Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 43 • No. 1
Copyright © 2006 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

REVISIÓN

Importancia de la presencia de insuficiencia renal en el tratamiento de la osteoporosis.

The importance of the presence of renal insufficiency in the treatment of osteoporosis.

Negri, A.L., MD, FACP

Instituto de Investigaciones Metabólicas, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad altamente prevalente en las mujeres posmenopáusicas añosas y en los hombres añosos. Por otro lado la prevalencia de compromiso renal se eleva en función de la edad, usando la creatinina sérica como medición de la función renal. Es por ello que surge la pregunta de si ese compromiso de la función renal puede afectar el tratamiento de la osteoporosis. La patogénesis de la osteoporosis relacionada con la edad parece estar estrechamente relacionada a la declinación de la función renal relacionada al envejecimiento. La síntesis de calcitriol comienza a alterarse cuando el Clearance de creatinina cae entre 30 y 50 ml/min y es progresiva. Esto lleva a hipocalcemia, por disminución de la absorción intestinal de calcio que es dependiente del calcitriol, lo que estimula la liberación de PTH. Se estimulan así ciclos de remodelación y la actividad osteoclástica, que asociado a la disminución de la función osteoblástica asociado a la edad, en cada ciclo remodelatorio se produce pérdida de masa ósea. Por lo tanto el incremento en la PTH es en parte lo que mueve el turnover óseo y la pérdida ósea. La Fundación Nacional del Riñón (National Kidney Foundation) de los Estados Unidos ha publicado recientemente una guía para la prevención de osteodistrofia en pacientes en prediálisis, poco conocida en el ámbito no nefrológico. Esta guía sugiere la determinación periódica de la PTH en esta población y su corrección utilizando ya sea ergocalciferol o análogos de la vitamina D. Por otro lado, los bifosfonatos que son las drogas más usadas para el tratamiento de la osteoporosis, se eliminan principalmente por vía renal. Debido a que en la mayor parte de los estudios sobre bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal, no se conoce con seguridad qué ocurre con esta drogas en esos pacientes. Desgraciadamente es poco frecuente que los médicos que tratan osteoporosis midan la creatinina sérica, y en general la sola determinación de la creatinina no da una idea cabal de la reducción de la función renal que presentan los pacientes: siempre se debería calcular el clearance de creatinina usando alguna fórmula validada.
(Rev Argent Endocrinol Metab 43:16-21, 2006)

Abstract

Osteoporosis is a highly prevalent disease among aging postmenopausal women and aging men. Also, the

Dirección Postal: Dr Armando Luis Negri, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836 1º piso, Buenos Aires 1012, Argentina. Fax: 50319705. E-mail: secger@idim.com.ar
Palabras clave: Osteoporosis; insuficiencia renal; paratohormona; bifosfonatos; tratamiento
Key words: Osteoporosis; renal insufficiency; parathyroid hormone; bisphosphonates; treatment
Recibido: 11-10-05 **Aprobado:** 10-11-05

prevalence of renal insufficiency increases as a function of age, using serum creatinine as an estimation of renal function. Because of that the question that arises is if the compromise in renal function can affect osteoporosis treatment. The pathogenesis of age related osteoporosis seems to be tightly associated to the aging related decline in renal function. Calcitriol synthesis begins to decline when creatinine clearance falls between 30 to 50 ml/min and is progressive. This produces hypocalcemia, because of a decrease in calcium intestinal absorption that is calcitriol dependent, which stimulates PTH release. In this way cycles of remodeling and osteoclastic activity are stimulated, which associated with the ageing related decline in osteoblastic function, produces bone loss with each remodelatory cycle. Thus, the increment in PTH is what moves in part bone turn over and bone loss. The US National Kidney Foundation has recently published guidelines for the treatment of renal osteodistrophy in predialysis patients, which is little known among non nephrologists. This guideline suggests the periodic determination of PTH in this population and its correction using either ergocalciferol o vitamin D analogues. From other point of view, bisphosphonates which are the drugs most frequently used for osteoporosis treatment, are principally eliminated by renal excretion. Due to the fact that most of the studies about treatment of osteoporosis with bisphosphonates have excluded those patients with renal impairment, we do not know for sure what happens with these drugs in these patients. Unluckily physicians that treat osteoporosis very infrequently ask for creatinine determination in their patients, and the simple determination of serum creatinine does not give a clear idea of the patients true renal function: creatinine clearance should always be calculated using validated formulas.
(Rev Argent Endocrinol Metab 43:16-21, 2006)

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad altamente prevalente en las mujeres posmenopáusicas añosas y también está presente en los hombres añosos. La osteoporosis es un problema mayor de salud ya que el riesgo acumulativo durante la vida de padecer una o más fracturas en mujeres caucásicas es mayor al 50% [1,2].

