

Etiopatogenia de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral del trasplante renal

Alberto Rodríguez-Benot¹, Gonzalo Gómez-Marqués², Ángel Alonso-Hernández³, Gabriel Bernal⁴, Juan A. Bravo⁵, Laura Cañas⁶, Ana M. Fernández⁷, Antonio Franco⁸, Teresa García-Álvarez⁹, Carlos Gómez-Alamillo¹⁰, Juan J. Cubero¹¹, Inmaculada Lorenzo¹², Alicia Mendiluce¹³, Miguel A. Muñoz¹⁴

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

³ Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital General de Alicante

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

¹² Servicio de Nefrología. Hospital General de Albacete

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid

¹⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo

Nefrología Sup Ext 2013;4(1):19-26

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Jan.11949

DEFINICIONES

Enfermedad mineral ósea del trasplante renal: término que engloba las alteraciones del metabolismo mineral, óseas y extraóseas que aparecen en el trasplante renal, principalmente manifestadas por: 1) anomalías del metabolismo del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D; 2) alteraciones del remodelado óseo, mineralización, volumen, estructura o resistencia; y 3) calcificaciones vasculares y de tejidos blandos.

Osteodistrofia renal: alteración de la morfología y estructura óseas que presentan los pacientes con insuficien-

cia renal crónica. El diagnóstico de confirmación es la biopsia ósea.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las alteraciones de la densidad ósea:

- **Normal:** la densidad mineral ósea es menor de 1 desviación estándar (DE) por debajo del valor de un adulto joven normal. El riesgo de fractura es muy bajo.
- **Osteopenia:** la densidad mineral ósea se encuentra entre -1 y -2,5 DE por debajo del valor de un adulto joven normal. El riesgo de fractura es cuatro veces superior, comparado con la normalidad.
- **Osteoporosis:** la densidad mineral ósea se encuentra por debajo de -2,5 DE del valor de un adulto joven normal. El riesgo de fractura es ocho veces superior a lo normal.
- **Osteoporosis severa:** presencia de criterios de osteoporosis y de fracturas por fragilidad ósea. El riesgo de fractura es veinte veces superior.

Correspondencia: Alberto Rodríguez Benot
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.
alberto.rodriguez.benot.sspa@juntadeandalucia.es

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en el metabolismo óseo y mineral (MOM) son muy comunes en los receptores de un trasplante renal. Su expresión puede ser muy variable y abarca desde alteraciones de los parámetros analíticos en el postrasplante inmediato (como, por ejemplo, la hipofosfatemia) hasta cambios en la densidad y arquitectura ósea a medio y largo plazo. Estos cambios se traducen en un incremento de las tasas de fracturas patológicas, en dolores óseos de grados variables y en el desarrollo de calcificaciones vasculares aceleradas, condicionando de forma importante la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida del trasplante renal.

A continuación se comentarán los principales factores etiopatogénicos responsables de las alteraciones del MOM que se producen en el trasplante renal. Las manifestaciones analíticas y clínicas y sus mecanismos etiopatogénicos se tratarán en el capítulo siguiente.

Factores etiopatogénicos de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral del trasplante renal

Las alteraciones del MOM después del trasplante renal son consecuencia de la combinación de múltiples factores he-

terogéneos, entre los que se encuentran la propia **enfermedad renal crónica** (por la preexistencia de algún tipo de osteodistrofia renal en la etapa anterior al trasplante), las características **demográficas y de comorbilidad**, el grado **de función del injerto renal** (que con frecuencia suele ser insuficiente) y los efectos secundarios debidos al **tratamiento inmunosupresor**¹ (figura 1). Es importante destacar que gran parte de estos factores no son reversibles y condicionarán en la mayoría de los casos una expresión clínica variable en signos y síntomas, que serán tratados en el capítulo siguiente.

