

# Hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica y osteodistrofia renal.

Cap. 1º P. de M. Pérez B.P.F.,\* Cap. 1º P. de M. Ríos M.J.R.,\* Cap. 1º P. de M. Santiago A.M.E.,\* Cap. 1º P. de M. Valadez G.M.E.,\* Tte. Cor. M.C. Martínez Lara E,\*\* M.M.C. Figueroa Genis E.\*\*\*

**RESUMEN.** Debido a que la esperanza de vida de los pacientes con insuficiencia renal crónica era muy corta antes del advenimiento de la hemodiálisis, la secuela de la destrucción progresiva de las nefronas no se había estudiado con seriedad. Ya que estos pacientes en la actualidad se mantienen con diálisis o trasplante renal, es importante identificar y resolver en forma temprana los problemas de manejo crónico, entre éstos la osteodistrofia renal, con el fin de disminuir las complicaciones proporcionando de esta manera una mejor calidad de vida para estos pacientes, por lo cual hemos hecho una revisión de la literatura sobre el tema en los últimos 4 años.

**Palabras clave:** Osteodistrofia renal, insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo, paratohormona.

## Introducción

El aumento por adaptación, en la secreción de PTH (paratohormona) y que no se relaciona con enfermedad intrínseca de la glándula paratiroides, se denomina hiperparatiroidismo secundario. Varias enfermedades provocan hipocalcemia crónica e hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, excepto en los casos extremos, la insuficiencia renal crónica es la única en la cual el hiperparatiroidismo secundario produce manifestaciones clínicamente significativas. En la insuficiencia renal crónica, en fase temprana, las concentraciones fisiológicas de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (calcitriol) en la circulación puede ser insuficiente para regular la función de las células paratiroides, por lo que éstas proliferan, lo que se refleja en secreción de PTH.<sup>10</sup>

La osteodistrofia renal es una enfermedad crónica en la cual el calcio sérico disminuye y los fosfatos aumentan con hiperactividad paratiroidea, lo que resulta en desmineraliza-

**SUMMARY.** Before hemodialysis life's expectancy for patients with chronic renal failure was very short and the progressive destruction of nephrons was not well studied by now those patients are transplanted or subjected to dialysis in order to identify early the chronic problem.

However it remains important the early identification and solution of the chronic problems the renal osteodystrophy in order to give a better quality of life.

This paper is a review of the last four-year literature in this field.

**Key words:** Osteodystrophy, chronic renal insufficiency, hyperparathyroidism.

ción ósea y cambios esqueléticos y se considera una complicación temprana de insuficiencia renal asociada con una morbilidad significativa.<sup>1</sup>

## Patogénesis del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica

La PTHi aumenta progresivamente en pacientes con insuficiencia renal crónica al disminuir el índice de filtración glomerular (IFG) a menos de 40 mL/min. La disminución de la función renal afecta la homeostasis normal de los dos minerales almacenados en el hueso, calcio y fosfato. Esto afecta las dos hormonas, vitamina D y PTH, lo que puede resultar en acumulación excesiva de aluminio en éstos,<sup>26</sup> aunque la intoxicación por aluminio, sólo esta implicada en 1/3 de las lesiones aplásticas óseas.<sup>28</sup>

En los principales factores que inducen el hiperparatiroidismo se encuentran: a) retención de fósforo por: 1) hipocalcemia y 2) disminución de los niveles de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ; b) reducción del número de receptores a la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en el tejido paratiroideo; c) resistencia esquelética en ciertos puntos a la secreción de PTH.<sup>14</sup>

La hiperfosfatemia de la insuficiencia renal crónica también puede tener influencia negativa en la producción de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  incluso antes de que la destrucción de nefronas sea tan completa que sean eliminadas las enzimas renales convertidoras de  $25\text{OHD}_3$ . Tal efecto daría como resul-

\* De la Escuela Médico Militar (Cap. 1º pasante de Med.).

\*\* Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición HCM y Profesor Titular de la Cátedra de Endocrinología y Nutrición de la Escuela Médico Militar.

\*\*\* Jefe de la Clínica de Diabetes del HCM., Profesor adjunto de la Cátedra de Endocrinología y Nutrición de la Escuela Médico Militar.

tado disminución en la absorción intestinal de calcio. Esta disminución contribuiría aún más a la hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. Es bien sabido que las concentraciones séricas de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , están bajas en pacientes con enfermedad renal en etapa final, pero no ha habido estudios sistemáticos de la relación de las concentraciones séricas de este metabolito de la vitamina D y el grado de insuficiencia renal crónica.

