

# Osteoporosis y trasplante renal

José A. Riancho

Servicio de Medicina Interna, Departamento de Medicina y Psiquiatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria. Santander

Nefrología Sup Ext 2013;4(1):3-9

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Jan.11947

## RESUMEN

Tras el trasplante renal se produce una rápida caída de la densidad mineral ósea (DMO) y, consecuentemente, un aumento del riesgo de fractura. De hecho, la incidencia de fracturas en los pacientes trasplantados es 3-4 veces mayor que en la población general. El tratamiento con glucocorticoides y otros inmunosupresores, las alteraciones óseas existentes antes del trasplante, la deficiencia de calcio, fosfato y vitamina D, la falta de ejercicio y el hipogonadismo son algunos de los factores implicados. No existen estudios clínicos con un tamaño y tiempo de seguimiento suficientes como para establecer cuál es la mejor opción terapéutica de cara a reducir el riesgo de fractura. No obstante, se ha demostrado que los bifosfonatos, y en menor medida los derivados de la vitamina D y la calcitonina, incrementan la DMO en los pacientes trasplantados. En todos ellos se debe asegurar un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Además, en los que hayan sufrido fracturas osteoporóticas o tengan un riesgo alto de presentarlas, probablemente deben administrarse bifosfonatos por vía oral o intravenosa. Pero estos fármacos están contraindicados si existe sospecha de enfermedad ósea adinámica. Aunque eficaces en otros pacientes osteoporóticos, todavía no existen estudios que demuestren la eficacia y la seguridad de la teriparatida, la hormona paratiroidea, el denosumab, el ranelato de estroncio o los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos en los pacientes trasplantados.

**Palabras clave:** Osteoporosis. Fracturas. Bifosfonatos. Raloxifeno. Densitometría. DXA. Vitamina D.

## OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS

La osteoporosis es un trastorno esquelético difuso caracterizado por una disminución de la resistencia del hueso

**Correspondencia:** José A. Riancho  
Servicio de Medicina Interna.  
Departamento de Medicina y Psiquiatría.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,  
Universidad de Cantabria. Santander.  
rianchoj@unican.es

## ABSTRACT

*Bone mineral density (BMD) decreases rapidly after transplantation and consequently fracture risk increases. In fact, the incidence of fractures in transplant patients is 3-4 fold higher than in non-transplanted patients. Glucocorticoids and other immunosuppressant drugs, pre-transplant bone disease, calcium, phosphate and vitamin D deficiency, hypogonadism and poor physical activity are likely involved in determining the risk of fracture. Most clinical trials included small numbers of patients who were followed during a short period of time. Therefore, at present it is unclear the true efficacy of different drug therapies, particularly regarding the prevention of fractures. Nevertheless, it has been demonstrated that bisphosphonates and, to a lesser extent, vitamin D derivatives and calcitonin increase BMD in renal transplant patients. Thus, an adequate supply of calcium and vitamin D must be maintained in all patients. Besides that, in patients with fractures or at high risk of fractures, oral or intravenous bisphosphonates should be carefully considered if there is no suspicion of adynamic bone disease. Other drugs have also demonstrated to lower fracture risk in non-transplanted osteoporotic patients, They include teriparatide, PTH, denosumab, strontium ranelate and selective estrogen receptor modulators. However, their effectiveness and safety have not been established in patients with renal transplantation yet.*

**Keywords:** Osteoporosis. Fractures. Bisphosphonates. Raloxifene. Densitometry. DXA. Vitamin D.

que provoca una susceptibilidad a las fracturas. Generalmente está en relación con una disminución de la masa ósea y una distorsión de la microarquitectura del tejido, pero sin alteraciones groseras en su composición. Desde un punto de vista clínico, la osteoporosis se diagnostica cuando se produce una fractura ante un traumatismo de pequeña intensidad, en ausencia de otra enfermedad ósea

reconocible. Antes de que aparezcan fracturas por fragilidad, el diagnóstico de osteoporosis se establece al demostrarse una reducción de la masa ósea por densitometría, en concreto, cuando el índice T es menor de  $-2,5$ . Este índice expresa la densidad mineral ósea (DMO) del individuo en unidades normalizadas respecto a los sujetos jóvenes. Es decir, el índice T indica la diferencia entre la DMO del individuo y la de un sujeto joven de su mismo sexo, expresada en desviaciones estándar. En sujetos jóvenes se puede considerar el índice Z, que compara la DMO con la de los sujetos de su misma edad, en vez del índice T. Aunque la biopsia ósea también permite determinar la masa ósea, no está indicada su realización con ese objetivo. Sin embargo, puede ser necesaria en caso de sospecha de otra osteopatía subyacente, como la enfermedad ósea adinámica.

