



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,
Volumen 9, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

OSTEOPOROSIS EN EL ENFERMO RENAL CRÓNICO, PERSPECTIVAS DE MANEJO FRENTE A UN PROBLEMA CLÍNICO COMPLEJO

**OSTEOPOROSIS EN EL ENFERMO RENAL CRÓNICO,
PERSPECTIVAS DE MANEJO FRENTE A UN PROBLEMA
CLÍNICO COMPLEJO**

Angie daniela Pedraza Jaimes
Universidad de Santander UDES

Wendy Katherine Rey Vega
Universidad de Santander UDES

Aura Michell Pacheco Quintero
Universidad Metropolitana

José Miguel Barón Martínez
Universidad del Sinu

Carlos Javier Navarro Peñaranda
Universidad de Santander UDES

Luciana Sofia Uscategui Blanco
Universidad de Pamplona

Jenner Samir Quintero Manzano
Universidad de Pamplona

María Alejandra Velásquez Quiroga
Universidad Industrial de Santander

Andrea Valentina López Acevedo
Universidad Autonoma de Bucaramanga

Osteoporosis en el Enfermo Renal Crónico, Perspectivas de Manejo Frente a un Problema Clínico Complejo

Angie Daniela Pedraza Jaimes¹Apedraza210@unab.edu.co<https://orcid.org/0009-0005-3796-7519>

Medico general

Universidad de Santander UDES

Wendy Katherine Rey VegaWendy_17_03@hotmail.com<https://orcid.org/0000-0002-8852-8920>

Medico general

Universidad de Santander UDES

Aura Michell Pacheco Quintero<https://orcid.org/0000-0003-3449-7273>amipaqui@hotmail.com

Médico general

Universidad Metropolitana

José Miguel Barón Martínezjbaronmartinez99@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-8425-9989>

Medico general

Universidad del Sinu

Carlos Javier Navarro Peñarandanavarrocarlosnp@gmail.com<https://orcid.org/0009-0003-9159-0113>

Medico general

Universidad de Santander UDES

Luciana Sofia Uscategui Blancolucianauscategui@gmail.com<https://orcid.org/0000-0003-0222-0595>

Medico general

Universidad de Pamplona

Jenner Samir Quintero ManzanoJennerquintero17@gmail.com<https://orcid.org/0000-0002-0487-4149>

Medico general

Universidad de Pamplona

María Alejandra Velásquez Quirogamaleja.velasquez444@gmail.com<https://orcid.org/0009-0002-6649-9150>

Medico general

Universidad Industrial de Santander

Andrea Valentina López Acevedo

Universidad Autonoma de Bucaramanga

RESUMEN

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con osteoporosis coexistente se están volviendo comunes. Se sabe que muchos de los agentes terapéuticos utilizados para tratar la osteoporosis se ven afectados por la función renal. En general, se piensa que la osteoporosis en pacientes con ERC G1 a G3 se puede tratar como en pacientes sin ERC con osteoporosis. Sin embargo, en pacientes con ERC en etapa 4 o más avanzada y pacientes con ERC en diálisis con osteoporosis, los bisfosfonatos deben usarse con precaución, teniendo en cuenta el desarrollo potencial de trastornos tales como la enfermedad ósea adinámica. El uso de preparados de vitamina D en dosis bajas es relativamente seguro. En mujeres posmenopáusicas, el raloxifeno debe administrarse con precaución. Cuando se utilice denosumab, las concentraciones séricas de calcio deben controlarse cuidadosamente para prevenir el desarrollo de hipocalcemia, y deben administrarse concomitantemente preparaciones activas de vitamina D. El presente artículo proporciona una visión general del manejo de la osteoporosis en pacientes con ERC.