La **enfermedad renal crónica** se asocia con una disminución en la densidad ósea mineral y un incremento en el riesgo de fracturas comparado con la población general, independientemente de la edad y el sexo². En pacientes en diálisis, el riesgo es 4,4 veces superior, y es mayor conforme aumenta la edad, así como el doble de frecuente en mujeres que en varones². En la población en diálisis las fracturas vertebrales se asocian con más calcificaciones vasculares y una mortalidad aumentada³. Después del trasplante renal también se produce una pérdida acelerada de masa ósea, especialmente en los primeros meses, que suele recuperarse parcialmente más adelante⁴. El trasplante renal además supone un riesgo añadido, pues, comparado con el de pacientes en diálisis en lista de espera, el riesgo de fractura de cadera es un 34 % superior en los primeros dos años postrasplante⁵; a par-

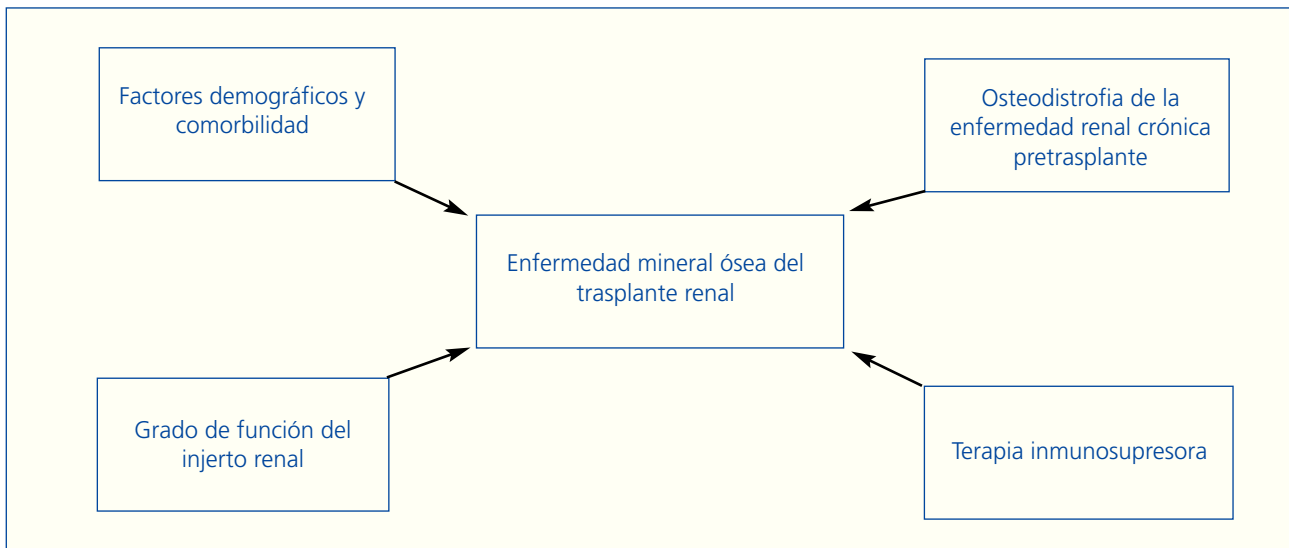


Figura 1. Etiopatogenia de la enfermedad mineral ósea del trasplante renal.

tir de esta fecha el riesgo disminuye y llega a ser incluso menor a partir del tercer año del trasplante.

Los **principales factores demográficos y de comorbilidad** relacionados con las fracturas en el trasplante renal son la edad, el género femenino, la raza blanca, la diabetes y el tiempo en tratamiento sustitutivo previo al trasplante. Por cada década de vida, el riesgo de fractura de cadera aumenta un 55 %; los pacientes entre 56 y 70 años presentan tres veces más riesgo, comparados con los de menos de 40 años⁵. Las mujeres trasplantadas muestran un 64 % más de riesgo que los varones, mientras que los pacientes de raza negra tienen un 62 % menos de riesgo de fractura que los de raza blanca⁵. Los pacientes con nefropatía diabética sufren un riesgo de fracturas casi tres veces superior, comparados con los no diabéticos. También la obesidad se ha relacionado con niveles elevados de PTH y disminución de los niveles de vitamina D tanto en la población general como en la que tiene enfermedad renal crónica (ERC) y en el trasplante renal⁶. Sin embargo, a pesar de tener más elevada la PTH, en la población trasplantada con obesidad los marcadores de remodelado óseo están disminuidos. Esto se ha relacionado con un efecto mediado por la leptina y es independiente de los niveles de PTH y vitamina D⁶. Finalmente, el tiempo en diálisis previo al trasplante influye directamente en la tasa de fracturas, que es un 2 % mayor por cada mes que transcurre el paciente en diálisis⁵.

