

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA,
Y MARCADORES DE METABOLISMO MINERAL,
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA
EN PROGRAMA DE HEMODIALISIS PERIODICA

ANTONIO M^e NAVAS-PAREJO CASADO

◀ GRANADA - 1994 ▶

Mis agradecimientos más sinceros:

- Al Prof. Manuel Muñoz Torres, por su dirección, dedicación y apoyo, que han hecho posible la realización de esta investigación.

- Al Prof. Sebastian Cerezo Morales por su dirección y estímulo en la consecución de este trabajo.

- Al Prof. Enrique Raya Alvarez, por su inestimable colaboración en los estudios de densitometría osea.

- Al Prof. Mariano Ruiz de Almodovar, por su desinteresado apoyo que ha hecho posible este trabajo.

- A la Srt^a ATS. Cristina Damigo Garcia, por su gran colaboración en la planificación para la realización de las densitometrías.

- Al Prof. Eduardo Rodriguez Garcia, por su gran labor desde el departamento de Bioquímica.

- A mis compañeros del servicio de Nefrología, por su comprensión y ayuda, con especial referencia al Prof. Manuel Manjón Garcia.

- A todos aquellos que en mayor o menor medida han contribuido en la consecución de este trabajo.

A Paqui, Patricia y Alberto

Es más importante el camino
en la búsqueda de la verdad,
que la verdad en sí misma.

Albert Einstein, 1950.

PRODUCCION CIENTIFICA DERIVADA DE LA LINEA DE
INVESTIGACION OBJETO DE ESTE ESTUDIO:

1.- NAVAS-PAREJO A, MUÑOZ M, RODRIGUEZ E, GARCIA MJ, MANJON M, GARCIA-VALDECASAS J, CEREZO S, ESCOBAR F. Comparación de los Marcadores de Metabolismo Mineral y Turnover Oseo en Pacientes IRC en HD. Comunicacion oral: XIX Reunión de la Sociedad Sur de Nefrologia. 1991.

2.- MUÑOZ-TORRES M, NAVAS-PAREJO A, JODAR E, MANJON M, RAYA E, CEREZO S, ESCOBAR-JIMENEZ F. Densidad Mineral Osea en Pacientes en Hemodiálisis Periódica. Endocrinología 40 (Suppl. 1):77, 1993.

3.- MUÑOZ-TORRES M, NAVAS-PAREJO A, JODAR E, RAYA E, MANJON M, QUESADA M, CEREZO S, ESCOBAR-JIMENEZ F. Influencia de la Edad sobre la Masa Osea en Pacientes en Hemodialisis Periódica. Revista Española de Enfermedades Metabolicas Oseas, 2 (suppl. B):42, 1993.

4.- NAVAS-PAREJO A, MUÑOZ M, MANJON M, GARCIA-VALDECASAS J, MARTINEZ F, RAYA E, CEREZO S. Evolución de la Masa Osea (MO) en Pacientes en Programa de Hemodialisis Periodica (HD). Nefrologia, 13 (Suppl. 1):46, 1993.

INDICE

INTRODUCCION.....	13
1.- Homeostasis mineral en la IRC: Antecedentes.....	14
2.- Biología ósea normal.....	16
2.1.- Función y composición del hueso.....	16
2.2.- Remodelado óseo.....	20
3.- Fisiología del metabolismo mineral en la (IRC)	
3.1.- Generalidades.....	23
3.1.1.- Metabolismo fosfo-cálcico.....	23
3.1.2.- Balance mineral.....	25
3.1.3.- Balance mineral en hemodiálisis.....	28
3.1.4.- Consideraciones sobre el magnesio.....	27
3.2.- Hormonas calciotropas	
3.2.1.- Parathormona.....	29
3.2.2.- Vitamina D.....	32
3.2.3.- Calcitonina.....	34
3.3.- Marcadores de turnover óseo	
3.3.1.- Fosfatasa alcalina.....	36
3.3.2.- Osteocalcina.....	37
3.4.- Aluminio e IRC	
3.4.1.- Generalidades.....	41
3.4.2.- Aluminio en la IRC	42
3.4.3.- Interacción aluminio-tejido óseo.....	43
3.4.5.- Diagnóstico de la intoxicación aluminica.....	44

4.-	Osteodistrofía renal	
4.1.-	Concepto.....	46
4.1.1.-	Osteitis fibrosa.....	46
4.1.2.-	Osteomalacia.....	47
4.1.3.-	Enfermedad mixta.....	49
4.1.4.-	Aplasia ósea.....	50
4.2.-	Amiloidosis ósea.....	51
5.-	Masa ósea en la IRC	
5.1.-	Concepto y evolución de la masa ósea.....	52
5.2.-	Técnicas de medición de la masa ósea.....	53
5.2.1.-	Radiología clásica.....	54
5.2.2.-	Métodos isotópicos	
5.2.2.1.-	Absorciometría fotónica simple (SPA).....	55
5.2.2.2.-	Absorciometría fotónica dual (DPA).....	56
5.2.3.-	Modernas técnicas radiológicas	
5.2.3.1.-	Tomografía axial computadorizada cuantitativa (TCC).....	57
5.2.3.2.-	Absorciometría dual de rayos X (DXA).....	58
5.3.-	Masa ósea en la IRC.....	59
	OBJETIVOS.....	63
	MATERIAL Y METODOS.....	65
	Pacientes.....	66
	Protocolo de recogida de datos.....	69
	Técnicas de estudio.....	71
	Densitometría ósea.....	77
	Método estadístico.....	80

RESULTADOS.....	83
Tabla I: Análisis descriptivo de la población.....	85
Tabla II: Parámetros hematológicos y bioquímicos.....	90
Tabla III: Parámetros de metabolismo mineral.....	95
Tabla IV: Parathormona y marcadores de turnover óseo..	100
Tabla V: Valores de densidad mineral ósea (DMO).....	105
Tabla VI: Valores de aluminio sérico.....	110
1.- DMO en pacientes vs. grupo control.....	115
2.- DMO varones y mujeres vs. grupo control.....	116
3.- Influencia del tiempo en HD sobre la DMO.....	117
4.- DMO en función de la edad.....	120
5.- DMO en función del IMC.....	128
6.- DMO y etiología de la IRC.....	133
7.- Marcadores de metabolismo mineral y turnover óseo..	142
8.- Estudio de correlación entre DMO y parámetros de metabolismo mineral y turnover óseo.....	142
9.- Estudio de correlación entre parámetros de turnover óseo y parathormona.....	147
10.- Estudio de correlación entre aluminio sérico, parámetros de turnover óseo y DMO.....	150
DISCUSION.....	157
I) Alteraciones de la DMO en pacientes en HD.....	158
II) Marcadores del metabolismo mineral y su relación con la DMO.....	165
III) Aluminio, DMO y marcadores de metabolismo mineral.	169
CONCLUSIONES.....	172
BIBLIOGRAFIA.....	175

I N T R O D U C C I O N

1.- HOMEOSTASIS MINERAL EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA. ANTECEDENTES

La homeostasis del calcio se lleva a cabo mediante un control preciso del calcio iónico en sangre, y el mantenimiento de la integridad estructural ósea. Las hormonas que regulan la homeostasis fosfocálcica: vitamina D y parathormona tienen importantes acciones sobre riñón, hueso, e intestino.

En 1833 *Lucas RC*, describió por primera vez la asociación de enfermedad ósea y afectación renal, acuñándose el término "Osteodistrofia Renal", por *Liu SH* y *Shu HI* (1943), que hace referencia, de forma genérica, a la patología ósea que presentan los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC).

En los años sesenta se inicia el desarrollo de los programas de hemodiálisis periódica (HD) para pacientes con IRC terminal, aumentando con ello sus expectativas de vida (*Scribner BH et al*, 1960), aunque la suplencia de la función renal mediante HD, solo consigue remedar parcialmente las condiciones fisiológicas.

La alteración del metabolismo fosfocálcico se inicia tempranamente en la IRC (*Sherrard DJ et al*, 1983), pero no se manifiesta clínicamente hasta que no es de grado avanzado. Solo un 5 a 10% de estos pacientes presentan síntomas, que son más frecuentes cuando se desarrolla osteomalacia (*Hodsman AB et al*,

1981). Se pueden demostrar cambios radiológicos en el 40% de los pacientes, e histológicos en casi el 100% (Ritz E et al, 1978).

La inclusión en HD mejora el estado clínico y bioquímico del paciente urémico, pero como contrapartida permite la exposición de estos pacientes a ciertos factores etiopatogénicos, que dependen de factores regionales como son las características físico-químicas del agua utilizada para formar el dializado, como el aluminio, que pueden causar ó agravar la enfermedad ósea, a pesar de la tendencia a la estandarización de los métodos de tratamiento de aguas (osmosis inversa, desionización y descalcificación) (Easterling RE, 1984; AENDR, 1991).

En los últimos años se están introduciendo diversas técnicas, que intentan evaluar el estatus óseo de los pacientes en HD, con métodos no invasivos, tratando de correlacionar estos hallazgos y los parámetros del metabolismo mineral, con el tipo de afectación ósea.

2.- BIOLOGIA OSEA NORMAL

2.1.- FUNCION Y COMPOSICION DEL HUESO

El hueso es un tejido conjuntivo especializado que cumple diversas funciones en el organismo, entre las que cabe destacar la función biomecánica, responsable de mantener la estructura y disposición de los distintos órganos y sistemas, actuando como brazo de palanca para que el sistema muscular cumpla su misión. La función metabólica, que interviene en el metabolismo fosfocálcico, y además la médula ósea que proporciona el soporte del sistema hematopoyético.

Estructura ósea:

Hay dos tipos de estructura ósea en el adulto: tejido cortical o compacto y tejido trabecular o esponjoso.

En volumen el 80% del hueso corresponde a cortical, y el 20% a hueso esponjoso, en cambio en superficie el hueso cortical solo ocupa un 30%, mientras que el esponjoso es un 70% (Parfitt AM, 1983). El 25% del esqueleto axial está compuesto por tejido óseo propiamente dicho, y el 75% restante por médula ósea y grasa. El material orgánico supone el 40%, compuesto fundamentalmente por fibras colágenas, otras proteínas y

sustancia fundamental sobre la que precipita la fase mineral, que constituye el 60% del hueso, compuesta de los cationes calcio y magnesio, y el anión fosfato, formando cristales de hidroxiapatita (*Prockop DJ y Williams DJ, 1982*). Ambos tipos de tejidos están integrados por las denominadas unidades estructurales del hueso (UED).

En el hueso cortical adulto la UED es la osteona secundaria o sistema de Havers, formada por un cilindro con un canal central paralelo a la diáfisis, y un conjunto de canales transversales, denominados conductos de Volkman, que forman una red. Por su interior discurren vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y tejido conjuntivo laxo procedente de la médula ósea y del periostio (*Kragstrup J y Melsen F, 1983*).

En el hueso trabecular las UED son aplanadas, con una sección en semiluna, disponiéndose paralelas a la superficie de las laminillas trabeculares (*Parfitt AM, 1989*). Están conectadas entre sí mediante una compleja red de ramificaciones (*Kragstrup J y Melsen F, 1983*).

Matriz orgánica: denominada también osteoide representa el 25% en peso del hueso adulto. Se compone fundamentalmente de colágeno (94%) y sustancia fundamental interfibrilar, compuesta de pequeñas cantidades de mucopolisacáridos, algunas sialoproteínas, y lípidos. El colágeno óseo, cuya síntesis está regulada por el osteoblasto (*Martin GR et al, 1985*), está formado

por cadenas polipeptídicas, que se caracterizan por tener la capacidad para calcificarse de forma ordenada, favoreciendo la formación de mineral óseo. Sus componentes más importantes son los aminoácidos hidroxilisina e hidroxiprolina, que son específicos de esta proteína (*Prockop DJ y Williams CJ, 1982*).

El componente celular es el 2% del tejido óseo. Existen diversas líneas celulares, de cuyo armónico funcionamiento depende que el hueso pueda realizar sus diversas funciones. Las más importantes son:

Osteoblastos: son los responsables de la síntesis de la matriz ósea (*Holtrup ME et al, 1975*). Se originan en la célula pluripotencial mesenquimatosa de la cavidad medular y del periostio (*Owen M, 1985*). Van a producir fundamentalmente: colágeno tipo I, base de la matriz orgánica, osteocalcina, osteonectina, y otras proteínas no colágenas (*Gebhardt MC et al, 1985*). También se originan en los osteoblastos las llamadas vesículas de la matriz ósea, estructuras extracelulares revestidas de membrana que contienen en su interior fosfatasa alcalina, hidrolasas y fosfolípidos, que parecen ser los puntos iniciales de mineralización durante la formación del hueso (*Anderson HC, 1985*). También intervienen produciendo colagenasa (*Reynolds JJ, 1983*), permitiendo que se inicie la resorción ósea (*Chambers TJ y Fuller K, 1985*). Poséen además receptores para PTH, calcitriol, prostaglandina E y otros estimulantes de la resorción

ósea (Gannes-Hey H y Hock JM, 1984). Cuando cesa la síntesis de matriz protéica, se convierten en osteoblastos de revestimiento superficial, o bien quedan enterrados en la matriz, en unas cavidades a modo de lagunas, denominándose entonces osteocitos, que intervienen en los intercambios metabólicos (Doty SB, 1981). Dentro de su laguna el osteocito puede reabsorber hueso. Este hecho se denomina "osteolisis periosteocítica". También pueden participar en la reparación de microfracturas (Peck WA y Woods WL, 1989).

El osteoclasto es una célula multinucleada, formada por la fusión de varios precursores. Emigra a las superficies óseas, donde se fija y reabsorbe un "quantum" de hueso. Es el principal agente de la resorción ósea. Posee actividad fosfatasa ácida tartrato resistente, lo que lo diferencia de los macrófagos (Scheven BAA et al, 1985). En su mecanismo de acción intervienen la anhidrasa carbónica, que favorece la solubilización de la hidroxapatita (Hall GE y Kennedy AD, 1985) y la catepsina B, que tiene una acción colagenolítica (Potts M et al, 1984).

Otras células que intervienen en el metabolismo óseo son: las células cebadas que estimulan la resorción ósea (Potts M et al, 1984); macrófagos, que pueden coadyuvar a los osteoclastos en la resorción ósea, sintetizando diversos factores de crecimiento, y calcitriol a partir de 25(OH)D (Reichel H et al, 1987);

células linfóides, que sintetizan estimuladores de la formación ósea (Horton JE et al, 1972; Sugarman BJ et al, 1985), así como el interferón gamma que la inhibe (Jilka RL, 1984).

2.2.- REMODELADO ÓSEO

La dinámica del hueso, como tejido en continuo recambio, se caracteriza por la acción conjunta de osteoblastos y osteoclastos, que se denomina remodelado óseo. En virtud de este proceso se renueva anualmente del 7 al 8% del tejido óseo, teniendo como objeto prevenir las lesiones por fatiga mecánica, permitiendo que se adapte a las necesidades tensionales del momento.

El volumen de hueso renovado por unidad de tiempo se conoce como "turnover óseo". El hueso trabecular tiene una tasa de turnover 8 veces superior a la del hueso cortical (Frost HM, 1969). A diferencia del modelado, o formación del hueso hasta su total desarrollo, que es general y continuo, el remodelado es local y cíclico. En un momento determinado puede estar sometido a este proceso un 20% del tejido óseo (Potts M et al, 1984). Se lleva a cabo en focos anatómicos distintos por un grupo de células, que en conjunto reciben el nombre de unidad de remodelado óseo (URO). El ciclo precisa de 4 a 8 meses para completarse (Parfitt

AM, 1983). Comprende 5 etapas:

1.- Quiescencia:

La superficie ósea se encuentra recubierta de una capa de células, derivadas de la transformación final del osteoblasto (Parfitt AM, 1983).

2.- Activación:

Se produce una retracción de las células de revestimiento, con liberación de enzimas proteolíticas. La superficie mineral ósea queda al descubierto, ejerciendo un efecto quimiotáctico sobre el osteoclasto (Parfitt AM, 1984).

3.- Resorción:

El osteoclasto activado forma una cavidad, en un plazo de una a tres semanas, denominada laguna de Howship en el hueso trabecular, y como penetrante en el cortical. Finalizada esta etapa el osteoclasto desaparece (Parfitt AM, 1984).

4.- Inversión:

En esta fase los factores locales que regulan el metabolismo óseo, como el factor transformante β , activan un número suficiente de osteoblastos (Parfitt AM, 1984), que van a iniciar la siguiente fase.

5.- Formación:

En esta última etapa el osteoblasto reemplaza el hueso resorbido en dos fases: la síntesis de matriz osteoide y su mineralización posterior. Varios factores, presumiblemente, van a influir en su rapidez e intensidad: a) presencia de hueso no resorbido; b) liberación de factores locales desde la matriz ósea; c) capacidad propia de los precursores para replicarse y diferenciarse, y d) capacidad funcional del osteoblasto para producir una matriz ósea normal (*Raisz LG, 1988*). La duración de esta etapa es de unos tres meses. Después permanece en reposo, con la superficie ósea recubierta por células planas de revestimiento.

3.- FISILOGIA DEL METABOLISMO MINERAL EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

3.1.- GENERALIDADES

3.1.1.- Metabolismo Fósfo-Cálcico

La homeostasis cálcica tiene en primer lugar una regulación fisiológica no hormonal, por la cual la excreción renal y la secreción intestinal responden a cambios en la concentración plasmática de calcio. La hipercalcemia incrementa la calciuria, por el aumento de la carga filtrada de calcio, y la disminución de su reabsorción tubular, inducidos directamente por la hipercalcemia. En el tubo digestivo aumenta la secreción por difusión pasiva (Pak CYC, 1981).

La regulación hormonal es la más importante en el balance cálcico. Un sistema endocrino complejo y altamente integrado mantiene la homeostasis del calcio, fosfato y magnesio en todos los vertebrados. Implica la interrelación de dos hormonas polipeptídicas, parathormona (PTH) y calcitonina (CT), y una hormona esteroidea denominada calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). Otro metabolito de la vitamina D, la $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, contribuye a la reducción de calcio circulante, de forma similar a la CT, favoreciendo la síntesis y mineralización de matriz ósea por los osteoblastos (Rasmussen H y Bordier P, 1978;

Parfitt AM, 1969; Llach F et al, 1979).

PTH y CT regulan la entrada de calcio en las células del tejido óseo y de la luz tubular renal. El calcitriol actúa en primer lugar para mantener el sistema de transporte de calcio en el intestino. A nivel óseo regula la resorción ósea osteoclástica y osteocítica induciendo una rápida movilización de calcio (*Reynolds JJ et al, 1973; Rasmussen H y Bordier P, 1978*). La producción renal de calcitriol depende de la concentración dominante de PTH, y la capacidad de la PTH para incrementar la calcemia depende de un sistema de transporte de calcio mantenido por el calcitriol. Por tanto PTH y calcitriol son interdependientes.

El calcio está distribuido en tres fracciones principales: iónico, unido a proteínas, y calcio ligado a complejos fosfato y carbonato. La fracción iónica es la única biológicamente activa. La unida a proteínas es una fuente importante de calcio iónico, disociándose de sus sitios de unión como primer paso para amortiguar la hipocalcemia, por lo que en las situaciones de hiper o hipoproteïnemia, la concentración de calcio iónico puede permanecer estable. La fracción ligada a complejos es cuantitativamente pequeña, pero si el calcio se une a fosfato, contribuye a un descenso en el calcio iónico, como ocurre en la hiperfosfatemia de la IRC.

El fósforo plasmático está unido a proteínas en un 15%, siendo ultrafiltrable el 95% (*Nordin BEC, 1976*).

Las variaciones en la dieta se reflejan rápidamente en modificaciones del fósforo sérico y de la fosfaturia.

Existe una relación fisiológica entre calcio y fósforo libre difusible, que aun hoy no está del todo comprendida, con vistas a la formación y disolución de fosfato-cálcico-amorfo e hidroxapatita en el hueso, ya que el producto $Ca \times P$ plasmático es considerablemente superior al necesario para la formación de estos minerales. El plasma se encuentra sobresaturado de calcio y fosfato, en comparación con el tejido óseo. La vitamina D interviene en la mineralización ósea, posiblemente de forma indirecta manteniendo el producto $Ca \times P$ en rango fisiológico. El significado biológico de este producto ha sido cuestionado por algunos autores, si bien sabemos que cuando es inferior a 20, nos puede indicar un defecto en la mineralización ósea, y cuando es superior a 70 refleja una tendencia a la calcificación de tejidos blandos (Kanis JA et al, 1978; Llach F et al, 1979).

3.1.2.- Balance Mineral

En condiciones fisiológicas un adulto joven requiere una ingesta dietética de 12 a 15 mg/Kg/día de calcio, y 15 a 20 mg/Kg/día de fósforo, aunque durante periodos de rápido crecimiento esquelético, estos requerimientos pueden duplicarse o triplicarse (Roberston WG, 1976). En adultos de más de 50 años de

edad las necesidades de calcio se incrementan, debido a que se produce un déficit de su absorción intestinal. En las mujeres además hay un leve aumento de la fosforemia debido al déficit estrogénico (*Nassim JR et al, 1956; Aitkem JM et al, 1971*). En sujetos normales, cuando se produce una hipocalcemia severa, por déficit dietético, la PTH incrementa los niveles plasmáticos de calcitriol, que aumenta la absorción intestinal de calcio hasta un 75%, e induce además una disminución de la excreción renal de calcio. Estos mecanismos adaptativos tienden a minimizar la repercusión de las variaciones dietéticas en la economía total corporal del calcio. Sin embargo, en condiciones patológicas, cuando la hipocalcemia es persistente, se desarrolla un hiperparatiroidismo secundario, que va a inducir el uso continuo del tejido óseo como fuente de calcio, provocando la desmineralización del mismo.

En el caso del fósforo, el tejido renal tiene mayor importancia en el mantenimiento del balance de fosfato. El 70 a 80 % del fósforo de la dieta se absorbe en el intestino, y se excreta por el riñón más del 80%. Por tanto, la absorción digestiva no puede incrementarse mucho más para prevenir un balance negativo. En cambio, un descenso del 50% en la excreción renal, puede tener un efecto equivalente al de triplicar la ingesta (*Lee DBN et al, 1976*).

3.1.3.- Balance Mineral en Hemodiálisis

En la IRC hay un déficit en la absorción intestinal de calcio, que produce un balance negativo de 1.5 gr/semana. Este puede compensarse en parte con el tratamiento sustitutivo (Golsmith RS et al, 1978). El 60% del calcio total es difusible en los pacientes en HD, porcentaje levemente superior al de la población normal (Wing AJ, 1968). Por las características de la técnica dialítica, el calcio puede depurarse en un 60 a 70% con respecto al aclaramiento de urea del dializador (Strong HE et al, 1971). Usando dializados con concentraciones de calcio de 2.8 a 3 mEq/l, se puede conseguir un balance neutro de Ca, aunque por la pérdida convectiva de calcio en el ultrafiltrado, se puede hacer negativo. En la actualidad, se usan en general concentraciones de calcio en el dializado de 3.25 a 3.50 mEq/L para conseguir un balance adecuadamente positivo (Golsmith RS et al, 1971). El uso de dializados con concentraciones de Ca de 4 mEq/l, consigue ganancia neta de calcio, pero no una mejoría en cuanto a la evolución de la enfermedad ósea (Denney JD et al, 1973).

La depuración de fosfato en la mayoría de los dializadores es del 50 al 60% del de la urea. El balance de fósforo es muy difícil de evaluar clínicamente, debido al gran pool existente por la degradación ósea, y la dificultad de pronosticar que porcentaje de fosfato

se va a absorber de la dieta con el uso de quelantes. Generalmente hay hiperfosforemia en los pacientes en HD, solo un 10% no precisan el uso de quelantes del fósforo. En caso de hipofosforemia, debemos considerar que el paciente está desnutrido, o que hay un déficit severo de vitamina D (*Ahmed KY et al, 1976*).

3.1.4.- Consideraciones sobre el Magnesio

El magnesio se encuentra en el organismo en forma libre (60%), unido a proteínas (25%), y formando complejos solubles (15%). Las necesidades diarias son de 96 mg, absorbiéndose en yeyuno e ileon (*Brannan PG et al, 1976*). Al igual que la hipocalcemia, la hipomagnesemia estimula la secreción de PTH, indicando la existencia de un feed-back, rudimentario al menos, que regula la homeostasis del magnesio. Sin embargo, la hipomagnesemia severa, inhibe la liberación y acción de la PTH (*Anast CS et al, 1972*).

La IRC es la única circunstancia donde hay hipermagnesemia sostenida (*Ferdinandus J et al, 1981*), porque la nefrona no puede eliminar la carga oral de magnesio (*Coburn JW et al, 1969*). En los pacientes en HD, el dializado es la principal fuente de magnesio, usándose concentraciones de 0.5 a 0.7 mEq/l, para mantener la magnesemia dentro del rango fisiológico (*Burnell J y Teubner E, 1976*).

3.2.- HORMONAS CALCITROPAS

3.2.1.- PARATHORMONA

La hormona paratiroidea (PTH) es un polipéptido, de 84 aminoácidos, que es secretado por las glándulas paratiroides. Hígado, hueso y riñón intervienen en su degradación.

Síntesis: Su precursor inmediato es la pro-PTH, polipeptido de 90 aminoácidos sintetizado en el retículo endoplásmico rugoso, que a su vez deriva de la pre-pro-PTH de 115 aminoácidos. Mediante clivaje proteolítico se convierte en la hormona PTH-1,84 (*Kemper B et al, 1976; Habener JF et al, 1976*).

Metabolismo: una vez liberada, a nivel hepático se metaboliza generando fragmentos carboxiterminales (*Martin K et al, 1976*). A partir de las regiones medias se van a producir diversos fragmentos, metabolizados por el parenquima renal. En el tejido óseo, estudios experimentales han mostrado que hay una captación selectiva de PTH-1,34, a diferencia de lo que ocurre en parenquima renal y hepático (*Fang VS y Tashjian AH, 1972*).

Secreción: el descenso de la calcemia es el factor más importante en la secreción de PTH, favoreciendo además la conversión de pro-PTH en PTH. Otros factores que pueden influir en su secreción son: el magnesio, los agonistas beta-adrenergicos, y los niveles de calcitriol

através de receptores específicos (Heath H, 1977).

Acción: En el tejido óseo tiene un efecto neto de resorción (Peck WA y Woods WL, 1989), con disolución de los cristales de hidroxapatita, y liberación de calcio, fosfato y bicarbonato al compartimento extracelular (Kurokawa K, 1987). Secundariamente se produce un fenómeno de acoplamiento, con proliferación de osteoblastos, y aumento de la formación ósea. La PTH actúa al parecer sobre células de linaje osteoblástico (Martin TJ et al, 1988), sobre las que ejerce diversas acciones: a) sobre las células de revestimiento, permitiendo que el osteoclasto entre en contacto con la matriz ósea; b) estimula la síntesis de colagenasa y activador del plasminógeno; c) sobre el osteoblasto puede tener acciones paradójicas dependiendo de su concentración, y de su grado de diferenciación celular (Rodan GA y Rodan SB, 1984), estando mediados sus efectos anabólicos por factores locales (Canlis E et al, 1989).

En el parénquima renal la PTH actúa a nivel de túbulo proximal, asa ascendente de Henle, y túbulo contorneado distal, inhibiendo la reabsorción tubular de fosfato, y la secreción de H^+ en el túbulo proximal, induciendo un aumento de fosfato y bicarbonato urinario, por mecanismos dependientes de AMPc (Morel F, 1981). También estimula la producción de calcitriol en el túbulo proximal (Kawashima H et al, 1981a), y la reabsorción de calcio en el túbulo distal (Suki WN, 1979).

En la IRC los niveles de PTH están elevados, debido al descenso del calcio iónico sanguíneo. Los factores que favorecen la hipocalcemia son: a) retención de fosfato; b) metabolismo anormal de la vitamina D, habiéndose demostrado que la administración de calcitriol mejora la respuesta calcémica a la PTH (*Wilson L et al, 1985*); c) disminución de la respuesta esquelética a la PTH (*Massry SG et al, 1976*); d) desviación del "set-point" Ca/PTH a la derecha (*Slatopolsky E et al, 1972; Brown EM et al, 1982*); y e) alteración del efecto modulador directo del calcitriol sobre la secreción de PTH. Por otra parte se han descrito valores de PTH normales o bajos con respecto a lo esperado en pacientes con hipomagnesemia (*Mennes P et al, 1978*), y en pacientes con enfermedad ósea relacionada con aluminio (*Slatopolsky E, 1987*). Otro factor que incide en las determinaciones séricas de PTH es el aumento de la vida media de sus fragmentos, que son generados en hígado y riñón (*Canterbury JM et al, 1975*). El nivel sérico de las mismas será menor, si se utiliza para su medición un antisuero frente a la fracción aminoterminal, ó frente a la molécula intacta.

A pesar de estos inconvenientes el valor sérico de PTH puede correlacionarse, con cierta fiabilidad, con la extensión de la enfermedad ósea (*Chazan J et al, 1991*), habiéndose descrito que cuando hay evidencias radiológicas de reabsorción ósea, generalmente se encuentran niveles séricos aumentados de PTH (*Ritz E et al, 1978*),

y parámetros histomorfométricos de osteitis fibrosa (Mazzaferro S et al, 1990).

En los pacientes que reciben un trasplante renal viable, el nivel de PTH se reduce a un 20% de su valor inicial, sin que haya cambios sustanciales en los niveles séricos de calcio ó magnesio, debido al aumento de su metabolismo por el parénquima renal funcionando (Freitag J et al, 1978).

3.2.2.- VITAMINA D

La vitamina D fué identificada por Windaus A et al (1936). Hoy día se conocen hasta 20 metabolitos de naturaleza esteroidea que intervienen en la regulación del metabolismo fosfocálcico, considerado como un sistema hormonal, en el que el parénquima renal se comporta como un tejido endocrino, donde tiene lugar la conversión de una prohormona calcifediol [25(OH)D], en su forma activa calcitriol [1,25(OH)₂D] (Fraser DR y Codicek E, 1970).

La vitamina D se adquiere en la dieta, en forma de provitamina (7-dehidro-colesterol). Se absorbe en el intestino delgado y es transportada al hígado y otros tejidos (Holick MF et al, 1980). Se acumula en la piel donde se convierte en pre-vitamina D, por medio de una reacción fotolítica no catalizada por enzimas. La producción diaria en la dermis es de 2,5 a 10 µg/día dependiendo de la altitud y época del año.

Metabolismo: En el hígado sufre una 25-hidroxiación, existiendo una circulación enterohepática de la misma (*Gray RW et al, 1974*). En parénquima renal se hidroxila en posición "1", formándose el calcitriol, mediante la enzima 25-hidroxi-colecalciferol-1-alfa hidroxilasa, que es específica de sustrato. El calcitriol ejerce una acción inhibitoria sobre la PTH, actuando directamente a nivel de receptor de membrana en las glándulas paratiroides (*Slatopolsky E et al, 1984*).

A nivel óseo tiene una acción múltiple y compleja. Estimula la diferenciación celular, amplía directa o indirectamente la actividad de muchas células y favorece la mineralización. Potencia el desarrollo y actividad de los osteoclastos (*Mundy GR et al, 1989*), y la maduración de células linfoides, que van a liberar linfoquinas que facilitan la resorción ósea (*Zarrabetia MT et al, 1990*). En los osteoblastos también se han descrito receptores para esta hormona (*Kream BE et al, 1977*).

En la IRC está disminuida la capacidad de síntesis de calcitriol (*Kumar R, 1986*), habiéndose demostrado en la IRC moderada que está descendida un 40% en plasma (*Portale AA et al, 1982*). La retención de fosfatos también contribuye a la disminución de su síntesis (*Llach F y Massry FG, 1985*), siendo de gran importancia la restricción dietética de fósforo, para atenuar el hiperparatiroidismo secundario (*Portale AA et al, 1984*). Por otra parte, el déficit de calcitriol puede favorecer la osteomalacia en la IRC (*Holick MF, 1987*).

3.2.3.- CALCITONINA

La calcitonina (CT) es una hormona polipeptídica formada por 32 aminoácidos, con un puente disulfuro entre los residuos 1-7. Es sintetizada y segregada por las células "C" parafoliculares del tiróides (*Pearse AGE et al, 1972*).

Síntesis: deriva de un precursor compuesto por dos péptidos: Katalcalcina y el péptido genéticamente relacionado con la CT (CGRP) (*Steiner DF, 1976*).

Metabolismo: se puede encontrar en diversas formas moleculares tanto en el tejido último branquial como en plasma. La concentración plasmática de CT monomérica es extremadamente baja, inferior a 50 pg/ml (*Mahaffey JE et al, 1979*). La mayor parte es filtrada, reabsorbida y metabolizada por el parenquima renal (*Ardillou R, 1975*).

Acción: Es liberada en respuesta a pequeños incrementos plasmáticos de Ca^{2+} (*Austin LA y Heath HH, 1981*). Su molécula debe estar íntegra para tener actividad biológica. Existen receptores para CT, en el túbulo renal, donde puede estimular la 1- α -hidroxilasa, y también en los osteoclastos (*Heersche JHM et al, 1974*). Las situaciones en las que el organismo requiere un aumento del contenido neto de calcio, como son el desarrollo fetal, periodos de crecimiento acelerado, embarazo y lactancia, es cuando tiene su mayor relevancia (*Kawashima H et al, 1981b*). Actúa a nivel renal y óseo para descender el

nivel de Ca^{2+} por debajo del "set-point", comportandose como un antagonista de la PTH. Ambas hormonas actuan consensuadamente para mantener la concentración de calcio iónico (Ca^{2+}) dentro de límites fisiológicos. En adultos humanos, la función primaria de la CT puede ser restringir la respuesta del osteoclasto inducida por PTH (Holtrop ME et al, 1974).

En la IRC el nivel plasmático de CT está generalmente aumentado. Su molécula tiene una gran heterogeneidad (Heynen G y Franchimont P, 1974; Lee JC et al, 1977). La causa puede radicar en un aumento de los productos de degradación, o bien en un aumento de su vida media (Lee JC et al, 1977). Algunos autores sugieren que su uso pudiera proteger del hiperparatiroidismo secundario (Heynen G et al, 1976; Kanis JA et al, 1977). Otros sin embargo, no le encuentran utilidad en la prevención o tratamiento de la osteodistrofia renal (Malluche HH et al, 1986). La terapia con CT puede inducir hipercalcemia en la osteitis fibrosa, e hipocalcemia en la osteomalacia, así como un aumento de la PTH (Carney SL y Epstein MT, 1984-85). Por otra parte, no se ha demostrado una correlación clínico patológica en la respuesta al tratamiento. Por lo que no está definida su utilidad terapéutica en la IRC.

3.3.- MARCADORES DE TURNOVER ÓSEO

3.3.1.- FOSFATASA ALCALINA

La Fosfatasa Alcalina (FA) sérica está compuesta por isoenzimas, que se originan en hígado, hueso, riñón, e intestino. El principal componente plasmático tiene su origen en los tejidos óseo y hepático.

A nivel óseo se localiza en la membrana del osteoblasto, desde donde se libera al plasma (*Anderson MC y Reynolds JJ, 1973*). A pesar su heterogéneo origen, los niveles séricos elevados nos pueden indicar que existe una actividad osteoblástica aumentada, aunque tiene poca especificidad y sensibilidad. El aumento de los valores de FA en la IRC, generalmente se debe un incremento de su producción ósea (*Naik RB et al, 1977; Skillen AW y Pierides AM, 1977*). Su valor sérico está generalmente aumentado, en la osteitis fibrosa, aunque también puede ocurrir en la osteodistrofia mixta, y en la osteomalacia (*Alvarez-Ude F et al, 1978*). Sin embargo, un valor sérico normal no descarta la existencia de patología ósea significativa (*Coburn JW y Slatopolsky E, 1986*). En la enfermedad ósea relacionada con aluminio de presentación epidémica, diversos autores han referido niveles séricos normales (*Alvarez-Ude et al, 1978; Pierides AM et al, 1979*). En cambio, cuando la presentación es esporádica, se han observado niveles elevados de

FA, no conociéndose la causa de esta aparente contradicción (Holick MF, 1987; Gunnes-Hey M y Hock JM, 1984).

