


Distúrbio mineral e ósseo após transplante renal (TxR)

Mineral and bone disorder after kidney transplantation (KTx)

Autores

Carolina Lara Neves^{1,2} 

Igor Dernizate B. Marques³ 

Melani Ribeiro Custódio⁴ 

¹Universidade Federal da Bahia, Hospital das Clínicas, Salvador, BA, Brasil.

²Hospital Ana Nery, Salvador, BA, Brasil.

³Universidade Federal do Piauí, Hospital Universitário, Teresina, PI, Brasil.

⁴Universidade de São Paulo, SP, Brasil.

1. FREQUÊNCIA DE AVALIAÇÃO DAS ANORMALIDADES BIOQUÍMICAS E HORMONAIAS

1.1 Na avaliação pré-TxR, recomenda-se avaliar o perfil mineral e ósseo [cálcio (Ca), fósforo (P), fosfatase alcalina (FA), paratormônio (PTH) e 25-hidroxivitamina (VitD)], sendo que nos 3 primeiros meses pós-TxR os níveis séricos de cálcio e fósforo devem ser monitorados semanalmente, ou em menor frequência, de acordo com a evolução clínica (Opinião).

1.2 No período de 3-12 meses após o TxR, a frequência de avaliação dos exames laboratoriais dependerá da magnitude das alterações bioquímicas e das terapêuticas estabelecidas (Opinião).

1.3 No período acima de 12 meses após o TxR, a frequência de avaliação dependerá da função do enxerto renal (seguir as recomendações para os estágios da DRC) e da estabilização das alterações bioquímicas detectadas anteriormente (Opinião).

2. TRATAMENTO DAS ANORMALIDADES BIOQUÍMICAS E HORMONAIAS

2.1 O tratamento do hiperparatireoidismo após o transplante renal ou HPT persistente (HPTp) deve levar em conta os níveis séricos de Ca (Evidência).

2.1.1 Se hipercalcemia leve ou moderada ($CaT < 14$ mg/dL ou $Ca_i < 1,80$ mmol/L), o tratamento deverá ser feito com cinacalcete ou paratireoidectomia (PTX), caso haja falha no tratamento clínico (Evidência).

2.1.2 Se hipercalcemia grave ($CaT > 14$ mg/dL ou $Ca_i > 1,80$ mmol/L), o tratamento deverá ser feito por PTX e, até sua realização, com cinacalcete e/ou agentes antirreabsortivos (Evidência).

2.1.3 Se normocalcemia, o tratamento do HPTp deverá seguir as mesmas recomendações para os pacientes com DRC E3a-5D (Opinião).

2.1.4 O tipo de PTX no tratamento do HPTp deverá ser, preferencialmente, a PTX subtotal (Opinião).

2.2 A suplementação de P está indicada para os pacientes que apresentem hipofosfatemia grave e sintomática ($P < 1,5$ mg/dL) (Evidência).

2.3 A suplementação de vitamina D deve seguir as mesmas recomendações para pacientes com DRC (Opinião).

3. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA OSTEOPENIA/OSTEOPOROSE PÓS-TxR

3.1 A densitometria óssea (DXA), associada ou não ao FRAX, é o método de escolha para avaliação da massa óssea e do risco de fratura após o TxR (Opinião).

3.2 A biópsia óssea deve ser considerada antes de iniciar o tratamento com agentes antirreabsortivos, para pacientes com TFG < 30 mL/min/1.73m² (Opinião).

3.3 A escolha do tratamento deve considerar a presença das anormalidades bioquímicas e hormonais dos DMO-DRC (Evidência).

Data de submissão: 24/05/2021.

Data de aprovação: 03/06/2021.

Correspondência para:

Melani R. Custódio.

E-mail: melrcustodio@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S113>



3.4 Para pacientes no 1º ano após o TxR, com baixa massa óssea e TFG_e > 30 mL/min/1,73 m², o tratamento com vitamina D, calcitriol e/ou agentes antirreabsortivos deve ser considerado (Evidência).

3.5 Para pacientes com DRC E4T-E5T com baixa massa óssea, é sugerido o mesmo tratamento que para pacientes com DRC E4-E5 não dialíticos.

3.6 Para todos os pacientes pós-TxR, com baixa massa óssea, a prática de atividade física e a interrupção do tabagismo e do abuso no consumo de álcool devem ser recomendadas.

