

Niveles séricos de osteocalcina en la osteodistrofia renal: Comparación con la histomorfometría ósea

A. Torres *, V. Lorenzo ***, J. M. González-Posada *, M. A. Gómez **, B. Ramón ** y R. Alarcó **

* Servicio de Nefrología. Hospital General y Clínico de Tenerife.

** Servicio de Medicina Nuclear. Hospital General y Clínico de Tenerife.

*** Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Candelaria. Tenerife.

RESUMEN

Con la intención de conocer el origen de los niveles circulantes de osteocalcina (OC), así como su valor relativo en el estudio de la osteodistrofia renal, se compararon los niveles de OC, fosfatasa alcalina (FA) y PTH-C con los parámetros histomorfométricos de la biopsia ósea sin descalcificar en 24 enfermos con IRC terminal (20 en HDC y cuatro con filtrado < 8 ml/min.). La OC se correlacionó con la superficie osteoide osteoblástica (SOO) ($r = 0,64$; $p = 0,001$) y con la fibrosis medular ($r = 0,70$; $p < 0,001$), no haciéndolo con la superficie resorptiva, lo cual demuestra que la OC circulante refleja la actividad osteoblástica. De los parámetros bioquímicos fue el que mejor correlación mantuvo con la SOO, siendo además el único que discriminó en el 100 % de los casos entre osteítis fibrosa severa (OFS) ($n = 6$) y osteomalacia (OM) ($n = 6$). Todos los casos de OFS tenían niveles de OC > 35 ng/ml. y todos los de OM < 28,20 ng/ml. Esta capacidad discriminante fue especialmente útil en los tres enfermos en HDC con hipercalcemia espontánea, dos con OFS y uno con OM por depósitos óseos de aluminio. Concluimos que la OC es un buen marcador de la actividad osteoblástica, que, junto con su origen exclusivamente óseo, la hacen ser un método prometedor para el estudio por métodos incruentos de la osteodistrofia renal.

SERUM LEVELS OF OSTEOCALCIN IN RENAL OSTEODYSTROPHY; COMPARISON WITH BONE HISTOMORPHOMETRY

SUMMARY

In order to know the relative value of bone GLA-protein or Osteocalcin (OC) in the study of renal osteodystrophy, serum levels of OC, Alkaline Phosphatase (AP), and PTH-C terminal were compared with histomorphometry of undecalcified iliac crest bone biopsy in 24 CRF patients (20 on hemodialysis and 4 with creatinine clearance < 8 ml/min). OC levels in 19 control subjects were: $4,6 \pm 1,3$ ng/ml,

Correspondencia: Dr. A. Torres.
Servicio de Nefrología.
Hospital General y Clínico de Tenerife.
Tenerife

Recibido: 13-IX-85.
En forma definitiva: 13-XI-85.
Aceptado: 20-XI-85.

and in CRF patients: Mild osteitis fibrosa ($n = 9$): $17,4 \pm 8,6$; severe osteitis fibrosa (SOF) ($n = 6$): $78,8 \pm 69,9$; Osteomalacia (OM) ($n = 6$): $7,5 \pm 9$; and mixed disease (OF + OM) ($n = 3$): $42,7 \pm 31,4$ ng/ml. OC showed a direct correlation with osteoblastic osteoid surface (OOS) ($r = 0,64$; $p = 0,001$) and marrow fibrosis ($r = 0,70$; $p = 0,001$), only marginally significant correlation with osteoclasts/mm² ($r = 0,44$; $p < 0,05$), and no correlation with total resorptive surface ($r = 0,35$). This indicates that circulating OC reflects osteoblastic activity. Among biochemical parameters OC showed the best correlation with OSS, and the best discrimination between SOF and OM. All SOF patients had OC levels > 35 ng/ml., and all OM patients $< 28,2$ ng/ml. This discrimination was especially useful in 3 CHD with spontaneous hypercalcemia, 2 with SOF and 1 with aluminum induced OM.

We conclude that osteocalcin is a good index of osteoblastic activity and can be and important help in the study of renal osteodystrophy by non-invasive methods.

Key words: **Osteocalcine, bone histomorphometry, renal osteodystrophy.**

Introducción

La osteocalcina (OC), o proteína GLA, es una proteína de origen exclusivamente óseo, no colágena, con un peso molecular de 58.000, y que contiene tres residuos del aminoácido Vit. K-dependiente ácido γ -carboxiglutámico (GLA) ¹. Se encuentra ligado a la fase mineral ósea y su función biológica no ha sido aún establecida ². Con la reciente introducción de un radioinmunoensayo para determinar sus niveles séricos ¹, se ha investigado ampliamente su papel como «marcador» del metabolismo óseo ³⁻⁶. La mayor parte de estos trabajos indican que la OC es producida por osteoblastos, reflejando la tasa de formación ósea ⁷⁻⁹. Sin embargo, el rápido descenso de sus niveles séricos tras la administración de tirocalcitonina ¹⁰ sugieren que la OC puede proceder también de la resorción ósea.

