Evidence of abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 46: 855-861, 1994.
104. Hutchinson A, Whitehouse R, Boulton H, Adams J, Mawer E, Freemont T, Gokal R: Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D and radiology in end stage renal disease. *Kidney Int* 44: 1071-1077, 1993.
105. Hutchinson A, Whitehouse R, Freemont A, Adams J, Mawer E, Gokal R: Histological, radiological, and biochemical features of the adynamic lesion in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 14: 19-29, 1994.
106. Ureña P, Malergue MC, Goldfarb B, Prieur P, Guédon-Rapoud C, Pétrover M: Evolutive aortic stenosis in hemodialysis patients: Analysis of risk factors. *Nephrologie* 20: 217-225, 1999.
107. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heider R, Zeitler E, Fuft FC: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 394-401, 1996.
108. Tsuchihashi K, Nozawa A, Marusaki S, Moniwa N, Ohnuma Y, Kuno A, Takagi S, Takizawa H, Ura N, Shimamoto K: Mobile intracardiac calcinosis: a new risk of thromboembolism in patients with haemodialysed end stage renal disease. *Heart* 82: 638-640, 1999.
109. Tsuchihashi K, Takizawa H, Torii T, Ikeda R, Nakahara N, Yuda S, Kobayashi N, Nakata T, Ura N, Shimamoto K: Hypoparathyroidism potentiates cardiovascular complications through disturbed calcium metabolism: possible risk of vitamin D₃ analog administration in dialysis patients with end-stage renal disease. *Nephron* 84: 13-20, 2000.
110. Sherrard DJ, Kipp J, Maloney N: Bone histologic findings relate to renal transplant bone disease. *J Am Soc Nephrol* 3: 881A, 1992.
111. Velásquez-Forero F, Mondragón A, Herrero B, Pena J: Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 58-64, 1996.
112. Julián B, Laskow D, Dubovsky E, Curtis J, Quarles D: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 22: 544-550, 1991.
113. Fournier A, Oprisu R, Said s, Sechet A, Ghazali A, Marié A, El Esper I, Brazier M, Achard JM, Morinière P: Invasive versus non-invasive diagnosis of renal bone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 6: 333-348, 1997.
114. Sprague SM: The role of bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy. *Semin Dial* 13: 152-155, 2000.
115. García Carrasco M, Gruson M, De Vernejoul MC, Denne A, Miravet L: Osteocalcin and bone histomorphometric parameters in adult without bone disease. *Calcif Tissue Int* 42: 13-17, 1988.
116. Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, Marié A, Morinière B, Gueris J, Bouillon R, Fournier A: Comparison of intact, midregion and carboxyterminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 516-524, 1991.
117. Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH: Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 26: 622-631, 1995.
118. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y: Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 26: 836-844, 1995.
119. Gerakis A, Hutchinson AJ, Apostolou TH, Freemont AJ, Billis A: Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2430-2438, 1996.
120. Salusky IB, Ramírez JA, Oppenheim W, Gales B, Segre GV, Goodman WG: Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 45: 253-258, 1994.
121. Cotteny MM, D'Haese PCD, Van Hoof VO, Lemoniatou E, Goodman W, Verpooten GA, De Broe ME: Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1065-1072, 1996.
122. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang K, De Vernejoul M: Plasma total versus bone alkaline phosphatase as marker of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 7: 506-512, 1996.
123. García R, Miguel A, Alonso J, Tajahuerte M, Laporta P: Estudio comparativo del isoenzima óseo de la fosfatasa alcalina con otros marcadores del remodelado óseo. *Nefrología XIV*: 322-328, 1994.
124. Jarava C, Armas J, Salgueira M, Palma A: Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 43-46, 1996.
125. Withold W, Friedrich W, Degenhardt S: Serum bone alkaline phosphatase is superior to plasma levels of bone matrix proteins for assessment of bone metabolism in patients receiving renal transplants. *Clin Chim Acta* 261: 105-115, 1997.
126. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Harnden P, Hordon LD, Aaron JE, Oldroyd B, Brownjohn AM, Turney JH, Smith MA: Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron* 75: 412-419, 1997.
127. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Centorrino M, Fassino V, Manni M, Mantella D, Mazzarferro S, Napoletano I, Sardella D, Taggi F: Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2294-2302, 1998.
128. Ureña P, De Vernejoul MC: Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 55: 2141-2156, 1999.
129. Ureña P, Prieur P, Pétrover M: Phosphatase alcaline d'origine osseuse chez les patients hémodialysés. *La Presse Médicale* 25: 1320-1325, 1996.
130. Pahl M, Aquiles Jara MP, Bover J, Felsenfeld AJ: Studies in hemodialysis patient indicating that calcitriol may have a direct suppressive effect on bone. *Nephron* 71: 218-223, 1995.