Las manifestaciones óseas de aumento progresivo en la secreción de PTH y disminución en la producción de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , por el riñón, son evidentes en pacientes con insuficiencia renal crónica. Estas incluyen osteítis fibrosa quística clásica y osteomalacia. Además a menudo están presentes osteoesclerosis y osteoporosis al mismo tiempo. Se desconocen las causas, que son múltiples, de estos dos trastornos. Se piensa que la osteoesclerosis se relaciona con la hiperfosfatemia y la osteoporosis con la función disminuida de la hormona sexual y la acidosis metabólica. La acidosis metabólica puede efectuar cambios en el hueso por disolución directa por estimulación de osteoclastos, inhibición de osteoblastos y alteración de concentraciones séricas o acciones biológicas de la PTH y de la vitamina D; porque de estos pacientes<sup>13,25</sup> es importante la corrección de la acidosis metabólica consecuencia de la falla renal crónica, para un manejo óptimo. Finalmente, existen evidencias de que los huesos de pacientes con insuficiencia renal crónica son resistentes a la acción calcémica de la PTH. Aunque puede haber varias razones subyacentes para tal resistencia, se piensa en general que los principales factores son concentraciones séricas disminuidas de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y la dependencia de PTH en el metabolismo normal de la vitamina D para su acción en el hueso.

### Clasificación de la osteodistrofia renal

Desde el punto de vista histológico, la osteodistrofia renal se clasifica en osteítis fibrosa quística, que es la más frecuente lesión ósea con recambio bajo, osteodistrofias mixtas, osteomalacia y osteoporosis.<sup>6,14</sup>

Es difícil clasificar la gravedad de la osteodistrofia renal con el uso de mediciones disponibles de química sanguínea que no determinan la región media de la PTHi sérica. Por ejemplo, el calcio, fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina séricos se encuentran dentro del intervalo de referencia al inicio del desarrollo de la insuficiencia renal, sin embargo hay evidencia histomorfométrica de osteítis fibrosa quística en biopsias por trepanación de la cresta iliaca y aumento en las concentraciones de PTHi sérica.<sup>5,6</sup> Así, debido a que la PTHi sérica aumenta al declinar progresivamente la función renal con eliminaciones menores de 40 mL/min., ésta es el mejor marcador para seguir a los pacientes con función renal comprometida mediante sus determinaciones en suero.<sup>5,6,21</sup> En este contexto es importante reconocer que aunque existe una buena relación entre el calcio plasmático, tasa de excreción de calcio, retención de calcio y parámetros histomorfométricos de recambio óseo, así como los niveles de

PTH, no hay parámetros séricos que puedan indicar con certeza la enfermedad ósea subyacente.<sup>18</sup>

En pacientes con insuficiencia renal los valores de PTH bioactiva y de PTHi intacta en suero pueden estar dentro de los intervalos normales, mientras que la región media de PTHi en suero está aumentada 5 a 10 veces (Etapa I). Sin embargo, el hecho de que la osteítis fibrosa quística a menudo esté presente en pacientes con insuficiencia renal temprana, que tiene concentraciones aumentadas de la región media de PTH sérica, refleja hiperparatiroidismo secundario.

Los pacientes con enfermedad etapa II pueden ser más fáciles de identificar debido a que generalmente tienen un deterioro más grave de la función renal, hipocalcemia e hiperfosfatemia. Sin embargo, éstas pueden estar opacadas por las medidas terapéuticas y el hiperparatiroidismo, detectables sólo al medir PTHi sérica, puede ser de gravedad suficiente para requerir un tratamiento más intenso. El hiperparatiroidismo no tratado etapa II, generalmente se identifica con concentraciones de región media de PTHi de 20 a 30 veces por encima del límite superior del intervalo de referencia. Aquellos pacientes en general son susceptibles de tratamiento médico. Los pacientes con enfermedad etapa III usualmente tienen concentraciones normales de calcio sérico total pero son hiperfosfatémicos. De manera habitual tienen osteodistrofia grave e inicio de calcificación en tejidos blandos. La gravedad de estos problemas no se aprecia hasta que se efectúan mediciones de PTHi sérica y muestran valores de 50 a 100 veces por encima del límite normal. Es importante descubrir tales incrementos en PTHi sérica porque reflejan el grado de hiperparatiroidismo que aún es reversible con tratamiento médico, pero está en el límite de la transición a la etapa IV, que en general requiere cirugía para reducir la masa de la glándula paratiroidea, de forma que sea efectivo el tratamiento médico. En etapa IV se caracteriza por hipercalcemia, hiperfosfatemia, osteodistrofia grave, calcificación de tejido blando y concentraciones de región media de PTHi de 200 a 1,000 veces por encima del límite superior del intervalo de referencia.

