



Evaluación del metabolismo óseo a largo plazo en los pacientes con hipoparatiroidismo relativo tras cambiar la concentración de calcio del dializado a 3 mEq/L

J. Almirall, E. Ponz, T. López, R. Trallero*, R. Valls**, A. Rodríguez, J. C. Martínez y M. García

Servicio de Nefrología. *Dietética. **Unidad de Diagnóstico por Imagen de Alta Tecnología (UDIAT). Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona.

RESUMEN

La existencia de un estado óseo de bajo remodelado no relacionado con el aluminio ha ido adquiriendo importancia en los últimos años. La demostración de unos valores de PTHi excesivamente disminuidos permiten identificar con gran valor predictivo a este grupo de pacientes con especial riesgo de desarrollar una enfermedad ósea adinámica. Aparte del correcto manejo de los factores de riesgo previamente expuestos, existen pocas posibilidades más para actuar sobre el remodelado óseo. Una de ellas sería modificar la concentración de calcio en el dializado, aunque existe poca información sobre su repercusión a largo plazo sobre la masa ósea.

El objetivo del presente estudio fue valorar el efecto a largo plazo de la disminución de concentración de calcio del líquido de diálisis de 3,5 a 3 mEq/L sobre la masa ósea y la actividad paratiroidea en los pacientes con hipoparatiroidismo. Se han estudiado 19 pacientes con PTHi < 120 pg/ml y calcemia entre 8,5 y 10,5 mg/dl, sin evidencia de intoxicación aluminica. Se han controlado los valores de Ca, P, fosfatasa alcalina, aluminio, PTHi y dosis de diálisis cada cuatro meses, durante los dos años de seguimiento. Se ha monitorizado la utilización de quelantes del P. Se ha controlado la ingesta dietética de Ca mediante la realización de un registro dietético de cinco días al inicio, a los seis meses y a los 12 meses. La densidad ósea se ha estudiado mediante la realización de un TAC óseo del extremo distal del radio al inicio y a los 18 meses.

La PTHi ha mostrado un incremento significativo desde el primer control, pasando de 46 ± 33 a 97 ± 68 pg/ml a los 4 meses. Al final del seguimiento 8 pacientes (42%) han conseguido el objetivo de mantener PTHi superiores a 120 pg/ml, mientras que 11 no han conseguido estimular la secreción de PTHi (tres pacientes habían sido paratiroidectomizados previamente y dos eran diabéticos). Tan sólo un paciente ha desarrollado una respuesta exagerada que se ha controlado correctamente con vitamina D oral. No se ha observado desmineralización ósea durante el seguimiento.

Recibido: 27-XII-2000

En versión definitiva: 24-V-2001

Aceptado: 24-V-2001

Correspondencia: Dr. Jaume Almirall

Servicio de Nefrología

Corporació Parc Taulí

AC 196

08208 Sabadell

En conclusión, la utilización de un concentrado de 3 mEq/l de calcio en el diálisis consigue mejorar el estado de hipoparatiroidismo relativo en un porcentaje considerable de pacientes, evitando el efecto negativo que tiene sobre la mineralización ósea la utilización de concentrados cálcicos más bajos.

Palabras clave: **Hipoparatiroidismo. Concentrado de 3 mEq/L de calcio. Densidad ósea.**

LONG TERM EVALUATION OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH RELATIVE HYPOPARATHYROIDISM AFTER LOWERING DIALYSATE CALCIUM CONCENTRATION TO 3 MEQ/L

SUMMARY

The existence of a low-bone turnover, non-aluminium related, has been more prevalent in recent years. Factors involved include the increasing number of older and diabetic patients initiating dialysis. Also higher intake of calcium salts and the widespread use of vitamin D derivatives may play a role.

Demonstration of low PTH secretion allows the recognition of the group of patients with special risk of adynamic bone disease. Little can be done to improve bone remodelling apart from correct management of risk factors previously mentioned. A decrease in dialysate calcium concentration can act in this way, but the long term effect of this procedure on bone mineral density has scarcely been established.

