



Original

Estudio de la densidad mineral ósea en el paciente con insuficiencia renal e hiperparatiroidismo intervenido quirúrgicamente: relación con parámetros óseos

Rafael Fernández Castillo^{a,*}, Rosa María De Alarcon^a, Rafael Jose Esteban^a, Omar Haouari^a, Elena Planell^b, Fernando Perán^a y Juan Antonio Bravo^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Andalucía, España

^b Departamento de Farmacia, Universidad de Granada, Andalucía, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de octubre de 2009

Aceptado el 4 de febrero de 2010

On-line el 13 de mayo de 2010

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo secundario

Osteodistrofia renal

Enfermedad renal crónica

Densitometría ósea

Biopsia ósea

Histomorfometría

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El hiperparatiroidismo por enfermedad renal crónica (ERC) puede alterar la composición y arquitectura ósea, y ocasionar fracturas. La densidad mineral ósea (DMO) determinada mediante densitometría (DEXA), empleada para predecir el riesgo de fractura¹, estima la cantidad de calcio presente en el hueso. Sin embargo, desconocemos la relación entre DMO y la composición del hueso.

Pacientes y método: Nuestro estudio se ha realizado en 2 grupos de pacientes con enfermedad renal que presentaban hiperparatiroidismo e intervenidos de paratiroidectomía, pacientes en hemodiálisis (grupo HD) y pacientes con trasplante renal (grupo TR). Se pretende: cuantificar y valorar las diferencias en la DMO entre estos dos grupos; cuantificar y definir diferencias en los parámetros de histomorfométricos ósea entre estos 2 grupos y un grupo control; y definir si existe relación entre la DMO, elementos óseos y parámetros histomorfométricos.

Resultados: El valor medio de la DMO en fémur fue superior en el grupo TR que en el grupo de HD. Del análisis de correlación lineal realizado entre parámetros de DMO versus elementos en hueso e histomorfometría, considerando en conjunto TR y HD, únicamente observamos correlación entre DMO en fémur (gr/cm^2) y calcio ($r=0.435$, $p=0.034$, $n=24$).

Conclusiones: Los pacientes con hiperparatiroidismo intervenido con TR tienen mejor DMO femoral que aquellos en HD. El volumen trabecular es inferior en TR, mientras que el volumen de fibrosis es superior en HD. Los elementos en hueso en TR y en HD se encuentran en proporción semejante, si bien el contenido de calcio tiende a ser superior en TR.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Bone mineral density in patients with renal hyperparathyroidism undergoing surgery: relationship with bone parameters

ABSTRACT

Keywords:

Secondary hyperparathyroidism

Renal osteodystrophy

Chronic Kidney disease

Bone densitometry

Bone biopsies

Histomorphometry

Background and objectives: Hyperparathyroidism (HPT) in chronic kidney disease (CKD) may alter the composition and bone architecture, and cause fractures. The DEXA bone mineral density (BMD), used to predict fracture risk, measures the amount of calcium in bone. However, we do not know the relationship between BMD and bone composition.

Patient and method: Our study, conducted in two groups of renal patients with HPT who underwent parathyroidectomy (PTX): patients on hemodialysis (HD group) and patients with renal transplant (RT group). The aims were to quantify and value the differences among groups and by gender on bone mineral density, quantify and define differences between these two groups and a control group regarding the elemental composition of bone marrow biopsy obtained and static parameters of bone histomorphometry, and define a possible relationship between bone mineral density and bone elements versus histomorphometric parameters.

Results: The BMD mean in femur was higher in TR group than in HD group. Linear correlation analysis performed between parameters versus BMD and bone histomorphometry elements, considering both TR and HD, only correlation between femur BMD (gr/cm^2) and calcium ($r=0.435$, $p=0.034$, $n=24$) was observed.

Conclusion: Hyperparathyroidism patients undergoing renal transplant had better femoral BMD than those on hemodialysis; the trabecular volume was lower in kidney transplantation, while the volume of fibrosis was higher in hemodialysis patients; the elements in bone transplant and hemodialysis were in similar proportion, while the calcium content tended to be higher in renal transplant.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafaelfernandez@ugr.es (R. Fernández Castillo).