### Características clínicas

Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo y osteodistrofia renal en pacientes en estadio II están relacionadas con la hipocalcemia: aumento en la irritabilidad muscular, parestesias, tetania, cambios tróficos de piel, uñas y dientes, etc., y en estadios III y IV con calcificaciones de tejidos blandos, osteodistrofia y prurito. Los efectos musculoesqueléticos de la insuficiencia renal son vistos en una variedad de tejidos incluyendo hueso, articulaciones y tejidos blandos. Estos efectos incluyen necrosis avascular (principalmente en cabeza de fémur), anormalidades óseas (p.ej. escoliosis, hipercofosis, anormalidades torácicas), laxitud ligamentosa, artropatías degenerativas y calcificaciones de tejidos blandos.<sup>16,23</sup> Otro grupo grande de anormalidades musculoesqueléticas atribuibles a la insuficiencia renal in-

cluyen: depósitos de aluminio, depósitos de amiloide, ruptura de tendones e infección.<sup>23,24</sup> Estas anomalías se pueden identificar y seguir mediante placas simples radiográficas de cráneo, columna vertebral, hombros, pelvis, rodillas y huesos del carpo.<sup>24,31</sup> La osteodistrofia puede provocar dolor óseo debido a osteítis fibrosa o fracturas múltiples (con frecuencia de las costillas). La calcificación de tejido óseo en las articulaciones (generalmente el hombro) puede ser evidente en casos raros como masas irregulares por encima de las articulaciones. Cuando se presenta, el prurito es más debilitante y se debe a depósitos de calcio en la piel y de modo rutinario disminuye después del manejo exitoso médico o quirúrgico, del hiperparatiroidismo. Las radiografías del esqueleto pueden mostrar los defectos de la osteítis fibrosa quística, osteomalacia y la osteoesclerosis. La erosión de las falanges, más evidente en las superficies subperiósticas, puede ser vista en placas de rayos X de pacientes con osteítis fibrosa, pero la mayoría de ellos (> 90%) tienen mediciones de densidad ósea dentro de rangos normales, por lo que, aunque es el estudio radiológico más usado, no es diagnóstico.<sup>6,31</sup> La biopsia ósea, además de dar el diagnóstico exacto, facilita el manejo a largo plazo basado en el tratamiento médico racional y en los cuidados de apoyo dirigidos.<sup>12</sup> Últimamente se han utilizado estudios tomográficos con emisión de positrones de hueso usando el ion (18F) fluoruro mediante el cual se puede distinguir entre lesiones de osteodistrofia renal de bajo recambio, de las de alto recambio, y provee, además, estimaciones cuantitativas de la actividad celular ósea que correlaciona con los datos histomorfométricos.<sup>15,27</sup>

Además de lo antes expuesto, debemos de tomar en cuenta ciertos factores de riesgo para el desarrollo de la osteodistrofia, que incluyen: acumulación de aluminio por ingesta de geles, diálisis peritoneal con concentraciones suprafisiológicas de calcio, ingestión de carbonato de calcio, diabetes mellitus y edad avanzada.<sup>29,30</sup>

## Tratamiento

### A. Manejo de la osteodistrofia renal estadio I.

1. *Restricción de fósforo en la dieta.* El aumento en la ingesta de fósforo y/o las cifras bajas de calcitriol plasmático inhibe la formación ósea y la mineralización,<sup>17</sup> por lo que es necesario restringir el fósforo a menos de 700-800 mg/día.

El marcador más importante de la osteodistrofia renal etapa I y la indicación principal para considerar a un paciente con insuficiencia renal crónica para tratamiento con restricción de fósforo en la dieta, suplemento de calcio y tratamiento con vitamina D, es el valor anormalmente alto de PTHi sérica.