Su monitorización puede ser de utilidad en el seguimiento de pacientes con osteodistrofia renal, para valorar la respuesta al tratamiento con compuestos de calcio y/o metabolitos de la vitamina D (Hall GE y Kennedy AD, 1985).

3.3.2.- OSTEOCALCINA

La Osteocalcina o Bone Gla-protein (BGF), es una proteína no colágena, de cadena única, con cuatro formas isoméricas de peso molecular idéntico (5800 dalton) (Delmas PD et al, 1984a). Contiene tres residuos de ácido gamma-carboxiglutámico (GLA), que es el único aminoácido que puede ligar calcio. Constituye aproximadamente el 2% del componente protéico de un hueso típico de vertebrado (Price PA et al, 1980), y representa del 15 al 25% de la matriz no colágena (Price PA et al, 1976). Junto con la dentina, es la única proteína específica de tejido óseo, que se puede usar como marcador clínico específico del turnover óseo (Delmas PD, 1990). Su síntesis es Vit-K dependiente, y es estimulada por el calcitriol, a través de un incremento del RNAm (Price PA, 1983 y 1987), incorporándose a la matriz extracelular del hueso. Puede intervenir en el reclutamiento de los osteoclastos, pero

su función exacta en la fisiología ósea no está totalmente dilucidada (*Lian JB et al, 1984*). Su patrón sérico sigue un ritmo circadiano, tanto en sujetos normales como en los que padecen osteoporosis (*Gundberg CM et al, 1985a*).

Es sintetizada preferentemente por los osteoblastos, lo que la hace un marcador específico de su actividad (*Hui SL et al, 1986*). Se ha descrito que tiene una significativa correlación con los parámetros que indican formación ósea, tanto en hueso trabecular como cortical, pero no con los que indican resorción (*Brown JP et al, 1984*). Así mismo, su valor sérico está aumentado en las situaciones en las que el turnover óseo está incrementado: hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget ósea (*Price P, 1983*), ó desacoplado, como ocurre en el mieloma múltiple y en la osteoporosis (*Delmas PD et al, 1984b*). En cambio, está descendido en el hipotiroidismo (*Price P, 1983*). Por otra parte, se ha descrito, en pacientes diabéticos insulino dependientes con varios años de evolución y función renal normal, niveles séricos descendidos de BGP (*Diaz Perez de Madrid J et al, 1989a*).

Parte de la BGP se incorpora a la circulación, y puede medirse por radioinmunoensayo (*Price PA, 1980*). La mayoría de los antisueros que se usan no reconocen distintos fragmentos de BGP. Por otra parte, se ha descrito correlación negativa entre el valor sérico de BGP y la densidad mineral ósea (*Lee MS et al, 1990*).

La BGP es aclarada principalmente por el riñón (*Brown JP et al, 1984*). En la IRC el nivel sérico de BGP está elevado cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 40ml/min, independientemente del estatus de turnover óseo (*Delmas PD et al, 1983*).

En los pacientes en HD, el nivel sérico de BGP es más elevado en aquellos con alto turnover óseo, en los que prevalece el hiperparatiroidismo, que en los de bajo turnover. En estos últimos no puede distinguirse entre los que padecen o no osteomalacia (*Malluche HH et al, 1984*). La HD no modifica el nivel sérico de BGP (*Malluche HH et al, 1984*), aunque podría verse influido por la técnica dialítica, habiéndose descrito valores más altos de BGP en los pacientes en HD, frente a los que están en diálisis peritoneal. Esta diferencia se justificaría por la posible remoción peritoneal de BGP (*Martinez ME et al, 1991*). Estudios que correlacionan BGP con parámetros histomorfométricos, indican que la BGP es un buen marcador de la actividad osteoblástica, en particular para la producción de matriz ósea y fibras colágenas (*Malluche HH et al, 1984a*).

En pacientes transplantados de riñón, el valor de BGP desciende a rango normal, unos 60 a 90 días después del implante. Se correlaciona positivamente con la PTH, pre y post trasplante, aunque sus valores son relativamente bajos con respecto a los de PTH, pudiendo estar influido este hecho por la terapia inmunosupresora (*Boiskin I et al, 1989*). Otros autores, sin embargo,

refieren niveles aumentados de BGP, independientemente de la dosis de esteroides y del grado de función renal, siempre que el aclaramiento de creatinina sea mayor de 40 ml/min (Pietschamann P et al, 1991). Estos hallazgos podrían explicarse por la osteodistrofia renal subyacente a la realización del injerto, y por el tratamiento con ciclosporina A, que estimula la formación ósea (Gundberg CM et al, 1985b).

3.4.- ALUMINIO E INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

3.4.1.- GENERALIDADES

El aluminio está distribuido ampliamente en la corteza terrestre, siendo el tercer elemento en abundancia de la misma. En los años 60, se refirieron casos de intoxicación aguda por inhalación de polvo aluminico, ocasionando fibrosis pulmonar y encefalopatía (McLaughlin AIG et al, 1963).

En 1970 se describió por primera vez que el aluminio se acumulaba en los pacientes con IRC (Berlyne GM et al, 1970), refiriendose episodios epidémicos de osteomalacia por diálisis, en los que muchos pacientes desarrollaban simultaneamente encefalopatía dialítica (Alfrey AC et al, 1972). Se sugirió entonces la implicación del aluminio como tóxico al detectar, en las áreas geográficas donde habian ocurrido estos episodios, niveles de aluminio en el agua superiores a 100 µgrs/l (Alfrey AC et al, 1976 ; Elliot HE et al, 1978; Parkinson IS et al, 1981; Knoll D et al, 1984).

Metabolismo: el aluminio se ingiere en la dieta, absorbiendose por un mecanismo similar al del hierro. Su distribución en el organismo sigue un modelo multicompartimental. En plasma se encuentra el 0.5% del total orgánico, y está ligado a proteínas plasmáticas en un 95% (Skalsky HL y Charman RA, 1985; Cannata JB et al,

1991). Se elimina un 5% por filtración glomerular, y posiblemente el resto por un proceso de excreción tubular (Lam M et al, 1983).

3.4.2.- ALUMINIO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

En la IRC el aluminio se acumula en varios tejidos: óseo, muscular, pulmonar, hepático, esplénico y cerebral. Sin embargo, solo se ha descrito toxicidad a nivel óseo, muscular y cerebral (De Broe ME et al, 1984). El contenido total orgánico es proporcional al depositado en el hueso, que es donde más se acumula (De Broe ME et al, 1984). Debido a su unión a proteínas plasmáticas el aluminio no se dializa, produciéndose una ganancia neta durante cada sesión de HD, cuando su concentración en el dializado está elevada (Cannata JB, 1989).

Fuentes de aluminio: Existen diversas sustancias de uso común y terapéutico, que pueden ser origen del aluminio: albúmina, plasma, expansores plasmáticos, leches artificiales, algunas dietas, utensilios de cocina, etc. En la IRC las más importantes son los quelantes del fósforo, que contienen hidróxido de aluminio, y las soluciones de diálisis (Cannata JB, 1989). En estos pacientes se inició el uso de quelantes del fósforo, para reducir su absorción intestinal, en la creencia general de que no se absorbían y eran inocuos para el organismo, pero se demostró que existía correla-

ción entre la concentración plasmática de aluminio y la cantidad de hidróxido de aluminio ingerida por niños con IRC (*Andreoli JP et al, 1984*). Otra fuente de aluminio para el paciente en HD, es el dializado, ya sea por contaminación de la solución de concentrado, ya sea por el agua, tratada con sulfato de alumina, ó por el uso de filtros arenosos en las plantas potabilizadoras (*Starkey BJ, 1987*).

3.4.4.- INTERACCION ALUMINIO - TEJIDO OSEO

En los pacientes en diálisis, se puede encontrar una acumulación de aluminio en el hueso 40 veces superior a la de los sujetos normales (*Alfrey AC et al, 1976*). Se localiza en el frente de calcificación (*Ott SM et al, 1982*), habiéndose observado mediante el test de doble marcaje con tetraciclinas, que en los lugares con depósito de aluminio, estas no se incorporan al frente de mineralización, existiendo una relación inversa entre la tasa de aposición ósea y la tinción de aluminio en el frente de calcificación (*Hodsmán AB et al, 1982*). La presencia de aluminio inhibe la formación de hidroxiapatita, generándose cristales de fosfato-cálcico-amorfo, que impiden la formación de mineral óseo sobre el tejido osteoide (*Posner AS et al, 1986*).

En las glándulas paratiroides, el aluminio se acumula en estructuras semejantes a granulos de secre-

ción (*Cann CE et al, 1979*). In vitro el aluminio inhibe la liberación de PTH, lo que favorecería el desarrollo de osteomalacia en los pacientes en HD (*Morrissey J et al, 1983*). La hipercalcemia que hallamos en estos casos, se debe a déficit de fijación ósea, aunque la misma podría contribuir a la inhibición de las paratiroides. Algunos autores especulan con la posibilidad de que la PTH, activando el osteoclasto, proteja al hueso de la intoxicación aluminica, habiéndose observado que la paratiroidectomía puede favorecer la osteomalacia por aluminio (*Morrissey J y Slatopolsky E, 1986*).

3.4.5.- DIAGNOSTICO DE LA INTOXICACION ALUMINICA

La posibilidad de intoxicación aluminica debemos considerarla en todo paciente en HD, que haya hecho tratamiento con hidroxido de aluminio durante más de 6 meses, o cuando no haya garantías de que la concentración de aluminio en el dializado sea de forma permanente inferior a 10 µgr/l (*Cannata JB y Diaz Lopez JB, 1990*).

El método definitivo, para diagnosticar la enfermedad ósea por aluminio, es la biopsia ósea (*Kaye M et al, 1990*). Esta técnica es agresiva y relativamente sencilla para obtener la muestra, pero requiere unos medios técnicos para su elaboración e interpretación que solo están al alcance de algunos centros. La búsqueda de un método que permita detectar de forma precoz la posible

intoxicación aluminica, llevó al uso y difusión del test de desferrioxamina (Test-DFO) (Milliner DS et al, 1984).

En los pacientes en HD se inició su uso al apreciarse que podía quelar el aluminio, movilizandolo de sus depósitos, formando el compuesto Aluminoxamina, que es hidrosoluble y dializable (Graf H et al, 1981; Malluche HH y Smith AJ, 1984; Ott SM et al, 1985).

Para la realización del test-DFO, se determina el aluminio sérico basal (Al_1), se infunde desferrioxamina intravenosa al final de la sesión de HD, y se determina de nuevo el aluminio sérico antes de la siguiente sesión de HD (Al_2). Para su interpretación, se considera que Al_1 está en relación con la exposición reciente al aluminio (De Broe ME et al, 1984; Ihle NV et al, 1986), mientras que valores elevados de Al_2 , ó del incremento $\Delta Al = (Al_2 - Al_1)$, tienen relación con los depósitos óseos (Milliner DS et al, 1984 Nebeker HG, 1986). La sensibilidad y especificidad del test, varían según los distintos autores (Malluche HH et al, 1984; De Vernejoul MC et al, 1989; Petraglia A et al, 1993), e incluso se cuestiona su utilidad, dada su potencial iatrogenia (Davies SC et al, 1983; Olivieri N et al, 1986; Veis J et al, 1987), y los distintos factores que pueden influir en la determinación del aluminio sérico, como son el metabolismo del hierro, la facilidad de contaminación y la metodología usada en la medición (Cannata JB et al, 1991).

4.- OSTEODISTROFIA RENAL

4.1.- CONCEPTO

El término "osteodistrofia renal" tiene un sentido genérico e incluye a todos los síndromes clínicos de enfermedad esquelética y alteración de la homeostasis fosfocálcica dependientes de la IRC (Llach F, 1990).

4.1.1.- OSTEITIS FIBROSA

Bricker NS (1972), en su hipótesis del trueque, sugiere que el precio que se paga por mantener la homeostasis fosfocálcica desde los primeros estadios de la IRC, son las anomalías óseas del hiperparatiroidismo secundario. La osteitis fibrosa en el contexto de la osteodistrofia renal es su consecuencia.

En la biopsia ósea se evidencia el exceso de acción de la PTH. Encontramos una disminución del número de trabéculas, y mayor número de osteoclastos gigantes multinucleados, con sustitución de los elementos celulares y medulares por tejido fibroso. El estudio histomorfométrico pone de manifiesto un aumento de la tasa de remodelación ósea, con gran incremento de las superficies osteoclásticas y osteoblásticas, fibrosis

peritrabecular y mineralización normal, con un tiempo de reposo acortado (*Kaye M et al, 1990*).

Clinica: Los pacientes refieren dolor óseo difuso, mialgias y artralgias. Desarrollan una miopatía proximal, pudiendo asociarse roturas espontáneas tendinosas, prurito intenso, calcificaciones metastásicas, y calcifilaxis (*Coburn JW y Slatopolsky E, 1986*).

Bioquímica: se describe hipercalcemia e hiperfosforemia. La FA puede estar normal o elevada, y los niveles de PTH están aumentados generalmente de 10 a 20 veces los de referencia (*Cohen-Solal M et al, 1991*).

Hallazgos radiológicos: El signo radiológico clásico es la reabsorción subperióstica, atribuido al incremento de la actividad osteoclástica (*Ritz E et al, 1978*). También se pueden asociar fenómenos de neoformación ósea, neóstosis perióstica (*Meema HE et al, 1974*), formación de quistes subcondrales (*Resnick D y Niwayama G, 1976*), imágenes de cráneo en sal y pimienta, y con menos frecuencia tumores pardos (*Brown TW et al, 1977*).

4.1.2.- OSTEOMALACIA

Es una afección del tejido óseo, que se caracteriza por un aumento del tejido osteoide, con déficit simultáneo de la mineralización (*Sherrard DJ et al, 1983*).

En el estudio histológico encontramos un aumento

del volumen, extensión y número de laminillas de osteoide, sin fibrosis medular. La actividad osteoblástica y osteoclástica está muy disminuida, con un importante descenso de la tasa de mineralización, y un tiempo de reposo superior a 100 días (Parfitt AM et al, 1987). En la mayoría de los casos se puede demostrar depósito de aluminio en el frente de mineralización (Sherrard DJ, 1986). Estos deben diferenciarse de los depósitos de hierro, que pueden inducir un síndrome similar (Pierci-Myli M y Pierides AM, 1984).

Clínica: En la forma clásica descrita inicialmente, osteomalacia epidémica relacionada con Al, los pacientes presentaban miopatía proximal, fracturas patológicas, y demencia dialítica, con una evolución tórpida hacia el exitus (Pierides AM et al, 1980). En la actualidad la presentación de esta patología es esporádica, debido al tratamiento con quelantes del fósforo, que contienen hidroxido de aluminio. Por otra parte, se ha descrito en los pacientes diabéticos una mayor susceptibilidad a la intoxicación ósea por aluminio (Vicenti F et al, 1981; Aubia J et al, 1988; Pei Y et al, 1993).

Bioquímica: estos pacientes presentan con frecuencia hipercalcemia, con niveles de PTH relativamente bajos, debiendo sospecharse osteopatía aluminica cuando son excesivamente bajos. El aluminio sérico puede estar elevado y el test-DFO suele ser positivo (Malluche HH y Faugere M-C, 1989). Si se asocia anémia microcítica, con

adecuados depósitos de Fe, debemos sospechar toxicidad medular por aluminio (*Van der Vyver FL et al, 1984*).

Radiológicamente hay osteopenia generalizada, pérdida de la diferenciación córtico medular, y engrosamiento del patrón trabecular. Pueden apreciarse finas zonas radiolucientes perpendiculares a la corteza, más frecuentes en región pélvica, denominadas pseudofracturas de "Looser", sobre las que se pueden producir fracturas patológicas. A nivel vertebral se pueden producir fracturas por compresión (*Shapiro R, 1972; Ritz E et al, 1978*).

4.1.3.- ENFERMEDAD MIXTA

Es un grado de osteodistrofia intermedio entre los dos anteriores (*Malluche HH y Faugere MC, 1989*).

En la biopsia ósea se observan características mixtas de hiperparatiroidismo y osteomalacia, con aumento del número de osteoclastos y osteoblastos, estando estos muy disminuidos en relación con la actividad osteoclástica. El volumen de osteoide está aumentado. El test de doble marcaje con tetraciclina indica un incremento del tiempo de mineralización, con un tiempo de reposo de 35 a 100 días, y reducción de la mineralización. En la médula ósea hay fibrosis, y se pueden encontrar depósitos importantes de aluminio.

Clinica: es poco específica, pudiendo estar los pacientes asintomáticos. Ni bioquímicamente ni radiológicamente existen datos característicos diferenciales (Malluche HH y Faugere MC, 1989).

4.1.4.- APLASIA OSEA

Se caracteriza por tener una baja tasa de remodelación ósea, por lo que se denomina también enfermedad de bajo turnover óseo (Sherrard D et al, 1983). En el estudio histomorfométrico encontramos una disminución de las superficies osteoblásticas y osteoclasticas, con moderado aumento de la superficie cubierta de osteoide, y descenso de su espesor. El hallazgo más significativo se encuentra en la exploración de los parámetros dinámicos, con un severo fallo en la tasa de formación ósea (McCarthy JT y Kumar R, 1990). El tiempo de reposo es superior a 100 días, pudiendo apreciarse aluminio depositado en el frente de mineralización, en las superficies trabeculares y en las líneas de cemento (McCarthy JT et al, 1989). Debe descartarse, asimismo, la presencia de depósitos de Fe (Brown DJ et al, 1982).

Clinica: Los distintos parámetros clínicos, bioquímicos y radiológicos de estos pacientes, no presentan hechos característicos, siendo clínicamente indistinguibles de los que padecen osteomalacia (Chazan

J et al, 1991). El test-DFD puede tener, en estos casos, falsos negativos (*Andress DL et al, 1987a*).

4.2.- AMILOIDOSIS OSEA

Se ha descrito el depósito de sustancia amiloide (β_2 -microglobulina), en distintos tejidos perineurales y periarticulares, en pacientes que han recibido tratamiento HD durante un período largo de tiempo (*Gejyo F et al, 1985*). Recientemente, ha sido descrito por *Onishi S et al (1991)*, depósitos de amiloide en el tejido óseo, en un estudio en el que se examinaron especímenes de biopsias óseas, previamente obtenidos, encontraron que un 8% de los casos tenían depósitos de amiloide óseo. Este porcentaje se incrementó notablemente cuando el tiempo de permanencia en tratamiento HD era superior a 10 años. Su localización era predominantemente en el perióstio. No se encontraron depósitos, de aluminio ni de Fe, en donde había β_2 -microglobulina depositada, siendo la incidencia de fracturas de cuello de fémur, significativamente mayor, en los pacientes con amiloidosis ósea.

5.- MASA ÓSEA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

5.1.- CONCEPTO Y EVOLUCIÓN DE LA MASA ÓSEA.

La masa ósea (MO) es la cantidad de hueso (gr) contenido en un segmento óseo o en la totalidad del organismo, mientras que cuando hablamos de densidad mineral ósea (DMO) determinamos la MO por cm^2 (gr/cm^2) (Kanis JA et al, 1982).

La MO, va aumentando con el desarrollo pondoestructural. El modelado y el crecimiento longitudinal del hueso, finalizan alrededor de los 20 años. Sin embargo, el tejido óseo sigue renovándose mediante el remodelado, con objeto de mantener su integridad funcional. El balance positivo de calcio continúa, hasta alcanzarse en la tercera década de la vida el pico máximo de MO, que se mantiene relativamente estable hasta los 45-50 años. Después, el balance se hace negativo, con una pérdida de MO del 0.2 al 0.5% anual, que llega hasta el 3% en las mujeres postmenopáusicas, y se estabiliza después de 8 ó 10 años, en el periodo postmenopáusico. En la octava década de la vida, el varón ha perdido por término medio un 20% de su MO, y la mujer un 30% (Mazess RB, 1982).

Entre los factores que pueden influenciar la MO está la raza, siendo los varones negros los que tienen una mayor MO, y las mujeres blancas las que menos (Gilsanz V et al, 1991). En adultos jóvenes la MO puede

variar en \pm 30% (*Hui SL et al, 1986*), dependiendo más de factores genéticos que nutricionales, aunque la existencia de un clima nutricional y endocrino adecuado permite el desarrollo de todo el potencial genético (*Rasmussen H y Bordier P, 1978*). Asimismo, se ha descrito la existencia de correlación positiva entre el tiempo dedicado al ejercicio físico en los niños y la MO, y una mayor MO en atletas que en la población normal, lo que sugiere, que el ejercicio físico estimula el desarrollo de la MO (*Kanders B et al, 1988; Siemenda C et al, 1991*).

5.2.- TECNICAS DE MEDICION DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA

La estimación de la DMO mediante técnicas no invasivas, fiables y reproducibles puede tener una aplicación práctica en la detección de las enfermedades metabólicas óseas, y para el seguimiento y evaluación de las diferentes terapéuticas. Las variaciones de la DMO que se producen en el hueso trabecular, se pueden valorar mediante su medida en la columna, y los cambios que se producen en el hueso cortical se pueden medir en el esqueleto apendicular, en la extremidad distal del radio, ó en el cuello del fémur. Sin embargo, *Mazess RB (1984)* ha señalado que hay una pobre predicción de la DMO en columna, tomando como referente la DMO del radio distal, tanto en la osteoporosis como en la osteodistro-

52

fia renal, debido posiblemente, a que son tejidos óseos con diferencias estructurales, que podrían afectarse de forma distinta según la patología de base. Parece por tanto recomendable, usar métodos que puedan evaluar de forma independiente el hueso trabecular y el cortical.

Los métodos no invasivos para evaluación de la MO se pueden clasificar en:

- Radiológicos clásicos
- Isotópicos
- Radiológicos modernos

5.2.1.- RADIOLOGIA CLASICA

La forma más sencilla de intentar valorar la MO de un individuo es la observación directa de una Rx de un determinado hueso, en esta podremos ver distintos signos de osteoporosis, fracturas, deformidades etc., pero es un método sujeto al criterio del observador, y por tanto impreciso para investigación científica. Para hacer más objetivos estos estudios se desarrolló la radiogrametría, en la que se utiliza la Rx simple de la falange media del dedo medio y se determina el índice metacarpiano (IM), que se obtiene a partir de una Rx simple de manos con magnificación de imagen, con la presunción de que la diáfisis es un cilindro perfecto. Midiendo el ancho cortical de la diáfisis metacarpiana, se define el

IM como la relación entre el ancho cortical y el óseo total. El método debe de estar estandarizado, en todos los parámetros que influyen sobre la intensidad y calidad de la Rx.

En el hiperparatiroidismo primario, el área ósea total está aumentada, pero el área cortical está disminuida. En los pacientes con IRC, en programa de HD, se halló un IM inferior al normal en un 20 a 40% de los pacientes (*Gan SM et al, 1971*). Este método tiene la ventaja de su relativa sencillez, pero solo mide la MD de hueso cortical.

5.2.2.- METODOS ISOTOPICOS

Son técnicas de alta precisión y reproducibilidad, en las que el paciente es sometido a muy bajas dosis de radiación. La DMO se expresa en gr/cm². Los principales métodos desarrollados con esta técnica son:

5.2.2.1.- Absorciometría Fotónica Simple (SPA)

Este método fue desarrollado por *Cameron JR* y *Sorenson J* en 1964, basándose en el principio de que la masa ósea mineral presente, es directamente proporcional a la cantidad de energía fotónica absorbida por el hueso. Usa como fuente de fotones I^{125} , con una energía

de 27 Kev, y scanners rectilíneos sobre un área de pocos centímetros. La radiación recibida por el sujeto en cada exploración es de 5 mRem (Mazess RB y Wahner HW, 1988). La reproducibilidad interanálisis es del 97% al 98%, y la fiabilidad del 95% al 99% (Wahner HW, 1989). Su uso está limitado a la medida del contenido mineral en esqueleto apendicular, debido a que los tejidos blandos en el sitio de medida deben ser mínimos. Puede predecir con fiabilidad el calcio corporal total. Sin embargo, no tiene utilidad en la estimación del contenido mineral de hueso trabecular, situado en zonas donde son frecuentes las fracturas, tales como cadera o columna (Riggs BL et al, 1981).

5.2.2.2.- Absorciometría Fotónica Dual (DPA)

Este método se inició en 1966 (Reed GW), con objeto de medir el contenido mineral óseo en columna y cadera, obviando la existencia de tejidos blandos. Los investigadores consiguieron este propósito usando una fuente isotópica, como el Gd^{153} , que emite dos fotónicos de diferente energía, 44 y 110 Kev, lo que permite eliminar la interferencia de los tejidos blandos, mediante el cálculo del diferente índice de atenuación. Tiene una precisión del 2 al 3 % en columna, y del 3 al 5% en cadera. La reproducibilidad es del 98 al 99%, y su fiabilidad del 94 al 96% (Wahner HW, 1985; Le Blanc AD

et al, 1986). Debe de evitarse cualquier elemento metálico, contraste radiológico etc., para evitar interferencias. Entre sus inconvenientes podemos señalar que mide hueso cortical y trabecular sin poder diferenciarlos, y que la existencia de fracturas por compresión ó la presencia de calcificaciones aórticas, pueden inducir errores en la medición (*Richardson ML y Genant GK, 1985; Firooznia H et al, 1986*). La dosis de radiación recibida por el sujeto es de 5 a 15 mRem en la exploración de columna y fémur, y de 10 a 40 mRem en las de cuerpo entero (*American College of Physicians, 1984*).

5.2.3.- MODERNAS TECNICAS RADIOLOGICAS

5.2.3.1.- Tomografía Axial Computadorizada Cuantitativa (TCC)

Utiliza una fuente de Rx de 80 Kev en la TCC de energía única, y 8/140 Kev en la TCC doble haz de energía. Mide la MO a nivel vertebral, con un coeficiente de variación entre el 2 y el 5%, y una fiabilidad del 80 al 95% (*Cann CE y Genant HK, 1980; McBroom RJ et al, 1985*). Presenta el inconveniente de necesitar un sofisticado software para determinar la MO a nivel de cadera. La cantidad de materia grasa en la médula ósea, debido a su baja densidad y capacidad de

atenuación de los Rx, disminuye la densidad aparente del hueso, distorsionando el resultado. La dosis de radiación recibida es muy alta, 500 a 1000 mRem, y el coste económico muy elevado.

5.2.3.3.- Absorciometría Dual de Rx (DXA)

Esta técnica empezó a usarse en la década de los 70 en estudios de espectrofotometría (Guftasson L, 1974; Dalen N y Jacobson B, 1974). Su diseño se basa en los mismos principios que la absorciometría fotónica dual (DPA), pero difiere en que la fuente de fotones procede de un tubo de Rx, que proporciona alternativamente pulsos de 70 y 140 Kev, originando un doble haz de Rx. El receptor tiene acoplado un calibrador, compuesto por un disco que tiene varios materiales con distintos niveles de absorción, para analizar la atenuación de los haces de fotones al atravesar los diferentes tejidos. Los datos son procesados por el software, que elimina la interferencia de los tejidos blandos del resultado final, obteniendo la DMO, ya que el coeficiente de atenuación, entre los materiales de calibración y el paciente, es independiente de las variaciones de la fuente de energía y de los detectores, y es proporcional a la masa mineral ósea. Por tanto puede medir hueso cortical y trabecular. La dosis de radiación recibida es inferior a 3 mRem, y el tiempo de realización puede

oscilar entre 5 y 20 minutos. La resolución espacial es de 1mm. La precisión en la detección de cambios en la DMO, es aproximadamente del 1%. Pueden interferir en la fiabilidad de la medición la existencia de calcificaciones de tejidos blandos, arteriosclerosis, y el arco vertebral posterior (*Sartoris DJ y Resnick D, 1989*).

5.3.- MASA OSEA EN LA INSUFICIENCIA RENAL

La existencia de un hiperparatiroidismo secundario, desde tempranos estadios de la IRC, implica un aumento del turnover óseo, con un balance negativo de MO. En la década de los 70, diversos autores iniciaron estudios intentando evaluar el estatus óseo del paciente urémico, utilizando absorciometría fotónica (SPA) (*Dalén N y Alvestrand A, 1973; Cohn SH et al, 1976; Parfitt AM et al, 1976*). En dichos trabajos se encontró que los pacientes tenían una disminución de MO del 16% con respecto a lo que les correspondería por su edad, refiriéndose además que había un grupo de pacientes con una pérdida aproximada del 6% anual, a los que se consideró perdedores rápidos de MO. No se encontró que la pérdida de MO tuviese relación con el sexo, edad, tiempo de permanencia en HD, o la modalidad de diálisis (*Rickers H et al, 1978*). En un estudio longitudinal de pacientes con IRC que se inició 24 meses antes de

comenzar el tratamiento HD, y se prolongó hasta 15 meses después de iniciar dicho tratamiento, *Lindergard B* (1981) pudo apreciar, en los pacientes con IRC avanzada, que tenían una pérdida de MD del 0.43% mensual con respecto a la MD total. Una vez iniciado el tratamiento HD, los pacientes mostraban una ganancia de MD del 0.08% mensual con respecto a la medición previa, sugiriendo que el tratamiento de HD detiene la pérdida de MD. Asimismo se estudió a los pacientes según la etiología de su IRC. Los que estaban diagnosticados de glomerulonefritis (GN) tenían una mayor MD, que aquellos cuya etiología era pielonefritis crónica (PN), ó poliquistosis renal (PQ). La razón que explicaría estas diferencias podría estar en relación con la evolución más prolongada, hacia la IRC terminal, en estas patologías, y por tanto estarían expuestos a una pérdida de MD durante más tiempo. La DMO en estos estudios se midió con SPA, en esqueleto apendicular en el radio distal, valorando fundamentalmente tejido óseo cortical. Por tanto, no se analizaba la DMO del tejido óseo trabecular, ya que la medida de DMO en radio no tiene un valor predictivo de la DMO vertebral ó de cadera (*Riggs BL et al, 1981*).

Eeckhout E et al (1989), en un estudio longitudinal en pacientes IRC, con DPA y un seguimiento de 3 años, hallaron que la MD en la IRC está disminuida de forma significativa con respecto a su valor teórico, medida en

vertebras lumbares. Cuando se instaura el tratamiento de HD, la DMO se aproxima de forma significativa a su valor teórico. *Torres A et al, (1986)*, en otro estudio en el que analizaron la DMO en columna lumbar, mediante TCC de energía simple, comparándola con parámetros histomorfométricos, encontró que la masa de hueso trabecular, osteoide mas hueso mineralizado, se correlacionaba positivamente con la densidad ósea. Al considerar solo el hueso mineralizado, el nivel de significación era menor. Este método, sin embargo, tiene el inconveniente de tener poca precisión, ya que puede variar desde el 8% (*Genant HK et al, 1983*) hasta un 30% (*Mazess RB, 1984*)

El uso de absorciometria dual de Rx (DXA), se está introduciendo en la actualidad en los estudios de pacientes con IRC. Algunos autores no encuentran datos concluyentes en cuanto a la DMO medida en hueso trabecular o cortical, en relación con el grado de hiperparatiroidismo, o niveles séricos de aluminio (*Foraster A et al, 1991*). Sin embargo, *Ludvick B et al (1990)*, encuentran correlación entre el grado de hiperparatiroidismo y las alteraciones radiológicas convencionales al compararlos con las determinaciones de DMO, realizadas con DXA, refiriendo además un caso de hiperparatiroidismo tratado quirúrgicamente, que al año de seguimiento mostraba un aumento de DMO en región lumbar.

En relación con los parámetros de metabolismo

mineral, varios autores refieren que hay relación entre la DMO y el nivel de fosforemia, así *Rickers H* (1978) encuentra una mayor DMO en los pacientes con niveles más altos de fosforemia; *Lindergard B et al* (1985), también refiere valores de fosforemia inferiores en los pacientes con menor DMO, dato que también es referido por *Torres A et al* (1986), atribuyendo a los niveles altos de fósforo sérico un papel protector de la MO, dato que resulta contradictorio, pues la hiperfosforemia favorece el hiperparatiroidismo secundario, que a su vez favorece la pérdida de DMO.

Por tanto podemos concluir, que hoy día no se dispone aún de un método lo suficientemente fiable y preciso, que nos pueda pronosticar, usando parámetros de turnover óseo y densidad mineral, cual es el estatus del tejido óseo en la IRC. Si consideramos además que pueden actuar factores locales que inciden de forma decisiva en la evolución de la osteodistrofia renal, como puede ser el aluminio, el grado de cumplimiento de la dieta y del tratamiento farmacológico por parte de los pacientes en programa de HD, es interesante la búsqueda de métodos no invasivos que nos puedan orientar sobre que pacientes pueden estar evolucionando hacia una patología concreta, y por tanto susceptibles de tratamientos más específicos, farmacológicos y/o quirúrgicos.

OBJETIVOS

I) Cuantificar la densidad mineral ósea, en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis periódica, mediante densitometría dual de rayos "x", y evaluar las variables que potencialmente influyen la masa ósea de estos pacientes.

II) Analizar los valores de los marcadores de metabolismo mineral y turnover óseo en estos pacientes, y su correlación con las medidas de densidad mineral ósea.

III) Investigar la posible relación de los parámetros séricos del aluminio, con los marcadores de metabolismo mineral y con las medidas de densidad mineral ósea.

-.Ω.-

PACIENTES.

MATERIAL

&

METODOS

PACIENTES

- Nuestra casuística la componen 106 pacientes incluidos en programa de HD por IRC, atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Granada, entre los años 1989 a 1993.

- Su media de edad fué de 53.3 ± 13.9 años, con un rango entre 20 y 75.

- Por sexo la distribución fué: 57 varones (53.8%), y 49 mujeres (46.2%).

- El tiempo medio de permanencia en programa de HD fué de 42.6 ± 40.8 meses, con un rango entre 1 y 156.

- Para el estudio, los pacientes fueron divididos en grupos genéricos, en base a criterios diagnósticos firmes y/o biopsia renal, con la siguiente distribución: (Tablas I y II)

1) **Glomerulonefritis crónica (GN):** 29 pacientes, con una edad media de 43.7 ± 16.3 años (rango de 20 a 71). La distribución por sexo era de 21 varones y 8 mujeres. El tiempo medio de permanencia en HD fué de 55.2 ± 47.5 meses (rango de 9 a 156).

II) Pielonefritis crónica (PN): 23 pacientes, con una edad media de 59 ± 11.7 años (rango de 33 a 75). La distribución por sexo era de 4 varones y 19 mujeres. El tiempo medio de permanencia en HD fué de 27.7 ± 22.5 meses (rango de 1 a 89).

III) Nefroangiosclerosis (NF): 28 pacientes, con una edad media de 59.7 ± 8.2 años (rango de 40 a 73). La distribución por sexo era de 15 varones y 13 mujeres. El tiempo medio de permanencia en HD fué de 47.2 ± 43.9 meses (rango de 1 a 152).

IV) Poliquistosis renal (PQ): 15 pacientes, con una edad media de 52.7 ± 10.5 años (rango de 29 a 68). La distribución por sexo era de 10 varones y 5 mujeres. El tiempo medio de permanencia en HD fué de 43.8 ± 40.1 meses (rango de 4 a 130).

V) Nefropatía diabética (ND): 11 pacientes, con una edad media de 51.8 ± 13.1 años (rango de 26 a 65). La distribución por sexo era de 7 varones y 4 mujeres. El tiempo medio de permanencia en HD fué de 27.2 ± 36.2 meses, (rango de 2 a 120).