RACIONAL

Os distúrbios do metabolismo mineral (DMO) são prevalentes nos primeiros 3 meses pós-TxR, e algumas alterações metabólicas persistem como níveis elevados de PTH e/ou hipercalcemia, caracterizando o HPTp¹⁻⁴. A hipofosfatemia ocorre logo após o TxR em 50% dos pacientes, ocasionada pelo restabelecimento da função de filtração glomerular e pelos níveis séricos elevados de PTH e FGF23, que acarretam aumento da fosfatúria. A hipofosfatemia prolongada, P sérico < 2,4 mg/dL, pode levar a distúrbios na mineralização óssea. Entretanto, a reposição de fósforo deve ser evitada, pois colabora para elevar os níveis séricos do PTH, sendo recomendada apenas em casos de hipofosfatemia grave e sintomática (P sérico < 1,5 mg/dL)^{1,5,6}.

A presença de hipercalcemia varia de 11% a 31%, sendo que alguns estudos mostram incidência de até 50%, dependendo da gravidade do HPTS no momento do TxR e tempo em diálise^{1,2,3}. A principal etiologia da hipercalcemia é o HPTp, visto que, com o retorno da função renal, há uma melhora da resistência óssea à ação PTH, aumento da síntese de calcitriol, aumento da absorção intestinal de Ca e da reabsorção tubular distal de Ca^{4,7}. Além disso, outros fatores colaboram para a presença da hipercalcemia, como a reabsorção de calcificações vasculares e ectópicas, imobilidade prolongada no pós-operatório e a suspensão abrupta do cinacalcete pós-TxR, que, associado a níveis elevados de PTH, podem levar a severa hipercalcemia. No período tardio do TxR, episódios de hipercalcemia devem ser investigados para afastar neoplasias ou graves infecções sistêmicas. As complicações associadas à hipercalcemia são a presença de calcificações túbulo-intersticiais (nefrocalcinose), a associação com a nefropatia crônica do enxerto e a exacerbação da calcificação da aorta^{7,8,9}.

O tratamento da hipercalcemia leve a moderada (Cai 1,40 a 1,80 mmol/L) inclui suspensão de suplementos de Ca, uso de tiazídicos e, frequentemente, uso de cinacalcete, desde que haja uma resposta satisfatória a doses baixas da medicação (30-60 mg); caso contrário, recomenda-se PTX subtotal. O tratamento da hipercalcemia grave (Cai > 1,80 mmol/L), além das medidas citadas, recomenda-se hidratação venosa com soluções cristaloides, uso de diuréticos de alça, bisfosfonato de curta duração, como o pamidronato 60-90 mg/dose a cada 1-3 meses e/ou cinacalcete, enquanto aguarda PTX.

Os níveis séricos de PTH apresentam uma queda rápida entre 3-6 meses e se estabilizam em 6-12 meses após o TxR e, para estabelecer sua normalidade ou não, é necessário que se faça sempre um paralelo com a filtração glomerular do momento. A prevalência do HPTp varia de 25-80% entre os estudos, dependendo do nível sérico de PTH considerado na faixa de normalidade/função renal, visto que não há uma concordância na literatura sobre o PTH ideal pós-TxR. A maioria dos autores considera aceitável uma variação dos níveis séricos do PTH entre 100-150 pg/mL para pacientes com filtração glomerular ≥ 30 mL/min^{1,10,11,12}.

O HPTp pode estar associado ou não à hipercalcemia, como nos casos de perda importante da função do enxerto, equivalente a DRC nos estágios 3-5. O tratamento deve ser iniciado com cinacalcete e, nos casos de insucesso ou HPTp grave, indicar PTX subtotal.

Há uma lacuna com relação a estudos randomizados no pós-transplante que mostram, além do controle da calcemia e PTH, a melhora da massa óssea, da função do enxerto, redução de fratura, como também do uso de cinacalcete *versus* PTX.

Uma revisão sistemática/meta-análise publicada em 2012 relata que a maioria dos estudos, usando o cinacalcete para o tratamento do HPTp e hipercalcemia, não foi randomizada, porém apresentou bom controle do Ca e do PTH¹³. Dois estudos clínicos com uma pequena série de casos mostraram benefício do uso do cinacalcete no controle da hipercalcemia, melhora da densidade mineral óssea do rádio e do quadril^{14,15}. Por outro lado, quatro estudos que compararam o uso de cinacalcete *versus* PTX em pacientes com HPTp mostraram que os pacientes submetidos à PTX apresentaram melhor controle da calcemia e dos níveis de PTH^{16,17,18,19}.