Aunque la restricción de fosfato en la dieta puede ser suficiente para algunos pacientes, otros pueden requerir la adición de antiácidos fijadores de fosfato con el fin de reducir la PTHi sérica.

2. *Eliminación de fosfato.* El efecto de la retención de fosfatos es la disminución del calcio iónico sérico por: a)

formación de complejos de calcio, b) disminuciones de calcitriol renal, c) efecto directo sobre el hueso. En la actualidad se usan poco los antiácidos fijadores de fosfato con base de aluminio debido a su potencial para inducir o empeorar la osteodistrofia de aluminio. En vez de esto se ha utilizado bicarbonato de calcio que aparte de reducir el fosfato sérico, corrige la hipocalcemia y mejora el equilibrio de calcio cuando se da en dosis adecuadamente altas.

3. *Suplementos de calcio.* Se prefiere el carbonato de calcio porque es barato y bien tolerado, combate la acidosis renal y es un agente fijador de fosfato. El calcio al igual que el carbonato, deberá de darse a dosis de 1 a 3 g, tres veces al día con las comidas. El ajuste de la dosis se dará mediante el seguimiento de calcio (mantenido a menos de 11 mg/L) y fosfato sérico (mantenido a menos de 5 mg/dL). Si no es posible mantener estas concentraciones de fosfato sérico con carbonato de calcio sin provocar hipercalcemia se deberán utilizar dosis bajas de un fijador de fosfato con base de aluminio.

4. *Tratamiento con vitamina D.* Es razonable mantener con dosis relativamente bajas (1,000 a 1,200 unidades por día de ergocalciferol [vitamina D<sub>2</sub>]) a los pacientes con insuficiencia renal temprana, proporcionando no más de 10 veces el requerimiento diario.

El 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol) puede suprimir directamente la actividad osteoblástica y osteoclástica en pacientes con hiperparatiroidismo secundario cuando se les da a grandes dosis y aunado a carbonato cálcico.<sup>34</sup> Dosis de 0.25-0.5 microgramos de calcitriol, raramente se asocia con hipercalcemia, hiperfosfatemia o daño en la función renal.<sup>8</sup> La hipercalcemia se produce, principalmente, cuando el calcitriol se administra en forma oral, por lo que se prefiere la forma intravenosa en pacientes con tendencia a desarrollar hipercalcemia.<sup>9</sup> Si se originan tales complicaciones, usualmente son reversibles cuando el tratamiento se suspende.<sup>8</sup>

Existe un análogo de la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, el 22-oxa-1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (OCT), el cual puede suprimir la PTH con efectos menores en el metabolismo del calcio y del fosfato, con control adecuado del hiperparatiroidismo. El OCT aún se encuentra en etapa experimental.<sup>11</sup>

5. *Tratamiento con bifosfonatos.* Otro producto que se encuentra también en etapa experimental y que provee una atractiva y nueva oportunidad de tratamiento en el manejo de la osteodistrofia renal son los bifosfonatos. Estos se podrían utilizar, basándose en la comprensión de la patogénesis de la enfermedad ósea, en tres casos: 1) hipercalcemia relacionada a una liberación incrementada de calcio desde el hueso, 2) elevación excesiva de recambio óseo relacionado a un incremento en los efectos de la PTH, y 3) calcificaciones extraóseas debido a una alta producción de fosfato de calcio.<sup>19</sup>

### B. Manejo de la osteodistrofia renal etapa II.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia renal en etapa final se presentan con las anomalías minerales y óseas que se encuentran en etapa II.

Ya que las etapas III y IV tienden a ser mucho menos reversibles por métodos médicos que las etapas I y II, es im-

portante manejar agresivamente al paciente en la etapa II.

La acción permisiva de la vitamina D en la acción resorbadora del hueso de la PTH, se ha eliminado en gran parte por la destrucción final de los riñones y naturalmente se han evitado los efectos devastadores de las concentraciones enormes de PTH circulantes; así, quizás es importante retrasar la aplicación de vitamina D o uno de sus metabolitos o análogos biológicamente activos hasta que se haya controlado parcialmente el hiperparatiroidismo. Esto se puede hacer al restaurar el calcio y fósforo séricos a concentraciones normales, mediante la simple manipulación de calcio de la dieta, el calcio dializado, y el fosfato de la dieta al igual que en la etapa I. El fosfato sérico deberá reducirse a menos de 5 mg/dL antes de hacer intentos para disminuir el calcio sérico, esto previene los incrementos mayores de 70 en el producto de calcio por fosfato y la tendencia a calcificaciones en tejidos blandos. Después de que la PTHi sérica empieza a disminuir puede introducirse algún tipo de tratamiento con vitamina D.

