

# Osteoporosis en la Enfermedad Renal Crónica. Diagnóstico

Jordi Bover. Fundació Puigvert, Barcelona

Pablo Ureña-Torres. Necker Hospital. Paris. Francia.

Fecha actualización: 04/01/2019 09:19:17

## TEXTO COMPLETO

### Introducción

La osteoporosis (OP) es el desorden esquelético más frecuente en la población general [1] y define una disminución en la resistencia mecánica global del hueso relacionada con un riesgo aumentado de padecer fracturas de bajo impacto y sus consecuencias deletéreas [2] [3] [4]. La resistencia del hueso viene determinada no sólo por la densidad mineral ósea (DMO) sino también por la calidad del hueso [2] [3] [4] (Figura 1); sin embargo, la OP normalmente se diagnostica por la existencia de una DMO medida por DEXA (“Dual-energy X-ray Absorptiometry”) por debajo de un límite predeterminado y arbitrario (T-score = -2,5 desviaciones estándar) que, sin embargo, no tiene en cuenta la calidad del hueso [2] [5]. Es importante resaltar que el valor de DMO es un importante factor de riesgo de fractura y que una gran parte de fracturas en la población general ocurren ya en personas con osteopenia [6], por lo que es también fundamental valorar otros factores de riesgo no densitométricos (Tabla 1) [7] [10].

Por otra parte, se sabe que la enfermedad renal crónica (ERC) tiene un importante impacto en la salud ósea, como queda reflejado en el concepto clásico de “osteodistrofia renal” (ODR) [11] [12]. Actualmente se considera que el término ODR debería ser usado exclusivamente para definir las lesiones histológicas observadas en la biopsia ósea en pacientes con ERC (uno de los componentes del complejo CKD-MBD por “Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder”) [13], abarcando anomalías en la tasa de recambio, mineralización y volumen óseo (siguiendo el acrónimo inglés TMV por “Turnover, Mineralization, Volume”) [8] [11] [12]. La ODR incluye enfermedades de alto remodelado como la osteítis fibrosa (reflejo del hiperparatiroidismo secundario), de bajo remodelado (como la osteomalacia o la enfermedad ósea adinámica (EOA) y las formas mixtas, entre otras. Por otra parte, en la OP existe una disminución de la masa ósea y alteración de la microarquitectura sin un defecto específico en la mineralización, celularidad o el recambio óseo [14] [15]. Por lo tanto, a pesar de que la OP y la EOA tienen algunas características clínicas comunes, su patogénesis, histopatología y tratamiento son distintos [14] [16].

Cada día es mayor la evidencia de que el paciente con ERC presenta un riesgo de fractura (y mortalidad asociada) más elevado que la población general, probablemente porque las propiedades mecánicas del hueso están adicionalmente afectadas por “factores urémicos intrínsecos” específicos de la ERC. Por ello se ha descrito un nuevo concepto, “OP urémica” [17], que enfatiza la existencia de una relación particularmente compleja entre DMO, riesgo de fractura y mortalidad en el paciente con ERC, dado que estos pacientes están también expuestos a la OP “clásica” relacionada con la edad o sexo incluso antes del diagnóstico de ERC [17]. Por ello, los nefrólogos deberíamos por un lado conocer mejor los factores de riesgo de OP y fractura y, por otro, enfatizar los criterios

diagnósticos de la OP clásica. Por otra parte, deberíamos resaltar la importancia de la ERC en el diagnóstico diferencial de los pacientes con OP dadas las implicaciones terapéuticas que serán analizadas en la segunda parte de esta revisión [18]. De hecho, es probable que el hiperparatiroidismo secundario característico de la ERC no sea actualmente el principal responsable de la aparición de fracturas [17] [19], y que la pérdida de DMO relacionada con el envejecimiento poblacional, alteración de las hormonas sexuales y otras causas secundarias debieran considerarse independientemente a la pérdida asociada a la propia ERC u ODR [17] [19] [21].

## Conceptos generales de osteoporosis, factores de riesgo y consecuencias clínicas

Las fracturas osteoporóticas o por fragilidad [espontáneas o provocadas por traumatismos mínimos (como una caída desde la propia altura)] constituyen un importante problema de salud pública por su elevada prevalencia, morbimortalidad y el consumo creciente de recursos [22] [25]. Por ello, diversas agencias [25] recomiendan evaluar individualmente la presencia de factores de riesgo de fractura (Tabla 1) y desaconsejan el cribado densitométrico poblacional [3] [26] [27] [28] [29]. La evaluación de factores de riesgo debería realizarse en cualquier situación de sospecha clínica y, por ello, quizá también debería evaluarse idealmente en todos los pacientes con ERC independientemente de la edad. Por otra parte, la cuantificación del riesgo de fractura en la población general se puede realizar utilizando distintas escalas, siendo la más conocida el FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool; [www.shef.ac.uk/FRAX®](http://www.shef.ac.uk/FRAX®)) (Figura 2). El algoritmo de FRAX® calcula la probabilidad de fractura mayor osteoporótica (clínica vertebral, antebrazo, cadera o húmero) y/o de cadera a los 10 años (sin tratamiento actual o previo). Está traducida y validada por países, recomendándose sólo como herramienta orientativa dado que tiene importantes limitaciones (Figura 2) [10] [31].

FRAX® no incluye en su algoritmo a la ERC, por lo que se supone que el uso de esta escala subestimaría el riesgo de fractura en nuestros pacientes, especialmente en ERC avanzada [31] [32]. De hecho llama la atención que, en una guía reciente americana, sólo la ERC terminal aparece entre las enfermedades que causan o contribuyen a la OP y fracturas [33]. De todos modos, aunque FRAX® no incluye ajustes para el filtrado glomerular estimado (FGe), creemos que los nefrólogos podrían usar inicialmente esta herramienta teniendo en cuenta que el valor absoluto obtenido probablemente infraestima el riesgo real de fractura. De hecho, la presencia de ERC no sólo es un importante factor independiente de fractura, sino que además aumenta la frecuencia de caídas por debilidad muscular-sarcopenia o mio-neuropatía [34] [40]. El uso de FRAX® en pacientes con ERC o trasplantados ha demostrado que es capaz de discriminar y predecir fracturas [41] [42] [43]. Por ejemplo, Jamal et al [41] describieron que la capacidad discriminativa de la DMO en cuello femoral era similar al FRAX® para fracturas vertebrales morfométricas y cualquier fractura, siendo FRAX® incluso superior para fracturas clínicas no vertebrales [0,66; (0,60-0,73)]. Comparado con FRAX®, el área bajo la curva para la edad fue menor en todo tipo de fractura, pero los mejores resultados se observaron con FRAX®+DMO [41]. Asimismo, Naylor et al [42] analizaron 320 pacientes (67±10 años, 71% mujeres) que presentaban un FGe<60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y 1787 con un FGe=60ml/min/1,73m<sup>2</sup>. El riesgo observado de fractura clínica mayor por OP fue del 5,3% (3,3-8,6%) en pacientes con un FGe<60ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [comparable al calculado por FRAX® (6,4 % con DMO y 8,2% sin DMO)]. No se observaron diferencias de predicción significativas en individuos con FGe > ó < a 60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. En este estudio, FRAX®+DMO, FRAX® sin DMO y la DMO de cuello femoral predijeron fracturas con un área bajo la curva de 0,65-0,71 [42]. FRAX® ha sido también valorado como predictor de fractura en pacientes trasplantados renales [43] y, recientemente, como predictor de mortalidad en pacientes japoneses en diálisis [44]. En cualquier caso, se necesitan estudios adicionales para el uso rutinario de FRAX®, especialmente en estadios 4-5D, puesto que en estos estadios la presencia de alteraciones significativas del metabolismo mineral (i.e. hiperparatiroidismo secundario severo) o su tratamiento (vitamina D, captadores de fósforo) pueden ser tan importantes

que el uso de FRAX® o los criterios para el diagnóstico, pronóstico o tratamiento de OP podrían no ser tan precisos o adecuados.

