

# Linee Guida sull'osteodistrofia renale

*M.Andriani, D.Brancaccio, G.Coen, M.Gallieni, F.Malberti, M.Marangella, S.Mazzaferro, P.G. Messa, M.Nordio, D.Rolla*

**Coordinatore:** *C.Canavese*

**Comitato di revisione:** *G.Barsotti, G.Bellinghieri, G.Buccianti, A.Giangrande, P.Gilli, G.Maschio, M.Fusaroli, G.Graziani, G. Cancarini, T.Lusenti, M.Surian*

## Sezioni

1. Presupposti
2. Diagnosi
3. Obiettivi e monitoraggio
4. Prevenzione e terapia
5. Osteopatia nel trapianto renale

## Legenda

Gli standard e le raccomandazioni:

A indicano una solida evidenza scientifica (un trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)

B si basano su studi clinici ben condotti ma non randomizzati

C si basano solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano in maniera descrittiva esperienze cliniche

## Sezione 1. Presupposti

### 1.1 Definizione

L'osteodistrofia (OD) renale è la patologia ossea dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) in trattamento conservativo e sostitutivo (1-4). Deriva da alterazioni di mediatori del metabolismo osseo (nota 1) che fisiologicamente regolano l'attivazione di siti di rimodellamento nei quali si alternano fasi di riassorbimento di trabecole già formate e di apposizione/mineralizzazione di trabecole nuove. L'insieme dei processi è definito "turnover osseo": se elevato, comporta un eccessivo rimaneggiamento trabecolare, se ridotto, una difettosa apposizione e/o mineralizzazione di osso neoformato.

### 1.2 Classificazione

Una classificazione, basata su turnover e istologia, può essere la seguente:

• **elevato turnover** =

- osteite fibrosa (aumento dei processi di rimodellamento con fibrosi peritrabecolare)

- osteopatia mista (osteite fibrosa e/o lieve associata a difettosa mineralizzazione). Correlata ad eccessiva secrezione di paratormone (PTH) (7-35). Frequenza 50-70%.

• **normale turnover** =

- osteopatia lieve [modesto aumento dei processi di rimodellamento (o osso normale)].

Frequenza stimata intorno al 15-30%.

• **basso turnover** =

- osteomalacia (difettosa mineralizzazione di matrice osteoide). Correlata in passato soprattutto all'accumulo di alluminio (Al) è oggi meno comune (dal 20-40% degli anni '80 al 4-6%).

- osso adinamico (assenza di processi di rimodellamento ed estrema povertà cellulare su superfici di riassorbimento e di apposizione). Correlata con deficit di PTH assoluto o relativo (36-56). Frequenza stabile sul 15% in alcuni studi (52, 57) o aumentata al 30-50% in altri, specie in pazienti diabetici e in dialisi peritoneale (31, 47, 51, 54, 55-62).

Alcune recenti revisioni includono nella OD renale anche l'osteopatia cistica correlata alla patologia da beta2-microglobulina (5, 6) che non sarà trattata in queste Linee Guida.

## Sezione 2. Diagnosi

### 2.1. Diagnostica non invasiva di primo livello. La diagnosi di certezza della OD renale può essere fatta solo con la biopsia ossea

La natura invasiva dell'esame giustifica la ricerca di indicatori non invasivi dello stato dell'osso, in grado di fornire elementi utili per un primo orientamento.

**2.1.1 Indicatori umorali PTH, fosfatasi alcaline (APH) e Al basale** sono predittivi con buona approssimazione dello stato del turnover osseo (elevato, normale, basso) e di eventuali depositi di Al, anche se non forniscono indicazioni sul preciso quadro istologico. Il loro potere informativo è superiore ad altri indicatori di apposizione ossea (osteocalcina, procollagene/C terminale, beta2-microglobulina) e riassorbimento (calcitonina, telopeptide, fosfatasi acide tartrato-resistenti, piridinio), molti dei quali sono ritenuti nell'insufficienza renale (63-90).

#### 2.1.2 PTH

Le correlazioni migliori con i parametri bioptici sono ottenute misurando la molecola intatta (iPTH) (65-67,76-78). Il range di normalità è più alto rispetto alla popolazione normale (10-65 pg/ml): il 75% degli uremici con turn-over normale ha PTH > 100 pg/ml. Il confine alto della normalità è più difficile da stabilire, perché circa il 50% dei pazienti con turnover normale ha PTH tra 100 e 300 pg/ml, ma un turnover normale può essere presente anche con PTH fino a 400 pg/ml in emodialisi (ED) o 500 pg/ml in predialisi (PD) e dialisi peritoneale (DP) (65-70,79). Un singolo dato di PTH identifica correttamente tutti i pazienti con un determinata alterazione del turnover (specificità vicina al 100%) solo per valori estremi:

- PTH > 450 -500 pg/ml = turnover elevato
- PTH < 120-100 pg/ml = turnover ridotto.

Tuttavia, i falsi negativi (cioè pazienti con PTH < 450 e >120 pg/ml con alto e basso turnover rispettivamente) sono molti (sensibilità 50-60%) (67, 69, 70). La diagnosi tra 120 e 450 pg/ml è più incerta: il valore predittivo positivo per alto turnover è 67- 87% in ED e 48-76% in DP (69).

#### **Raccomandazioni (B)**

---

##### **Diagnostica non invasiva: determinazione del PTH**

- La determinazione della molecola intatta (iPTH) è attualmente la migliore disponibile (B)
  - Valori di PTH > 450 pg/ml sono virtualmente sempre associati ad un turnover elevato, ma valori inferiori non escludono la diagnosi (B)
  - Valori di PTH <120 pg/ml sono associati ad un basso turnover in 9 casi su 10, ma valori superiori non escludono la diagnosi (B)
  - Valori di PTH tra 120 e 450 pg/ml possono corrispondere ad osso normale, osteopatia lieve, osteopatia mista e osso adinamico.
- 

#### 2.1.3 APH

L'isoenzima osseo, prodotto dagli osteoblasti, è il migliore indicatore umorale (in fase di standardizzazione tecnica) del turnover osseo, con predittività superiore al PTH. L'isoenzima osseo correla bene con APH totali, che, in assenza di colestasi, sono altrettanto specifiche, ma meno sensibili: valori > alla norma identificano i pazienti con elevato turnover (specificità ~100% con entrambe le determinazioni) ma i falsi negativi (pazienti con APH normali e turnover elevato) sono maggiori con le APH totali (sensibilità intorno al 30% contro 70-100% per l'isoenzima) (71, 74, 77-80). Per contro, APH ai limiti inferiori o < alla norma identificano correttamente 85-95% dei pazienti con turnover basso: falsi negativi < 20%; più sensibile l'isoenzima (73, 76, 80-82).

#### **Raccomandazioni (B, C)**

---

##### **Diagnostica non invasiva: determinazione delle APH**

- La determinazione delle APH totali (in assenza di colestasi), è accettabile nello screening routinario, e predice il turnover osseo meglio del PTH (B)

- Un aumento delle APH al di sopra della norma è da considerare virtualmente sempre associato ad un turnover elevato (B), che però può essere presente anche con APH normali
  - Un valore di APH ai limiti inferiori della norma predice una osteopatia a basso turnover con una probabilità di errore intorno al 20 % (B)
  - La determinazione dell'isoenzima osseo è richiesta in presenza di colestasi (B) e sarebbe indicata per confermare ipotesi diagnostiche di iperPTH in presenza di APH normali (C)
- 

#### 2.1.4 Calcemia ( $Ca_s$ ) e fosforemia ( $P_s$ )

Non utili per la diagnosi differenziale, perché variabili a parità di turnover. Tuttavia, iper $Ca_s$  persistente senza terapia con vit D e/o Ca e con basso PTH suggerisce osteopatia a basso turnover con o senza accumulo di Al, mentre ipo $P_s$  grave persistente (<2-3 mg/dl = 0.6-0.9 mmol/L) può associarsi ad osteomalacia (2, 63, 64). Iper $P_s$  (talora associata ad iper $Ca_s$ ) è più frequente nell'iper PTH (per mobilizzazione dall'osso).

##### **Raccomandazioni (C)**

##### **Diagnostica non invasiva: determinazione di $Ca_s$ e $P_s$**

- $Ca_s$  e  $P_s$  hanno un significato predittivo solo in casi particolari: ipercalcemia con basso PTH per basso turnover, ipofosforemia per osteomalacia (C)
- 

#### 2.1.5 Al sierico basale

L'accumulo di Al va indagato con l'anamnesi e i dati umorali (83-85). Il dosaggio richiede precauzioni tecniche e, se possibile, il ricorso a laboratori che partecipino a controlli di qualità. Un dato isolato di Al sierico è più informativo nel suggerire, piuttosto che escludere, la presenza di depositi/osteopatia (nota 1). Valori >100-135  $\mu\text{g/L}$  (v.n.<7  $\mu\text{g/L}$ ) corrispondono quasi sempre a depositi/osteopatia (specificità 93-100%), ma una soglia così alta esclude più del 50% dei pazienti con valori inferiori che hanno comunque Al nell'osso (sensibilità bassa =falsi negativi >50%) (68, 86, 87). La soglia di Al >60 $\mu\text{g/L}$  (specificità 86%, sensibilità 82%, valore predittivo positivo 73%) è raccomandata dalla Comunità Europea nella Risoluzione del 1986 (88, 89). Al elevato **con PTH basso** corrisponde perlopiù ad osteopatia da Al, **con PTH alto** a depositi di Al senza rallentamento del turnover. La soglia con potere predittivo negativo è più incerta: a valori <50  $\mu\text{g/L}$  escludere la presenza di Al nell'osso è errato nel 15-20% dei casi (68), o ancora più spesso (anche con Al <30  $\mu\text{g/L}$ ) se coesiste un accumulo di ferro (ferritina >800  $\mu\text{g/L}$  e saturazione transferrinica > 60%) che compete con l'Al per gli stessi trasportatori (90) o in caso di esposizione non recente ad Al (88). Falsi negativi non sono comuni con PTH alto (91).