Palabras clave: hueso adinámico, bisfosfonato, denosumab, osteoporosis

¹ Autor principal

Correspondencia: Apedraza210@unab.edu.co

Osteoporosis en el Enfermo Renal Crónico, Perspectivas de Manejo Frente a un Problema Clínico Complejo

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) patients with coexisting osteoporosis are becoming common. Many of the therapeutic agents used to treat osteoporosis are known to be affected by the renal function. It is generally thought that osteoporosis in G1 to G3 CKD patients can be treated as in non-CKD patients with osteoporosis. In stage 4 or more advanced CKD patients and CKD patients on dialysis with osteoporosis, however, bisphosphonates must be used with caution, bearing in mind the potential development of such disorders as adynamic bone disease. The use of vitamin D preparations in low doses is relatively safe. In postmenopausal women, raloxifene must be administered with caution. When using denosumab, the serum calcium concentrations should be monitored carefully to prevent the development of hypocalcemia, and active vitamin D preparations should be administered concomitantly. The present article provides an overview of the management of osteoporosis in CKD patients.

Keywords: adynamic bone, bisphosphonate, denosumab, osteoporosis

*Artículo recibido 05 febrero 2025
Aceptado para publicación: 28 febrero 2025*



INTRODUCCION

Debido al rápido envejecimiento de la población, el número de pacientes con osteoporosis ha aumentado anualmente a nivel global (Yoshimura et al., 2009). Las mujeres posmenopáusicas son particularmente propensas a sufrir fracturas óseas como fracturas vertebrales y de cadera; por lo tanto, el tratamiento de la osteoporosis representa un importante tema clínico actual. Además, la creciente prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con trastornos subyacentes relacionados con el estilo de vida, como hipertensión y diabetes mellitus, también se ha convertido en un problema epidemiológico y social importante (Japanese Society of Nephrology, 2009).

En pacientes con ERC el trastorno óseo mineral (MBD) se desarrolla en asociación con hiperparatiroidismo secundario debido a la acumulación de fósforo (P) en el plasma circulante, lo que lleva a un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y fractura ósea (Chen & Moe, 2015). Se ha informado que el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con ERC influye en la progresión de la aterosclerosis, incluida la calcificación vascular, en el sentido de que la sobrecarga de calcio (Ca) o la hipercalcemia, junto con la consiguiente supresión del recambio óseo, dan lugar a una hipercalcemia (Bover et al., 2016). Dado que una proporción notable de pacientes de edad avanzada con osteoporosis tienen ERC, se considera de vital importancia seleccionar los fármacos y las estrategias de tratamiento apropiados con el objetivo de evitar las alteraciones de Calcio y fosforo así como el recambio óseo excesivamente alto o bajo concomitante en el tratamiento de estos pacientes.

Debido a las alteraciones en la farmacocinética de los fármacos para pacientes con función renal disminuida, debemos prestar especial atención a la hora de administrar medicamentos para la osteoporosis en pacientes con ERC.

Definición

Un grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó sus criterios para el diagnóstico de osteoporosis por la densidad mineral ósea (DMO) en individuos que aún no han sufrido una fractura por fragilidad (NIH, 2001). Según los criterios de la OMS, la osteoporosis se define como “una enfermedad caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, lo que conduce a una mayor fragilidad ósea y al consiguiente aumento del riesgo de fracturas”.



La osteoporosis se define como una puntuación T de densidad mineral ósea (DMO) de -2,5 o menos” en los estudios de densitometría ósea (Schipper et al., 2015). Este punto de corte se eligió en función de la relación entre el riesgo de fractura de cadera a lo largo de la vida en mujeres caucásicas y la puntuación T promedio de mujeres de 50 a 85 años, que es -2,5 en la cadera (Paul D. Miller, 2014a). Los criterios diagnósticos para la osteoporosis primaria se establecieron y revisaron previamente (Orimo et al., 2001).