Introducción

El término osteodistrofia renal (OR) se ha usado tradicionalmente para definir las alteraciones de la estructura ósea de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) por hiperparatiroidismo. La definición, evaluación y clasificación de las alteraciones minerales de la OR deben incluir: biomarcadores séricos, pruebas de imagen no invasivas como la densidad mineral ósea (DMO) y alteraciones óseas por histomorfometría².

Los biomarcadores séricos de remodelado óseo, por su bajo peso molecular, se eliminan por orina, por lo que su uso en ERC está limitado debido a que se acumulan en suero^{3,4}. La parathormona intacta (PTHi) muestra una correlación buena con los datos de histomorfometría, aunque por sí sola no ofrece información suficiente para un diagnóstico final porque básicamente refleja el grado de actividad de las glándulas paratiroides⁵⁻⁸.

Actualmente, la DMO es la técnica de elección para el diagnóstico y seguimiento de las alteraciones óseas, y predice el riesgo de fractura⁹⁻¹². En 1994, la OMS publicó los criterios diagnósticos universales para clasificar a la población en función del t-score (desviación de los resultados en comparación con la DMO media de la población adulta joven) de la DMO: a) normal: > -1 desviación estándar (DE), b) osteopenia: ≤ -1 y $> -2,5$ DE, y c) osteoporosis: $\leq -2,5$ DE (11).

La histomorfometría ósea por biopsia ósea (BXO) es el único método que proporciona información fiable para distinguir entre remodelado óseo normal, enfermedad ósea adinámica o de bajo remodelado, enfermedad de alto remodelado u osteítis fibrosa y enfermedad ósea mixta¹³. El 90% de los pacientes en diálisis con OR no son estudiados por BXO por ser una prueba cruenta¹⁴, de ahí la importancia de desarrollar marcadores bioquímicos de remodelado óseo y conocer la relación entre DMO e histomorfometría^{15,16}. Este estudio pretende: cuantificar y valorar las diferencias en la densidad mineral ósea entre estos 2 grupos; cuantificar y definir diferencias en los parámetros de histomorfométricos ósea entre estos 2 grupos y un grupo control; y definir si existe relación entre la DMO, elementos óseos y parámetros histomorfométricos.

Pacientes y método

A través de un diseño de prevalencia, no aleatorio, estudiamos a todos los pacientes renales a los que se realizó paratiroidectomía en nuestro centro entre enero de 2002-junio de 2006 (4 años y medio). Los pacientes se encontraban en tratamiento renal sustitutivo, en hemodiálisis (grupo HD) y trasplante renal (grupo TR). La paratiroidectomía fue indicada en el grupo HD por hiperparatiroidismo sin respuesta al tratamiento habitual (hemodiálisis, quelantes de fósforo y/o calcitriol), mientras que en el grupo TR se indicó por calcio sérico ≥ 11 mg/dl asociado a hiperparatiroidismo persistente tras el primer año de trasplante. De las glándulas extirpadas se registró el número, diagnóstico histológico y peso total de las mismas.

Se recogieron características demográficas de la muestra (edad, sexo, causa de enfermedad renal primaria, tiempo de enfermedad renal, tiempo en diálisis, tiempo de trasplante renal), así como la media en sangre de los siguientes biomarcadores óseos un año antes de la paratiroidectomía: calcio (Ca, mg%), fósforo (P, mg%), PTHi (pg/ml), fosfatasa alcalina total (Fat), (ALP, U/l), isoenzima óseo de la ALP (bALP), β -ctx (pg/ml), osteocalcina N-MID (OC, ng/ml), fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR, U/L), 25(OH)D3 (ng/ml) y 1-25(OH)₂D3 (pg/ml).

Se cuantificó la DMO a nivel femoral y lumbar (DEXA, QDR 4500C) 2 meses antes de la paratiroidectomía y los resultados de la DMO se clasificaron según criterios de la OMS.