Looker y col. han mostrado la declinación de la densidad mineral ósea (DMO) con la edad en la población de los EEUU [3,4]. Analizaron la población del NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) y estimaron que para edades mayores a 50 años, entre 4 y 6 millones de mujeres tienen osteoporosis y entre 13 a 17 millones tienen osteopenia. Por otro lado Jones y col. han encontrado que la prevalencia de compromiso renal se eleva en función de la edad en el mismo NAHANES III usando la creatinina sérica como medición de la función renal [5]. Ya que tanto la prevalencia de osteoporosis y compromiso de la función renal se elevan con la edad, surge la pregunta de si ese compromiso de la función renal puede afectar el tratamiento de la osteoporosis, especialmente cuando las drogas más usadas para el tratamiento de la osteoporosis, los bifosfonatos, se excretan por vía renal.

Relación entre osteoporosis, función renal y edad

Recientemente Klawansky y col. utilizaron los datos de 13831 hombres y mujeres de más de 20 años del NAHANES III para estudiar la ocurrencia de compromiso de la función renal en hombres y mujeres con osteoporosis [6]. Par tener una mejor estimación de la función renal que la creatinina sérica, utilizaron el clearance de creatinina obtenido por la fórmula de Cockcoft - Gault, que además de la creatinina utiliza el peso y la edad del sujeto para su cálculo (CCr= [(140-edad) (peso en Kg)] / [72 x Cr sérica (mg%)] para mujeres multiplicar por 0,85). Para el diagnóstico de osteopenia osteoporosis usaron los criterios de la OMS de osteopenia osteoporosis aplicados a la DMO de cadera total. Así hallaron que para mujeres de 20 a más de 80 años de edad con osteoporosis el porcentaje de prevalencia de insuficiencia renal leve a moderada (Ccr <=60ml/min) se estimó en 85% y para compromiso renal severo (Ccr<=a 35 ml/min) del 24%. En las mujeres con osteoporosis y compromiso severo de la función renal, la prevalencia específica por edad fue despreciable entre los 50-59 años y se elevó abruptamente al 54% para edades mayores a 80 años. En forma similar para las mujeres con osteopenia y compromiso severo de la función renal, la prevalencia específica por edad fue también despre-

ciable entre los 50-59 años pero se elevó abruptamente al 37% para edades mayores a 80 años. Para los hombres la prevalencia de insuficiencia renal severa fue menor del 11%.

Recientemente nosotros estudiamos 300 mujeres posmenopáusicas con una edad promedio de 66,9 ± 6,8 años a las que se les efectuó una densitometría ósea de cadera total (DMOCT) y cuello femoral (DMOCF) en las cuales se diagnóstico osteoporosis sobre la base de los criterios de T score de la OMS [7]. La función renal se estimó por fórmula de Cockcroft-Gault sobre la base de la medición de la creatinina sérica. Encontramos osteoporosis en cadera total en 61 pacientes (20,3%). De ellas, el 81,9% presentó insuficiencia renal (clearance de creatinina estimado – CcrE- < 60 ml/min), contra el 54% de 239 mujeres que presentaron DMO normal u osteopenia (p<0,001). Seis de 61 (9,8%) mujeres con osteoporosis presentaron insuficiencia renal severa (CcrE <=36 ml/min) contra 4/239 (1,6%) mujeres con DMOCT normal u osteopenia (p=0,001). Las mujeres con osteoporosis fueron más añosas, y tuvieron un peso y un CcrE significativamente menor que el de las pacientes sin osteoporosis (CcrE 52 ± 11 ml/min vs 59 ± 12 ml/min; p<0.0001).

Importancia de la determinación de PTH y calcidiol en la población añosa con insuficiencia renal

La patogénesis de la osteoporosis relacionada con la edad está estrechamente relacionada a la declinación de la función renal relacionada con la edad. Además la síntesis cutánea de vitamina D luego de la exposición solar está disminuida en las personas añosas. La conversión de 25 (OH) D a 1,25 (OH)2 D comienza a alterarse cuando el Ccr cae entre 30 y 50 ml/min y es progresiva. Ya que la absorción intestinal de calcio es dependiente de la 1,25 (OH)2 D, se produce hipocalcemia que estimula la liberación de PTH, que a su vez estimula los ciclos de remodelación y la actividad osteoclástica que causa liberación de calcio del esqueleto restaurando los niveles de calcio sérico. Ya que con la edad hay una disminución de la función osteoblástica, cada ciclo remodelatorio lleva a una pérdida de masa ósea. Por lo tanto el incremento en la PTH es en parte lo que mueve el turnover óseo y la pérdida ósea.