A PTX subtotal parece ser o tratamento mais efetivo e eficaz da hipercalcemia associada ao HPTp. Embora possa ocorrer discreta piora da função renal após o

procedimento, geralmente é transitória e não diminui a sobrevida do enxerto^{20,21}. Alguns autores sugerem que, quando possível, a indicação cirúrgica deve ser feita após o primeiro ano do TxR, visto que o risco de piora da função renal é menor, embora haja divergências com relação a essa programação^{22,23}. O HPTp está associado à piora da função do enxerto^{11,24}, ao aumento do risco de fraturas^{25,26} e à mortalidade²⁷. Considerando as complicações causadas pelo HPTp e hipercalcemia, recomenda-se, quando possível, realizar PTX antes do TxR^{13,28}.

Atualmente, a expectativa de vida dos pacientes e do enxerto renal tem aumentado significativamente. Dessa forma, a prevenção de complicações é importante, como a doença óssea, que leva a dores difusas, fraturas, deformidades e limitações. Sabe-se que, mesmo após um TxR bem-sucedido, além do HPTp ou outra doença óssea, o paciente também pode cursar com osteopenia/osteoporose desenvolvida antes ou após o transplante. A associação dessas alterações ósseas metabólicas aumenta o risco de fraturas, favorece o aparecimento precoce de hipercalcemia e hipofosfatemia e, tardiamente, a rejeição aguda e mortalidade¹². Por essa razão, como dito anteriormente, é recomendado que o controle da doença óssea dos pacientes ocorra antes do TxR, seja com medicação ou PTX subtotal.

A perda de massa óssea anterior ao TxR (comprovada pela DXA) ocorre especialmente em pacientes cuja etiologia da DRC demanda o uso prolongado de corticoides. Após o TxR, a perda óssea ocorre mais em coluna lombar, decorrente da ação dos imunossupressores, mas cada vez menos significativa com os novos esquemas^{29,30}. Entretanto, persistem os fatores de risco, como os observados na população geral: idade, sexo feminino, sedentarismo, estado nutricional inadequado, uso crônico de corticoides, fratura prévia e diabetes *mellitus*.

O FRAX é uma ferramenta que se utiliza associada à DXA para avaliar riscos de fratura. Apesar de não ser específica para pacientes com DRC, o FRAX foi reconhecido e validado também para essa população, fornecendo informações sobre o risco de fratura de quadril em 10 anos³¹. Outro exame que complementa os dados fornecidos pela DXA (quantidade de massa óssea) é a tomografia computadorizada periférica de alta resolução (HR-pQCT), que avalia a qualidade do tecido ósseo³². Infelizmente, a realização do HR-pQCT está restrita a poucos centros diagnósticos, não sendo usado de rotina.

Na prática clínica, a conduta sugerida para o tratamento de osteoporose nos pacientes após o TxR deve ser pautada no controle das alterações metabólicas existentes e na instituição de medidas gerais, tais como mudança de hábitos e estilo de vida, introdução de exercícios físicos, abandono do tabagismo, moderação no consumo de álcool, dentre outras³³. Essas medidas têm como objetivos estimular o aumento da massa óssea e a melhora do equilíbrio, evitando quedas e fraturas, e assim, melhorando a qualidade de vida. O tratamento medicamentoso para a osteoporose deve ser individualizado. Na população geral, esse tratamento é bem estabelecido, com diversas drogas disponíveis capazes de diminuir a perda e/ou estimular a formação da massa óssea, reduzindo a incidência de fraturas³³. Entretanto, o uso dessas drogas em pacientes após o TxR, com filtração glomerular acima de 30 mL/min, apresenta algumas particularidades:

VITAMINA D

A incidência de hipovitaminose D em pacientes após TxR é em torno de 50%. A reposição de vitamina D é importante para a redução da perda de massa óssea, mas está contraindicada na presença de hipercalcemia³³.

BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são muito usados, por sua eficácia e baixo custo, em pacientes na população geral e em pacientes transplantados. O uso preventivo e generalizado dos bisfosfonatos, na perda de massa óssea logo após o TxR, tem sido questionado mesmo com estudos mostrando que essa medicação preserva a massa óssea, sem interferir nos níveis de PTH^{34,35}. Entretanto, como comentado acima, a perda de massa óssea no esqueleto central não ocorre mais de forma tão significativa como anteriormente³⁶ devido aos novos esquemas imunossupressores, baixas taxas de rejeição aguda, menor uso de glicocorticoides e uso generalizado de vitamina D. Além disso, há estudos mostrando que o uso dessa medicação não reduz os riscos de fratura nessa população^{36,37}.

Os bisfosfonatos inibem a função osteoclástica, e sem monitorização cuidadosa podem causar um desacoplamento entre a formação e a reabsorção óssea, induzindo o desenvolvimento de doença óssea de baixa remodelação (adinâmica) ou defeito de mineralização. Apesar de os níveis séricos de PTH e outros marcadores ósseos não refletirem a histologia óssea, os pacientes

com suspeita ou diagnóstico de doença óssea adinâmica não devem receber bisfosfonatos. Recentemente, alguns estudos demonstraram que os bisfosfonatos não induzem doença óssea adinâmica, como mostrado em publicações anteriores^{38,39,40}, mas sua indicação continua controversa em pacientes TxR com filtração glomerular menor do que 30 mL/min/1,73m², semelhantes aos pacientes em DRC estágios 4, 5 e 5D¹.

Estudo de Marques e col., utilizando HR-pQCT e biópsia óssea, demonstrou que o TxR induz a uma perda da conectividade do tecido ósseo, principalmente do esqueleto periférico, onde ocorre a maioria das fraturas⁴¹. Esse fato justifica a fratura em pacientes com DXA dentro da normalidade, demonstrando que as alterações ósseas ocorrem na sua microarquitetura. Portanto, os bisfosfonatos devem ser considerados para pacientes com elevado risco de fraturas, evidenciado pela perda de massa óssea, principalmente nesses sítios.

DENOSUMABE

O denosumabe aumenta a massa óssea principalmente na coluna lombar, mas também tem impacto positivo no colo de fêmur. Essa diferença observada entre os dois sítios é justificada pela maior ação do denosumabe no osso trabecular, que é mais predominante na coluna lombar. Um estudo comparando a eficácia do denosumabe e dos bisfosfonatos mostrou que a massa óssea aumentou na coluna lombar e colo do fêmur com o tratamento de ambas as drogas, predominando esse aumento no grupo denosumabe⁴².

Mecanismos que justificam essas diferenças:

1. Efeito inibidor: Os bisfosfonatos são absorvidos pelo osteoclasto maduro, e dessa forma inibem a ação reabsortiva dessa célula. Por outro lado, a ação do denosumabe é mais efetiva na redução da reabsorção óssea, por prevenir a maturação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos.

2. Eficácia antifratura: O denosumabe tem impacto maior no osso cortical, visto que, além da ação sobre a massa óssea, melhora os parâmetros da microarquitetura, evidenciada por estudo que utilizou a HR-pQCT⁴³. Pela sua ação, alterando a microarquitetura óssea, o denosumabe promove inibição mais completa da reabsorção óssea e redução do risco de fratura, quando comparado aos bisfosfonatos.

O uso do denosumabe tem como efeito colateral a hipocalcemia, que pode ocorrer mesmo com níveis

estáveis de PTH, podendo ser prevenida e/ou corrigida com uso concomitante de calcitriol^{44,45}. Apesar disso, é uma droga segura e eficaz no tratamento de osteoporose dos pacientes transplantados renais, podendo ser utilizada em quaisquer dos estágios da disfunção do enxerto.

OUTRAS TERAPIAS MEDICAMENTOSAS

O uso do hormônio paratireoideano recombinante humano, o teriparatide, não apresenta dados consistentes no tratamento da osteoporose pós TxR. Cejka e col. mostraram que, após 6 meses de uso do teriparatide, não houve melhora na massa, histologia ou marcadores de *turnover* ósseos, com relação ao grupo-controle⁴⁶. Provavelmente, tenha indicação em alguns casos de hipoparatireoidismo persistente que podem ocorrer em pacientes transplantados submetidos a PTX.

Em relação à reposição hormonal da paciente transplantada, não há estudos consistentes que indiquem a melhor terapia com relação à eficácia, segurança e às doses das drogas já disponíveis. Menopausa precoce ocorre em mulheres em todos os estágios da DRC e estudos clínicos são necessários para definir a melhor terapia e o impacto da DRC na menopausa⁴⁷.