Coexistencia entre enfermedad renal crónica y Osteoporosis

La frecuencia de ERC y osteoporosis coexistentes aumenta con la edad, y las tasas de morbilidad de ambos trastornos. Un informe reciente mostró que los pacientes con ERC tenían un marcado aumento en el riesgo de fractura de cadera, con una incidencia informada de hasta el 5,2 % (Nickolas et al., 2006). Se ha informado que los pacientes con ERC G5 tienen un riesgo de fracturas 4,4 veces mayor que la población general (Alem et al., 2000). Una amplia gama de estados fisiopatológicos pueden explicar el aumento del riesgo de fractura en pacientes con ERC, incluidos: (i) hiperparatiroidismo secundario, (ii) hueso adinámico, (iii) amiloidosis asociada a hemodiálisis, (iv) deficiencia de vitamina D, (v) hipocalcemia, (vi) cambios en la arquitectura ósea, (vii) alteraciones nutricionales y (viii) aumento del estrés oxidativo. El hiperparatiroidismo y el recambio metabólico óseo acelerado asociado con la disfunción renal comienzan a desarrollarse en pacientes con ERC G3 con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. El hiperparatiroidismo da lugar a un aumento del riesgo de fractura de cadera y de antebrazo (Khosla & Melton, 2002). El riesgo de fractura de cadera en mujeres aumenta en un 16 % con cada elevación de 1 DE de la cistatina C sérica, incluso después de que se hayan realizado ajustes para los factores de riesgo clásicos relacionados con las fracturas por fragilidad (Fried et al., 2007). El aumento de la tasa de caídas debido a una alteración de la función visual, hipoglucemia y alteración de la función motora provocada por enfermedades coexistentes como diabetes, hipertensión e infarto cerebral puede influir fuertemente en el aumento de la tasa de fracturas por DMO, dado el aumento de la tasa de diabetes e hipertensión como causas de la ERC.

Además, se ha informado a partir de un estudio de cohorte de casos de mujeres ≥ 65 años de edad con fracturas de cadera o cuerpo vertebral que el riesgo de fractura trocantérea aumentó entre 5 y 3,5 veces en pacientes con eGFR entre 45 y 49 ml/min/1,73 m^2 , en comparación con mujeres con eGFR ≥ 60



ml/min/1,73 m²(Ensrud et al., 2007). Un estudio transversal en hombres y mujeres mayores reveló un mayor riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y radiales en aquellos con un aclaramiento de creatinina (Ccr) de <65 ml/min según lo estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault(Dukas et al., 2005). La DMO determinada por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) no sirve necesariamente como un identificador de riesgo de fracturas en pacientes con ERC. Sin embargo, artículos de revisión recientes han demostrado que la DMO predijo fracturas en todo el espectro desde ERC G3a hasta G5 (Iimori et al., 2012), (Yenchek et al., 2012), (Naylor et al., 2015),(Sarah L. West et al., 2015). Un metaanálisis reciente de estudios en pacientes en hemodiálisis reveló una relación significativa entre una DMO baja en la columna lumbar y el cuello femoral y el riesgo de fractura ósea (Jamal, Hayden, et al., 2007). Esto está respaldado por otro metanálisis bien conocido sobre la asociación entre la DMO y el riesgo de fractura entre la ERC G3-G5 (Bucur et al., 2015). Sin embargo, también ha habido un informe que pretende demostrar que los hallazgos de la tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT) no reflejan disminuciones en la masa ósea de los huesos corticales, lo que sugiere que los cambios en el hueso cortical debido a la hipersecreción de hormona paratiroidea (PTH) en ERC puede no ser capaz de ser detectado por DXA (Sarah L. West & Jamal, 2012).

Una vez que la ERC ha avanzado más allá de la etapa 3, la excreción urinaria de P disminuye hasta el punto de que la disminución de la excreción de P no puede compensarse con la excreción urinaria de P a través del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) secretado por los huesos. Esto da como resultado una elevación de la concentración sérica de P con el consiguiente aumento de los niveles séricos de PTH. Además, la función tubular urinaria deprimida y el FGF23 sérico elevado en la ERC conducen a una menor activación de la vitamina D y una mayor secreción de PTH en condiciones de deficiencia relativa de Ca, lo que da lugar a hiperparatiroidismo secundario. En relación a las lesiones óseas, el cuadro se presenta como una osteopatía fibrosa con un alto recambio metabólico óseo, Otras lesiones óseas asociadas con la ERC incluyen hueso adinámico y osteomalacia (Salam et al., 2014). El hueso adinámico se caracteriza por una condición en la que el recambio óseo es bajo. Esta condición ocurre después de la terapia prolongada con dosis altas de vitamina D, el uso de quelantes de fosforo que contienen calcio y la resistencia a la PTH en pacientes con enfermedad renal cronica avanzada. La osteomalacia es un aumento de hueso no mineralizado debido a la deposición de aluminio en el hueso.