- En el manejo terapéutico de los pacientes, se fijó como objetivo mantener los niveles séricos de calcio entre 9 y 11 mg/dl, y de fósforo entre 4.5 y 6 mg/dl; a fin de mantener el producto $[Ca \times P] < 60$, para prevenir las calcificaciones de tejidos blandos. Para ello se recomendó a los pacientes dieta con restricción de fósforo, y se asoció al tratamiento carbonato cálcico, calcitriol, e hidroxido de aluminio cuando el fósforo era superior 6 mg/dl. Para el control de la hiperpotasemia se empleó poliestireno sulfonato cálcico, cuando fue necesario.

- Ningún paciente había recibido tratamiento con esteroides ni anti-convulsivantes de forma mantenida.

- Ninguno de los pacientes presentaba el antecedente de inmovilización prolongada, o su ingesta alcohólica era superior a 40 gr/día.

- A todos los pacientes se les informó del carácter del estudio, colaborando de forma voluntaria los que se incluyeron en el mismo.

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

Datos de identificación, antropométricos y bioquímicos.-

- 1.- Nº caso:..... nº
- 2.- Sexo :..... V/M ♂/♀
- 3.- Edad :..... años
- 4.- Peso :..... Kg
- 5.- Talla :..... m
- 6.- Índice de Masa Corporal:..... IMC (Kg/m²)
- 7.- Hematocrito:..... Ht% (%)
- 8.- Hemoglobina:..... Hb_a (gr/dl)
- 9.- Urea:..... Ur (gr/l)
- 10.- Creatinina:..... Cr (mg%)
- 11.- Sódio:..... Na (mEq/l)
- 12.- Potasio:..... K (mEq/l)
- 13.- Proteínas totales:..... Pt (gr/dl)
- 14.- Calcio (total):..... Ca (mg/dl)
- 15.- Calcio (iónico):..... Ca²⁺ (mmol/l)
- 16.- Fósforo:..... P (mg/dl)
- 17.- Producto (Ca x P):..... nº
- 18.- Magnesio:..... Mg (mg/dl)

Parámetros aluminicos.-

- 19.- Aluminio basal:..... Al₁ (μgr/l)
- 20.- Aluminio tras DFO:..... Al₂ (μgr/l)
- 21.- Incremento de Al:.....(Al₂ - Al₁) = ΔAl(μgr/l)
- 22.- Dosis acumulativa de Al:..... Al_a (Kg)

Marcadores de turnover óseo y PTH.-

- 23.- Fosfatasa Alcalina:..... FA (UI/l)
- 24.- Osteocalcina:..... BGP (ng/ml)
- 25.- Parathormona mitad molécula:..... PTHmm (pmol/l)
- 26.- Parathormona molécula intacta:..... PTHi (pg/ml)

Valores de densidad mineral ósea.-

- 27.- Columna Lumbar:..... [L₂ - L₄] = CL (gr/cm²)
- 28.- Z-score de CL:..... Z-CL (± SD)
- 29.- Cuello de fémur:..... CF (gr/cm²)
- 30.- Z-score de CF:..... Z-CF (± SD)
- 31.- Triangulo de Ward:..... TW (gr/cm²)
- 32.- Z-score de TW:..... Z-TW (± SD)

TECNICAS DE ESTUDIO

Indice de Masa Corporal .-

Se calculó según la ecuación $[IMC = P / T^2]$, donde:
P = peso en Kg; T = talla en m, (Tanner JM y Whitehouse RH, 1973).

HtO y Hbá.-

Realizado de forma automática mediante auto-analizador (*Technicon*).

Calcio total en suero.-

Se determinó mediante un método complexofluorométrico (Diel H y Ellingbol J, 1956). El complejo formado por la calceína, un derivado de la fluoresceína, y el Ca es fluorescente. Posteriormente se titula con EDTA, un quelante del Ca, hasta el nivel mínimo de fluorescencia inherente a la calceína. El equipo utilizado es el auto-analizador Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH. Los valores de referencia del laboratorio están entre 8.1 y 10.4 mg/dl.

Calcio iónico en suero.-

Se determinó con el analizador Espace Stat 20 ionized calcium (Orion Biomedical) que utiliza un método de potenciales eléctricos (Osuna Carrillo de Albornoz, 1982). Los valores normales en suero son de 1.12 a 1.23 mmol/l.

Fósforo inorgánico en suero.-

Su determinación fué realizada mediante un método colorimétrico basado en que, en medio ácido, el fosfato inorgánico, previa desproteínezación con ácido tricloroacético, forma un complejo de fosfomolibdato de amonio (Zilversmit DB y Davis K, 1950). El equipo usado es el autoanalizador Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH. El rango de referencia es de 2.8 a 4.5 mg/dl.

Magnesio en suero.-

Se ha usado el método colorimétrico del amarillo titán (Alcock NW y MacIntyre I, 1960). Previa desproteínezación con ácido tricloroacético, en medio alcalino, se determina el complejo formado por partículas coloidales de hidróxido de Mg, mantenidas en solución con alcohol polivinílico, mediante el colorante amarillo titán.

El equipo usado ha sido el Spectronic 70 de Bausch and Lomb. El rango de referencia va de 1.8 a 3 mg/dl.

Creatinina en suero.-

Se empleó el método de determinación cinética (25.6 sg), que emplea reactivo de Jaffé modificado (complejo de picrato alcalino de creatinina) (Larsen K, 1972). El equipo usado ha sido el autoanalizador Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH. El rango de referencia es de 0.6 a 1.2 mg/dl en varones, y de 0.5 a 0.9 mg/dl en mujeres.

Proteínas totales en suero.-

Se determinaron por el método de Biuret (Weishelbaun CT, 1943). Las sustancias con un mínimo de dos uniones peptídicas y sales de Cu rinden, en solución alcalina, un complejo iónico Cu^{2+} con cuatro átomos de N peptídico de absorbancia máxima para las proteínas a 456 nm. Se usó el autoanalizador Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH. Los valores de normalidad están comprendidos entre 6.6 y 8.7 gr/dl.

Actividad de fosfatasa alcalina.-

Se ha usado el método cinético-colorimétrico basado en la formación de p-nitrofenol a partir de p-nitrofenilfosfato, catalizado por la fosfatasa alcalina en medio alcalino (*Bessey DA et al, 1947*). El equipo usado ha sido Hitachi 704 Boehringer Mannheim GmbH. Los valores de referencia están entre 100 y 280 UI/l.

Parathormona media-molécula.-

Se determinó mediante kit para radioinmunoensayo suministrado por Inmuno Nuclear Corporation (Cat. No. 5100R Minnesota 55082.USA). Esta técnica mide específicamente el fragmento de la parathormona humana que contiene la secuencia de aminoácidos comprendida entre los lugares "44-68", basándose en un anticuerpo sensible a dicha región (*Aaron DC et al, 1981*). Los valores de referencia son de 29 a 85 pmol/l.

Parathormona intacta.-

Fue determinada mediante un kit de radioinmunoensayo de Inmuno-Nuclear Corporation (Cat.No. 11507 Minnesota 55082.USA). Se usan dos anticuerpos policlonales frente a las regiones "39-84" y "1-34". La

molécula de PTH intacta "1-84" contiene ambas secuencias de aminoácidos y es la única que se va a unir a los dos tipos de anticuerpos marcados con I^{125} (Hackeng VHL et al, 1986). Su rango de referencia es de 10 a 55 pg/ml.

Osteocalcina.-

Fué determinada mediante un kit de radioinmunoensayo suministrado por Inmuno-Nuclear Corporation (Cat. No. 1500. Stillwater, Minnesota 55082 USA). Se utiliza como estandar y trazador para esta técnica BGP bovina, y como antisuero anti-BGP bovina. El antisuero anti-BGP bovino reconoce a la BGP humana de modo totalmente homólogo a la bovina (Gundberg CM et al, 1985b). Los valores de referencia suministrados para este kit son de 1.8 a 6.6 ng/ml.

Aluminio sérico, Test-Desferrioxamina.-

La metodología utilizada fué la siguiente:

1º) Extracción de muestra de sangre antes de la sesión de hemodiálisis para determinación de aluminio basal (Al_1).

2º) Perfusión iv. lenta de 2 gr de DFO durante la última hora de la hemodiálisis.

39) Extracción de una segunda muestra de sangre, a las 44 horas, antes de la siguiente hemodiálisis, para determinación del aluminio tras DFO (Al_2).

La recogida, almacenamiento y análisis de las muestras para la determinación de Al se realizó del siguiente modo:

- Se hizo la extracción sin que hubiese contacto con elementos metálicos, usando tubos de poliestireno.

- Se extrajeron 7 ml de sangre, para cada determinación, y tras ser centrifugada, se separó el plasma, conservándose a 4°C, realizándose la determinación antes de 48 horas tras su extracción.

Valoración del Test-DFO.-

No se ha hecho la valoración clásica semicuantitativa del test, sino que hemos tomado los valores absolutos de los parámetros aluminicos, para analizar sus posibles correlaciones con los parámetros de turnover óseo, y de densidad mineral ósea.

Aluminio sérico.-

Las determinaciones de Al se realizaron con la técnica de espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito, con un espectrofotómetro Perkin Elmer

3030, equipado con un horno de grafito HGA-400 y un registrador modelo 56 (Xiao-Guan T et al, 1988). El valor máximo que se ha considerado normal para los pacientes en programa de hemodiálisis es de 50 µg/l.

Densitometría ósea.-

La medición del contenido mineral óseo y de la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y fémur proximal se realizó mediante absorciometría dual de Rx (DXA) (Roos RJ y Hanson TH, 1986) con un equipo de densitometría ósea de Rx Hologic QDR-1000™. Este densitómetro mide de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo, mediante radiografías digitales cuantitativas con lo que se puede obtener tanto la medida del contenido mineral óseo (CMO) en gr, como la densidad mineral ósea (DMO) en gr/cm².

Este equipo usa Rx de dos niveles de energía diferentes (70 keV/ 140keV) para medir y representar el CMO. Los tejidos blandos, que se encuentran en el área de examen, se substraen representandose y midiendose, por lo que no ejercen un efecto sustancial en el cálculo de la DMO, siendo los resultados muy exactos en las mediciones realizadas sobre un área anatómica seleccionada. La precisión es superior al 1%, con un coeficiente de variación (CV) = 1.0%, para una DMO = 1gr/cm², siendo la resolución espacial de 1.5 mm.

En nuestro caso, realizamos mediciones en región lumbar, en las vertebrae [L-2, L-3, L-4], y en la cadera en las dos zonas siguientes: cuello femoral (CF), y triángulo de Ward (TW). La duración de la prueba es de 10 minutos aproximadamente, para cada localización. La radiación recibida por el paciente es de 2 a 5 mRem, que es equivalente a la décima parte de la que se recibe al realizarse una Rx de torax.

Para efectuar la medición, el paciente se sitúa en decúbito supino sobre la mesa de exploración. En el caso de la columna, se coloca un almohadillado de goma-espuma donde apoyan los gemelos, con objeto de disminuir la lordosis fisiológica lumbar, lo que permite mejorar la capacidad para individualizar las vertebrae en la imagen obtenida. Así mismo, se homogeneiza mejor la distancia de columna a la superficie de la mesa, con lo que mejora la fiabilidad del método (*Wahner HW et al, 1988*). La medición en la cadera, se realiza situando la extremidad inferior en extensión, con el pié en rotación interna, para obtener una óptima angulación del fémur.

Como grupo control se seleccionaron 248 sujetos, incluidos en el "Estudio de la Densidad Ósea de la Población Española", con edades comprendidas entre 20 y 79 años, entre el personal del hospital, y voluntarios sanos. No tenían antecedentes relevantes de patología ósea o articular, y ninguno había tomado ninguna medicación conocida que tuviese influencia sobre la densidad ósea. Los datos de los sujetos del grupo

control fueron analizados y agrupados por edad y sexo, en intervalos de 5 años, excepto en el grupo de 20 a 29 años de edad que fué considerado como uno solo.

El grupo control fué usado como referencia para calcular el Z-score de los datos de los pacientes, con la siguiente formula:

$$\text{Z-score} = \frac{[\text{BMD paciente} - \text{BMD media grupo control}]}{[\text{media desviación estandar}]}.$$

La reproducibilidad del método fué confirmada por repetidas medidas en 15 sujetos, en tres lugares, con 15 semanas de intervalo; los coeficientes de variación fueron de 2.2 % en columna, 1.8 % en cuello de fémur, y 2.3 % en triángulo de Ward.

La precisión a largo plazo del instrumento, evaluado por scanners diarios de un simulador de columna de composición conocida (Hologic INC), es de 0.41 % a través de un periodo de 270 días.

- Las muestras sanguíneas para la obtención de los datos bioquímicos y hormonales fueron procesados por los Servicios de Hematología, Bioquímica y el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de Granada.

- El estudio de Densitometría Ósea fué realizado mediante colaboración de los servicios Nefrología, Endocrinología y Nutrición, Reumatología, y Medicina Nuclear del Hospital Universitario de la Facultad de Medicina de Granada.

METODO ESTADISTICO

Test de comparacion de medias.-

- A cada una de las variables del estudio, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnof, para comprobar su normalidad (Massey FJ, 1951). Posteriormente se aplicó el test t de Student para la comparación de medias procedentes de muestras independientes (Student, 1908).

Analisis de correlación simple.-

- Se realizó un analisis de correlación simple entre las variables de metabolismo mineral, turnover óseo, densidad mineral ósea, y aluminicos, tanto en el conjunto de la muestra, como en los distintos grupos considerados. El resultado de este test se interpretó con un nivel de significación $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$)

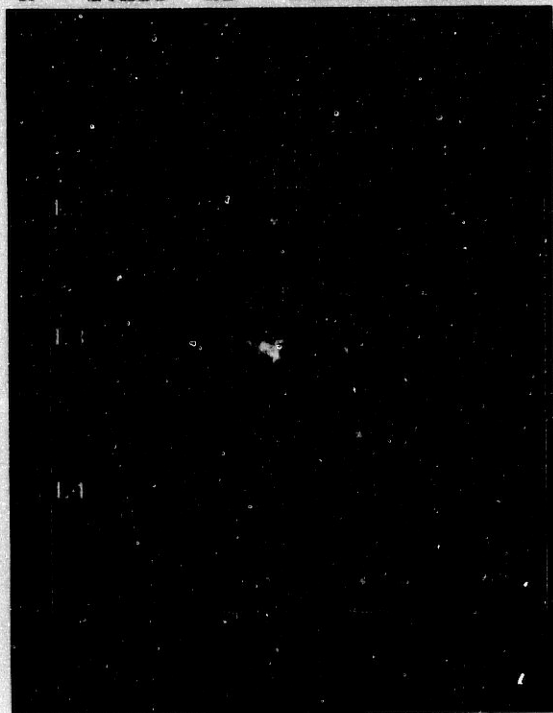
Procesamiento de las variables.-

- Se ha realizado con un soporte informático, mediante la base de datos informatizada para bioestadística SIGMA (Horus Hardware, Madrid, 1988).

-.Ω.-

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA

k = 1.259 d0 = 106.6(1.000)[11]



110 x 100

Hologic QDR 1000 (S/N 278)
Lumbar Spine Version 4.10

A03059010 Mon 05 Mar 1990 14:58
Name:
Comment: Osteodistrofia Renal
I.D.: Endocrino Sex: F
S.S.#: - - Ethnic: W
ZIPCode: Height: 156.00 cm
Scan Code: AGC Weight: 75.00 kg
BirthDate: 10 Aug 33 Age: 56
Physician: MUNOZ

TOTAL BMD CV FOR L1 - L4 1.0%

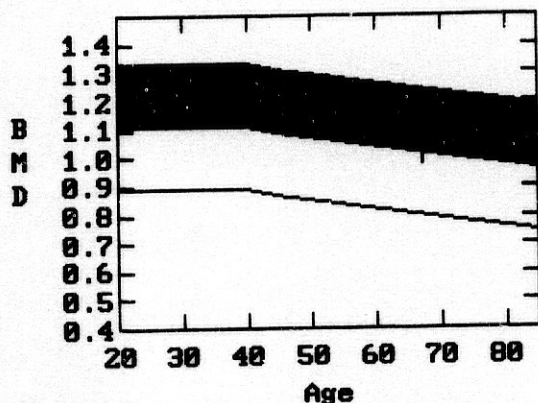
C.F. 1.005 1.047 1.000

Region	Area (cm ²)	BMC (grams)	BMD (gms/cm ²)
L2	12.69	8.69	0.685
L3	16.84	11.47	0.681
L4	15.81	10.90	0.690
TOTAL	45.35	31.07	0.685



HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA

Reference Database*



BMD(L2-L4) = 1.034 g/cm²

Z = 0.10 SD above age-matched normals
T = 0.74 SD below young=30.0 normals

101% of age-matched normals
93% of young=30.0 normals

* Age and Sex Matched

Reference Curve for Males

TK

10/13/89

A0306900D Tue 06 Mar 1990 13:48
Name:
Comment:
I.D.: Endocrino Sex: M
S.S.#: - - Ethnic: W
ZIPCode: Height: 179.00 cm
Scan Code: AGC Weight: 71.00 kg
BirthDate: 05 Jan 23 Age: 67
Physician: MUNOZ

Physician Comment:

Technique: Good Fair Marginal
Uninterpretable

Z Score: Expected Bone Loss
Borderline
More than Expected

T Score: No Osteopenia Borderline
Osteopenia

Other: Scoliosis Compression FX
Factors: Osteo-Arthritis Calcif.
Laminectomy Other



HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA

k = 1.245 d0 = 114.2(1.000)[1]



Hologic QDR 1000 (S/N 278)
Right Hip Version 4.10

A0305900F Mon 05 Mar 1990 14:47
Name:
Comment: Osteodistrofia Renal
I.D.: Endocrino Sex: F
S.S.#: - - Ethnic: W
ZIPCode: Height: 156.00 cm
Scan Code: AGC Weight: 75.00 kg
BirthDate: 10 Aug 33 Age: 56
Physician: MUNOZ

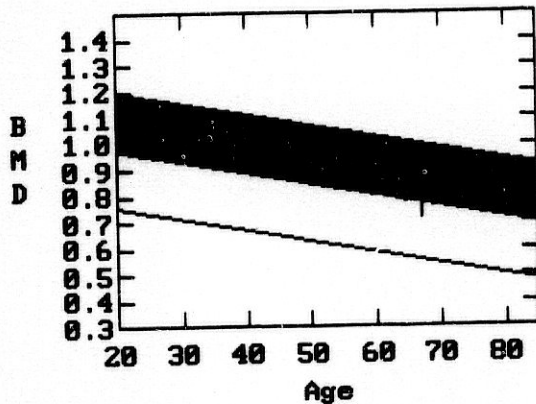
C.F. 1.005 1.047 1.000

Region	Area (cm ²)	BMC (grams)	BMD (gms/cm ²)
Neck	4.98	3.11	0.625
Troch	9.69	3.37	0.348
Inter	18.77	11.70	0.623
TOTAL	33.43	18.18	0.544
Ward's	1.07	0.29	0.274
Midline (94,100)-(22, 64)			
Neck	43 x 16 at [-23, 15]		
Troch	-13 x 38 at [0, 0]		
Ward's	11 x 11 at [-9, 5]		

HOLOGIC

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA

Reference Database*



BMD(Neck) = 0.774 g/cm²

Z = 0.04 SD below age-matched normals
T = 1.86 SD below young=20.0 normals

99% of age-matched normals
79% of young=20.0 normals

* Age and Sex Matched

Reference Curve for Males

TK 10/19/89

A0306900E Tue 06 Mar 1990 14:01
Name:
Comment: Osteodistrofia Renal
I.D.: Endocrino Sex: M
S.S.#: - - Ethnic: W
ZIPCode: Height: 179.00 cm
Scan Code: AGC Weight: 71.00 kg
BirthDate: 05 Jan 23 Age: 67
Physician: MUNOZ

Physician Comment:

Technique: **Good** Fair Marginal
Uninterpretable

Z Score: Expected Bone Loss
Borderline

T Score: **No Osteopenia** Borderline
Osteopenia

Other: Scoliosis Compression FX
Factors: Osteo-Arthritis Calcif.
Laminectomy Other

HOLOGIC

R E S U L T A D O S

A continuación exponemos los resultados obtenidos en nuestra investigación. Reflejamos en primer lugar los datos generales de los pacientes, indicándose de forma correlativa el nº de caso y las variables analizadas, agrupadas según el diagnóstico etiológico. Se incluye al final de cada tabla general la estadística básica de dichas variables (media \pm desviación estandar). En las gráficas se han representado las medias estadísticas y el error estandar.

- Tabla I: Descriptiva de la población estudiada: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), y tiempo de tratamiento en hemodiálisis (T-HD).

- Tabla II: Parámetros hematológicos y bioquímicos.

- Tabla III: Parámetros del metabolismo mineral.

- Tabla IV: Parathormona, media molécula (PTHmm) y molécula intacta (PTHi), y marcadores de turnover óseo, fosfatasa alcalina (FA) y osteocalcina (BGP).

- Tabla V: Valores de densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL), cuello de fémur (CF), y triángulo de Ward (TW), los valores se expresan en gr/cm^2 , y como Z-score (desviación estandar con respecto al grupo control) (Z-CL, Z-CF, Z-TW).

- Tabla VI: Parámetros séricos del aluminio (Al), basal (Al_1), tras infusión de desferrioxamina (Al_2), incremento $\Delta\text{Al} = \text{Al}_2 - \text{Al}_1$; y dosis acumulativa (Al_a).

TABLA I
DESCRIPTIVA DE LA POBLACION ESTUDIADA

Grupo: GN

Caso	Edad	Sexo	Peso	Talla	I.M.C.	T-HD
<u>nº</u>	<u>años</u>	<u>V/M</u>	<u>Kg</u>	<u>m</u>	<u>Kg/m²</u>	<u>meses</u>
1	50	M	62	1.54	29.10	126
2	44	M	85	1.58	34.05	145
3	30	M	47	1.54	19.82	27
4	69	V	50	1.63	18.82	144
5	64	V	89	1.66	29.40	144
6	68	V	64	1.56	26.30	22
7	63	V	63	1.76	27.60	111
8	59	V	64.4	1.70	22.28	120
9	38	V	64	1.64	23.79	48
10	34	V	46.8	1.75	15.30	42
11	38	V	55	1.55	22.30	48
12	41	V	77	1.78	24.30	9
13	38	M	80	1.72	27.04	17
14	71	V	58.5	1.60	22.85	25
15	31	V	59.5	1.62	22.67	112
16	26	M	47.5	1.52	19.78	156
17	48	V	60.5	1.59	23.93	28
18	59	V	66	1.64	24.54	66
19	47	V	59	1.72	19.94	100
20	28	V	75	1.83	22.40	29
21	64	V	65	1.57	26.37	32
22	65	M	61	1.54	25.72	27
23	29	M	44	1.54	18.55	14

Caso	Edad	Sexo	Peso	Talla	I.M.C.	T-HD
nº	años	V/M	Kg	m	Kg/m ²	meses
24	26	V	84	1.68	29.76	22
25	42	V	72	1.74	23.78	34
26	20	V	61	1.72	20.62	22
27	25	V	57	1.67	20.44	11
28	22	M	42	1.60	16.40	10
29	27	V	63	1.62	21.30	21

Grupo: PN

30	59	M	55	1.44	26.52	24
31	34	V	45	1.65	16.53	55
32	68	M	70	1.49	31.53	36
33	59	M	63	1.52	27.27	14
34	59	M	77	1.54	32.47	39
35	70	M	58.5	1.47	27.10	67
36	63	V	86	1.62	32.77	31
37	55	M	64	1.54	26.99	22
38	60	M	50	1.58	20.03	3
39	63	M	65	1.49	29.28	10
40	63	M	61.5	1.62	23.43	36
41	67	M	61	1.45	29.01	89
42	63	M	64.5	1.56	26.50	28
43	65	M	61	1.59	24.13	16
44	75	M	42.5	1.55	17.69	13
45	66	M	53	1.45	25.20	7
46	65	M	47.5	1.47	21.98	60
47	44	M	52	1.50	23.11	35

Caso	Edad	Sexo	Peso	Talla	I.M.C.	T-HD
nº	años	V/M	Kg	m	Kg/m ²	meses
48	33	V	75	1.76	24.21	1
49	58	M	79.5	1.62	30.29	22
50	65	V	74	1.78	23.36	6
51	34	M	57	1.49	25.67	14
52	69	M	77	1.64	26.63	9

Grupo: NF

53	53	M	51	1.50	22.67	5
54	52	V	66.5	1.60	25.98	1
55	53	V	75	1.70	25.95	27
56	67	M	46	1.47	21.29	79
57	59	V	57	1.62	21.72	22
58	76	V	76	1.70	26.30	72
59	59	V	80	1.73	26.73	24
60	58	M	65.5	1.52	28.35	114
61	64	M	62	1.59	24.52	27
62	65	V	55	1.58	22.03	132
63	65	V	87	1.65	31.96	24
64	65	V	55	1.68	19.49	152
65	67	V	88	1.79	27.46	36
66	73	M	48	1.52	20.78	32
67	60	M	73	1.50	32.44	6
68	57	M	68	1.45	32.34	19
69	64	V	64	1.64	23.80	14
70	62	V	82	1.72	27.72	24
71	72	V	82	1.72	27.72	82

Caso	Edad	Sexo	Peso	Talla	I.M.C.	T-HD
nº	años	V/M	Kg	m	Kg/m ²	meses
72	45	M	55	1.54	23.19	14
73	49	V	60.5	1.63	22.77	100
74	68	V	72	1.64	26.77	42
75	67	M	94	1.62	35.82	31
76	56	M	75	1.56	30.82	14
77	40	M	78	1.62	29.72	3
78	65	M	63	1.45	29.96	22
79	65	M	65	1.57	26.37	33
80	48	V	63	1.59	24.92	46

Grupo: PQ

81	53	V	75.7	1.75	24.72	64
82	50	V	72	1.78	22.72	48
83	61	M	62	1.54	26.14	60
84	62	V	76	1.67	27.25	130
85	60	V	60.5	1.77	19.31	6
86	40	V	82	1.67	29.40	8
87	45	M	71.5	1.49	32.21	78
88	52	V	54	1.57	21.91	18
89	58	V	67.5	1.77	21.55	36
90	61	V	89	1.68	31.53	17
91	29	M	73.5	1.64	27.33	36
92	60	V	55	1.58	22.03	20
93	51	V	75	1.58	30.04	12
94	68	M	44	1.44	21.22	120
95	63	M	63	1.49	28.38	4

Grupo: ND

Caso	Edad	Sexo	Peso	Talla	I.M.C	T-HD
<u>nº</u>	<u>años</u>	<u>V/M</u>	<u>Kg</u>	<u>m</u>	<u>Kg/m²</u>	<u>meses</u>
96	50	M	66.5	1.55	27.68	17
97	39	M	58	1.60	22.66	120
98	38	V	57	1.64	21.19	17
99	61	V	66	1.52	28.57	15
100	64	V	72.3	1.57	29.33	23
101	65	M	71	1.51	31.14	4
102	51	V	55	1.70	19.03	8
103	26	M	52	1.55	21.64	19
104	49	V	64.5	1.75	21.06	10
105	65	V	61	1.69	21.36	9
106	62	V	52	1.58	20.83	2

	EDAD	Peso	Talla	I.M.C	T-HD
	<u>años</u>	<u>Kg</u>	<u>m</u>	<u>Kg/m²</u>	<u>meses</u>
Média	64.9	64.8	1.61	25.1	42.6
D.E.	±11.6	±11.8	±0.10	±4.3	±40.8

	<u>Varones</u>	<u>/</u>	<u>Mujeres</u>
Sexo:	56	/	47

- . Ω . -

TABLA II
PARAMETROS HEMATOLOGICOS Y BIOQUIMICOS

Grupo: GN

Caso	Ht \bar{c}	Hb \bar{a}	P.Tot.	Ur.	Cr.	Na.	K.
<u>n\bar{c}</u>	<u>%</u>	<u>gr%</u>	<u>gr/dl</u>	<u>gr/l</u>	<u>mgr</u>	<u>mEq/l</u>	<u>mEq/l</u>
1	26.2	8.5	6.7	1.8	7.9	140	4.6
2	24.2	8.0	7.5	2.2	16.1	141	5.6
3	17.8	6.3	7.0	2.1	14.3	139	4.6
4	20.9	6.9	6.5	2.1	10.7	140	5.8
5	26.3	8.5	6.3	2.3	15.4	142	4.6
6	20.8	7.0	6.8	2.1	14.4	144	6.2
7	21.2	7.0	6.8	2.2	14.6	139	6.9
8	26.5	8.5	7.5	3.2	15.4	140	6.5
9	28.0	9.9	6.5	1.8	19.5	139	6.5
10	28.7	9.1	6.0	2.0	18.9	143	5.4
11	27.3	9.0	6.5	2.6	14.9	139	7.8
12	29.4	9.4	6.8	2.3	21.9	142	7.7
13	30.8	10.3	6.0	2.2	12.4	145	5.5
14	24.8	8.3	7.0	1.2	10.0	144	5.6
15	20.7	7.1	6.5	2.1	14.6	145	5.8
16	24.8	8.3	6.8	2.1	13.5	145	5.4
17	37.8	11.5	7.5	1.2	7.0	146	5.7
18	34.1	11.5	7.5	1.6	15.7	143	5.3
19	39.1	12.8	7.3	2.3	14.8	137	6.3
20	28.9	8.9	7.2	2.5	17.7	141	5.8
21	26.0	7.0	7.0	1.8	8.2	139	5.2
22	29.5	10.1	6.9	1.7	5.4	142	4.5
23	19.8	6.9	7.7	1.7	11.7	136	6.9

Caso	Ht ₀	Hb ₀	P.Tot.	Ur.	Cr.	Na.	K.
n ^o	%	gr%	gr/dl	gr/l	mgr	mEq/l	mEq/l
24	23.1	7.8	6.7	2.4	21.1	136	6.8
25	22.2	7.7	7.5	2.0	16.9	140	7.2
26	22.3	7.7	6.6	2.0	18.6	145	7.4
27	18.3	6.4	6.9	2.0	17.2	140	6.4
28	20.3	6.8	8.1	1.5	8.3	143	4.1
29	26.8	9.5	7.1	1.8	16.6	141	4.9

Grupo: PN

30	29.3	9.5	6.8	2.1	8.3	140	5.0
31	28.0	7.0	6.9	1.4	14.5	143	6.6
32	29.5	9.8	7.4	1.7	10.0	138	4.7
33	28.7	9.7	6.0	1.5	7.3	140	5.3
34	20.8	7.1	6.0	2.0	13.4	146	5.1
35	29.7	10.1	7.7	1.5	5.9	141	5.9
36	20.6	6.7	6.8	2.3	15.6	139	5.0
37	27.5	9.2	7.2	1.9	8.2	140	5.5
38	21.1	7.0	6.5	1.8	11.5	136	7.5
39	26.4	8.8	7.9	1.6	7.6	141	5.2
40	25.3	8.4	6.5	1.1	9.4	134	6.5
41	29.0	8.7	6.9	1.1	11.0	142	4.5
42	26.1	9.3	6.0	1.9	11.1	142	5.4
43	31.4	9.6	8.1	1.7	9.0	144	4.6
44	27.7	6.5	6.0	2.1	9.6	142	6.5
45	28.0	8.6	7.0	1.6	8.0	145	4.4
46	16.2	5.4	7.0	1.1	9.6	146	3.9
47	24.2	8.4	7.7	1.6	7.4	142	4.7

Caso	HtO	Hb _a	P.Tot.	Ur.	Cr.	Na.	K.
nº	%	gr%	gr/dl	gr/l	mgr	mEq/l	mEq/l
48	34.8	12.0	6.8	3.4	16.0	140	4.5
49	26.5	9.1	7.9	1.6	12.8	144	4.2
50	25.5	8.8	6.0	2.1	11.4	138	5.6
51	30.6	10.4	7.8	1.4	9.8	140	5.4
52	24.1	8.4	7.6	1.8	7.8	138	4.7

Grupo: NF

53	31.3	10.6	7.4	1.5	3.8	142	4.2
54	29.0	8.6	6.9	3.1	13.5	142	3.5
55	24.6	8.2	7.5	2.0	18.0	147	5.8
56	30.8	9.4	7.6	1.9	9.6	146	4.4
57	24.3	8.5	7.5	1.2	10.4	142	5.3
58	24.5	8.6	6.4	1.4	11.4	138	4.3
59	23.6	8.0	8.1	1.9	14.6	140	4.3
60	26.0	8.9	6.5	2.0	8.9	140	5.5
61	17.4	6.0	6.9	1.9	12.7	143	6.6
62	19.1	6.3	6.6	1.7	12.0	142	4.4
63	34.9	11.6	6.1	2.0	15.2	144	6.9
64	29.0	9.4	5.8	2.7	12.3	140	6.6
65	28.0	9.2	7.7	1.9	18.2	140	5.2
66	23.8	8.0	8.6	1.7	10.3	142	4.6
67	30.8	9.4	7.6	1.9	9.6	146	5.2
68	20.2	5.9	6.2	1.9	10.4	136	5.2
69	22.4	6.8	8.3	1.6	10.4	148	4.6
70	23.7	8.2	6.4	2.3	13.8	139	5.2
71	47.9	14.4	8.2	1.7	15.7	142	4.3

Caso	Ht \bar{O}	Hb \bar{a}	P.Tot.	Ur.	Cr.	Na.	K.
n \bar{O}	%	gr%	gr/dl	gr/l	mgr	mEq/l	mEq/l
72	30.3	9.6	6.5	2.0	11.4	144	7.5
73	40.7	12.4	8.7	2.0	13.7	144	4.6
74	23.4	6.7	6.9	2.5	12.2	134	6.4
75	33.4	9.8	7.8	1.7	10.3	148	4.7
76	23.7	8.0	8.0	1.8	8.4	143	4.8
77	31.6	9.8	7.7	1.6	11.2	144	4.1
78	25.0	8.5	6.7	1.7	13.0	141	4.9
79	23.4	8.0	7.4	1.6	11.5	145	5.4
80	31.4	10.7	7.2	1.5	10.1	137	5.6

Grupo: PQ

81	24.6	8.3	8.4	1.8	15.2	147	4.2
82	32.9	9.9	7.9	2.4	15.9	144	4.2
83	35.0	10.4	7.5	2.0	12.3	141	5.0
84	48.3	14.7	7.6	2.2	15.3	146	4.4
85	36.2	11.3	6.6	2.3	8.9	142	4.3
86	41.1	13.8	6.6	1.7	12.6	137	5.3
87	34.6	13.2	6.8	2.7	14.9	138	4.1
88	26.0	9.0	6.0	1.5	7.7	143	4.1
89	36.4	11.9	7.2	1.3	10.1	147	6.9
90	30.0	9.7	7.3	2.3	15.3	140	5.6
91	36.4	11.9	6.8	2.4	13.2	136	6.5
92	28.0	8.6	7.0	1.6	9.5	138	5.2
93	29.2	9.4	6.8	1.9	10.3	142	5.4
94	28.5	9.3	6.8	2.2	9.9	144	5.6
95	27.0	8.6	8.1	1.5	8.3	143	4.1

Grupo: ND

Caso	Ht Ω	Hb Ω	P.Tot.	Ur.	Cr.	Na.	K.
n Ω	%	gr%	gr/dl	gr/l	mgr	mEq/l	mEq/l
96	23.6	7.3	7.4	2.4	14.9	143	5.6
97	26.6	8.1	7.0	1.6	8.5	139	5.9
98	25.8	8.7	6.5	1.8	16.6	137	5.5
99	22.6	7.4	5.4	2.3	9.8	143	5.4
100	26.0	8.0	6.7	1.3	12.4	134	6.3
101	31.0	10.5	7.7	1.3	8.9	138	4.5
102	23.6	7.0	6.5	1.7	11.1	139	5.3
103	20.9	7.2	6.5	1.6	7.4	143	6.0
104	17.5	5.9	6.5	1.6	9.7	141	4.4
105	18.1	6.1	7.3	2.1	7.9	137	6.1
106	30.4	9.0	7.1	1.5	7.7	147	4.4

