

Evaluación de las alteraciones óseo metabólicas en el primer año post-trasplante renal de donador vivo relacionado en pacientes con enfermedad renal crónica del Hospital General Regional 1, Ciudad de México.

Evaluation of metabolic bone disease in the first year after renal transplant of living donor in patients with chronic kidney disease at Hospital General Regional 1, Mexico City.

Carlos Alberto Bello-Soto,* Viridiana Morales-Vizuet,** Guillermo Gonzalez-Mendoza.***

* Servicio de Nefrología del Hospital General Regional No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México
<https://orcid.org/0009-0004-6677-6634>

** Servicio de Nefrología del Hospital General de Zona 2. Instituto Mexicano del Seguro Social, Cárdenas, Tabasco, México.

*** Ex Secretario General del Colegio de Nefrólogos de México, A. C. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción. En México se efectúan 2,770 trasplantes al año, 70% de donador vivo. El hiperparatiroidismo secundario, la terapia inmunosupresora y el grado de disfunción del injerto provocan alteraciones del metabolismo mineral-óseo, caracterizadas por hipercalcemia, hipofosfatemia y elevación de fosfatasa alcalina (FA). Aunque dichas alteraciones se asocian a mayor mortalidad y falla del injerto renal, la vigilancia y tratamiento de los niveles de hormona paratiroidea (PTH), calcio (Ca), fósforo (P), y FA no está estandarizado en pacientes post-trasplantados.

Objetivos. Conocer la prevalencia de la enfermedad mineral ósea a un año post-trasplante renal de donador vivo a través de los niveles séricos de Ca, P, FA, PTH y su asociación con la tasa de filtración glomerular (TFG) del injerto.

Material y método. Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo, realizado en el departamento de Trasplante Renal del Hospital General Regional No. 1 del IMSS. Se incluyeron pacientes con ERC, post-operados de trasplante renal de donador vivo relacionado en el periodo de enero 2012 a enero 2016. Se identificaron los valores de Ca, P, FA, y PTH previos a la cirugía, a 1 mes y 1 año post-trasplante. Se realizó un análisis de regresión lineal con la TFG (ANOVA, p significativa 0.05).

Resultados. 40 pacientes, de 35 ± 10 años de edad, 74% masculinos. Se encontró persistencia de hiperparatiroidismo secundario a un año post-trasplante del 66%, hipercalcemia en el 14%, hipofosfatemia en 20% y niveles normales de FA en 80%. La TFG promedio fue de 60 a 90 mL/min en 60%.

Conclusión. Existe una alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes post-trasplantados de riñón de donador vivo relacionado.

Palabras clave: metabolismo mineral óseo, trasplante renal, hipercalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo.

ABSTRACT

Introduction. In Mexico, 2,770 transplants are performed per year, 70% from living donors. Secondary hyperparathyroidism, immunosuppressive therapy and the degree of graft dysfunction cause alterations in bone-mineral metabolism, characterized by hypercalcemia, hypophosphatemia and elevation of alkaline phosphatase (ALP). Although these alterations are associated with higher mortality and kidney graft failure, monitoring and treatment of parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), and FA levels is not standardized in post-transplant patients.

Objectives. To know the prevalence of bone mineral disease one year after living donor kidney transplant through the serum levels of Ca, P, FA, PTH and their association with the glomerular filtration rate (GFR) of the graft.

Material and method. Observational, longitudinal and retrospective study, carried out in the Renal Transplant department of the Regional General Hospital No. 1 of the IMSS. Patients with CKD, post-operative kidney transplant from a living related donor, were included in the period from January 2012 to January 2016. The values of Ca, P, FA, and PTH prior to surgery, 1 month and 1 year after surgery were identified. A linear regression analysis was performed with the GFR (ANOVA, significant $p < 0.05$).

Results. 40 patients, 35 ± 10 years old, 74% male. Persistence of secondary hyperparathyroidism was found one year post-transplant in 66%, hypercalcemia in 14%, hypophosphatemia in 20% and normal FA levels in 80%. The average GFR was 60 to 90 mL/min in 60%.

Conclusion. There is a high prevalence of secondary hyperparathyroidism in post-kidney transplant patients from a related living donor.