Durante la paratiroidectomía se practicó a los pacientes una BXO de cresta iliaca antero superior, empleando trocar de Jamhsidi,

y se obtuvieron 3 cilindros con 2 corticales. En las muestras de hueso se realizó un estudio histomorfométrico estático, calculando volumen trabecular (VT, %), volumen osteoide (VOS, %), volumen de fibrosis (VF, %), y anchura media de ribetes trabeculares de osteoide (WOS, μ) y estudio dinámico mediante marcaje con tetraciclinas. Fueron determinados los elementos Ca, P, Fe, Zn, Cu, Mg, Al, Na y K (mg de elemento/gr de hueso), empleando técnica de espectrofotometría de absorción atómica para Ca, Fe, Zn, Cu, Mg, Al, Na y K y con espectrofotómetro UV/V para el P.

En el período señalado se tomaron BXO en donantes cadáver de injerto renal, que formaron el grupo control. Se excluyeron aquellos donantes con enfermedad ósea conocida y mujeres con menopausia. En estas muestras de hueso se realizaron los estudios ya señalados.

El estudio se realizó previo consentimiento del comité de ética de la institución, así como del consentimiento informado del paciente.

Análisis estadístico

Para todas las variables se realizó estudio descriptivo con la media (DE), empleando los test de la ji al cuadrado, test exacto de Fisher, test de Mann-Whitney y coeficiente de correlación lineal de Pearson cuando fueron necesarios, con el paquete estadístico SPSS 12.0. El test se consideró significativo cuanto se obtuvo una bilateral $< 0,05$.

Resultados

Durante 52 meses se practicaron 25 paratiroidectomías: 9 en pacientes con TR y 16 en pacientes en HD, obteniendo sus correspondientes BXO. Asimismo, se obtuvieron 34 BXO de donante cadáver. Los grupos con enfermedad renal partieron de diferente situación metabólica, con valores medios superiores de PTH, P, ALP, bALP, β -ctx, OC y FATR, e inferiores de Ca y 1-25(OH)₂D3 en el grupo HD. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a sus características demográficas (edad, sexo, tiempo de ERC, y causa enfermedad renal primaria. El peso total de las glándulas paratiroides (GPT) extirpadas fue superior en el grupo HD respecto al grupo TR (media [DE] de 3.970 [2.721,8] frente a 1.268 [702,4] mg, $p < 0,05$), observando mayor frecuencia de hiperplasia nodular en el primer grupo HD (68,8% frente a 44,4%) (tabla 1).

En cuanto a la DMO entre los grupos HD en comparación con el grupo TR: en fémur el valor medio fue superior en el grupo TR. La frecuencia de t-score $\leq -2,5$ DE fue inferior en el grupo TR respecto al grupo HD, tanto a nivel femoral como lumbar (tabla 2). Considerando conjuntamente a los 2 grupos, y clasificados según sexo, observamos que las mujeres tuvieron una DMO tanto femoral (media de 0,676 [0,1733] frente a 0,826 [0,1367] g/cm², $p < 0,05$) como lumbar (media de 0,785 [0,1728] frente a 0,888 [0,1432] g/cm², $p < 0,05$) inferior respecto a los varones.

Las comparaciones de los elementos en hueso (mg o μ gr/ gr de tejido óseo) entre los grupos HD y TR no arrojaron diferencias significativas, si bien hubo una tendencia no significativa a objetivar un valor medio de Ca superior en el grupo TR (tabla 3). Por otra parte, el grupo control mostró valores medios de Ca, Al, Fe y Zn significativamente superiores a los observados en el grupo HD, e inferiores respecto a este mismo grupo en cuanto a los valores medios de Mg y Cu. Las comparaciones entre los grupos control y TR objetivaron valores medios de Fe superiores y de Cu inferiores en el grupo control (tabla 3). Sobre el estudio histomorfométrico, el VT resultó inferior en el grupo TR respecto a los otros dos grupos, mientras que el VF paratrabecular resultó superior en el grupo HD respecto a los grupos TR y control (tabla 3).