El **grado de función del injerto renal** es un factor que contribuye directamente a las alteraciones del MOM del trasplante renal. La mayoría de los trasplantados presentan un filtrado glomerular reducido: el 70 % tienen un filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 ml/min, y el 54 % están en un estadio 3T (FGe entre 30-59) de las KDOQI⁷. El descenso en la masa nefronal se relaciona con la retención de fósforo, el déficit de vitamina D, la aparición de acidosis metabólica, el incremento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) en sangre y finalmente la hipocalcemia, la hiperfosforemia y el aumento de la PTH en los estadios avanzados^{8,9}.

El **hiperparatiroidismo hipercalcémico** de la ERC que precede al trasplante es un factor de riesgo para la persistencia de un remodelado óseo elevado y de una pérdida de la densidad mineral ósea tras el trasplante¹⁰. Aunque los ni-

veles de PTH disminuyen progresivamente en los primeros meses postrasplante, al primer año todavía el 50 % de los pacientes presentan niveles inadecuados de PTH¹¹; solo el 23 % de los que presentan una buena función renal tienen los niveles de PTH en el rango normal¹². A largo plazo, más del 40 % de los pacientes con función renal normal tienen persistencia de niveles elevados de PTH¹³. La importancia de la función paratiroidea pretrasplante se relaciona directamente con el tipo y la severidad de las alteraciones postrasplante: niveles elevados de PTH pretrasplante protegen de la hipocalcemia observada en el postrasplante precoz, pero a largo plazo se asocian con hipercalcemia¹⁴.

Los niveles elevados de PTH en sangre no tienen por qué estar relacionados con los hallazgos en la biopsia ósea¹⁵. De hecho, el patrón histológico más frecuente tras el trasplante renal es el bajo remodelado o una mezcla de bajo y alto remodelado^{15,16}. Por tanto, para preservar la función osteoblástica pueden ser necesarios unos niveles de PTH más elevados. Además, la PTH ejerce un efecto proliferativo sobre los osteoblastos e inhibe su apoptosis¹⁷, lo que explica por qué los trasplantados renales con niveles elevados de PTH presentan un número reducido de osteoblastos apoptóticos¹⁶.

La patogenia del hiperparatiroidismo secundario es compleja¹⁸. El estímulo continuo de las glándulas paratiroides por la combinación de niveles elevados de fósforo, y bajos de calcio y calcitriol, provoca un incremento en la síntesis y secreción de PTH. A su vez, la expresión elevada de FGF-23 contribuye al déficit de calcitriol, que no corrige la hipocalcemia ni frena la producción de PTH. En los estadios iniciales de la ERC, los primeros cambios se detectan en la disminución de la expresión del receptor/sensor de calcio de las paratiroides y del receptor de la vitamina D^{19,20}. Esto hace que la célula paratiroidea no pueda responder adecuadamente al estímulo del calcio y del calcitriol, lo que resulta finalmente en un estímulo continuo a la producción de PTH y deriva en la proliferación celular de la glándula, que se hace hiperplásica^{21,22}.

Los **fármacos inmunosupresores** pueden contribuir a las alteraciones del MOM en el trasplante renal²³. Es importante destacar que hallazgos descritos en condiciones experimentales de laboratorio con inmunosupresores no se han

reflejado posteriormente en la clínica real, por lo que las evidencias disponibles en pacientes son bastante limitadas.

Los **corticoides** son los principales causantes de la osteoporosis tanto en la población general como en el trasplante renal^{4,21,22}. A ellos se atribuye la rápida pérdida de masa ósea que ocurre en los seis primeros meses del trasplante, y esta pérdida es proporcional a la dosis acumulativa de esteroides utilizada²⁴. Este efecto de dosis acumulativas de esteroides se ha puesto de manifiesto también en trasplantedos de otros órganos diferentes al riñón²⁵.