##### **Raccomandazioni (B, C)**

##### **Diagnostica non invasiva: determinazione dell'Al**

- Valori di Al sierico basale > 60  $\mu\text{g/L}$  corrispondono ad Al nell'osso in 8 casi su 10, ma anche pazienti con livelli inferiori possono avere depositi /osteopatia (B)
  - In presenza di Al elevato e PTH basso, orientativo per basso turnover, è più probabile che si tratti di una osteopatia da Al piuttosto che di soli depositi "a rischio"(B)
  - Valori di Al sierico basale <50  $\mu\text{g/L}$  corrispondono alla mancanza di Al nell'osso in 8 casi su 10 (B), ma neanche livelli <30  $\mu\text{g/L}$  escludono del tutto depositi/osteopatia (B)
  - Lo stato del ferro va monitorizzato per interpretare meglio il valore dell'Al basale (C)
  - Livelli anche bassi di Al sierico non ne escludono la presenza nell'osso in caso di accumulo di ferro e di esposizione all'Al non recente (B)
  - PTH alto rende più probabile il potere predittivo negativo di Al basso per osteopatia (B)
- 

#### 2.1.6 Esami strumentali

L'esame radiologico dello scheletro ha elevata specificità ma scarsa sensibilità perché informativo in casi severi e con lesioni avanzate. Nelle OD ad elevato turnover i riassorbimenti subperiosteali delle mani hanno specificità e valore predittivo positivo 79 e 70% che salgono rispettivamente a 93% e 88 % se associati a iPTH > 65 pg /ml, mentre la sensibilità rimane invariata al 50% (92). Per l'OD sarebbe sufficiente lo studio Rx di segmenti ossei (**mani, cranio, clavicole**) (93).Una indagine periodica più allargata (anche bacino e colonna) è opportuna per valutare calcificazioni (vascolari ed extra-) e patologia osteoarticolare  $\beta_2$ -microglobulina-correlata (anche per diagnosi differenziale fra tumori bruni e geodi, perlopiù

prossimi a sedi di inserzione di capsula e tendini, bilaterali, evolutivi (> 30% / anno) e circondati da un orletto sclerotico (94). La densitometria ossea è correlata con l'osteopenia, ma aspecifica per l'OD (2, 63, 74, 95, 96).

### **Raccomandazioni (C)**

---

#### **Diagnostica non invasiva: sintesi**

- Per un primo orientamento diagnostico possono essere sufficienti le determinazioni di PTH, APH, calcemia, fosforemia e Al sierico basale (C)
  - L'indagine radiologica periodica di segmenti scheletrici (ad intervalli di 1-2 anni) pur essendo poco sensibile, è indicata anche per le informazioni su elementi extraossei correlati con l'OD (calcificazioni metastatiche) e con la patologia da  $\beta_2$ -microglobulina (C)
- 

## **2.2 Quadro clinico**

L'anamnesi deve indagare possibile esposizione all'Al [uso prolungato di chelanti/antiacidi a base di Al, eventualmente anche sospesi mesi prima (68) terapie o alimentazione parenterale protratte (84)] o uso di chelanti a base di Ca e/o vitamine D. I sintomi possono essere assenti anche con quadri istologici gravi. Tipici di iperPTH grave sono: prurito intrattabile, sindrome degli occhi rossi (da depositi locali di sali di calcio), rotture tendinee, calcificazioni periarticolari e vascolari, calcifilassi (97-104). Tipica della osteomalacia Al-correlata è la sintomatologia dolorosa con limitazioni funzionali gravi, fratture spontanee ed encefalopatia nei casi di intossicazione conclamata. Nell'osteopatia adinamica la sintomatologia è per lo più assente, ad eccezione di tendenza ad ipercalcemia soprattutto dopo assunzione di farmaci a base di Ca o vitamine D (47). Non riportati rischi a lungo termine di fratture, ma alta incidenza di calcificazioni vascolari (per la frequente ipercalcemia?) e aumentato rischio di morte (45, 48, 56).

### **Raccomandazioni (C)**

---

#### **Quadro clinico:**

- Eseguire una anamnesi accurata che includa, oltre ai farmaci, anche prodotti da banco di uso abituale, terapie o alimentazione parenterale protratte (C)
  - Considerare che l'assenza di una sintomatologia di rilievo è l'evenienza più frequente nella OD renale, esclusa l'osteomalacia associata all'Al e l'iperparatiroidismo grave (C)
- 

## **2.3 Approfondimenti diagnostici**

Richiesti quando le indagini di 1° livello non consentono un inquadramento sufficiente ad orientare la terapia.

### **2.3.1 Test con desferriossamina (DFO)**

Esecuzione: Al sierico ( $Al_s$ ) basale inizio-dialisi, infusione di DFO in 150 ml di glucosata al 5% nelle ultime 2 ore della seduta e  $Al_s$  dopo 44-48 ore, inizio-dialisi successiva (106-112). Il rationale è mobilizzare eventuali depositi, confermando il significato di  $Al_s$  elevato o evidenziando accumuli in presenza di risultati basali ambigui. Un delta ( $Al$  post-DFO -  $Al$  basale) > 150-200  $\mu\text{g/L}$  dopo DFO 30-80 mg/kg individua i pazienti con accumulo osseo (specificità >90%) che però è presente anche in più di metà dei casi con delta minore (sensibilità < 50%) (68, 86). Gli effetti collaterali (rush cutanei, ipotensione, tossicità oculare e uditiva, infezioni) non sono riportati con dosi di 5-10 mg/kg: sensibilità 79% e specificità 65% nei confronti delle alte dosi (106, 108). Un delta > 50 -70  $\mu\text{g/L}$  (con dosi di 5-10 mg/kg) ha specificità 95% e sensibilità 91% nell'individuare depositi di Al nell'osso e, con PTH <150 pg/ml, ha specificità 95% e sensibilità 87% nel predire una osteopatia da Al (109, 110) (nota 1). Possibili falsi negativi se esposizione non recente ad Al (68) o sovraccarico di ferro (113, 118).

### **Raccomandazioni (B, C)**

---

#### **Approfondimenti diagnostici: test al DFO**

- Indicazioni:
  - in presenza di Al basale >60  $\mu\text{g/L}$  qualunque sia il valore del PTH (C)
  - in presenza di Al basale anche inferiore se l'anamnesi è molto sospetta, l'esposizione non recente o la ferritina e la saturazione transferrinica elevate (C)
- Una dose di 5 mg/kg infusa nell'ultima ora di dialisi è efficace; non effetti collaterali (B)
- Se il paziente assume composti a base di Al, occorre sospenderli nei due giorni del test (C)

- Lo stato del ferro va monitorizzato per interpretare correttamente il test al DFO (C)
  - Un delta >50 µg/L individua correttamente la quasi totalità di pazienti con depositi ossei (B)
  - Un delta >50 µg/L associato a PTH <150 pg/ml corrisponde pressochè sempre ad una osteopatia da Al, che sfugge a questi criteri in meno del 15% dei casi (B)
  - Possibili falsi negativi in caso di esposizione all'Al non recente e accumulo di ferro (B)
- 

### 2.3.2 Biopsia ossea

Solo la biopsia ossea, con esame istomorfometrico e dinamico (marcatura con tetraciclina) fornisce indicazioni precise ed attendibili sul tipo di osteopatia, entità del turnover osseo e accumulo di Al [istochimica specifica e spettrofotometria con assorbimento atomico (105)]. È possibile limitare le indicazioni alla biopsia tenendo presente che: 1) il grado di esposizione all'Al può essere in molti casi previsto; 2) esistono marcatori umorali di turnover scheletrico e del grado di iperPTH predittivi del tipo di osteopatia; 3) la conoscenza dello specifico quadro istologico potrebbe essere in alcuni casi irrilevante ai fini della condotta terapeutica.

#### Raccomandazioni (C)

---

##### Approfondimenti diagnostici: biopsia ossea

Considerazioni generali:

- In linea generale, si può ritenere la biopsia indicata dal punto di vista clinico in tutti i casi, sintomatici e asintomatici, in cui i risultati ambigui della diagnostica non invasiva di primo livello non consentano una chiara indicazione alle scelte terapeutiche (C)
  - Tuttavia, alcuni esperti propongono un suo impiego più estensivo, al solo fine di una più precisa definizione diagnostica, e solo la natura invasiva dell'esame giustifica la restrizione delle indicazioni ai casi in cui si preveda derivarne una utilità operativa (C)
- 

#### Raccomandazioni specifiche (C)

---

##### Diagnosi non invasiva: accumulo di Al

- La biopsia non è necessaria per iniziare la terapia, ma utile per quantizzare i depositi (C)

##### Diagnosi non invasiva: risultati ambigui per la presenza di Al

- La biopsia è indicata perché condiziona l'iter terapeutico del paziente. Possono coesistere iperPTH grave e accumuli rilevanti di Al, per cui la biopsia guida nel decidere se per trattare l'iperPTH, far precedere un trattamento con DFO o utilizzare solo DFO (C)

##### Diagnosi non invasiva: osteopatia ad elevato turnover (PTH > 450 pg/ml)

- In assenza di sospetto di accumulo di Al, non sono indispensabili approfondimenti diagnostici per l'inizio della terapia. La biopsia ossea non è necessaria, ma ha comunque indicazione qualora si voglia valutare l'evoluzione delle lesioni istologiche (C)

##### Diagnosi non invasiva: osteopatia a basso turnover (PTH < 120 pg/ml).

- In assenza di sospetto di accumulo di Al, la biopsia ossea è indicata nei casi sintomatici perché rimane indispensabile per la diagnosi differenziale di certezza tra le forme a basso turnover, che solo in qualche caso sono suscettibili di trattamento (C)

##### Diagnosi non invasiva: area di incertezza diagnostica (PTH > 120 < 450 pg/ml) .

- In assenza di sospetto di accumulo di Al, per quanto alcuni autori ritengano obbligatoria la biopsia sistematica, si può concludere che l'indagine biptica è opinabile.
- 

### 2.3.3 Valutazioni strumentali delle paratiroidi

L'ecografia standard ha specificità 100% ma sensibilità 68 % nell'identificare ghiandole iperplastiche (74) e mancano dati sul potere informativo di ecocolordoppler o powerdoppler. La scintigrafia basale non dà risultati superiori, e test funzionali di inibizione sono in studio (114, 115). Ghiandole di dimensioni > 0.5 cm<sup>3</sup> (o diametro > 0.5-1 cm, corrispondente a 1g circa di peso) potrebbero indicare un grado di iperplasia di difficile reversibilità (116, 117). L'utilità di queste indagini come riferimento preoperatorio per il chirurgo è limitata.

## Sezione 3. Obiettivi e monitoraggio

Per prevenire la OD renale occorre un intervento precoce, nei primi stadi di IRC (vedi Linea Guida- Terapia Conservativa) e la monitorizzazione nel tempo dei possibili fattori di rischio (119).