Key words: metabolic bone disease, kidney transplant, hypercalcemia, hypophosphatemia, hyperparathyroidism.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo secundario (HPPTS) está presente en todas las fases de la enfermedad renal crónica (ERC), los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentan de manera proporcional a la pérdida de la tasa de filtrado glomerular (TFG) a partir de 60 ml/min/1.73 2SC, de manera simultánea se alteran los niveles de calcio y fósforo, en ambas condiciones existe una relación directa con incremento de mortalidad y morbilidad. Aun cuando el trasplante renal es exitoso, el HPPT no siempre se resuelve. Las causas de las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo en pacientes con ERC post-trasplantados son diversas e incluyen uso de la terapia inmunosupresora, alteraciones hormonales (hiperparatiroidismo secundario) y disfunción del injerto.¹ Aunque se espera que al reestablecer el funcionamiento renal mejore las condiciones generadas por el HPPT, solamente se observa una mejoría parcial. Miles Wolf *et al* en 2016, en 216 pacientes, reportó que hasta el 80% de los pacientes persistían con HPPT al año del trasplante renal, a pesar de recibir injertos de pacientes sanos, continuando con alteraciones de calcio y fósforo. Los desórdenes del metabolismo mineral óseo están caracterizados por hipofosfatemia, hipercalcemia, deficiencia de 25-hidroxivitamina D, 1,25 dihidroxivitamina D, niveles elevados de PTH y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23).² Estas alteraciones se manifiestan con disminución de la densidad mineral ósea, fracturas, necrosis ósea avascular y dolor osteoarticular, con un impacto negativo en la calidad de vida y se han asociado con un aumento del riesgo cardiovascular. Los estudios en este tipo de pacientes son escasos, limitados a datos de un solo centro hospitalario y con una muestra pequeña.^{3,4} El objetivo principal del estudio fue conocer la prevalencia de enfermedad mineral ósea al 1 año post-trasplante renal a través de la determinación de niveles séricos de Ca, P, FA, PTH y su asociación con la tasa de filtración glomerular del injerto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional, longitudinal y retrospectivo.

Sede: Departamento de Trasplante Renal del Hospital General Regional No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México.

Criterios de inclusión: pacientes con ERC post-operados de trasplante renal de donador vivo relacionado en el periodo de enero 2012 a enero 2016.

Variables: reportes del valor sérico de calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FA) y hormona paratiroidea (PTH).

Tres mediciones: basal previa al trasplante, a 1 mes y al año post trasplante.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se compararon los valores de Ca, P, FA, y PTH en las tres mediciones por medio de la prueba ANOVA, considerando diferencia significativa un valor de $p \leq 0.05$. Se realizó un análisis de regresión lineal con la TFG al año post-trasplante. Las variables continuas se representaron en medias $\pm$ desviaciones estándar y aquellas con distribución asimétrica, en medianas y rangos intercuartilares. Las variables categóricas se mostraron en número de pacientes (n) y porcentajes (%). Se usó el paquete estadístico XLSTAT.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes, 5 fueron excluidos por no contar con datos suficientes para su estudio. Las características clínicas y demográficas se muestran en el **(cuadro 1)**. La revisión basal o pre trasplante demostró que todos los pacientes tenían algún grado de HPPT leve (65 a 299 pg/dL) 34%, moderado (300 a 799 pg/dL) 37%, y severo 29% (> 800 pg/dL). El 3% de los pacientes presentó hipercalcemia, ningún paciente presentó hipofosfatemia y niveles elevados de FA. Al primer mes, se encontró remisión del HPPT en 11% de los pacientes y disminución del HPPT a la forma leve en 77%, moderado 9%, severo 3%. La hipercalcemia incrementó a 6% y 23% desarrolló hipofosfatemia. Los niveles de FA no se incrementaron. Al año pos trasplante, 34% de los pacientes presentaron niveles normales de PTH y el 66% persistió con algún grado leve de HPPT (63% leve y 3% severo). La hipercalcemia incrementó a 14%, y 20% persistieron con hipofosfatemia. La TFG promedio fue de 62 (rango: 56 - 77 mL/min), 57% de los pacientes fueron clasificados según la NF-KDOQI en estadio 2, 31% estadio 3, 6% estadio 1, 3% estadio 4 y 5 respectivamente. Se observó una reducción significativa en los niveles de PTH pre-trasplante 412 (rango: 236-981 pg/mL) vs. post-trasplante a un mes 141 (100 - 190 pg/mL) vs. a un año 86 (57-100 pg/mL), $p = 0.002$. También se observó un aumento significativo en los niveles de Ca pre-trasplante 9 (8.3 - 9.6 mg/dL) vs. post-trasplante al mes 9.5 (rango: 9 - 9.8 mg/dL) vs. al año 9.8 (rango: 9.6 - 9.9 mg/dL), $p = 0.023$. Se encontró un aumento en los casos de hipofosfatemia pre-trasplante vs. post-trasplante a un mes vs. post-trasplante a un año. No hubo una diferencia en los niveles de FA entre los grupos. **(Figura 1 y 2)**.