Actualmente, esta condición es poco común ya que los antiácidos que contienen aluminio rara vez se usan como aglutinantes.

La liberación de fósforo de los huesos en la osteoporosis induce hiperparatiroidismo a través de la carga de fósforo. Dado que P además influye en el daño vascular, también induce arteriosclerosis o deterioro funcional del riñón, un órgano rico en vasos (Kuro-O, 2013). De hecho, el tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos da como resultado la supresión del engrosamiento y la rigidez arterial (Okamoto et al., 2010), además de reducir la incidencia de infarto de miocardio (Kang et al., 2012). Las anomalías metabólicas óseas en pacientes con ERC incluyen elementos osteoporóticos además de la osteodistrofia renal. Con el advenimiento de nuevos agentes terapéuticos para la osteoporosis, como el denosumab y la hormona paratiroidea recombinante teriparatida, se ha vuelto factible tratar la osteoporosis incluso en pacientes con ERC. Por lo tanto, también se debe considerar el uso de agentes terapéuticos para la osteoporosis en pacientes con ERC, además del manejo de las anomalías P y las funciones paratiroides. Los marcadores del metabolismo óseo que reflejan directamente el estado del metabolismo óseo son más útiles que el nivel sérico de PTH como medio para evaluar el metabolismo óseo, ya que la respuesta de los huesos a la PTH disminuye en el siguiente orden: mujeres posmenopáusicas > mujeres premenopáusicas > hombres, mostrando diferencias individuales. Es posible utilizar varios marcadores bioquímicos del recambio óseo para evaluar u orientar la atención de los pacientes con ERC. Como se muestra en la Tabla 2, varios marcadores metabólicos óseos son independientes de la función renal. La fosfatasa alcalina ósea (BAP) y el propéptido de procolágeno C tipo I (PINP) han demostrado ser marcadores de formación ósea independientes del estado de la función renal, por lo que no muestran cambios en los valores de referencia. La fosfatasa ácida resistente al ácido tartárico (TRACP-5b) es un marcador de resorción ósea que no está influenciado por la función renal. Para estos marcadores que son independientes del estado de la función renal, los valores de referencia en sujetos sanos normales también pueden aplicarse a pacientes en diálisis, y la interpretación de sus niveles no requiere considerar la insuficiencia renal relacionada con la edad (Maeno et al., 2009).

Entonces es factible juzgar el estado del recambio metabólico óseo utilizando los valores de referencia normales. Por lo tanto, es importante reconocer la frecuencia limitada de las mediciones de marcadores de resorción ósea y la restricción del mismo tipo de marcadores metabólicos óseos a mediciones únicas



realizadas al mismo tiempo de acuerdo con las pautas internacionales. Por el contrario, los marcadores del metabolismo óseo que se acumulan en la circulación como resultado de la depresión de la función renal demuestran un aumento aparente en los niveles, independientemente del estado real del recambio metabólico óseo. Debemos tener en cuenta lo anterior a la hora de interpretar los valores en pacientes con ERC (S. L. West et al., 2015).

Cuando los niveles circulantes de los marcadores que se acumulan en condiciones de disfunción renal se interpretan aplicando el límite superior del rango de referencia para pacientes con función renal normal, se tiende a sobrestimar el recambio metabólico óseo. Esto significa entonces que la formulación de un plan de tratamiento basado en dichos datos puede conllevar un riesgo de supresión excesiva del recambio metabólico óseo, según el tipo de fármaco utilizado. Cuando los valores de PTH y BAP sugieran hueso adinámico, se debe evitar el uso de fármacos anti-reabsorción ósea. Cabe destacar que es razonable realizar una biopsia ósea en varios entornos, incluso antes de la terapia con bisfosfonatos en pacientes con ERC (S. L. West et al., 2015).