The aim of this study was to evaluate the long term effect of lowering the dialysate calcium concentration from 3.5 to 3 mEq/L on bone mass and PTH activity in patients with hypoparathyroidism. We studied 19 patients with PTH < 120 pg/ml and calcemia between 8.5 and 10.5 mg/dl, without aluminium intoxication. Blood levels of Ca, P, alkaline phosphatase, aluminium, iPTH and dialysis doses were measured every 4 months during the two years of follow-up. Phosphate binders were closely monitored. Also calcium dietary feeding was measured by a 5-day dietetic registry at the beginning and 6 and 12 months later. Bone mineral density was assessed by quantitative computed tomography of the distal radius initially and after 18 months.

PTH values had significantly increased from the first measurement (from 46 ± 33 to 97 ± 68 four months later). At the end of follow up, 8 patients (42%) had reached the objective of maintaining a PTHi above 120 pg/ml, while 11 had not reached it (3 were previously parathyroidectomized and two were diabetic). Only one patient has developed an exaggerated PTH response that has been controlled with oral vitamin D. No bone mineral loss was observed during the follow up.

In conclusion, the use of a 3 mEq/l dialysate calcium may improve hypoparathyroidism in a substantial number of patients, avoiding the untoward effect that lower calcium concentration has on bone mineralization.

Key words: **Hypoparathyroidism. Dialysate calcium concentration of 3 mEq/L. Bone density.**

INTRODUCCIÓN

La forma de presentación de la osteodistrofia renal ha cambiado en los últimos años, observándose un aumento en la prevalencia de lesiones de bajo remodelado. Este hecho es debido a distintas causas,

entre ellas la mayor utilización de quelantes con compuestos cálcicos, una generalización del uso de la vitamina D así como cambios en las características de los pacientes, más añosos y con un aumento de prevalencia de la diabetes¹⁻⁵.

En estos casos es habitual encontrar niveles de

PTHi excesivamente disminuidos. Se ha demostrado que los pacientes en diálisis requieren niveles discretamente elevados de PTHi (\times 2-3 respecto a la normalidad) para mantener un remodelado óseo lo más próximo a la normalidad, ya que en la uremia se produce una resistencia a nivel óseo de la acción de la PTHi⁶.

En la actualidad, aproximadamente el 40% de los pacientes presentan niveles de PTHi excesivamente disminuida. La utilización de una concentración de Ca inferior en el dializado podría mejorar esta situación. Sin embargo, existen experiencias en las que la utilización de un concentrado de Ca de 2,5 mEq/L induce un balance cálcico negativo con pérdida de masa ósea a largo plazo y desarrollo de un hiperparatiroidismo exagerado^{7,8}.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la repercusión a largo plazo (dos años) sobre el metabolismo óseo-mineral del cambio de un dializado con un contenido de calcio de 3,5 a 3 mEq/L en pacientes con hipoparatiroidismo relativo. Se pretendía conseguir una estimulación moderada de la glándula paratiroidea, intentando evitar el desarrollo de un hiperparatiroidismo excesivo o de osteopenia por balance cálcico negativo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron los pacientes en programa de hemodiálisis de nuestra unidad que se dializaban con una concentración de Ca de 3,5 mEq/L y que cumplían las siguientes características: PTHi inferior a 120 pg/ml en el último año (no habiendo recibido tratamiento con vitamina D) en presencia de una calcemia normal (8,5-10,5 mg/dl) y sin evidencia de intoxicación aluminica (aluminemia basal $<$ 60 μ g/L). El agua del líquido de diálisis fue tratada por ósmosis inversa, siendo los controles de aluminio siempre adecuados ($<$ 3 μ g/L). Se excluyeron los pacientes con problemas específicos o situaciones agudas (hiperhipocalcemia, post-operatorio de paratiroidectomía) así como pacientes poco cumplidores o con escasa expectativa vital.

Cumplían estos criterios 19 pacientes, 12 hombres y 7 mujeres, con edades comprendidas entre los 51 y los 79 (68 ± 9 años), con un tiempo en diálisis entre 1 y 13 años ($4,2 \pm 4$ años). La etiología de la insuficiencia renal era: nefroangiosclerosis: 5, poliquistosis renal: 4, diabetes: 2, nefropatía isquémica: 2, otras: 3, no filiadas: 3. Cinco pacientes habían sido paratiroidectomizados $3,2 \pm 1,6$ años antes (tres PTX subtotales y dos PTX totales, manteniendo unas cifras medias de PTH de 47 ± 33 pg/ml durante el año previo a su inclusión).