Las fracturas representan la consecuencia clínicamente relevante de la osteoporosis. La osteoporosis incrementa el riesgo de fracturas a múltiples niveles. Las de los cuerpos vertebrales, el húmero, la muñeca, la pelvis, la cadera y la tibia son algunas de las habitualmente relacionadas con ella.

La DMO está inversamente relacionada con el riesgo de fractura. Existen otros factores que también influyen en la resistencia, como la geometría del hueso y su microestructura (que pueden analizarse mediante técnicas basadas en la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear) y aspectos cualitativos de la matriz ósea<sup>1</sup>. Estos últimos no son susceptibles de análisis en la práctica rutinaria actualmente y, de hecho, apenas se conocen. No obstante, se piensa que en la resistencia pueden influir factores como las características del colágeno (en particular, la formación de puentes entre sus moléculas), la distribución de la mineralización y la acumulación de microfracturas<sup>2</sup>.

Algunas de esas características dependen de la tasa de remodelado. Un aumento de la velocidad de remodelado, y en concreto de la resorción ósea, disminuye la resistencia del hueso por diversos motivos: a) disminución de la masa ósea; b) aparición de zonas frágiles (concentración de estrés) en las trabéculas; c) perforación de las trabéculas; y d) mineralización insuficiente. Aunque aún no se ha de-

mostrado con seguridad, parece que el enlentecimiento excesivo del remodelado puede asociarse también con un mayor riesgo de fracturas. Entre los mecanismos responsables se mencionan la acumulación de microfracturas no reparadas y una matriz ósea excesivamente mineralizada de manera homogénea, lo que facilitaría la propagación de las microfracturas y, por tanto, la haría más frágil.

## OSTEOPOROSIS TRAS EL TRASPLANTE RENAL

La prevalencia de osteoporosis y fracturas es mayor en los receptores de un trasplante renal que en la población general de su misma edad. Así, se ha señalado que el riesgo de fracturas es 3-4 veces superior en los trasplantados, con un aumento significativo tanto de las fracturas vertebrales como de las periféricas y una incidencia acumulada del 60 % a los 15 años del trasplante<sup>3</sup> (evidencia B).

Son varios los factores que favorecen la osteoporosis en estos pacientes. Por un lado, el esqueleto suele presentar ya alteraciones en el momento del trasplante, consecuencia de la insuficiencia renal avanzada. Por otro, tras el trasplante influyen el hiperparatiroidismo persistente, que aumenta la resorción ósea; la hipercalciuria, con la pérdida subsiguiente de calcio; la hipofosfatemia; el hipogonadismo; la falta de ejercicio y una masa muscular insuficiente; una exposición solar pobre que limita la producción de vitamina D; y una hidroxilación insuficiente de la 25-hidroxivitamina D y, en consecuencia, niveles bajos de 1,25-dihidroxivitamina D, sobre todo si existe un deterioro de la función renal<sup>4,5</sup>. Diversos fármacos inmunosupresores utilizados frecuentemente en estos pacientes tienen también efectos negativos sobre el hueso. Entre ellos, son especialmente importantes los glucocorticoides, que aumentan la supervivencia de los osteoclastos, y por tanto la resorción ósea, mientras que limitan la de los osteoblastos formadores de nueva matriz ósea<sup>6</sup>. Los inhibidores de la calcineurina también se han asociado con un aumento de la resorción ósea en animales. Sus efectos en la clínica, en particular sobre las fracturas, son peor conocidos<sup>7,8</sup>.