CONCLUSIONES

Generalmente se piensa que el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con ERC G1 a G3 es el mismo que en pacientes sin ERC, a menos que haya elevación del fosforo sérico y/o PTH (Paul D. Miller, 2014b). La administración activa de vitamina D es una terapia más fundamental dirigida principalmente al ajuste de los niveles séricos de calcio y fosforo luego los de PTH. Sin embargo, su efecto sobre la mejora de la DMO o la supresión de la tasa de fracturas es leve, y el bisfosfonato y el denosumab son tratamientos intervencionistas más potentes para mejorar la DMO y la tasa de fracturas. La clase de fármaco más problemática en pacientes con osteoporosis con insuficiencia renal probablemente sean los bisfosfonatos. Todos los bisfosfonatos, una vez absorbidos en el intestino o inyectados en la sangre, se excretan por vía renal. Por lo tanto, se sospecha que la acumulación de estos fármacos en el hueso es más rápida en pacientes con ERC en estadio avanzado que en aquellos con una función renal normal, posiblemente debido al desarrollo temprano de enfermedad ósea adinámica en estos pacientes. No hay datos de seguridad clínica a gran escala sobre el uso de bisfosfonatos en pacientes con ERC G4 o eGFR <35 ml/min/1,73 m². Por lo tanto, generalmente se evita el uso de cualquier fármaco bisfosfonato en estos pacientes (S. L. West et al., 2015).



En ocasiones, el etidronato precipita la elevación del fosforo sérico. Por lo tanto, este medicamento está contraindicado para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con enfermedad renal. Alendronato (Jamal, Bauer, et al., 2007) y risedronato (Paul D. Miller et al., 2005) pueden administrarse con precaución si la Ccr es ≥ 35 ml/min, pero deben evitarse en pacientes con Ccr < 35 ml/min. La inyección de ibandronato intravenoso en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis mostró niveles de seguridad comparables a los del alendronato, con solo pequeños cambios en la creatinina sérica (D. Miller et al., 2011), pero debe administrarse con cuidado a pacientes con eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m². El ácido minodróico debe usarse con precaución en pacientes con ERC avanzada, así como en aquellos que reciben terapia de diálisis de mantenimiento (Tanishima & Morio, 2013). El ácido zoledrónico es un bisfosfonato intravenoso aprobado en todo el mundo para el tratamiento de la osteoporosis primaria o secundaria (Dhillon, 2016) y está contraindicado en pacientes con ERC y FGe ≤ 35 ml/min/1,73 m². En mujeres ancianas que muestran predilección por el desarrollo de osteoporosis acompañada de disminución de la masa muscular, es de vital importancia evaluar la función renal con precisión mediante el cálculo de la filtración, incluso cuando el nivel de creatinina sérica es normal, antes de prescribir cualquier fármaco. Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos deben administrarse con precaución, ya que se ha informado una prolongación de la vida media de eliminación plasmática en pacientes con ERC (Ishani et al., 2008). No obstante, se cree que estos farmacos restablecen el recambio metabólico óseo al del estado premenopáusico desde el estado posmenopáusico y se considera menos probable que los bisfosfonatos para inducir una supresión excesiva del recambio óseo debido a la acumulación de fármacos en pacientes con enfermedad renal (Melamed et al., 2011). Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos están contraindicados en pacientes que tienen o alguna vez tuvieron trombosis venosa como pacientes con ERC, especialmente pacientes nefróticos que pueden sufrir de trombosis venosa coexistente.

A medida que declina la función renal, disminuye la excreción renal tanto de calcio como de fosforo. Las preparaciones activas de vitamina D están dotadas de efectos de elevación de calcio y fosforo en sangre junto con un aumento consiguiente en el producto calcio fosforo, lo que induce fácilmente la calcificación renal y ectópica. Se debe tener precaución en pacientes con ERC, ya que la elevación del calcio sérico ocurre sin un aumento concurrente en la excreción urinaria de Ca y se puede provocar una



hipercalcemia crítica meses después de la administración de vitamina D activa, lo que podría agravar la función renal en pacientes con ERC en prediálisis e inducir un estado de coma.

Eldecalcitol debe administrarse con precaución a los pacientes con ERC, con una dosis inicial de 0,75 µg/día, ya que este fármaco tiene un efecto elevador de calcio y fósforo sérico más potente que los preparados convencionales de vitamina D activa (Kondo et al., 2015). La administración cuidadosa también es imperativa para la teriparatida parenteral debido al potencial de elevación del Ca sérico (P. D. Miller et al., 2006).