Controles y manejo clínico

a) Controles biológicos

Una vez efectuado el cambio en la concentración de Ca del dializado, se han seguido practicando los controles de laboratorio según el protocolo asistencial habitual, que consiste en la determinación cuatrimestral de, entre otras variables, las cifras de Ca, P, fosfatasas alcalinas (FA), PTHi y aluminio así como la dosis de diálisis mediante el Kt/V (log neperiano de urea inicial/urea final, tras 30 minutos de la desconexión). Se han ajustado los quelantes del P con preferencia por el carbonato cálcico y el mínimo hidróxido de aluminio indispensable, con la intención de mantener la cifras de calcemia entre 9,5-10,5 mg/dl, la fosforemia entre 4,5-5,5 mg/dl, y la PTHi entre 120-180 pg/ml. Las determinaciones de Ca, P, FA se efectuaron por autoanalizador. La PTHi se determinó por radioinmunoanálisis y la aluminemia mediante espectrometría de absorción atómica.

En caso de evidenciar una estimulación de la PTHi superior a la pretendida ($>$ 250), se procedía del siguiente modo: a) si el Ca era inferior a 9,5 mg/dl con P superior a 5,5 mg/dl se incrementaba las dosis de carbonato cálcico. Si el control del P era correcto, se procedía a la administración de calcitriol por vía oral, iniciando 0,25 microgramos post HD y aumentando la dosis según respuesta; b) si el Ca estaba comprendido entre 9,5 y 10,5 mg/dl con P correcto, se iniciaba calcitriol 0,25 microgramos post HD ajustando según controles, en caso de hiperfosforemia se revisaba la dieta y se consideraba la utilización de dosis complementarias de hidróxido de aluminio.

b) Control dietético

Además de la concentración de Ca en el dializado y la medicación administrada, otro de los factores que intervienen en el balance del Ca es la ingesta con la dieta. Para controlar esta variable se realizó una encuesta por parte del Servicio de dietética que consistía en un registro dietético de 5 días al inicio, a los 6 y a los 12 meses. Se utilizó un álbum fotográfico Suvimax para la adecuación cuantitativa. Los datos fueron procesados a través del programa Nutrisource para la cuantificación del contenido en Ca.

c) Estudio de la densidad ósea

Se practicó un estudio de la densidad ósea basal y a los 18 meses mediante la realización de un tomografía axial computorizada (TAC) en el plano axial, a nivel del extremo distal del radio. Se de-

Tabla I. Valores plasmáticos de PTHi (pg/ml), calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), fosfatasa alcalinas /UI/l), aluminemia (mcg/l); Kt/V y dosis de quelantes [CaCO₃ y Al (OH)₃ en gramos/día] al inicio y a lo largo del seguimiento

	Inicial	4 m	8 m	12 m	16 m	20 m	24 m	p
PTH (pg/ml)	46 ± 33	97 ± 68	106 ± 105	124 ± 83	95 ± 59	80 ± 52	81 ± 56	< 0,05
Calcemia (mg/dl)	9,49 ± 0,46	9,48 ± 0,51	9,74 ± 0,44	9,48 ± 0,58	9,70 ± 0,4	9,64 ± 0,53	9,40 ± 0,71	ns
Fosforemia (mg/dl)	5,27 ± 1,97	5,72 ± 1,93	5,53 ± 1,99	5,43 ± 1,76	6,19 ± 1,83	5,58 ± 2,18	5,17 ± 1,47	ns
Fosfatasas alcalinas (UI/l)	166 ± 60	163 ± 60	177 ± 73	180 ± 68	172 ± 57	186 ± 44	213 ± 82	< 0,05
Aluminemia (mcg/l)	29 ± 11	42 ± 22	61 ± 20	57 ± 16	63 ± 11	58 ± 16	55 ± 25	< 0,05
KtN	0,93 ± 0,23	0,91 ± 0,18	0,91 ± 0,2	1 ± 0,2	1,01 ± 0,25	1,04 ± 0,17	1,06 ± 0,22	ns
CaCO ₃ (g/día)	4,87 ± 5,6	5,05 ± 5,7	4,50 ± 4,1	4,19 ± 4,3	4,50 ± 4,8	4,65 ± 5,9	4,59 ± 6,4	ns
Al (OH) ₃ (g/día)	1,21 ± 1,1	1,50 ± 1,4	1,39 ± 1,4	1,17 ± 1,3	1,21 ± 1,1	1,31 ± 1,4	1,38 ± 1,5	ns