Tabla 1

Comparaciones de los grupos HD, TR y control respecto a características demográficas, biomarcadores óseos un año antes de la paratiroidectomía y características de las glándulas extirpadas

	Grupo HD	Grupo TR	Grupo Control
Edad, años*	49 ± 151	51 ± 111	32 ± 138
Sexo varón, %	437	666	618
Tiempo enfermedad renal crónica, años	176 ± 5,33	167 ± 7,39	
Enfermedad renal primaria (%):			
glomerular	375	111	
intersticial	188	111	
quístico	188	333	
vascular	—	33,3	
desconocido	125	—	
otras	126	111	
Biomarcadores óseos:			
iPTH (pg/ml)**	1403 ± 4464	315 ± 2090	
calcio (mg/dl)**	9,6 ± 0,73	110 ± 0,29	
fósforo (mg/dl)**	61 ± 164	26 ± 0,40	
ALP (ng/ml)**	315 ± 2648	125 ± 7,19	
bALP (ng/ml)**	70 ± 503	11 ± 7,3	
β-ctx (n/M)**	4942 ± 13083	489 ± 1611	
OC (U/L)**	1181 ± 6663	42 ± 2,58	
FATR (U/L)**	72 ± 348	33 ± 1,38	
25OHD3 (ng/ml)	16 ± 103	22 ± 114	
1-25(OH) ₂ D3 (pg/ml)**	8 ± 99	32 ± 200	
Peso de la GPT (mg)**	3970 ± 27218	1268 ± 7024	
Anatomía patológica GPT (%):			
Hiperplasia difusa	12,5	11,1	
Hiperplasia nodular	68,8	44,4	
Hiperplasia difusa+nodular	18,8	22,2	
Normal+difusa		11,1	
Normal+nodular		11,1	

ALP: Fosfatasa alcalina total; bALP: Fracción ósea de la fosfatasa alcalina total; FATR: Fosfatasa ácida tartrato-resistente; HD: hemodiálisis; iPTH: Hormona paratiroidea intacta; OC: Osteocalcina; TR: trasplante renal; 25OHD3: 25 hidroxil - vitamina D; 1-25(OH)₂D3: 1,24 dihidroxil - vitamina D, calcitriol.

* p < 0,05: comparaciones entre grupo control frente a grupos HD y TR.

** p < 0,05: comparaciones entre grupos HD frente a TR.

Tabla 2

Comparaciones de la DMO en fémur y columna entre los grupos HD y TR, e intervalos de frecuencias según T score

	Grupo HD	Grupo TR
1/3 proximal de fémur (gr/cm ²)*	0709 ± 01638	0855 ± 01422
Lumbar (L1-L4, gr/cm ²)	0824 ± 01690	0877 ± 01529
Tscore (%)		
fémur > -1	313	375
fémur ≤ -1, > 25	25	625
fémur ≤ -25	438	
lumbar > -1	25	125
lumbar ≤ -1, > 25	188	500
lumbar ≤ -25	563	375

DMO: densidad mineral ósea; HD: hemodiálisis; TR: trasplante renal.

* p < 0,05.

Del análisis de correlación lineal realizado entre parámetros de DMO frente a elementos en hueso e histomorfometría, considerando en conjunto TR y HD, únicamente observamos correlación entre DMO en fémur (gr/cm²) y calcio elemento (r=0,435, p=0,034, n=24).

Discusión

El conocimiento de la estructura íntima del hueso y de su remodelado es fundamental para conocer la patología ósea de

Tabla 3

Comparaciones de los elementos y la histomorfometría en hueso entre los grupos HD, TR y control

	Grupo HD	Grupo TR	Grupo Control
Ca (mg/gr)	162 ± 356	182 ± 365	195 ± 215*
P (mg/gr)	143 ± 496	152 ± 849	99 ± 39
Mg (mg/gr)	4,7 ± 0,78	4,5 ± 0,73	3,9 ± 0,76*
Al (μgr/gr)	6,6 ± 2,50	7,9 ± 2,55	8,8 ± 1,80*
Fe (μgr/gr)	58 ± 103	58 ± 116	73 ± 133* ^a
Zn (μgr/gr)	238 ± 915	298 ± 986	356 ± 1004*
Cu (μgr/gr)	1,1 ± 0,23	1,2 ± 0,27	0,9 ± 0,14 ^a
Na (mg/gr)	176 ± 301	161 ± 472	137 ± 10,4
K (mg/gr)	126 ± 26,5	144 ± 48,93	94 ± 1,1
Volumen Trabecular (%)	22,5 ± 8,67	15,4 ± 3,26 ^b	20,9 ± 5,39
Volumen osteoide (%)	0,93 ± 1,133	0,49 ± 0,557	0,16 ± 0,057
Anchura osteoide (μ)	12,3 ± 9,35	8,8 ± 2,01	10,9 ± 59
Volumen de fibrosis (%)	12,1 ± 16,40**	0,5 ± 0,98	0,01 ± 0,057

HD: hemodiálisis; TR: trasplante renal.