REFERÊNCIAS

1. Alagoz S, Trabulus S. Long-term evaluation of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2019 Sep;51(7):2330-3. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.01.181>
2. 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 Jan;100(1):184-93. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000823>
3. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Feb;13(2):551-8. <https://doi.org/10.1681/ASN.V132551>
4. 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 May;19(5):1281-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh128>
5. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul 7;11(7):1282-96. <https://doi.org/10.2215/CJN.11371015>
6. Seeherunvong W, Wolf M. Tertiary excess of fibroblast growth factor 23 and hypophosphatemia following kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2011 Feb;15(1):37-46. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01405.x>
7. Evenepoel P. Recovery versus persistence of disordered mineral metabolism in kidney transplantation recipients. *Semin Nephrol.* 2013 Mar 1;33(2):P191-203. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.019>
8. Çeltik A, Şen S, Yılmaz M, Demirci MS, Aşçı G, Tamer AF, et al. The effect of hypercalcemia on allograft calcification after kidney transplantation. *Int Urol Nephrol.* 2016 Nov;48(11):1919-25. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1391-z>

9. Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluoğullari C, Akçay A, Haberal M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc.* 2006 Mar;38(2):480-2. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.12.065>
10. Santos RD, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of post-transplant hyperparathyroidism and bone disease. *Drugs.* 2019 Apr 1;79(5):501-13. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01074-4>
11. Araujo MJCLN, Ramalho JAM, Elias RM, Jorgetti V, Nahas W, Custodio M, et al. Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. *Surgery.* 2018 May 1;163(5):P1144-50. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.12.010>
12. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jul 7;11(7):1282-96. <https://doi.org/10.2215/CJN.11371015>
13. Cohen JB, Gordon CE, Balk EM, Francis JM. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2012 Nov 27;9(10):1041-8. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31826c3968>
14. Bergua C, Torregrosa J-V, Fuster D, Gutierrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2008 Aug 15;86(3):413-7. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31817c13e1>
15. Cho ME, Duan Z, Chamberlain CE, Reynolds JC, Ring MS, Mannon RB. Cinacalcet improves bone density in post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Transplant Proc.* 2010 Nov;42(9):3554-8. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.06.027>
16. Dulfer RR, Koh EY, van der Plas WY, Engelsman AF, van Dijkum EJMN, Pol RA, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet for tertiary hyperparathyroidism; a retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2019 Feb 15;404(1):71-9. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01755-4>
17. Lou I, Schneider DF, Levenson G, Foley D, Sippel R, Chen H. Parathyroidectomy is underused in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery.* 2016 Jan 1;15(1):P172-9. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.08.039>
18. Soliman AR, Maamoun HA, Soliman MA, Darwish H, Elbanna E. Cinacalcet versus parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism post renal transplantation. *Rom J Intern Med.* 2016 Sep 1;54(3):184-9. <https://doi.org/10.1515/rjim-2016-0027>
19. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gómez-Vaquero C, et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with Cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Aug;27(8):2487-94. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015060622>
20. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplant: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Jun;22(6):1730-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm044>
21. Triponez F, Clark OH, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg.* 2008 Jul;248(1):18-30. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181728a2d>
22. Littbarski SA, Kaltenborn A, Gwiasda J, Beneke J, Arelin V, Schwager Y, et al. Timing of parathyroidectomy in kidney transplant candidates with secondary hyperparathyroidism: effect of pretransplant versus early or late post-transplant parathyroidectomy. *Surgery.* 2018 Feb 1;163(2):P373-80. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.10.016>
23. van der Plas WY, Moumni ME, von Forstner PJ, Koh EY, Dulfer RR, van Ginhoven TM, et al. Timing of parathyroidectomy does not influence renal function after kidney transplantation. *World J Surg.* 2019 Aug 15;43(8):1972-80. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-04952-w>
24. Prakobsuk S, Sirilak S, Vipattawat K, Taweeseed PT, Sumethkul V, Kantachavesiri S, et al. Hyperparathyroidism and increased fractional excretion of phosphate predict allograft loss in long-term kidney transplant recipients. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Oct;21(5):926-31. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1370-9>
25. Perrin P, Kiener C, Javier R-M, Braun L, Cognard N, Gautier-Vargas G, et al. Recent changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation.* 2017 Aug;101(8):1897-1905. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001449>
26. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Oct;13(10):2653-63. <https://doi.org/10.1111/ajt.12425>
27. Pihlström H, Dahle DO, Mjølne G, Pilz S, März W, Abedini S, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2015 Feb;99(2):351-9. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000583>
28. Taweeseed PT, Disthabanchong S. Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant.* 2015 Dec 24;5(4):231-42. <https://doi.org/10.5500/wjt.v5.i4.231>
29. Malluche HH, Monier-Faugere M-C, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Jan;6(1):32-40. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.192>
30. Molnar MZ, Naser MS, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Bunnapradist S. Bone and mineral disorders after kidney transplantation: therapeutic strategies. *Transplant Rev (Orlando).* 2014 Apr;28(2):56-62. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2013.12.003>
31. Przedlacki J, Buczyńska-Chyl J, Koźmiński P, Niemczyk E, Wojtaszek E, Giegliś E, et al. The utility of FRAX® in predicting bone fractures in patients with chronic kidney disease on hemodialysis: a two-year prospective multicenter cohort study. *Osteoporos Int.* 2018 May;29(5):1105-15. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4406-z>
32. Nishiyama KK, Pauchard Y, Nikkel LE, Iyer S, Zhang C, McMahon DJ, et al. Longitudinal HR-pQCT and image registration detects endocortical bone loss in kidney transplantation patients. *J Bone Miner Res.* 2015 Mar;30(3):554-61. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2358>
33. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria B-H, Moreira C, Fernandes CE, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57 Suppl 2:452-66. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.07.001>
34. Coco M, Pullman J, Cohen HW, Lee S, Shapiro C, Solorzano C, et al. Effect of risedronate on bone in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Aug;23(8):1426-37. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011060623>
35. Wang Z, Han Z, Tao J, Lu P, Liu X, Wang J, et al. Clinical efficacy and safety of pamidronate therapy on bone mass density in early post-renal transplant period: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014 Sep 29;9(9):e108106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108106>
36. Lan G-B, Xie X-B, Peng L-K, Liu L, Song L, Dai H-L. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: pathogenesis and management. *Biomed Res Int.* 2015;2015:413169. <https://doi.org/10.1155/2015/413169>
37. Conley E, Muth B, Samaniego M, Lotfi M, Voss B, Armbrust M, et al. Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008 Jul 27;86(2):231-7. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318176b40f>
38. Bover J, Bailone L, López-Báez V, Benito S, Cicero P, Galassi A, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *J Nephrol.* 2017 Oct;30(5):677-87. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0404-z>