Tras la cuantificación del riesgo de fractura con FRAX® (en ausencia de medida de la DMO) el paciente se clasifica como de riesgo bajo, intermedio o alto (Figura 3). Los pacientes de bajo riesgo deben simplemente recibir consejos generales (dieta, ejercicio y reevaluación a los 5 años) mientras que, dependiendo de cada país y recursos disponibles, los pacientes con riesgo intermedio suelen ser evaluados por densitometría para recalcular FRAX® (incluyendo en esta ocasión los datos de la DMO). En la población general, la reevaluación del riesgo por encima de un determinado umbral (i.e. > 10% para fracturas mayores y/o > 3% para fractura de cadera, según países y autores) aconsejaría una intervención terapéutica activa al igual que los pacientes con FRAX® de alto riesgo (Figura 3). Dado que FRAX® parece infraestimar el riesgo de fractura en la cohorte española [45], nuevos estudios han reevaluado su utilidad en nuestra población general [46] [47], aconsejándose ahora la práctica de densitometría/tratamiento en pacientes con un riesgo de fractura osteoporótica mayor a 10 años >7,5% (Figura 4).

Por último, creemos importante destacar el que cada vez más estudios reconocen estrechas interconexiones entre enfermedad vascular y patología ósea [48]. En la población general y en los pacientes con ERC existe una importante relación inversa entre morbimortalidad cardiovascular y DMO [49] [50], así como una relación inversa similar entre DMO y calcificación vascular [48] [51] [54]. Esta presencia de calcificación paradójica vascular en el contexto de decalcificación ósea se describe en distintas patologías [55]. También se ha descrito la asociación de calcificaciones vasculares con mayor prevalencia de fracturas vertebrales [56] [57]. Más aún, el valor pronóstico de estas calcificaciones ha sido demostrado usando una radiografía simple de perfil lumbar (índice de Kauppila) o de manos y pelvis (índice de Adragao) [8] [58]. Por ello, la extensión de la radiografía lumbar de perfil (sugerida para valoración de calcificaciones aórticas) a la región torácica podría ser útil para la detección de fracturas vertebrales asintomáticas (Tabla 1).

#### Epidemiología de las fracturas en la enfermedad renal crónica

A cualquier edad, los pacientes con ERC estadios 1-4, en diálisis o trasplantados, presentan un riesgo muy superior de padecer una fractura comparados con individuos de la misma edad y sexo [24] [3] [7] [59] [60] [61] [62]. Más allá de la conocida OP asociada a los pacientes con trasplante renal o tratados con corticoides, es cada vez más conocido que los pacientes con ERC estadios 3a-5D muestran una disminución en la DMO y una reducción en las propiedades mecánicas del hueso [63] [64] [65] [66] [67] [68]. En una cohorte canadiense de 679.114 adultos =40 años, la incidencia acumulativa de fracturas periféricas y axiales se incrementó de modo gradual y significativo en adultos con el descenso del FGe en ambos sexos y grupos de edad (40-65/>65 años) [37]. En estadio 5, hasta un 10% de mujeres y 5% de hombres experimentaron al menos una fractura tras tres años de seguimiento, describiéndose asociaciones similares para caídas con hospitalización [37]. En otro estudio reciente (n=10.955), tanto el FGe como la albuminuria fueron factores significativos de riesgo de fractura [69]. Todos estos datos pudieran estar infraestimados puesto que el riesgo aumenta incluso en pacientes con función renal relativamente preservada si se usa cistatina C como marcador subrogado de función renal [70] [71]. Además, el riesgo de fractura parece aumentar incluso tras deterioro agudo de función renal que precisó diálisis a pesar de una recuperación casi completa de función renal [72]. Por último, cabe resaltar que varios estudios longitudinales han confirmado la existencia de una relación independiente entre alteración de la función renal y pérdida acelerada de DMO con la edad [35] [73] [74] [75] [76].

En pacientes en diálisis, varios estudios han demostrado también un aumento de la incidencia de

fracturas, especialmente de cadera [64] [65] [66] [67] [68] [77] [78] [79] [80]. En una cohorte internacional (n=34.579), Tentori et al describieron que el 3% de los participantes presentaron una fractura, aunque esta incidencia era muy variable entre distintos países [12/1000 pacientes-año en Japón-40/1000 pacientes-año en Bélgica y Suecia) [64]. En este estudio, España presentó la segunda incidencia global más baja de fracturas, pero similar incidencia de fracturas de cadera que otros países de nuestro entorno, planteándose que otras fracturas (como las vertebrales) hubieran podido ser infraestimadas. En cualquier caso, en todos los países las fracturas fueron más frecuentes en el grupo de pacientes en diálisis vs la población general [64], siendo siempre mucho más frecuentes las fracturas no vertebrales que las vertebrales [59] [60] [61] [62]. Como factores predictivos se han descrito la edad, sexo femenino, hipoalbuminemia, trasplante renal previo, diabetes, enfermedad cardiovascular o demencia [77] [78] [81]. También la toma de inhibidores selectivos de la serotonina, narcóticos y opiáceos, benzodiacepinas, antiepilépticos (entre otros) y, por supuesto, corticoides [21] [77] [78] [81]. Finalmente, en un registro danés que recoge casi todos los tipos de fractura [79] [82], se describe que el riesgo fue 3 veces superior en pacientes en diálisis (dos veces superior en trasplantados) respecto sujetos sanos [79], cifra inferior a estudios previos [65] [68] [83]. Es importante subrayar que todas estas fracturas se presentan a una edad más temprana (aproximadamente 10 años antes) y se asocian a un incremento significativo de la morbimortalidad [64]. Por ejemplo, la mortalidad (no ajustada) es 3,7 veces mayor y la tasa de muerte/rehospitalización es 4 veces mayor en aquellos pacientes en diálisis con fracturas comparado con los pacientes que no las presentan [42] [63] [64] [77] [78] [84].

Las fracturas vertebrales son la consecuencia más común de la OP y también constituyen un factor de riesgo importante de otras fracturas y morbimortalidad [3] [56] [82] [85] [86]. Frecuentemente pasan inadvertidas como una lumbalgia aguda, otras veces son silentes, insidiosas y progresivas, diagnosticándose casualmente por la pérdida de altura del cuerpo vertebral (fractura vertebral morfométrica) (Figura 5). Más de 2/3 de las fracturas vertebrales permanecen sin diagnosticar en la población general [86] y se encuentran en más del 25% de pacientes analizados en algún estudio pretrasplante [87]. Además, el uso combinado de la DMO con la detección de fracturas vertebrales parece mejorar la valoración del riesgo vital. En este sentido, la clasificación de Genant (Figura 5) [85], poco usada por nefrólogos [88] [89], ha demostrado ser útil para la población general y parece tener utilidad pronóstica en pacientes con ERC [89] o en diálisis [88]. Actualmente, la valoración de la morfometría vertebral (VFA por “Vertebral Fracture Assessment” o LVA por “Lateral Vertebral Acquisition”) puede calcularse tras la adquisición de imágenes de columna dorso-lumbar lateral con el densitómetro [90], técnica que también se ha usado en pacientes con ERC [91]. Finalmente, es importante remarcar que el riesgo de fractura vertebral no parece claramente mayor en pacientes con ERC [56], ni en distintos estadios de ERC prediálisis [92], quizá debido a las diferentes propiedades mecánicas de elasticidad ósea y las fuerzas aplicadas (verticales o paralelas) en los diferentes tipos de hueso (cortical vs trabecular) de estos pacientes [17]. Rodríguez-García et al, en una población española sobre 193 pacientes en diálisis, encontraron que la prevalencia de fracturas vertebrales era del 26,5% vs 24,1% en la población general [56]. Por otra parte, el riesgo de fractura de cadera en la ERC sí es claramente más elevado que en la población general [17], siendo 3-4 veces superior en pacientes en diálisis vs la población general y pacientes sin diálisis [78] [79]. Esta es, por supuesto, la consecuencia más grave de la OP ya que está asociada con un incremento de riesgo de nuevas fracturas y muerte prematura, subrayando la importante necesidad de realizar intervenciones para reducir este riesgo [14] [56] [64] [90] [93].