La OC circulante se elimina por vía renal, y estudios recientes señalan que sus niveles séricos no comienzan a elevarse hasta que el filtrado cae por debajo de 20 ml/min/1,73 m² ¹¹. Hoy se dispone de muy poca información sobre sus niveles en la IRC terminal ¹¹⁻¹³, siendo aún más escasos los estudios que los correlacionan con los hallazgos de la biopsia ósea ¹³.

En el presente trabajo hemos pretendido conocer los niveles de OC en la IR terminal y su valor predictivo de las lesiones histológicas óseas, especialmente en comparación con otros parámetros bioquímicos más comúnmente usados en la osteodistrofia renal. Para ello determinamos los niveles séricos de OC, fosfatasa alcalina y PTH-C terminal en 24 enfermos con IRC terminal, y los comparamos con los hallazgos de la biopsia ósea sin descalcificar. Diecinueve

sujetos normales, en los que se determinó la OC, sirvieron de grupo control.

Material y método

Enfermos

Fueron estudiados un total de 24 enfermos, cuatro con filtrado inferior a 8 ml/min. justo antes de entrar en programa de diálisis y 20 en hemodiálisis crónica (HDC). Ninguno era diabético ni padecía hepatopatía objetivable por niveles normales de GOT, GPT y GGPT; diez padecían glomerulonefritis crónica, nueve nefropatía tubulointerstitial en general, uno nefroangiosclerosis y en cuatro no se conocía la causa de la IRC. Ninguno recibía anticonvulsivantes, esteroideos ni dicumarínicos. En el grupo prediálisis, la ingesta proteica estaba restringida, mientras que era libre en el grupo en HDC. Todos recibían Al(OH)₃ en cantidades variables, excepto uno con hipofosforemia, que además recibía aportes orales de fósforo. Cinco estaban en tratamiento con 1,25(OH)₂D₃. Los enfermos en HDC se dializaban cuatro-seis horas dos-tres veces por semana, con un contenido estándar de calcio en el líquido dializante de 7 mg/dl. En la tabla I se resumen otros datos clínicos.

Parámetros bioquímicos

Los niveles de Ca se midieron por espectrofotometría de absorción atómica; los de PO₄, por colorimetría, y los de fosfatasa alcalina (FA), por cinética enzimática optimizada (Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie ®). La PTH se midió por RIA utilizando un

Tabla I. Datos clínicos de los enfermos según el diagnóstico histológico óseo

	Edad y sexo	N.º enfermos pre HD	Tiempo en HD (meses)	Etiología	N.º enfermos en tratamiento con vit. D
OF leve-moderada (n = 9)	32,22 ± 12,34 (15-54) 8 V, 1 H	3	32,83 ± 27,91 (10-86)	5 GNC 3 NI 1 NC	1
OF severa (n = 6)	36,33 ± 12,63 (19-56) 4 V, 2 H	0	46 ± 25,96 (20-90)	1 GNC 2 NI 3 NC	1
OM (n = 6)	31,83 ± 14,80 (18-59) 4 V, 2 H	1	64,80 ± 19,92 (60-98)	3 GNC 2 NI 1 NAE	2
Formas mixtas (n = 3)	16 ± 3,46 (15-20) 3 V	0	37,33 ± 21,20 (18-60)	1 GNC 2 NI	1

OF = osteítis fibrosa; OM = osteomalacia; GNC = glomerulonefritis crónica; NI = nefropatías tubulointersticiales en general; NAE = nefroangiosclerosis; NC = etiología no conocida.

anticuerpo contra la PTH bovina y que reacciona contra la secuencia 65-84 de la PTH humana (C-terminal) (Immunonuclear Corporation®, Minnesota). La osteocalcina (OC) se midió en suero por duplicado mediante RIA que utiliza anticuerpo de conejo dirigido contra la proteína GLA ósea bovina¹ (Immunonuclear Corporation®). Todos los parámetros se midieron sin conocer el resultado de la biopsia ósea y la extracción de suero se realizó dentro de la semana previa a la práctica de ésta, prediálisis en los enfermos en HDC. Se estudiaron los 24 enfermos, y los niveles de OC también se midieron en un grupo control de 19 sujetos normales de 32,4 ± 10,9 (dieciocho-cincuenta y tres) años de edad.