Denosumab es eficaz para reducir el riesgo de fracturas y la eficacia no está influenciada por la función renal (Jamal et al., 2011). Sin embargo, este agente puede causar hipocalcemia en pacientes con insuficiencia renal (Block et al., 2012). La hipocalcemia inducida por denosumab en pacientes con ERC puede ser un problema crítico y debe evitarse tomando las precauciones adecuadas y administrando de manera preventiva vitamina D activa a pacientes con ERC elegibles antes de comenzar con denosumab. Los niveles séricos de Ca suelen alcanzar su punto más bajo alrededor de siete días después de la administración, con una disminución menos extensa de calcio con la segunda administración de denosumab. Se considera que esto se debe a que el nivel sérico de calcio se mantiene por la liberación de este por parte de los huesos a través del aumento del metabolismo óseo como resultado de la elevación de la PTH. Por lo tanto, con frecuencia se observa una mayor resorción ósea en pacientes con una respuesta hipocalcémica a la administración de denosumab. Se considera que estos respondedores representan un grupo de pacientes en los que se puede esperar un aumento de la masa ósea con la medicación con denosumab. En pacientes con ERC G3 o más avanzada, la concentración sérica de 1,25(OH)₂D disminuye linealmente con la disminución de la tasa de filtrado a pesar de la elevación de la PTH sérica. Por lo tanto, la suplementación con vitamina D3 en forma natural es insuficiente para obtener una elevación adecuada de los niveles séricos de Ca. La suplementación mínima con vitamina D3 en forma activa se considera necesaria para prevenir la hipocalcemia en pacientes con ERC en terapia con denosumab. El tratamiento con denosumab durante cinco años dio como resultado una calidad ósea normal con un recambio óseo reducido en la extensión del estudio FREEDOM (Brown et al., 2014).



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Alem, A. M., Sherrard, D. J., Gillen, D. L., Weiss, N. S., Beresford, S. A., Heckbert, S. R., Wong, C., & Stehman-Breen, C. (2000). Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney international*, 58(1), 396-399. <https://doi.org/10.1046/J.1523-1755.2000.00178.X>
- Block, G. A., Bone, H. G., Fang, L., Lee, E., & Padhi, D. (2012). A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 27(7), 1471-1479. <https://doi.org/10.1002/JBMR.1613>
- Bover, J., Ureña-Torres, P., Lloret, M. J., Ruiz-García, C., DaSilva, I., Diaz-Encarnacion, M. M., Mercado, C., Mateu, S., Fernández, E., & Ballarin, J. (2016). Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part I): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 17(9), 1247-1258. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1182155>
- Brown, J. P., Reid, I. R., Wagman, R. B., Kendler, D., Miller, P. D., Jensen, J. E. B., Bolognese, M. A., Daizadeh, N., Valter, I., Zerbini, C. A. F., & Dempster, D. W. (2014). Effects of up to 5 years of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM study extension. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 29(9), 2051-2056. <https://doi.org/10.1002/JBMR.2236>
- Bucur, R. C., Panjwani, D. D., Turner, L., Rader, T., West, S. L., & Jamal, S. A. (2015). Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 26(2), 449-458. <https://doi.org/10.1007/S00198-014-2813-3>
- Chen, N. X., & Moe, S. M. (2015). Pathophysiology of Vascular Calcification. *Current Osteoporosis Reports* 2015 13:6, 13(6), 372-380. <https://doi.org/10.1007/S11914-015-0293-9>
- D. Miller, P., Ragi-Eis, S., Mautalen, C., Ramirez, F., & Jonkanski, I. (2011). Effects of intravenous ibandronate injection on renal function in women with postmenopausal osteoporosis at high risk