	Ht Ω	Hb Ω	P.Tot.	Ur.	Cr.	Na.	K.
	%	gr%	gr/dl	gr/l	mgr%	mEq/l	mEq/l
Media	26.6	8.9	7.0	1.9	12.1	141.6	5.4
D.E.	± 6.5	± 2.0	± 1.0	± 0.4	± 3.6	± 3.3	± 1.0

- . Ω . -

TABLA III
METABOLISMO MINERAL

Grupo: GN

Caso	Ca	Ca ⁺⁺	P	Mg	Ca x P
nº	mg%	mmol/l	mg%	mg%	[mg%] ²
1	11.4	1.4	3.7	2.9	41.6
2	10.9	1.3	5.7	3.4	64.0
3	10.8	1.1	13.3	3.0	144.0
4	9.4	1.0	5.9	2.6	55.6
5	9.9	1.1	10.1	2.9	99.5
6	9.6	1.1	9.3	3.2	89.4
7	11.1	1.3	3.4	3.3	37.3
8	11.8	1.2	4.9	3.3	57.2
9	10.8	1.2	6.8	2.3	73.8
10	9.5	1.0	7.5	2.9	70.6
11	9.7	1.3	7.4	2.5	72.1
12	9.5	1.2	5.1	2.8	49.0
13	9.9	1.2	12.2	3.1	120.8
14	9.7	1.1	4.5	2.4	43.5
15	8.8	1.1	5.8	2.2	51.3
16	11.0	1.2	7.3	1.9	76.7
17	10.9	1.3	4.4	2.2	48.0
18	11.0	1.1	4.9	2.6	53.8
19	8.7	1.1	5.4	2.6	46.9
20	9.6	1.1	7.1	2.9	67.2
21	8.9	1.1	6.2	2.1	55.2
22	10.0	1.3	3.4	1.9	34.4
23	9.8	1.3	2.4	2.3	23.2

Caso	Ca	Ca ⁺⁺	P	Mg	Ca x P
nº	mg%	mmol/l	mg%	mg%	[mg%] ²
24	9.6	1.1	12.0	2.9	114.2
25	9.6	1.2	7.0	2.5	69.8
26	10.3	1.2	11.2	2.7	114.9
27	9.3	1.1	6.3	3.0	58.1
28	8.7	1.3	6.8	3.1	58.9
29	9.2	1.1	6.8	2.7	62.9

Grupo: PN

30	10.4	1.2	7.8	2.2	80.3
31	9.7	1.1	8.5	3.4	82.6
32	9.8	1.2	4.7	2.3	46.1
33	12.2	1.4	3.5	2.4	43.1
34	9.6	1.0	9.5	1.9	91.2
35	11.6	1.2	5.4	2.4	62.7
36	10.3	1.2	5.8	2.6	59.8
37	10.9	1.1	6.1	2.7	65.9
38	8.7	1.1	4.6	2.2	39.4
39	10.2	1.0	5.2	2.6	52.6
40	12.1	1.3	5.6	2.9	68.2
41	9.9	1.2	5.5	3.5	54.6
42	8.7	1.1	3.5	2.6	30.3
43	10.8	1.3	5.0	3.2	54.2
44	9.3	1.0	6.3	2.3	59.7
45	10.4	1.3	4.1	3.4	42.4
46	10.9	1.2	2.3	2.7	24.8
47	10.8	1.3	6.1	2.3	66.1

Caso	Ca	Ca ⁺⁺	P	Mg	Ca x P
nº	mg%	mmol/l	mg%	mg%	[mg%] ²
48	9.8	1.2	9.2	2.3	90.2
49	9.3	1.2	4.0	2.5	37.4
50	9.0	2.4	6.2	1.0	55.6
51	6.3	0.8	3.9	2.6	24.6
52	10.4	1.3	6.7	2.2	69.3

Grupo: NF

53	7.2	1.0	5.2	2.4	37.4
54	9.8	1.1	7.5	2.1	73.5
55	10.4	1.1	4.8	3.1	50.1
56	9.4	1.4	6.4	3.2	60.4
57	11.4	1.3	4.7	2.6	53.3
58	10.0	1.2	2.6	2.9	26.2
59	10.1	1.1	7.9	2.8	79.9
60	10.3	1.1	6.4	2.9	63.7
61	9.8	1.3	7.1	2.6	70.0
62	10.1	1.1	3.5	2.7	34.9
63	11.0	1.4	6.9	2.6	75.8
64	10.5	1.3	9.6	2.8	100.0
65	10.8	1.3	4.6	2.5	50.1
66	10.8	1.2	8.6	2.6	92.6
67	9.4	0.8	6.4	2.7	60.2
68	9.9	1.3	6.1	2.9	60.6
69	9.7	1.0	4.3	2.8	41.3
70	9.8	1.1	5.3	2.9	51.2
71	10.9	1.1	3.9	3.4	42.5

Caso	Ca	Ca ⁺⁺	P	Mg	Ca x P
nº	mg%	mmol/l	mg%	mg%	[mg%] ²
72	9.4	1.1	7.3	3.1	68.7
73	11.0	1.2	7.6	3.2	49.8
74	9.2	1.2	5.0	2.1	46.0
75	9.8	1.1	8.5	3.2	83.0
76	11.4	1.2	5.6	2.5	64.5
77	10.4	1.1	4.3	3.0	44.4
78	10.1	1.1	4.6	2.8	46.1
79	9.6	1.2	7.2	2.3	69.1
80	9.6	1.2	5.3	2.6	51.5

Grupo: PQ

81	10.6	1.2	4.0	3.3	42.1
82	10.0	1.1	7.6	3.3	76.1
83	11.2	1.4	4.4	2.9	49.3
84	10.5	1.7	6.8	3.5	71.7
85	11.5	1.4	2.3	2.3	25.8
86	8.6	1.1	4.6	2.4	39.5
87	12.0	1.3	8.6	2.4	105.0
88	7.4	1.1	5.3	2.7	39.2
89	10.1	1.0	6.4	2.7	64.2
90	9.0	1.2	8.3	2.0	74.4
91	9.5	1.3	11.3	2.9	107.5
92	11.1	1.6	3.4	2.3	37.3
93	8.9	1.1	2.9	2.6	25.7
94	10.4	1.3	4.9	2.9	50.8
95	8.7	0.9	6.8	3.1	58.9

Grupo ND

Caso	Ca	Ca ⁺⁺	P	Mg	Ca x P
nº	mg%	mmol/l	mg%	mg%	[mg%] ²
96	9.6	1.2	6.7	3.0	63.8
97	11.3	1.1	4.7	2.9	52.4
98	8.9	1.2	4.4	2.7	39.5
99	9.1	1.2	6.6	2.8	59.9
100	11.7	1.3	7.3	3.3	86.0
101	9.3	1.2	4.7	2.7	43.7
102	10.6	1.2	3.0	2.8	31.7
103	10.1	1.1	7.2	3.0	72.6
104	11.0	1.3	6.9	2.7	75.4
105	8.7	1.1	4.3	2.5	37.2
106	9.1	1.1	3.5	2.3	32.0

	Ca	Ca ⁺⁺	P	Mg	Ca x P
	mg%	mmol/l	mg%	mg%	[mg%] ²
Media	10.0	1.2	6.0	2.7	60.1
D.E.	±1.0	±0.2	±2.2	±0.4	±22.6

-.Ω.-

TABLA IV
PARATHORMONA Y MARCADORES DE METABOLISMO MINERAL/ OSEO

Grupo: GN

Caso	PTHmm	PTHi	FA	BGP
nº	pmol/ml	pg/ml	UI/l	mg/ml
1	3541	830	1620	29.6
2	429	7	256	8.0
3	1153	115	149	20.6
4	2079	329	347	12.5
5	4000	500	640	28.3
6	3331	459	176	14.4
7	1017	177	135	14.5
8	1286	111	317	11.8
9	2634	583	343	39.7
10	635	69	363	29.9
11	2494	1468	170	51.4
12	692	157	203	20.8
13	1857	256	292	18.7
14	1025	105	160	7.5
15	1760	571	467	30.0
16	4000	667	672	32.8
17	2054	271	180	7.3
18	349	13	138	19.4
19	1787	980	745	36.9
20	1204	197	200	12.8
21	1345	564	245	20.3
22	252	83	131	4.8
23	236	14	72	5.4



4.5

5.0

5.6

6.3

7.1

8.0

9.0

10

11.2

12.5

14

16

18

20

22.5

25

28

32

36

40

45

50

56

63

71

80

90

100

112

125

140

160

180

200



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

TABLA IV

PARATHORMONA Y MARCADORES DE METABOLISMO MINERAL OSEO

Grupo: GN

Caso	PTHmm	PTHi	FA	BGP
nº	pmol/ml	pg/ml	UI/l	mg/ml
1	3541	830	1620	29.6
2	429	7	256	8.0
3	1153	115	149	20.6
4	2079	329	347	12.5
5	4000	500	640	28.3
6	3331	459	176	14.4
7	1017	177	135	14.5
8	1286	111	317	11.8
9	2634	583	343	39.7
10	635	69	363	29.9
11	2494	1468	170	51.4
12	692	157	203	20.8
13	1857	256	292	18.7
14	1025	105	160	7.5
15	1760	571	467	30.0
16	4000	667	672	32.8
17	2054	271	180	7.3
18	349	13	138	19.4
19	1787	980	745	36.9
20	1204	197	200	12.8
21	1345	564	245	20.3
22	252	83	131	4.8
23	236	14	72	5.4

Caso	PTHmm	PTHi	FA	BGP
nº	pmol/ml	pg/ml	UI/l	mg/ml
24	1392	126	87	21.2
25	3327	836	612	30.6
26	1424	42	130	11.3
27	1997	142	123	23.1
28	2933	57	267	23.4
29	1309	89	146	21.4

Grupo:PN

30	239	52	199	18.0
31	686	30	78	12.7
32	87	19	120	6.3
33	113	54	156	3.8
34	749	131	93	7.4
35	1830	523	604	19.4
36	931	137	148	11.0
37	877	128	264	29.8
38	584	220	322	19.2
39	674	199	277	16.5
40	526	38	160	6.8
41	811	105	161	1.3
42	696	165	121	16.5
43	1845	438	427	7.1
44	1100	178	195	14.8
45	2096	801	517	21.9
46	219	16	140	9.2
47	3200	1027	1509	45.6

Caso	PTHmm	PTHi	FA	BGP
nº	pmol/ml	pg/ml	UI/l	mg/ml
48	1142	199	250	28.6
49	344	95	269	13.4
50	560	129	175	10.5
51	466	239	733	5.7
52	2348	451	1044	13.8

Grupo: NF

53	576	217	115	15.5
54	1130	419	190	19.9
55	866	54	131	19.6
56	428	13	351	7.5
57	490	45	138	2.3
58	968	293	434	11.3
59	977	275	160	15.9
60	2416	1263	349	24.7
61	844	95	272	27.5
62	4000	816	1227	24.5
63	3200	708	584	58.1
64	825	25	128	13.1
65	1813	216	219	18.9
66	589	96	261	8.6
67	1581	353	351	12.0
68	1390	149	271	41.2
69	432	73	394	3.9
70	357	151	306	10.2
71	1121	101	196	4.4

Caso	PTHmm	PTHi	FA	BGP
nº	pmol/ml	pg/ml	UI/l	mg/ml
72	439	124	189	9.5
73	2657	767	650	29.2
74	1039	130	120	14.3
75	1137	278	205	1.9
76	3198	697	1228	49.8
77	707	37	135	4.8
78	546	129	269	14.3
79	349	28	147	11.6
80	1785	261	172	21.1

Grupo: PQ

81	1030	297	517	15.6
82	2968	470	254	16.9
83	1312	154	453	9.4
84	224	49	268	4.4
85	52	4	228	1.5
86	1054	10	131	4.2
87	4000	540	303	20.3
88	669	172	309	2.0
89	352	23	120	11.2
90	1037	63	109	10.7
91	3173	1090	320	20.9
92	100	5	135	7.0
93	581	145	159	7.6
94	393	50	30	7.8
95	594	162	267	1.7

Grupo: ND

Caso	PTHmm	PTHi	FA	BGP
<u>no</u>	<u>pmol/ml</u>	<u>pg/ml</u>	<u>UI/l</u>	<u>mg/ml</u>
96	528	89	273	12.4
97	446	55	1570	7.2
98	907	46	474	3.2
99	735	170	199	11.5
100	506	18	210	9.6
101	1988	521	328	12.1
102	173	12	138	7.3
103	1032	105	123	10.9
104	169	10	123	5.6
105	299	72	187	7.5
106	596	33	376	7.0

	PTHmm	PTHi	FA	BGP
	<u>pmol/l</u>	<u>pg/ml</u>	<u>UI/l</u>	<u>mg/ml</u>
Média	1265.9	258.1	322.1	15.8
D.E.	±1029.7	±298.7	±303.0	±11.3

--Ω--

TABLA V
DENSIDAD MINERAL OSEA

Grupo: GN

Caso	CL	Z-CL	CF	Z-CF	TW	Z-TW
nº	gr/cm ²	± SD	gr/cm ²	± SD	gr/cm ²	± SD
1	0.72	-2.50	0.58	-2.15	0.39	-1.81
2	0.84	-0.89	0.70	1.12	0.50	-1.49
3	0.75	-2.97	0.65	-2.38	0.54	-1.74
4	0.79	-2.23	0.50	-2.59	0.33	-1.57
5	1.08	0.37	0.96	0.86	0.70	0.92
6	1.12	0.49	0.83	0.28	0.62	0.57
7	0.83	-1.30	0.58	-1.90	0.36	-1.84
8	0.78	-1.76	0.53	-3.26	0.33	-2.39
9	0.98	-1.22	0.75	-0.70	0.63	-1.12
10	-	-	-	-	-	-
11	0.91	-1.84	0.58	-2.97	0.26	-4.40
12	1.16	0.76	0.81	-1.0	0.60	-1.05
13	0.91	-0.37	0.80	-0.51	0.62	-0.71
14	0.75	-1.50	0.59	-1.80	0.36	-1.30
15	0.65	-4.20	0.56	-3.38	0.37	-3.50
16	1.81	0.97	0.78	-1.07	0.59	-1.72
17	0.95	-0.60	0.70	-0.90	0.57	-1.05
18	1.23	1.01	0.79	-0.43	0.56	-0.43
19	0.81	-2.51	0.59	-2.49	0.50	-1.68
20	1.15	0.35	0.91	-0.27	0.84	-0.10
21	0.97	-0.59	0.71	-0.71	0.55	-0.32
22	0.86	-0.56	0.68	-0.23	0.42	-0.81
23	1.01	0.37	0.76	-2.91	0.59	-1.25

Caso	CL	Z-CL	CF	Z-CF	TW	Z-TW
n ^o	gr/cm ²	± SD	gr/cm ²	± SD	gr/cm ²	± SD
24	0.91	-1.83	0.99	0.34	0.75	-2.39
25	0.81	-0.98	0.71	-1.81	0.45	-2.29
26	1.06	-0.48	0.89	-0.82	0.80	-1.83
27	0.97	-0.70	0.66	-2.72	0.58	-3.70
28	0.86	-1.86	0.72	-1.75	0.60	-1.62
29	0.91	-1.90	0.77	-1.12	0.62	-3.33

Grupo: PN

30	0.75	-1.20	0.63	-0.94	0.50	-0.39
31	0.90	-1.58	0.59	-2.95	0.46	-2.80
32	0.69	-1.44	0.60	-0.75	0.34	-1.26
33	0.80	-1.74	0.62	-1.92	0.38	-1.45
34	0.65	-2.48	0.62	-1.80	0.35	-1.89
35	0.53	-2.59	0.53	-1.37	0.34	-1.15
36	1.18	1.36	0.78	-0.34	0.62	0.29
37	1.30	3.28	0.97	1.98	0.86	2.45
38	-	-	-	-	-	-
39	0.73	-0.71	0.64	-0.76	0.39	-1.11
40	0.87	-0.20	0.70	0.01	0.53	-0.12
41	0.78	-0.69	0.62	-0.58	0.45	-0.51
42	-	-	-	-	-	-
43	0.80	-0.72	0.62	-1.61	0.33	1.58
44	0.45	-1.10	0.63	-0.25	0.45	0.08
45	0.63	-3.59	0.56	-2.01	0.38	-1.12
46	0.99	0.99	0.47	-2.19	0.33	-1.50
47	0.63	-3.69	0.43	-4.03	0.19	-4.15

Caso	CL	Z-CL	CF	Z-CF	TW	Z-TW
<u>nº</u>	<u>gr/cm²</u>	<u>± SD</u>	<u>gr/cm²</u>	<u>± SD</u>	<u>gr/cm²</u>	<u>± SD</u>
48	0.76	-3.19	0.73	-1.75	0.60	-1.73
49	0.70	-2.06	0.61	-1.33	0.45	-0.98
50	1.02	-0.15	0.85	0.95	0.49	-0.49
51	0.81	-1.79	0.59	-2.20	0.33	-3.29
52	0.67	-1.64	0.57	-1.04	0.40	-0.8

Grupo: NF

53	0.77	-2.02	0.49	-2.95	0.38	-2.29
54	0.76	-1.95	0.62	-2.06	0.42	-1.98
55	1.16	0.88	0.67	-1.80	0.44	-3.48
56	0.82	-1.20	0.63	-0.68	0.45	-0.77
57	-	-	-	-	-	-
58	0.94	-1.10	0.61	-1.38	0.43	-1.80
59	0.77	-2.53	0.72	-0.79	0.47	-3.36
60	0.84	-0.94	0.70	-0.70	0.50	-0.64
61	1.07	-0.45	0.61	-0.80	0.52	-0.14
62	0.92	-0.69	0.55	-2.24	0.33	-1.77
63	0.91	-0.68	0.56	-2.05	0.40	-1.27
64	0.99	-0.65	0.69	-1.10	0.49	-0.49
65	1.03	-0.59	0.78	0.04	0.51	-0.31
66	0.94	1.01	1.01	2.89	0.63	1.31
67	1.07	1.36	0.66	-0.71	0.53	-0.12
68	0.83	-1.34	0.56	-1.82	0.39	-1.71
69	1.32	2.58	0.77	-0.21	0.48	-0.87
70	-	-	-	-	-	-
71	0.91	0.35	0.70	-0.60	0.39	-1.40

Caso	CL	Z-CL	CF	Z-CF	TW	Z-TW
n ₂	gr/cm ²	± SD	gr/cm ²	± SD	gr/cm ²	± SD
72	0.94	-1.00	0.65	-1.37	0.48	-1.42
73	0.91	-1.54	0.78	-0.26	0.55	-1.17
74	1.10	0.52	0.77	-0.32	0.50	-0.43
75	0.61	-2.27	0.52	-1.72	0.24	-2.15
76	0.69	-2.38	0.63	-1.10	0.27	-2.54
77	1.10	0.45	0.62	-1.85	0.43	-1.74
78	0.60	-2.51	0.59	-1.08	0.38	-1.05
79	0.77	-1.43	0.69	-0.07	0.47	-0.63
80	0.98	-1.23	0.77	-1.92	0.62	-0.56

Grupo: PQ

81	0.83	-2.17	0.69	-1.32	0.54	-0.91
82	0.99	-1.28	0.59	-2.36	0.49	-1.32
83	0.65	-2.57	0.60	-1.14	0.48	-0.56
84	1.13	1.07	0.92	0.94	0.60	0.10
85	0.90	-1.34	0.81	-0.22	0.53	-0.52
86	1.04	-0.64	0.86	0.33	0.65	-0.62
87	0.75	-2.56	0.65	-1.32	0.51	-1.23
88	0.81	-2.15	0.67	-1.76	0.39	-2.05
89	1.12	0.61	0.71	-1.15	0.49	-1.08
90	0.78	-1.76	0.75	-0.60	0.55	-0.33
91	1.08	-0.01	0.82	-0.65	0.77	-0.16
92	0.90	-1.96	0.62	-1.72	0.42	-1.39
93	0.92	-1.85	0.65	-1.69	0.46	-1.60
94	0.58	-2.12	0.57	-1.30	0.32	-1.49
95	0.88	-1.82	0.74	-1.13	0.68	0.10

Grupo: ND

Caso	CL	Z-CL	CF	Z-CF	TW	Z-TW
nº	gr/cm ²	± SD	gr/cm ²	± SD	gr/cm ²	± SD
96	0.84	-2.07	0.61	-2.07	0.33	-2.72
97	1.05	0.80	0.66	-1.60	0.56	-1.14
98	1.32	1.82	0.86	1.82	0.72	-0.32
99	0.84	-1.30	0.56	-1.50	0.30	-2.34
100	0.83	-1.60	0.57	-0.91	0.37	-1.41
101	0.66	-2.01	0.54	-1.45	0.28	-1.96
102	0.85	-2.05	0.65	-1.79	0.41	-2.09
103	0.94	-1.26	0.59	-1.26	0.45	-2.43
104	0.93	-1.33	0.80	-0.33	0.51	-1.56
105	0.86	-1.49	0.58	-2.01	0.29	-2.17
106	0.85	-1.57	0.58	-1.84	0.28	-2.41

	CL	Z-CL	CF	Z-CF	TW	Z-TW
	gr/cm ²	± SD	gr/cm ²	± SD	gr/cm ²	± SD
Média	0.89	-1.19	0.68	-1.21	0.48	-1.32
D.E.	±0.17	±1.33	±0.12	±1.10	±0.13	±1.11

-.Ω.-

TABLA VI
PARAMETROS ALUMINICOS

Grupo: GN

Caso	Al ₁	Al ₂	δAl	Al _a
nº	µgr/l	µgr/l	µgr/l	Kg
1	35.8	145.4	109.6	0.37
2	65.9	283.4	217.5	1.09
3	37.0	162.5	125.5	0.32
4	35.9	69.6	33.7	2.59
5	69.9	244.8	174.9	0.00
6	12.0	35.2	23.2	0.00
7	160.3	406.6	246.3	0.14
8	58.4	109.6	51.2	0.05
9	32.4	238.6	206.2	0.92
10	150.7	545.4	394.7	6.40
11	76.4	348.8	272.4	2.48
12	112.6	360.2	247.7	19.58
13	73.6	217.9	144.3	0.61
14	106.2	330.1	223.9	3.89
15	24.7	96.6	71.9	3.89
16	55.5	176.2	120.7	9.23
17	152.6	250.3	97.7	10.24
18	38.7	186.4	147.7	12.96
19	119.5	275.0	155.5	0.54
20	77.7	218.0	140.3	4.86
21	-	-	-	0.24
22	48.4	109.0	60.6	19.44
23	45.8	97.0	51.2	2.38

Caso	Al ₁	Al ₂	δAl	Al _a
nº	µgr/l	µgr/l	µgr/l	Kg
24	52.3	303.4	251.1	8.99
25	39.8	210.0	170.2	3.24
26	17.5	155.4	137.9	7.13
27	25.0	37.6	12.6	9.72
28	133.6	292.6	159.0	16.42
29	7.3	46.4	39.1	2.30

Grupo: PN

30	132.4	317.6	185.2	0.32
31	8.0	66.9	58.9	0.43
32	158.7	263.7	105.0	0.35
33	29.0	83.0	54.0	1.13
34	181.0	393.3	212.3	2.05
35	14.4	43.4	29.0	1.30
36	86.1	214	127.4	0.65
37	64.8	104.8	40.0	0.00
38	22.9	104.2	81.3	5.67
39	12.7	48.5	35.8	5.83
40	290.6	485.7	195.1	3.40
41	65.9	195.2	129.3	2.92
42	100.0	212.8	112.8	5.83
43	70.5	129.6	59.1	0.37
44	67.3	214.4	147.1	0.08
45	-	-	-	2.30
46	84.4	218.8	134.4	2.51
47	55.9	171.1	115.2	0.80

Caso	Al ₁	Al ₂	δAl	Al _m
nº	µg/l	µg/l	µg/l	Kg
48	31.3	181.6	150.3	1.01
49	57.2	230.8	173.6	2.57
50	37.5	102.0	64.5	15.12
51	13.5	85.5	72.0	12.64
52	-	-	-	0.97

Grupo: NF

53	23.5	52.7	29.2	1.13
54	8.2	29.1	20.9	2.92
55	76.6	189.8	113.2	1.13
56	217.9	385.3	167.4	1.95
57	16.7	58.2	41.5	8.42
58	40.6	177.5	136.9	2.23
59	51.1	147.0	95.9	0.78
60	35.9	77.6	41.7	7.56
61	53.4	242.8	189.4	1.49
62	108.4	435.6	327.2	2.67
63	113.8	351.7	232.9	0.91
64	49.3	272.1	222.8	1.35
65	56.4	268.4	212.0	0.41
66	7.2	62.0	54.8	0.89
67	18.5	48.6	30.1	1.24
68	7.5	44.2	36.7	0.59
69	28.6	169.0	140.4	0.22
70	-	-	-	0.41
71	123.1	379.4	256.3	1.34

Caso	Al ₁	Al ₂	SA1	Al ₃
nº	µgr/l	µgr/l	µgr/l	Kg
72	218.1	327.3	109.2	0.22
73	71.6	329.2	257.6	0.06
74	237.3	337.0	99.7	0.28
75	87.3	220.0	132.7	1.88
76	76.9	220.2	143.3	7.02
77	40.5	68.4	27.9	8.78
78	92.3	316.8	224.5	6.64
79	27.0	104.8	77.8	1.37
80	19.1	48.8	29.7	1.94

Grupo: PG

81	117.7	327.0	209.3	0.19
82	64.4	250.4	186.0	4.32
83	72.8	208.8	136.0	1.80
84	65.6	315.0	249.4	0.24
85	70.1	135.6	149.8	0.65
86	37.2	93.8	56.6	0.47
87	93.5	176.3	82.2	0.27
88	58.1	173.0	114.9	0.05
89	81.8	270.4	188.6	0.16
90	38.4	143.6	105.2	0.18
91	125.1	383.4	258.3	1.46
92	26.0	65.7	39.7	0.32
93	40.6	114.7	74.1	0.78
94	67.1	119.8	52.7	0.96
95	5.0	26.6	21.6	0.02

Grupo: ND

Caso	Al ₁	Al ₂	δAl	Al _a
no	μgr/l	μgr/l	μgr/l	Kg
96	31.5	81.4	49.9	0.15
97	88.1	228.0	139.9	0.22
98	24.6	98.9	74.3	0.15
99	36.5	61.8	25.3	0.42
100	45.9	141.4	95.5	0.18
101	24.1	35.0	10.9	0.20
102	64.8	127.6	62.8	1.78
103	193.7	272.6	78.9	1.13
104	28.2	85.4	57.2	1.30
105	64.2	187.3	123.1	2.38
106	56.7	172.6	115.9	0.18

	Al ₁	Al ₂	δAl	Al _a
	μgr/l	μgr/l	μgr/l	Kg
Média:	67.8	184.9	117.0	3.05
D.E.:	±54.1	±115.1	±78.4	±4.20

- . Ω . -

1.- DMD grupo pacientes vs. grupo control.

En primer lugar hemos comparado la DMD (expresada como Z-score) de nuestros pacientes frente al grupo control en CL, CF y TW, encontrando que la DMD es significativamente menor en los pacientes vs. población normal de referencia ($p < 0.001$). (Fig. 1, tabla 1)

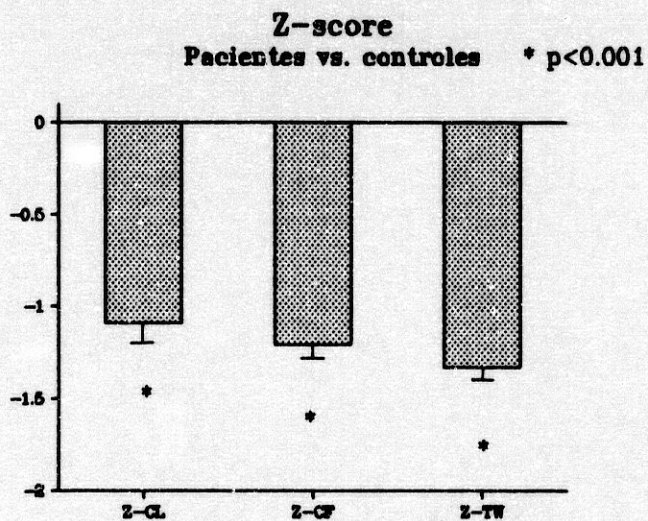


Fig. 1

Tabla 1

	<u>Z-CL</u>	<u>Z-CF</u>	<u>Z-TW</u>
Media	-1.09	-1.21	-1.33
D.E.	± 1.33	± 1.10	± 1.11

2.- DMO en varones y mujeres vs. grupo control.

Al estudiar de forma separada la DMO en varones y mujeres en CL, CF y TW (en función del Z-score), se mantienen las diferencias significativas vs. población de referencia ($p < 0.001$), pero al comparar varones vs. mujeres, las diferencias no son significativas.

(Fig. 2, Tabla 2)

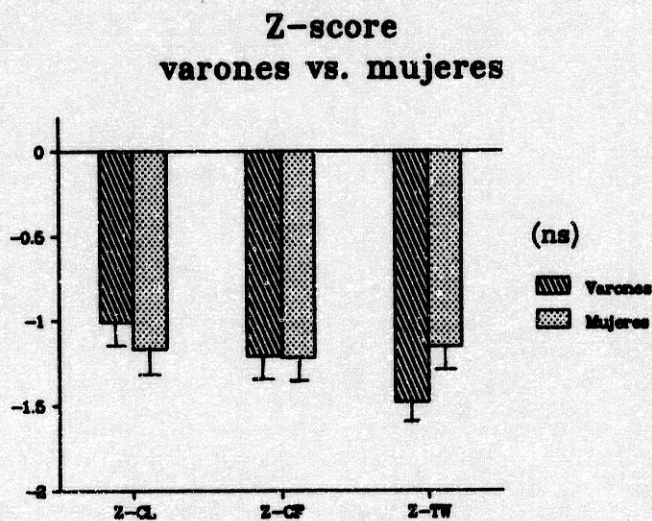


Fig. 2

Tabla 2

	Z-CL	Z-CF	Z-TW
<u>Varones:</u> Media	- 1.01	- 1.21	- 1.48
DE.	± 1.30	± 1.08	± 1.14
<u>Mujeres:</u> Media	- 1.17	- 1.22	- 1.15
DE.	± 1.39	± 1.13	± 1.06

3.- Influencia del TIEMPO en HD sobre la DMO.

Hemos dividido a los pacientes en 4 grupos en función del tiempo en tratamiento sustitutivo: A₃) menos de 13 meses B₃) de 13 a 24 meses, C₃) de 25 a 60 meses, y D₃) más de 60 meses.

El Z-score más negativo correspondió a los pacientes con menos tiempo en HD (A₃). No encontramos diferencias significativas entre los distintos grupos, ni en la muestra general, ni al considerar por separado varones y mujeres. (Figs. 3, 3A, y 3B) (tablas 3, 3A, 3B). No existió correlación entre Z-score y T. en HD ($r_{z-cl} = 0.13$, $r_{z-cr} = -0.09$, $r_{z-tw} = 0.11$).

Z-score & Tiempo en HD

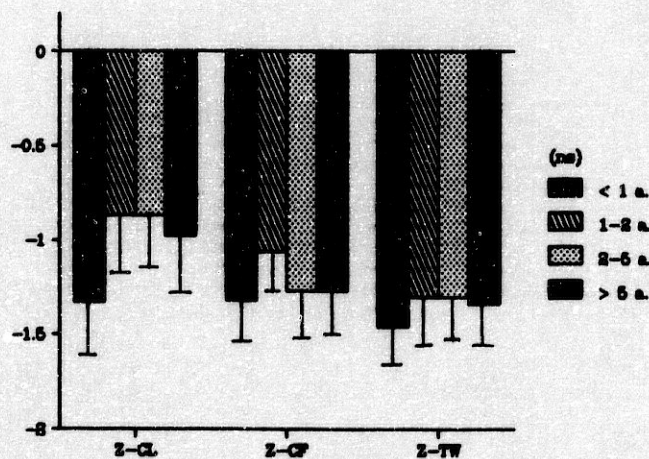


Fig. 3

Z-score & Tiempo en HD
varones

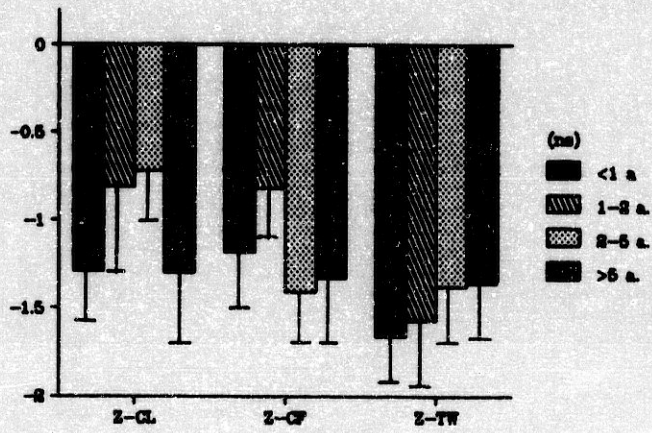


Fig. 3.A

Z-score & Tiempo en HD
mujeres

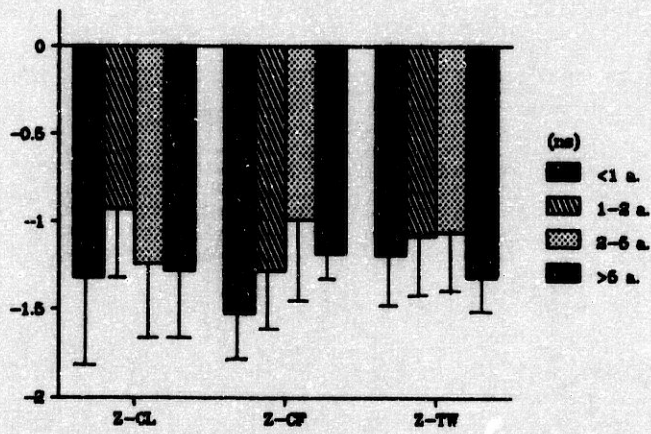


Fig. 3.B

Tabla 3: Z-score & T-HD.

	<u><13m</u>	<u>13-24m</u>	<u>25-60m</u>	<u>>60m</u>
Z-CL.- Média:	-1.33	-0.87	-0.87	-0.98
D.E.:	±1.22	±1.49	±1.36	±1.46
Z-CF.- Média:	-1.32	-1.06	-1.27	-1.27
D.E.:	±0.96	±1.08	±1.29	±1.03
Z-TW.- Média:	-1.46	-1.31	-1.30	-1.30
D.E.:	±0.89	±1.26	±1.32	±0.93

Tabla 3A: Z-score & T-HD (Varones)

	<u><13m</u>	<u>13-24m</u>	<u>25-60m</u>	<u>>60m</u>
Z-CL.- Média:	-1.29	-0.81	-0.72	-1.30
D.E.:	±1.02	±1.64	±1.18	±1.34
Z-CF.- Média:	-1.18	-0.82	-1.41	-1.33
D.E.:	±1.12	±0.83	±1.00	±1.34
Z-TW.- Média:	-1.66	-1.57	-1.38	-1.36
D.E.:	±0.93	±1.21	±1.29	±1.16

Tabla 3B: Z-score & T-HD (Mujeres)

	<u><13m</u>	<u>13-24m</u>	<u>25-60m</u>	<u>>60m</u>
Z-CL.- Média:	-1.32	-0.93	-1.24	-1.28
D.E.:	±1.48	±1.41	±1.50	±1.30
Z-CF.- Média:	-1.52	-1.28	-0.99	-1.18
D.E.:	±0.71	±1.24	±1.62	±0.45
Z-TW.- Média:	-1.19	-1.08	-1.06	-1.32
D.E.:	±0.81	±1.31	±1.32	±0.59

4.- Estudio de DMO en función de la Edad.