Biopsia ósea

Las muestras se obtuvieron de la cresta ilíaca en todos los enfermos, usando un trocar de Bordier de 7 mm. de diámetro. Estas se fijaron sin descalcificar en alcohol absoluto, siendo luego incluidas en resinas poliéster (Polymaster 1209 AC). Con un micrótopo Jung-K se obtuvieron cortes de 5 µ, los cuales se tiñeron con las técnicas de Masson-Goldner, azul de toluidina y ácido aurintricarboxílico para detectar depósitos de aluminio. Los diferentes parámetros histomorfométricos se cuantificaron con la técnica de conteo de puntos e intersecciones usando la pieza ocular de Merz. El método ha sido descrito con detalle previamente^{14, 15}.

El diagnóstico de osteítis fibrosa (OF) se estableció por la presencia de fibrosis medular, incremento de la superficie resortiva y del número de osteoclastos, hiperosteoidosis con osteoblastos activos en su superficie y exceso de hueso no laminar («woven bone») al examen con luz polarizada^{14, 16}. Formas leves

fueron aquellas en las que no existía fibrosis medular o ésta era < 0,5 %, pero se demostraba la presencia de un incremento de la superficie resortiva y osteoide^{19, 20}. Cuando las superficies resortivas eran profundas y confluentes, con osteoclastos agrupados, y la fibrosis medular era superior al 5 % del volumen total de tejido óseo, la OF se consideró severa.

El diagnóstico de osteomalacia (OM) se basó en la presencia de un incremento del volumen osteoide (> 15 % del volumen óseo trabecular) con baja actividad osteoblástica, predominio de osteoide laminar, más cuatro laminillas colágenas en el lecho osteoide al examen con luz polarizada, disminución del frente de mineralización visualizado con azul de toluidina y ausencia de fibrosis medular^{14, 18}.

Las lesiones mixtas de OF + OM se diagnosticaron cuando con lesiones propias de OM coexistía una fibrosis medular > 0,5 %^{19, 20}.

Un grupo de 11 individuos normales de 30,5 ± 14,1 años de edad (rango 10-55) fallecidos en accidente de tráfico y donantes renales sirvieron de grupo control¹⁵.

Método estadístico

Los resultados se expresan en X ± DS. Se utilizó el análisis de regresión lineal («r» de Pearson) para correlacionar los parámetros bioquímicos con los histomorfométricos, y la U de Mann-Whitney para analizar las diferencias de los parámetros bioquímicos entre los diferentes grupos histológicos²².

Resultados

Un grupo de nueve enfermos (37,5 % padecían osteítis fibrosa (OF) leve-moderada, seis (25 %) OF se-

Tabla II. Parámetros histomorfométricos de los diferentes grupos de enfermos

	VOT	VO/VOT	SO	SOO/STT	SR	F	Ocl.
OF leve moderada (n = 9)	21,93 ± 5,61 (16,32-30,52)	9,23 ± 3,86 (2,95-13,60)	49,42 ± 19,25 (34,04-71,44)	8,35 ± 7,45 (0-25,16)	13,33 ± 9,32 (2,48-29,87)	0,99 ± 1,01 (0-2,08)	1 ± 1,02 (0-2,71)
OF severa (n = 6)	30,14 ± 9,01 (19,06-39,85)	13,32 ± 3,10 (10,21-18,30)	48,73 ± 14,36 (31,80-66,52)	32,57 ± 11,82 (20,85-48,90)	37,65 ± 12,64 (22,07-58,50)	10,30 ± 2,99 (6,95-13,24)	3,74 ± 1,37 (2,49-5,76)
OM (n = 6)	33,44 ± 20,34 (15,60-63,84)	26,68 ± 12,45 (15,54-49,42)	76,98 ± 11,27 (65,06-90,05)	1,77 ± 1,35 (0,52-4,17)	7,28 ± 4,02 (0,78-11,62)	0,28 ± 0,28 (0-0,74)	0,41 ± 0,44 (0-1,01)
Formas mixtas (n = 3)	24,72 ± 9,39 (14,87-33,57)	24,75 ± 4,36 (20,79-29,42)	67,51 ± 10,73 (58,27-79,28)	32,04 ± 21,33 (12,43-54,75)	24,27 ± 7,51 (15,62-29,03)	6,73 ± 4,37 (1,94-10,48)	2,36 ± 1,29 (1,39-3,83)
Controles (n = 11)	24 ± 5,03 (13,52-30,29)	2,16 ± 1 (0,18-3,86)	11,89 ± 6,21 (2-18)	0,76 ± 0,76 (0,20-5)	3,13 ± 1,30 (0,87-5,69)	0	0,17 ± 0,20 (0-0,65)