La Fundación Nacional del Riñón (National Kidney Foundation, NKF) de los Estados Unidos han publicado recientemente una guía para la prevención de osteodistrofia en pacientes con insuficiencia renal tanto en prediálisis como en diálisis que es poco conocida en el ámbito no nefrológico [8]. Esta guía preconiza la determinación de hormona paratiroidea (PTH) en todos aquellos con una función renal inferior a 60 ml/min/1,73 m^2 de superficie corporal. Estas recomendaciones podrían tener un impacto significativo en el cuidado de los pacientes añosos con insuficiencia renal que a su vez es una población con alta probabilidad de tener osteoporosis. Según esta guía el nivel de PTH a mantener se incrementa a medida que la función renal cae, dada la resistencia creciente del esqueleto a la PTH con el avance de la insuficiencia renal (tabla 1). La manera en que debe manejarse la elevación de la PTH en los pacientes con insuficiencia renal crónica incluye el manejo de la retención de fosfato (se debe mantener un fósforo <= a 4,6 mg% con un calcio corregido entre 9,5-10,2 mg% y un producto calcio x fósforo de 55 mg^2/dl^2. También recomienda hacer determinaciones de 25 (OH)D que es la forma circulante de almacenaje de la vitamina D, tratando de mantener niveles superiores a 30 ng/ml. La guía de la NKF recomienda la administración intermitente de 50.000 UI de ergocalciferol con una periodicidad

Tabla I. Rango de niveles de paratohormona intacta sugeridos según el estadio de insuficiencia renal crónica.

Estadio de Insuficiencia Renal Crónica	Rango de Filtrado Glomerular (ml/min)	Rango de PTH intacta sugerido (pg/ml)
Estadio 3	30-59	35-70
Estadio 4	15-29	70-110
Estadio 5	<15 o diálisis	150-300

de acuerdo al nivel de insuficiencia o deficiencia de 25 (OH)D. La guía recomienda que en caso que en respuesta a la elevación de los niveles de 25 (OH)D a 30 ng/ml o más, no reduzca adecuadamente los valores de PTH de considerar el uso de metabolitos activos de la vitamina D como el calcitriol, el 1 alfa D2 o el paricalcitol.

La mayor parte de las autores creen que los incrementos de la PTH relacionados con la edad serían un factor potencialmente reversible de pérdida ósea relacionada con el envejecimiento. De ser posible la PTH debería normalizarse con dosis nutricionales de vitamina D (800 UI /día o mayores) y debería controlarse periódicamente. La respuesta de los niveles de 25 (OH)D a la suplementación oral es variable ya que los pacientes añosos pueden tener una mala absorción no reconocida de vitaminas liposolubles. Además Vieth y col. han concluido recientemente que los adultos mayores podrían requerir mayores ingresos de vitamina D para mantener niveles de 25 (OH)D para superar el hiperparatiroidismo asociado a una disminución de la función renal [9].

En un estudio reciente efectuado en nuestro país se estudiaron 369 sujetos ambulatorios de más de 65 años de edad de 7 ciudades (entre latitud de 26 grados S y 55 grados S) al final del invierno y comienzos de la primavera [10]. En ellos se detectó una alta prevalencia de sujetos, del 52% al 87 según la latitud, con niveles de 25OHD en el rango de deficiencia-insuficiencia (niveles de 25OHD <20 ng/ml). Otro estudio en residentes de geriátricos, con una edad promedio de 81.9 + 8.1 años (rango 69-99) Plantalech y col. [11] encontraron niveles medios bajos de 25(HO)D (14.4 + 1.7ng/ml) al finalizar el verano mostrando 40.5% de ellos niveles < 10 ng/ml, asociado a hiperparatiroidismo secundario (PTH: 169.4 + 30.9 pg/ml) e hipocalcemia en 34.5% de esta población añosa. La subpoblación con hipovitaminosis D tenía un incremento en el turnover óseo y una densidad ósea en hueso cortical y trabecular que correlacionaba con los niveles de 25 (OH)D y PTH.