#### Densidad mineral ósea, riesgo de fractura y enfermedad renal crónica

En la práctica clínica habitual, el diagnóstico de OP se basa en la medida de la DMO por DEXA [2] [14] [94]. DEXA sigue siendo el “patrón oro” aunque tiene una amplia variabilidad y no tiene en cuenta la calidad ósea [95]. A pesar de las características diferenciales de la fragilidad ósea en

pacientes con ERC, la medición de la DMO probablemente debería seguir las mismas indicaciones que para la población general, especialmente para pacientes que presenten riesgo intermedio o alto de fracturas (Tabla 1) (Figuras 2) (Figura 3) (Figura 4) [27]. Obviamente, como mencionan las guías actuales, la DMO debería realizarse sólo cuando su resultado pueda impactar decisiones terapéuticas [96].

La medición de la DMO por DEXA, o menos frecuentemente por tomografía computarizada (TC), es una herramienta útil para la evaluación de la fragilidad ósea también en pacientes con ERC [27] [97]. Sin embargo, la relación entre fractura ósea y DMO en estos pacientes es más compleja. De este modo, debemos tener en cuenta ciertas particularidades anatómicas e histológicas al interpretar los resultados en pacientes con ERC puesto que en éstos se suele afectar preferentemente el hueso cortical [94] [98]. La DEXA no puede distinguir entre ellos (siendo la localización la que nos indicará mayor afectación cortical -radio, fémur- o trabecular -lumbar-). Además, la DEXA puede sobreestimar la DMO en columna, especialmente en pacientes con ERC, por el aumento de calcificaciones aórticas y la elevada prevalencia de artrosis lumbar [14] [27].

Es muy importante tener en cuenta que en el paciente con ERC las diferentes formas de ODR pueden mostrar una disminución similar de la DMO [8]. Así, pacientes con una ODR de alto recambio o bajo recambio pueden mostrar las mismas medidas densitométricas por DEXA que una OP clásica "senil" (Figura 6). Por ello, las guías KDIGO 2009 [13] afirmaban que "en pacientes con ERC estadios 3-5D con evidencia de CKD-MBD, sugerimos que el estudio de la DMO no se realice de modo rutinario porque la DMO no predice el riesgo de fractura como en la población general, y la DMO no predice el tipo de ODR" [13]. De hecho, esta sugerencia se basaba en que la disminución de la DMO podía ser esencialmente consecuencia de la alteración del metabolismo calcio-fósforo asociado a la ERC (p.ej. hiperparatiroidismo) y que se consideraba que el control del fósforo y PTH era más seguro y apropiado para el control de la ODR que la terapia antiresortiva, especialmente en pacientes con FGe <30ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [13] [96]. Por otra parte, el diagnóstico de "OP" en un individuo, sin tener en cuenta la potencial coexistencia de ERC, llevaría implícito un manejo clínico diferente, induciendo al uso de agentes antiresortivos que podrían condicionar la aparición o el empeoramiento de una EOA [13] [99].

No obstante, ahora se han confirmado observaciones previas que demuestran que observar una DMO disminuida es más común en pacientes con ERC estadios 3-4 y, como se ha mencionado con anterioridad, varios estudios longitudinales han confirmado también la existencia de una relación independiente entre alteración de la función renal y pérdida de DMO acelerada con la edad [35] [73] [74] [75] [76]. Además, en pacientes en diálisis, la relación entre DMO y el riesgo de fractura no había sido claramente demostrado, con distintos estudios mostrando asociaciones diversas o ausencia de relación [27]. Sin embargo, un metanálisis y revisión sistemática reciente de 13 estudios publicados sobre la potencial asociación entre DEXA y fracturas en pacientes con ERC (prediálisis y diálisis) [100] mostró que la DMO fue significativamente menor en el cuello femoral, columna lumbar, tercio distal de radio y radio ultradistal en pacientes con fracturas, independientemente de la diálisis. A pesar de que este metanálisis tenía claras limitaciones, sí sugería que la DMO podría discriminar el riesgo de fractura en pacientes con ERC [100]. Por otra parte, tal y como recomendó la International Society for Clinical Densitometry en 2015 para pacientes con hiperparatiroidismo, el 1/3 distal del radio podría ser más representativo de cambios en el hueso cortical [101]. Varios estudios demuestran que esta medición es predictiva del riesgo de fractura en pacientes con ERC 3-5D [101] [102] [103], recomendándose su medición evitando el brazo con fístula A-V funcional [104]. Además, al menos 5 estudios de cohortes prospectivos con DEXA e incidencia de fracturas en adultos con ERC estadios 3a-5D confirman ahora una buena capacidad predictiva de la DMO en pacientes con ERC [42] [102] [105] [106] [107].

El primer estudio que demuestra esta capacidad fue realizado en 485 pacientes japoneses en

hemodiálisis, mostrando que una DMO basal (cuello femoral y total de cadera) estaba independientemente asociada a un aumento de la incidencia de cualquier tipo de fractura [HR 0.65 (95% IC=0.47-0.90)] [105]. Otros autores [102] valoraron que la DMO medida por DEXA (total de cadera, columna lumbar, ultradistal y tercio distal de radio) y la TC cuantitativa periférica de alta resolución (HRqQCT por su acrónimo inglés) en el radio podían predecir fracturas en adultos con ERC estadios 3-5 no en diálisis [102]. Por otra parte, Yencheck et al evaluaron la asociación de DMO por DEXA con fracturas en un estudio prospectivo en 2.754 individuos añosos (media 73,6 años) no institucionalizados [106], confirmando la asociación de una DMO disminuida en cuello femoral con un riesgo superior de fractura, independientemente de la presencia o no de ERC [106]. Finalmente, sobre 1.426 participantes =40 años (media 67 años), Naylor et al [107], demostraron recientemente que, más allá de la DMO, los individuos con ERC y un índice de hueso trabecular (TBS por su acrónimo inglés) de columna lumbar por DEXA menor que la mediana (<1,277) triplicaba la probabilidad de fractura a los 5 años. TBS es un análisis de textura de la imagen de la DEXA que correlaciona con la microarquitectura del hueso [108] [109]. Los autores demostraron además que la asociación entre TBS y fractura fue independiente de la DMO y otros factores de riesgo. Sin embargo, esta muestra era escasa en pacientes con ERC (especialmente avanzada) por lo que se necesitaría validación ulterior [24] [31]. En pacientes trasplantados se han descrito hallazgos similares [110].

Como se ha mencionado, el uso de TC cuantitativo sí puede distinguir entre hueso cortical y trabecular. De este modo se ha descrito en el TC cuantitativo que la DMO lumbar cortical es el mejor predictor de fracturas vertebrales en pacientes en diálisis [111]. El TC cuantitativo de cadera fue superior a DEXA para identificar prospectivamente más pérdida ósea [97]. Se ha visto también que la disminución de la DMO cortical por TC en área radial aumentaba 16 veces el riesgo de fracturas [35] y, recientemente, que la medición por HRpQTC también permitía la visualización de detalles ultraestructurales que podrían mejorar su valor predictivo [31] [63] [112] [114]. Sin embargo, en otras cohortes no se ha demostrado mejor rendimiento que la DEXA [102]. Por supuesto, el HRpQTC tampoco proporciona información sobre recambio óseo y mineralización como la biopsia ósea, es caro y escasamente disponible [63].