### 3.1 PTH

Sulla base delle correlazioni biochimico-istologiche sopra citate (66-70), si è proposta una “normalità” fino a 400-500 pg/ml, specie in PD. Tuttavia: a) una certa fibrosi è sempre presente con PTH >250 pg/ml (70); b) 75% dei pazienti con osteopatia adinamica ha PTH < 100 pg/ml (67); c) circa 50% dei pazienti con turnover normale ha PTH tra 100 e 300 pg/ml (67); d) resistenze recettoriali e livelli di PTH tossici negli altri organi-bersaglio non sono definiti (79,120-124). Sembra prudente considerare “normale” un PTH 2 - 4 volte > il limite superiore di norma (67).

### 3.2 P<sub>S</sub>

L’obiettivo deve puntare a valori bassi, perché il P<sub>S</sub> alto, oltre a tutti gli effetti sul PTH, è un fattore di rischio indipendente di mortalità (più evidente a valori >6.5 mg/dl) (125).

### 3.3 Ca<sub>S</sub>

L’obiettivo deve essere, con P controllato, verso i limiti alti della norma. Il Ca<sub>S</sub> influenza inversamente il PTH per variazioni sia acute [la diminuzione intradialitica anche di soli 0.05-0.15 mmol/L di calcio ionizzato aumenta il PTH (126)] che croniche [l’aumento in 6 settimane della calcemia basale da 9.1 a 9.8 mg/dl riduce il PTH da 810 a 610 pg/ml (27,127)]

### 3.4 Prodotto Ca<sub>S</sub> x P<sub>S</sub> (mg/dl)

Deve essere compreso nell’intervallo adeguato per una normale mineralizzazione ossea (Ca<sub>S</sub> x P<sub>S</sub> > 30) e per evitare le calcificazioni extra-ossee (Ca<sub>S</sub> x P<sub>S</sub> <60-70). Anche il prodotto Ca<sub>S</sub> x P<sub>S</sub> >70 è fattore di rischio indipendente di mortalità (125).

### 3.5 Al

Il monitoraggio almeno annuale di Al<sub>S</sub> nei pazienti in dialisi proposto dal Consiglio Europeo nel 1986 (obiettivo = <60 µg/L) è stato recepito dal Consiglio Superiore di Sanità Italiano e condiviso da FDA (1991). La migliore qualità dei liquidi di dialisi, i chelanti senza Al, la possibile tossicità subclinica anche con Al<sub>S</sub> 35 µg/L (128,129), suggeriscono obiettivi ancora più bassi (108).

### 3.6 Bicarbonatemia (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

Sulla base di quanto detto (nota 1) (31-35), si possono indicare valori vicini ai livelli bassi dell’intervallo di norma, in controlli predialisi da fistola o vena.

### 3.7 Magnesemia (Mg<sub>S</sub>)

Gli obiettivi sono entro il range di norma, evitando l’eccesso [rischio di ipoPTH (49, 50)] e il difetto [rischio di aritmie, osteomalacia, e calcificazioni vascolari (130-132)].

## Raccomandazioni (C)

### Monitoraggio e obiettivi (C)

Esami ematochimici		Frequenza	Livelli Proposti
inizio dialisi			
Calcemia	mensile	9.2-10.4 mg/dl	(2.3-2.6 mmol/L)
Fosforemia	mensile	3.4 - 5.5 mg/dl	(1.1-1.8 mmol/L)
Calcemia x fosforemia		>30<60	(mg/dl)
i-PTH	semestrale in condizioni di stabilità trimestrale negli altri casi	120-250	pg/ml

Alluminio basale	annuale	
	semestrale se > 60	<30 µg/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	mensile	20-24 mmol/L
Magnesiemia	mensile	1.7-2.9 mg/dl (0.7-1.2 mmol/L)

## Sezione 4. Prevenzione e terapia

### 4.1 Controllo del P<sub>s</sub>

È prioritario e deve essere precoce nella IRC, perché l'iperP<sub>s</sub> può rendere inefficaci gli altri presidi terapeutici. In fase dialitica è influenzato da apporto dietetico, PTH, terapia con Vit D, adesione alla terapia con chelanti e adeguatezza dialitica (nota 2) (133-164).

#### 4.1.1 Controllo dietetico

Una dieta ipofosforica nei pazienti dializzati entra in conflitto con l'esigenza di un apporto proteico di 1.0-1.2 g/kg/die, perché un apporto di fosforo di 600-900 mg/die corrisponde ad un apporto proteico non > 0.8 g/kg/die (135, 136).

#### 4.1.2 Dose di dialisi

Poiché il P è soprattutto intracellulare, le dosi dialitiche abituali (Kt/V >1.2<1.5) a di alterni non consentono un bilancio in pareggio per un apporto dietetico normale (rimozione 500-1000 mg/seduta). Nessun vantaggio consistente con differenti membrane o metodiche miste, ma risultati migliori con dialisi lunghe a basso flusso e dialisi quotidiane brevi (133, 134).

#### 4.1.3 Chelanti intestinali del P

Diversi chelanti riducono l'assorbimento intestinale del P alimentare) (nota 2). L'effetto è maggiore (assorbimento ridotto del 50%) con assunzione nel corso dei pasti principali, ma è invece dimezzato a stomaco vuoto, quando è maggiore l'assorbimento del composto costitutivo del chelante (137, 138). Efficaci i composti a base di Ca (137-151), Mg (152-155) e Al (138, 156-158). Promettente il polimero non assorbibile poli [allilamina HCL] (159-163).

**Composti a base di sali di Ca.** Ca-carbonato e Ca-acetato sono efficaci e ben tollerati. Principale effetto collaterale è l'iperCa<sub>s</sub>, più frequente a stomaco vuoto e in terapia con vit D. Il Ca-acetato, più solubile, chela doppio P a parità di dose di Ca e in alcuni studi (ma non in altri) è associato con minore rischio di iperCa<sub>s</sub>. Il Ca-carbonato è più palatabile, ma può dare stipsi. Il Ca-citrato non va somministrato insieme a farmaci contenenti Al perché ne aumenta l'assorbimento (137-151).

**Composti a base di sali di Mg.** Mg-idrossido e Mg-carbonato sono efficaci. Possono dare diarrea. Con l'idrossido (non con il carbonato) episodi di iperpotassiemia da cause non chiarite (17,152-155). Per evitare iperMg<sub>s</sub>, consigliabili soluzioni per dialisi con Mg basso (0.5- 0.375 mmol/L).

**Composti a base di sali di Al.** Usati in passato fino a 10-20 g/die, sono oggi, secondo molti, da proscrivere negli uremici. Tuttavia, è riportato un ricorso limitato a basse dosi in caso di incompleta correzione dell'iperP<sub>s</sub> con l'uso di altri chelanti. Non segnalata tossicità con dosi < 2 g/die (138, 156-158). La sideropenia e i citrati ne aumentano l'assorbimento (118, 149, 151, 164).

## Raccomandazioni (A, B, C)

### Controllo della fosforemia

- dieta normofosforica (1200 mg/die) che consenta apporto proteico non <1.0-1.2 g/kg/die (B)
- dose di dialisi ottimizzata, eventualmente con ricorso a strategie non convenzionali (B)
- uso di chelanti intestinali che riducono alla metà circa il contenuto di P della dieta (A, B)
- In presenza di calcemia bassa o normale, usare composti a base di calcio iniziando con 0.5 g/pasto e aumentando progressivamente fino a 5-10/die (C)
- In presenza di calcemia tendenzialmente elevata, usare carbonato di magnesio da 0.5 a 1 g/pasto riducendo la concentrazione di Mg nelle soluzioni dialitiche (C)
- In presenza di fosforemia incontrollabile con l'uso combinato delle altre misure, considerare l'uso di sali di Al a dosi non >2 g/die possibilmente per periodi brevi (C)
- monitorizzare lo stato del ferro e correggere una eventuale sideropenia prima di iniziare l'uso di chelanti a base di Al (B)
- non assumere sali di Al insieme a composti contenenti citrati (antiacidi, frutta) (B)

## 4.2 Controllo della calcemia

La  $Ca_s$  nel paziente in dialisi è influenzata da terapia (sali di Ca, vitamina D), turnover osseo e bilancio intradialitico di Ca, che dipende dalla concentrazione del Ca nelle soluzioni dialitiche, dal volume di ultrafiltrato, dal pH della soluzione (nota 3). Il bilancio intradialitico può essere modificato in rapporto alle esigenze del paziente (terapia farmacologica, calcemia e PTH) modulando la concentrazione di Ca (126, 165-175). In generale, nei pazienti trattati con alte dosi di chelanti contenenti Ca, specie se associati a vit D, in cui si può prevedere tendenza all'iper $Ca_s$ , sarebbe utile evitare ulteriore guadagno di Ca con la dialisi e viceversa nei pazienti che hanno tendenza all'ipo $Ca_s$  (126, 165-169, 174, 175, 126, 169, 170).

### Raccomandazione (A, B, C)

---

#### Controllo della calcemia

- Si può influire sulla calcemia modulando la concentrazione di calcio nelle soluzioni dialitiche, che condiziona (pur con altri fattori) il bilancio intradialitico del calcio (A)
  - Le concentrazioni di calcio andrebbero "personalizzate", così da ottenere un bilancio adatto alle esigenze del singolo paziente (C)
  - Concentrazioni "standard" adatte alla maggior parte dei pazienti (C):
    - a) Emodialisi-Emofiltrazione-Emodiafiltrazione on line: 1.5 mmol/L (B)
    - b) Emodiafiltrazione: raccomandato l'uso di liquidi di infusione contenenti calcio
    - c) AFB: consigliabile l'uso di una concentrazione di Ca nel bagno di 2 mmol/L per evitare bilanci eccessivamente negativi
    - d) Dialisi Peritoneale: 1.25 o 1.75 mmol/L in relazione all'uso di sali di calcio e all'uso o meno di metabolici della vitamina D
  - Pazienti ipocalcemicici: indicato bilancio positivo: 1.75 mmol/L in bicarbonato-dialisi, 1.75 mmol/L in dialisi peritoneale
  - Pazienti ipercalcemicici: indicato bilancio negativo: 1.25 mmol/L in bicarbonato-dialisi, 1.25 mmol/L in dialisi peritoneale
  - Si può influire sulla calcemia modificando l'uso dei chelanti a base di calcio:
    - pazienti ipocalcemicici: assunzione non ai pasti per aumentarne l'assorbimento (A)
    - pazienti ipercalcemicici: uso di chelanti alternativi (C)
- 

## 4.3 Controllo dell'Al

Il livello di Al di 10  $\mu\text{g/L}$  per soluzioni di dialisi extracorporea e DP (89) sembra oggi troppo alto, perché un bilancio positivo è dimostrato anche con concentrazioni intorno a 9  $\mu\text{g/L}$  se i pazienti hanno livelli ematici bassi, essendo la quota ultrafiltrabile solo del 10-20% (110, 176, 177). Il controllo va effettuato anche per terapie e alimentazione parenterale.