De todos esos factores, los glucocorticoides representan probablemente el más importante. De hecho, el uso de dosis menores en los últimos años explica que en los años

noventa se describieran pérdidas de DMO en torno al 10 % durante el primer año del trasplante, mientras que en las series más recientes suelen estar en torno al 3 %<sup>9</sup>. La contribución de otros factores está peor establecida. Así, en algunos estudios se han asociado los niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH) con una menor pérdida de masa ósea tras el trasplante, mientras en otros se ha señalado el resultado opuesto<sup>10,11</sup>.

La caída de la DMO tras el trasplante se asocia a una incidencia de fracturas aumentada. De hecho, aunque la capacidad de la densitometría para predecir fracturas puede ser menor en los pacientes con enfermedad renal que en la población general, la frecuencia de fracturas es 3-4 veces mayor en los pacientes trasplantados con osteoporosis densitométrica ( $T < -2,5$ ) que en los que tienen una DMO normal<sup>12</sup>.

El diagnóstico de osteoporosis y sus posibles causas no suelen plantear demasiados problemas en la población general. La anamnesis, la exploración física, los estudios radiológicos simples, la densitometría y unas determinaciones analíticas generales suelen ser suficientes. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad renal avanzada puede ser más complejo establecer si se trata de una osteoporosis o de otra osteopatía con disminución de la DMO, pero acompañada de otras alteraciones del tejido óseo, como el hiperparatiroidismo (osteítis fibrosa quística), la osteomalacia o la enfermedad ósea adinámica. La determinación de los niveles de PTH y fosfatasa alcalina a menudo ayuda a establecer el diagnóstico correcto, pero la osteopatía adinámica puede ser especialmente difícil de excluir sin realizar una biopsia ósea. No existen estudios amplios que incluyan biopsia ósea en receptores de trasplante y los publicados hasta ahora han mostrado resultados discordantes. Algunos estudios han señalado que la enfermedad adinámica es muy frecuente tras el trasplante, apareciendo hasta en el 50 % de los casos<sup>13</sup>. Sin embargo, otros solo la han encontrado en el 5 % de los pacientes trasplantados<sup>14</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Para evitar la pérdida de masa ósea es necesario un aporte suficiente de calcio y vitamina D, así como mantener una nutrición y un peso adecuados. De hecho, el peso bajo es un

factor de riesgo de osteoporosis. Además es importante el ejercicio regular y evitar el tabaco y el consumo excesivo de alcohol. Aunque no existen estudios específicos en pacientes trasplantados, todos estos factores se han relacionado con la masa ósea en la población general (evidencia A).

Los fármacos antiosteoporóticos se suelen dividir en dos grupos, antirresortivos y anabólicos, en función de que actúan esencialmente frenando la resorción o aumentando la formación de hueso (tabla 1). Los bifosfonatos son los antirresortivos utilizados más ampliamente. Se administran por vía oral (alendronato, risedronato, ibandronato, clodronato) o intravenosa (zoledronato, pamidronato, ibandronato). Alendronato, risedronato y zoledronato han demostrado no solo aumentar la DMO, sino también reducir el riesgo de fracturas vertebrales y periféricas en diversos ensayos clínicos aleatorizados<sup>15</sup> (evidencia A). El denosumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea el ligando del receptor del factor nuclear kappa-beta (RANKL), también ha demostrado reducir las fracturas vertebrales y periféricas<sup>16</sup> (evidencia A). El tratamiento hormonal sustitutivo y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (como el raloxifeno y el bazedoxifeno) también disminuyen las fracturas vertebrales, pero

**Tabla 1.** Clasificación de los fármacos antiosteoporóticos comercializados en España

### Antirresortivos

- Calcio, vitamina D y derivados
- Bifosfonatos
- Orales: alendronato, risedronato, ibandronato
- Intravenosos: zoledronato, pamidronato, ibandronato
- Estrógenos y derivados
- Estrógenos (tratamiento hormonal sustitutivo)
- Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos: raloxifeno, bazedoxifeno
- Denosumab (anti-RANKL)
- Calcitonina