VOT = % volumen óseo trabecular; VO/VOT = volumen osteoide relativo; SO = superficie osteoide total; SOO/STT = % superficie osteoide osteoblástica con respecto a la superficie trabecular total; SR = superficie resortiva total; F = % fibrosis medular; Ocl. = n.º osteoclastos × mm².

vera, seis (25 %) osteomalacia (OM) y tres (12,5 %) lesiones mixtas (OM + OF) (tabla I). En la tabla II se expresan los diferentes parámetros histomorfométricos de cada grupo. En sólo un enfermo, perteneciente al grupo OM, se evidenciaron depósitos de aluminio en la interfase osteoide/hueso mineralizado. Este enfermo padecía además hipercalcemia espontánea (Ca = 11,2 mg/dl.) (fig. 1).

En los sujetos normales, los niveles séricos de osteocalcina (OC) fueron $4,60 \pm 1,29$ ng/ml. En la tabla III se resumen los parámetros bioquímicos de los diferentes grupos de enfermos. Sólo dos enfermos

mostraron niveles normales de OC, uno del grupo de OF leve-moderada y otro del grupo OM, ambos en HDC. En la figura 2 se representan los valores individuales de OC en los diferentes grupos. En ningún caso hubo solapamiento de dichos valores entre OF severa y OM. En los primeros siempre fueron > 35 ng/ml., y en los segundos, < 28,5 ng/ml. Un solo caso de OF moderada, con una OC de 35,67 ng/ml., cayó en el rango de valores de OF severa.

En la figura 3 se representan los valores individuales de fosfatasa alcalina (FA) en los diferentes grupos. En tres casos de OM y en uno de OF leve-moderada hubo solapamiento con los niveles del grupo OF severa.

Dos enfermos con OM y uno con OF leve-moderada mostraban niveles de PTH dentro del rango de los valores del grupo OF severa (fig. 4).

Los tres enfermos con lesiones mixtas mostraban niveles de FA dentro del rango de valores del grupo OF severa. Sin embargo, en dos de ellos los niveles de OC y PTH estaban por debajo de dicho rango (figs. 2-4).

En la tabla IV se expresan las correlaciones de los diferentes parámetros bioquímicos con los histomorfométricos. La OC fue el que mejor correlación mantuvo con la superficie osteoide osteoblástica (SOO). También se correlacionó con la fibrosis medular (FM), no haciéndolo con la superficie resortiva (SR) y sólo débilmente con el número de osteoclastos.

La FA y PTH se correlacionaron tanto con la SOO y FM como con los parámetros resortivos (SR y osteoclastos) (tabla IV). Los niveles de Ca y PO₄ no mantuvieron correlación alguna con los distintos parámetros histomorfométricos.

Los niveles de OC se correlacionaron con los de

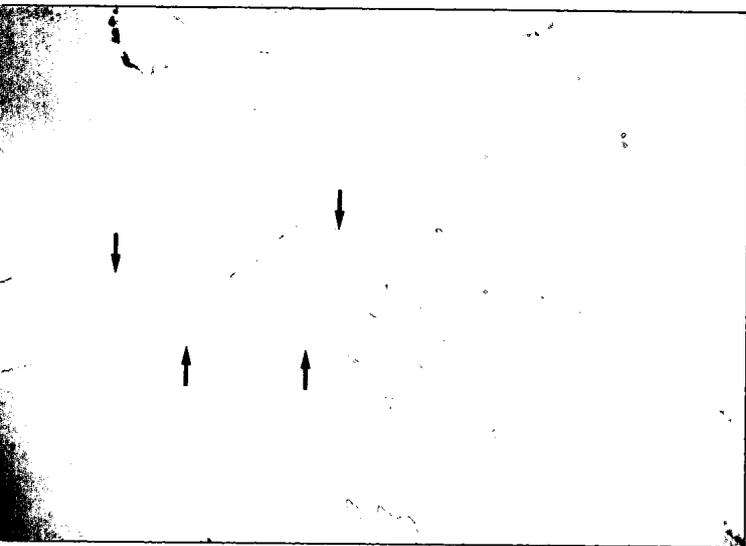


Fig. 1.—Enfermo con osteomalacia y depósitos óseos de aluminio en la interfase osteoide/hueso mineralizado (♦). Acido aurintricarboxílico X-160.