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas.

Variables	Pre-trasplante	1 mes post-trasplante	1 año post-trasplante	P
Edad, en años $\pm$ DE	35 $\pm$ 10.7	—	—	—
Masculino, n (%)	26 (74)	—	—	—
PTH, pg/mL (IQR)	412 (236-981)	141 (100-190)	86 (57-100)	0.002
Calcio, mg/dL (IQR)	9 (8.3-9.6)	9.5(9-9.8)	9.8 (9.6-9.9)	0.023
Fósforo, mg/dL (IQR)	5.7 (4.7-6.6)	3.1 (2.7-3.5)	3.2 (2.8-3.6)	0.286
FA, mg/dL (IQR)	91 (92-127)	89 (75-111)	90 (72.5-104)	0.060
Hiperparatiroidismo, n (%)				0.002
Ausente	0 (0)	4 (11)	12 (34)	
Leve	12 (34)	27 (77)	22 (63)	
Moderado	13 (37)	3 (9)	0 (0)	
Severo	10 (29)	1 (3)	1 (3)	
Hipercalcemia, n (%)	1 (3)	2 (6)	5 (14)	0.023
Hipofosfatemia, n (%)	0 (0)	8 (23)	7 (20)	0.028
FA, mg/dL, n (%)				0.060
Normal	30 (86)	32 (91)	29 (83)	
> 300	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
< 60	5 (14)	3 (9)	6 (17)	
TFG, mL/min (IQR)	5 (3.5-6)	—	62 (56-77)	—
> 90	0 (0)		2 (6)	
60-90	0 (0)		21 (60)	
< 60	35 (100)		12 (34)	
Estadio KDOQI, n (%)				
1			2 (6)	
2			20 (57)	
3			11 (31)	
4			1 (3)	
5			1 (3)	

IQR: intercuartile range; PTH: hormona paratiroidea; FA: fosfatasa alcalina; TFG: tasa de filtrado glomerular, KDOQI: The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; DE: desviación estándar.

Cuadro 2. Principales factores de persistencia del hiperparatiroidismo

- Función autónoma de las glándulas paratiroides (generalmente a causa de muchos años de existencia de la ERC).
- Función renal por debajo de niveles óptimos, debida a la incompleta normalización de la función renal.
- Déficit de calcitriol secundario a la función renal no adecuada y elevados valores de FGF-23.
- Efecto negativo de los anticalcineúricos y esteroides.

Tomado de: Hoenderop JG, Bindels RJ. *Epithelial and Mg channels in health and Ca disease*. J Am Soc Nephrol. 2005;16:15-26.

suele tener un efecto negativo sobre el sistema cardiovascular; la hipercalcemia es un hallazgo frecuente que persiste en 60% de los casos por al menos tres meses posteriores a la cirugía, su prevalencia oscila de 5 a 10% a largo plazo.^{6,7} Existen diversas causas que contribuyen a hipercalcemia, tal vez la más frecuente es el HPPT secundario.¹ (**Cuadro 2**). Stuart M. Sprague y cols. en 2007 sugirió que la persistencia de HPPT secundario en pacientes trasplantados renales requiere tratamiento y Myles Wolf y cols. en 2016 demostró que el HPPT persiste después del trasplante renal y sugirió que el tratamiento puede influir en la supervivencia del injerto.³ Torregosa JV en 2013 sugirió como tratamiento a los bifosfonatos, suplementos de calcio y vitamina D, con un cuidadoso control de niveles séricos de fósforo y calcio.⁶ En México, la evaluación de las alteraciones óseo metabólicas en trasplantados de riñón no está estandarizada, pocos centros continúan la vigilancia y tratamiento de estas alteraciones. Este estudio encontró 66% de persistencia de HPPT al primer año, dato similar a lo reportado por Stuart M. Prague en 2008.⁵ Otros autores han encontrado que la persistencia de HPPTS es común, y sugieren diversos factores responsables, entre los que destacan el estadio de la enfermedad renal crónica y el efecto negativo del tratamiento inmunosupresor, fundamentalmente dado por los esteroides.^{11,12} En contraste, Kruse AE y cols. 2015, reportó que solo un tercio de los pacientes trasplantados permanece con niveles elevados de PTH después de seis meses, 25% al año y hasta 20% después de cinco. Aunque el incremento de la PTH después del trasplante puede ser debido a hiperplasia paratiroidea monoclonal esta disparidad entre los estudios hace pensar que pueden participar otras variables que favorezcan su persistencia.^{14,15} Se encontró una prevalencia del 14% de hipercalcemia, una cifra por debajo de lo reportado por Pérez-Sáez MJ y cols. en 2013, quien encontró 42% en los primeros 12 meses. Es muy probable que influyan los niveles de PTH previos al trasplante y el tiempo de permanencia en el