- for renal disease — The DIVINE study. *Bone*, 49(6), 1317-1322.
<https://doi.org/10.1016/J.BONE.2011.09.035>
- Dhillon, S. (2016). Zoledronic Acid (Reclast®, Aclasta®): A Review in Osteoporosis. *Drugs* 2016 76:17, 76(17), 1683-1697. <https://doi.org/10.1007/S40265-016-0662-4>
- Dukas, L., Schacht, E., & Stähelin, H. B. (2005). In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporosis International* 2005 16:12, 16(12), 1683-1690. <https://doi.org/10.1007/S00198-005-1903-7>
- Ensrud, K. E., Lui, L. Y., Taylor, B. C., Ishani, A., Shlipak, M. G., Stone, K. L., Cauley, J. A., Jamal, S. A., Antoniucci, D. M., & Cummings, S. R. (2007). Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Archives of internal medicine*, 167(2), 133-139.
<https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.167.2.133>
- Fried, L. F., Biggs, M. L., Shlipak, M. G., Seliger, S., Kestenbaum, B., Stehman-Breen, C., Sarnak, M., Siscovick, D., Harris, T., Cauley, J., Newman, A. B., & Robbins, J. (2007). Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 18(1), 282-286. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050546>
- Iimori, S., Mori, Y., Akita, W., Kuyama, T., Takada, S., Asai, T., Kuwahara, M., Sasaki, S., & Tsukamoto, Y. (2012). Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 27(1), 345-351.
<https://doi.org/10.1093/NDT/GFR317>
- Ishani, A., Blackwell, T., Jamal, S. A., Cummings, S. R., & Ensrud, K. E. (2008). The Effect of Raloxifene Treatment in Postmenopausal Women with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 19(7), 1430. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007050555>
- Jamal, S. A., Bauer, D. C., Ensrud, K. E., Cauley, J. A., Hochberg, M., Ishani, A., & Cummings, S. R. (2007). Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 22(4), 503-508.



<https://doi.org/10.1359/JBMR.070112>

- Jamal, S. A., Hayden, J. A., & Beyene, J. (2007). Low Bone Mineral Density and Fractures in Long-Term Hemodialysis Patients: A Meta-Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 49(5), 674-681. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2007.02.264>
- Jamal, S. A., Ljunggren, Ö., Stehman-Breen, C., Cummings, S. R., McClung, M. R., Goemaere, S., Ebeling, P. R., Franek, E., Yang, Y. C., Egbuna, O. I., Boonen, S., & Miller, P. D. (2011). Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 26(8), 1829-1835. <https://doi.org/10.1002/JBMR.403>
- Japanese Society of Nephrology. (2009). Evidence-based Practice Guideline for the Treatment of CKD. *Clinical and Experimental Nephrology* 2009 13:6, 13(6), 537-566. <https://doi.org/10.1007/S10157-009-0237-8>
- Kang, J. H., Keller, J. J., & Lin, H. C. (2012). Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporosis International* 24:1, 24(1), 271-277. <https://doi.org/10.1007/S00198-012-2213-5>
- Khosla, S., & Melton, J. (2002). Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research: the Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 17 Suppl 2, N103-7. <https://europepmc.org/article/med/12412786>
- Kondo, S., Takano, T., Ono, Y., Saito, H., & Matsumoto, T. (2015). Eldecacitol reduces osteoporotic fractures by unique mechanisms. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 148, 232-238. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2015.01.016>
- Kuro-O, M. (2013). A phosphate-centric paradigm for pathophysiology and therapy of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 3(5), 420. <https://doi.org/10.1038/KISUP.2013.88>
- Maeno, Y., Inaba, M., Okuno, S., Kohno, K., Maekawa, K., Yamakawa, T., Ishimura, E., & Nishizawa, Y. (2009). Significant association of fracture of the lumbar spine with mortality in female hemodialysis patients: a prospective observational study. *Calcified tissue international*, 85(4), 310-316. <https://doi.org/10.1007/S00223-009-9278-Y>