Otras pruebas que se utilizan como cribado poblacional por su portabilidad son el DEXA periférico (antebrazo, dedo o talón) y la densitometría ósea cuantitativa por ultrasonidos (QUS por su acrónimo inglés), habitualmente en el calcáneo. Sus resultados no son equivalentes a DEXA, son técnicas con menor precisión y exactitud, su utilidad es limitada y resultados anormales deberían confirmarse con DEXA central [33]. En investigación se han utilizado otras técnicas no invasivas para evaluar también la calidad del hueso como la resonancia magnética y distintos métodos espectroscópicos [63]. Subrayamos el desarrollo de la técnica de microindentación ósea que permite determinar directamente, mediante un impacto microscópico, la resistencia mecánica del hueso a su penetración [115] [116] [117] [118].

#### Parámetros bioquímicos y riesgo de fractura

Una revisión detallada de la utilidad de biomarcadores de remodelado óseo en el diagnóstico y manejo terapéutico de la ODR y/o pacientes con OP, está más allá de los objetivos de esta revisión, por lo que remitimos al lector a las guías generales y otras revisiones recientemente publicadas [8] [13] [27] [96] [119]. De todos modos, es necesario recordar que en ausencia de biopsia ósea, y a pesar de diversas controversias, la PTH intacta y/o la fosfatasa alcalina ósea son los mejores biomarcadores subrogados (aunque subóptimos) del patrón histológico en la ERC [112]. La PTH intacta (curva en U o J invertida) y la fosfatasa alcalina (relación lineal) también se asocian claramente con la supervivencia de estos pacientes [120] [121], describiéndose la menor mortalidad en pacientes en diálisis con PTH entre 150-300 pg/ml, 2X-5X el límite superior de la normalidad) [120] [122] [123], o aproximadamente 400 pg/ml en un estudio reciente [124].

Existe un cierto consenso en que la mejor sensibilidad y especificidad de la PTH en pacientes en diálisis es en el rango bajo de los niveles de PTH, asociándose a EOA (i.e. niveles de PTH inferiores a 2X el límite bajo de la normalidad) [16] o bien en niveles muy altos de PTH (9X el límite superior de la normalidad), donde se asocia a osteítis fibrosa secundaria al hiperparatiroidismo. Tanto los niveles bajos como elevados de PTH se han asociado a disminución de la DMO y una alta incidencia de fracturas [77] [83] [125] [126] [127]. Así, Atsumi et al describieron que los pacientes japoneses con PTH en el tercil menor tenían un riesgo 2,4 veces mayor de fractura vertebral que los del tercil medio y 1,6 mayor que los del tercil más alto [127]. Por el contrario, en el estudio DOPPS, eran niveles > 900 pg/ml los que se asociaban con la mayor prevalencia de fracturas [128]. La variabilidad de la asociación de la DMO-fractura con otros parámetros se evidencia al observar que ésta fue menos pronunciada en pacientes con PTH > 65 pg/ml en comparación a una PTH < 65 pg/ml [106]. Por otra parte, en otra muestra de pacientes japoneses en hemodiálisis, se observó que tanto niveles de PTH inferiores como superiores a los clásicos 150-300 pg/ml se asociaban a fracturas incidentes (HR 3,47 y 5,8 respectivamente) [105]. En este mismo estudio, la elevación de fosfatasa alcalina ósea también se asoció a fracturas incidentes.

Por otra parte, en pacientes en estadios 1-3 y posiblemente 4, no existen datos claros que sugieran que los biomarcadores (como aumentos moderados de PTH) se asocien a un descenso de la resistencia ósea o aumento de fracturas por lo que, en ausencia de anormalidades metabólicas claras y persistentes, la primera causa de fractura en estos pacientes podría ser la OP “clásica” [94] para la cual tendríamos la posibilidad de nuevas intervenciones terapéuticas [24] [63] [96].

Existe poca información sobre los niveles plasmáticos de vitamina D [calcidiol [25OH-vitamin D)], histología ósea y riesgo de fractura en pacientes con ERC [127]. Se han correlacionado niveles bajos de calcidiol (< 20 ng/ml) con la tasa de formación ósea, velocidad de síntesis de osteoide, mineralización y parámetros estáticos histomorfométricos en pacientes en diálisis [129]. En otras poblaciones con ERC, tanto en diálisis como no, se describe una correlación entre niveles de vitamina D y DMO lumbar o radial [40] [130] [131] [132] [133]; sin embargo, otros estudios no muestran dicha asociación [134]. En el estudio de Ambrus et al, tanto los niveles disminuidos de calcidiol como niveles bajos de PTH eran, entre otros, factores predictores independientes de riesgo de fractura [132]. Por todo ello, la medición de los niveles de calcidiol podría ayudar a la correcta suplementación de estos pacientes [18] [135] [136].

En general, la utilidad clínica de otros biomarcadores (propéptidos, telopéptidos, etc.) en pacientes con ERC y/o su relación con predicción de pérdida de masa ósea o respuesta al tratamiento [9] es escasa y sin claros beneficios para la práctica clínica diaria [27]. La mayoría de biomarcadores tienen excreción renal [94], por lo que con la ERC pueden elevarse de manera independiente y, por otro lado, algunos están significativamente influidos por la hemodiálisis [137]. Algunas publicaciones recientes, pendientes de confirmación, muestran potencial utilidad predictiva de algunos nuevos marcadores como FGF-23 o esclerostina [97] [138] [139] [140] [141]. FGF23 podría ser un marcador de mineralización ósea (inversamente relacionado con acumulación de osteoide) [142] al regular la fosfatasa alcalina no tejido-específica, independientemente de Klotho, a través del receptor FGFR3 [140] y el exceso de FGF23 presente en la ERC (asociado negativamente con la DMO) [143] podría contribuir a la pérdida ósea a través de la estimulación de Dkk1 por un mecanismo klotho-dependiente [144]. En cualquier caso, es evidente que la utilidad de todos estos biomarcadores en el contexto de la ERC y/o la OP es aún muy deficiente.

### Biopsia ósea

El doble marcaje con tetraciclinas continúa siendo el “patrón oro” para evaluar el recambio óseo y otras dimensiones de la ODR [112] [145] [146], aunque su uso es infrecuente por las dificultades logísticas que conlleva. Sin embargo, no existe hasta ahora evidencia de asociación entre fracturas,

tipo de ODR o variables histomorfométricas [27] [63] por lo que se hacen necesarios estudios prospectivos diseñados para comparar DEXA, HRpQCT e histomorfometría [63]. Nuevas perspectivas en la evaluación de hueso cortical y técnicas inmunohistoquímicas podrían revalidar la necesidad de biopsias óseas en el contexto nefro-reumatológico [145], además de ayudar a distinguir entre OP y formas “clásicas” de ODR (especialmente EOA). De este modo se ha descrito recientemente que la DMO femoral se asocia con la porosidad cortical [146], o que el grado de ERC se asocia a corticales más delgadas que pueden contribuir a su alta tasa de fractura [147]. Por otra parte, aunque no se ha demostrado definitivamente que la administración de un agente antiresortivo sea causa de EOA [96] o que su administración a un paciente con EOA sea dañino para la resistencia ósea, parecía razonable hasta la publicación de las nuevas guías [96], excluir EOA antes de iniciar estas medicaciones, especialmente en pacientes con  $\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [13] [14] [94].