Tabla III. Parámetros bioquímicos de los diferentes grupos de enfermos

	Ca total (mg/dl.)	PO (mg/dl.)	FA (mU/ml.)	PTH-C (ng/ml.)	Osteocalcina (ng/ml.)
OF leve moderada (n = 9)	9,21 ± 0,84 (7,90-10,20)	5,28 ± 1,44 (3,30-7,90)	272,67 ± 218,59 (111-814)	10,23 ± 15,03 (3,10-50)	17,45 ± 8,63 (5,67-35,67)
OF severa (n = 6)	9,65 ± 0,77 (8,70-10,50)	5,98 ± 0,74 (4,60-6,80)	974,17 ± 678,52 (374-2000)	60 ± 30,82 (30-100)	78,85 ± 69,97 (34,95-214)
OM (n = 6)	9,68 ± 0,81 (9,10-11,30)	5,83 ± 2,14 (3,30-8,10)	558,67 ± 384,20 (201-1032)	25,67 ± 34,08 (4,9-65)	17,48 ± 8,96 (4,75-28,15)
Formas mixtas (n = 3)	8,33 ± 0,65 (7,70-9)	5,67 ± 1,85 (4,50-7,80)	1319,33 ± 632,76 (658-1919)	18,12 ± 24,12 (1,8-60)	42,72 ± 31,44 (20,61-78,71)

OF = osteítis fibrosa; OM = osteomalacia.

Valores normales: FA = 80-270 mU/ml.; PTH-C = 0,30-1,20 ng/ml.; osteocalcina = 2,02-7,18 ng/ml.

PTH ($r = 0,75$; $p < 0,001$), no haciéndolo con los de FA ($r = 0,27$).

Discusión

Al igual que otros autores ^{7, 11, 13}, hemos observado que los niveles séricos de osteocalcina (OC) en la IR terminal se encuentran casi invariablemente elevados. Estos se correlacionaron directamente con la superficie resortiva. Esto viene a demostrar que la OC circulante procede de la formación y no de la resorción ósea, siendo, pues, un buen marcador de la actividad osteoblástica. La débil correlación que mantuvo con el número de osteoclastos $\times \text{mm}^2$ debe ser la expresión del normal «acoplamiento» resorción/formación ósea ²³. La OC también guardó una buena correlación con la magnitud de la fibrosis medular, lo cual constituye una prueba más del ori-

gen osteoblástico de estas fibras colágenas ²⁴. Estos hallazgos resultan similares a los observados por Malleche y cols. ¹³. Sin embargo, estos autores encuentran una mejor correlación de la OC con los parámetros indicativos de la actividad osteoblástica que nosotros. Esto puede explicarse por la diferencia de las poblaciones estudiadas. Aquellos autores sólo incluían dos grupos de enfermos: uno con osteomalacia (bajo turnover) y otro con osteítis fibrosa (alto turnover) severa, en el cual el grado de fibrosis medular era superior a la del nuestro. Mientras que nuestra serie abarca todo el espectro de lesiones posibles en la osteodistrofia renal, incluyendo además de los dos grupos mencionados: formas leves y formas mixtas. Es-

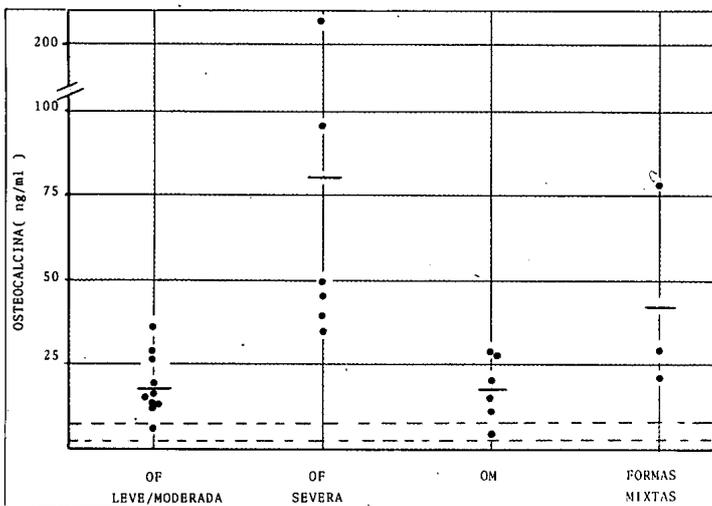


Fig. 2.—Niveles de osteocalcina en los diferentes grupos histológicos. U de Mann-Whitney, OF severa vs. OM: $p < 0,01$. En líneas discontinuas se expresa el rango de valores normales.

