

Distúrbio mineral e ósseo após o transplante renal

Guidelines for bone and mineral disorders after kidney transplantation

Autores:

Ana Paula Santana Gueiros
 Carolina Lara Neves
 Elisa de Albuquerque Sampaio
 Melani Ribeiro Custódio

No 1º ano de Transplante Renal

- 1 Monitorar os níveis séricos de cálcio (Ca) e fósforo (P) uma vez por semana até a estabilização (Evidência). Em seguida, realizar dosagens mensais até o final do 1º ano (Opinião).
- 2 Monitorar os níveis séricos de fosfatase alcalina (FA) e paratormônio (PTH) no momento do transplante renal (TxR) e com 6 e 12 meses (Opinião).
- 3 O tratamento das anormalidades do Ca, P e PTH segue as diretrizes para DRC I-V (Evidência).
 - a. A paratireoidectomia (PTx) está indicada quando houver hipercalcemia grave, em qualquer momento após o TxR, ou persistência do hiperparatireoidismo secundário (HPS), preferencialmente após 1 ano do TxR (Evidência).
- 4 Dosar 25-hidroxivitamina D (25-vit D) no início do TxR e a cada 6 meses. Repor a hipovitaminose D conforme as recomendações para pacientes com DRC I-V, monitorando o nível sérico de 3/3 meses (Opinião).
- 5 Utilizar a menor dose possível de corticosteroides (Evidência).
- 6 A densitometria óssea (DEXA) deve ser realizada até o 3º mês após o TxR em pacientes com DRC I-III T, é repetida ao final do 1º ano independente de qualquer intervenção (Opinião).
- 7 Na presença de perda de massa óssea evidenciada pela DEXA em pacientes com DRC I-III T, considerar o uso de vitamina D₂ ou D₃, calcitriol ou bisfosfonatos (Opinião).

- 8 Considerar a possibilidade de realizar a biópsia óssea antes do uso de bisfosfonatos para afastar a presença de baixa remodelação óssea ou defeito de mineralização (Opinião).

Após o 1º ano de Transplante Renal

- 1 Monitorar os níveis séricos de Ca, P, FA e PTH de acordo com o estágio da DRC. A frequência das dosagens deverá ser aumentada na vigência de intervenção terapêutica.
 - a. DRC I-III T: Ca, P e FA 6-12 meses PTH 1x/ano
 - b. DRC IV T: Ca, P e FA 3-6 meses PTH 3-6 meses
 - c. DRC V T: Ca, P e FA 1-3 meses PTH 3/3 meses
- 2 O tratamento das anormalidades do Ca, P, FA e PTH segue as diretrizes para DRC I-V (Evidência) e a orientação de PTx mantém-se conforme o 1º ano de TxR (Evidência).
- 3 Monitorar os níveis de 25-vit D uma vez por ano. Nos pacientes que realizaram reposição de vitamina D₂ ou D₃, o controle deve ser feito de 6/6 meses, e para os paciente em reposição e/ou manutenção deve ser de 3/3 meses (Opinião).
- 4 Em pacientes DRC I-III T, a DXA deve ser realizada a cada 2 anos, se houver perda de massa óssea no 1º ano do TxR, e anualmente nos pacientes que estiverem em tratamento da osteodistrofia renal (Opinião).
- 5 No tratamento da perda de massa óssea em pacientes com DRC I-III T

pode-se considerar o uso de vitamina D₂ ou D₃, calcitriol ou bisfوناتos (Opinião). Em pacientes com DRC IV-V T, o tratamento deve seguir as mesmas recomendações para DRC IV-V.

- 6 A indicação de biópsia óssea segue as mesmas recomendações do 1º ano do TxR.

RACIONAL

O transplante renal (TxR) é a melhor alternativa de tratamento para os pacientes com DRC avançada. Entretanto, apesar do sucesso dessa terapia, os pacientes submetidos ao TxR podem apresentar elevada incidência de complicações, dentre elas a persistência da doença óssea, piorando a qualidade de vida e aumentando a morbimortalidade. O TxR bem sucedido geralmente corrige ou melhora os distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (DMO) da DRC, e a persistência dessas alterações são determinadas pela magnitude das anormalidades no período dialítico, disfunção do enxerto e ação de drogas imunossupressoras.