terminó la densidad ósea a nivel de la cavidad medular sobre un área de 1 cm² en la zona epifisaria, a la altura del tubérculo de Lisfranc. Al considerarse la osteoporosis un proceso sistémico, la pérdida de masa ósea no se limita al esqueleto axial. La cuantificación con TAC del extremo distal del radio que valora de forma volumétrica el hueso trabecular es comparable a las otras técnicas de densitometría⁹⁻¹². Los resultados se expresan en unidades Hounsfield.

Los valores se expresan como la media ± desviación estándar. Para la comparación de las medias de las determinaciones biológicas controladas, como Ca, P, FA, Al, PTHi, Kt/V y dosis de quelantes administrados, se han utilizado test no paramétricos para medidas repetidas. Asimismo se ha realizado un estudio comparativo mediante el test de Wilcoxon de los valores de densidad ósea basal y a los 18 meses. Se considera significativa una p < 0,05.

RESULTADOS

De los 19 pacientes inicialmente incluidos en el estudio, seis pacientes no han finalizado los dos años de seguimiento debido a las siguientes causas: tres pacientes por recibir un trasplante renal a los 10, 12 y 18 meses. Otros dos pacientes fallecieron a los 12 meses y un paciente cambió de centro de diálisis.

En la tabla I se muestran los resultados obtenidos al inicio y a lo largo del seguimiento de las cifras de PTHi, Ca, P, FA, aluminio y Kt/V, así como las dosis de quelantes administrados. Destacamos que no se han producido cambios en los valores de Ca y P a lo largo del seguimiento, asimismo las dosis de quelantes se han mantenido constantes. Se observa un incremento significativo de las cifras de FA así como de la aluminemia. La dosis de hemodiálisis se ha mantenido sin modificaciones.

Los resultados de la ingesta de Ca por la dieta demuestran que no se han producido modificaciones durante el período de estudio, siendo los resultados: 671 ± 233 al inicio, 601 ± 244 a los seis meses y 714 ± 209 mg/día a los 12 meses (p NS).

No se observaron diferencias en los resultados obtenidos de los valores de densidad ósea, en los 14 pacientes de los que se dispone de las dos lecturas (al inicio y a los 18 meses), siendo los valores de 207 ± 78 al inicio y 214 ± 75 unidades Hounsfield a los 18 meses. En la figura 1 se representan individualmente de forma gráfica estos resultados.

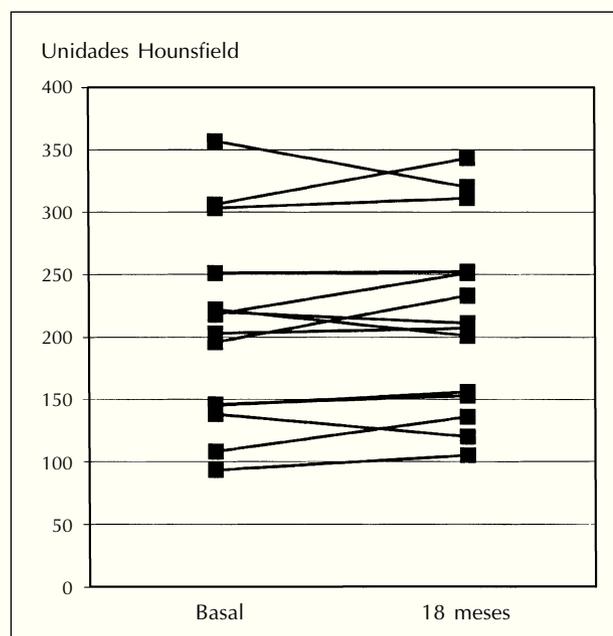


Fig. 1.—Densidad ósea obtenida por tomografía axial computarizada en el extremo distal del radio al inicio y a los 18 meses (en unidades Hounsfield) p: NS.