Por el contrario, la aparición del concepto de “OP urémica” lleva a algunos autores a aventurar la posibilidad de un cambio de paradigma sobre el patrón oro histológico [17] [24]. De hecho, se razona que el remodelado óseo y la velocidad de mineralización quizá no son los factores más determinantes de fractura ya que la relación de estos factores y las propiedades químicas del hueso son aún muy desconocidas [17]. Ya hemos comentado que no es evidente que las alteraciones del metabolismo mineral sean determinantes importantes de fracturas en pacientes con ERC [82], que el papel de la PTH (en sus dos extremos) es controvertido o marginal y tampoco se ha descrito relación de los niveles de calcio y fósforo con el riesgo de fractura [83] [125]. Estos datos sugieren que la prevención de fracturas en el paciente con ERC debe tener en cuenta otros factores comunes con la población general y no estrictamente relacionados con los objetivos clásicos de nuestra intervención [3] [24] [82]. Por el contrario, debemos recordar, desde el punto de vista práctico, que la biopsia ósea fue recomendada en las guías KDIGO 2009 antes de iniciar tratamiento antiresortivo en pacientes con  $\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , pero las dificultades logísticas que supone (práctica de biopsia y diagnóstico externo), podrían limitar tratamientos necesarios en pacientes con ERC [24]. Estos aspectos y sus repercusiones terapéuticas serán discutidos en la segunda parte de esta revisión [18].

## Conclusión

Los pacientes con ERC presentan un riesgo más elevado de sufrir fracturas óseas que la población general, incluso más evidente en fracturas no vertebrales que vertebrales. Dada la asociación entre fracturas y aumento de morbimortalidad, creemos que los nefrólogos deberían evaluar otros factores de riesgo y cuantificar el riesgo de fractura (especialmente en pacientes con ERC leve-moderada) con métodos y herramientas similares a los utilizados en la población general (i.e. FRAX®, DMO). De hecho, se ha demostrado en varios estudios su capacidad predictiva, aun en presencia de ERC. Por ello, las nuevas guías KDIGO 2017 sugieren la evaluación de la DMO en los pacientes con ERC 3a-5D con evidencia de CKD-MBD y/o factores de riesgo de OP para valorar el riesgo de fractura si sus resultados pueden impactar decisiones terapéuticas (evidencia 2B) [96]. Ello podría implicar intervenciones adicionales para reducir las caídas y usar medicamentos para la OP ante una DMO baja o disminución progresiva de la misma. Por ello, creemos que al menos en grupos seleccionados de pacientes con factores asociados a un elevado riesgo de fractura, ausencia de alteraciones bioquímicas severas y/o determinaciones sucesivas (i.e. bianuales) que evidencien una pérdida ósea franca [101], debería considerarse de forma individualizada el potencial tratamiento de la OP y evitar nihilismo terapéutico. La disponibilidad de biopsia ósea no debiera ser siempre un factor limitante [24] [96]. Finalmente, enfatizamos que el nefrólogo debería prestar mucha atención a la información emergente en esta área, relativamente nueva, mientras se realizan estudios prospectivos que no deberían excluir sistemáticamente a los pacientes con ERC.

## CONCEPTOS CLAVE

- Osteoporosis (OP) y enfermedad renal crónica (ERC) influyen de manera independiente en la salud ósea y cardiovascular
  - Los pacientes con ERC pueden presentar también OP “clásica”, como la asociada a edad y/o sexo
  - Un número significativo de pacientes con ERC presentan una disminución significativa de la densidad mineral ósea (DMO)
  - La disminución de la DMO condiciona no sólo un alto riesgo de fractura sino también un incremento importante de la morbimortalidad asociada
  - Se ha demostrado que una DMO disminuida es también predictiva del riesgo de fractura en pacientes con ERC aunque, especialmente en estadios 4-5D, podría subestimar el riesgo de fractura
  - La DMO por sí sola no permite distinguir entre las causas que la originan (hiperparatiroidismo, enfermedad adinámica del hueso y/o osteoporosis senil, etc.)
  - En los pacientes con ERC (especialmente leve-moderada) deberían valorarse los factores de riesgo de fractura y posiblemente cuantificar este riesgo (i.e. con FRAX®) de modo similar a la población general
  - Las guías KDIGO 2017 sugieren la evaluación de la DMO en los pacientes con ERC con evidencia de CKD-MBD y/o factores de riesgo de OP para valorar el riesgo de fractura si sus resultados pueden impactar decisiones terapéuticas
  - Al menos en grupos seleccionados de pacientes y de forma individualizada (i.e. con factores asociados a un elevado riesgo de fractura y en ausencia de alteraciones bioquímicas severas y persistentes), debería considerarse el potencial tratamiento de la OP, con biopsia ósea previa o no
  - Las nuevas guías orientan a evitar el nihilismo terapéutico a la reconocida importancia de las fracturas y sus complicaciones en la ERC
- 

## TABLAS

### **Tabla 1.**

Factores de riesgo de fractura	
<b>FACTORES DE RIESGO MAYORES (RR≥2)</b>	DMO < -2.5 DE
	Fractura previa (cadera, columna, muñeca)
	Edad ≥ 65 años
	IMC ≤ 20 Kg/m <sup>2</sup>
	Antecedente de fractura de cadera en familiar de primer grado
	Tratamiento con corticoides (≥5mg/día de prednisona o su equivalente durante ≥3 meses)
	Fallo ovárico precoz sin tratamiento
	Caídas en el último año (≥ 2)
	Hiperparatiroidismo
	Trastorno de conducta alimentaria
<b>FACTORES DE RIESGO MENORES</b>	Malnutrición crónica o síndromes de malabsorción
	Sexo femenino
	Menopausia precoz (40-45 años)
	Fumador actual
	Consumo de ≥3 unidades de alcohol/día
	Diabetes Mellitus tipo 1
	Artritis reumatoide
	Hipertiroidismo

RR=Riesgo Relativo; DMO=Densidad Mineral ósea; DE= Desviaciones estándar

La DMO medida como T-score (número de desviaciones estándar de la DMO con respecto a mujeres de 20 a 29 años) incrementa exponencialmente el riesgo de fractura. Aunque inicialmente sólo fue aplicable a mujeres postmenopáusicas de raza blanca, estudios posteriores permiten extender su aplicabilidad a mujeres postmenopáusicas de otras razas y a hombres(148). Osteopenia (T entre -1 y -2,5): multiplica por 2 el riesgo de fractura (x2); Osteoporosis (T ? -2,5): x 4; Osteoporosis establecida (T < -2.5 y fractura: cada desviación estándar que disminuye = x 2); Osteoporosis grave (T < -3,5 y -4,5: cada desviación estándar que disminuye = x 2). Se recomienda utilizar el índice Z con fines diagnósticos (i.e. ? -2) en la valoración de la DMO en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años(101). El valor Z indica la relación con el valor "esperado" para la edad del paciente. En ausencia de medición de DMO, ésta podría indicarse por la presencia de 1 factor de riesgo mayor (que no sea la edad) o 2 menores o bien, según distintas guías, 2 mayores ó 1 mayor + 2 menores. Otros factores de riesgo de trascendencia nefrológica serían (entre otros y por distintos mecanismos): el uso de diuréticos de asa, uso crónico de heparina o anticoagulantes, inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, así como bloqueantes hormonales de estrógenos y testosterona, antiepilépticos, inhibidores de la aromatasa, etc(149,150). Dado que en la ERC las fracturas se asocian a una edad más temprana, las guías españolas de la SEN 2011 sugirieron poder realizar densitometrías, además de los pacientes trasplantados, a mujeres mayores de 50 años y hombre > 65 años con ERC (a diferencia de la indicación habitual en mujeres > 65 años y hombre > 70 años)(101).