Insuficiencia renal y tratamiento de la osteoporosis

Los bifosfonatos son las drogas más usadas para el tratamiento de la osteoporosis en la actualidad. Son moléculas pequeñas de bajo peso molecular y poco unidas a la proteínas plasmáticas que se eliminan principalmente por vía renal. El área bajo la curva concentración/tiempo de estas drogas aumenta marcadamente en presencia de insuficiencia renal y en general su uso esta contraindicado en presencia de insuficiencia renal severa. Curiosamente muchos de los grandes estudios clínicos sobre eficacia y seguridad de bifosfonatos han excluido a los pacientes con un grado importante de disfunción renal. Uno de los primeros estudios de fase III con alendronato, sobre 994 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, excluyó individuos con creatinina sérica >1,5/dl o 130 umol/l [12]. El FIT (Fracture Intervention Trial) con 6469 participantes, excluyó en forma específica a pacientes con función renal comprometida (>144 umol/l) [13,14]. El estudio con alendronato una vez por semana que incluyó 1258 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis también excluyó aquellas con disfunción renal [15]. Finalmente, el estudio internacional FOSIT que abarcó 1908 mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea excluyó mujeres con disfunción renal definida como una creatinina sérica >150 umol/l [16]. En el estudio VERT de eficacia del tratamiento con risedronato sobre fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis no se excluyó a pacientes con insuficiencia renal [17] mientras que el estudio donde se evaluó el efecto del risedronato sobre el riesgo de cadera en 5445 mujeres de 70-79 años se excluyó a pacientes con alteraciones significativas en los valores de laboratorio [18].

Debido a que en la mayor parte de los estudios sobre bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia renal, no se conoce con seguridad qué ocurre en esos pacientes. Una reducción importante de la función renal puede disminuir su excreción y afectar la eficacia y seguridad de estas drogas por la posibilidad de producir excesiva reducción del remodelado óseo. Es por ello que en los prospectos de los bifosfonatos más usados (alendronato y risedronato) se contrainidica su uso en pacientes con clearance inferior a 30 ml/min (insuficiencia renal severa). Recientemente Odvina y col. [19] reportaron 9 pacientes que sufrieron fracturas no espinales espontáneas, seis de las cuales tenían retardo o ausencia de curación de sus fracturas por varios meses durante tratamiento con alendronato, el bifosfonato

más usado para el tratamiento de la osteoporosis. El análisis histomorfométrico de las biopsias óseas de estas pacientes mostraba una marcada supresión del remodelado óseo. Lo que no se sabe, ya que no hay estudios al respecto, es qué pasa con el uso de bifosfonatos en pacientes con filtrados entre 30 a 60 ml/min, que son el grueso de las pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis. Los pocos estudios de biopsia ósea en pacientes con insuficiencia renal crónica no en diálisis, muestran que entre el 20 al 25% de esos pacientes tienen bajo recambio óseo (osteomalacia y enfermedad ósea adinámica) mientras que una minoría (2 al 3%) tiene franco alto remodelado [20]. En esta población la PTH intacta da poca información sobre el nivel de remodelado óseo que presentan estos pacientes, ya que es en la población en IRC no en diálisis donde hay mayor resistencia esquelética a la acción de esta hormona.

En Europa se ha comenzado a comercializar un nuevo tratamiento para la osteoporosis, el ranelato de estroncio. Está constituido por dos átomos de estroncio estable combinado con un compuesto orgánico, el ácido raélico. Esta nueva droga tiene un doble mecanismo de acción, ya que inhibe la resorción ósea a la vez que estimula su formación [21]. El estroncio se absorbe a nivel intestinal igual que el calcio y se elimina preferentemente a través de los riñones [22]. Se ha demostrado que los pacientes con impedimento de la función renal pueden acumular más estroncio a nivel óseo que los individuos con función renal normal lo que se ha asociado con el desarrollo de osteomalacia [23]. En ratas con insuficiencia renal crónica se ha demostrado un rol causal del estroncio en el desarrollo de la osteomalacia [24].

Conclusiones

Tanto la prevalencia de osteoporosis como el número de pacientes con alteración de la función renal se elevan con la edad. A su vez la patogénesis de la osteoporosis relacionada con la edad está estrechamente relacionada a esa declinación de la función renal. En esa patogénesis intervendría la reducción de la producción del calcitriol, con reducción de la absorción renal de calcio e incremento de la paratohormona. Esta hormona incrementa los ciclos remodelatorios que en las personas que envejecen se asocia a disminución de la formación ósea con la consiguiente reducción de la masa ósea. Desgraciadamente es poco frecuente que los médicos que tratan osteoporosis midan la creatinina sérica, y en general la sola determinación de la creatinina no da una idea cabal de la reducción de la función renal que presentan los pacientes: siempre se debería calcular el clearance de creatinina en base a la creatinina sérica, la edad y el peso del sujeto usando la simple fórmula de Cockcroft-Gault.