Para valorar la influencia de la edad en la DMO hemos dividido la muestra general en los siguientes grupos: A₄) menos de 35 años; B₄) de 35 a 50 años; y C₄) más de 50 años.

4.1.- La evolución de la DMO (gr/cm²) con la edad es similar a la descrita en la población normal.

(Fig.4.1; tabla 4.1)

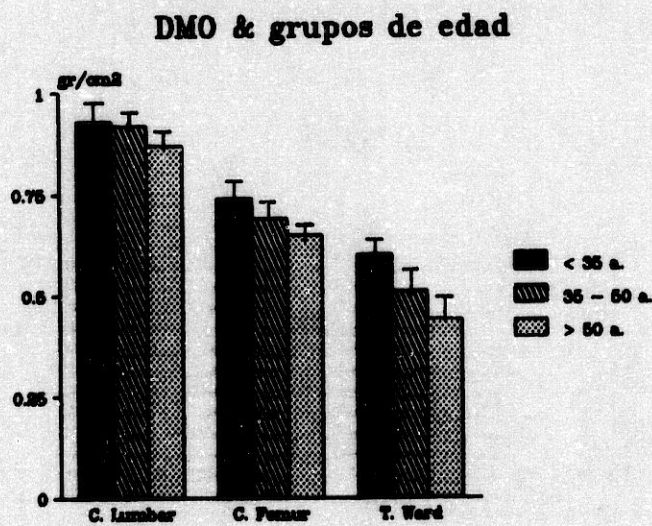


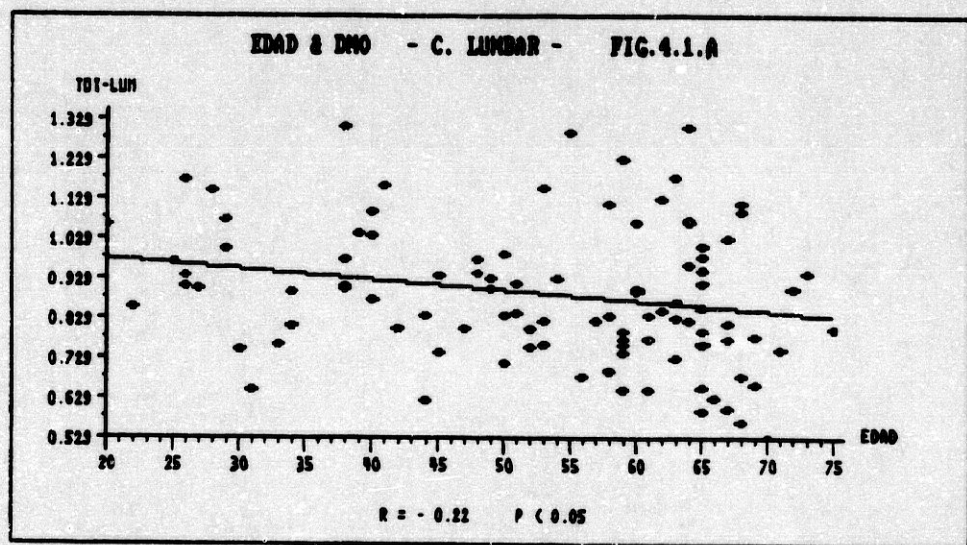
Fig. 4.1

Tabla 4.1: Edad (años) & DMO (gr/cm²)

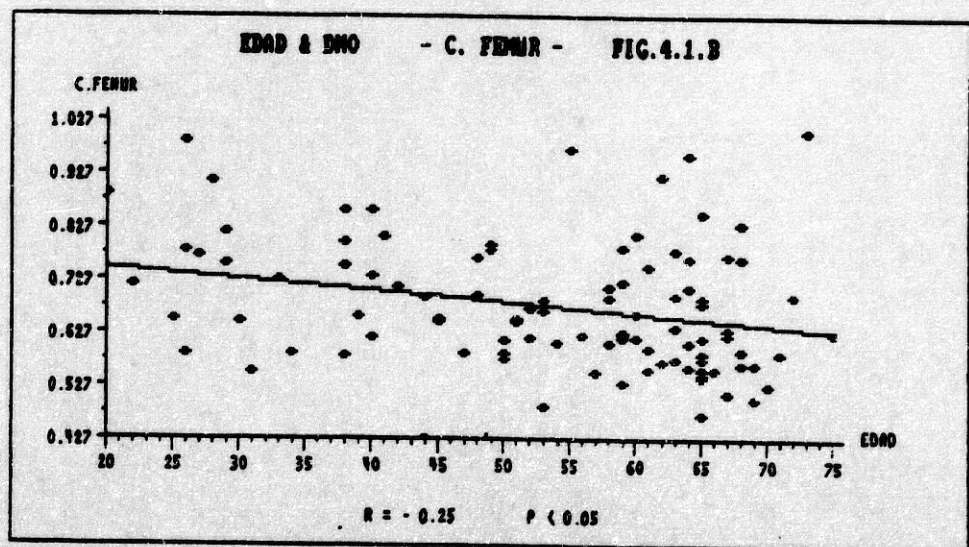
	< 35	35-50	> 50
CL.- Media:	0.932	0.924	0.870
D.E.:	±0.155	±0.151	±0.178
CF.- Media:	0.744	0.692	0.658
D.E.:	±0.130	±0.108	±0.116
TW.- Media:	0.604	0.509	0.440
D.E.:	±0.150	±0.135	±0.112

4.2.- Estudio de DMO (gr/cm²) en función de la edad en las distintas zonas analizadas:

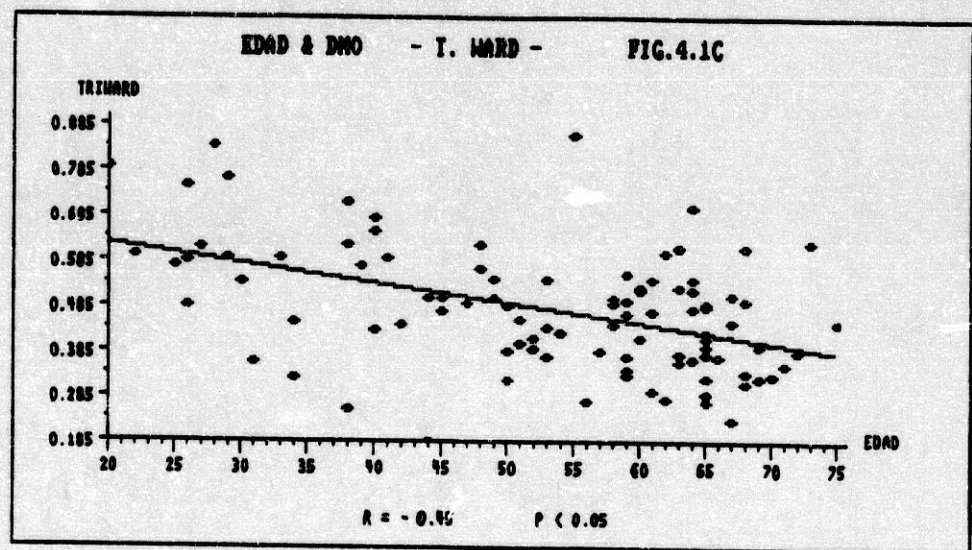
4.2.a.- En C. lumbar existe correlación negativa entre DMO y edad, ($r = -0.22$, $p < 0.05$). (Fig. 4.1.a.)



4.2.b.- En C. fémur también encontramos correlación entre edad y DMO, ($r = -0.25$, $p < 0.05$). (Fig. 4.1.b)



4.2.c.- Así mismo en T. Ward hay correlación entre edad y DMO, ($r = -0.45$, $p < 0.05$) (Fig. 4.1.c)



4.3.- Valoración de la influencia del sexo en cada zona estudiada en función de la edad:

4.3.- Al separar varones y mujeres, apreciamos una tendencia similar a la muestra general (Figs. 4.3.1, 4.3.2; tablas 4.3.1, 4.3.2)

**DMO & grupos de edad
varones**

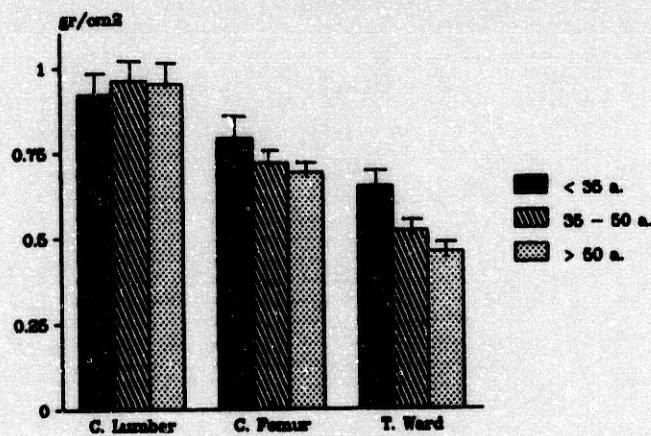


Fig. 4.3.1

**DMO & grupos de edad
mujeres**

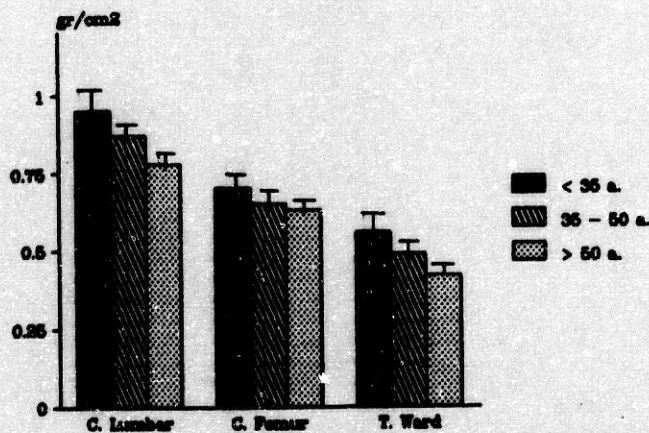


Fig. 4.3.2

Tabla 4.3.1: Varones

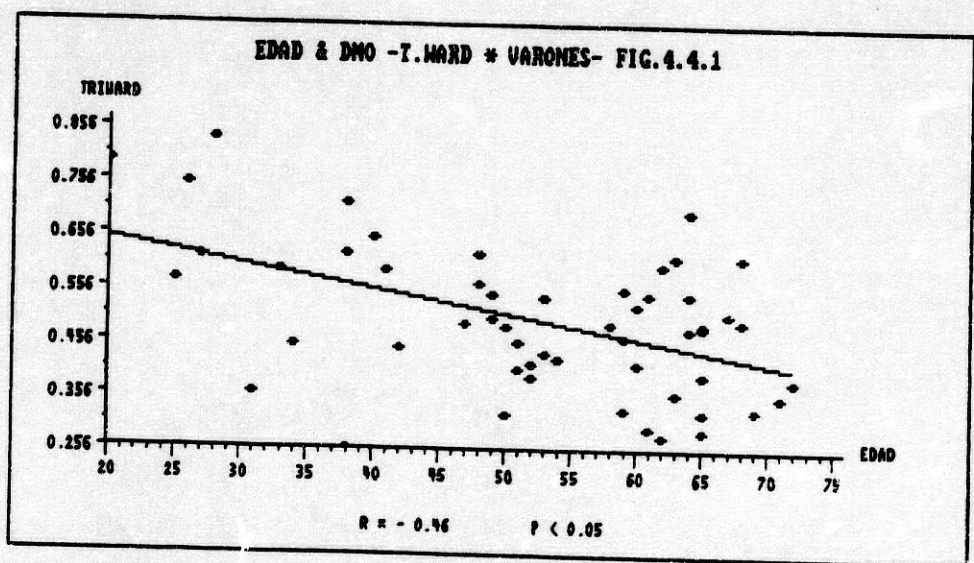
	<u>< 35</u>	<u>35-50</u>	<u>> 50</u>
C. Lumbar. Media:	0.918	0.963	0.952
D.E.:	±0.170	±0.143	±0.151
C. Fémur. Media:	0.786	0.724	0.687
D.E.:	±0.153	±0.102	±0.114
T. Ward. Media:	0.648	0.524	0.457
D.E.:	±0.162	±0.131	±0.103

Tabla 4.3.2: Mujeres

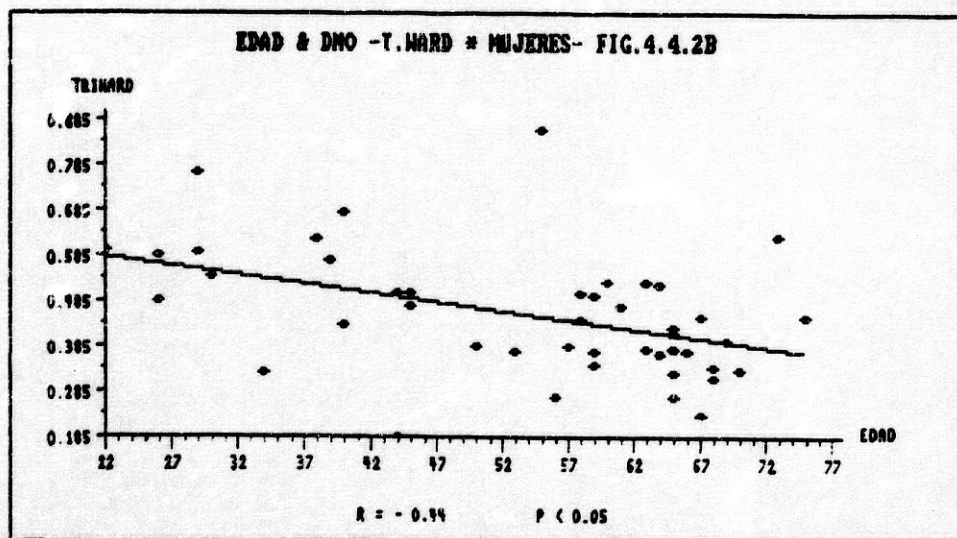
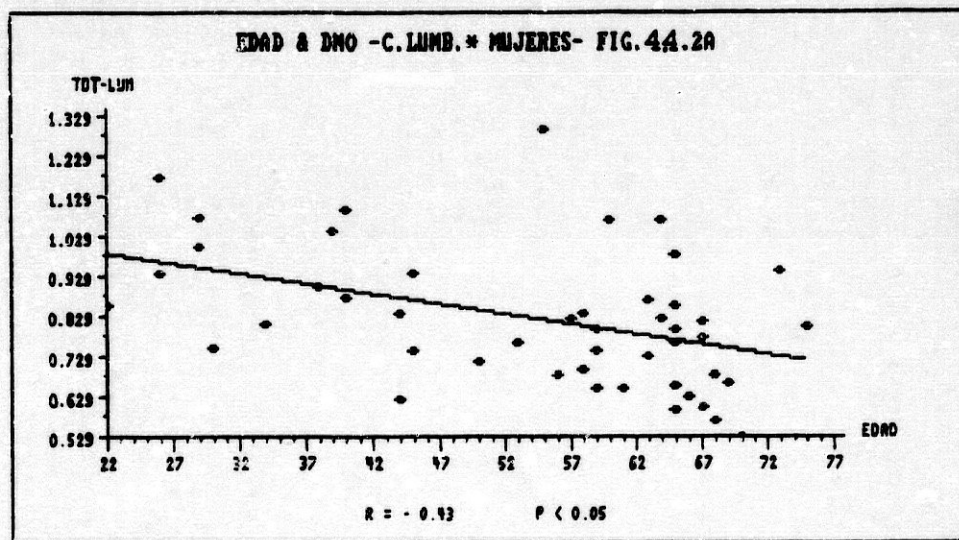
	<u>< 35</u>	<u>35-50</u>	<u>> 50</u>
C. Lumbar. Media:	0.946	0.866	0.782
D.E.:	±0.152	±0.153	±0.165
C. Fémur. Media:	0.701	0.646	0.626
D.E.:	±0.094	±0.104	±0.113
T. Ward. Media:	0.559	0.486	0.421
D.E.:	±0.133	±0.146	±0.119

4.4.- Estudio de correlación (por sexos)
entre Edad (años) y DMO (gr/cm²):

4.4.1.- En varones: Hemos encontrado correlación significativa en TW ($r = -0.46$, $p < 0.05$) (Fig. 4.4.1).



4.4.2.- En mujeres las correlaciones han sido significativas en: CL ($r = -0.43$), y en TW ($r = -0.44$); ($p < 0.05$) (Figs. 4.4.2a, 4.4.2b)



**4.5.- Estudio de DMO en función del Z-score
y grupos de edad:**

Expresado como Z-score apreciamos que el grupo A₄ (menos de 35 años) presenta los valores más negativos con respecto al grupo control. No hemos encontrado diferencias significativas en CL entre los distintos grupos (Fig. 4.5). En CF y TW encontramos las siguientes diferencias significativas:

Z-CF	Z-TW
* A ₄ vs. C ₄ (p<0.05)	+ A ₄ vs. C ₄ (p<0.001)
	* B ₄ vs. C ₄ (p<0.05)

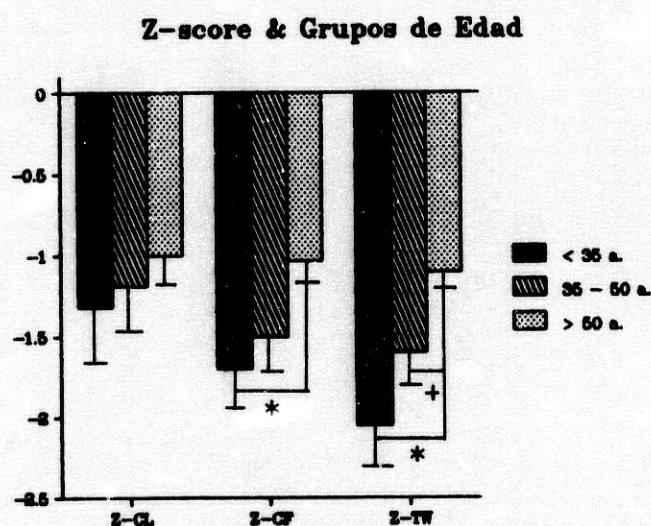


Fig. 4.5

5.- DMD en función del IMC:

Para este análisis hemos considerado el Z-score de las zonas estudiadas, y el valor del IMC (Kg/m²), considerando los tres grupos siguientes:

- A_e : IMC < 20, bajo
- B_e : 20 < IMC < 25, normal
- C_e : IMC > 25, alto

5.1.- Z-score en CL:

No hemos encontrado diferencias significativas en los diferentes grupos. (Fig. 5.1, Tabla 5.1)

5.2.- Z-score en CF:

Los pacientes del grupo C_e (IMC>25) mostraron valores significativamente elevados frente a los grupos A_e y B_e (p<0.05) (Fig. 5.1, Tabla 5.1)

5.3.- Z-score en TW:

Los pacientes del grupo C_e (IMC>25) mostraron valores significativamente elevados frente al grupo B_e (IMC = 20 - 25) (p<0.05) (Fig. 5.1, Tabla 5.1)

Z-score & IMC

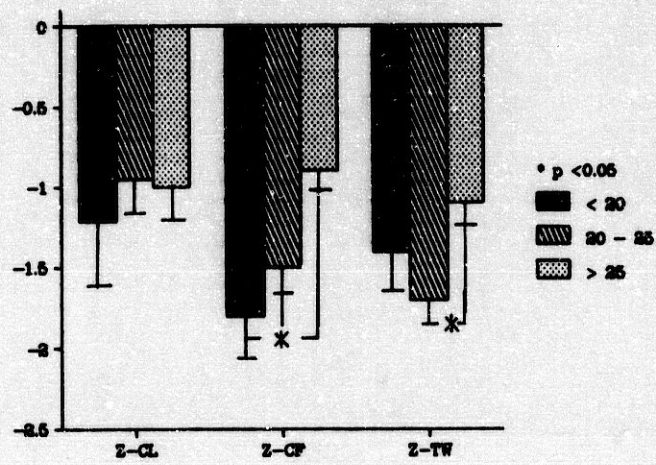


Fig. 5.1

Tabla 5.1.- Z-score & IMC

		<u>A₀</u>	<u>B₀</u>	<u>C₀</u>
C. Lumbar.	Media:	-1.21	-0.95	-1.03
	D.E.:	±1.32	±1.43	±1.36
C. Fémur.	Media:	-1.77	-1.47	-0.94 *
	D.E.:	±1.0	±1.23	±0.90
T. Ward.	Media:	-1.42	-1.67	-1.12 *
	D.E.:	±0.82	±1.17	±1.12

- Realizamos el mismo estudio separando varones (V) y mujeres (M).

5.4.- En los varones solo hemos encontrado diferencias significativas (* $p < 0.05$) en el Z-score de C. Fémur entre los grupos A₅ y C₅.

5.5.- En las mujeres no hemos encontrado diferencias significativas entre los distintos grupos según el IMC, en las zonas estudiadas.

5.6.- Al analizar el Z-score en cada una de las zonas estudiadas en función del IMC, no hemos encontrado diferencias significativas entre varones vs. mujeres.

(Figs. 5.2; * 5.3; 5.4; Tablas 5.2; 5.3; 5.4)

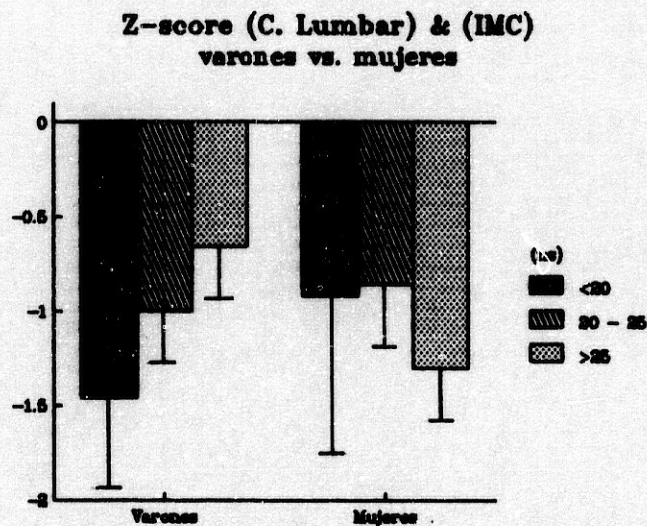


Fig. 5.2

**Z-score (C. Femur) & IMC
varones vs. mujeres**

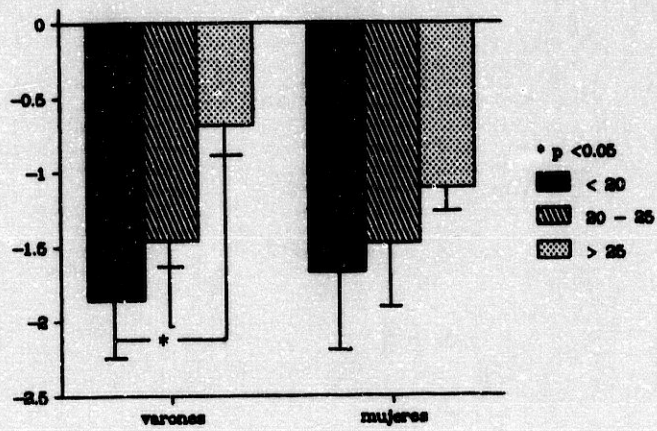


Fig. 5.3

**Z-score (T. Ward) & IMC
varones vs. mujeres**

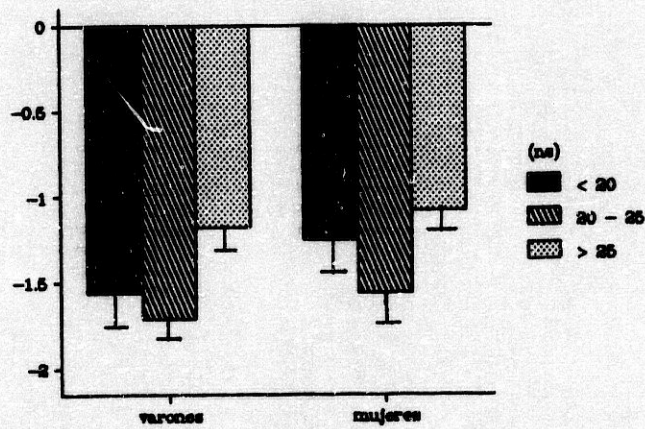


Fig. 5.4

Z-score & IMC: varones vs. mujeres

Tabla 5.2:

		C. Lumbar		
		<u>A_s</u>	<u>B_s</u>	<u>C_s</u>
Varones.	Media:	-1.46	-1.00	-0.66
	D.E.:	±1.27	±1.50	±1.21
Mujeres.	Media:	-0.92	-0.86	-1.29
	D.E.:	±1.61	±1.33	±1.42

Tabla 5.3:

		C. Fémur		
		<u>A_s</u>	<u>B_s</u>	<u>C_s</u>
Varones.	Media:	-1.86	-1.46	-0.69 *
	D.E.:	±1.04	±1.03	±1.0
Mujeres.	Media:	-1.67	-1.48	-1.11
	D.E.:	±1.05	±1.64	±0.80

Tabla 5.4:

		T. Ward		
		<u>A_s</u>	<u>B_s</u>	<u>C_s</u>
Varones.	Media:	-1.56	-1.71	-1.18
	D.E.:	±0.91	±1.06	±1.30
Mujeres.	Media:	-1.25	-1.56	-1.08
	D.E.:	±0.77	±1.41	±1.01

6.- DMD y Diagnóstico Etiológico:

En este punto analizamos la posible relación entre el origen de la IRC y la DMD. Hemos considerado las siguientes etiologías de forma genérica: (Fig. 6)

- 1) Glomerulonefritis (GN)
- 2) Pielonefritis crónica (PN)
- 3) Nefroesclerosis (NF)
- 4) Poliquistosis renal (PQ)
- 5) Nefropatía diabética (ND).

GRUPOS ETIOLOGICOS

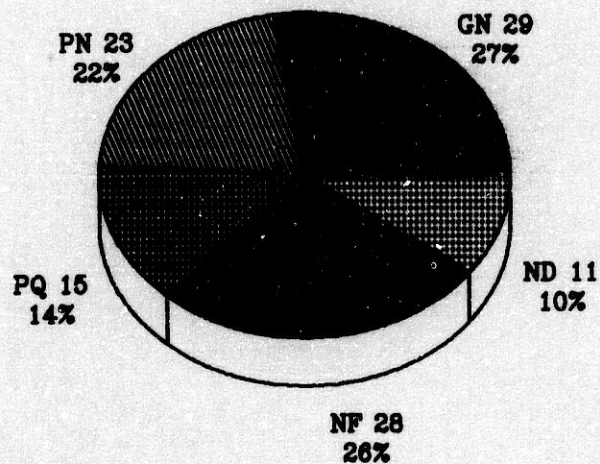


Fig. 6

6.1.- Z-score CL:

Los valores más negativos los encontramos en el grupo PQ, y los más próximos a la normalidad en el grupo NF. Las diferencias han sido significativas entre los siguientes grupos:

* GN vs. NF ($p=0.066$); + NF vs. PQ ($p=0.06$).

(Fig. 6.1, Tabla 6.1)

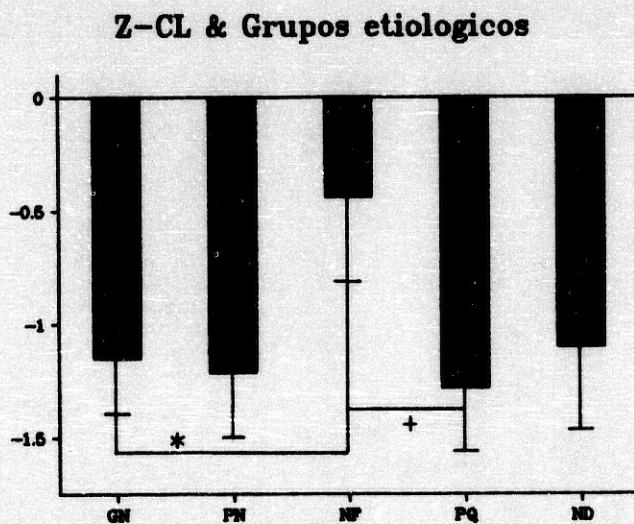


Fig. 6.1

Tabla 6.1: Z-score (C. Lumbar) & grupos etiológicos

	GN	PN	NF	PQ	ND
Media:	-1.15	-1.21	-0.44	-1.28	-1.10
D.E:	±1.27	±1.71	±1.38	±1.12	±1.25

6.2.- Z-score CF:

No hemos hallado diferencias significativas en esta localización. (Fig. 6.2, Tabla 6.2)

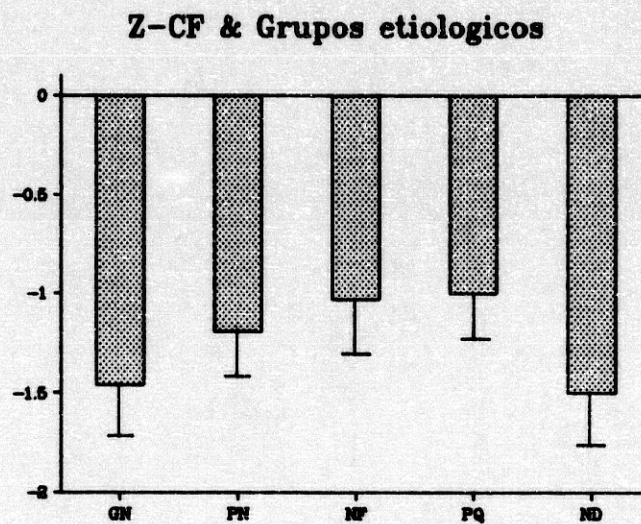


Fig. 6.2

Tabla 6.2: Z-score (C. Fémur) & grupos etiológicos

	GN	PN	NF	PQ	ND
Media:	-1.46	-1.18	-1.03	-1.01	-1.49
D.E:	±1.13	±1.30	±1.10	±0.85	±0.86

6.3.- Z-score TW:

Los valores más bajos los presenta el grupo ND, y los más altos el grupo PQ. Hemos hallado diferencias significativas entre los siguientes grupos:

+ GN vs. PQ ($p = 0.099$); ** PN vs. ND ($p = 0.049$)

* PQ vs. ND ($p = 0.001$)

(Fig. 6.3, Tabla 6.3)

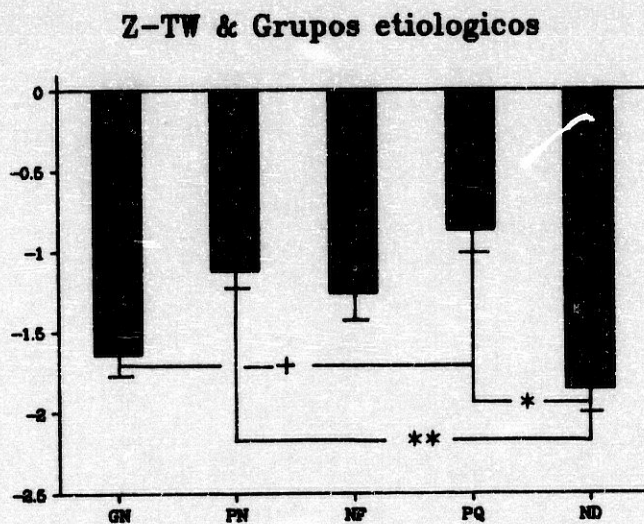


Fig. 6.3

Tabla 6.3: Z-score (T. Ward) & grupos etiológicos

	GN	PN	NF	PQ	ND
Media:	-1.64	-1.12	-1.26	-0.87	-1.87
D.E:	±1.22	±1.35	±1.05	±0.65	±0.70

7.- Estudio de los marcadores de metabolismo mineral y turnover óseo.

7.1.- Parámetros bioquímicos de metabolismo mineral: En los distintos grupos no hemos hallado diferencias significativas. (Fig. 7.1, Tabla II).