131. Andress DL, Ott SM, Maoney NA, Sherrard DJ: Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. *N Engl J Med* 312: 468-473, 1985.
132. Weinreich T: Prevention of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 54: 2226-2233, 1998.
133. Kondo M, Hyodo T, Sakai T: Vitamin D₃ withdrawal in hemodialysis patients with adynamic bone disease. *Nephron* 80: 89, 1998.
134. McIntyre CW, Schroeder NJ, Burrin JM, Cunningham J: Effects of new analogues of vitamin D on bone cells: Implications for treatment of uremic bone disease. *Kidney Int* 55: 500-511, 1999.
135. Monier-Faugere MC, Geng Z, Friedler RM, Qi Q, Kubodera N, Slatopolsky E, Malluche HH: 22-Oxacalcitriol sup-

- presses secondary hyperparathyroidism without inducing low bone turnover in dogs with renal failure. *Kidney Int* 55: 821-832, 1999.
136. Hirata M, Katsumata K, Masaki T, Koibe N, Endo K, Tsunemi K, Ohkawa H, Kurokawa K, Fukagawa M: 22-Oxacalcitriol (OCT) ameliorates high turnover bone and marked osteitis fibrosa in rats with slowly progressive nephritis. *Kidney Int* 56: 2040-2047, 1999.
 137. Teruel JL, Navarro JF, Marcén R, Aguilera A, Tato A, Ortuño J: Satisfactory control of secondary hyperparathyroidism with low-calcium dialysate in patients not receiving vitamin D. *Miner Electrolyte Metab* 23: 19-24, 1997.
 138. Teruel JL, Tenorio MT, Rodríguez JR, Marcén R, Orofino L, Rivera M, Ortuño J: Treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients with high-dose calcium carbonate without vitamin D3 supplements. *Am J Nephrol* 19: 428-432, 1999.
 139. Morton AR: Hypercalcemia in patients receiving dialysis. *Br Med J* 305: 54, 1992.
 140. Chertow GM, Burke SK, Lazarus KM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, Bonventre JV, Slatopolsky E: Poly[allylamine hydrochloride] (Renagel®): A noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 29: 66-71, 1997.
 141. Slatopolsky E, Burke S, Dillon M, Renagel Study Group: Renagel® A nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 55: 299-307, 1999.
 142. Bro S, Brandi L, Olgaard K: High-normal calcium (1,35 mmol/l) dialysate in patients on CAPD: efficient and safe long-term control of plasma calcium, phosphate and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1586-1591, 1996.
 143. Argilés A, Kerr P, Canaud B, Flavier J, Mion C: Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 43: 630-640, 1993.
 144. Holgado R, Haire H, Ross D, Sprague S, Pahl M, Jara A, Martín-Malo A, Rodríguez M, Almadén Y, Felsenfeld A: Effect of a low calcium dialysate on parathyroid hormone secretion in diabetic patients on maintenance hemodialysis. *J Bone Miner Res* 15: 927-935, 2000.
 145. Sánchez MC, García MJ, Borrego FJ, Fernández S, Borrego J, Pérez P, Liébana A, Pérez V: Hemodiálisis con 2,5 mEq/l de calcio en el hipoparatiroidismo relativo: efectos a largo plazo en la masa ósea. *Nefrología* XX: 254-261, 2000.
 146. Montenegro J, Saracho R, González O, Moína I, Martínez I: Reversibility of parathyroid gland suppression in CAPD patients with low i-PTH levels. *Clin Nephrol* 48: 359-363, 1997.
 147. Fernández E, Borrás M, Pais B, Montoliu J: Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6: 132-135, 1995.
 148. Argilés A, Mian CM: Low-calcium dialysate worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 7: 635-636, 1996.
 149. Gowen M, Skoup GB, Dodds RA, James I, Votta B, Smith B, Bhatnagar P, Lago A, Callahan J, DelMar E, Miller M, Nemeth E, Fox J: Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats. *J Clin Invest* 105: 1595-1604, 2000.
 150. Frolik C, Cain R, Sato M, Harvey A, Chandrasekhar S, Black E, Tashjian A, Hock J: Comparison of recombinant human PTH (1-34) (LY333334) with a C-terminally substituted analog of human PTH-related protein (1-34) (RS-66271): *In vitro* activity and *in vivo* pharmacological effects in rats. *J Bone Miner Res* 14: 163-172, 1999.
 151. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth T, Hornstein M, Neer R: Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone (1-34); a randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1067-1073, 1998.
 152. Lane N, Sánchez S, Modin G, Genant H, Ini E, Arnaud C: Parathyroid hormone treatment may reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 102: 1627-1633, 1998.
 153. Winer K, Yanovski J, Sarani B, Cutler G Jr: A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3480-3486, 1998.