- Melamed, M. L., Blackwell, T., Neugarten, J., Arnsten, J. H., Ensrud, K. E., Ishani, A., Cummings, S. R., & Silbiger, S. R. (2011). Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, is renoprotective: a post-hoc analysis. *Kidney international*, 79(2), 241-249. <https://doi.org/10.1038/KI.2010.378>
- Miller, P. D., Schwartz, E. N., Chen, P., Misurski, D. A., & Krege, J. H. (2006). Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporosis International* 2006 18:1, 18(1), 59-68. <https://doi.org/10.1007/S00198-006-0189-8>
- Miller, Paul D. (2014a). Bone Disease in CKD: A Focus on Osteoporosis Diagnosis and Management. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(2), 290-304. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2013.12.018>
- Miller, Paul D. (2014b). Bone Disease in CKD: A Focus on Osteoporosis Diagnosis and Management. *American Journal of Kidney Diseases*, 64(2), 290-304. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2013.12.018>
- Miller, Paul D., Roux, C., Boonen, S., Barton, I. P., Dunlap, L. E., & Burgio, D. E. (2005). Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 20(12), 2105-2115. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050817>
- Naylor, K. L., Garg, A. X., Zou, G., Langsetmo, L., Leslie, W. D., Fraser, L. A., Adachi, J. D., Morin, S., Goltzman, D., Lentle, B., Jackson, S. A., Josse, R. G., & Jamal, S. A. (2015). Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(4), 646-653. <https://doi.org/10.2215/CJN.06040614/-DCSUPPLEMENTAL>
- Nickolas, T. L., McMahon, D. J., & Shane, E. (2006). Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 17(11), 3223-3232. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005111194>
- NIH. (2001). Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. . *JAMA*, 285(6), 785-795.

- Okamoto, K., Inaba, M., Furumitsu, Y., Ban, A., Mori, N., Yukioka, K., Imanishi, Y., & Nishizawa, Y. (2010). Beneficial effect of risedronate on arterial thickening and stiffening with a reciprocal relationship to its effect on bone mass in female osteoporosis patients: A longitudinal study. *Life Sciences*, 87(23-26), 686-691. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2010.10.006>
- Orimo, H., Hayashi, Y., Fukunaga, M., Sone, T., Fujiwara, S., Shiraki, M., Kushida, K., Miyamoto, S., Soen, S., Nishimura, J., Oh-hash, Y., Hosoi, T., Gorai, I., Tanaka, H., Igai, T., & Kishimoto, H. (2001). Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2001 19:6, 19(6), 331-337. <https://doi.org/10.1007/S007740170001>
- Salam, S. N., Eastell, R., & Khwaja, A. (2014). Fragility Fractures and Osteoporosis in CKD: Pathophysiology and Diagnostic Methods. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(6), 1049-1059. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2013.12.016>
- Schipper, L. G., Fleuren, H. W. H. A., van den Bergh, J. P. W., Meinardi, J. R., Veldman, B. A. J., & Kramers, C. (2015). Treatment of osteoporosis in renal insufficiency. *Clinical Rheumatology* 2015 34:8, 34(8), 1341-1345. <https://doi.org/10.1007/S10067-015-2883-4>
- Tanishima, S., & Morio, Y. (2013). A review of minodronic acid hydrate for the treatment of osteoporosis. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 185. <https://doi.org/10.2147/CIA.S23927>
- West, S. L., Patel, P., & Jamal, S. A. (2015). How to predict and treat increased fracture risk in chronic kidney disease. *Journal of internal medicine*, 278(1), 19-28. <https://doi.org/10.1111/JOIM.12361>
- West, Sarah L., & Jamal, S. A. (2012). Determination of Bone Architecture and Strength in Men and Women with Stage 5 Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis*, 25(4), 397-402. <https://doi.org/10.1111/J.1525-139X.2012.01096.X>
- West, Sarah L., Lok, C. E., Langsetmo, L., Cheung, A. M., Szabo, E., Pearce, D., Fusaro, M., Wald, R., Weinstein, J., & Jamal, S. A. (2015). Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 30(5), 913-919. <https://doi.org/10.1002/JBMR.2406>
- Yenchek, R. H., Ix, J. H., Shlipak, M. G., Bauer, D. C., Rianon, N. J., Kritchevsky, S. B., Harris, T. B., Newman, A. B., Cauley, J. A., & Fried, L. F. (2012). Bone Mineral Density and Fracture Risk in Older Individuals with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*,



7(7), 1130. <https://doi.org/10.2215/CJN.12871211>

Yoshimura, N., Muraki, S., Oka, H., Mabuchi, A., En-Yo, Y., Yoshida, M., Saika, A., Yoshida, H., Suzuki, T., Yamamoto, S., Ishibashi, H., Kawaguchi, H., Nakamura, K., & Akune, T. (2009). Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2009 27:5, 27(5), 620-628. <https://doi.org/10.1007/S00774-009-0080-8>