## Factores de riesgo de fractura

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reginster J-YY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. Bone. 2006 Feb 13;38(2 SUPPL. 1):1998&2003. [Pubmed]
2. Prevention NIHCDP on O, Diagnosis, Therapy and. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA. 2001 Feb 14;285(6):785&95. [Pubmed]
3. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2016;(Table 1):595&603.
4. Unnanuntana A. The Assessment of Fracture Risk. J Bone Jt Surg. 2010;92(3):743.
5. Pearce KE. Osteoporosis is a risk factor, not a disease. BMJ. 2001 Apr 7;322(7290):862.
6. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone. 2004 Jan;34(1):195&202.
7. Cesini J, Cheriet S, Breuil V, Lafage-Proust M-H. Osteoporosis: chronic kidney disease in rheumatology practice. Joint Bone Spine. 2012 Oct;79 Suppl 2:S104-9. [Pubmed]
8. Torregrosa J-V, Bover J, Cannata Andia J et al, Torregrosa J-VJ-V, Bover J, Cannata Andia J, Lorenzo VV, de Francisco a LM, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). Nefrologia. 2011;31 Suppl 1:3&32. [Pubmed]
9. González-Macías J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogués X, en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Clinical practice guidelines for posmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). Rev Clin Esp. 2015 Dec;215(9):515&26. [Pubmed]

10. Carbonell Abella C, Martínez Laguna D, Muñoz Torres M, Nogués Solán X, Pérez Martín Á. Plan de actuación y seguimiento de la fragilidad ósea. *Pautas De Actuación Y Seguimiento*. 2013. [Pubmed]
11. Llach F, Bover J. Brenner BM (ed) *The kidney*. 6th ed. WB Sanders Company, editor. Philadelphia; 2000. 2013-2186 p. [Pubmed]
12. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006 Jun 1;69(11):1945-53. [Pubmed]
13. Journal O, The OF, Society I, Nephrology OF. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;76(113):S1--130.
14. Cannata-Andía JB, Rodríguez García M, Gómez Alonso C. Osteoporosis and adynamic bone in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2013;26(1):73-80.
15. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(1):221-33.
16. Bover J, Ureña P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz CC, DaSilva I, et al. Adynamic Bone Disease: From Bone to Vessels in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. 2014 Nov 1;34(6):626-40.
17. Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl*. 2013 Dec;3(5):446-50.
18. Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa J-V, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, Górriz JL, et al. Osteoporosis, densidad mineral ósea y complejo CKD-MBD (II): Consideraciones terapéuticas. *Nefrología* 2018 (en revisión) [Pubmed]
19. Bover J, Bailone L, López-Báez V, Benito S, Ciceri P, Galassi A, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *J Nephrol*. 2017 Apr 21; [Pubmed]
20. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int*. 2003 Jul 1;14(7):570-6.
21. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: Pathophysiology and management. Vol. 173, *European Journal of Endocrinology*. 2015. p. R131-51. [Pubmed]
22. Dennison E, Mohamed MA, Cooper C. Epidemiology of Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2006;32(4):617-29.
23. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. 2007 Mar;22(3):465-75. [Pubmed]
24. Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov 7;11(11):1929-31.
25. Gómez Navarro R. Aplicación de la herramienta FRAX (R) para la determinación del riesgo de fractura en mujeres de ámbito rural. *Rev Esp Salud Publica*. 2010;84(3):321-30.
26. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. 2005;16(6):581-9.
27. Antonio P, Torres U, Solal MC. Evaluation of fracture risk in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2017 Apr 6; [Pubmed]
28. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity

predicts incident hip though not distal forearm fracture: Results from the European prospective osteoporosis study. *Osteoporos Int.* 2001;12(2):85-90.

29. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004 Aug;35(2):375-82. [Pubmed]
30. Villarín Castro A, Hernández Sanz A. Valoración del riesgo de fractura osteoporótica. *Rev Clínica Med Fam.* 2015 Feb;8(1):48-58.
31. Pocock N. Use of dual energy X-ray absorptiometry, the trabecular bone score and quantitative computed tomography in the evaluation of chronic kidney disease-mineral and bone disorders. *Nephrol.* 2017 Mar;22 Suppl 2:19-21. [Pubmed]
32. Miller PD. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Res.* 2014 Dec 23;2(1):14044.
33. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
34. Ensrud KE, Lui L-Y, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med.* 2007 Jan 22;167(2):133-9. [Pubmed]
35. Jamal SA, Swan VJD, Brown JP, Hanley DA, Prior JC, Papaioannou A, et al. Kidney Function and Rate of Bone Loss at the Hip and Spine: The Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Am J Kidney Dis.* 2010 Feb;55(2):291-9. [Pubmed]
36. Musso CG, Alvarez-Gregori J, Jauregui J, Núñez JFM. Are currently GFR estimating equations and standard Kt/V value adequate for advanced chronic kidney disease (CKD) frail elderly patients? Vol. 47, *International Urology and Nephrology.* 2015. p. 1231-2. [Pubmed]
37. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser L-A, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014 Oct;86(4):810-8. [Pubmed]
38. Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int.* 2005 Dec 3;16(12):1683-90. [Pubmed]
39. Jamal SA, Leiter RE, Jassal V, Hamilton CJ, Bauer DC. Impaired muscle strength is associated with fractures in hemodialysis patients. Vol. 17, *Osteoporosis International.* 2006. p. 1390-7. [Pubmed]
40. Molina P, Carrero JJ, Bover J, Chauveau P, Mazzaferro S, Torres PU. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Jul 3; [Pubmed]
41. Jamal SA, West SL, Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2014 Jan 11;25(1):71-6.
42. Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(4):646-53.
43. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014 May 15;97(9):940-5. [Pubmed]
44. Hayashi T, Joki N, Tanaka Y, Iwasaki M, Kubo S, Asakawa T, et al. The FRAX® as a predictor of mortality in Japanese incident hemodialysis patients: an observational, follow-up study. *J Bone Miner Metab.* 2015 Nov 18;33(6):674-83.
45. González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone.* 2012 Jan;50(1):373-7. [Pubmed]

46. Azagra R, Zwart M, Martín-Sánchez JC, Aguyé A, grupo GROIMAP. [The FRAX(®) tool in the prevention of fractures associated with androgenic deprivation therapy for prostate cancer]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Mar 4;142(5):231-2.
47. Azagra R, Roca G, Martín-Sánchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M, et al. [FRAX® thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population]. *Med Clin (Barc)*. 2015 Jan 6;144(1):1-8.
48. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep;89(9):4246-53. [PubMed]
49. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med*. 1999 Mar;106(3):273-8.
50. Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005 Nov 18;20(11):1912-20.
51. BANKS LM, LEES B, MACSWEENEY JE, STEVENSON JC. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in postmenopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? *Eur J Clin Invest*. 1994 Dec;24(12):813-7. [PubMed]
52. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, O'Neill WW, Yerkey M, Boura J, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005 Oct 15;96(8):1059-63. [PubMed]
53. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int*. 2003 Jun 1;14(6):520-4.
54. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int*. 2008 Aug 8;19(8):1161-6. [PubMed]
55. Antonelli M, Einstadter D, Magrey M. Screening and treatment of osteoporosis after hip fracture: comparison of sex and race. *J Clin Densitom*. 2014;17(4):479-83.
56. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Diaz-Lopez JB, Diaz-Corte C, Cannata-Andía JB, et al. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jan 6;24(1):239-46.
57. Fusaro M, Tripepi G, Noale M, Vajente N, Plebani M, Zaninotto M, et al. High prevalence of vertebral fractures assessed by quantitative morphometry in hemodialysis patients, strongly associated with vascular calcifications. *Calcif Tissue Int*. 2013 Jul 14;93(1):39-47.
58. Brandenburg VM, D'Haese P, Deck A, Mekahli D, Meijers B, Neven E, et al. From skeletal to cardiovascular disease in 12 steps---the evolution of sclerostin as a major player in CKD-MBD. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(2):195-206.
59. Abramowitz M, Muntner P, Coco M, Southern W, Lotwin I, Hostetter TH, et al. New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nephrol Dial Transpl*. 2015 May;10(4):e0133938.
60. Rodriguez Garcia M, Gomez Alonso C, Naves Diaz M, Diaz Lopez JB, Megido J, Gago E, et al. [Prevalence of vertebral fractures and aortic calcifications in hemodialysis patients: comparison with a population of the same age and sex]. *Nefrologia*. 2003;23 Suppl 2:106-11. [PubMed]
61. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, Díaz-López B. Vascular

calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Dec 1;17(6):S267-73.