**Terapia con DFO:** le indicazioni, consolidate nei casi di tossicità sintomatica, sono meno definite in pazienti asintomatici con indicatori umorali di accumulo. Nella Consensus Conference di Parigi (1992) era suggerita terapia se Al basale  $>60 \mu\text{g/L}$  e PTH  $< 150 \text{ pg/ml}$  in pazienti non sideropenici. Si effettua come il test, con la possibile variante del tempo di infusione, soprattutto nei pazienti con Al elevato: 4-5 ore prima della dialisi perché il picco di Al-post DFO coincida con la seduta dialitica (così da minimizzare i possibili sintomi da mobilizzazione di Al) o nelle prime due ore di dialisi, così da consentire una rimozione di Al chelato già nella stessa dialisi (11, 112). Il razionale deriva dalla tossicità subclinica di livelli moderati di  $Al_s$  dimostrata in non uremici e uremici (87, 128, 129, 179). Nessun effetto collaterale con dosi di 5 mg/kg 1 volta/settimana (110, 178).

### Raccomandazioni (B,C)

---

#### Controllo dell'alluminio

- La concentrazione di Al dovrebbe essere  $<5 \mu\text{g/L}$  in tutte le soluzioni dialitiche (B)
  - Nei pazienti uremici con terapie infusionali protratte, dosare l'Al nelle soluzioni (C)
  - Nei pazienti che assumono chelanti a base di Al, verificare  $Al_s$  semestralmente (C)
  - Nei pazienti con  $Al_s$  basale  $>60 \mu\text{g/L}$  e/o test al DFO pos. e ferritina  $> 100 \text{ ng/ml}$  la terapia con DFO (5 mg/sett) è indicata (cicli di 3-6 mesi con sospensione di 1 mese e riverifica del test) con PTH  $< 150 \text{ pg/ml}$  anche in assenza di sintomi. Con valori di PTH più alti, potrebbe essere preferibile provare prima a rimuovere tutte le cause di ingresso di Al (C)
-

#### 4.4 Controllo della bicarbonatemia

Oltre ai tamponi usati nelle soluzioni dialitiche, correggono l'acidosi Ca-carbonato (22 meq di basi/g) e acetato, e bicarbonato di sodio (12 meq di basi/g) (33).

##### Raccomandazioni (C)

---

##### Controllo della bicarbonatemia

- Per evitare bruschi gradienti intradialitici, la concentrazione di tamponi nelle soluzioni dialitiche dovrebbe essere tale da non condizionare valori finali superiori alla norma, e il livello basale potrebbe essere mantenuto con chelanti a base di Ca o sodio bicarbonato (C)
- 

#### 4.5 Controllo della magnesiemia

Nei pazienti che assumono chelanti a base di Mg, una concentrazione di Mg 0.7 mmol/L nelle soluzioni dialitiche può essere troppo alta (152-155).

##### Raccomandazioni (C)

---

##### Controllo della magnesiemia

- Nei pazienti che assumono chelanti con Mg, la magnesiemia va controllata ogni mese e il Mg nelle soluzioni dialitiche ridotto a <0.7 mmol/L, ma evitando progressive deplezioni (C).
- 

#### 4.6 Terapia con vitamina D

Il calcitriolo completa (insieme all'eritropoietina) la sostituzione endocrina dell'organo mancante, ma il consenso riguardo l'uso di vitamine D nell'OD renale è ancora oggi molto più lontano di quello raggiunto sul settore diagnostico o sul controllo di  $Ca_S$  e  $P_S$  (180). In letteratura si riconoscono diversi orientamenti: a) la superiorità dell'impiego di vitamine rispetto alla sola normalizzazione di  $Ca_S$  e  $P_S$  è discussa, nonostante gli effetti specifici del calcitriolo quali inibizione post-transcrizionale della sintesi di PTH, correzione della resistenza scheletrica al PTH e, forse, dell'alterato set-point delle paratiroidi (181-184); b) i boli di calcitriolo ev sono suggeriti come prima scelta terapeutica, per esempio dalla Consensus Conference della American Society of Nephrology di Orlando, 1994, a partire da livelli di PTH >200 pg/ml (185,186); c) da alcuni è proposta la somministrazione continua o in boli intermittenti orali del precursore  $1\alpha$ -idrossilato ( $1\alpha$ -calcifediolo) che richiede l'idrossilazione epatica in 25-OH per trasformarsi in calcitriolo (187-189); d) altri sottolineano il ruolo della 25-OH vit D (calcifediolo) (41,190) e propongono la correzione di eventuali deficit prima di usare altre vit D, in base alle dimostrazioni che: il calcifediolo è spesso ridotto già nei pazienti uremici (soprattutto diabetici) in PD (191) e in DP (192); può essere convertito a calcitriolo (193) nei pazienti uremici (194-196) mentre la terapia con calcitriolo può inibirne la sintesi (197); correla inversamente con il PTH (198) e produce 24,25-OH vit D, metabolita di rilievo nel metabolismo osseo (199); è risultata efficace nel controllo dell'iperPTH secondario dell'uremia (195, 200); e) altri ancora non considerano ideale la soppressione del PTH attraverso una azione antimittotica come quella del calcitriolo [che può anche aumentare l'assorbimento di ossalati (132, 201)] e cercano alternative (55, 202).

##### 4.6.1

Nell'ambito di queste Linee Guida saranno discusse le modalità di uso del calcitriolo, con l'obiettivo di proporre quando, come e quanto impiegarlo (203-221).

**Terapia intermittente/terapia continua.** La superiorità di una somministrazione intermittente a bolo rispetto alla continua a basse dosi deriva dall'ipotesi che i livelli di picco raggiunti siano in grado di superare meglio le resistenze recettoriali degli organi bersaglio, confermata in condizioni sperimentali (203, 204) ma non negli studi clinici (205, 206). In pazienti con PTH basale fra 350-500 pg/ml la curva di risposta del PTH è simile (diminuzione già a 1 mese con discesa a valori intorno a 150-200 pg/ml entro 3 mesi) e sovrapponibili l'andamento del  $P_S$  e gli episodi ipercalcemici (30% circa). La comparsa di osteopatia adinamica è riportata nel 33% dei casi con terapia intermittente (sia ev che *per os*) in bambini in DP (53, 207) anche in casi con PTH ancora > 200-300 pg/ml, tanto da far ipotizzare una azione antiproliferativa diretta. Per contro, questa evoluzione non era riportata con il calcitriolo quotidiano non solo negli anni '80 (210, 211), quando era meno chiara l'identità di questa osteopatia, ma anche in anni più recenti (208, 209, 218). Da chiarire il concorso di fattori quali età, tipo di dialisi e di chelante (i pazienti con forma aplastica usavano Ca-carbonato, mentre in alcuni altri studi i chelanti erano Ca-acetato e idrossido di Al).

**Boli ev/boli per os.** Pur essendo la biodisponibilità sovrapponibile, un effetto-picco dovrebbe rendere più efficace l'effetto del bolo ev rispetto a quello per os, dal momento che, a parità di dose, si raggiungono picchi ematici precoci 5-10 volte superiori. Inoltre, la via ev potrebbe essere meno ipercalcemizzante, mancando l'azione diretta sulla parete gastro-intestinale durante l'assorbimento del farmaco per os. Studi controllati randomizzati non hanno dimostrato con certezza maggiore efficacia e minore incidenza di episodi di ipercalcemia con boli ev rispetto ai boli per os (212, 213). Tuttavia, in studi non controllati i boli ev sono efficaci anche con PTH molto elevati (fino a 2000 pg/ml) con un dimezzamento in 6 mesi e ritorno a valori di 200 pg/ml entro 9-12 mesi (214-221).

Definire la gravità dell'iperPTH solo sulla base del livello di PTH è arbitrario (nota 4). È possibile una distinzione come guida indicativa nella clinica quotidiana, da usare senza rigidi schemi: iPTH >250<450 >450<700 e >700 pg/ml rispettivamente per iperPTH lieve, moderato, grave.

## **Raccomandazioni (B, C)**

---

### **Impiego del calcitriolo nella OD renale**

• Raccomandazioni generali (B):

- Non iniziare o proseguire terapia con calcitriolo con P > 6 mg/dl o prodotto Ca<sub>s</sub>P > 60 mg/dl
- Controllo settimanale di Ca<sub>s</sub> (se possibile con la quota ionizzata) e P, e mensile di PTH
- Prevenire l'ipercalcemia con modifiche dei chelanti e bilancio dialitico di Ca non positivo

• Raccomandazioni specifiche (C):

- PTH < 120 pg/ml: sospendere calcitriolo e chelanti a base di calcio e, in presenza di ipercalcemia, adottare dialisi a bilancio di Ca negativo
  - PTH >120<250 pg/ml: mantenere Ca e P nei limiti raccomandati senza usare calcitriolo
  - PTH >250<450 pg/ml: calcitriolo per os a dosi di 0.25 µg/die (fino a 0.75-1 µg/die)
  - PTH >450 pg/ml: in assenza di risposta alla terapia continua entro 3 mesi, adottare boli per os 0.5 µg fine dialisi per 3/settimana, da incrementare di 0.25 µg ogni due settimane. In assenza di risposta entro 3 mesi, adottare boli ev da 1 µg/ fino a 8 µg per 3/settimana
  - PTH > 700 pg/ml iniziare con boli per os o ev (a partire da 2-4 µg/bolo)
  - Utilizzare i boli come prima scelta nei pazienti con scarsa adesione alla terapia, necessità di dosi elevate o, comunque, prima di considerare l'iperPTH refrattario
- 

Se il tentativo di trattamento medico dell'iperPTH fallisce, è indicata la paratiroidectomia.