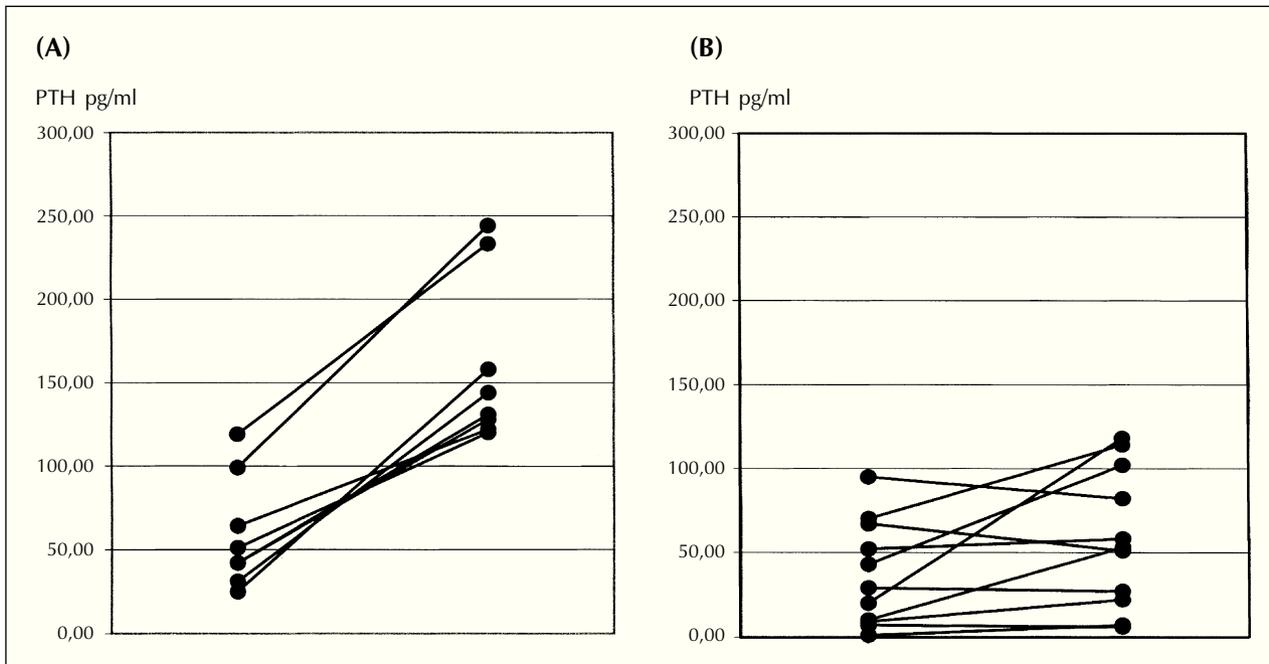


Fig. 2.—Valores de PTHi inicial y final, diferenciando el grupo de respondedores (A) $p < 0,05$ y no respondedores (B) p : NS.

En cuanto a los valores de PTHi, se evidencia un aumento significativo desde el primer control, pasando de 46 ± 33 a 97 ± 68 pg/ml a los 4 meses ($p = 0,02$). Estas diferencias se han mantenido a lo largo del estudio, siendo la PTHi final de 101 ± 67 pg/ml. En la figura 2 se representan individualmente de forma gráfica estos resultados, separando respondedores de no respondedores. En los seis casos en que no se dispone de dos años completos de seguimiento se ha considerado a efectos estadísticos

el último valor de PTHi disponible. Al final del seguimiento ocho pacientes (42%) han conseguido el objetivo de mantener la PTHi superior a 120 pg/ml, mientras que 11 (58%) no han conseguido estimular la secreción de PTHi (tres pacientes habían sido paratiroidectomizados y dos eran diabéticos). Tan sólo un paciente ha desarrollado un hiperparatiroidismo excesivo que se ha controlado correctamente con calcitriol oral.