62. Rodríguez García M, Navez Díaz M, Cannata Andía JB. Bone metabolism, vascular calcifications and mortality: Associations beyond mere coincidence. In: *Journal of Nephrology.* 2005. p. 458-63.

[Pubmed]

63. Jamal SA, Moyses RMA, Goldenstein PT, Jamal SA, Moyses RM. Fractures in chronic kidney disease: pursuing the best screening and management. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015;24(4):317-23.

64. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Brian D, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85(1):166-73.

65. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;58(1):396-9.

66. 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.

67. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(3):315-21.

68. Maeno Y, Inaba M, Okuno S, Kohno K, Maekawa K, Yamakawa T, et al. Significant association of fracture of the lumbar Spine with mortality in female hemodialysis patients: A prospective observational study. *Calcif Tissue Int.* 2009 Oct 10;85(4):310-6.

69. Daya NR, Voskertchian A, Schneider AL, Ballew S, McAdams DeMarco M, Coresh J, et al. Kidney Function and Fracture Risk: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2015 Feb;67(2):218-26.

70. Ensrud KE, Parimi N, Cauley JA, Ishani A, Slinin Y, Hillier TA, et al. Cystatin C and risk of hip fractures in older women. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun;28(6):1275-82. [Pubmed]

71. Daya NR, Voskertchian A, Schneider ALC, Ballew S, McAdams Demarco M, Coresh J, et al. Kidney Function and Fracture Risk: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2016 Feb;67(2):218-26.

72. Wang W-J, Chao C-T, Huang Y-C, Wang C-Y, Chang C-H, Huang T-M, et al. The impact of acute kidney injury with temporary dialysis on the risk of fracture. *J Bone Miner Res.* 2014 Mar;29(3):676-84.

[Pubmed]

73. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of Renal Function, Bone Mineral Density, Bone Loss and Osteoporotic Fracture in Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res.* 2007 Feb 23;22(2):203-10.

74. Fried LF, Shlipak MG, Stehman-Breen C, Mittalhenkle A, Seliger S, Sarnak M, et al. Kidney function predicts the rate of bone loss in older individuals: the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Jul;61(7):743-8. [Pubmed]

75. Ishani A, Paudel M, Taylor BC, Fink HA, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Renal function and rate of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Osteoporos Int.* 2008 Nov 5;19(11):1549-56. [Pubmed]

76. Kuipers AL, Egwuogu H, Evans RW, Patrick AL, Youk A, Bunker CH, et al. Renal Function and Bone Loss in a Cohort of Afro-Caribbean Men. *J Bone Miner Res.* 2015 Dec;30(12):2215-20.

77. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2006;70(7):1358-66.

78. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int.* 2014 Jan 9;25(1):159-65.
79. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, Abrahamsen B, Hommel K. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: A Danish national cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Oct;31(10):1654-62.
80. Chen YJ, Kung PT, Wang YH, Huang CC, Hsu SC, Tsai WC, et al. Greater risk of hip fracture in hemodialysis than in peritoneal dialysis. *Osteoporos Int.* 2014 May 21;25(5):1513-8.
81. Maravic M, Ostertag A, Urena P, Cohen-Solal M. Dementia is a major risk factor for hip fractures in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2016 Apr 20;27(4):1665-9.
82. Messa P. Skeletal fractures in patients on renal replacement therapy: How large still is the knowledge gap? *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Oct;31(10):1554-6. [Pubmed]
83. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis.* 2000 Dec;36(6):1115-21. [Pubmed]
84. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3223-32.
85. Genant HK, Li J, Wu CY, Shepherd JA. Vertebral Fractures in Osteoporosis. 2000;3(3):281-90.
86. Kendler DL, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Vertebral Fractures: Clinical Importance and Management. Vol. 129, *American Journal of Medicine.* 2016. p. 221.e1-221.e10. [Pubmed]
87. Giannini S, Sella S, Silva Netto F, Cattelan C, Dalle Carbonare L, Lazzarin R, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res.* 2010 Oct 19;25(4):841-8.
88. Fusaro M, Gallieni M, Noale M, Tripepi G, Miozzo D, Plebani M, et al. The relationship between the Spine Deformity Index, biochemical parameters of bone metabolism and vascular calcifications: Results from the Epidemiological VERtebral FRACTures iTalian Study (EVERFRACT) in dialysis patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Nov 4;52(11):1595-603. [Pubmed]
89. Castro-Alonso C, Pomes J, Del Amo-Conill M, Garcia-Diez AI, Molina-Vila P, Escudero V, et al. Fp421 prognostic significance of the presence of vertebral fractures in the survival of chronic kidney disease patients stages 3-5 not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 May 1;30(suppl\_3):iii211-iii211.
90. Diacinti D, Guglielmi G. Vertebral Morphometry. *Radiol Clin North Am.* 2010;48(3):561-75.
91. Mazzaferro S, Diacinti D, Proietti E, Barresi G, Baldinelli M, Pisani D, et al. Morphometric X-ray absorptiometry in the assessment of vertebral fractures in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Feb 1;21(2):466-71.
92. Castro C, Górriz JL, Pomes J, Conill MDA, Díez AIG, Vila PM, et al. Significado pronóstico de la presencia de fracturas vertebrales en la supervivencia de los pacientes con erc estadios 3-5 no en diálisis. *Nefrología.* 2014;34(1):40.(Abstrac) [Pubmed]
93. Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, Smeeth L, Hubbard R, Fletcher A. Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 May 1;24(5):1539-44.
94. West SL, Patel P, Jamal SA. How to predict and treat increased fracture risk in chronic kidney disease. *J Intern Med.* 2015;278(1):19-28.
95. Kanis JA. Osteoporosis III: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002 Jun 1;359(9321):1929-36. [Pubmed]
96. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and

Treatment of Chronic Kidney Disease&Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Vol. 7. 2017. [Pubmed]

97. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere M-C. Bone Mineral Density and Serum Biochemical Predictors of Bone Loss in Patients with CKD on Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jul 7;9(7):1254&62.

98. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, Nishiyama KK, Komandah-Kosseh M, Zhang CA, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2013 Aug;28(8):1811&20. [Pubmed]

99. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. Vol. 89, *Kidney International*. 2016. p. 289&302. [Pubmed]

100. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, West SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2014;26(2):449&58.

101. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom*. 2015 Jul;18(3):274&86. [Pubmed]

102. West SL, Lok CE, Langsetmo L, Cheung AM, Szabo E, Pearce D, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):913&9.

103. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone*. 1996 Nov;19(5):549&55.

104. Muxí A, Torregrosa J-V, Fuster D, Peris P, Vidal-Sicart S, Solá O, et al. Arteriovenous fistula affects bone mineral density measurements in end-stage renal failure patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Sep 1;4(9):1494&9.

105. Imori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients-a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):345&51.

106. Yencheck RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(7):1130&6.

107. Naylor KL, Prior J, Garg AX, Berger C, Langsetmo L, Adachi JD, et al. Trabecular Bone Score and Incident Fragility Fracture Risk in Adults with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov 7;11(13):2032&40.