^a Comparaciones entre grupo control frente a grupo TR, p < 0,05.

^b Comparaciones entre grupo TR frente a grupo HD y control, p < 0,05.

* Comparaciones entre grupo control frente a grupo HD, p < 0,05.

** Comparaciones entre grupo HD frente a grupos TR y control, p < 0,05.

origen metabólico. Las alteraciones del metabolismo mineral son un complejo de alteraciones que causan morbilidad y disminución de la calidad de vida en pacientes con ERC¹⁷.

En nuestro estudio podemos observar que aunque ambos grupos de enfermedad renal padecían de HPT, partían de diferente situación metabólica. El grupo de HD tenía valores medios superiores de PTH, P, ALP, bALP, β-crooslap, OC y FATR, e inferiores de Ca sérico y 1-25(OH)₂D3, con diferencias estadísticamente significativas salvo para los valores de 1-25(OH)₂D3. También en este grupo el peso de las glándulas paratiroides extirpadas fue mayor, con mayor frecuencia de hiperplasia nodular.

La OR en todas sus modalidades puede cursar con masa ósea variable y actualmente la osteoporosis en la forma histológica más frecuente (≈ 40%)^{18,19}. La DMO mide la absorción del rayo a su paso por el hueso, y es mayor cuanto más Ca tiene éste. La alteración de la DMO se observa antes en el hueso trabecular (columna lumbar) que en el hueso cortical (cuello femoral) y se considera que el hueso trabecular es 10 veces más activo y representa el 16-23% del tejido óseo total²⁰. La osteoporosis se define según la DMO por un t-score de ≤ -2,5 DE y se caracteriza histológicamente por un adelgazamiento trabecular sin defecto de mineralización y con baja masa ósea²¹. De esta manera, el hueso es relativamente resistente a la captación de Ca, lo que favorece las calcificaciones extraóseas²². Hemos comprobado que el grupo HD con hiperparatiroidismo intervenido tiene peor DMO femoral y lumbar que aquellos sujetos en TR, siendo el porcentaje de t-score ≤ -2,5 del 43,8% y 56,3%, respectivamente, en el grupo HD, sin encontrar ningún caso en el grupo TR, es decir, hay mayor frecuencia de osteoporosis según los criterios de la OMS en los pacientes sometidos a HD y esta frecuencia es semejante a las series descritas por otros autores²³. En contraposición a lo comentado, en nuestro estudio el VT fue inferior en grupo de TR, mientras que el VF fue superior en los pacientes en HD y, aunque no hemos demostrado diferencia significativa en cuanto al contenido en Ca elemento óseo entre ambos grupos, el contenido de Ca tiende a ser superior en el TR, lo cual puede explicar porque la DMO es más patológica en el grupo HD. Esta diferencia puede deberse a que el depósito de Ca óseo no es homogéneo y varíe según la zona biopsiada. Se ha observado que en TR se produce una rápida pérdida de masa ósea durante los primeros 6 meses del trasplante por efecto de los corticoides y el compartimiento trabecular es el más sensible a esta pérdida²⁴. Por otra parte, estudios en animales han demostrado que la ciclosporina y el tacrolimus inducen osteoporosis de alto remodelado, efecto que

es exagerado por el déficit de estrógenos²⁵. También existe una relación directa entre la magnitud de la pérdida de masa ósea y los niveles de PTH pretrasplante. A mayor hiperparatiroidismo mayor pérdida. Este efecto se invierte con la paratiroidectomía²⁶.

La mujer hiperparatiroides intervenida tiene una DMO inferior respecto al sexo masculino, ya que la mujer, independientemente de la edad y menopausia, tiene menor densidad ósea.