DISCUSIÓN

La cantidad de trasplantes realizados en México en comparación con Estados Unidos y España, es mínima, pese a los esfuerzos realizados año con año.⁵ La hipercalcemia post-trasplante es un factor relacionado con disminución de la supervivencia del injerto renal a mediano plazo, genera calcificaciones intersticiales y

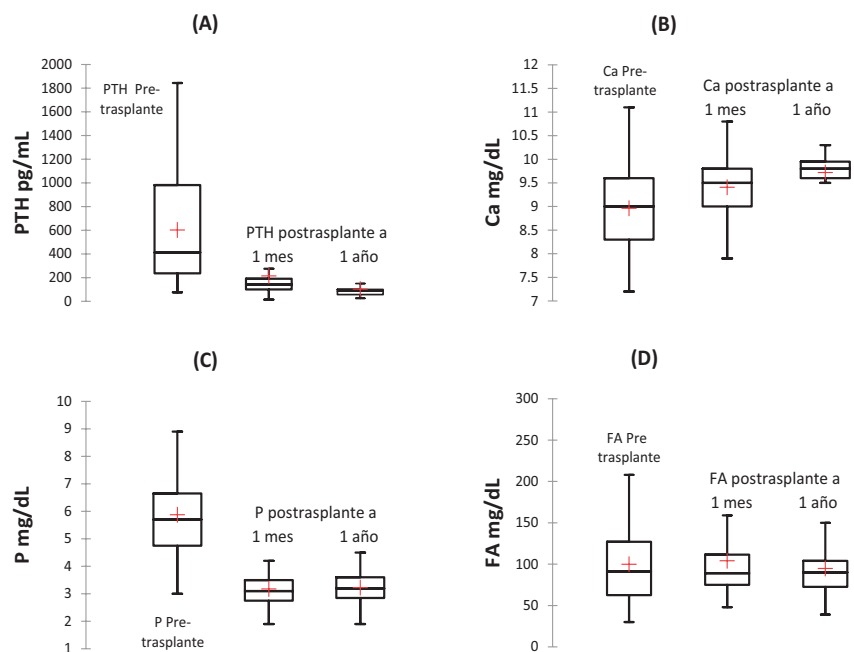


Figura 1. Comparación de los niveles séricos de PTH (A), Calcio (B), Fósforo (C) y FA (D), pre-trasplante, al mes y al año post-trasplante.