En la tabla II se detallan las características diferenciales entre respondedores y no respondedores en cuanto a los valores de diversas variables que pudieran influir. Destacamos que tan sólo el tiempo de diálisis se ha mostrado estadísticamente significativo.

Tabla II. Características diferenciales entre los respondedores y no respondedores

	Respondedores N = 8	No respondedores N = 11	Significación
Edad	70 ± 10	68 ± 9	NS
Sexo (mujer/hombre)	4/4	3/8	NS
Tiempo HI (meses)	82 ± 54	25 ± 29	0,02
PTH basal (pg/ml)	59 ± 33	36 ± 31	NS
PTH final	160 ± 50	58 ± 41	0,001
Aluminemia basal (mcg/l)	27 ± 10	30 ± 12	NS
Aluminemia final	53 ± 19	67 ± 27	NS
Calcemia (mg/d)	9,52 ± 0,32	9,56 ± 0,29	NS
Fosforemia (mg/d)	5,58 ± 1,94	5,49 ± 1,26	NS
Dosis de CO ₃ Ca (g/d)	6,4 ± 6,6	3,2 ± 2,3	NS
Dosis de OHAl (g/d)	0,8 ± 0,7	1,7 ± 1,3	NS

DISCUSIÓN

La existencia de un estado óseo de bajo remodelado, no relacionado con el aluminio, ha ido adquiriendo importancia en los últimos años, en estos casos es habitual encontrar niveles de PTHi excesivamente disminuidos.

Aunque existen dudas sobre el significado clínico que esta situación de bajo remodelado pueda tener sobre el hueso, algunos estudios apuntan hacia un mayor riesgo de fractura¹³⁻¹⁵. Un estudio

muy reciente en un amplio grupo de pacientes advierte claramente sobre el mayor riesgo de fractura de cuello de fémur de la población en diálisis respecto a la población general ($\times 17$ el riesgo de fractura), observando en el análisis, tanto uni como multivariado, que la existencia de unos valores de PTHi disminuidos eran un factor determinante¹⁶.

Por otra parte, no existen dudas de que estos pacientes tienen mayores dificultades para el correcto manejo del calcio, presentando un mayor riesgo de calcificaciones en tejidos blandos¹⁷, siendo especialmente preocupantes las calcificaciones vasculares por sus implicaciones en la morbi-mortalidad.

En nuestra unidad de diálisis se constata una prevalencia del 40% de pacientes con valores de PTHi excesivamente disminuida, no siendo este hecho atribuible a un exceso en la utilización de la vitamina D. Este porcentaje no es distinto del obtenido en una encuesta de ámbito nacional en el que el 41% de los pacientes presentaban valores de PTHi < 120 pg/ml, siendo en el 23% < 60 ¹⁸.

Aparte del correcto manejo de los factores de riesgo previamente expuestos existen pocas posibilidades más para actuar sobre el remodelado óseo. Los cambios de concentración de calcio en el dializado permiten actuar en este sentido, existiendo sin embargo poca información sobre la repercusión que esta medida tiene sobre la masa ósea a largo plazo. Aunque recientemente han ido apareciendo guías de práctica clínica con la intención de protocolizar o uniformizar las distintas posibilidades terapéuticas ante las diferentes situaciones, el análisis de la realidad evidencia que existe una notable disparidad de criterios¹⁹⁻²¹.

El mantenimiento de un balance cálcico equilibrado sigue presentando dificultades, siendo motivo de continua revisión²². Diversos estudios han analizado la cinética del calcio durante la sesión de diálisis en función de las distintas concentraciones presentes en el dializado^{23,24}. En general, aunque dependiendo de diversos factores, las concentraciones de Ca de 2,5, 3 y 3,5 mEq/L en el dializado, inducen un balance cálcico negativo, nulo o positivo respectivamente. No existen dudas de que la utilización crónica de un concentrado de 2,5 mEq/L conlleva una depleción cálcica con riesgo de desmineralización y desarrollo de hiperparatiroidismo excesivo, por lo que la generalización de su utilización parece poco aconsejable^{7,24}.