Si el paciente presenta reducción del clearance de creatinina calculado, debería determinarse la PTH y el calcidiol. Los niveles de PTH deberían controlarse a los niveles que sugieren la guía de la NKF, utilizando inicialmente vitamina D si las concentraciones de 25 (OH)D son inferiores a 30 ng/ml o en su defecto con metabolitos activos de la vitamina D. Los bifosfonatos no deben usarse en pacientes con insuficiencia renal severa en prediálisis ya que una alta proporción de estos pacientes tiene bajo remodelado óseo. Desgraciadamente no hay estudios que demuestren claramente la seguridad de los bifosfonatos en pacientes con disminución moderada de la función renal (30 a 60 ml/min) que representan una parte muy importante de las pacientes con osteoporosis.

Bibliografía

1. **Melton, L.J. III; Kan, S.H.; Wahner, H.W. y col.** Lifetime fracture risk: an approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age. J Clin Epidemiol 1988; 41:985-994.
2. **Melton, L.J. III; Atkinson, E.J.; O'Fallon, W.M. y col.** Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. J Bone Miner Res 1993; 8:1227-1233.
3. **Looker, A.N.; Johnston, C.C. Jr; Wahner, H.W. y col.** Prevalence of low femoral bone density in older US women from NAHANES III. J Bone Miner Res 1995; 10:796-802.
4. **Looker, A.N.; Orwoll, E.S.; Johnston, C.C. Jr. y col.** Prevalence of low femoral bone density in

older US adults from NAHANES III. J Bone Miner Res 1997; 12:1761-1768.
5. **Jones, C.A.; McQuillian, G.M.; Kusek, J.W. y col.** Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kid Dis 1998; 32:992-999.
6. **Klawansky, S.; Komaroff, E.; Cavanaugh, P.F. Jr. y col.** Relationship between age, renal function and bone density in the US population. Osteoporosis Int 2003; 14:570-576.
7. **Negri, A.L.; Lombas, C. y Zanchetta, J.R.** Relación entre función renal y densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas que realizan evaluación de masa ósea. Nefrología (en Prensa)
8. **Kasiske, B.L.; Chavers, B.; Rosenberg, M. y col.** Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 24 (suppl 3): S12.
9. **Vieth, R.; Ladak, Y.; Walfish, P.G.** Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:185-191.
10. **Oliveri, B.; Plantalech, L.; Bagur, A. y col.** High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. Eur J Clin Nutr. 2004; 58(2):337-42.
11. **Plantalech, L.; Knoblovits, P.; Cambiazzo, E. y col.** Hypervitaminosis D in institutionalized elderly in Buenos Aires. Medicina (B Aires). 1997; 57(1):29-35.
12. **Liberman, U.A.; Weiss, S.R.; Broll, J. y col.** Effects of alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995; 333:1437-1443.
13. **Cummings, S.R.; Black, D.M.; Thompson, D.E. y col.** Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA. 1998; 280(24):2077-82.
14. **Black, D.M.; Cummings, S.R.; Karpf, D.B. y col.** Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348:1535-1541.
15. **Schnitzer, T.; Bone, H.G.; Crepaldi, G. y col.** Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000; 12:1-12.
16. **Pols, H.A.; Felsenberg, D.; Hanley, D.A. y col.** Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int. 1999;9(5):461-8.
17. **Harris, S.T.; Watts, N.B.; Genant, H.K. y col.** Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282(14):1344-52.
18. **McClung, M.R.; Geusens, P.; Miller, P.D. y col.** Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001;344(5):333-40
19. **Odvina, C.V.; Zerwekh, J.E.; Rao, D.S. y col.** Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(3): 1294-301
20. **Coen, G.; Ballanti, P.; Bonucci, E. y col.** Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. Nephron. 2002 ; 91(1):103-11.
21. **Meunier, P.J.; Roux, C.; Seeman, E. y col.** The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350:459-68.
22. **Marshall, J.H.; Lloyd, E.L.; Rundo, J. y col.** Alcaline earth metabolism in adult man. A report prepared by a task group of committee 2 of International Commission on Radiological Protection (ICRP publication 20) Health Phys 1973; 24:129-221.
23. **D'Haese, P.C.; Schrooten, I.; Goodman, W.G. y col.** Increased bone strontium levels in hemodialysis patients with osteomalacia. Kidney Int. 2000 Mar;57(3):1107-14.
24. **Schrooten, I.; Behets, G.J.; Cabrera, W.E. y col.** Dose-dependent effects of strontium on bone of chronic renal failure rats. Kidney Int. 2003; 63(3):927-35.