### C. Manejo de pacientes con diálisis: osteodistrofia renal etapas I y II.

Estos pacientes sólo presentarán hiperparatiroidismo y osteodistrofia renal leves. Aunque estos pacientes pueden requerir sólo suplemento de vitamina D<sub>2</sub> para evitar el desarrollo de osteomalacia, en ocasiones son necesarios uno o más metabolitos de la vitamina D<sub>2</sub> o calcitriol.<sup>3</sup>

La consideración importante en pacientes con hemodiálisis es evitar agravar el desequilibrio negativo de calcio, que se presenta cuando las concentraciones de calcio dializado son menores de 5.7 mg/dL. De hecho es posible, y quizás deseable, utilizar la hemodiálisis como medio para producir un equilibrio levemente positivo de calcio, al emplear concentraciones 6.5 a 8 mg/dL. Sin embargo, esto no deberá intentarse hasta que las concentraciones de fosfato sérico sean menores de 5 mg/dL porque puede producirse mineralización extraósea cuando el producto de calcio por fosfato en suero sea 70 o más. Ya que se controló el metabolismo mineral normal, debe reducirse las concentraciones del calcio dializado a cerca de 6.5 mg/dL.

Por otro lado, se ha observado que la diálisis peritoneal puede mantener efectivamente suprimida la glándula paratiroides, esto quizás a que se mantienen niveles altos de calcio. Por lo que se han encontrado niveles más altos de PTH, de hasta 2 1/2 veces, en pacientes tratados con hemodiálisis en relación con los tratados con diálisis peritoneal.<sup>22</sup>

### D. Manejo de osteodistrofia renal etapas III y IV.

Ordinariamente, los pacientes con osteodistrofia renal etapas III o IV quizás deban tratarse con paratiroidectomía subtotal a fin de reducir el tamaño de la masa de glándulas paratiroides seguido del régimen descrito para pacientes con osteodistrofia renal etapa II. En general, toma mucho más tiempo controlar a los pacientes en etapas III y IV, y el éxito es menos frecuente que en pacientes en etapa II.

Cuando existe duda si el paciente está en etapa III o IV, el médico deberá instituir un régimen intensivo de tratamiento médico y si se obtiene una mejoría importante en el hiperparatiroidismo y no se observa osteodistrofia en 3 a 6 meses se deberá pensar en una paratiroidectomía subtotal, la cual es un procedimiento quirúrgico que revierte las complicaciones de hiperparatiroidismo.<sup>7</sup>

### E. Trasplante renal.

El trasplante renal exitoso puede revertir todo el curso de estas complicaciones. Todos los pacientes que reciben trasplante durante las etapas I y II alcanzan concentraciones normales de PTHi, calcio y fósforo séricos, en unos meses.

Los pacientes trasplantados en etapa III o IV pueden no llegar nunca a niveles normales de PTHi sérica y a menudo presentan hipercalcemia e hipofosfatemia por años, incluso cuando el riñón trasplantado funciona normalmente. Los pacientes trasplantados, usualmente presentan una enfermedad menos severa, menor grado de osteopenia en el tejido óseo cortical,<sup>20</sup> además de mejor normalización de los parámetros bioquímicos después de la paratiroidectomía y rara vez desarrollan hiperparatiroidismo recurrente comparado con los pacientes hemodializados.