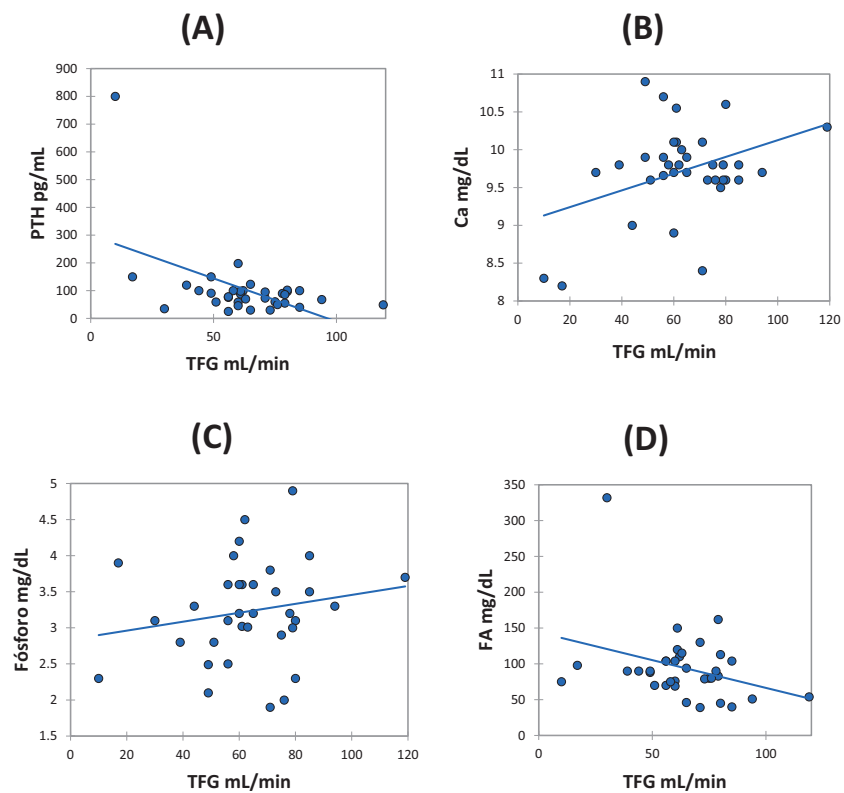


Figura 2. Correlación de la TFG (mL/min) con los niveles séricos de PTH (A), Ca (B), P (C), y FA (D) al año post-trasplante.

tratamiento sustitutivo, aunque también se ha descrito que un aumento de la reabsorción tubular de calcio en riñón funcionante, aumento de la absorción intestinal y el aumento de la resorción ósea, participan de manera activa en la hipercalcemia.¹⁰

La hipofosfatemia post-trasplante se debe principalmente a la hiperfosfatemia producida por HPPT después del trasplante renal y valores incrementados de FGF-23 al momento del trasplante. Los valores de FGF-23 basales pre-trasplante son predictores de hipofosfatemia post-trasplante renal precoz. La hipofosfatemia tiene efectos negativos sobre los osteoblastos y contribuye a desarrollar osteomalacia y desmineralización ósea progresiva, que en combinación con esteroides constituyen un factor de riesgo alto para fractura. El 20% de nuestros pacientes presentaron hipofosfatemia después de un año del trasplante a pesar de la mejora del filtrado glomerular, dato similar a lo reportado por el mismo autor en 10 a 15%, no así en el post trasplante inmediato hasta de 90%.¹³ En la ERC existe deficiencia de 1,25-dihidroxitamina-D, debido a la deficiencia de 1-alfa-hidroxilasa, encargada de la hidroxilación de 25-hidroxitamina-D a calcitriol^{8,9} lo cual es un estímulo para detonar hiperfosfatemia e HPPT y con ellos las alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento del hueso, calcificaciones cardiovasculares y de tejidos blandos.¹⁰ El tratamiento con calcimiméticos puede frenar la eliminación de fósforo a nivel renal.⁶

La FA es un marcador útil del remodelado óseo, Torregrosa y cols. 2009, reportó que en general, salvo algunas circunstancias (como la hipercalcemia) la FA se mantiene en niveles normales,^{20,21} en nuestro estudio sus valores no se modificaron de manera significativa. Otro grupo de medicamentos relacionado con alteraciones óseo metabólicas, son los glucocorticoides, los cuales son la base del manejo inmunosupresor en el post trasplante, sin embargo, está demostrado que inhiben los factores de crecimiento producidos por osteoblastos (IGF-1, IGF-11 y TGF- β) conduciendo al deterioro de la formación ósea e inhibiendo la síntesis de osteocalcina y de citosinas, lo cual fomenta la reabsorción ósea *in vitro* e *in vivo*. En este estudio 100% de los pacientes tuvo prescrito prednisona, que, sumado a otras alteraciones del metabolismo óseo, se presupone pueden contribuir al desarrollo de fracturas;¹⁶ otros efectos descritos por el uso de esteroides son disminución de absorción intestinal de calcio e hipogonadismo. Aunque algunos estudios han demostrado que, tanto la ciclosporina A y tacrolimus inducen osteoporosis de alto remodelado, no se ha demostrado su asociación con el aumento del riesgo de fracturas. Estudios en animales de experimentación no han mostrado que la azatioprina, micofenolato mofetil o sirolimus tengan efectos negativos sobre el volumen óseo. Recientemente, se observó

in vitro que el sirolimus interfiere con la proliferación y diferenciación de los osteoblastos.⁸

El grado de función del injerto renal es factor determinante en el desarrollo de alteraciones del metabolismo mineral óseo. Según Marcén R y cols. 2009, el 70% tiene TFG < 60 mL/min y 54% se encuentra en estadio 3 (TFG entre 30 - 59 mL/min) de KDOQI;¹⁷ comparado con nuestra muestra, el 34% persistió a un año con TFG menor a 60 mL/min y el resto > 60 mL/min. La disminución en la masa nefronal se relaciona con retención de fósforo, déficit de vitamina D, aparición de acidosis metabólica, incremento del factor de crecimiento fibroblástico 23; y en estadios avanzados con hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de la PTH.^{18,19} En esta muestra se observó hipofosfatemia, disminución de PTH y disminución de la severidad del hiperparatiroidismo secundario, al año de seguimiento.