Incluso en situaciones concretas, como en el caso de intentar mejorar un estado de excesivo hipoparatiroidismo, su utilización a largo plazo tam-

poco parece conveniente. Así se demuestra en un estudio reciente de Sánchez MC y cols.⁸ en que se valora la utilización de un concentrado de 2,5 para el tratamiento del hipoparatiroidismo, controlando como variables principales la evolución de la PTHi y la masa ósea. Tras un año de seguimiento evidencian una pérdida significativa de masa ósea en este grupo en comparación con un grupo control, también con hipoparatiroidismo y dializado con un Ca de 3 mEq/L que no modifica su masa ósea.

Aunque las recomendaciones generales sobre lo que sería óptimo para nuestros pacientes están más o menos bien definidas, no lo son tanto las estrategias terapéuticas a efectuar para su consecución. En el caso de intentar tratar el hipoparatiroidismo nos encontramos con serias dificultades por las contradicciones que se presentan: no aportar excesiva cantidad de calcio con los quelantes, con riesgo de no controlar eficazmente el P nos obliga a utilizar el poco deseable hidróxido de aluminio. La reducción de la concentración de Ca del líquido de diálisis (< 3 mEq/l) sabemos que comporta riesgo de balance cálcico negativo y desmineralización a largo plazo. La utilización de derivados de la vitamina D para compensar este factor tampoco nos es favorable por su efecto inhibitorio sobre la PTHi. En un futuro inmediato dispondremos de un nuevo quelante del P, el Rena-Gel²⁵⁻²⁷, exento de calcio y de aluminio, lo que probablemente obligará a reconsiderar de nuevo cómo manejar el resto de variables, entre ellas la concentración ideal de calcio del dializado.

Siguiendo en la línea de considerar no sólo los parámetros de remodelado, sino también el grado de mineralización ósea (del que existe menos información), el objetivo del presente estudio fue valorar el efecto a largo plazo del cambio de concentración de calcio del líquido de diálisis de 3,5 a 3 mEq/L sobre la masa ósea y actividad paratiroidea en los pacientes con hipoparatiroidismo relativo. Se pretendía conseguir una estimulación moderada de la glándula paratiroidea, intentando evitar el desarrollo de un hiperparatiroidismo excesivo o de osteopenia por balance cálcico negativo.

Los resultados a largo plazo demuestran que casi la mitad de los pacientes han conseguido el objetivo de mejorar las cifras de PTHi hasta valores considerados óptimos. Dado que no se han producido cambios en los niveles de calcemia consideramos que el aumento de secreción de PTH pueda deberse fundamentalmente a la desaparición del efecto inhibitorio que de forma intermitente se produce al dializar frente a una concentración de 3,5 mEq/l de Ca en el dializado.

Al estudiar las características que podrían diferenciar a los respondedores de los no respondedores mediante un análisis de regresión logística, observamos que el tiempo en programa de diálisis era la variable que con más fuerza estadística explica estas diferencias ($p = 0,002$). El sexo femenino también mejora la respuesta (57% vs 33%), sin embargo no alcanza significación estadística. Se da la coincidencia que las mujeres tienen más tiempo de tratamiento en diálisis (85 ± 42 vs 28 ± 43 meses). Otras variables como la edad o la concentración de Al no han influido en la respuesta. Sin embargo, dado que la muestra no es homogénea y el tamaño limitado, conviene reconocer la influencia de factores de confusión que impiden precisar mejor este tipo de análisis.

Aparte del incremento de los niveles de PTH, la única variable que ha sufrido modificaciones a lo largo del seguimiento han sido los niveles de Al. Evidenciamos, dentro de los primeros 12 meses, un incremento de estos valores que posteriormente se estabilizan. El análisis de este hecho demuestra que existe una correlación entre la ingesta de $\text{Al}(\text{OH})_3$ y los niveles de Al, aunque no alcanza significación estadística ($p = 0,1$) probablemente por el limitado tamaño de la muestra.