Parámetros Metabolismo Mineral
(ns)

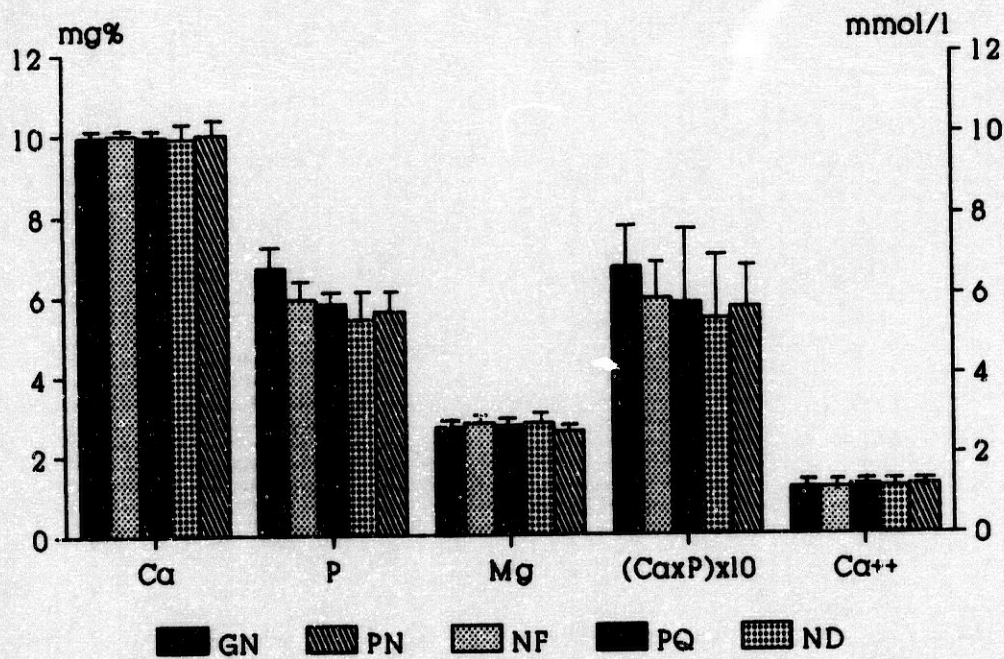


Fig. 7.1

7.2.- Marcadores de turnover óseo: FA y BGP

7.2.a.- Fosfatasa Alcalina:

Los distintos grupos no han presentado diferencias significativas. (Fig. 7.2a, Tabla 7.2a)

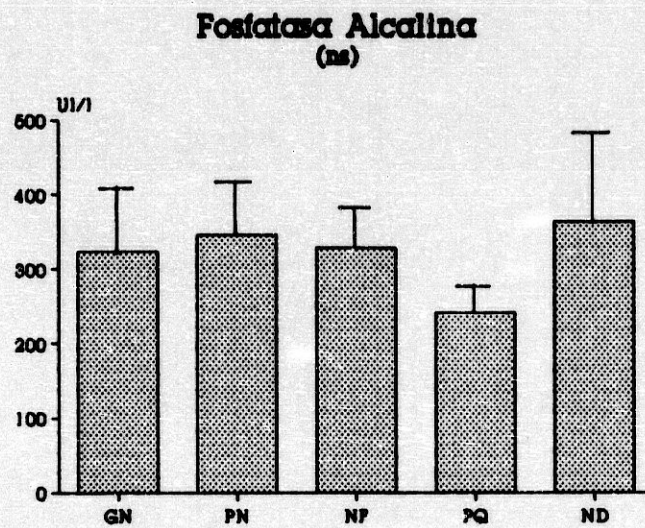


Fig. 7.2a

Tabla 7.2a.- Fosfatasa alcalina & grupos etiológicos

	GN	PN	NF	PQ	ND
Media.:	323.6	346.2	328.3	240.2	363.7
D.E.:	±310.0	±344.9	±287.3	±132.1	±125.3

7.2b.- Osteocalcina:

En relación a los valores de BGP, los niveles más bajos los presentaron los grupos PQ y ND, encontrando las siguientes diferencias significativas:

- * ND vs. GN (p=0.001) + PQ vs. GN (p=0.0002),
- <* ND vs. PN (p=0.0107) x PQ vs. NF(p=0.010),
- *> ND vs. NF (p=0.002) (Fig. 7.2b, Tabla 72b)

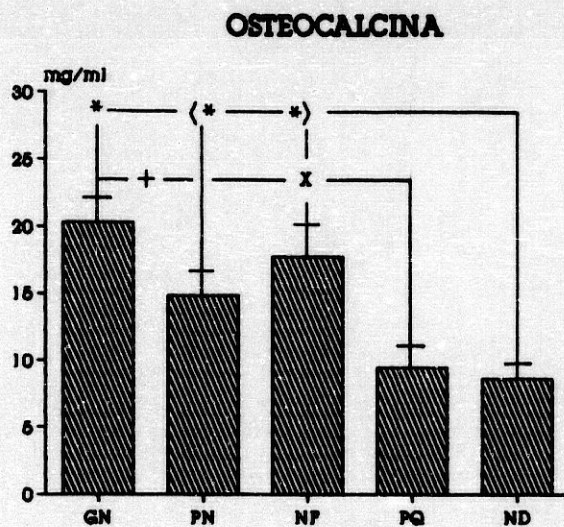


Fig. 7.2b

Tabla 7.2b.- Osteocalcina & grupos etiológicos

	<u>GN</u>	<u>PN</u>	<u>NF</u>	<u>PQ</u>	<u>ND</u>
Media.:	20.3	14.8	17.7	9.4	8.6
D.E.:	±11.6	± 9.9	±13.7	± 6.5	± 2.3

7.3.- Parathormona:

7.3.a.- PTHmm:

Sus niveles séricos fueron más bajos en los grupos PN y ND, siendo significativas las diferencias entre los grupos:

+ PN vs. GN ($p=0.006$); * ND vs. GN ($p=0.0002$);

x ND vs. NF ($p=0.016$). (Fig. 7.3a)

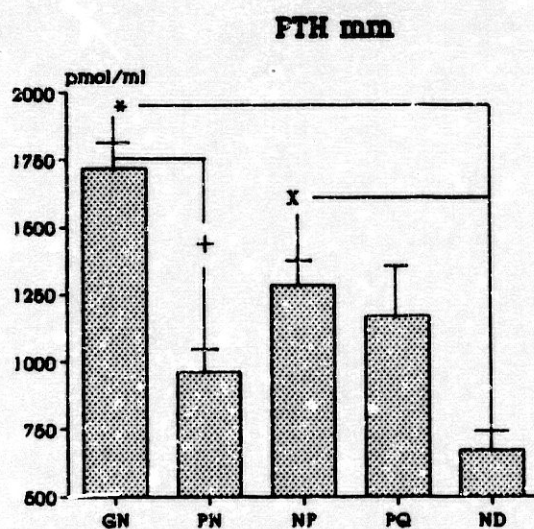


Fig. 7.3a

Tabla 7.3a.- PTHmm & grupos etiológicos

	GN	PN	NF	PQ	ND
Media.:	1719.9	962.3	1280.7	1169.3	670.8
D.E.:	±1126.1	±792.2	±977.7	±1219.4	±516.4

7.3.b.- PTHi:

Los pacientes del grupo ND mostraron las concentraciones más bajas de PTHi, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos:

* ND vs. GN (p=0.006); + ND vs. NF (p=0.020)

(Fig. 7.3b, Tabla 7.3b)

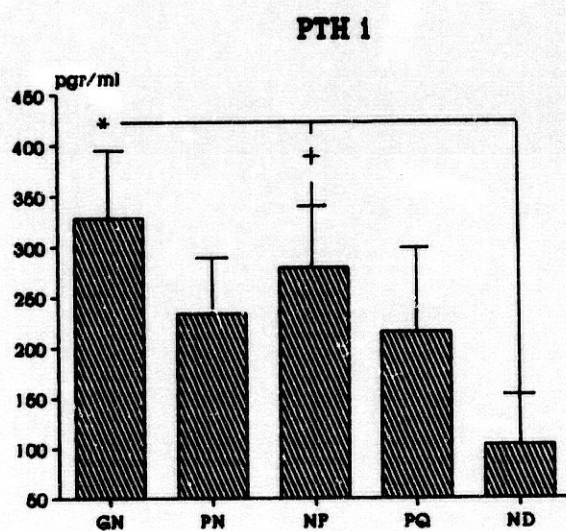


Fig. 7.3b

Tabla 7.3b.- PTHi & grupos etiológicos

	GN	PN	NF	PQ	ND
Media.:	328.1	233.2	279.0	215.6	102.8
D.E.:	±352.5	±257.1	±303.8	±293.0	±146.6

B.- Correlación lineal entre DMO y parámetros de metabolismo mineral y turnover óseo.

En este punto exponemos los coeficientes de correlación lineal entre los parámetros de metabolismo mineral y turnover óseo, frente a DMO (expresado como Z-score), en las zonas analizadas.

B.1.- Considerando el conjunto de los pacientes estudiados (Σ), solo hemos encontrado correlación significativa entre PTHi y Z-score en CL (* P < 0.05). (Fig. B.1, tabla B.1)

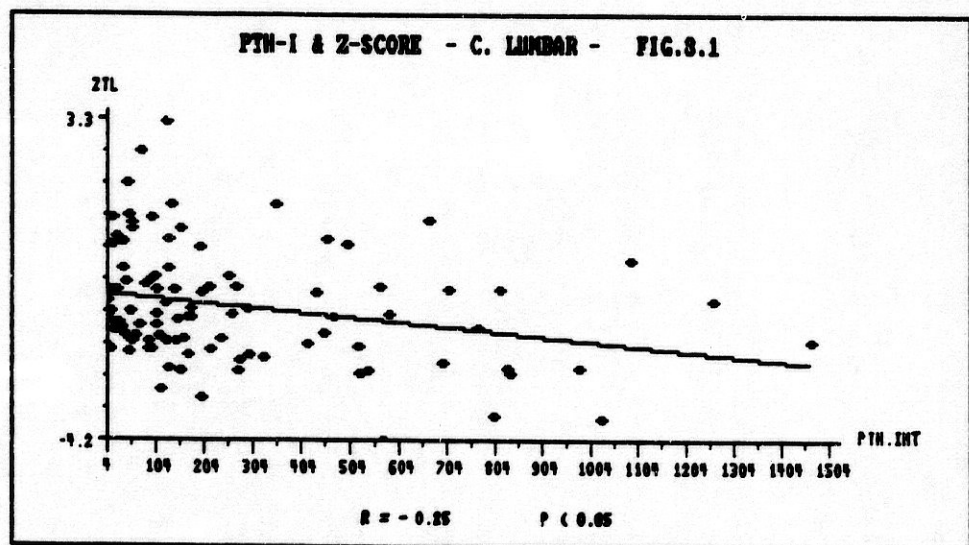
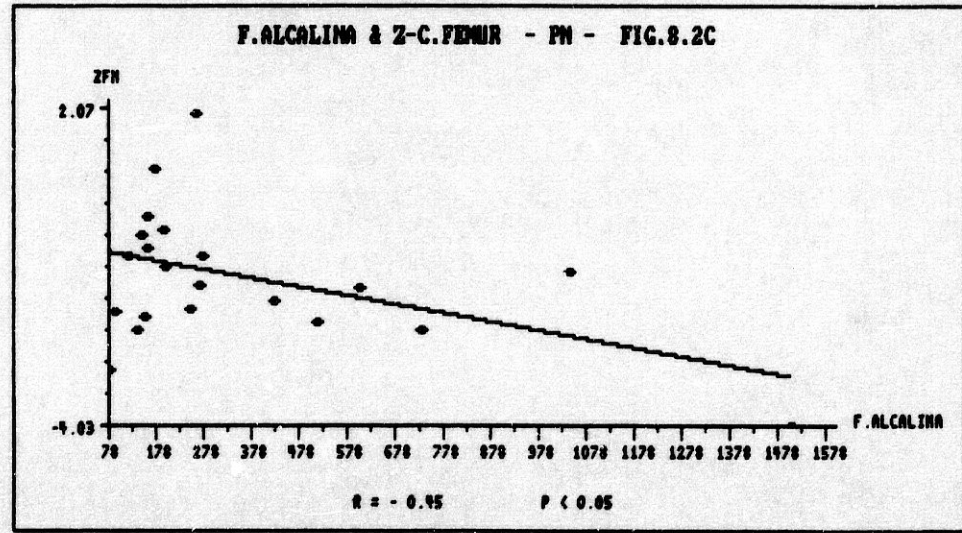
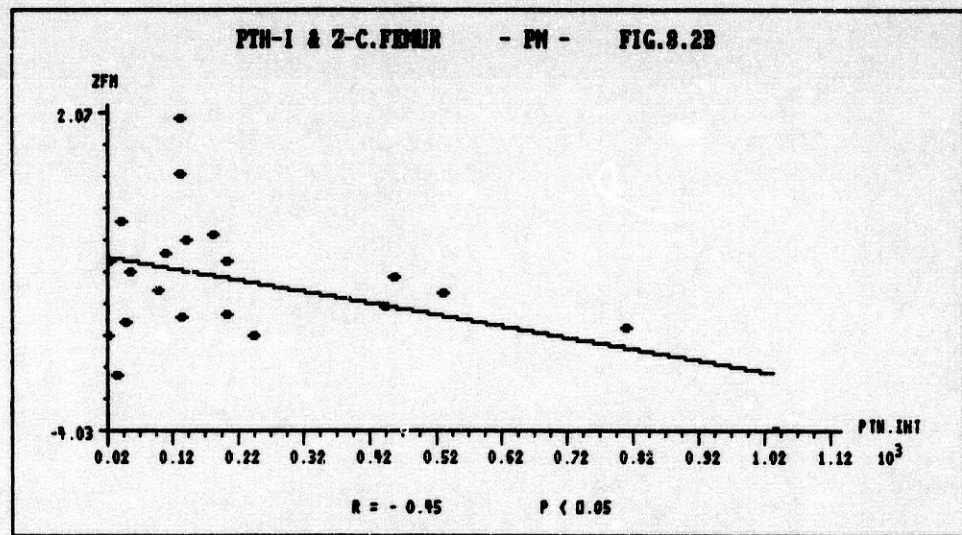
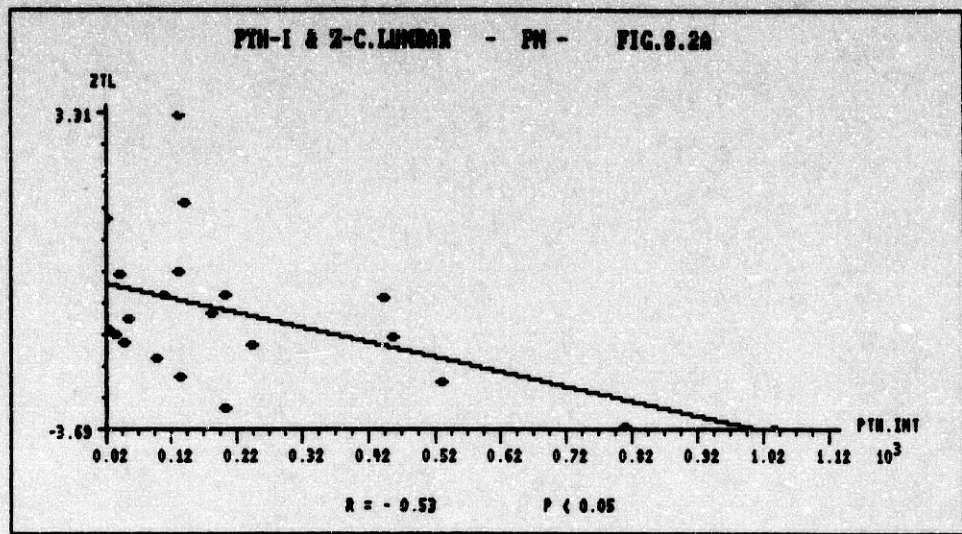


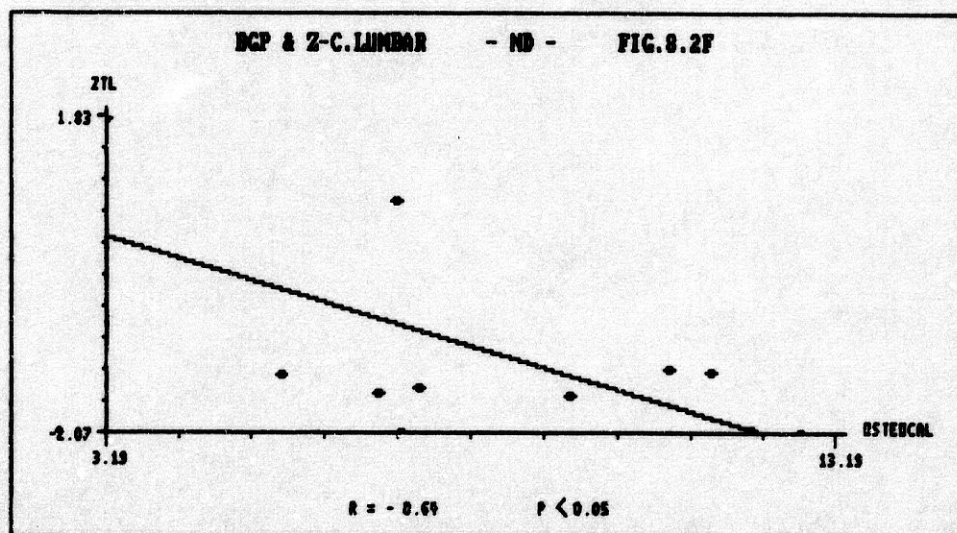
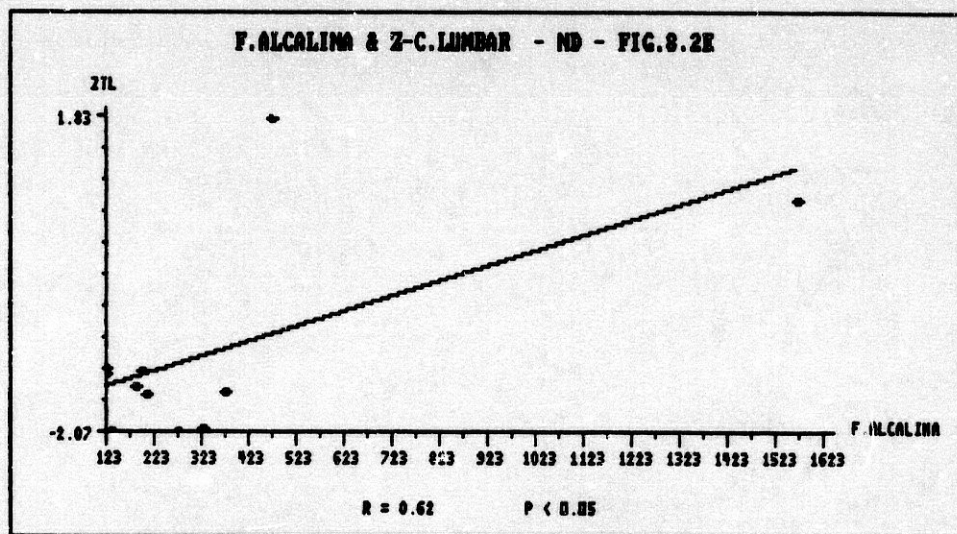
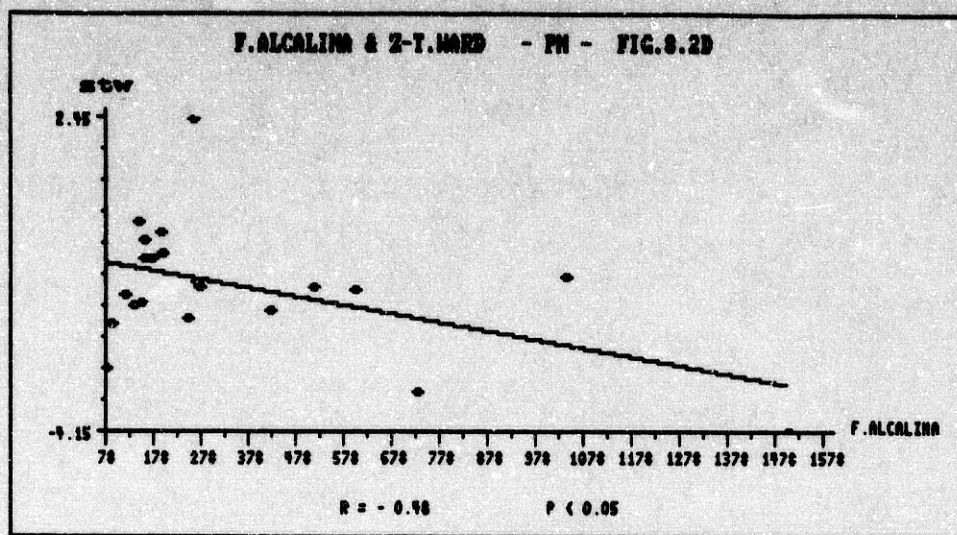
Tabla B.1:	DMO	F.alcalina	BGP	PTHmm	PTHi
Σ	CL	-0.17	-0.19	-0.10	-0.25*
Σ	CF	-0.03	-0.11	-0.02	-0.17
Σ	TW	-0.11	-0.18	-0.04	-0.18

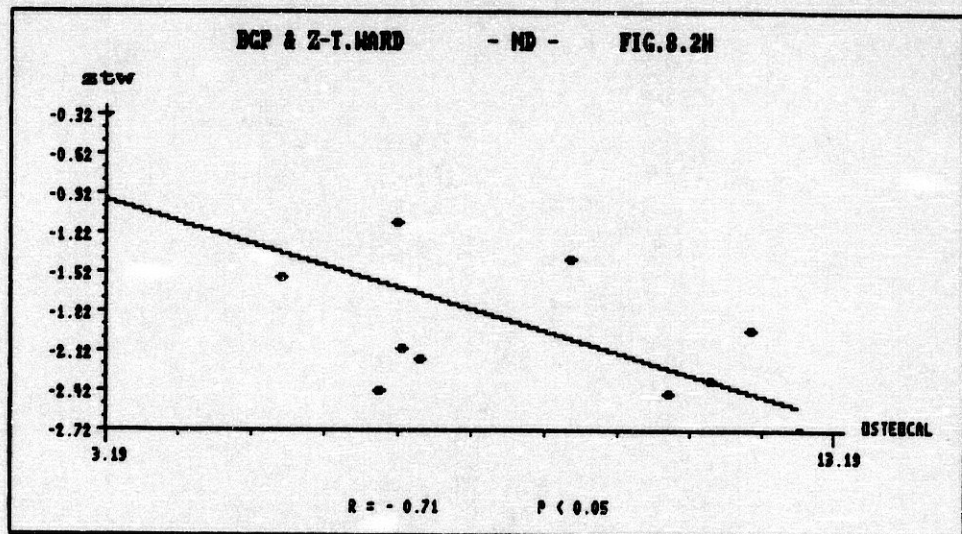
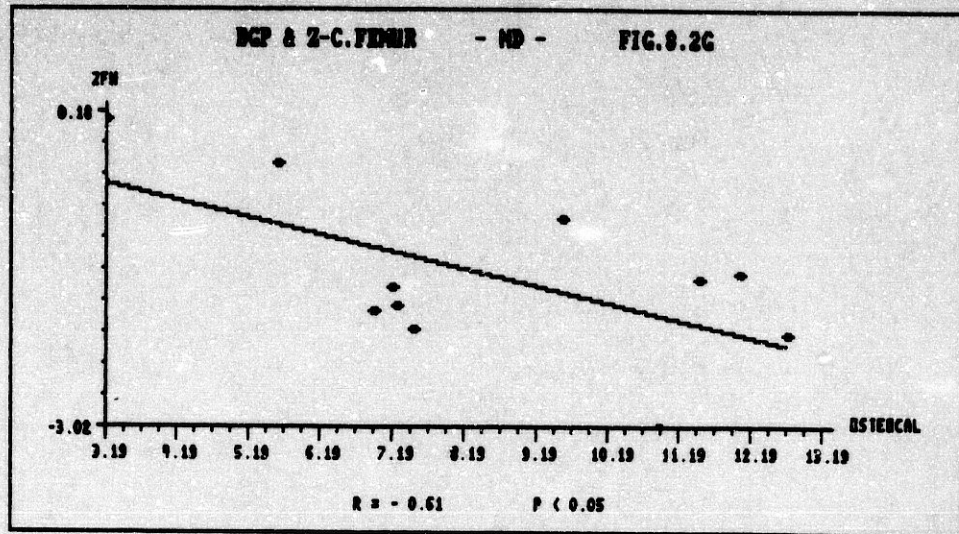
8.2.- El mismo análisis se ha aplicado a cada uno de los grupos etiológicos. Los coeficientes de correlación lineal han sido los siguientes (* $p < 0.05$):

Tabla 8.2: DMD		F.alcalina	BGP	PTHmm	PTHi
GN	CL	-0.20	-0.23	0.13	-0.17
"	CF	-0.11	-0.11	0.17	-0.19
"	TW	0.05	-0.29	0.13	-0.21
PN	CL	-0.43	-0.23	-0.41	-0.53*(1)
"	CF	-0.45*(3)	-0.20	-0.35	-0.45*(2)
"	TW	-0.48*(4)	-0.11	-0.28	-0.40
NF	CL	0.21	-0.11	0.12	-0.05
"	CF	-0.09	-0.26	-0.22	-0.16
"	TW	-0.14	-0.17	-0.12	-0.10
PQ	CL	-0.10	-0.02	-0.12	-0.05
"	CF	-0.08	-0.31	-0.24	-0.19
"	TW	0.18	-0.05	-0.01	0.11
ND	CL	0.62*(5)	-0.64*(6)	-0.00	-0.24
"	CF	0.07	-0.61*(7)	-0.07	-0.12
"	TW	0.44	-0.71*(8)	0.00	-0.18

(Figs.: (1) 8.2A; (2) 8.2B; (3) 8.2C; (4) 8.2D;
 (5) 8.2E; (6) 8.2F; (7) 8.2G; (8) 8.2H.







9.- Estudio de correlación entre los parámetros de turnover óseo y PTH

9.1.- Considerando el conjunto de los pacientes (Σ), hemos encontrado los siguientes coeficientes de correlación: (* $p < 0.05$)

Σ	<u>FA</u>	<u>BGP</u>	<u>PTHmm</u>
PTHi	0.52 *	0.67 *	0.77 *
PTHmm	0.53 *	0.64 *	
BGP	0.41 *		

9.2.- A continuación exponemos el estudio de correlación considerando cada grupo etiológico por separado, para el mismo nivel de significación, (* $p < 0.05$).

9.2.a.- Grupo GN:

En este grupo todos los parámetros tienen correlación entre si.

GN	<u>FA</u>	<u>BGP</u>	<u>PTHmm</u>
PTHi	0.53 *	0.78 *	0.62 *
PTHmm	0.59 *	0.56 *	
BGP	0.42 *		

9.2.b.- Grupo PN:

En este grupo todos los parámetros están correlacionados.

PN	<u>FA</u>	<u>BGP</u>	<u>PTHmm</u>
PTHi	0.84 *	0.63 *	0.92 *
PTHmm	0.82 *	0.60 *	
BGP	0.57 *		

9.2.c.- Grupo NF:

Todos los parámetros guardan correlación entre si.

NF	<u>FA</u>	<u>BGP</u>	<u>PTHmm</u>
PTHi	0.63 *	0.57 *	0.83 *
PTHmm	0.80 *	0.72 *	
BGP	0.55 *		

9.2.d.- Grupo PQ:

En este grupo, solo hallamos correlación significativa entre PTH y BGP.

PQ	<u>FA</u>	<u>BGP</u>	<u>PTHmm</u>
PTHi	0.33 (ns)	0.78 *	0.83 *
PTHmm	0.42 (ns)	0.83 *	
BGP	0.30 (ns)		

9.2.e.- Grupo ND:

Solo hemos encontrado correlación significativa entre ambas fracciones de PTH.

ND	<u>FA</u>	<u>BGP</u>	<u>PTHmm</u>
PTHi	0.05 (ns)	0.55 (ns)	0.89 *
PTHmm	0.02 (ns)	0.42 (ns)	
BGP	0.22 (ns)		

10.- Estudio del Aluminio sérico, parámetros de turnover óseo y DMO

En este punto hemos investigado los parámetros indirectos de toxicidad aluminica, y su relación con los marcadores de turnover óseo, y DMO mediante: Al_1 ; Al_2 ; δAl ; y Al_a . (Tabla V)

10.1.- Aluminio sérico basal (Al_1):

En Al_1 el grupo ND ha presentado el valor sérico inferior. Las diferencias entre los distintos grupos no han sido significativas. (Fig 10.1, tabla 10.1)

Al_1 & grupos etiologicos
(ns)

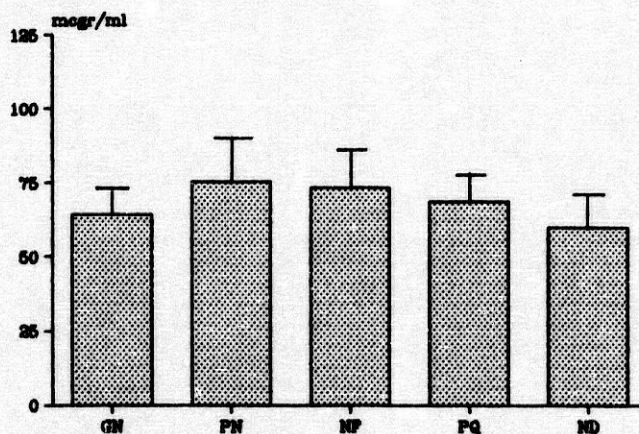


Fig. 10.1

Tabla 10.1: Aluminio sérico basal (Al_1)

	GN	PN	NF	PQ	ND
Media:	64.9	75.5	73.5	68.6	59.8
D.E.:	±44.7	±68.5	±64.3	±37.4	±48.8

10.2.- Aluminio tras DFO (Al₂):

En Al₂ también el grupo ND tiene el valor sérico menor, siendo significativa la diferencia entre los grupos:

* GN vs. ND (p = 0.025), y casi significativa entre PQ vs. ND (p = 0.092). (Fig 10.2, tabla 10.2)

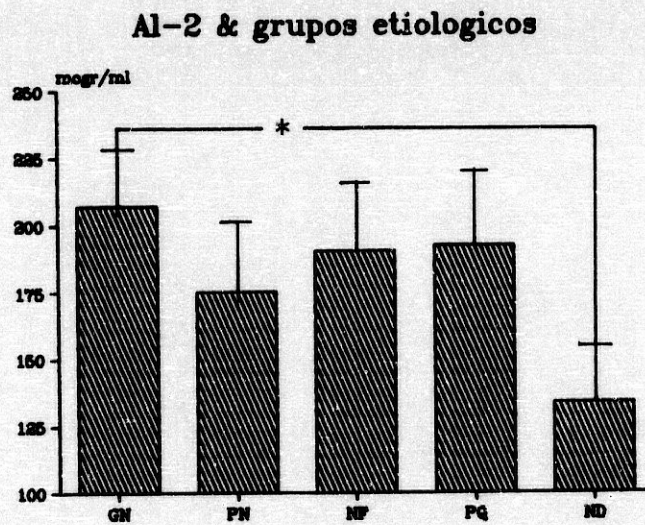


Fig. 10.2

Tabla 10.2: Aluminio sérico tras DFO (Al₂)

	GN	PN	NF	PQ	ND
Media:	207.0	175.1	190.6	192.6	133.8
D.E.:	±123.3	±115.4	±130.4	±102.7	±69.7

10.3.- Incremento sérico de aluminio (δAl):

El δAl presenta sus valores inferiores en los grupos ND y PN, y el mayor en GN. Las diferencias adquieren significación estadística entre los grupos:

- * ND vs. GN (p = 0.002); + GN vs. PN (p = 0.045);
- ** ND vs. PQ (p = 0.043); y casi significativa entre ND vs. NF (p = 0.054). (Fig. 10.3, tabla 10.3)

(Al-2) -(Al-1) & grupos etiologicos

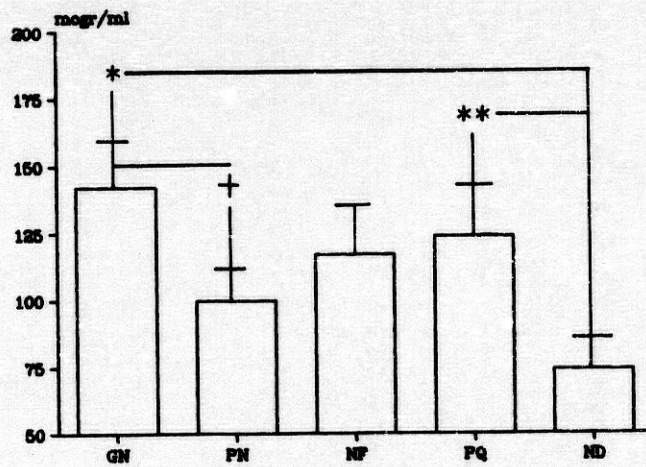


Fig. 10.3

Tabla 10.3: Incremento sérico de Al (δAl)

	GN	PN	NF	PQ	ND
Media:	142.1	99.6	117.1	124.0	74.0
D.E.:	±90.7	±54.0	±92.9	±76.8	±40.7

10.4.- Dosis acumulativa de aluminio (Al_a):

En Al_a, el grupo PN es el que presenta el valor teórico inferior, y el grupo GN el superior. Hemos encontrado diferencias significativas entre los siguientes grupos: * GN vs. PN (p = 0.008), + PN vs. NF (p = 0.02), y casi significativa entre PN vs. ND (p = 0.092). (Fig 10.4, tabla 10.4)

Dosis Acumulativa de AL
& grupos etiologicos

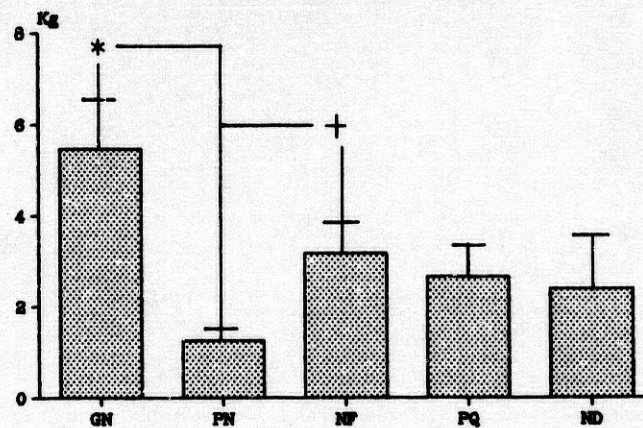
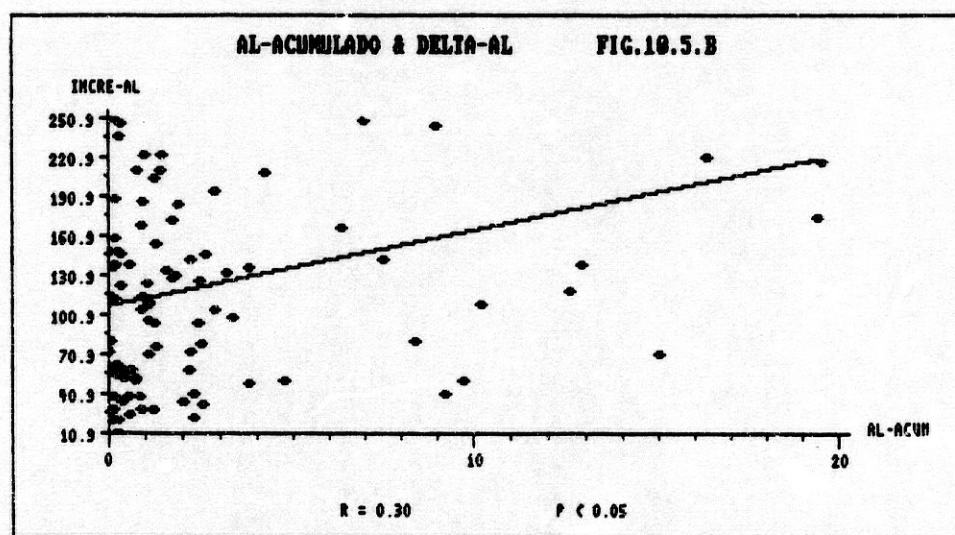
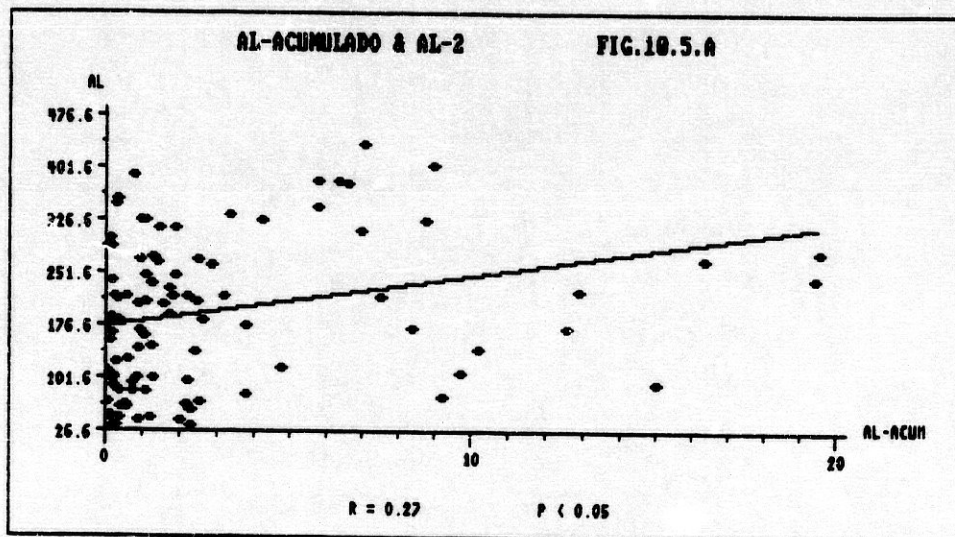


Fig. 10.4

Tabla 10.4: Dosis acumulativa de Al (Al_a Kg)

	GN	PN	NF	PQ	ND
Media:	4.38	1.23	3.07	2.66	2.39
D.E.:	±5.90	±0.99	±3.91	±2.86	±3.73

10.5.- Hemos encontrado correlación entre la dosis acumulativa de aluminio (Al_a) y el valor sérico de aluminio tras DFD (Al_s), $r = 0.27$; $p < 0.05$; y entre Al_a y ΔAl , $r = 0.30$; $p < 0.05$. (Figs. 10.5.a; 10.5.b)



10.6.- Estudio de correlación entre: Al_2 y $\delta A1$, con los parámetros de turnover óseo, y PTH.

10.6.1.- Los coeficientes de correlación para el conjunto de la población estudiada (Σ), y para cada uno de los grupos etiológicos, con un nivel de significación * ($p < 0.05$), han sido los siguientes: (Tabla 10.6.1)

Σ	F.A.	BGP	PTHmm	PTHi
Al_2	0.11	0.18	0.13	0.12
$\delta A1$	0.18	0.28 *	0.22 *	0.21 *
GN				
Al_2	0.04	0.26	-0.15	0.06
$\delta A1$	-0.02	0.36	-0.14	0.11
PN				
Al_2	-0.25	-0.19	-0.20	-0.27
$\delta A1$	-0.20	-0.09	-0.16	-0.22
NF				
Al_2	0.39 *	0.12	0.30	0.09
$\delta A1$	-0.49 *	0.21	0.43 *	0.18
PQ				
Al_2	0.50	0.54 *	0.32	0.54 *
$\delta A1$	0.46	0.43	0.23	0.46
ND				
Al_2	0.33	-0.16	-0.27	-0.44
$\delta A1$	0.51	-0.47	-0.51	-0.61 *

10.7.- Valores séricos de Aluminio y DMO:

No hemos encontrado correlación significativa entre los distintos parámetros séricos de Al analizados, y los valores de DMO, en función del Z-score, en todas las regiones estudiadas.