### Anabólicos

- Teriparatida

### Mecanismo mixto

- Ranelato de estroncio

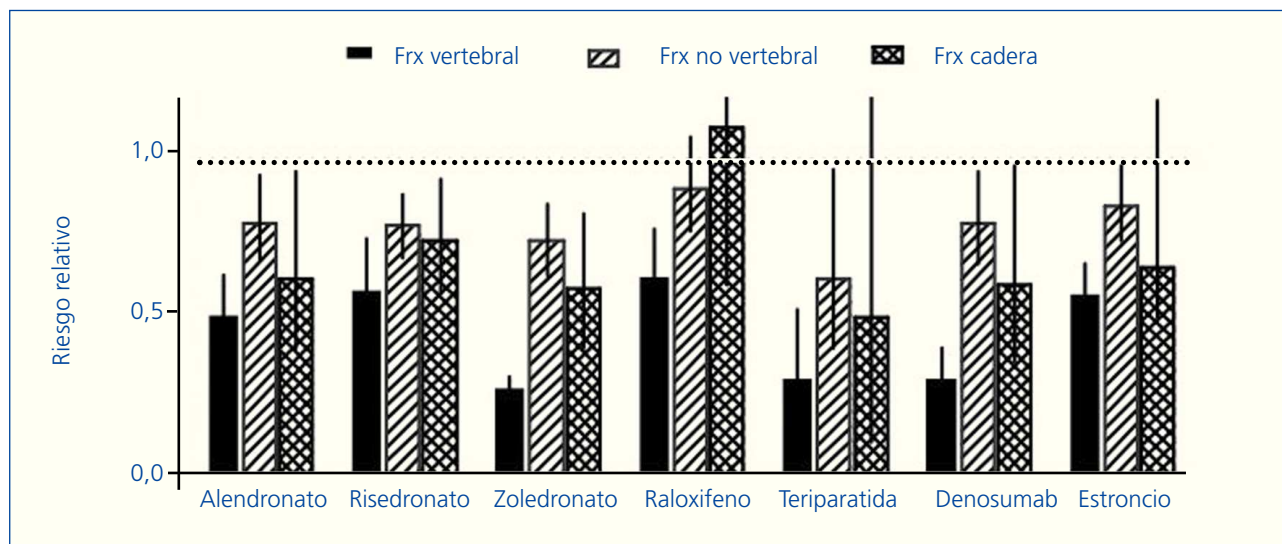
**anti-RANKL:** antiligando del receptor del factor nuclear kappa-beta.

el efecto de estos últimos sobre las fracturas periféricas es incierto<sup>15</sup> (figura 1). Estos fármacos aumentan el riesgo de trombosis venosa y quizá de eventos tromboticos arteriales, por lo que deben evitarse en pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular. La calcitonina es otro anti-resortivo capaz de incrementar la DMO, pero con una efectividad dudosa sobre las fracturas.

La teriparatida es el único fármaco anabólico disponible actualmente. Se administra por vía subcutánea durante 24 meses, induce un marcado aumento de la DMO y reduce la incidencia de fracturas vertebrales (evidencia A). En los ensayos con teriparatida se ha observado además una disminución significativa de las fracturas no vertebrales. El ranelato de estroncio parece tener un mecanismo de acción mixto, frena la resorción e induce cierto estímulo de la formación ósea. Disminuye las fracturas vertebrales y periféricas (evidencia A). Los metabolitos activos de la vitamina D, incluido el 1,25-dihidroxicolecalciferol, también incrementan la DMO, pero su efecto sobre las fracturas es incierto.

No existen ensayos clínicos centrados en analizar la efectividad y la seguridad de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, el análisis de los pacientes con deterioro de la función renal que se incluyeron en los ensayos clínicos generales sugiere

que los bifosfonatos, la PTH, el raloxifeno y el denosumab son efectivos y seguros en pacientes con osteoporosis y filtrado glomerular estimado superior a 30 ml/min<sup>17</sup>. No hay estudios adecuados sobre el uso de estos fármacos con filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min (estadios 4 y 5). No obstante, el denosumab y los bifosfonatos parecen ser razonablemente seguros con filtrado entre 15 y 30 ml/min<sup>18,19</sup>. En caso de utilizar bifosfonatos intravenosos, la infusión debe ser lenta y se puede considerar reducir la dosis a la mitad, aunque este es un aspecto controvertido<sup>20</sup>. En todo caso, dada la falta de ensayos clínicos, en esos estadios la prescripción de fármacos anti-resortivos solo debe hacerse después de un cuidadoso análisis de la relación riesgo-beneficio. La mayor parte de los autores recomienda tratar solo los pacientes con insuficiencia renal estadio 4 que tengan un riesgo muy elevado de fractura; en estadio 5 no se recomienda el tratamiento con intención preventiva y se reservarían los anti-resortivos para los pacientes que ya han sufrido alguna fractura osteoporótica (evidencia C). Un motivo de especial preocupación es la posible existencia de una osteomalacia o de una enfermedad ósea adinámica, situaciones en las cuales los fármacos anti-resortivos probablemente puedan tener un efecto contraproducente<sup>13</sup>. De ahí que deban excluirse esos trastornos antes de comenzar el tratamiento anti-resortivo<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Efecto de diversos fármacos sobre el riesgo de fractura.