Muitas das alterações do metabolismo mineral que ocorrem logo após o TxR tendem a se normalizar no decorrer do primeiro ano. A hipofosfatemia, acompanhada de fosfatúria, ocorre em 90% dos pacientes transplantados, e geralmente apresenta resolução do quadro até o terceiro mês, permanecendo no limite inferior da normalidade.¹ Entretanto, alguns pacientes, mesmo com níveis séricos normais de P, continuam apresentando fosfatúria significativa, causada por concentrações séricas elevadas de PTH e do fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23),^{2,3} que geralmente se normalizam no final do primeiro ano. A monitoração da hipofosfatemia prolongada é importante principalmente pelo risco que o paciente apresenta de evoluir para um defeito de mineralização óssea, diagnóstico que deve ser confirmado por meio da biópsia óssea. O tratamento da hipofosfatemia é questionado, limitando-se a casos graves e com pequenas doses de reposição, visto que esta terapêutica provavelmente aumentará a secreção de FGF-23, prolongando esse processo.

Os níveis séricos de Ca geralmente se elevam após 2 meses do TxR, ficando na faixa superior da normalidade. Entretanto, alguns pacientes persistem com hipercalcemia, mesmo após o término do primeiro ano, frequentemente associada com a persistência do HPS. Deve-se, também, afastar outras causas de hipercalcemia, como a presença de neoplasias, reabsorção de calcificações ectópicas e acidose metabólica.

A hipercalcemia crônica é fator de risco de mortalidade⁴ e favorece o desenvolvimento de nefrocalcinose, com menor sobrevida do enxerto.⁵⁻⁷

A FA e a óssea também tendem a se normalizar após o primeiro ano do TxR, exceto quando há a persistência do HPS. Com a restauração da função renal, os níveis de PTH caem rapidamente, em torno de 50% nos primeiros 3-6 meses após o TxR.⁸ No entanto, 25% dos pacientes, após 1 ano, persistem com os níveis de PTH elevados, relacionado ao tempo de diálise e à gravidade do HPS antes do transplante (provável hiperplasia nodular).^{1,9} Outra causa de secreção aumentada de PTH é a disfunção do enxerto que leva ao desenvolvimento do HPS “de novo”,¹⁰ estando associado à taxa de filtração glomerular (TFG) entre 40-50 mL/min, levando a alterações ósseas semelhantes às do período dialítico.¹¹ A hipovitaminose D também colabora para o aumento da secreção do PTH, sendo sua reposição importante no controle do HPS.^{12,13} A persistência do HPS é a principal causa do aumento da perda de massa óssea nos pacientes transplantados estáveis, principalmente em coluna vertebral.^{14,15}

Normalmente, observamos a evolução dos níveis séricos de Ca e PTH até o final do primeiro ano e, se persistirem elevados, há indicação de paratireoidectomia (PTx).¹⁶ Porém, em situações de hipercalcemia grave, Ca > 14 mg/dL ou Cai > 1,8 mmol, e principalmente se estiver associada à perda progressiva e inexplicada da função renal, a PTx deve ser antecipada.

A recuperação da função renal contribui para melhorar e, às vezes, normalizar os níveis de calcitriol. No entanto, esse processo pode ser mais prolongado devido à terapia imunossupressora, especialmente os inibidores de calcineurina, que causam diminuição do fluxo glomerular e toxicidade tubular, e/ou os corticosteroides que diminuem a atividade da 1 α -hidroxilase e aumentam a síntese de enzimas envolvidas no catabolismo da 25-hidroxivitamina D.^{17,18} A incidência de hipovitaminose D nos pacientes transplantados está em torno de 50%, e sua causa é multifatorial, devido à baixa exposição solar e ao uso frequente de bloqueador solar. Há uma associação entre os níveis de 25-vit D e a função do enxerto renal, podendo a hipovitaminose D ser um preditor de piora de função do enxerto.¹⁹

Após o 1º ano de TxR, existem poucos dados na literatura com relação às alterações dos DMO, e a frequência da monitoração deve ser semelhante àquela

dos pacientes não transplantados com DRC, podendo ser aumentada na dependência das alterações existentes e tratamento instituído.^{20,21} Como mencionado anteriormente, o P está estável, o Ca tende a ser um pouco mais elevado e FA e PTH se encontram na dependência da função renal.^{24,25} Encontramos, no TxR tardio, hipercalcemia em 25% dos pacientes e HPS persistente em 24%-75% dos pacientes, de acordo com a função renal residual.^{22,23,26} A hipovitaminose D correlaciona-se com maiores níveis de PTH, independentemente do grau de função renal.^{22,25} Outra alteração importante é a acidose metabólica, associada com HPS e disfunção do enxerto.²⁶