39. Smerud KT, Dolgos S, Olsen IC, Åsberg A, Sagedal S, Reisaeter AV, et al. A 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study of intravenous ibandronate on bone loss following renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Dec;12(12):3316-25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04233.x>
40. Amerling R, Harbord NB, Pullman J, Feinfeld DA. Bisphosphonate use in chronic kidney disease: association with adynamic bone disease in a bone histology series. *Blood Purif.* 2010;29(3):293-9. <https://doi.org/10.1159/000276666>
41. Marques IDB, Araújo MJCLN, Gracioli FG, Dos Reis LM, Pereira RMR, Alvarenga JC, et al. A randomized trial of zoledronic acid to prevent bone loss in the first year after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Feb;30(2):355-65. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018060656>
42. McKee H, Ioannidis G, Lau A, Treleaven D, Gangji A, Ribic C, et al. Comparison of the clinical effectiveness and safety between the use of denosumab vs bisphosphonates in renal transplant patients. *Osteoporos Int.* 2020 May;31(5):973-80. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05267-1>
43. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res.* 2010 Aug;25(8):1886-94. <https://doi.org/10.1002/jbmr.81>
44. Brunova J, Kratochvilova S, Stepankova J. Osteoporosis therapy with denosumab in organ transplant recipients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Apr 17;9:162. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00162>
45. Wada Y, Iyoda M, Iseri K, Arai-Nunota N, Saito T, Hamada T, et al. Combination therapy of denosumab and calcitriol for a renal transplant recipient with severe bone loss due to therapy-resistant hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med.* 2016 Mar;238(3):205-12. <https://doi.org/10.1620/tjem.238.205>
46. Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann PM, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008 Sep;8(9):1864-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02327.x>
47. Vellanki K, Hou S. Menopause in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018 May 1;71(5):P710-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.019>