Frax: fractura. Dibujado con datos de Hopkins<sup>15</sup>.

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

No existen evidencias sólidas que determinen las estrategias óptimas para prevenir o tratar la osteoporosis de los pacientes trasplantados. Los estudios existentes son pequeños, con períodos de seguimiento cortos y, aunque adecuados para valorar el efecto sobre la DMO, carecen de potencia para analizar los efectos sobre las fracturas (evidencia C). Hay que tener en cuenta que los cambios en la DMO no son un buen predictor de los efectos de los fármacos sobre las fracturas en la población general, y además la relación entre la DMO y las fracturas es menos evidente en los pacientes con deterioro importante de la función renal<sup>21</sup>.

En varios estudios se ha demostrado que los derivados de la vitamina D<sup>22</sup> y los bifosfonatos orales o intravenosos<sup>7,13,23-27</sup> reducen la pérdida de masa ósea en los primeros meses tras el trasplante. De hecho, en la revisión sistemática de Palmer se concluyó que los bifosfonatos, los derivados de la vitamina D y la calcitonina tenían un efecto beneficioso sobre la DMO (evidencia A). El efecto de los bifosfonatos parece ser mayor que el de los otros fárma-

cos. Además, los bifosfonatos tendieron a disminuir el riesgo de fractura, aunque no se alcanzó la significación estadística (*odds ratio* 0,6; intervalo de confianza al 95 % 0,3-1,1)<sup>28,29</sup>. No existen estudios con ranelato de estroncio. Ello y la tendencia del estroncio a acumularse en el hueso durante períodos prolongados de tiempo desaconsejan de momento el uso de este fármaco en los pacientes trasplantados. Tampoco existe experiencia en estos pacientes con los derivados estrogénicos, pero sus efectos sobre el remodelado óseo desaparecen rápidamente tras ser suspendidos. Resulta prudente no utilizarlos en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Aunque la teriparatida es útil en la osteoporosis inducida por glucocorticoides, su papel en los pacientes trasplantados es incierto. De hecho, en un pequeño estudio de 26 pacientes seguidos durante los primeros seis meses tras el trasplante, Cejka et al. no pudieron demostrar un efecto beneficioso de este fármaco sobre la DMO<sup>30</sup>. En cuanto al denosumab, se están realizando ensayos en fase 3 para determinar su seguridad y eficacia en pacientes con trasplante renal.

Resulta perentorio realizar estudios de tamaño y duración suficientes para aclarar cuáles son las mejores estrategias de prevención y tratamiento de la osteoporosis en los pa-

### CONCEPTOS CLAVE

1. Las fracturas son la consecuencia clínicamente relevante de la osteoporosis.
2. Las fracturas osteoporóticas son 3-4 veces más frecuentes en los pacientes con trasplante renal que en la población general.
3. No existen ensayos clínicos de tamaño y duración suficientes como para establecer pautas definidas de prevención y tratamiento.
4. Las medidas preventivas generales recomendables en todos los pacientes incluyen asegurar una buena nutrición, en particular el aporte de calcio y vitamina D; evitar el tabaco y el alcohol en exceso; hacer ejercicio con regularidad y usar la menor dosis posible de glucocorticoides.
5. En los pacientes con riesgo alto de fractura, incluidos los que ya han sufrido previamente una fractura, se pueden indicar los bifosfonatos, si no existe sospecha de enfermedad ósea adinámica. Como alternativas se pueden considerar el denosumab y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, que han demostrado reducir las fracturas en otras poblaciones, aunque no han sido estudiados en trasplantados. El efecto de los metabolitos de la vitamina D y la calcitonina sobre las fracturas es incierto.
6. Se desconoce cuál es el mejor tratamiento en caso de coexistencia de osteoporosis con enfermedad adinámica, pero se recomienda evitar los antirresortivos y teóricamente podrían ser útiles la PTH y la teriparatida.