Expresamos a continuación los índices de correlación hallados:

	<u>C. Lumbar</u>	<u>C. Fémur</u>	<u>T. Ward</u>
Al ₁ :	0.087 (ns)	0.051 (ns)	0.134 (ns)
Al ₂ :	0.165 "	0.075 "	0.117 "
δ Al :	0.183 "	0.074 "	0.075 "
Al _a :	- 0.014 "	0.168 "	- 0.019 "

-.Ω.-

DISCUSSION

- La afectación ósea en la IRC ha sido bien caracterizada mediante los estudios de histomorfo-
metría ósea (*Parfitt AM et al, 1987*). Sin embargo, el
uso de técnicas no invasivas y parámetros bioquímicos,
que nos puedan aproximar al "estatus óseo" del pacien-
te renal, no están bien definidos en la actualidad
(*Heaf JG et al, 1987*). La reciente incorporación de la
densitometría dual de Rx (DXA), para el estudio de las
enfermedades metabólicas del hueso, puede ser aplicada
en el estudio óseo de los pacientes con insuficiencia
renal crónica, siendo este el objetivo de nuestra
investigación.

I.- ALTERACIONES DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES EN PROGRAMA DE HEMODIALISIS PERIODICA

La pérdida de masa ósea en los enfermos en hemo-
diálisis ya fué descrita al inicio de la década de los
70 por *Atkinson PJ et al (1970; 1973)*, y confirmada
posteriormente por diversos autores (*Samizadeh A et
al, 1977; Rickers H et al, 1978; Lindergard B 1981;
Rickers H et al, 1983; Bucciatti G et al, 1983*). No
obstante, algunos estudios muestran resultados contra-
dictorios. Así, *Seeman E et al (1982)*, publicaron un
estudio en el que sus pacientes con IRC tenían un

aumento de la masa ósea en esqueleto apendicular. Este hallazgo se explicaría por la existencia de calcificaciones no detectadas en tejidos blandos, que justificarían una densidad mineral ósea (DMO) falsamente elevada. *Piraino B et al* (1988), determinando la DMO en esqueleto axial de pacientes en hemodiálisis, encuentran en los casos de osteitis fibrosa, diagnosticados mediante biopsia ósea, un aumento de DMO en columna lumbar y, en contraposición, una disminución de la misma en los caracterizados por un bajo turnover óseo. Estos datos no han sido avalados por otros autores. En este sentido *Mazess RB* (1984), sugiere que la técnica empleada (tomografía axial computadorizada) podría artefactar los resultados, debido al componente graso de la médula ósea y al contenido de osteoide, lo que puede implicar un margen de error instrumental entre el 10 y el 30%.

La pérdida de masa ósea se inicia en la IRC leve, progresando conforme avanza el grado de insuficiencia renal (*Bianchi ML et al, 1992*).

Nuestro estudio pone de manifiesto una disminución significativa de la DMO en los pacientes sometidos a hemodiálisis periódica, que se evidencia tanto en el hueso de predominio trabecular (columna lumbar) como en el de predominio cortical (cuello de fémur). Así, una representativa proporción de pacientes mostraron criterios densitométricos de osteopenia (*Compston JE et al, 1988*). En discrepancia

con nuestros datos, *Lechleitner P et al* (1990), en un estudio en el que analizan la DMO de pacientes en diálisis, en columna lumbar, cuello de fémur y triángulo de Ward, solo la encuentran significativamente disminuida en triángulo de Ward. En un estudio similar *Eisenberg B et al* (1991), afirman que la DMO está descendida tanto en columna lumbar como en cuello de fémur, pero no analizaron el triángulo de Ward. En su opinión, el cuello del fémur sería la zona idónea para cuantificar la pérdida de masa ósea de los pacientes en diálisis, por ser la zona más característicamente afectada. En nuestro estudio la disminución de DMO más intensa fué en triángulo de Ward, coincidiendo con *Lechleitner*, pero al igual que *Eisenberg*, encontramos que el cuello femoral está más afectado que la columna lumbar.

Con respecto a la edad, y aún teniendo en cuenta el carácter transversal del estudio, nuestros resultados sugieren que la DMO (gr/cm^2) sigue una curva similar a la fisiológica con un máximo, en valor absoluto, en torno al teórico "pico de masa ósea", y un descenso progresivo a continuación.

Si la osteopenia de los pacientes en hemodiálisis, es análoga en varones y mujeres, no se encuentra bien establecido, existiendo resultados discrepantes. Así, *Rickers H et al* (1978), no encuentran diferencias en la pérdida de masa ósea entre ambos sexos. Sin embargo, *Bianchi ML et al*

(1992), refieren en mujeres menopáusicas con IRC avanzada una mayor osteopenia en columna lumbar, al igual que ocurre en condiciones fisiológicas. Otros autores (Buccianti G et al, 1983; Copley JB et al, 1993) describen una menor DMO en valor absoluto en mujeres en diálisis, pero no analizan la DMO expresada como Z-score (ajustada para edad y sexo), por lo que no se puede afirmar que la pérdida de masa ósea sea mayor en las mujeres que en los varones. Foraster A et al (1991), en un estudio sobre DMO de pacientes en diálisis, si encuentran una disminución significativa de DMO en mujeres.

En nuestra población la DMO disminuye con la edad. Hemos encontrado correlación negativa entre DMO (gr/cm^2) y edad (años), siendo la pendiente más negativa en triángulo de Ward, y menos en columna lumbar. Sin embargo, al analizar por separado varones y mujeres, en los primeros solo hallamos correlación negativa entre edad y DMO en triángulo de Ward. En cambio, en las mujeres hemos encontrado correlación negativa tanto a nivel de columna lumbar como en triángulo de Ward. En conjunto nuestros hallazgos sugieren que las mujeres en diálisis pierden más masa ósea en columna lumbar, y los varones en triángulo de Ward.

Al analizar la influencia de la edad de inicio del tratamiento sustitutivo sobre la masa ósea, para lo que expresamos los valores de DMO como Z-score,

objetivamos que la osteopenia más intensa se produce en el grupo de pacientes más jóvenes (menos de 35 años). Este hallazgo sugiere una reducción en el pico de masa ósea alcanzado por estos sujetos, que sería inferior al obtenido en condiciones fisiológicas.

La mayoría de los autores refieren la ausencia de correlación entre DMO y tiempo de tratamiento dialítico (*Atkinson PJ et al, 1973; Alberts C et al, 1981; Eeckhout E et al, 1989; Boling EP et al, 1993*), señalándose que la DMO está influenciada, fundamentalmente, por el tiempo de evolución de la IRC (*Bianchi ML et al, 1992*). Sin embargo, *Gupta S et al (1984)*, y *Foraster A et al (1991)*, han descrito una menor masa ósea en los pacientes con mayor tiempo en tratamiento sustitutivo, si bien estos trabajos no se hace referencia a un estandar de población normal. *Lindërgard B (1981)*, en un estudio longitudinal hecho sobre esqueleto apendicular, encuentra que los pacientes IRC al comenzar el tratamiento sustitutivo invierten la tendencia a perder masa ósea, e inician una discreta ganancia de la misma. *Eeckhout E et al (1989)*, refieren resultados similares, sugiriendo estos datos que el tratamiento activo de la urémia frena la pérdida de masa ósea iniciada con la IRC leve.

En nuestro estudio, los pacientes con menos de un año de permanencia en hemodiálisis, mostraron los valores inferiores de DMO. Entre el 29 y 59 año la DMO permanece estable, apreciándose en los que llevan más

de 5 años de tratamiento una tendencia a empeorar. En este último grupo hay que considerar la influencia de la edad, la progresión de la osteodistrofia renal y, también, la aparición de amiloidosis ósea que aumenta su incidencia, de forma significativa, a partir de los 6 años en tratamiento dialítico (Onishi S et al, 1991).

En la población sana el peso y la talla influyen sobre la DMO (Glastra C et al, 1990). Hemos analizado mediante el índice de masa corporal (IMC), su influencia sobre la DMO de los pacientes en programa de hemodiálisis. Así, los pacientes con IMC más bajo, presentaron menor DMO en columna lumbar y cuello de fémur. Sin embargo, analizando el grupo de mujeres de forma aislada, la influencia del IMC sobre la masa ósea no es tan evidente, y puede estar distorsionada por otros factores como son la edad y la menopausia.

La etiología de la IRC puede estar relacionada con los valores de masa ósea. Rickers H et al (1983), distinguen entre perdedores rápidos de masa ósea (>10% anual), en los que hay una mayor prevalencia de pacientes diagnosticados de pielonefritis crónica y poliquistosis renal, y lentos (<10 % anual) en los que predominan los diagnosticados de glomerulonefritis, existiendo sin embargo variaciones individuales. En los pacientes diabéticos está descrita una osteopenia más severa (Gupta S et al, 1984; Rico H et al, 1989), condicionada por una menor actividad osteoblástica y

resistencia a desarrollar hiperparatiroidismo secundario (Vicenti F et al, 1981; Kurtz SB et al, 1984; Aubia J et al, 1988; Rico H et al, 1989; Diaz Perez de Madrid J et al, 1989b; Kikunami K et al, 1990; Muñoz-Torres M et al, 1990).

En el análisis de nuestros resultados, encontramos una mayor DMO en columna lumbar de los pacientes con nefroesclerosis, y los valores más bajos en los diagnosticados de pielonefritis crónica y poliquistosis renal. Estas dos patologías tienen una evolución más prolongada hacia la IRC terminal, y por tanto, estarían más tiempo perdiendo masa ósea. Por otra parte, en nuestro grupo de pielonefritis crónica hay un predominio de mujeres, en las que, como ya hemos descrito, se acentúa la pérdida de masa ósea. En cuello de fémur también existe mayor DMO en los pacientes diagnosticados de nefroesclerosis, siendo menores las diferencias entre los demás grupos. Por último, en triángulo de Ward cambian las tendencias, y podemos observar valores más altos de DMO en la poliquistosis renal, y los más bajos en la nefropatía diabética.

II.- MARCADORES DEL METABOLISMO MINERAL Y SU RELACION CON LA DENSIDAD MINERAL OSEA

Las concentraciones séricas de calcio y fósforo, los niveles de parathormona (PTH) y de los marcadores de turnover óseo no han sido consistentemente relacionados con los valores de masa ósea, en pacientes en programa de hemodiálisis periódica. No obstante, *Eeckhout E et al* (1989), describen una correlación positiva entre fosforémia y masa ósea. *Lee MS et al* (1990), señalan la existencia de correlación negativa entre osteocalcina sérica y masa ósea en pacientes con hipertiroidismo. *Torregrosa JV et al* (1993), encuentran por su parte correlación negativa entre PTH y DMO en región lumbar. Sin embargo, el hallazgo más frecuente ha sido la falta de correlación entre estos parámetros y los valores de masa ósea (*Alberts C, 1979; Lechleitner P et al, 1990; Foraster A et al, 1991*).

En nuestro estudio si encontramos una correlación negativa entre DMO en región lumbar y niveles de PTH en el conjunto de la población. Cuando analizamos nuestros resultados según los grupos etiológicos, encontramos que en los pacientes con pielonefritis crónica, la DMO se correlaciona negativamente con las concentraciones de PTH y fosfatasa alcalina. Este grupo tiene una evolución más prolongada hacia la IRC

terminal, y por tanto, más tiempo para desarrollar osteopenia, lo que junto a un predominio de mujeres explicaría nuestros resultados. En los pacientes diagnosticados de glomerulonefritis, nefroesclerosis y pielonefritis crónica, hemos encontrado correlación entre los marcadores de turnover óseo entre si, y de estos con los niveles de PTH. Sin embargo, los pacientes con poliquistosis renal, presentan un comportamiento diferente caracterizado por niveles más bajos de fosfatasa alcalina y osteocalcina, y ausencia de correlación entre los marcadores de turnover entre si, y entre fosfatasa alcalina y PTH. Estos datos, en su conjunto, sugieren un comportamiento diferente del tejido óseo de estos pacientes. El origen genético de este desorden, con anomalías en la síntesis del colágeno que se manifiesta con la formación de múltiples quistes en diversos tejidos, podría afectar el proceso de remodelado óseo (*Reeders ST et al, 1985; Kimberling WJ et al, 1988; Romeo G et al, 1988*).

El grupo de nefropatía diabética, merece una atención especial dado su peculiar comportamiento. Ha sido previamente descrito que los pacientes con diabetes mellitus insulin dependiente, y función renal normal, muestran una disminución de la actividad osteoblástica, evidenciado por niveles descendidos de BGP (*Rico H et al, 1989; Diaz Perez de Madrid J et al, 1989a; Muñoz-Torres M et al, 1991*), y falta de correlación entre PTH y fosfatasa alcalina (*Vincenti F*

et al, 1984). Así mismo, presentan una significativa incidencia de osteopenia cortical y trabecular (Rico H et al, 1989; Diaz Perez de Madrid J et al, 1989b; Lopez-Ibarra PJ et al, 1993), una tasa de formación ósea menor, medida por el test de doble marcaje con tetraciclinas (Vincenti F et al, 1984; Andress DL et al, 1987b), y característicamente una resistencia al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario en la IRC (Aubia J et al, 1988; Kikunami K et al, 1990; Muñoz-Torres M et al, 1993).

En nuestro estudio, el grupo de pacientes diabéticos presentaba unos valores significativamente descendidos de PTH y BGP en comparación con el resto de la población. No encontramos correlación entre PTH y marcadores de turnover, ni entre los valores de fosfatasa alcalina y osteocalcina, dos marcadores de formación ósea. Además, evidenciamos una correlación negativa entre DMO y osteocalcina en todas las zonas analizadas, y sin embargo, la correlación entre DMO y fosfatasa alcalina fué positiva en columna lumbar. La discrepancia en las correlaciones entre los marcadores de formación ósea y DMO, podría justificarse por un aumento relativo en la síntesis de matriz ósea, que sin embargo no es adecuadamente mineralizada. Por otra parte, la diferente actividad metabólica del hueso cortical y trabecular, podría justificar las correlaciones discordantes de fosfatasa alcalina y osteocalcina con la DMO. Y de esta forma, el

establecimiento en el tejido óseo del diabético de una adinamia preferente en hueso cortical, relacionada con la resistencia a desarrollar hiperparatiroidismo secundario. Así, podría sugerirse que la osteopenia en estos pacientes no tiene relación con el grado de actividad paratiroidea, lo que justifica su riesgo aumentado de desarrollar enfermedad aplásica ósea por aluminio (*Andress DL et al, 1987b*). Una explicación global a estos hallazgos, aparentemente contradictorios, es compleja pero todo parece apuntar a un comportamiento peculiar del hueso del diabético, en lo que podría llamarse "enfermedad ósea diabética".

III.- ALUMINIO, DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y MARCADORES DE METABOLISMO MINERAL

El Aluminio (Al) es un tóxico en los pacientes con IRC, habiéndose descrito desde los años 70 su implicación en diversas patologías. La enfermedad ósea adinámica es una de las más relevantes en los pacientes en tratamiento con hemodiálisis periódica, tanto por su incidencia como por su carácter invalidante (*Sherrard DJ et al, 1993*). La difusión de los sistemas de tratamiento de aguas, y su estandarización, han disminuido la incidencia de osteomalacia epidémica, siendo hoy día la vía oral la principal fuente de aluminio en nuestro medio (*Cannata JB, 1989*).

No se ha descrito correlación entre los niveles séricos de aluminio y DMO (*Foraster A et al, 1991*). Por otra parte, se ha señalado la falta de concordancia entre la DMO valorada mediante densitometría ósea (DXA), y los hallazgos de histomorfometría ósea en pacientes con osteomalacia por aluminio. Asimismo, se ha sugerido que el aluminio depositado en el hueso, interferiría en la determinación de DMO (DXA), induciendo una contradictoria sobrevaloración de la misma (*Torregrosa JV et al, 1993*).

En nuestros resultados, los niveles séricos basales de aluminio, que nos indican la carga reciente de aluminio, no se han correlacionado con los parámetros de

metabolismo mineral y turnover óseo, ni con los valores de DMO en ninguna de las zonas estudiadas.

La dosis acumulativa de aluminio se correlaciona con el aluminio depositado en tejido óseo (Heaf JB et al, 1987). Asimismo, se ha señalado correlación entre el valor sérico del aluminio tras estímulo con desferroxamina (DFO) y el incremento sérico de aluminio, con los depósitos óseos del mismo (Milliner DS et al, 1984).

Nuestros resultados confirman la correlación entre la dosis acumulativa de aluminio, y el aluminio tras DFO. En relación con la DMO, no hemos hallado correlación entre esta y la dosis acumulativa de aluminio, ni con los valores séricos del aluminio basal ó tras DFO. Al analizar cada uno de los grupos etiológicos, hemos hallado un incremento de aluminio significativamente inferior en los pacientes con pielonefritis crónica y nefropatía diabética, lo que está justificado su menor dosis acumulativa de aluminio.

El aluminio por vía parenteral puede inhibir la PTH en los pacientes en tratamiento dialítico (Fernandez E et al, 1991). En nuestro estudio hemos encontrado correlación entre los niveles de osteocalcina y PTH con el incremento δ de aluminio, lo que sugiere que los pacientes con mayor turnover óseo tendrían más facilidad para eliminar el aluminio que está depositado en el hueso, estos datos son concordantes con los descritos por Chazan J et al (1991). Sin embargo, en el grupo con nefropatía diabética, el coeficiente de correlación

entre PTH e incremento de aluminio es negativo. Para interpretar este hallazgo significativo tenemos que considerar que en el diabético existe un "hipoparatiroidismo relativo", y una mayor facilidad para la intoxicación aluminica (Andress DL et al, 1987b). Por tanto, podemos interpretar que en el hueso adinámico del diabético, resistente al hiperparatiroidismo a pesar de la IRC, la existencia de valores elevados de PTH, le protegerían más de los depósitos de aluminio. Este hallazgo se corresponde con los expuestos anteriormente en relación con el distinto comportamiento de los parámetros de turnover óseo en este grupo de pacientes, que sugieren, así mismo la existencia de una "enfermedad ósea diabética".

- . Ω . -

CONCLUSIONES

- 1ª) Los pacientes con IRC, en programa de hemodiálisis periódica, muestran una reducción significativa de la DMO, que afecta tanto al tejido óseo cortical como al trabecular.

- 2ª) Los pacientes más jóvenes presentaron una mayor osteopenia, lo que sugiere que la IRC implica una reducción del pico de masa ósea en estos sujetos.

- 3ª) Nuestros resultados sugieren, que el tratamiento sustitutivo de los pacientes con IRC, estabiliza la pérdida de DMO.

- 4ª) Los pacientes varones con índice de masa corporal inferior, mostraron valores más bajos de DMO. En el caso de las mujeres, el resultado es diferente, probablemente por la influencia de la osteoporosis tipo I.

- 5ª) La etiología de la IRC, en la población de nuestro estudio, influyó las medidas de DMO en las diferentes zonas esqueléticas analizadas.

- 6ª) En el conjunto de nuestros pacientes, encontramos una significativa correlación negativa entre valores de DMO en región lumbar y niveles séricos de parathormona.

- 7a) El grupo de nefropatía diabética se caracterizó por valores significativamente reducidos de parathormona y osteocalcina, y falta de correlación entre los marcadores de turnover óseo, lo que sugiere la existencia de una "enfermedad ósea diabética específica".

- 8a) Los parámetros séricos de aluminio, no se correlacionaron con los valores de DMO.

- 9a) El aluminio estimulado tras desferrioxamina, se correlacionó positivamente con los niveles de parathormona y osteocalcina, lo que sugiere que los pacientes con parámetros de turnover óseo más elevados, pueden movilizar más aluminio de sus depósitos.

- 10a) La dosis acumulativa de aluminio se correlacionó positivamente con el valor del aluminio estimulado tras desferrioxamina, y con el δ aluminico.

- . Ω . -

BIBLIOGRAFIA

AARON DC, LINDALL AV, HUBER MB, PENNSKY J, ELLES J, et al. Detection and characterization of smallmid-region parathyroid hormone fragments in normal and hyperparathyroid glands and serum by immunoextraction and region specific radioimmunoassay. Clin Research, Abstr:400, 1981.

AENOR Comité técnico. Norma UNE 111-301-90. Nefrología, 11:7-8, 1991.

AHMED KY, VARGHESE Z, WILLS MR MEINHARD E, SKINNER RK, BAILLOD RA. Persistent hypophosphatemia and osteomalacia in dialysis patients not on oral phosphate binders: response to dihydrotachysterol therapy. Lancet, 2:439-422, 1976.

AITKEM JM, HART DM, SMITH DA. The effect of long-term mestranol administration on calcium and phosphorus homeostasis in oophorectomized women. Clin Sci, 41:233-236, 1971.

ALBERTS C. I^{125} photon absorptiometric analysis of bone density in patients with regular dialysis treatment. Eur J Nucl Med, 4:27-31, 1979.

ALBERTS C, VAN DER SCHOOT JB, BUSEMANN-SOKOLE E. Bone scintigraphy and densitometry in symptomatic haemodialysis bone disease. Eur J Nucl Med, 6:505-509, 1981.

ALFREY AC, MISHELL JM, BURKS J, CONTIGUGLIA SR, RUDOLPH H,
et al: Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures
associated with chronic hemodialysis. Trans Am Soc Artif
Intern Organs, 18:257-261, 1972.

ALFREY AC, LE GENDRE GR, KAENHY WD: The Dialysis
encephalopathy syndrome: Possible aluminum intoxication. N
Engl J Med, 294:184-188, 1976.

ALVAREZ-UDE F, FEEST TG, WARD MK, PIERIDES AM, ELLIS HA,
et al: Correlation between clinical, histologic and other
findings. Kidney Int, 14:68-72, 1978.

AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS: Radiologic methods to
evaluate bone mineral content. Ann Intern Med, 100:908-
911, 1984.

ANAST CS, MOHS JM, KAPLAN SH, BURNS TW: Evidence for
parathyroid failure in magnesium deficiency. Science,
177:606-608, 1972.

ANDERSON HC: Matrix calcification: review and update. En
WA Peck (ed). Bone Mineral Research 13. Amsterdam:
Elsevier, pp.109-149, 1985.

ANDERSON MC, REYNOLDS JJ: Pyrophosphate stimulation of
calcium uptake into cultured embryonic bones. Fine
structure of matrix vesicles and their role in

calcification. Dev Biol, 34:211-215, 1973.

ANDREOLI JP, BERGSTEIN JM, SHERRARD DJ: Aluminum intoxication in nondialyzed azotemic children from aluminum containing phosphate binders. N Engl J Med, 310:1079-84, 1984.

ANDRESS DL, MALONEY NA, COBURN JW, ENDRES DB, SHERRARD DJ: Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy. J Clin Endocrinol Metab, 65:11-16, 1987a.

ANDRESS DL, KOPP JB, MALONEY NA, COBURN JW, SHERRARD DJ: Early deposition aluminum in diabetic patients on hemodialysis. N Engl J Med, 316:292-296, 1987b.

ARDILLOU R: Kidney and calcitonin. Nephron, 15:250-260, 1975.

ATKINSON PJ, WEST RR, PARSONS FM, REED WG: Loss of skeletal calcium by patients on maintenance dialysis. British Med J, 3:490-492, 1970.

ATKINSON PJ, HANCOCK DA, ACHARYA VN, PARSONS FM, PROCTOR EA, et al: Changes in skeletal mineral in patients on prolonged maintenance dialysis. British Med J, 4:519-522, 1973.

AUBIA J, SERRANO S, MARINOSO LI, HOJMAN L, DIEZ A, et al: Osteodystrophy of diabetics in chronic dialysis: a histomorphometric study. *Calcif Tissue Int*, 42:297-301, 1988.

AUSTIN LA, HEATH HH: Calcitonin: Physiology and pathophysiology. *N Eng J Med*, 304:269-274, 1981.

BERLYNE GM, BENARI J, PESTH JL, WEINBERGER J: Hyperaluminemia from aluminum resins in renal failure. *Lancet*, 2:494-496, 1970.

BESSEY OA, LOWRY OH, BROCK MA: A method for rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeter of serum. *J Biol Chem*, 164:321-323, 1946.

BIANCHI ML, COLANTONIO G, MONTESANO A, TREVISAN C, ORTOLANI S, et al: Bone mass status in different degrees of chronic renal failure. *Bone*, 13:225-228, 1992.

BOISKIN I, EPSTEIN F, ISMAIL F, THOMAS SB, RAJA R: Serum osteocalcin and bone mineral metabolism following successful renal transplantation. *Clin Nephrol*, 31:316-322, 1989.

BOLING EP, PRIMAVERA G, FRIEDMAN G, KING M, BOSSERMAN L, et al: Non-invasive measurements of bone mass in adult renal osteodystrophy. *Bone*, 14:409-413, 1993.

BRANNAN PG, VERGNE-MARINI P, PAK CYC, HULL AR, FORDTRAN JS: Magnesium absorption in the human small intestine. J Clin Invest. 57:1412-1418, 1976.

BRICKER NS: On the pathogenesis of the uremic state: An exposition of the "trade-of" hypothesis. N Engl J Med, 286:1093-1099, 1972.

BROWN DJ, HAM F, DAWBORN JK: D-resistant osteomalacia in dialysis patients: Bone collagen and mineral content and treatment with desferrioxamine and calcitriol. In: Norman AW, Schaefer K, Herrath DV, Grioleit HG, (ed). Vitamin D: Chemical, Biochemical, and clinical Endocrinology of Calcium Metabolism. Berlin, deGruyter, pp.873-875, 1982.

BROWN EM, WILSON RE, EASTMAN RC, PALLOTTA J, MARNICK SP: Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab, 54:172-179, 1982.

BROWN JP, DELMAS PD, MALAVAL L, et al: Serum bone Gla-proteine: A specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet, i:1091-1093, 1984.

BROWN TW, GENANT HK, HATTNER RS, ORLOFF S, POTTER DE: Multiple brown tumors in a patients with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism. AJR, 128:131-134, 1977.

BUCCIANTI G, BIANCHI ML, GIOVANNI V, ORTOLANI S: Direct photon absorptiometry for long-term monitoring of uremic osteodystrophy. Nephron, 34:135-137, 1983.

BURNELL J, TEUBNER E: Effects of decreasing magnesium in patients with chronic renal failure. Proc Clin Dial Transplant Forum, 5:191, 1976.

CAMERON JR, SORENSON J: Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. Science, 142:230-232, 1963.

CANLIS E, CENTRELLA M, BURCH W, MCCARTHY T: Insulin-like growth factor mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. J Clin Invest, 83:63-65, 1989.

CANN CE, PRUSSIN SG, GORDAN GS: Aluminum uptake by the parathyroid glands. J Clin Endocrinol Metab, 49:543-546, 1979.

CANN CE, GENANT HK: Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. J Comput Assist Tomogr, 4:493-500, 1980.

CANNATA JB, FERNANDEZ SOTO I, FERNANDEZ MENENDEZ MJ, FERNANDEZ MARTIN JL, MCGREGOR SJ, et al: Role of iron metabolism and cellular uptake of aluminium. Kidney Int, 39:799-803, 1991.

FERNANDEZ MARTIN JL, MCGREGOR SJ, et al: Role of iron metabolism and cellular uptake of aluminium. *Kidney Int*, 39:799-803, 1991.

CANNATA JB: Aluminio: de inocente ubicuo a elemento tóxico. *Nefrologia*, 9:53, 1989.

CANNATA JB, DIAZ LOPEZ JB: The diagnosis of aluminium toxicity. En: *Aluminium and renal Failure*. De Broe M, Coburn J, (ed). Kluber Academic Publishers, 287-308, 1990.

CANTERBURY JM, BRIKER LA, LEVEY GS, KOZLOVSKIS PL, RUIZ E, et al: Metabolism of bovine parathyroid hormone. Immunological and biological characteristics of fragments generated by liver perfusion. *J Clin Invest*, 55:1245-1253, 1975.

CARNEY SL, EPSTEIN MT: Effect of calcitonin on hemodialysis patients with hypercalcemia and renal osteodystrophy. *Uremia Invest*, 8 (Suppl.2):97-101, 1984.

COBURN JW, POPOVTZER MM, MASSRY SG, KLEEMAN CR: The physiochemical state and renal handling of divalents ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med*, 124:302-311, 1969.

COBURN JW, SLATOPOLSKY E: Vitamin D, parathyroid hormone and renal osteodystrophy. En: *Brenner BM, Rector FC, (ed)*.

The Kidney. Saunder, Philadelphia, pp.1754-1829, 1986.

COHEN-SOLAL M, MORIEUX C, Je VERNEJOUL MC: Relationship between the number of resorbing cells and amount resorbed in metabolic bone disorders. J Bone Miner Res, 6:915-920, 1991.

COHN SH, ELLIS KJ, MARTINO AM, ASAD SN, LETTERI JM: Loss of calcium from axial and appendicular skeleton in patients with chronic renal failure. Calc Tiss Res 21:216, 1976.

COMPSTON JE, EVANS D, CRAWLEY EO, EVANS FRCR: Bone mineral content in normal UK subjects. Brit J Radiol, 61:631-636, 1988.

COPLEY JB, HUI SL, LEAPMAN S, SLEMENDA CW, JOHNSTON CC (Jr): Longitudinal study of bone mass in end-stage renal disease patients: effects of parathyroidectomy for renal osteodystrophy. J Bone Miner Res, 8:415-422, 1993.

CHAMBERS TJ, FULLER K: Bone cells predispose endosteal surface to resorption by exposure of bone mineral to osteoclastic contac. J Cell Sci, 76:155, 1985.

CHAZAN J, LIBBEY NP, LONDON MR, PONO L, ABUELO JG: The clinical spectrum of renal osteodystrophy in 57 chronic hemodialysis patients: a correlation between biochemical

parameters and bone pathology findings. Clin Nephrol, 35: 75-85, 1991.

DALEN N, ALVESTRAND A: Bone mineral content in chronic renal failure and after renal transplantation. Clin Nephrol 1:338-346, 1973.

DALEN N, JACOBSON B: Bone mineal assay: choice of measuring sites. Invest Radiol, 9(3):174-185, 1974.

DAVIES SC, MARCUS RE, HUNGERFOLD JL, MILLER MH, ARDEN GB, HUENSS ER: Ocular toxicity of high-dose intravenous desferrioxamine. The Lancet, 2:181-184, 1983.

DE BROE ME, VAN DER VYVER FL, BEKAERT AB, D'HAESE P, PAULIS GJ, et al: Correlation of serum aluminum values with tissue aluminium concentration. Contrib Nephrol, 38:37-46, 1984.

DELMAS PD, TRACY RP, RIGGS BL, MANN KG. Identification of the non collagenous proteins for bovine bone by two-dimensional gel electrophoresis. Calcif Tissue Int, 36:308-316, 1984a.

DELMAS PD: En: Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of metabolic bone disease. Metabolic Bone Disease, II, pp.3, 1970.

DELMAS PD, MALAVAL L, DEMIAUX B, CHAPNY MC, EDWARD MC, et al: Serum bone Gla-proteine (osteocalcin) in endocrine disease. Calcif Tissue Int, 36:75-88, 1984b.

DELMAS PD, WILSON DM, MANN KG, RIGGS BL: Effect of renal function on plasma levels of bone Gla-protein. J Endocrinol Metab, 57:1028-1033, 1983.

DENNEY JD, SHERRARD DJ, NELP WB, CHESNUT CH, BAYLINK DJ: Total body calcium and long-term calcium balance in chronic renal disease. J Lab Clin Med, 82:226-240, 1973.

DE VERNEJOUL MC, MARCHAIS S, LONDON G, BIELAKOFF J, CHAPPINS P et al: Desferroxamine test and bone disease in dialysis patients with mild aluminium accumulation. Am J Kidney Dis, 14:124-130, 1989.

DIAZ PEREZ DE MADRID J, MUÑOZ M, ESCOBAR F: Osteocalcina sérica en pacientes diabéticos insulino dependientes. Med Clin (Bar), 93:690-692, 1989a.

DIAZ PEREZ DE MADRID J, MUÑOZ-TORRES M, ESCOBAR-JIMENEZ F, LOBON JA, GONZALEZ A, et al: Función paratiroidea en la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID). ¿Hipoparatiroidismo funcional? Endocrinología, 36:402-405, 1989b.

DIEL H, ELLINGBOL J: J Analytical Chemistry, 28:882-884,

1956.

DOTY SB: Morphological evidence of gap junctions between bone cells. *Calcif Tissue Int*, 33:509-512, 1981.

EASTERLING RE: Mechanical aspects of dialysis including dialysate delivery systems and water for dialysate. En: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE (ed). *Clinical Dialysis*, Appleton-Century-Crofts. Connecticut, pp.53-96, 1984.

EECKHOUT E, VERBEELEN D, SENNESAEL J, KAUFMAN L, JONCKHEER MH: Monitoring of bone mineral content in patients on regular hemodialysis. *Nephron*, 52:158-161, 1989.

EISENBERG B, TZMOULAS AH, MUNATA GH GH, ELLIOT TM, JACKSON JE: Factors affecting bone mineral density in elderly men receiving chronic in-center hemodialysis. *Clin Nucl Med*, 16:30-36, 1991.

ELLIOT HL, DRYBURG F, FELL GS, SABET S, MacDOUGAL A: Aluminium toxicity during regular haemodialysis. *Br Med J*, 1:1101-03, 1978.

FANG VS, TASHJIAN AH (Jr): Studies on the role of the liver in the metabolism of parathyroid hormone. I. Effects of partial hepatectomy and incubation of the hormone with tissue homogenates. *Endocrinology*, 90:1177-1184, 1972.

FERDINANDUS J, PEDERSON JA, WHANG R: Hypermagnesemia as a cause of refractory hypotension, respiratori depression, and coma. Arch Intern Med, 141:669-670, 1981.

FERNANDEZ E, AMOEDO ML, MARDARAS J, SALAMERO P, MONTOLIU J. Efecto inhibidor nivel-dependiente del aluminio (AL) sobre la secreción de PTH en pacientes en Hemodiálisis. Nefrología, 11, (Suppl.2):74, 1991.

FIRDOZANIA H, GOLIMBU C, RAFII M, SCHWRTZ MS: Rate of spinal trabecular bone loss in normal perimenopausal women: CT measurements. Radiology, 161:735-738, 1986.

FORASTER A, CARRERAS J, GONZALEZ MT, ANDRES E, SAMPIETRO J, et al: La densitometria ósea en la valoración de las alteraciones óseas de los pacientes en hemodiálisis. Nefrología, 9(Suppl.2):75, 1991.

FRASER DR, KODICEK E: Unique biosynthesis by kidney of a biologically active viatamin D metabolite. Nature, 228: 764-766, 1970.

FREITAG J, MARTIN KJ, HRUSKA KA, ANDERSON C, CONRADES M, et al: Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. N Engl J Med, 298:29-32, 1978.

FROST HM: Tetracycline based analysis of bone dynamics.

Calcif Tissue Res, 3:211-237, 1969.

GAN SM, POZNANSKY AK, NAGY MJ: Bone measurements in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. Radiology, 100:509, 1971.

GEBHARDT MC, LIPPIELLO L, BRINGHURST FR, MANKIN HJ: Prostaglandin E2 synthesis by human primary and metastatic bone tumors in culture. Clin Orthop, 196:300-305, 1985.

GEJYO F, YAMADA T, ODANI S, NAKGAWA Y, KUNITOMO T, et al: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as B₂-microglobulin. Biochem Biophys Res Comm, 129:701-706, 1985.

GENANT HK, CANN CE, BOYD DP, KOLB FO, ETTINGER B, GORDAN GS: Quantitative computed tomography for vertebral mineral determination. In Frame, Potts, Clinical disorders of bone and mineral metabolism. Excerpta Medica, Amsterdam, pp.40-70, 1983.

GILSANZ V, ROE TF, MORA S, BOECHAT MI, GODDMAN WG. Racial differences in vertebral bone density develop during puberty. J Bone Min Res, 6(Suppl.1):S137, (Abst) 1991.