Como conclusión final, de los resultados del presente estudio podemos considerar que la utilización de un concentrado de calcio de 3 mEq/L en este grupo de pacientes consigue mejorar el hipoparatiroidismo relativo en un considerable número de pacientes sin el riesgo de desmineralización a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney N, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in end stage renal failure. An evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993.
- Fournier A, Yverneau PH, Hué P, Said S, Hamdini N, Eldin H, Mohageb S, Oprisiu R, Marie A, Cohen Soal ME, Moriniere P: Adynamic bone disease in patients with uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3: 396-410, 1994.
- Monier-Faugere MC, Malluche HH: Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 111-120, 1996.
- Cannata JB: Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 54: 1000-1016, 1998.
- Mucsi I, Herz G: Relative hypoparathyroidism and adynamic bone disease. *Am J Med Sci* 317: 405-409, 1999.
- Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP y cols.: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-1442, 1995.
- Fernández E, Borrás M, País B, Montoliu J: Low calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6: 132-135, 1995.
- Sánchez MC, García MJ, Borrego FJ, Fernández S, Borrego J, Pérez del Barrio P, Liébana A, Pérez V: Hemodiálisis con 2,5 mEq/L de calcio en el hipoparatiroidismo relativo: efectos a largo plazo en la masa ósea. *Nefrología* 20: 254-261, 2000.
- Butz S, Wuster C, Scheidt NC, Gotz M, Ziegler R: Forearm BMD as measured by peripheral quantitative computed tomography in a German reference population. *Osteoporosis International* 4: 179-184, 1994.
- Louis O, Willnecker J, Soykens S, Winkel V, Osteaux M: Cortical thickness assessed by peripheral quantitative computed tomography: accuracy evaluated on radius specimens. *Osteoporosis International* 5: 446-449, 1995.
- Grampp S, Majumdar S, Jergas M, Newitt D, Lang P, Genant HK: Distal radius: *in vivo* assessment with quantitative MR imaging, peripheral quantitative CT, and dual X-ray absorptiometry. *Radiology* 198: 213-218, 1996.
- Guglielmi G, Cammisà M: Quantitative CT of the lumbar spine and appendicular skeleton. *Medical Imaging International* 7(5): 6-8, 1997.
- Malluche H, Monier-Faugere MC: Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int* 42 (Supl. 38): S62-S67, 1992.
- Pirano B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J: Fracture and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 30: 57-62, 1988.
- Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 33: 287-293, 1999.
- Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 36: 1115-1121, 2000.
- Kurz P, Faugere MC, Bignard B, Malluche H: Evidence of abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 46: 955-861, 1994.
- Díaz C, Naves ML, Rodríguez A, Barreto S, Gómez C, Cannata JB y los centros colaboradores del estudio multicéntrico sobre osteodistrofia renal: Osteodistrofia renal en España. Encuesta multicéntrica (I). *Nefrología* 20: 234-243, 2000.
- Cannata JB: Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl.): 15-17, 2000.
- Cunningham J: Calcium concentration in the dialysate and calcium supplements. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl.): 34-35, 2000.
- Díaz C, Rodríguez A, Naves ML, Fernández JL, Cannata JB y los centros colaboradores del estudio multicéntrico sobre osteodistrofia renal: Marcadores metabólicos óseos y uso de vitamina D en diálisis. Encuesta multicéntrica (II). *Nefrología* 20: 244-253, 2000.
- Hsu CH: Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Diseases* 29: 641-649, 1997.
- Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegan DM, Bourdeau JE: Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Diseases* 18: 217-224, 1991.
- Argilés A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C: Calcium kinetics and the long term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney International* 43: 630-640, 1993.
- Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, Rahman SN, Schoenfeld P, Teitelbaum I, Zeig S, Slatopolsky E: A comparison of the calcium-free phosphate binder seve-

- lamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33 (4): 694-701, 1999.
26. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, Steg M, Bleyer AJ, Garrett BN, Domoto DT, Wilkes BM, Wombolt DG, Slatopolsky E: A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 51 (1): 18-26, 1999.
27. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA: RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int* 55 (1): 299-307, 1999.