## **4.7 Paratiroidectomia (PTX)**

**Indicazioni.** Il PTH di per sé non è criterio assoluto: può essere altrettanto alto in pazienti responsivi e non alla terapia, a causa di altri fattori coinvolti nella potenziale reversibilità del quadro [durata dell'iperPTH, età anagrafica, stato di vitamine D, Al e altri mediatori (79, 214)]. Anche se 2/3 dei pazienti con PTH > 900 pg/ml non rispondono alla terapia, ci sono risultati positivi anche con PTH > 2000 pg/ml. Per contro, la PTX può essere indicata anche con livelli non particolarmente elevati di PTH in presenza di fattori di rischio come iperCa<sub>s</sub> o iperP<sub>s</sub> incontrollabili o di quadri clinici gravi (calcifilassi, calcificazioni extrascheletriche) (nota 4).

**Tecnica.** La letteratura non dimostra sostanziali differenze tra PTX subtotale e PTX totale con o senza autotrapianto. Le controindicazioni alla PTX possono essere locali o sistemiche. In questi casi è stata proposta l'iniezione percutanea ecoguidata di una o più ghiandole ingrandite (222-235).

## **Raccomandazioni (B, C)**

---

### **Indicazioni alla PTX**

- Nessun livello di PTH esclude virtualmente la possibilità di un tentativo di terapia medica alle condizioni esposte nelle precedenti raccomandazioni (B)
- Nessun tentativo andrebbe prolungato in presenza di prodotto Ca<sub>s</sub> xP<sub>s</sub> persistentemente >60 mg/dl (si propone un termine arbitrario di 6 mesi) (C)
- Prima della PTX è necessario accertare lo stato dell'Al con i mezzi idonei a escludere la possibilità di depositi ossei (incluso test al DFO nei pazienti con pregresso risultato positivo o biopsia ossea in casi sospetti) (B). Se è presente accumulo di Al, prima della PTX va adottata terapia con DFO fino alla negativizzazione stabile del test e, secondo alcuni autori, confermata biotticamente la regressione dei depositi ossei (C)
- La PTX è indicata in presenza di calcificazioni extrascheletriche, calcifilassi, importante sintomatologia clinica anche con iperPTH biochimico non particolarmente grave (B)

- Non ci sono evidenze per la superiorità di una tecnica chirurgica rispetto alle altre, anche se la PTX totale può essere meno adatta nei candidati al trapianto renale (B)
  - Se ci sono controindicazioni alla PTX, si può considerare l'alcolizzazione percutanea (C)
- 

## Sezione 5. Osteopatia nel trapianto renale

Il frequente coinvolgimento dell'apparato scheletrico nel paziente trapiantato di rene è legato all'interazione tra l'evoluzione dell'OD renale preesistente e la patologia ossea secondaria a fattori strettamente connessi con il trapianto (nota 5) (236-292)

### 5.1 Evoluzione della OD preesistente

#### 5.1.1 Osteopatia ad elevato turnover

Nel 50% dei pazienti trapiantati con creatininemia < 2 mg/dl, pur correggendosi il P<sub>s</sub> e il deficit di calcitriolo, persiste un PTH elevato, spesso associato a iperCa<sub>s</sub> (>11 mg/dl nel 30-50% dei casi). Il corrispettivo istologico è un miglioramento, ma non la guarigione delle lesioni delle forme ad elevato turnover (osso normale a 1- 2 anni dal trapianto solo nel 6% dei pazienti in una casistica e nessuno in un'altra). Tra i fattori responsabili sono il grado di iperPTH al momento del trapianto (documentato nel 90 % dei pazienti con iperPTH post-trapianto) l'età anagrafica, l'età dialitica e la funzione del rene trapiantato. L'iperCa<sub>s</sub> è ritenuta secondaria alla maggiore sensibilità degli organi periferici agli stimoli ormonali (maggiore effetto ipercalcemizzante del PTH a parità di livello se lo scheletro perde la resistenza tipica dell'uremia o aumenta l'assorbimento intestinale di Ca) ed una alterazione del set-point delle paratiroidi acquisito dopo il trapianto. IpoP<sub>s</sub> è frequente (20-40% dei casi) in rapporto non solo all'iperPTH persistente, perché riportato anche in presenza di PTH normale: discusso un ruolo di una tubulopatia organica e interferenze farmacologiche con lo steroide. Il trattamento medico dell'iperPTH non è agevole per la frequente iperCa<sub>s</sub>, anche se l'iperP<sub>s</sub> non è un problema. In presenza di Ca<sub>s</sub> <10.5 sono segnalati studi clinici non controllati di efficacia con basse dosi di 1.25. La PTX è riportata con una frequenza del 3-10% con sporadiche segnalazioni di peggioramento funzionale renale (237-249).

#### 5.1.2 Osteopatie a basso turnover

È riportato un generale miglioramento, sebbene quasi mai una completa risoluzione, dei quadri legati all'Al. Le forme dinamiche possono peggiorare a causa della terapia (steroidi, ciclosporina). I dati sono scarsi e frammentari: un unico studio prospettico avrebbe riscontrato questa evoluzione, che si ipotizza possa concorrere alla patologia fratturante del trapiantato in 12/16 pazienti studiati (250-254).

### Raccomandazioni (A, C)

---

#### Osteopatia del trapianto renale

##### *Osteopatie ad alto turnover*

- La miglior prevenzione dell'iperPTH è il controllo efficiente nei pazienti in lista di attesa per trapianto, con ricorso alla PTX pre-trapianto nelle forme avanzate e resistenti (A)
- La terapia medica dopo il trapianto non è agevole per la frequente ipercalcemia :
  - in assenza di insufficienza renale i chelanti del P non sono necessari, per la frequente ipofosforemia; eventualmente, con ipercalcemia, utilizzare sali di magnesio (C)
  - calcitriolo a basse dosi (0.125 µg/di alterni) può essere iniziato con calcemia <10.5 mg/dl (C)
- Indicazioni alla PTX anche in presenza di livelli di PTH non particolarmente elevati:
  - nell'immediato post-trapianto se calcemia persistentemente > 12 mg/dl (C)
  - dopo 6 mesi di terapia se persiste ipercalcemia > 11 mg/dl e ipofosforemia <2 mg/dl (C)

##### *Osteopatie a basso turnover*

- Ridurre al più presto e il più possibile lo steroide (A)
  - Adottare strategie di rinforzo per far mantenere un buon livello di attività fisica
-

## 5.2 Le forme più frequenti di patologia ossea correlata al trapianto sono: la patologia osteopenica- osteoporotica, la necrosi asettica, il ritardo di crescita del bambino (nota 5)

Riduzione del contenuto calcico nel tessuto osseo e riscontro pressoché obbligato nel post-trapianto, ed in particolare nel primo anno. Utili per la diagnosi: dosaggio di osteocalcina, discretamente predittiva sul grado di inibizione osteoblastica, tecniche radiologiche standard, assorbimento fotonico a singolo e doppio raggio, scintigrafia, TAC e RMN, mentre la biopsia gioca in questo campo un ruolo secondario. Non esistono, al momento, evidenze di strategie terapeutiche efficaci in senso preventivo oltre alla riduzione dello steroide.

**Studi prospettici dai quali desumere informazioni utili per terapie preventive sono richiesti.**

---

## Bibliografia

1. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9.
2. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211.
3. Hruska K, Teitelbaum S, Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 166-74.
4. Hruska K. New concepts in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 2755-60.
5. Cohen-Solal M, Sebert JL. Renal osteodystrophy and hypercalcemia. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5: 357-62.
6. Ifudu O. Current Concepts: care of patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1054-62.
7. Delmez JA, Slatopolsky EA. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 303-17.
8. Ramirez JA, Emmet M, White MG, et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1986; 30: 753-59.
9. Walling MW. Intestinal calcium and phosphate transport: Differential responses of vitamin D metabolites. *Am J Physiol* 1977; 133: 3488-95.
10. Cunningham J. The prevention of secondary hyperparathyroidism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 552-7.
11. Slatopolsky EA, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 229-36.
12. Slatopolsky EA. The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolites in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 12: 3-8.
13. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell JP, et al. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971; 50: 492-9.
14. Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan YL, Rapp N, Martin KJ, Slatopolsky EA. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1986; 78: 1097-102.
15. Loghman-Adham M. Role of phosphate retention in the progression of renal failure. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 15-25.
16. Gomez Fernandez P, Ruiz Robles A, Velasco G, et al. Efecto del fósforo sobre la producción de parathormona (PTH) durante la hemodialisis. *Nefrologia* 1998; 18(1): 59-67.
17. Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphatemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 57-61.
18. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion *in vitro*. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534-40.
19. Naveh-Many T, Rahaminov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 1786-93.
20. Rodriguez M, Almaden Y, Hernandez A, Torres A. Effect of phosphate on the parathyroid gland: direct and indirect? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 321-8.
21. Lopez-Hilker S, Dusso A, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 259: F432-7.
22. Yi H, Fukagawa M, Yamato H, Kumagai M, Watanabe T, Kurokawa K. Prevention of enhanced parathyroid hormone secretion synthesis and hyperplasia by mild dietary phosphorus restriction in early chronic renal failure rats: possible direct role of phosphorus. *Nephron* 1995; 70: 242-8.
23. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381-6.
24. Combe C, Morel D, de Précigout V, et al. Long-term control of hyperparathyroidism in advanced renal failure by low-phosphorus diet supplemented with calcium (without changes in plasma calcitriol). *Nephron* 1995; 70: 287-95.
25. Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, et al. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 970-6.
26. Almaden Y, Hernandez A, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue *in vitro*. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (10): 1845-52.
27. Phal M, Jara A, Bover J, Rodriguez M, Felsenfeld A. The set point of calcium and the reduction of parathyroid hormone in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 226-31.
28. Weinreich T, Zapf J, Schmidt-Gayk H, Ritzel H, Dellling G, Reichel H. Insuline-like growth factor 1 and 2 serum concentrations in dialysis patients with secondary and adynamic bone disease. *Clin Nephrol* 1999; 51: 27-33.
29. Barzel US. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 1428.
30. Salem MM. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 862-5.
31. Weinreich T. Prevention of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1998; 54 (6): 2226-33.
32. Graham KA, Hoenich NA, Tarbit M, Ward MK, Goodship TH. Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 627-31.
33. Caramelo C, Goicoechea M, de Sequera P. Individualización de la terapia dialítica: También el bicarbonato? *Nefrologia* 1998; 18 (2): 111-113.
34. Goicoechea M, Caramelo C, Manrique MP, de Sequera P. Efecto de la concentración de bicarbonato en la enfermedad ósea en pacientes en hemodialisis. *Nefrologia* 1998; 18 (2): 151-5.
35. Cohen G, Manni M, Addari O, et al. Metabolic acidosis and osteodystrophic bone disease in predialysis chronic renal failure: effect of calcitriol treatment. *Min Electrolyte Metab* 1995; 21: 375-82.