GLASTRE C, BRAILLON P, DAVID L, COCHAT P, MEUNIER PJ, et al: Measurements of mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children:

correlations with growth parameters. J Clin Endocrinol Metab, 70:1330-1333, 1990.

GOLDSMITH RS, FURSZYFER J, JOHNSON WJ, BEELER GW (Jr): Calcium flux during hemodialysis. Nephron, 20:132-140, 1978.

GOLDSMITH RS, FURSZYFER J, JOHNSON WJ, FORUNIER AE, ARNAUD CD: Control of secondary hyperparathyroidism during longterm hemodialysis. Am J Med, 50:692-699, 1971.

GRAF H, STUMMVOLL HK, MEISINGER V: Desferrioxamine-induced changes of aluminum kinetics during hemodialysis. Artif Organs, 5(Suppl.):56-58, 1981.

GRAY RW, WEBER HP, DOMINGUEZ JH, LEMANN J: The metabolism of vitaminD3 in normal and anefric humans. J Clin Endocrinol Metab, 39:1045, 1974.

GUNDBERG CM, MARKOWITZ ME, MIZRUCHI M, ROSEN JF: Osteocalcin in human serum: A circadian rhythm. J Clin Endocrinol Metab, 60:736-839, 1985a.

GUNDBERG CM, WILSON PS, GALLOP PM, PARFITT AM: Determination of osteocalcin in human serum: results with two kits compared with those by a well-characterized assay. Clin Chem, 31:1720-25, 1985b.

GUNNES-HEY M, HOCK JM: Increased trabecular mass in rats treated with human synthetic parathyroid hormone. *Metab Bone Dis Relat Res*, 5:117-182, 1984.

GUPTA S, LUNA E, BELSKY J, GELFMAN N, MILLER K, et al: Photon absorptiometry for non-invasive measurements of bone mineral content. *Clin Nucl Med*, 9:435-439, 1984.

GUSTAFSSON L, JACOBSON B, KUSOFFSKY L: X-ray spectrophotometry for bone-mineral determinations. *Med Biol Eng Comput*, 12:113-118, 1974.

HABENER JF, POTTS JT (Jr), RICH A: Preproparathyroid hormone. *J Biol Chem*, 251:3893-3899, 1976.

HALL GE, KENNEDY AD: Role of carbonic anhydrase in bone resorption induced by 1,25 dihydroxivitamin D3 in vitro. *Calcif Tissue Int*, 37:134-142, 1985.

HEAF JG, JOFFE P, PODENPHANT J, ANDERSEN JR: Noninvasive diagnosis of uremic osteodystrophy: Uses and Limitations. *Am J Nephrol* 7:203-211, 1987.

HACKENG WHL, LIPS P, NETELENBOS JC, LIPS CJM: Clinical implications of estimation of intact parathyroid hormone (PTH) versus immunoreactive PTH in normal subjects and parathyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 63:447-453, 1986.

HEATH H: Biogenic amines and the secretion of parathyroid hormone and calcitonin. *Endocr Reviews*, 1:319, 1977.

HEERSCHÉ JHM, MARCUS R, AURBACH GD: Calcitonin and the formation of 3',5'AMP in bone and kidney. *Endocrinology*, 94:241-247, 1974.

HEYNEN G, FRANCHIMONT P: Human Calcitonin radioimmunoassay in normal and pathologic conditions. *Eur J Clin Invest*, 4: 213, 1974.

HEYNEN G, KANIS JA, OLIVER DO, LEDINGHAM JGG, RUSSELL LGG: Evidence that endogenous Calcitonin protects against renal bone disease. *Lancet*, 2:1322-1325, 1976.

HODSMAN AB, SHERRARD DJ, WONG EGC, BRICKMAN AS, LEE DB, et al: Vitamin D-resistant osteomalacia in hemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism. *Ann Int Med*, 94:629-637, 1981.

HODSMAN AB, SHERRARD DJ, ALFREY AG, BRICKMAN AS, MILLER A, et al: Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 54:539-546, 1982.

HOLICK MF, MACLAUGHLIN JA, CLARK BM, HOLICK SA, POTTOS JT (Jr), et al: Photosynthesis of previtamin D₃ in human skin and the physiologic consequences. *Science*, 210:203-205,

1980.

HOLICK MF: Vitamin D and the Kidney. *Kidney Inter*, 32:912-926, 1987.

HOLTROP ME: The ultrastructure of Bone. *Am Clin Lab Sci*, 5:264-271, 1975.

HOLTROP ME, RAISZ LG, SIMMOUS HA: The effects of parathyroid hormone, colchicine, and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclast in organ culture. *J Cell Biol*, 60:346-355, 1974.

HORTON JE, RAISZ LG, SIMONS HA, OPPENHEIM JJ, MERGENHAGEN SE: Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science*, 177:793-795, 1972.

HUI SL, SLEMENDA CW, JOHNSTON CC, APPLIEDORN CR: Effects of age and menopause on vertebral bone density. *Bone Miner Res*, 2:141-146, 1986.

IHLE NV, BECKER GK, KINCAID-SMITH PS: Clinical and biochemical features of aluminium related bone disease. *Kidney Int*, 29 (Suppl.18):580-586, 1986.

JILKA RL, HAMILTON JN: Inhibition of parathormone-stimulated bone resorption by type I interferon. *Biochem*

Biophys Res Commun, 120:553-558, 1984.

KANDERS B, DEMPSTER DW, LINDSAY R: Interaction of calcium nutrition and physical activity in young women. J Bone Min Res, 3:145-149, 1988.

KANIS JA, CUNDY T, BARLETT M, SMITH R, HEYNEN G, et al: Is 24,25-dihydroxycholecalciferol a calcium-regulating hormone in man? Br Med J, 1:1382-1386, 1978.

KANIS JA, EARNSHAW M, HEYNEN G, RUSSELL RGG, WOODS CG: The possible role of Calcitonin deficiency in the development of bone disease due to chronic renal failure. Calcif Tissue Res, 22 (Suppl):147, 1977.

KANIS JA, DIXON RA, AULIN F, et al: Mesure et signification du volumen osseaux et de la mass osseuse. En: Laval-Jeantet AM, Caulin F, (ed). Armour-Montagu, pp. 281-330, 1982.

KAWASHIMA H, TORIKAI S, KUROKAWA K: Localization of 25-hydroxivitamin D₃-1 alpha-hidroxilasa and -24-hidroxilasa in the rat nephron. Proc Natl Acad Sci USA, 78:1199-1203, 1981a.

KAWASHIMA H, TORIKAI S, KUROKAWA K: Calcitonin selectively stimulates 25-hydroxivitamin D-3-1-alfa-hydroxylase in the proximal straight tubule of rat kidney. Nature (London),

291:327-329, 1981b.

KAYE M, HODSMAN AB, MALYNOWSKY L: Staining of bone for aluminum: Use of acid solochrome azurine. *Kidney Int*, 37:1142-47, 1990.

KEMPER B, HABENER JF, ERNTS MD, POTTS JT (Jr), RICH A: Pre-proparathyroid hormone: Analysis of radioactive tryptic peptides and amino acid sequence. *Biochemistry*, 15:15, 1976.

KIMBERLING WJ, FAIN PR, KENYON JB, GOLDGAR D, SUJANSKY E, et al: Linkage heterogeneity of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 319:913-918, 1988.

KIKUNAMI K, NISHIZAWA Y, TABATA T, NAKATSUKA K, MATSUSHITA Y, et al: Changes in parathyroid hormone in diabetic patients on long-term hemodialysis. *Nephron*, 54:318-321, 1990.

KNOLL O, KELLINGHAUS H, BERTRAN HP, et al: Gastrointestinal absorption of aluminum in chronic renal insufficiency. *Contrib Nephrol*, 38:24-31, 1984.

KRAGSTRUP J, MELSEN F: Three-dimensional morphology of trabecular bone osteons reconstructed from serial sections. *Metab Bone Dis Relat Res*, 5:127-130, 1983.

KREAM BE, JOSE M, YAMADA S, DE LUCA HF: A specific high-affinity macromolecule for 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in fetal bone. Science, 197: 1086-1088, 1977.

KUMAR R: The metabolism and mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D. Kidney Int, 30:793-803, 1986.

KUROKAWA K: Calcium-regulating hormones and the kidney. Kidney Int, 32:760-771, 1987.

KURTZ SB, MCCARTHY JT, JOHNSTON WJ: Absence of hyperparathyroidism in diabetic dialysis patients. Kidney Inter, 25:677-682, 1984.

LAM M, RICANTI ES, ALFREY AC, COBURN JW. Influence of aluminum-containing antacids on plasma Aluminum. Kidney Int, 23:129, 1983.

LARSEN K: Creatinine assay by reaction-kinetic principle. Clin Chem Acta, 41:209-211, 1972.

LE BLANC AD, EVANS HJ, MARSH C, SCHNEIDER V, JOHNSON PC, et al: Precision of dual photon absorptiometry measurements. J Nucl Med, 27:1362-1365, 1986.

LECHLEITNER P, DIENSTL A, WATFAH C, RICCABONA G, KOENIG P, et al: Doppel-Photonen-Absorptiometrie bei renaler Osteopathie. Wien Klin Wochenschr, 102:136-140, 1990.

LEE DBN, BRAUTBAR N, WALLING MW, et al: Effect of phosphorus depletion on intestinal calcium and phosphorus absorption. Am J Physiol, 236:E451-E457, 1976.

LEE JC, PATHEMORE JG, DEFTOS LJ: Immunochemical heterogeneity of Calcitonin in renal failure. J Clin Endocrinol Metab, 45:528-533, 1977.

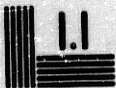
LEE MS, KIM SY, LEE MC, CHOB Y, LEE HK, et al: Negative correlation between the change in bone mineral and serum Osteocalcin in patients with Hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 70:766-770, 1990.

LIAN JB, TASSINARI M, GLOWACKI J: Resorption of implanted bone prepared from normal and warfarin-treated rats. J Clin Invest, 73:1223-1226, 1984.

LINDERGARD B: Changes in bone mineral content evaluated by photon absorptiometry before the start of active uremia treatment. Clin Nephrol, 16:126-130, 1981.

LINDERGARD B, JOHNELL G, NILSSON BE, WIKLUND PE: Studies of bone morphology, bone densitometry and laboratory data in patients on maintenance hemodialysis treatment. Nephron. 39:122-129, 1985.

LIU SH, SHU HI: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

LEE DSN, BRAUTBAR N, WALLING MW, et al: Effect of phosphorus depletion on intestinal calcium and phosphorus absorption. Am J Physiol, 236:E451-E457, 1976.

LEE JC, PATHEMORE JG, DEFTOS LJ: Immunochemical heterogeneity of Calcitonin in renal failure. J Clin Endocrinol Metab, 45:528-533, 1977.

LEE MS, KIM SY, LEE MC, CHOB Y, LEE HK, et al: Negative correlation between the change in bone mineral and serum Osteocalcin in patients with Hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 70:766-770, 1990.

LIAN JB, TASSINARI M, GLOWACKI J: Resorption of implanted bone prepared from normal and warfarin-treated rats. J Clin Invest, 73:1223-1226, 1984.

LINDERGARD B: Changes in bone mineral content evaluated by photon absorption before the start of active uremia treatment. Clin Nephrol, 16:126-130, 1981.

LINDERGARD B, JOHNELL O, NILSSON BE, WIKLUND PE: Studies of bone morphology, bone densitometry and laboratory data in patients on maintenance hemodialysis treatment. Nephron. 39:122-129, 1985.

LIU SH, SHU HI: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and

affects of dihydrotachysterol and iron. *Medicine (Balt)*, 22:103-161, 1943.

LOPEZ-IBARRA PJ, MUÑOZ-TORRES M, BARREDO F, JODAR E, QUESADA M, et al: Osteopenia diabética: influencia del sexo y las complicaciones crónicas. VI Simposium SEIOMM, Córdoba, (Abst) 1993.

LUCAS RC: Form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. *Lancet*, 1:993-996, 1833.

LUDVICK B, WILSCHKE CH, KALUBERGER F, SEIDL G, GRAF H. Dual Energy X-Ray Absortometry. A new method for quantification of renal osteopathy. XXVII congress EDTA, Vienna. pp.277, (Abst) 1990.

LLACH F, MASSRY FG: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 61:601-606, 1985.

LLACH F, BRICKMAN AS, SINGER FR, et al: 24,25-dihydroxycholecalciferol a vitamin D sterol with qualitatively unique effects in uremia man. *Metab Bone Dis Rel Res*, 2:11-15, 1979.

LLACH F: Osteodistrofia renal y diálisis de mantenimiento. En: *Insuficiencia Renal Crónica y Dialisis de*

Mantenimiento. Llach F, Valderrabano F, Norma (eds).
Madrid, pp.203, 1990.

MAHAFFEY JE, DAYER J-M, KRAUE SM, POTTS JT (Jr):
Calcitonin receptors on cultured pig kidney cells. En:
Program and abstracts: first annual meeting of the
American Society for Bone and Mineral Research. Anaheim,
Calif, june pp.11-12, (82 abst) 1979.

MALLUCHE HH, FAUGER M-C, RITZ E, CAILLENS G, WILDERBERGER
D: Endogenous calcitonin does not protect against hyper-
parathyroid bone disease in renal failure. Miner Electrol
Metab, 12:113-118, 1986.

MALLUCHE HH, FAUGERE M-C, FANTI P, PRICE PA: Plasma levels
of Gla-protein bone formation in patients on chronic
maintenance dialysis. Kidney Int, 26 (Suppl.6):869-874,
1984.

MALLUCHE HH, SMITH AJ: The use of deferoxamine in the
management of Aluminum accumulation in bone in patients
with renal failure. New Eng J Med, 311:140-144, 1984.

MALLUCHE HH, FAUGERE MC: Renal osteodystrophy. New Engl J
Med, 321:317-318, 1989.

MARTIN GR, TIMPL R, MILLER PK, KUHN K: The genetically
distinct collagens. Trends Biochem Sci, July:285-287,

1985.

MARTIN GR, TIMPL R, MILLER PK, KUHN K. The genetically distinct collagens. Trends Biochem Sci, July:285-287, 1985.

MARTIN K, HRUSKA K, GREENWALT A, KLHAR S, SLATOPOLSKY E: Selective uptake of intact parathyroid hormone by the liver. Differences between hepatic and renal uptake. J Clin Invest, 58:781-788, 1976.

MARTIN TJ, KONG WNG, TATSNO S: Bone cell physiology. Endocrinol Metab Clin North Am, 18:853-859, 1988.

MARTINEZ ME, SELGAS R, MIGUEL JL, BALAGUER G, SANCHEZ-CABEZUDO MJ, et al: Osteocalcin levels in Uremic Patients: Influence of Calcitriol Treatment through Two Different routes and Type of Dialysis. Nephron, 59:429-433, 1991.

MASSEY FJ (Jr): The Kolmogorov-Smirnov test for goodness fit. J Amer Statst Assoc, 46:68-78, 1951.

MASSRY SG, STEIN R, GARTY J, ARIEFF AI, COBURN J, et al: On the mechanism of skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of the $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Kidney Int, 9:467-472, 1976.

MAZESS RB: On aging bone loss. Clin Orthop Rel Res, 162:

239-252, 1982.

MAZESS RB: Spinal and radius bone measurements in renal osteodystrophy. *Nephron*, 38:71-72, 1984.

MAZESS RB, WAHNER HW: Medicina nuclear y densitometria. En: Osteoporosis. Etiología, diagnóstico y tratamiento. Riggs BL y Melton LJ (eds). New York: Raven Press, pp.273-320, 1988.

MAZZAFERRO S, COEN G, BALLANTI P, BONDATTI E, BONUCCI M, PASQUALI M, et al: Osteocalcin, iPTH, Alkaline Phosphatase and Hand X-Ray scores as Predictive Indices of Histomorphometric Parameters in Renal Osteodystrophy. *Nephron*, 56:261-266, 1990.

McBROOM RJ, HAYES WC, EDWARDS WT, GOLDBERY RP, WHITE AA III: Prediction of vertebral body compressive fracture using quantitative computed tomography. *J Bone Joint Surg*, 67A(8):1206-1214, 1985.

McCARTHY JT, KUMAR R: Renal osteodystrophy. En: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 19:65-93, 1990.

McLAUGHLIN AIG, KAZANTIS G, KING E: Pulmonary fibrosis and encephalopathy associated with inhalation of aluminum dust. *Br J Ind Med*, 19:253-263, 1963.

MEEMA HE, OREOPOULOS DG, RABINOVICH S, HUSDAN H, RAPAPORT A: Periosteal new bone formation (periosteal neostasis) in renal osteodystrophy. *Radiology*, 110:513, 1974.

MENNES P, ROSENBAUM R, MARTIN K, SLATOPOLSKY E: Hypomagnesemia and impaired parathyroid hormone secretion in chronic renal disease. *Ann Intern Med*, 88:206-209, 1978.

MILLINER DS, NEBEKER HG, OTT SM, ANDRESS DL, SHERRARD DJ, et al: Use of the deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum-related osteodystrophy. *Ann Intern Med*, 101:775-780, 1984.

MOREL F: Sites of hormone action in the mammalian nephron. *Am J Physiol*, 240:F159-F164, 1981.

MORRISSEY J, ROTHSEIN M, MAYOR E, SLATOPOLSKY E: Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminium. *Kidney Int*, 23:699-704, 1983.

MORRISSEY J, SLATOPOLSKY E: The effect of aluminum on parathyroid hormone secretion. *Kidney Int*, 29:S41-S44, 1986.

MUNDY GR, COLEMAN DL, FLODD PM, HKUPPER TS, JILKA RL: Parathyroid hormone and lipopolysaccharide induce murine osteoblast-like cells to secrete a cytokine

indistinguishable from granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Invest*, 83:149-147, 1989.

MUNOZ-TORRES M, DIAZ PEREZ DE MADRID J, ESCOBAR-JIMENEZ F. Osteocalcin levels in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *British J Rheumatology*, 29(Suppl.1):40, 1990.

MUNOZ-TORRES M, DIAZ PEREZ DE MADRID J, ESCOBAR-JIMENEZ F, ORTEGO N, GONZALEZ A, et al: Alteraciones of mineral metabolism in type 1 (insulin-dependent) diabetics patients. *Diabetologia*, 34(Suppl.2):A164, 1991.

MUNOZ-TORRES M, DIAZ PEREZ DE MADRID J, ESCOBAR-JIMENEZ F, ORTEGO N, LOBON JA, et al: Mineral homeostasis in type 1 (insulin-dependent) diabetics patients. Influence of duration of diverse control. *Avances en Diabetologia*, 6: 49-55, 1993.

NAIK RB, GOSLING P, PRICE CP: Comparative study of alkaline phosphatase isoenzymes, bone histology, and skeletal radiography in dialysis bone disease. *Br Med J*, 1:1307-1310, 1977.

NASSIM JR, SAVITILE PD, MULLIGAN L: Effects of stilboestrol on urinary phosphate excretion. *Clin Sci*, 15:367-371, 1956.

NEBEKER HG, ANDRESS DL, MILLINER DS, OTT SM, ALFREY AC, et

al: Indirect methods for the diagnosis of aluminum bone disease: plasma aluminum, the desferrioxamine infusion test and serum iPTH. *Kidney Int*, 29(Suppl.18):96-99, 1986.

NORDIN BEC: Calcium, Phosphate and Magnesium Metabolism. En: Diagnostic procedure. HORSMAN A, AARON J. Nordin BEC, (ed). New York, Churchill Livingstone, pp.469-524, 1976.

OLIVIERI N, RAYMON BUNCIC J, CHEW E, GALLANT T, HARRISON R, et al: Visual and auditori neurotoxicity in patients receiving subcutaneous desferrioxamine infusions. *N Engl J Med*, 314:869-873, 1986.

ONISHI S, ANDRESS DL, MALONEY NA, COBURN JW, SHERRARD DJ: Beta 2-microglobulin deposition in bone in chronic renal failure. *Kidney Int*, 39:990-995, 1991.

OSUNA CARRILLO DE ALBORNOZ: Interrelación fosfato inorganico-insulina en el control de la homeostasis de la glucosa. Tesis doctoral número 508. Granada. 1982.

OTT SM, MALONEY NA, COBURN JW et al: The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its response to calcitriol therapy. *New Engl J Med*, 307:709-713, 1982.

OTT SM, NEBECKER HG, ANDRES DL, MILLINER DS, MALONEY NA, et al: Desferrioxamine therapy in patients with Aluminum-

Related osteodystrophy. *Kidney Int*, 27:148, (Abst) 1985.

OWEN M: Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. En: Peck WA, eds. *Bone and Mineral Research*, 3. Amsterdam: Elsevier, pp.1-25, 1985.

PAK CYC: Pathogenesis and management of hypercalcemic states. En: Isselbacher KJ, Adams RD, Braunwald E, et al (ed). *Update I. Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill, pp.171-190, 1981.

PARFITT AM: The physiological and clinical significance of bone histomorphometry. *Techniques and interpretations*. En: Recker R, ed. Boca Raton: CRC Press, pp.143-223, 1983.

PARFITT AM: The cellular basis of bone remodeling: the quantum concept reexamined on light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tissue Int*, 36(Suppl.1): 37-45, 1984.

PARFITT AM: Soft-tissue calcification in uremia. *Arch Intern Med*, 124:544-556, 1969.

PARFITT AM, DREZNER MK, GLORIEUX FH, KANIS JA, MALLUCHE H, et al: Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols, and units. *J Bone Mineral Res*, 2: 595-610, 1987.

PARFITT AM, OLIVER I, WALCZAK N, LEVIN N, SANTIAGO G, CRUZ C: The effect of chronic renal failure and maintenance hemodialysis on bone mineral content of the radius. Am J Roentgenol, 126:1289-1292, 1976.

PARKINSON IS, WARD MK, KERR DNS: Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis. J Clin Pathol, 34:1285-1294, 1981.

PEARSE AGE, POLAK JM, VAN NOORDEN S: The neural crest origin of the C-cells and their comparative cytochemistry and ultrastructure in the ultimo branquial gland. En: Talmage RV, Munson PL, (ed). Calcium, parathyroid hormone and thyro-calcitonin. Excerpta Médica, Amsterdam, pp.29-40, 1972.

PECK WA, WOODS WL: Las células del hueso. En: Riggs BL, Melton LJ III, (eds). Osteoporosis. Etiología, diagnóstico y tratamiento. New York: Raven Press, pp.1-47, 1989.

PEI Y, HERCZ G, GREENWOOD C, SEGRE G, MANUEL A, et al: Renal osteodystrophy in diabetic patients. Kidney Inter, 44:159-164, 1993.

PETRAGLIA A, AMBROSONI P, CAORSI H, OLAIZOLA I, RODRIGUEZ P, et al: Valor de los diferentes métodos diagnósticos en la intoxicación aluminica. Nefrología, 13 (Suppl.3):89-93,

1993.

PIERCE-MYLI M, PIERIDES AM: Iron and aluminum osteomalacia during hemodialysis (carta). N Eng J Med, 310:323, 1984.

PIERIDES AM, SKILLEN AW, HELLIS HA: Serum alkaline phosphatase in azotemic and hemodialysis osteodystrophy: A study of isoenzyme patterns, their correlations with bone histology, and their changes in response to treatment with $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ and $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. J Lab Clin Med, 99:899-909, 1979.

PIERIDES AM, EDWARDS WG (Jr), CULLUM UX (Jr), McCALL JT, HELLIS HA: Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. Kidney Int, 18:115-124, 1980.

PIETSCHAMANN P, VYCHYTI L A, WOLOSZCZUK W, KOVARIK J: Bone metabolism in patients with functioning kidney grafts: Increased serum levels of osteocalcin and parathyroid hormone despite normalisation of kidney function. Nephron, 59:533-536, 1991.

PIRAINO B, CHEN T, COOPERSTEIN L, SEGRE G, PUSCHETT J: Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. Clin Nephrol, 30:57-62, 1988.

PORTALE AA, BOOTH EB, TSAI HC, MORRIS RC: Reduced plasma concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in children with

moderate renal insufficiency. *Kidney Int*, 21:627-632, 1982.

PORTALE AA, BOOTH BE, HALLDRAM BP, MORRIS RC: Dietary phosphorus affects circulating levels of 1,25(OH)₂D and PTH in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest*, 73:1580-1589, 1984.

POSNER AS, BLUMENTHAL NC, BOSKEY AL: Model of aluminum-induced osteomalacia: Inhibition of apatite formation and growth. *Kidney Int*, 29(Suppl):17-19, 1986.

POTTS M, DOPPEL S, TAYLOR S, FOLKMAN J, NEER R, POTTS JT (Jr): Protamine: a powerful in vivo inhibitor of bone resorption. *Calcif Tissue Int*, 36:189-193, 1984.

PRICE PA, PATHEMORE JG, 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.

PRICE PA, OTSUKA AS, POSER JW, KRISTAPONIS J, RAMIN N: Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 73:1147-1151, 1976.

PRICE P: Osteocalcin. En: Peck WA ed. Bone and mineral

Research. Amsterdam Excerpta Medica, pp.157-190, 1983.

PRICE PA: Vitamin K-dependent bone proteins. En Cohn DV, Martin TJ, Meunier PJ, ed. Calcium Regulation and Bone Metabolism. Basic and Clinical Aspects. Excerpta Medica, Amsterdam, ICS 735, pp.419-426, 1987.

PROCKOP DJ, WILLIAMS CJ: Structure of the organic matrix: collagen structure (chemical). En: Nancollas GH, (ed). Biological mineralization and demineralization. New York: Springer-Verlag, pp.161-177, 1982.

RAISZ LG: Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. New Eng J Med, 138 (13):818-828, 1988.

RASSMUSSEN H, BORDIER P. Vitamin D and Bone. Metab Bone Dis Rel Res, 1:7013, 1978.

REED GW. The assessment of bone mineralization from the relative transmission ^{241}Am and ^{137}Sc radiations. Phys Med Biol, 11:174, 1966.

REEDERS ST, BREUNING MH, DAVIES KE, NICHOLLS RD, JARMAN AP et al: A highly polymorphic DNA marker linked to adult polycystic kidney disease on chromosome 16. Nature, 317: 542-544, 1985.

REICHEL H, KOEFFLOER HP, BISHOP JE: 25-hydroxivitamin D3

lypopolysaccharide-stimulated normal human macrophages. J Clin Endocrinol Metab, 64:1-9, 1987.*

RESNICK D, NIWAYAMA G: Subchondral resorption of bone in renal osteodystrophy. Radiology, 118:515-321, 1976.

REYNOLDS JJ: Cellular and biochemical events in bone resorption. En: Dixon ASTJ, Russell RGG, Stamp TCB, eds. Osteoporosis a multi-disciplinary problem. London: Academic Press, pp.42, 1983.

REYNOLDS JJ, HOLICK MF, DELUCA HF: The role of vitamin D metabolites in bone resorption. Calcif Tissue Res, 12:295-301, 1973.

RICHARDSON ML, GENANT GK: Assessment of metabolic bone disease by quantitative computed tomography. Clin Orthop, 195:224-238, 1985.

RICKERS H, NIELSEN AH, SMITH-PEDERSON R, RÖDBRO P: Bone mineral loss during maintenance haemodialysis. Acta Med Scand, 204:263-267, 1978.

RICKERS H, CHRISTENSEN M, RÖDBRO P: Bone mineral content in patients on prolonged maintenance hemodialysis: a three year follow-up study. Clin Nephrol, 20:302-307, 1983.

RICO H, HERNANDEZ ER, CABRANES A, GOMEZ-CASTRESANA F:

Sugestion of a deficient osteoblastic function in diabetes mellitus: the possible cause of osteopenia in diabetes. *Calcif Tissue Int*, 45:71-73, 1989.

RIGGS BL, WAHNER HW, DUNN WL, MAZESS RB, OFFORD KP, MELTON LJ, III. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with agin. *J Clin Invest*, 67:328-335, 1981.

RITZ E, PRAGER P, KREMPIEN B, BOMMER J, MALLUCHE HH, et al: Skeletal X-ray findings and bone histology in patients on hemodialysis. *Kidney Int*, 13: 316-323, 1978.

ROBERSTON WG: Plasma phosphate homeostasis. En: Calcium phosphate and Magnesium Metabolism. Nordin BEC (ed). New York, Churchill Livingstone, 1976.

RODAN GA, RODAN SB: Expresion of the osteoblastic phenotypo. Frame B, Potts JT, eds. Bone mineral research annual 2, Amsterdan, Elseiver pp.244-285, 1984.

ROMEO G, DEVOTO M, COSTA G, RONCUZZI L, CATIZONE L, et al: A second genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*, 2:8-10, 1988.

ROOS RJ, HANSDON TH: Bone mineral measurements with a continous roentgen ray spectrum and germanium detector. *Acta Radiol Diagn*. 1:105-109, 1986.

SAMIZADEH A, LOEW H, BUSCH G, MULLER H, LOSSE H: The use of photon absorptiometry in renal osteodystrophy. *Klin Wochenschr*, 55:1005-1011, 1977.

SARTORIS DJ, RESNICK D: Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR*, 152:241-246, 1989.

SCRIBNER BH, BURI R, CANER JEZ, HEGSTROM R, BURNELL JM: The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. *Trans Amer Soc Artif Intern Organs*, 6:114-119, 1960.

SCHEVEN BAA, WASSENAAR AM, KA-WILARANY-DE HAS EWM: Effects of irradiation on the differentiation pathway of bone resorbing cells. En: Ornoy A, Harel A, Sela J, (ed). *Current advances in skeletogenesis*. Amsterdam: Elsevier, pp.51, 1985.

SEEMAN E, WAHNER HW, OFFORD KP, KUMAR R, JOHSON WJ, et al: Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest*, 69:1302-1309, 1982.

SHAPIRO R: Radiologic aspects of renal osteodystrophy. *Radiol Clin North Am*, 10:557-568, 1972.

SHERRARD D, OTT S, MALONEY N, ANDRESS D, COBURN J: Uremic

osteodystrophy: classification, cause and treatment. En Frame B, Potts J, ed. Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford - Princeton, pp.254-259, 1983.

SHERRARD DJ: Aluminum in renal osteodystrophy. Seminars in Nephrology (Suppl. 6):5-11, 1986.

SHERRARD DJ, HERCZ G, PEI Y, MALONEY NA, GREENWOOD C, et al: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure an-evolving disorder. Kidney Inter, 43:436-442, 1993.

SKALSKY HL, CHARCHMAN RA. Aluminum homeostasis in man. J Am Coll Toxicol, 2:405-423, 1985.*

SKILLEN AW, PIERIDES AM: Serum alkaline phosphatase isoenzyme patterns in patients with chronic renal failure. Clin Chim Acta, 80:339-346, 1977.

SLATOPOLSKY E, RUTHERFORD WE, HOFFSTEN FH, ELKAN IO, BUTCHER HR, et al: Non supresible secondary hyperparathyroidism in chronic progressive renal disease. Kidney Int, 1:38, 1972.

SLATOPOLSKY E: The interaction of parathyroid hormone and aluminum in renal osteodystrophy. Kidney Int, 31:842-854, 1987.

SLATOPOLSKY E, WEERTS C, THIELAN J, MARTIN K, HARTER H:
Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by
intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalci-
ferol in uremics patients. J Clin Invest, 74:2136-2143,
1984.

SLATOPOLSKY E, WEERTS C, LOPEZ-HILKER S, NORWOOD K, ZINK
M: Calcium carbonate as a phosphate binder in patients
with chronic renal failure undergoing dialysis. N Engl J
Med, 315:157-161, 1987.

SLEMENDA C, MILLER J, RESITER T, JOHNSTON C (Jr): Site
specific responses to intense physical activity in
children, adolescents and young adults. J Bone Min Res, 6
(Suppl.1):S272, (Abstr 753) 1991.

STARKEY BJ: Aluminium in renal disease: current knowledge
and future developments. Ann Clin Biochem, 24:337-344,
1987.

STEINER DF: Peptide hormone precursors: biosynthesis,
processing and significance. En: Parson JA, ed. Peptide
hormones. Baltimore: University Prak Press, pp.49-65,
1976.

STRONG HE, SCHATZ BC, SHINABERGER JH, et al: Measurement
of dialysance and bi-directional fluxes of calcium in vivo

using radiocalcium. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 17: 108-115, 1971.

STUDENT: Biometrika, 6:1, 1908.

SUGARMAN BJ, AGGARVAL BB, HASS PE, FIGARS IS, PALLADINO MA (Jr), et al: Recombinant human tumor necrosis factor alfa; Effects on proliferation on normal and transformed cells in vitro. Science, 230:943-945, 1985.

SUKI WN: Calcium transport in the nephron. Am J Physiol, 237:F1-F6, 1979.

TANNER JM, WHITEHOUSE RH: Height and weight chart from birth to five years allowing for length of gestation for use in infant welfare clinics. Arch Dis Child, 48:786-789, 1973.

TORREGROSA JV, MONTESINOS M, CAMPISTOL JM, HUGUET M, OPPENHEIMER F, et al: Densidad mineral ósea en pacientes de diálisis (DMO). Rev Esp Enf Metab Oseo, 2(Suppl.B):41, (Abst) 1993.

TORRES A, LORENZO V, GONZALEZ-POSADA JM: Comprison of histomorphometry and computerized tomography of the spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy. Nephron, 44:282-287, 1986.

VAN DER VYVER FL, VERBUECKEN AH, VISSER WJ, VAN GRIEKM RE, De BROE ME: Localisation of Aluminum and Iron by histochemical and laser microprobe mass analytical techniques in bone marrow cells of chronic hemodialysis patients. J Clin Pathol, 37:837-838, 1984.

VEIS J, CONTIGUGLIA R, KLEIN M, MISHELL J, ALFREY A, SHAPIRO J: Mucormycosis in desferrioxamine-Treated patients on dialysis. Ann Int Med, 107:258, 1987.

VICENTI F, HATTNER R, AMEND WJ, FEDUSKA NJ, DUCA RM, et al: Decreased secondary hyperparathyroidism in diabetic patients receiving hemodialysis. JAMA, 245:930-933, 1981.

VICENTI F, ARNAUD SB, RECKER, GENANT H, AMEND W et al: Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. Kidney Inter 25:677-682, 1984.

WAHNER HW: Measurements of bone mass and bone density. Endocrinol and Metabol Clin N Am, 18:995-1012, 1989.

WAHNER HW: Assesment of metabolic bone disease. Review of nuclear medicine procedures. Mayo Clin Proc, 60:827-835, 1985.

WAHNER HW, DUNN WL, BROWN ML: Comparison of dual-energy-X-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. Mayo Clin Proc,

63:1075-1084, 1988.

WEISCHELBAUN CT: An accurate and rapid method for the determination of protein in small amounts of blood serum and plasma. Am J Clin Pathol, 16:40-43, 1946.

WILSON L, FELSENFELD A, DREZNER MK, LLACH F: Altered divalent ion metabolism in early renal failure. Role of 1,25(OH)₂D. Kidney Int, 27:565-573, 1985.

WINDAUS A, SHENCK F, VON WERDER F: Über das antirachitisch wirksame bestrahlungsprodukte aus 7-dehydrocholesterin. Z Physiol Chem, 241:101-103, 1936.

WING AJ. Optimum calcium concentration of dialysis fluid for maintenance hemodialysis. Br Med Jr, 4:145-149, 1968.

XIAO-QUAN T, SHEN L, ZHE-MING NL: Determination of aluminium in human blood and serum by graphite furnace atomic absorption spectrometry using potassium dichromate matrix modification. J Anal At Spectrom, 3:99-103, 1988.

ZARRABETIA MT, RIANCHO JA, GONZALEZ-MACIAS J: La vitamina D como factor inmunomodulador. Rev Clin Esp, 186:53-55, 1990.

ZILVERSMIT DB, DAVIS K: J Lab Clin Med, 35:155-159, 1950.

-.Ω.-