Los esteroides tienen un efecto directo en la disminución de la formación ósea. Entre los posibles mecanismos responsables se ha descrito en modelos animales que los glucocorticoides promueven la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, y también inhiben la osteoblastogénesis²⁶. Adicionalmente, incrementan la osteoclastogénesis y la resorción ósea al incrementar la expresión del receptor del factor nuclear kappa-beta (RANKL) y disminuir la expresión de osteoprotegerina²⁷. Por otra parte, los corticoides disminuyen la formación de hueso indirectamente al reducir la absorción intestinal de calcio, y aumentar la secreción de PTH y la secreción de calcio por el riñón²⁸.

A nivel clínico, las dosis elevadas diarias acumulativas de esteroides y los bolos utilizados en los rechazos agudos se relacionan con la pérdida de masa ósea en la columna lumbar vertebral. Sin embargo, algunos estudios no han encontrado relación entre el uso de esteroides y la aparición de fracturas a largo plazo^{29,30}. Por el contrario, ensayos clínicos en trasplante renal con terapia de mantenimiento sin esteroides demuestran una reducción significativa en la tasa de fracturas a cinco años³¹. Con todo, la tendencia actual es que el uso de esteroides debe limitarse y utilizarse dosis lo más reducidas posibles o retirarlos a medio y largo plazo.

El uso de **terapias de inducción** por sí solo no parece tener influencia en la enfermedad ósea, pero se ha descrito que la inducción con una combinación de esteroides y anticuerpos aumenta el riesgo de fracturas en un 14 %, comparado con pautas inmunosupresoras sin inducción³².

Los **inhibidores de la calcineurina** como ciclosporina y tacrolimus inducen osteopenia severa en modelos experimentales en rata, pero no se ha demostrado un claro papel a nivel clínico en el trasplante renal²³. En ratas paratiroidectomizadas, la ciclosporina no induce cambios significativos en los parámetros histomorfométricos del hueso, lo que sugiere que la osteopenia inducida por ciclosporina requiere de la acción simultánea de la PTH sobre el hueso³³. En modelos en ratas, el tacrolimus induce pérdida de masa ósea asociada a un alto remodelado óseo, así como diferenciación de osteoclastos en presencia de PTH elevada^{34,35}. Sin embargo, estudios clínicos que comparan el efecto combinado de corticoides en dosis bajas en pacientes con ciclosporina o tacrolimus sobre el hueso no encuentran diferencias en la tasa de resorción ósea ni en la densitometría mineral entre ambos anticalcineúricos³⁶.

En relación con la **azatioprina** y el **micofenolato**, no se han encontrado evidencias clínicas que demuestren efectos negativos sobre la mineralización ósea en el trasplante renal. A nivel de investigación con animales, el micofenolato no provoca pérdida de masa ósea en la rata³⁷.

Los **inhibidores de la señal de proliferación (ISP) sirolimus** y **everolimus** no parecen tener un efecto tóxico sobre el hueso. En modelos animales en ratas el sirolimus no tiene efecto negativo sobre el remodelado óseo, al contrario de lo que ocurre con ciclosporina o tacrolimus³⁸. En ensayos clínicos en pacientes tratados con ciclosporina o sirolimus (ambos con esteroides), los niveles de marcadores de resorción ósea fueron menores con sirolimus que con ciclosporina, lo que sugiere que el ISP conserva más la densidad mineral ósea y reduce el remodelado óseo³⁹. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de estudios clínicos dirigidos específicamente a evaluar los efectos aislados de los ISP en la enfermedad mineral ósea del trasplante renal.

BIOPSIA ÓSEA Y TRASPLANTE RENAL

Existe una información muy limitada en relación con los cambios histomorfométricos en el hueso de pacientes trasplantedos a largo plazo y su correlación con parámetros clínicos o analíticos de enfermedad mineral ósea. Se ha descrito un aumento de la resorción ósea, del volumen y

de la superficie osteoide, y además una baja tasa de mineralización ósea, de formación ósea y un retraso en la mineralización en los primeros años del trasplante. Estos hallazgos mejoran progresivamente hasta normalizarse a más largo plazo (diez años)¹⁵.