36. Norris KC, Crooks PW, Nebeker HG, et al. Clinical and laboratory features of aluminum-related bone disease: differences between sporadic and "epidemic" forms of the syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 342-7.
37. Slatopolsky E. The interaction of parathyroid hormone and aluminum in renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1987; 31: 842.
38. Alfrey AC. Aluminum toxicity in patients with chronic renal failure. *Therapeutic Drug Monitoring* 1993;15:593-97.
39. Takeuchi K, Okada S, Yukihiro S, Inoue H. The inhibitory effects of aluminium and iron on bone formation, *in vivo* and *in vitro* study. *Pathophysiology* 1997; 4: 97-104.
40. Delmez JA, Fallon MD, Harter HR, Hruska KA, Slatopolsky EA, Teitelbaum SL. Does strict phosphorus control precipitate renal osteomalacia? *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 747-52.
41. Fournier A, Morinière Ph, Yverneau-Hardy, et al. Traitement vitaminique D et ostéodystrophies rénales: indications et modalités. *Néphrologie* 1995; 16: 165-90.
42. Mc Carty JT, Hodgson SF, Fairbanks VF, Moyer TP. Clinical and histologic features of iron- related bone disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 551-61.
43. Schrooten I, Cabrera W, Goodman WG, et al. Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure in rats. *Kidney Int* 1998; 54: 448-56.
44. Fournier A, Yverneau PH, Hue P, et al. Adynamic bone disease in patients with uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 396-410.
45. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 855-62.
46. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Segre G. The aplastic form of renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 29-31.
47. Hercz G, Greenwood G, Pei Y, et al. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of suppressed parathyroid function. *Kidney Int* 1993; 44 (4): 860-6.
48. Hutchison AJ, Withehouse RW, Freemont AJ, Adams E, Mawer B, Gokal K. Histological, radiological, and biochemical features of the adynamic bone lesion in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 1994; 14: 19-29.
49. Navarro JF, Mora C, Garcia J, et al. Hypermagnesemia in CAPD. Relationship with parathyroid hormone levels. *Perit Dial Int* 1998; 18: 77-88.
50. Navarro JF, Macia ML, Gallego E, et al. Serum magnesium concentration and PTH levels. Is long term chronic hypermagnesemia a risk factor for adynamic bone disease? *Scandinavian J Urol Nephrol* 1997; 31: 275-80.
51. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int* 1993; 44: 159-64.
52. Ballanti P, Wedard BM, Bonuci E. Frequency of adynamic bone disease and aluminium storage in Italian uraemic patients - retrospective analysis of 1429 iliac crest biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 663-7.
53. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1160-6.
54. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. An evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-42.
55. Malluche HH. Renal bone disease-an ongoing challenge to the nephrologist. *Clin Nephrol* 1995; 40 (suppl 1); 39-41.
56. Fournier A, Moriniere P, Cohen-Solal ME, et al. Adynamic bone disease in uremia: may it be idiopathic? Is it an actual disease? *Nephron* 1991; 58: 1-12.
57. Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983-1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 111-20.
58. Humpfer A. Adynamic bone disease under influence of aluminum in chronic renal failure and dialysis (HD/CAPD)-risk of underestimated subclinical Al toxicity in cases with decreased threshold for Al toxicity nowadays. *Nieren-und Hockkrankheiten* 1996; 25: 50-71.
59. Diaz-Lopez J, Jorgetti V, Caorsi H, et al. Epidemiology of renal osteodystrophy in IberoAmerica. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (S): 41-5.
60. Belbrik SMA, Boudailliez B, Moriniere P, et al. Prevalence of histological types of bone disease in a hemodialysis center limiting the oral intake of aluminium hydroxide. *Néphrologie* 1990; 11: 83-90.
61. Mazzaferro S, Perruzza I, Costantini S, et al. Relative role of intestinal absorption and dialysis-fluid related exposure in the accumulation of aluminium in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2679-82.
62. Malluche HH, Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 1992; 42: S62-6.
63. Heaf JG, Joffe P, Podenphant J, Andersen JR. Non invasive diagnosis of uremic osteodystrophy uses and limitations. *Am J Nephrol* 1987; 7: 203-11.
64. Chazan JA, Libbey NP, London MR, Pono L, Abuelo G. The clinical spectrum of renal osteodystrophy in 57 chronic hemodialysis patients: a correlation between biochemical parameters and bone pathology findings. *Clin Nephrol* 1991; 2: 78-85.
65. Cohen Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, et al. Comparison of intact midregion and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialysed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 516-24.
66. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 145-50.
67. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y. Relationship between 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 836-44.
68. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Non invasive prediction of aluminium bone disease in hemo- and peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1992; 41: 1374-82.
69. Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 622-31.
70. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of a better response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47: 1434-42.
71. Gerakis A, Hutchison AJ, Apostolou Th, Freemont AJ, Billis A. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2430-8.
72. Schmidt-Gayk H, Druke T, Ritz E. Non invasive circulating indications of metabolism in uremic patients: can they replace bone biopsy? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 415-8.
73. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Host VO, et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1065-72.
74. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, et al. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron* 1997; 75: 412-9.
75. Fournier A, Oprisiu R, Said S, et al. Invasive versus non-invasive diagnosis of renal bone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 333-48.
76. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2294-302.
77. Canavese C, Barolo S, Gurioli L, et al. Correlations between bone histopathology and serum biochemistry in uremic patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1998; 21 (8): 443-50.
78. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: What do we have, what do we need? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 18: 29-32.

79. Yohay DA, Quarles LD. Clinical applications of parathyroid hormone immunoassay in patients with end-stage renal disease. *Sem Dialysis* 1993; 6: 306-11.
80. Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 506-12.
81. Martin M, Van Hoof V, Coutteney M, Prove A, Blockx P. Analytical and clinical evaluation of a method to bone phosphatase, a marker of osteoblastic activity. *Anticancer Res* 1997; 17 (4B): 3167-70.
82. Bickle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease. *Am J Med* 1997; 103: 427-36.
83. Taylor A, Starkey BJ, Walker AW. Determination of aluminium in serum: findings of an external quality assessment scheme. *Ann Clin Biochem* 1985; 22: 351-8.
84. Monteagudo FSE, Cassidy MJD, Fold PI. Recent development in aluminium toxicology. *Med Toxicol* 1989; 4: 1-16.
85. Klein AI, Klein GL, Leichtne AM, Heyman MB. Aluminium in large and small volume parenteral use in total parenteral nutrition: response to the Food and Drug Administration notice of proposed rule by the North American Association for Pediatric Gastroenterology and nutrition. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1998; 27 (4): 457-60.
86. Milliner DS, Nebeker HG, Ott SM, et al. Use of deferoxamine infusion test in the diagnosis of aluminum related osteodystrophy. *Ann Intern Med* 1984; 101: 775-9.
87. Hodsmann AB, Steer BM. Serum Al levels as a reflection of renal osteodystrophy status and bone surface Al staining. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1318-27.
88. D'Haese PC, Clement JP, Elseviers MM, et al. Value of serum aluminium monitoring in dialysis patients: a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 45-53.
89. Resolution of the Council and the Representatives of the Member States, Meeting with the Council, of 16th June 1986, Concerning the protection of dialysis patients by minimizing the exposure to aluminium. *Off J Eur Comm* 1986; C194: 16-8.
90. Van Landeghem GF, D'Haese PC, Lamberts LV, et al. Low serum aluminium values in dialysis patients with increased bone aluminium levels. *Clin Nephrol* 1998; 50 (2): 69-76.
91. Mazzaferro S, Coen G, Ballanti P, et al. Deferoxamine test and PTH serum levels are useful not to recognize but to exclude aluminium-related bone disease. *Nephron* 1992; 61: 151-7.
92. Hutchinson AJ, Withehouse RW, Boulton HFA, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3 and radiology in end stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 44: 1071-7.
93. Molpus WM, Pritchard RS, Walker CW, Fitzrandolph RL. The radiographic spectrum of renal osteodystrophy. *Am Fam Physician* 1991; 43: 151-4.
94. Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Dialysis amyloidosis: clinical aspects and therapeutic approach. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (S3): 102-5.
95. De Vita MV, Rasenas LL, Bansal M, et al. Assessment of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *Medicine* 1992; 71: 284-90.
96. Johnson DW, McIntyre HD, Brown A, Freeman J, Rigby RJ. The role of DEXA bone densitometry in evaluating renal osteodystrophy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1996; 16: 34-40.
97. Druke TB. A clinical approach to the uraemic patient with extraskeletal calcifications. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 37-42.
98. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, Rutsky EA, Fraser RG. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med* 1988; 85: 651-7.
99. Roe SM, Graham LD, Brock WB, Baker DE. Calciphylaxis: Early recognition and management. *Am Surg* 1994; 60: 81.
100. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037-40.
101. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* 1987; 2: 875-7.
102. Llach F. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 514-8.
103. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
104. Straumann E, Meyer B, Misteli M, Blumberg A, Jenzer HR. Aortic and mitral valve disease in patients with end-stage renal failure on long-term haemodialysis. *Br Heart J* 1992; 67: 236-9.
105. Malluche HH, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1631-42.
106. Janssen MJA. Efficacy of low-dose desferrioxamine for the estimation of aluminium overload in haemodialysis patients. *Pharmacy World and Science* 1996; 18 (5): 187-91.
107. Andriani M, Nordio M, Saporiti E. Estimation of statistical moments for desferrioxamine and its iron and aluminum chelates: contribution to optimisation of therapy in uremic patients. *Nephron* 1996; 72 (2): 218-24.
108. Consensus Conference: Diagnosis of Aluminium overload in end-stage renal failure patients. 27 June 1992, Paris. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 (S1) 1-4.
109. D'Haese PC, Coutteney MM, Goodman WG, et al. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium-related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1874-84.
110. D'Haese PC, Coutteney MM, De Broe ME. Diagnosis and treatment of aluminium bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (suppl 3) 74-9.
111. Canavese C, Gurioli L, D'Amicone M, et al. Kinetics of aluminosamine and feroxamine chelates in dialysis patients. *Nephron* 1992; 60 (4): 411-7.
112. Canavese C, Salomone M, Pacitti A, et al. Concomitant iron and aluminum mass transfer following deferoxamine infusion during hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 1991; 17 (2): 179-84.
113. Cannata JB, Fernandez-Martin JL, Diaz-Lopez B, et al. Influence of iron status in the response to the deferoxamine test. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 135-9.
114. Torregrosa JM, Palomar MR, Pons F, et al. Has double - phase MIBI scintigraphy usefulness in the diagnosis of hyperparathyroidism? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 37-40.
115. Ambrosini P, Heuguerot C, Olazola I, et al. Can we use 99mTc-MIBI in functional study of parathyroid gland? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 33-6.
116. Huraib S, Abu-Aisha H, Abed J, Wakeel JAL, Desouki MAL, Memon N. Long-term effect of intravenous calcitriol on the treatment of severe hyperparathyroidism, parathyroid mass gland and bone mineral density in haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1997; 17: 118-23.
117. Fugakawa M, Kitaoka M, Yi YH, et al. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron* 1994; 68: 221-8.
118. De Broe ME, D'Haese PC, Coutteney M-M, Van Landeghem GF, Lamberts LV. New insights and strategies in the diagnosis and treatment of aluminium overload in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993 (S 1): 47-50
119. Consensus Development Conference Panel. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH Consensus Conference Statement. *Ann Intern Med* 1994; 121: 62-70.
120. Bro S, Olgard K. PTH-one can teach an old hormone new tricks. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2222-4.
121. Schluter KD, Piper HM. Left ventricular hypertrophy and parathyroid hormone: a causal connection? *Cardiovasc Res*. 1998; 39: 523.

122. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 271-6.
123. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 219-31.
124. Park CW, Oh YS, Shin YS, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 73-81.
125. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
126. Malberti F, Surian M. Ionized calcium changes and parathyroid hormone secretion in hemodiafiltration in relation to substitution fluid calcium content. *Nephrol Dial Transplant* 1991; S2: 104-7.
127. Greaves I, Grant AJ, Health DA, et al. Hypercalcemia: changing causes over the past ten years. *Br Med J* 1992; 304: 1284-8.
128. Altmann P. Aluminium toxicity in dialysis patients: no evidence for a threshold serum aluminium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1993 (S1): 25-34.
129. Romanski SA, Mc Carthy JT, Kluge K, Fitzpatrick LA. Detection of subtle aluminum-related osteodystrophy. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 419-26.
130. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391-6.
131. Inagaki O, Syono T, Nakagawa K, Nishian Y, Takenaka Y, Takamitsu Y. Influence of magnesium deficiency on concentration of calcium in soft tissue of uremic rats. *Renal Failure* 1996; 18: 847-54.
132. Milliner DS, Zinmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 931-4.
133. Winchester JF, Rotellar C, Goggins M, Robino D, Rakowski TA, Argy WP. Calcium and phosphate balance in dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 43: 174-8.
134. Messa P, Gropuzzo M, Cleva M, et al. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 6): 43-8.
135. Maschio G, Oldrizzi L, Tessitore N, et al. Effects of dietary protein and phosphorus restriction on the progression of early renal failure. *Kidney Int* 1982; 22: 371-6.
136. Rufina M, deBonis E, Martin S, et al. Is it possible to control hyperphosphatemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (S3): 65-7.
137. Schiller LR, Santa Ana CA, Sheikh MS, Emmett M, Fordtran JS. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med* 1989; 320: 1110-3.
138. Janssen MJ, van der Kuy A, ter Wee PM, van Boven WP. Aluminum hydroxyde, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 45: 111-9.
139. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986; 315: 157-60.
140. Emmett M, Sirmon MD, Kirkpatrick WG, Nolan CR, Schmitt GW, Cleveland MB. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 544-50.
141. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 1989; 36 (5): 897-903.
142. Argilés A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C. Hemodialysis and hemodiafiltration calcium kinetics, and the long term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 1993; 43: 630-40.
143. Hsu CH. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 641-9.
144. Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, et al. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders: A theoretical, *in vitro*, and *in vivo* study. *J Clin Invest* 1989; 83: 66-73.
145. Schaefer K. Alternative phosphate binders: an update. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 (suppl. 1): 35-9.
146. Delmez JA, Tindira CA, Windus DW, et al. Calcium acetate as a phosphorus binder in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 96-101.
147. Moriniere P, Djerad M, Boudailliez B, et al. Control of predialytic hyperphosphatemia by oral calcium acetate and calcium carbonate. Comparable efficacy for half the dose of elemental calcium given as acetate without lower incidence of hypercalcemia. *Nephron* 1992; 60: 6-12.
148. Cushner HM, Copley JB, Lindberg JS, Foulks CJ. Calcium citrate, a non-aluminum containing phosphate binding agent for treatment of CRF. *Kidney Int* 1988; 33: 95-9.
149. Slanina P, Frech W, Ekstrom LG, Loof L, Slorach S, Cedergren A. Dietary citric acid enhances absorption of aluminum in antacids. *Clin Chem* 1986; 32: 539-41.
150. Froment DP, Molitoris BA, Buddington B, Miller N, Alfrey AC. Site and mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminum by citrate. *Kidney Int* 1989; 36: 978-84.
151. Sherrard DJ. Aluminium: Much ado about something. *N Engl J Med* 1991; 324: 558-9.
152. Ghazali A, Hamida FB, Bouzernidj M, Esper NE, Westeel PF, Fournier A. Management of hyperphosphatemia in patients with renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 566-79.
153. Moriniere PH, Vinatier I, Westeel PF, et al. Magnesium Hydroxide as a complementary aluminum free phosphate binder to high doses of oral calcium in uremic patients on chronic hemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralization. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 651-6.
154. Delmez JA, Kelber J, Norwood KY, et al. Magnesium carbonate as a phosphorus binder: A prospective, controlled, cross-over study. *Kidney Int* 1996; 49: 163-8.
155. Shah GM, Wirner RL, Cutler RE. Effects of magnesium free dialysate on magnesium metabolism during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 268-75.
156. Salusky IB, Foley J, Nelson P, Goodman WG. Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 527-32.
157. Jenkins DA, Goulesbrough D, Smith GD, Cowie JF, Winney RJ. Can low-dosage aluminium hydroxide control the plasma phosphate without bone toxicity? *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 51-6.
158. Piccoli A, Andriani M, Mattiello G, Nordio M, Modena F, Dalla Rosa C. Serum aluminium level in the Veneto chronic haemodialysis population: cross-sectional study on 1026 patients. *Nephron* 1989; 51: 482-90.
159. Rosenbaum DP, Holmes-Farley SR, Mandeville WH, Pitruzzello M, Goldberg DI. Effect of RenaGel, a non-absorbable, cross-linked, polymeric phosphate binder, on urinary phosphorus excretion in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 961-4.
160. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, et al. Poly[allylamine hydrochloride] (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66-71.
161. Reiner D, Kern M, Burke S, Wilkes B. Efficacy of a nonabsorbable phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic hemodialysis patients (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 566A.