Al igual que estudios previos²⁷ han mostrado que no es posible predecir la histología ósea en base a la DMO, nosotros tampoco lo hemos demostrado. La OR se asocia con más frecuencia a osteopenia y osteoporosis en los pacientes en diálisis.

En conclusión, los pacientes con hiperparatiroidismo intervenido con TR tienen mejor DMO femoral que aquellos en HD, siendo la frecuencia de t-score $\leq -2,5$ DE inferior (tanto a nivel lumbar como femoral) respecto al grupo HD. La mujer con hiperparatiroidismo intervenido tiene una DMO inferior respecto al varón, el VT es inferior en TR, mientras que el VF es superior en HD, los elementos en hueso en TR y en HD se encuentran en proporción semejante, si bien el contenido de Ca tiende a ser superior en TR (quizá esta sea la causa por la que la DMO es mejor en el trasplantado).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ferrer A, Estrada MD, Borrás A, Espallargues M. Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura y en el control evolutivo de la osteoporosis. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:428-36.
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69:1945-53.
- Alvarez I, Torregrosa JV, Peris P. Effect of hemodialysis and renal failure on serum biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Metab*. 2004;22:254-9.
- Coen G, Ballanti P, Bonucci E. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:2294-302.
- Martin K, Olgaard K, Coburn J. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:558-65.
- Parfitt AM. Renal bone disease: a new conceptual framework for the interpretation of bone histomorphometry. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:303-387.
- Zayour D, Daouk M, Medawar W. Predictors of bone mineral density in patients on hemodialysis. *Transplant Proc*. 2004;5:1297-301.
- Marshall D, Jhonell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996;312:1254-1259.
- Bonnick SL, Jhonston CC, Klerekoper M. Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom*. 2001;4:105-10.
- Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patients management?. *J Clin Densitom*. 2002;5:28-9.
- Suman VJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM. A nomogram for predicting lifetime hip fracture risk from radius bone mineral density and age. *Bone*. 1993;14:843-846.
- Kanis JA, Gluer CC, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors. *Osteoporosis Int*. 2000;11:102-92.
- Cannata JB, Gómez Alonso C, Grosso S. Osteodistrofia Renal, clasificación y concepto actual. *Nefrología*. 1995;15:20-4.
- Lorenzo V, Torres A. La biopsia ósea sin descalificar en el estudio de la osteodistrofia renal. *Nefrología*. 1986;2:12-9.
- De Francisco ALM. ¿Es necesario la biopsia ósea? *Nefrología*. 1992;12:210-4.
- Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologists. *Kidney Int*. 1990;2:111-93.
- Lobao R, Carvalho AB, Cuppari L. High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients: Bone histomorphometric analysis. *Clin Nephrol*. 2004;6:432-9.
- Colorado Center for Bone Research. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Curr Osteoporosis Rep*. 2005;1:5-12.
- Larrosa M, Gomez A, Moreno M, Casado E, Berlanga E, Ramon J, et al. Déficit de vitamina D en la fractura osteoporótica de cadera y factores asociados. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:6-9.
- Handy RC, Petak SM, Lenchik L. Which central dual X-ray absorptiometry skeletal sites and regions of interest, should be used to determine the diagnosis of osteoporosis? *J Clin Densitom*. 2002;5:11-7.
- Division of endocrinology and Center for Osteoporosis and Metabolic Bone Disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;4:303-87.
- Malluche HH, Faugere MC. Bone biopsies: Histology and histomorphometry of bone. En: Avioli LV, Kream SM, editores. *Metabolic bone disease and clinically related disorders*. Philadelphia: Saunders; 1990. p. 283-328.
- Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems alter transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;3:551-8.
- Dalle C, Bertoldo F, Valenti MT. Histomorphometric analysis of glucocorticoid induced osteoporosis. *Micron*. 2005;8:645-52.
- Cueto Manzano AM, Tonel S, Hutchison AJ. Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int*. 1999;5:2021-9.
- Minisola S, Rosso R. Trabecular bone mineral density in primary hyperparathyroidism: relationship to clinical presentation and biomarkers of skeletal turnover. *J Bone Miner Metab*. 1993;20:113-23.
- Gerakis A, Hadjidakis D. Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis. *J Nephrol*. 2000;13:437-43.