ÚLTIMOS AVANCES EN EL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

En los últimos años han aparecido contribuciones muy importantes al conocimiento tanto de la fisiología como de la patología del MOM de la ERC. Por su importancia, destacan los hallazgos de las fosfatoninas, sustancias endógenas que actúan aumentando la excreción de fósforo por el riñón, de las cuales el FGF-23 es el agente más importante; también el descubrimiento del Klotho, cofactor para que el FGF-23 pueda ejercer su efecto fisiológico, y finalmente la reciente aparición de LRP5 y su papel en la osteoporosis.

El sistema Klotho-FGF-23 es fundamental para el control de la homeostasis del MOM en condiciones fisiológicas, y es además el responsable de una serie de alteraciones patológicas que no podían explicarse por completo antes de que fuese descubierto^{18,40,41}. El FGF-23 es una proteína producida en el hueso y que al pasar a la sangre actúa en los órganos diana a través de un receptor específico, el FGFR1. Para que el FGF-23 ejerza su efecto, debe estar presente en el receptor, como cofactor, otra molécula unida a la membrana celular, denominada Klotho. El efecto fisiológico del FGF-23 es aumentar de la fosfaturia y reducir la producción de 1,25 vitamina D. Los estímulos fisiológicos para producir FGF-23 son el fósforo (más apropiadamente, la sobrecarga de fósforo) y la 1,25 vitamina D⁴⁰. A nivel de las glándulas paratiroides, el FGF-23 disminuye la síntesis y la producción de PTH *in vitro* e *in vivo*.

Por su parte, Klotho, proteína unida a la membrana celular, se expresa en tejidos que requieren un transporte importante de calcio, como el riñón y las paratiroides. También hay una fracción de Klotho que se separa de la membrana y pasa a la sangre, el Klotho soluble; sus efectos fisiológicos y su posible o posibles receptores están

por describir. Klotho controla el metabolismo renal modulando directamente la reabsorción tubular de fosfato y calcio y también actuando como correceptor del FGF-23^{42,43}. Los ratones sin Klotho presentan un fenotipo particular caracterizado por calcificaciones vasculares, osteoporosis, arteriosclerosis, envejecimiento prematuro y supervivencia acortada. Klotho regula el metabolismo mineral promoviendo la reabsorción renal de calcio en el túbulo distal a través del canal TRPV5 e inhibe la reabsorción de fosfato (induciendo fosfaturia) renal al disminuir la expresión del cotransportador Na-P tipo 2a y 2c en el túbulo proximal. Además, al unirse al receptor FGFR1c, en presencia de FGF-23, induce hipofosfatemia y reduce los niveles de 1,25 vitamina D, regulando la transcripción del Cyp27B1 y Cyp24A1⁴⁴.

La importancia del eje Klotho-FGF-23 en el trasplante renal y en particular en la fisiopatología del MOM está en gran parte por describir. Entre las principales contribuciones recientes, se sabe que los niveles elevados de FGF-23 en el postrasplante inmediato son la principal causa de hipofosfatemia, y también pueden justificar el déficit de vitamina D^{45,46}. En condiciones fisiológicas normales, el FGF-23 reduce la secreción de PTH por las glándulas paratiroides, pero en la ERC la PTH permanece elevada a pesar de niveles muy altos de FGF-23, lo que indica una «resistencia» de las paratiroides al efecto de FGF-23. Se ha demostrado que esto es debido a una disminución de la expresión de Klotho y del receptor de FGF-23 en las glándulas paratiroides⁴¹. Este fenómeno se ha confirmado muy recientemente en trasplantados renales en los que los niveles de Klotho y del receptor de FGF-23 (FGFR1 mRNA) disminuyen en paralelo con la pérdida del filtrado glomerular y se relacionan con el estadio de la ERC⁴⁷.

Estudios muy recientes muestran que en modelos animales con ERC en los que se bloquea la acción de FGF-23 se consigue reducir la PTH, aumentar los niveles de vitamina D, corregir la hipocalcemia y evitar la osteoporosis. Pero los animales presentan hiperfosforemia, calcificaciones vasculares aceleradas y una mortalidad precoz⁴⁸. Esto indica la complejidad de la regulación de este sistema en el metabolismo mineral y su importancia en la prevención de las calcificaciones vasculares.