La paratiroidectomía total con trasplante y la paratiroidectomía subtotal resultan en un buen control de hiperparatiroidismo renal con excelente mejoría de síntomas.<sup>2,32</sup>

### Bibliografía

1. Brookhyser J, Pahre SN. Dietary and pharmacotherapeutic considerations in the management of renal osteodystrophy. *Advances in renal replacement therapy* 1995; 2: 5-13.
2. Neonakis E et al. Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Archives of surgery* 1995; 130: 643-8.
3. Goodman WG et al. Development of adynamic bone in patient with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney International* 1994; 46: 1160-6.
4. Bianchi ML et al. Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1994; 9: 1595-9.
5. Rubini G et al. Renal osteodystrophy with hyperparathyroidism: the diagnostic value of intact parathormone, alkaline phosphatase, osteocalcin and procollagen. *Journal of Nuclear Biology & Medicine* 1994; 38: 489-94.
6. Hutchison AJ et al. Correlations of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney International* 1993; 44: 1071-7.
7. Kim HC et al. Long term results of subtotal parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. *American Surgeon* 1994; 60: 641-9.
8. Goodman WG, Coburn JM. The use of 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in early renal failure. *Annual Review of Medicine* 1992; 43: 227-37.
9. Peacock E. Calcitriol injection for the management of renal osteodystrophy. *Annals Journal* 1992; 19: 575-7.
10. Fukagawa M, Kurokawa K. Renal osteodystrophy and vitamin D derivatives: cellular mechanisms of hyperparathyroidism in uremia. *Journal of Nutritional Science & Vitaminology. Spec No.* 1992; 96-9.
11. Finch JL. Differential effects of 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and 22-oxacalcitriol on phosphate and calcium metabolism. *Kidney International* 1993; 43: 561-6.
12. McCarthy JT. The importance of bone biopsy in managing renal osteodystrophy. *Advances in Renal Replacement Therapy* 1995; 2: 148-59.
13. Kraut JA. The role of metabolic acidosis in pathogenesis of renal osteodystrophy. *Advances in Renal Replacement Therapy* 1995; 2: 40-51.

14. Morio K, Koide K. Secondary hyperparathyroidism and tertiary hyperparathyroidism chronic renal failure, uremia. *Nippon Rinsho-Japanese Journal of Clinical Medicine* 1995; 53: 954-64.
15. Goodman WG et al. Bone metabolic activity measured with positron emission tomography and (18F) fluoride ion renal osteodystrophy: correlation with bone histomorphometry. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1993; 77: 949-55.
16. Greenan DM et al. Renal disease and rheumatic manifestations. *Current Opinion in Rheumatology* 1994; 6: 82-4.
17. Jorgetti V et al. Aluminium related osteodystrophy and desferrioxamine treatment: role of phosphorus. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1994; 9: 666-74.
18. Kurz P et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney International* 1994; 46: 855-61.
19. Malluche HH. The possible use of bisphosphonates in the treatment of renal osteodystrophy. *Clinical Nephrology* 1992; 38(Suppl 1): 887-91.
20. Kalef-Ezra JA et al. Bone mineral status after renal trasplantation. Assessment by noninvasive techniques. *Investigative Radiology* 1994; 29: 127-33.
21. Hutchison AJ, Gokal R. Vitamin D therapy in continuous ambulatory peritoneal dialysis: what is its role? *Advances in Peritoneal Dialysis* 1993; 9: 253-6.
22. Sherrard DJ et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure —an evolving disorder. *Kidney International* 1993; 43: 436-42.
23. Murphey MD et al. Musculoskeletal manifestations of chronic renal insufficiency. *Radiographics* 1993; 13: 357-79.
24. Bedani PL et al. Clinical and radiological features of bone disease in long-term (15 or more years) hemodialysis patients. *International Journal of Artificial Organs* 1993; 16: 704-10.
25. Bushinsky DA. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney International* 1995; 47: 1816-32.
26. Brunier GM. Calcium/phosphate imbalances, aluminium toxicity, and renal osteodystrophy. *Annal Journal* 1994; 21: 171-7, 179-9.
27. Israel O et al. Bone loss in patients with chronic renal disease: prediction with quantitative bone scintigraphy with SPECT. *Radiology* 1995; 196: 643-6.
28. Herez G et al. Aplastic osteodystrophy without aluminium: the role of "suppressed" parathyroid function. *Kidney International* 1993; 44: 860-6.
29. Pey Y et al. Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariate analysis. *Journal of Bone & Mineral Research* 1995; 10: 149-56.
30. Malluche HH et al. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney International* 1992; Suppl 38: 862-7.
31. DeVita MV. Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *Medicine* 1992; 71: 284-90.
32. Taylor et al. Parathyroidectomy in uremic hyperparathyroidism: a clinical study. *Scottish Medical Journal* 1992; 37: 18-21.