Os corticosteroides são uma droga deletéria ao tecido ósseo, estando associados à perda de massa óssea e incidência de fraturas. Os corticosteroides diminuem a formação óssea, promovendo menor diferenciação e função dos osteoblastos e maior apoptose de osteoblastos e osteócitos.^{27,28} Além disso, estimulam indiretamente a osteoclastogênese, atuando no eixo ligante do receptor ativador do NFκB (RANKL) e osteoprotegerina (OPG).²⁹ Os corticosteroides favorecem o desenvolvimento ou manutenção do HPS por diminuir a absorção intestinal de Ca e aumentarem a calciúria. São uma droga que também induz o hipogonadismo hipogonadotrófico, diminuindo a ação trófica dos hormônios sexuais sobre o tecido ósseo. Os efeitos dos corticosteroides no metabolismo ósseo de pacientes TxR são precoces, analisados pela densitometria óssea (DEXA)^{30,31} e biópsia óssea.^{32,33} Vários protocolos de imunossupressão usam doses reduzidas ou preconizam interrupção precoce dos corticosteroides após o TxR, sem alteração da função do enxerto e com diminuição da perda óssea, assim como menor incidência de necrose óssea.³⁴

Os inibidores de calcineurina, como CSA e FK, atuam nas células ósseas através de mecanismos complexos e pouco compreendidos. Os estudos existentes avaliaram um número pequeno de pacientes, não foram desenhados para investigar os efeitos dos imunossupressores sobre o tecido ósseo e apresentam resultados contraditórios.³⁵⁻³⁷

A ação da rapamicina no tecido ósseo também é pouco conhecida. Estudo recente mostra o papel da rapamicina estimulando a proliferação de osteoblastos, entretanto; estes achados divergem com os de outros autores.^{38,39}

Os transplantados apresentam um risco de perda de massa óssea elevado, pois além dos mesmos fatores

observados na população geral, ainda são acrescentados outros como receptores de doadores falecidos, tempo em diálise e de transplante, persistência do HPS, drogas imunossupressoras e número de *mismatches*.^{40,41} As principais consequências da diminuição da massa óssea são maior risco de fraturas e incidência de doenças cardiovasculares (DCV). A incidência de fraturas entre os pacientes transplantados varia de 7% a 24%, com um risco de fraturas cinco vezes maior que na população geral, sendo até 23 vezes maior quando analisada a coluna vertebral.⁴²⁻⁴⁴

É bem estabelecida a associação de osteoporose e risco de fraturas, detectada pela DEXA, em pacientes menopausadas, em uso de corticoides e em outros transplantados, como de coração e fígado. Entretanto, essa associação não é verdadeira para o transplantado renal, visto que a doença óssea pós-TxR é dependente da persistência dos DMO, do período dialítico e da função do enxerto. Assim, nessa população, uma densidade mineral óssea (DMO) normal não afasta o risco de fraturas, pois podem apresentar alterações na microarquitetura óssea não detectadas pela DEXA.^{28,45} Os resultados de estudos da DMO em transplantados tardios são variáveis, mostrando uma perda de massa óssea importante nos primeiros 6-12 meses pós-TxR, e que se mantém de forma contínua, em proporção menor, por alguns anos.^{46,47} A realização de DEXA está indicada em pacientes com função preservada do enxerto (DRC I-III T); no entanto, pode ser útil quando avaliada de modo seriado, em alguns pacientes em outros estágios da DRC.

Estudos realizados com biópsia óssea mostraram uma incidência de doença de alta remodelação óssea em 14% a 59% dos pacientes, associada a maior tempo em diálise, persistência do HPS e uso de inibidores de calcineurina. Por outro lado, de 10,5% a 75% dos pacientes apresentaram doença de baixa remodelação, associada à osteoporose e ao retardo na mineralização óssea. A diminuição da DMO no TxR tardio varia de 22%-56%, sendo maior nos idosos e nos pacientes com mais tempo em diálise e de transplante.^{45,48}

A indicação de biópsia óssea pós-TxR deve ser feita na vigência de fraturas atraumáticas, suspeita de defeito de mineralização e na possibilidade do uso de bisfosfonatos para afastar doença óssea de baixa remodelação.