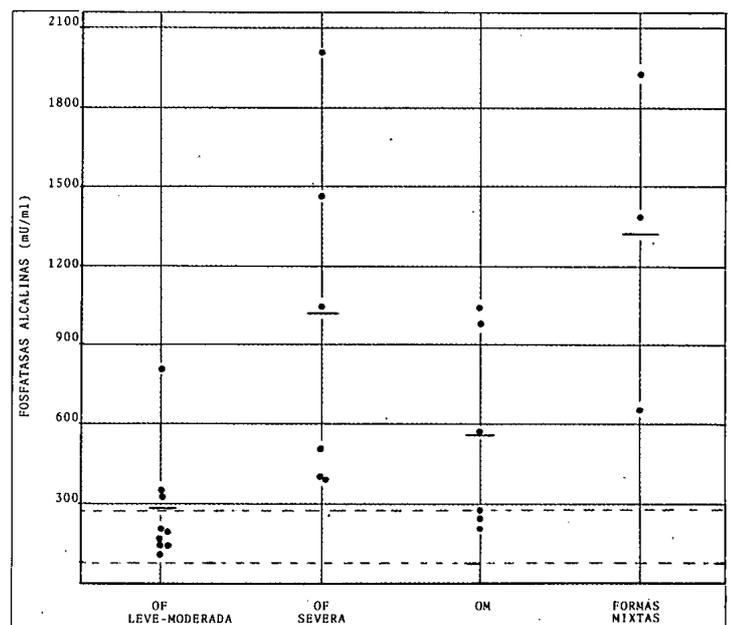


Fig. 3.—Niveles de fosfatasa alcalina en los diferentes grupos histológicos. U de Mann-Whitney, OF severa vs. OM: no significativo. En líneas discontinuas se expresa el rango de valores normales.

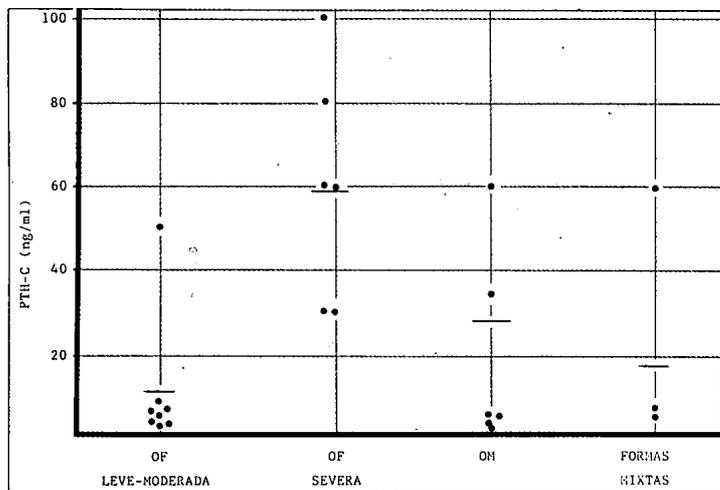


Fig. 4.—Niveles de PTH-C en los diferentes grupos histológicos. U de Mann-Withney, OF severa vs. OM: $p < 0,05$.

Tabla IV. Correlaciones encontradas entre los parámetros bioquímicos e histomorfométricos

	SOO/STT	SR	Ocl. × mm ²	F
OC	$r = 0,64$ $p = 0,001$	$r = 0,35$ NS	$r = 0,44$ $p < 0,05$	$r = 0,70$ $p < 0,001$
FA	$r = 0,56$ $p < 0,01$	$r = 0,64$ $p = 0,001$	$r = 0,62$ $p < 0,01$	$r = 0,73$ $p < 0,001$
PTH-C	$r = 0,58$ $p < 0,01$	$r = 0,49$ $p < 0,01$	$r = 0,60$ $p < 0,01$	$r = 0,66$ $p = 0,001$

Los parámetros histológicos: VOT, VO/VOT y SO no guardaron correlación alguna con ninguno de los parámetros bioquímicos.

ta mayor diversidad también nos ha permitido demostrar que los niveles de OC aisladamente no establecen el diagnóstico histológico, pues éstos son similares en las formas leves, en la osteomalacia y en muchos casos de formas mixtas (fig. 2). Cinco de nuestros enfermos llevaban tratamiento durante un período que osciló de tres a doce meses, con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Este produce a corto plazo (dos semanas) una elevación de los niveles de OC y a largo plazo (un año) un descenso de los mismos¹². Posiblemente, en alguno de estos casos el tratamiento ha inducido cambios en los niveles de OC, sin que aún haya transcurrido el tiempo suficiente (al menos seis meses) para producir cambios histológicos significativos. Este puede ser otro factor que haya contribuido a la menor correlación de la OC con los parámetros de la actividad osteoblástica en nuestro estudio con respecto al de Malluche y cols.¹³