Por otra parte, la importancia de FGF-23 y Klotho sobrepasa el campo del MOM: resultados prometedores en modelos animales muestran la capacidad de Klotho soluble como agente capaz de reducir la fibrosis renal mediante la inhibición del factor de crecimiento transformante beta 1⁴⁹. El control y la prevención de la fibrosis tanto en el riñón nativo como en el injerto renal podría ser un campo de aplicación con enorme trascendencia clínica en el futuro.

Finalmente, el descubrimiento en 2001 de LRP5 abre un nuevo frente de investigación en los mecanismos de regulación de la masa ósea mineral. La falta de expresión de LRP5 causa osteoporosis, mientras que su sobreexpresión produce un exceso de masa ósea y resistencia a las fracturas óseas⁵⁰. LRP5 actúa activando la vía de señalización Wnt-beta-catenin, que es crucial para la formación ósea⁵¹. La estimulación de la señal ejercida por LRP5 en las células óseas podría ser una potencial herramienta terapéutica con la capacidad de reducir o corregir la osteoporosis en un futuro.

CONCLUSIONES. NIVELES DE EVIDENCIA

1. La etiopatogenia de las alteraciones del MOM del trasplante renal son complejas y heterogéneas, e incluyen factores que dependen del grado de hiperparatiroidismo existente antes del trasplante, factores demográficos y de comorbilidad del paciente, del grado de función renal del injerto y del tipo y de la dosis de inmunosupresión indicada en el trasplante. NIVEL MODERADO/ALTO.
2. La edad, el sexo, la raza, la diabetes, la obesidad y el tiempo en diálisis son los principales factores demográficos y de comorbilidad que influyen en las alteraciones del MOM del trasplante renal. NIVEL MODERADO.
3. El 70 % de los pacientes trasplantados tienen un FGe < 60 ml/min, y el 54 % están en un estadio 3T (FGe entre 30-59) de las KDOQI⁷. El descenso en la masa nefronal se correlaciona con la retención de fósforo, el déficit de vitamina D, la aparición de acidosis metabólica, el incremento de FGF-23 en sangre, y fi-

nalmente la hipocalcemia, la hiperfosforemia y el aumento de la PTH en los estadios avanzados^{8,9}. NIVEL BAJO/MODERADO.

4. La PTH elevada en el trasplante renal está relacionada con el grado de severidad del hiperparatiroidismo pretrasplante, con el tiempo en diálisis previo al trasplante, con el grado de disfunción del injerto y con el déficit de vitamina D. NIVEL BAJO.
5. La mayoría de los trasplantes renales presentan una disminución del filtrado glomerular. Las alteraciones del MOM son más severas conforme disminuye el filtrado. NIVEL MODERADO.
6. Los esteroides inducen osteoporosis y aumento de fracturas a largo plazo en los trasplantes renales. A nivel clínico no parece que el resto de los inmunosupresores tenga un papel destacado en esta patología. NIVEL MODERADO.
7. El sistema FGF-23/Klotho recientemente descrito es el causante de la hipofosfatemia precoz postrasplante y del déficit de calcitriol. NIVEL MODERADO/ALTO.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renaltransplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(1):32-40.
2. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stagerenal disease. *Kidney Int* 2000;58(1):396-9.
3. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Díaz-López JB, Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB; Asturias StudyGroup. Vascular calcifications, vertebral fractures and

- mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(1):239-46.
4. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;325(8):544-50.
 5. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002;288(23):3014-8.
 6. Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, et al. Associations between serum leptin level and bone turnover in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(12):2297-304.
 7. Marcén R, del Castillo D, Capdevila L, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C, et al. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation* 2009;87(9):1340-6.
 8. Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, Martín de Francisco AL, Arias M. Bone metabolism according to chronic kidney disease stages in patients undergoing kidney transplantation: a 5-year database analysis. *Transplant Proc* 2009;41(6):2403-5.
 9. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin d deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:526-9.
 10. Kodras K, Haas M. Effect of kidney transplantation on bone. *Eur J Clin Invest* 2006;36 Suppl 2:63-75.
 11. Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, Martin LP, Olgaard K. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients—a review. *Am J Nephrol* 2008;28(2):246-53.
 12. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):551-8.
 13. Torres A, Zarraga S, Rodríguez A, Gómez Ullate P, Concepción MT, Martínez I, et al. Optimum PTH levels before renal transplantation to prevent persistent hyperparathyroidism [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:572A.
 14. Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, et al. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):665-72.
 15. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, López M, Martinis R, Arminio A, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2000;36:160-6.
 16. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elgueabal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003;63(5):1915-23.
 17. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999;104:439-46.
 18. Cunningham J, Locatelli F, Rodríguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(4):913-21.
 19. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: Role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999;55:1284-92.
 20. Rodríguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F253-64.
 21. Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(10):3441-7.
 22. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt M, Manolagas S. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblast and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998;102:274-82.
 23. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 2005;79(6):629-34.
 24. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, Mitnick MA, Gundberg C, Klinger A, et al. Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation* 2000;70(12):1722-8.
 25. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2001;68(2):83-6.
 26. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblast and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998;102:274-82.
 27. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:73-81.
 28. Mitchell DR, Lyles KW. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Mechanisms for bone loss; evaluation of strategies for prevention. *J Gerontol* 1990;45:M153.
 29. O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 2001;74:362-6.

30. Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004;15(2):160-7.
31. Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ, McHugh L, Ibrahim H, Kasiske B, et al. Prednisone-free maintenance immunosuppression-a 5-year experience. *Am J Transplant* 2005;5(10):2473-8.
32. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009;87:1846-51.
33. Epstein S, Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Zhou H, Ma Y, et al. Effect of the interaction of parathyroid hormone and cyclosporine A on bone mineral metabolism in the rat. *Calcif Tissue Int* 2001;68(4):240-7.
34. Kirino S, Fukunaga J, Ikegami S, Tsuboi H, Kimata M, Nakata N, et al. Regulation of bone metabolism in immunosuppressant (FK506)-treated rats. *J Bone Miner Metab* 2004;22(6):554-60.
35. Fukunaga J, Yamaai T, Yamachika E, Ishiwari Y, Tsujigiwa H, Sawaki K, et al. Expression of osteoclast differentiation factor and osteoclastogenesis inhibitory factor in rat osteoporosis induced by immunosuppressant FK506. *Bone* 2004;34(3):425-31.
36. Bozkaya G, Nart A, Uslu A, Onman T, Aykas A, DoGan M, et al. Impact of calcineurin inhibitors on bone metabolism in primary kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2008;40(1):151-5.
37. Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, et al. Mycophenolatemofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation* 1998;65(2):275-8.
38. Romero DF, Buchinsky FJ, Rucinski B, Cvetkovic M, Bryer HP, Liang XG, et al. Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant? *J Bone Miner Res* 1995;10(5):760-8.
39. Campistol JM, Holt DW, Epstein S, Gioud-Paquet M, Rutault K, Burke JT; Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Bone metabolism in renal transplant patients treated with cyclosporine or sirolimus. *Transpl Int* 2005;18(9):1028-35.
40. Rodríguez M, López I, Muñoz J, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. FGF23 and mineral metabolism, implications in CKD-MBD. *Nefrologia* 2012;32(3):275-8.
41. Canalejo R, Canalejo A, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(7):1125-35.
42. Kuro-o M. Klotho and β Klotho. *Adv Exp Med Biol* 2012;728:25-40.
43. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012;92(1):131-55.
44. Olauson H, Lindberg K, Amin R, Jia T, Wernerson A, Andersson G, et al. Targeted deletion of klotho in kidney distal tubule disrupts mineral metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10):1641-51.
45. Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Tertiary 'hyperphosphatoninism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7(5):1193-200.
46. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutiérrez O, Burnett SM, et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int* 2006;70(8):1486-94.
47. Krajisnik T, Olauson H, Mirza MA, Hellman P, Akerström G, Westin G, et al. Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2010;78(10):1024-32.
48. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012;122(7):2543-53.
49. Doi S, Zou Y, Togao O, Pastor JV, John GB, Wang L, et al. Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem* 2011;286(10):8655-65.
50. Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, Zylstra CR, Alenina N, Robinson DR, et al. Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nat Med* 2011;17(6):684-91.
51. Bonewald L. The holy grail of high bone mass. *Nat Med* 2011;17(6):657-8.