Em razão da complexidade da fisiopatologia da perda de massa óssea pós-TxR, ainda não se dispõe

de nenhum estudo de intervenção clínica com impacto na diminuição do número de fraturas, internações ou mortalidade nesses pacientes. De maneira geral, os estudos mostram efeitos benéficos de associações de vitamina D₂ ou D₃, calcitriol e Ca⁴⁹⁻⁵¹ ou do uso prolongado de calcitriol e Ca,⁶² sem resultados superiores de um ou de outro esquema terapêutico.

Os bisfosfonatos são agentes terapêuticos que inibem a função osteoclástica, promovendo um desacoplamento entre a formação e a reabsorção óssea, induzindo a uma doença óssea de baixa remodelação ou defeito de mineralização. Dessa forma, há restrição para o uso dessas drogas, pois o paciente pode apresentar uma DMO baixa sem ter uma remodelação óssea aumentada, e os bisfosfonatos poderiam levar ou agravar a baixa remodelação óssea. Além disso, são drogas de efeito acumulativo no tecido ósseo, restringindo sua indicação a pacientes com DRC I-III T. Os estudos com bisfosfonatos (pamidronato, ibandronato ou risedronato) usados na prevenção ou no tratamento da perda de massa óssea no primeiro ano do TxR apresentam nível de evidência moderado, efeito benéfico, principalmente considerando a região lombar⁵²⁻⁵⁵ e sem alteração na função do enxerto. Os benefícios do uso dos bisfosfonatos, nos pacientes TxR tardio, ainda são controversos: são estudos pequenos, em diferentes fases de função renal, não mostrando superioridade com relação ao tratamento com Ca + calcitriol.⁵⁶ Não foi definido também se o risco de baixa remodelação óssea ou retardo na mineralização óssea compensariam a preservação do volume ósseo e possível redução do risco de fraturas.

REFERÊNCIAS

1. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19:1281-7.
2. Kanaan N, Claes K, Devogelaer JP *et al*. Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone are associated with post-transplant bone mineral density loss. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(10):1887-92.
3. Evenepoel P, Meijers BKI, de Jonge H *et al*. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1829-36
4. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agoda LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*. 2000; 57:307-13.
5. Gwinner W, Suppa S, Mengel M *et al*. Early calcification of renal allografts by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant*. 2005; 5:1934-41.
6. Evenepoel P, Lerut E, Naesens M *et al*. Localization, etiology and impact of calcium phosphate deposits in renal allografts. *Am J Transplant* 2009 Nov;9(11):2470-8. Epub 2009 Aug 14.
7. Pinheiro HS, Câmara NO, Osaki KS, De Moura LA, Pacheco-Silva A. Early presence of calcium oxalate deposition in kidney graft biopsies is associated with poor long-term graft survival. *Am J Transplant*. 2005; 5(2):323-9.
8. Bonarek H, Merville P, Bonarek M *et al*. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int*. 1999; 56:642-9.
9. Marcén R, Ponte B, Rodríguez-Mendiola N *et al*. Secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation: a cross-sectional study. *Transplant Proc*. 2009; 41(6):2391-3.
10. Bellorin-Font E, Rojas E, Carlini RG, Suniaga O, Weisinger JR. Bone remodeling after renal transplantation. *Kidney Int Suppl*. 2003 Jun;(85):S125-8.
11. Akaberi S, Lindergard B, Simonsen U, Nyberg G. Impact of parathyroid hormone on bone density in long-term renal transplant patients with good graft function. *Transplantation* 2006; 82:749-52.
12. Lim WH, Coates PS, Russ GR, Coates PT. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency predispose to bone loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 88(5):678-83.
13. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporosis Int*. 2007; 18:319-28.
14. Bubenicek P, Sotornik I, Vitko S, Teplan V. Early bone mineral density loss after renal transplantation and pre-transplant PTH: a prospective study. *Kidney Blood Press Res*. 2008; 31(3):196-202.
15. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Pons F, Martinez de Osaba MJ. Evolution of bone mineral density after renal transplantation: related factors. *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10(Suppl6):111-3.
16. Triponez F, Clark OH, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg*. 2008; 248(1):18-30. Review.
17. Sato T, Fukagawa M, Uchida K *et al*. 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis after renal transplantation: the role of fibroblast growth factor 23 and cyclosporine. *Clin Transplant*. 2009; 23(3):368-74.
18. Dhawan P, Christakos S. Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D3 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP beta, and the Vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J Cell Biochem*. 2010; 110(6):1314-23.
19. Sezer S, Yavuz D, Canoz MB, Ozdemir FN, Haberal M. Vitamin D status, bone mineral density, and inflammation in kidney transplantation patients. *Transplant Proc*. 2009; 41(7):2823-5.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Chapter 5: Evaluation and treatment of kidney transplant bone disease. *Kidney Int*. 2009; 76(Supl113):S100-10.
21. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B *et al*. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of

- CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *AJKD* 2010; 55:773-99.
22. Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter AJ *et al.* Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007; 7:2546-52.
 23. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA *et al.* Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk for graft failure. *Clin Transplant.* 2007; 21:558-66.
 24. Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, Martin LP, Olgaard K. Abnormal bone and mineral metabolism in Kidney transplant patients. *Am J Nephrol.* 2008; 28:246-53.
 25. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F *et al.* Sequential changes of biochemical bone parameter after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13(2):436-42.
 26. Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, Wüthrich RP, Ambühl PM. Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation* 2007; 84:1151-7.
 27. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003; 15:454-7.
 28. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 2005; 79:629-34.
 29. Hofbauer LC, Gori F, Riggs L *et al.* Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140:4382-9.
 30. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res.* 1994; 9:1-9.
 31. Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone Mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 1995; 59:982-6.
 32. Rojas E, Carlini RG, Clesca P *et al.* The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int.* 2003; 63:1915-23.
 33. Velasquez-Forero F, Mondragon A, Herrero B, Pena JC. Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 1996; 11(Suppl3):58-64.
 34. Opelz G, Döhler B, Laux G, Collaborative Transplant Study. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2005; 5:720-8.
 35. Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF *et al.* The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G, and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation* 1994; 57:1231-7.
 36. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F *et al.* Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2000; 58:1788-96.
 37. Inoue T, Kawamura I, Matsuo M *et al.* Lesser reduction in bone mineral density by the immunosuppressant, FK506, compared with cyclosporine in rats. *Transplantation* 2000; 70:774-9.
 38. Ogawa T, Tokuda M, Tomizawa K *et al.* Osteoblastic differentiation is enhanced by rapamycin in rat osteoblast-like osteosarcoma (ROS 17/2.8) cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998; 249:226-30.
 39. Campistol JM, Holt DW, Epstein S, Gioud-Paquet M, Rutalt K, Burke JT. The Sirolimus European Renal Transplant Study Group. Bone metabolism in renal transplant patients treated with cyclosporine or sirolimus. *Transplant Int.* 2005; 18:1028-35.
 40. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009; 87(12):1846-51.
 41. Opelz G, Döhler B. Association of mismatches for HLA-DR with incidence of posttransplant hip fracture in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010; .[Epub ahead of print]
 42. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD *et al.* Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res.* 1999; 14:456-63.
 43. O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL e Kasiske BL. Risk factors for fracture in kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 74:362-6.
 44. Braga Junior JWR, Neves RMS, Pinheiro MM *et al.* Prevalence of low trauma fracture in long-term kidney transplant patients with preserved renal function. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39:137-47.
 45. Durieux S, Mercadal L, Orce P *et al.* Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002; 74:496-500.
 46. Brandenburg VM, Ketteler M, Heussen N *et al.* Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: Impact of circulating sex hormones. *Osteoporos Int.* 2005; 16:1611-20.
 47. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR *et al.* Bone disease in patients with long term transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36(1):160-6.
 48. Montalban C, Francisco ALM, Marinosa ML *et al.* Bone disease in long-term adult kidney transplant patients with normal renal function. *Kidney Int.* 2003; 63(Suppl 85):S129-32.
 49. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH *et al.* Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:1608-14.
 50. Torres A, Garcia S, Gomez A *et al.* Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int.* 2004; 65:705-12.
 51. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ *et al.* Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35:227-36.
 52. Walsh SB, Altmann P, Pattison J *et al.* Effect of pamidronate on bone loss after kidney transplantation: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(5):856-65.
 53. Torregrossa JV, Fuster D, Monegal A *et al.* Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic patients administered in the early post-renal transplant. *Osteoporos Int.* 2011; 22(1):281-7.
 54. Grotz W, Nagel C, Poeschel D *et al.* Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12:1530-7.
 55. Torregrossa JV, Fuster D, Gentil MA *et al.* Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation* 2010; 89(12):1476-81.
 56. Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME *et al.* Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation* 2003; 76:1498-502.