108. Harvey NC, Gl??er CC, Binkley N, McCloskey E V., Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Vol. 78, *Bone*. 2015. p. 216&24. [Pubmed]

109. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom*. 2015 Jul;18(3):309&30. [Pubmed]

110. Naylor KL, Lix LM, Hans D, Garg AX, Rush DN, Hodsman AB, et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int*. 2016 Mar 25;27(3):1115&21.

111. Mares J, Ohlidalova K, Opatrna S, Ferda J. Determinants of prevalent vertebral fractures and progressive bone loss in long-term hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab*. 2009 Mar 27;27(2):217&23.

112. Torres PU, Bover J, Mazzaferro S, de Vernejoul MC, Cohen-Solal M. When, how, and why a bone

biopsy should be performed in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014 Nov 14;34(6):612-25.

113. Jamal SA, Cheung AM, West SL, Lok CE. Bone mineral density by DXA and HR-pQCT can discriminate Fracture status in men and women with stages 3 to 5 chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2012 Dec 2;23(12):2805-13. [PubMed]

114. Cejka D, Patsch JM, Weber M, Diarra D, Riegersperger M, Kikic Z, et al. Bone microarchitecture in hemodialysis patients assessed by HR-pQCT. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep 1;6(9):2264-71.

115. J. Carlos Bastida Calvo. Guía práctica del manejo de la osteoporosis y de la prevención de la fractura por fragilidad en atención primaria. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). 2012.

[http://www.semg.es/images/stories/recursos/2015/documentos/osteoporosis\\_guia.pdf](http://www.semg.es/images/stories/recursos/2015/documentos/osteoporosis_guia.pdf) (última visita 19/12/2017)

116. Fernández RCG, Díez Pérez A. La medición directa de la resistencia mecánica ósea. *Reumatol Clin.* 2011 May 1;7(3):154-5.

117. Pérez-Sáez MJ, Prieto-Alhambra D, Díez-Pérez A, Pascual J. Avances en la valoración de la salud ósea en el trasplantado renal. *Nefrología* 2017. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.04.002> (última visita 20/12/2017)

118. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Vilaplana L, Nogués X, Vera M et al. Bone density, microarchitecture, and material strength in chronic kidney disease patients at the time of kidney transplantation. *Osteoporos Int.* 2017; 28(9):2723-2727. [PubMed]

119. Mazzaferro S, Tartaglione L, Rotondi S, Bover J, Goldsmith D, Pasquali M. News on Biomarkers in CKD-MBD. *Semin Nephrol.* 2017 Feb 14;34(6):598-611.

120. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26(6):1948-55.

121. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, Hechter RC, Dukkipati R, Kovesdy CP. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl.* 2010 Aug;78(117):S10-21. [PubMed]

122. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):519-30.

123. Naves-Daz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, Rodríguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. the CORES Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun 1;26(6):1938-47.

124. Cannata-Andía JB, Fernández Martín JL. Proyecto COSMOS: escenario de la hemodiálisis en Europa. *Nefrología.* 2016;36(4):381-8.

125. Danese MD, Kim J, Doan Q V, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):149-56.

126. Lertdumrongluk P, Lau WL, Park J, Rhee CM, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Impact of age on survival predictability of bone turnover markers in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Oct;28(10):2535-45. [PubMed]

127. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis.* 1999 Feb;33(2):287-93.

128. Fuller DS, Pisoni RL, Bieber BA, Gillespie BW, Robinson BM. The DOPPS practice monitor for US dialysis care: Trends through december 2011. Vol. 61, American Journal of Kidney Diseases. 2013. p. 342-6. [Pubmed]
129. Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1840-8. [Pubmed]
130. Aggarwal HK, Jain D, Yadav S, Kaverappa V. Bone mineral density in patients with predialysis chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013 Sep 23;35(8):1105-11.
131. Mucsi I, Almasi C, Deak G, Marton A, Ambrus C, Berta K, et al. Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2005 Oct;64(4):288-94. [Pubmed]
132. Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Marton A, Molnar MZ, et al. Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol.* 2011 Jun 18;43(2):475-82.
133. Tomida K, Hamano T, Mikami S, Fujii N, Okada N, Matsui I, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D as an independent determinant of 1-84 PTH and bone mineral density in non-diabetic predialysis CKD patients. *Bone.* 2009 Apr;44(4):678-83. [Pubmed]
134. Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Nov;18(11):2325-31. [Pubmed]
135. Lafage-Proust MH, Lieben L, Carmeliet G, Soler C, Cusset C, Vico L, et al. High bone turnover persisting after vitamin D repletion: Beware of calcium deficiency. *Osteoporos Int.* 2013 Aug 31;24(8):2359-63.
136. Molina P, Górriz JL, Molina MD, Beltrán S, Vizcaíno B, Escudero V, et al. What is the optimal level of vitamin D in non-dialysis chronic kidney disease population? *World J Nephrol.* 2016 Sep 6;5(5):471-81.
137. Alvarez L, Torregrosa J-V, Peris P, Monegal A, Bedini J-L, Martinez De Osaba M-J, et al. Effect of hemodialysis and renal failure on serum biochemical markers of bone turnover. *J Bone Miner Metab.* 2004 May 1;22(3):254-9.
138. Moldovan D, Rusu C, Potra A, Moldovan I, Patiu IM, Gherman-Caprioara M, et al. Osteoprotegerin and uremic osteoporosis in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2017 May 4;49(5):895-901. [Pubmed]
139. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, Thomas V, Stein E, Cohen A, et al. Discriminants of Prevalent Fractures in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Aug 1;22(8):1560-72. [Pubmed]
140. Murali SK, Roschger P, Zeitz U, Klaushofer K, Andrukhova O, Erben RG. FGF23 Regulates Bone Mineralization in a 1,25(OH)2D3 and Klotho-Independent Manner. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan;31(1):129-42.
141. Atteritano M, Di Mauro E, Canale V, Bruzzese AM, Ricciardi CA, Cernaro V, et al. Higher serum sclerostin levels and insufficiency of vitamin D are strongly associated with vertebral fractures in hemodialysis patients: a case control study. *Osteoporos Int.* 2017 Feb 28;28(2):577-84.
142. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE, Yadin O, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone.* 2009 Dec;45(6):1161-8. [Pubmed]
143. Manghat P, Fraser WD, Wierzbicki AS, Fogelman I, Goldsmith DJ, Hampson G. Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic

kidney disease. *Osteoporos Int.* 2010 Nov 9;21(11):1853-61.

144. Carrillo-López N, Panizo S, Alonso-Montes C, Román-García P, Rodríguez I, Martínez-Salgado C, et al. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 Jul;90(1):77-89. [PubMed]

145. Carvalho C, Alves CM, Frazão JM. The role of bone biopsy for the diagnosis of renal osteodystrophy: a short overview and future perspectives. *J Nephrol.* 2016 Oct 29;29(5):617-26.

146. Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere M-C, Branscum AJ, Ferreira A, Frazao JM, et al. Femoral bone mineral density reflects histologically determined cortical bone volume in hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2010 Apr 25;21(4):619-25.

147. Carvalho C, Magalhães J, Neto R, Pereira L, Branco P, Adragão T, et al. Cortical bone analysis in a predialysis population: a comparison with a dialysis population. *J Bone Miner Metab.* 2016 Nov 9 [Epub ahead of print] [PubMed]

148. Kanis JA, McCloskey E V., Johansson H, Oden A, Melton LJ, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008 Mar;42(3):467-75. [PubMed]

149. Lucenteforte E, Bettiol A, Lombardi N, Mugelli A, Vannacci A. Risk of bone fractures among users of oral anticoagulants: An administrative database cohort study. *Eur J Intern Med.* 2017. [PubMed]

150. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2014 Oct 11;6(5):185-202.

151. Moe SM. Calcium as a cardiovascular toxin in CKD-MBD. *Bone.* 2016; [PubMed]

152. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Dec 3;8(9):1137-48.

---