Consideramos algunas limitantes en este estudio, la muestra fue pequeña, solo incluyó un centro hospitalario, no se determinaron niveles séricos de vitamina D, elemento esencial para conocer el metabolismo del hueso, que al sustituirse en su caso, puede tener un impacto positivo en el desarrollo de alteraciones óseas; y finalmente, no se cuantificó el tiempo de permanencia y tipo de modalidad de tratamiento sustitutivo previo al trasplante renal, como sugiere Weisinger JR., *et al.* 2006 quien ha relacionado estos factores con la persistencia de tales alteraciones.¹³ Por otra parte, las fortalezas potenciales fueron que este estudio los pacientes recibieron un injerto renal de donador vivo relacionado, no incluyó donadores cadavéricos, que el 100% de los pacientes tenían un régimen inmunosupresor similar, es decir bajo mismas condiciones terapéuticas. En futuros estudios se deberá incluir un seguimiento por al menos 5 años, en varios centros hospitalarios, en diferentes países, en donde se incluyan PTH, Ca, P y FA, además de niveles de Vitamina D, FGF-23, y niveles séricos de inmunosupresores.

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con ERC que reciben trasplante renal de donador vivo relacionado persisten con algún grado de hiperparatiroidismo secundario al primer año, aunque con disminución de la severidad, a pesar de mantener una tasa de filtrado glomerular adecuada.

REFERENCIAS

1. Torregrosa Jose V. Alteraciones del metabolismo óseo mineral tras el trasplante renal. Nefrología Sup Ext. 2013; 4(1): 10-8.
2. Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial and Mg channels in health and Ca disease. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 15-26.
3. Myles Wolf, Matthew R, Nelson K. A prospective cohort study

- of mineral metabolism after kidney transplant. *Transplantation Society*. 2016; 100: 183-93.
4. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004; 145: 1835-41.
 5. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res*. 2001; 16: 1863-70.
 6. Méndez Durán A. Comportamiento de la referencia a trasplante renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Mex de Trasplantes*. 2020; 9(2): 51-55.
 7. Stuart M, Vasily B, Mark D, Lynn P, Martinc K. Abnormal Bone and Mineral Metabolism in Kidney Transplant Patients – A Review. *Am J Nephrol*. 2008; 28: 246-53.
 8. Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, Cortesi R, Zumstein Mecker S, Kossida S. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone*. 2004; 35: 1144-56.
 9. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, et al. A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation*. 2016; 100(1): 184-93.
 10. Jara A. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en enfermedad renal crónica pre-diálisis. *Rev Med Clin Condesa*. 2010; 21(4) 530-540.
 11. López Oliva MO, Del Castillo Caba D, Sánchez Plumed J. Alteraciones del metabolismo óseo mineral en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología*. 2009; 29(Sup. 1): 31-37.
 12. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 551-8.
 13. Wisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: 1300-13.
 14. Levi M. Posttransplant hypophosphatemia. *Kidney Int*. 2001; 59: 2377-87.
 15. 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.
 16. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, Fujieda A, Uchida M, Hosokawa A. Insufficiency of PTH action on bone in uremia. *Kidney Int Suppl*. 2006; 70: S34-6.
 17. Epstein S, Shane E: Osteoporosis trasplante. Osteoporosis, Marcus R, Feldman D. Eds. Chapt 48, 947-957. Academic Press Inc 1996.
 18. Marcén R, del Castillo D, Capdevila L, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation*. 2009; 87(9): 1340-6.
 19. Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, Martín de Francisco AL, Arias M. Bone metabolism according to chronic kidney disease stages in patients undergoing kidney transplantation: a 5-year database analysis. *Transplant Proc*. 2009; 41(6): 2403-5.
 20. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 526-9.
 21. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Fenollosa B, Pons F, Martínez DO, et al. Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1995; 27(4): 224-225.