De los parámetros bioquímicos estudiados observamos que la osteocalcina (OC) guardó la mejor correlación con la superficie osteoide osteoblástica, al

igual que han observado otros autores^{13, 25}. Para analizar mejor esta diferencia comparamos por separado dos grupos de enfermos con actividad osteoblástica opuesta: los portadores de osteítis fibrosa severa, que representan los casos con un mayor turnover, y los afectados de osteomalacia, en los que la actividad osteoblástica deprimida condiciona un bajo turnover. Sólo la OC separó todos los casos de ambos grupos (fig. 2), mientras que la PTH-C terminal y la FA tenían menor valor discriminante (figs. 3 y 4). El hallazgo frecuente de niveles elevados de la isoenzima intestinal de la FA en la uremia^{26, 27} y la detección de fragmentos biológicamente inactivos de PTH-C terminal^{28, 29} pueden explicar este hecho. Por último, la comparación entre sí de los grupos osteítis fibrosa severa y osteomalacia tiene un notable interés práctico, pues a ellos suelen pertenecer los enfermos con osteodistrofia sintomática^{30, 31} o con hipercalcemia espontánea o inducida aun con dosis bajas de vitamina D³¹. Observamos hipercalcemia persistente espontánea (calcemia $> 10,3$ mg/dl. en nuestro laboratorio) en tres enfermos en HDC. Uno de ellos padecía una osteomalacia con depósitos de aluminio en la interfase osteoide/hueso mineralizado (fig. 1), siendo sus niveles de OC de 19,77 ng/ml. Los dos restantes padecían una osteítis fibrosa severa y sus niveles de OC eran superiores a 35 ng/ml., cifra ésta que, por otra parte, separó entre sí todos los casos de osteomalacia y osteítis fibrosa severa (fig. 2).

En resumen, la osteocalcina circulante procede de la formación ósea y es un mejor marcador de la actividad osteoblástica que otros parámetros más comúnmente usados en la osteodistrofia renal. Este hecho y el que su origen sea exclusivamente óseo le hacen ser un método prometedor para el estudio de dicha entidad por métodos incruentos.

Agradecimientos

Agradecemos a los ATS Teresa Tienda y Lino Esteva su desinteresada colaboración, y al doctor Cándido González sus recomendaciones y ayuda en las determinaciones por RIA.

Bibliografía

1. Price PA y Nishimoto SK: Radioimmunoassay for the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:2234-2238, 1980.
2. Deftos LJ y Catherwood BD: BGP and bone metabolism. En: Frame B y Potts JT Jr (editores): *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1983.
3. Price PA, Parthemore JG y Deftos LJ: New Biochemical Marker for Bone Metabolism: Measurement by radioimmunoassay of bone GLA-protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 66:878-883, 1980.