cientes con trasplante renal. Mientras tanto, la actuación debe basarse necesariamente en el buen sentido clínico, apoyado por los escasos datos existentes en pacientes trasplantados, el conocimiento del efecto de los fármacos en pacientes no trasplantados y las sugerencias de los expertos. Desde un punto de vista práctico, y asumiendo la falta de evidencias científicas adecuadas, parece importante asegurar un aporte suficiente de calcio y vitamina D en todos los pacientes. Además, en aquellos que hayan sufrido fracturas osteoporóticas o que presenten un riesgo alto de fractura, se deberían considerar seriamente otros tratamientos. En ausencia de sospecha de enfermedad ósea adinámica y con filtrado glomerular estimado superior a 15 ml/min, los bifosfonatos serían la primera opción para la mayor parte de los pacientes. Como alternativas, se pueden considerar el denosumab y los derivados estrogénicos, que han demostrado reducir el riesgo de fractura en pacientes no trasplantados. En caso de sospecha de enfermedad adinámica, teóricamente están contraindicados los antiresortivos y podrían ser útiles la PTH y la teriparati-da, pero no existen estudios que confirmen su efectividad (evidencia C).

### Conflictos de interés

El autor ha recibido bolsas de viajes, honorarios por conferencias o becas de investigación de las compañías Amgen, Glaxo, Lilly, Merck, Nycomed, Pfizer y Servier.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kalpakcioglu BB, Engelke K, Genant HK. Advanced imaging assessment of bone fragility in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2011;48:1221-31.
- Hernández CJ, Keaveny TM. A biomechanical perspective on bone quality. *Bone* 2006;39:1173-81.
- Vautour LM, Melton LJ III, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004;15:160-7.
- Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(1):32-40.
- Huang M, Sprague SM. Bone disease in kidney transplant patients. *Semin Nephrol* 2009;29(2):166-73.
- Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62-70.
- Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(4):389-403.
- Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:223-34.
- Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner VM, et al. Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2096-100.
- Lim WH, Coates PS, Russ GR, Coates PT. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency predispose to bone loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009;88:678-83.
- Kanaan N, Claes K, Devogelaer JP, Vanderschueren D, Depresseux G, Goffin E, et al. Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone are associated with post-transplant bone mineral density loss. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1887-92.
- Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant* 2008;8:2647-51.
- Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bogner I, Durkin P, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2669-76.
- Lehmann G, Ott U, Stein G, Steiner T, Wolf G. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc* 2007;39:3153-8.
- Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:209.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
- Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1430-8.
- Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone* 2011;49:77-81.

19. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26:1829-35.
20. Torregrosa JV, Ramos AM. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2010;30:288-96.
21. Jamal SA, Chase C, Goh YI, Richardson R, Hawker GA. Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. *Am J Kidney Dis* 2002;39:843-9.
22. Torres A, García S, Gómez A, González A, Barrios Y, Concepción MT, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65(2):705-12.
23. Torregrosa JV, Moreno A, Gutiérrez A, Vidal S, Oppenheimer F. Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis. *Transplant Proc* 2003;35(4):1393-5.
24. Schwarz C, Mitterbauer C, Heinze G, Woloszczuk W, Haas M, Oberbauer R. Nonsustained effect of short-term bisphosphonate therapy on bone turnover three years after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65(1):304-9.
25. El Agroudy AE, El Hussein AA, El Sayed M, Mohsen T, Ghoneim MA. A prospective randomized study for prevention of postrenal transplantation bone loss. *Kidney Int* 2005;67(5):2039-45.
26. Abediazar S, Nakhjavani MR. Effect of alendronate on early bone loss of renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2011;43:565-7.
27. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, Marcen R, Guirado L, Zarraga S, et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation* 2010;89(12):1476-81.
28. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005015.
29. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4):638-49.
30. Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(9):1864-70.