NIVELES SERICOS DE OSTEOCALCINA
EN LA OSTEODISTROFIA RENAL:
COMPARACION CON LA HISTOMORFOMETRIA OSEA

4. Slovák DM, Gundberg CM, Neer RM y Lian JB: Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements in a Hospital setting. *J Clin Endocrinol Metab* 59:228-230, 1984.
5. Delmas PD, Stenner D, Wahner HW, Mann KG y Rigs BL: Serum bone GLA-protein increases with aging in normal women: implications for the mechanisms of age-related bone loss. *J Clin Invest* 71:1316-1321, 1983.
6. Delmas PD, Wahner HW, Mann KG y Rigs BL: Assessment of bone turnover in postmenopausal by measurement of serum bone-GLA protein. *J Lab Clin Med* 102:470-476, 1983.
7. Price PA, Williamson MK y Lothringer JW: Origin of the vitamin-K dependant bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem* 255:6579-6585, 1980.
8. Nishimoto SK y Price PA: Secretion of the vitamin-K dependant protein of bone by rat osteosarcoma cells: evidence for an intracellular precursor. *J Biol Chem* 255:6579-6585, 1980.
9. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC y Meunier PJ: Serum bone GLA-protein: A special marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* i:1091-1093, 1984.
10. Deftos LJ, Parthemore JG y Price PA: Changes in plasma bone GLA-protein during treatment of bone disease. *Calcif Tissue Int* 34:121-124, 1982.
11. Delmas PD, Wilson DM, Mann KG y Riggs L: Effect of renal function on plasma levels of bone GLA-protein. *J Clin Endocrinol Metab* 57:1028-1030, 1983.
12. Coen G, Mazzaferro S, Donato G, Bomdatti F, Landi A, Massinetti C, Smacchi A y Cinotti GA: Short and long term effects of 1,25(OH)₂D₃ on bone GLA-protein serum levels in predialysis CRF. *Abstract XII Congress of EDTA*.
13. Malluche HH, Faugere MC, Fanti P y Price PA: Plasma levels of bone GLA-protein reflect bone formation in patients on chronic maintenance dialysis. *Kidney Int* 26:869-874, 1984.
14. Lorenzo V, González-Posada JM, Martín A, Díaz Flores L, López A y Torres A: Análisis histomorfométrico con biopsia ósea sin descalcificar en la insuficiencia renal crónica. Parte I: Incidencia de las distintas formas de presentación de la osteodistrofia renal. *Morfología Normal y Patológica*, Sección B, vol. 8, núm. 1 (en prensa).
15. Lorenzo V: Análisis histomorfométrico con biopsia ósea sin descalcificar de la patología ósea en la insuficiencia renal crónica. Tesina. Universidad de La Laguna, 1984.
16. Ellis H y Peart K: Azotemic renal osteodystrophy: a quantitative study of iliac bone. *J Clin Path* 26:83-101, 1973.
17. Parfitt AM y Villanueva AR: Bone histology in metabolic bone disease: The diagnostic value of bone biopsy. *Orthop Clinics North Am* 10:329-345, 1979.
18. Kerr DNS: Renal Osteomalacia. En *Proceedings 8th International Congress of Nephrology*. Atenas, 1981, pp 221-228. Karger, Basel, 1981.
19. Sherrard DJ, Ratazzi T y Ott SM: Calcium and Phosphate Disorders: Renal Osteodystrophy. En *Current Nephrology* vol. 5. Gonick HC (Ed). John Wiley and Sons. New York, 1982.
20. Sherrard DJ, Ott S, Maloney N, Andress D y Coburn J: Uremic Osteodystrophy: Classification, cause and treatment. En *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Frame B y Potts JT Jr (ed.). Excerpta Medica, Amsterdam, 1983.
21. Lorenzo V, Torres A, González-Posada JM y López A.: Estudio histomorfométrico con biopsia ósea sin descalcificar en sujetos normales y en la insuficiencia renal crónica. *Rev Esp Cir Osteoartic* 1985. (En prensa.)
22. Carrasco JL: *El método estadístico en la investigación médica*. Editorial Ciencia 3. Madrid, 1983.
23. Farley JR y Baylink DJ: Purification of skeletal growth factor from human bone. *Biochemistry* 21:3502-3507, 1982.
24. Teitelbaum SL: Renal Osteodystrophy. *Human Pathology* 15:306-323, 1984.
25. Ruiz JC, Sebert JL, Motinière P, De Fremont JF, Galy C y Fournier MA: Bone GLA-protein in hemodialysis patients: a good index of bone formation. *Abstract of XII Congress of EDTA*.
26. Naik RB, Gosling P y Price CP: Comparative study of alkaline phosphatase isoenzymes, bone histology and skeletal radiography in dialysis bone disease. *Br Med J* 1:1307-1310, 1977.
27. Avioli LV y Teitelbaum SL: Renal Osteodystrophy. En *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*. Early LE y Gottschalk CW (ed). Little Brown, Boston, 1979.
28. Coburn JW y Slatopolsky E: Vitamin D, Parathyroid hormone, and Renal Osteodystrophy. En *The Kidney*. Brenner BM and Rector FC (ed). Saunders, Philadelphia, 1981.
29. Malluche HH, Reitz R, Endres D y Faugere MC: Serum parathyroid hormone levels predict preferentially osteoblastic activity in patients with renal failure. *Abstracts of the Annual Meeting of the American Society of Nephrology*, 1984.
30. Alvarez Ude F, Feest TG, Ward MK, Peart KM, Simpson W, Pieridis AM, Ellis HA, Peart KM y Kerr DNS: Hemodialysis bone disease: Correlation between clinical, histological, and other findings. *Kidney Int* 14:68-73, 1978.
31. Ott SM, Maloney NA, Coburn JW, Alfrey AC y Sherrard DJ: The prevalence of bone aluminium deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy. *N Eng J Med* 307:709-713, 1982.