162. Burke SK, Slatopolsky EA, Goldberg DI. RenaGel, a novel calcium- and aluminum-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1, 640-4.
163. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, et al. Effect of RenaGel®, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2303-10.
164. Slatopolsky E, Burke SK, Dillon MA, and the RenaGel Study group. RenaGel, a nonabsorbed calcium and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999; 55: 299-307.
165. Malberti F, Corradi B, Tetta C, Imbasciati E. Calcium balance and serum ionized calcium fluctuations in on-line hemodiafiltration in relation to ultrafiltration rate and dialysate calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1759-64.
166. Malberti F, Surian M, Minetti L. Dialysate calcium concentration decrease exacerbates secondary hyperparathyroidism in dialysis patients given calcium carbonate as a phosphate binder. *J Nephrol* 1991; 2: 75-81.
167. Argiles A, Kerr PC, Canaud B, Flavier JL, Mion C. Calcium kinetics and the long-term effects of lowering, dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 1993; 43: 630-40.
168. Argiles A. Points to remember when selecting dialysate calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 451-4.
169. Malberti F, Surian M. Serum ionised calcium changes and calcium balance in acetate-free biofiltration and hemodiafiltration. In: Man NK, Botella J. Zucchelli P eds. *Blood purification in perspective; new insight and future trends*. ICAOTT Press, Cleveland 1992: 182-6.
170. Surian M, Malberti F, Farina M, Poggi M. Influenza del pH del dialisato sul bilancio di Ca in emodiafiltrazione tradizionale e in emodiafiltrazione con liquido di dialisi senza acetato (acetate-free biofiltration). *Giorn Ital Nefrol* 1991; 8: 309-15.
171. Leunissen KM, Van den Berg BW, Van Hoff JP. Ionized calcium plays a pivotal role in controlling blood pressure during hemodialysis. *Blood Purif* 1989; 7: 233-9.
172. Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. *Nephron* 1996; 72: 530-5.
173. Bellazzi R, Romanini D, Bacchella L, et al. Acute effects of repetitive hemodialysis on circulating immunoreactive parathyroid hormone levels in uremic patients undergoing vitamin D (calcitriol) therapy. *Nephron* 1991; 57: 273-82.
174. Bender F, Bernardini J, Piraino B. Calcium mass transfer with dialysate containing 1,25 and 1,75 millimoli/litro calcium in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 367-71.
175. Pagliari B, Baretta A, Decristofaro V, et al. Short-term effects of low calcium dialysis solutions on calcium mass transfer, ionized calcium and parathyroid hormone in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1991; 11: 326-9.
176. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, et al. Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariate analysis. *J Bone Min Res* 1995; 10: 149-56.
177. Cannata Andía JB, Douthat W, Aguerre GA, Fernandez Martin JL. Aluminium toxicity: the role of prevention. *Life Chemistry Reports* 1994; 11: 207-13.
178. Barata JD, D'Haese PC, Pires C, Lamberts LV, Simões J, De Broe ME. Low-dose (5mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 125-32.
179. BougleD, Sabatier JP, Bureau F, et al. Relationship between bone mineralisation and aluminium in the healthy infant. *Eur J Clin Nutr* 1998; 53: 431-5.
180. Diaz-Corte C, Naves -Diaz ML, Gomez A, Barreto S, Cannata Andia JB. Prevention, diagnosis and treatment of renal osteodystrophy in Spain. Preliminary results from a multicenter enquiry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (S3): 51-6.
181. Argiles A, Mourad G, Mion C. Oral vitamin D or calcium carbonate in the prevention of renal bone disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 54: 329-35.
182. Malberti F. Calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Italian J Mineral Electrolytes Metab* 1995; 9: 87-94.
183. Silver J, Moallem E, Kilav R, Epatin E, Sela A, Naveh-Manly T. New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(S3): 2-5.
184. Tsukamoto Y, Nagaba Y, Izumida I, Morishita T, Saitoh M. Comparison of effects of calcitriol and calcium carbonate on secretion of interleukin-I beta and TNF-alfa by uremic peripheral blood mononuclear cells. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (S3): 15-21.
185. Delmez JA, Slatopolsky E. Secondary hyperparathyroidism is best treated by pulse calcitriol. *Seminars in Dialysis* 1993; 6: 208-10.
186. Fernandez E, Llach F. Guidelines for dosing intravenous calcitriol in dialysis patients with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (S3): 96-101.
187. Hamdy NAT, Kanish JA, Beneton M, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *Br Med J* 1995; 310: 358-63.
188. Frazao JM, Chesney RW, Coburn JW. Intermittent oral 1-alfa-vit D is effective and safe for the suppression of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (S3): 68-72.
189. Chagnac A, Ori Y, Weinstein T, et al. Calcium balance during pulse alfacalcidol therapy for secondary hyperparathyroidism in CAPD patients treated with 1.0 and 1.25 mol/l dialysate calcium. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 82-6.
190. Fournier A, Fardellone P, Achard JM, et al. Importance of vitamin D repletion in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 819-23.
191. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, et al. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25\_dihydroxyvitamin D, and 25\_hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1019-27.
192. Simon P. Evolution des complications extra-rénales de l'insuffisance rénale chronique chez les patients traités par dialyse péritoneale. *Nephrologie* 1995; 16: 77-83.
193. Gallieni M, Kamimura S, Ahmed A, et al. Kinetics of monocyte 1alfa-hydroxylase in renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268: F746-53.
194. Frolich A, Storm T, Thode J. Does the plasma concentration of 25-Hydroxyvitamin D determine the level of 1,25-Dihydroxyvitamin D in primary hyperparathyroidism? *Mineral Electrol Metab* 1996; 22: 203-6.
195. Bagnis C, Dutto F, Gabella P, et al. Use of 25-OH vitamin D in peritoneal dialysis patients: biochemical and hormonal short-term effects. (Abstract) *Ital J Mineral Electrolytes Met* 1997; 6.
196. Halloran BP, Schaefer P, Lifschitz M, Levens A, Goldsmith RS. Plasma vitamin D metabolite concentration in chronic renal failure: effect of oral administration of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 1063-9.
197. Reinholz GG, De Luca HF. Inhibition of 25-hydroxyvitamin D production by 1,25-dihydroxyvitamin D in rats. *Arch Biochem Biophys* 1998; 335: 77-83.
198. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 67-71.
199. Zerwekh JE, McPhaul JJ, Parker TF, Pak YC. Extrarenal production of 24,25-dihydroxyvitamin D in chronic renal failure during 25 hydroxyvitamin D therapy. *Kidney Int* 1983; 23: 401-6.
200. Buccianti G, Bianchi ML, Lorenz M, Cressert D. Effects of calcifediol treatment on the progression of renal osteodystrophy during continuous peritoneal dialysis. *Nephron* 1990; 56: 353-6.
201. Marangella M, Vitale C, Cosseder D, Petrarulo M, Linari F. Effect of oral and intravenous calcitriol on serum calcium oxalate saturation in dialysis patients. *Clin Sci* 1993; 85: 309-14.

202. Monier-Faugere MC, Geng Z, Friedler RM, et al. 22-oxacalcitriol suppresses secondary hyperparathyroidism without inducing low bone turnover in dogs with renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 821-32.
203. Reichel H, Szabo A, Jens U, et al. Intermittent versus continuous administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1993; 1259-65.
204. Klaus G, Konog B, Hugel Ritz E, Mehls O. Intermittent and continuous exposure to 1.25 (OH)2D3 have different effect on growth plate chondrocytes *in vitro*. *Kidney Int* 1993; 44: 708-15.
205. Hermann P, Ritz E, Schmidt-Gayk H, et al. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: a randomized prospective trial. *Nephron* 1996; 67: 48-53.
206. Moe SM, Kraus MA, Gassensmith CM, Fineberg NS, Gannon FH, Peacock M. Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1234-41.
207. Salusky IB, Kuizon BD, Belin TR, et al. Intermittent calcitriol therapy in secondary hyperparathyroidism: a comparison between oral and intraperitoneal administration. *Kidney Int* 1998; 54: 903-7.
208. Andress DL, Norris KC, Coburn JV, Slatopolsky EA, Sherrard DJ. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1989; 321: 274-9.
209. Mazzaferro S, Pasquali M, Ballanti P, et al. Intravenous versus oral calcitriol therapy in renal osteodystrophy: results of a prospective, pulsed and dose-comparable study. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20 (3): 122-9.
210. Kanis JA, Russell RG, Cundy T, et al. An evaluation of 1 alpha-hydroxy-and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the treatment of renal bone disease. *Contrib Nephrol* 1980; 18: 12-28.
211. Muirhead N, Adami S, Sandler LM, et al. Long-term effects of 1,25-dihydroxy vitamin D3 and 24,25-dihydroxy vitamin D3 in renal osteodystrophy. *Q J Med* 1982; 51 (204): 427-44.
212. Fischer ER, Harris CH. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 1993; 4: 216-20.
213. Quarles LD, Yohai DA, Carroll B, Spritzer CE, Minda S, Lobaugh B. Prospective double-blind placebo controlled trial of pulse oral (PO) versus intravenous (IV) calcitriol treatment of hyperparathyroidism in the end stage renal disease (ESRD). *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 718-26.
214. Gallieni M, Brancaccio D, Padovese P, et al. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. *Kidney Int* 1992 Nov; 42 (5): 1191-8.
215. Kevin GM, Sudarshan Ballal H, Douglass TD, Blalock S, Weindel M. Pulse oral calcitriol for the treatment of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: preliminary observations. *Am J Kidney Dis* 1992; 6: 540-5.
216. Delmez JA. Calcitriol and secondary hyperparathyroidism in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1993; 11(13): 95-7.
217. Jones CL, Vieth R, Spino M, et al. Comparisons between oral and intraperitoneal 1,25-Dihydroxyvitamin D3 therapy in children treated with peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 44-9.
218. Cannella G, Bonucci E, Rolla D, et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 1994; 46: 1124-32.
219. Caravaca F, Cubero JJ, Jimenez F, et al. Effect of the mode of calcitriol administration on PTH-ionized calcium relationship in uremic patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 665-70.
220. Dressler R, Laut J, Lynn RI, Ginsberg N. Long term high dose intravenous calcitriol therapy in end stage renal disease patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 1995; 43: 324-31.
221. Cannella G, Moriero E, Rola D. Practical guidelines for effective treatment of the osteodystrophic uremic syndrome with intravenous calcitriol. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (S3): 50-5.
222. Llach F. Parathyroidectomy in chronic renal failure: indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 1990; 38 (suppl 29): S62-8.
223. Drüeke TB, Zingraff J. The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 386-95.
224. Gallieni M, Brancaccio D. Medical intervention is the primary option in the treatment of advanced hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1816-21.
225. Andress DL, Ott SM, Maloney NA, Sherrard DJ. Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. *N Engl J Med* 1985; 312: 468.
226. Roe SM, Gahan LD, Brock WB, Baker DE. Calciphylaxis: Early recognition and management. *Am Surg* 1994; 60: 81.
227. Kaye M, D'Amour P, Henderson J. Elective total parathyroidectomy without autotransplantation in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 35: 1390-9.
228. Gagné ER, Ureña P, Leite-Silva S, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1008-17.
229. Ritz E, Szabo A, Reichel H. Parathyroidectomy in secondary (renal) hyperparathyroidism - whom, when, how? *Int J Artif Organs* 1993; 16: 7-10.
230. Ljutic D, Cameron JS, Ogg CS, et al. Long-term follow up after parathyroidectomy without parathyroid reimplantation in chronic renal failure. *Q J Med* 1994; 87: 685-92.
231. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al. Recurrent renal hyperparathyroidism and DNA analysis of autografted parathyroid tissue. *World J Surg* 1992; 16: 595-603.
232. Baker LRI, Otieno LS, Brown AL, Carrol MJ, Cattell WR, Ferrington K. Pitfalls after total parathyroidectomy and parathyroid autotransplantation in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1991; 11: 186-91.
233. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, et al. Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation on patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 304-11.
234. Zaraca F, Mazzaferro S, Catarci M, Saputelli A, Carboni M. Prospective evaluation of total parathyroidectomy and autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1999; 134: 68-72.
235. Giangrande A, Castiglioni A, Solbiati L, Allaria P. US-guided percutaneous fine needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 412-20.
236. Coen G, Mazzaferro S. Bone metabolism and its assessment in renal failure. *Nephron* 1994; 67: 383-401.
237. Cotoruelo JG, De Francisco ALM, Canga E, et al. Sequential changes in divalent ion metabolism after renal transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 1414-5.
238. Saha HHT, Salmela KT, Ahonen PJ, et al. Sequential changes in vitamin D and calcium metabolism after successful renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28: 21-7.
239. Cundy T, Kanis JA, Heynen G. Calcium Metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Q J Med* 1983; 205: 67-8.
240. Lobo PI, Cortez MS, Stevenson W, Pruett TL. Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. *Clin Transplant* 1995; 9: 277-81.
241. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, et al. No trend toward spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 746-53.

242. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 436-42.
243. Messa P, Sindici C, Cannella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 1704-13
244. Kleerekoper M, Ibels LS, Ingham JP, et al. Hyperparathyroidism after renal transplantation. *Br Med J* 1975; 3: 680-2.
245. Gottlieb MN, Stephens MK, Lowrie EG, et al. A longitudinal study of bone disease after successful renal transplantation. *Nephron* 1978; 22: 239-48.
246. Gonzalez MT, Gonzalez C, Grino JM, et al. Long-term evolution of renal osteodystrophy after kidney transplantation: comparative study between intact PTH levels and bone biopsy. *Transplant Proc* 1990; 22: 1407-11.
247. Lippert J, Abendrot K, Schmidt-Gayk H, Bohnke C, Seibt F, Frohling PT. Renal osteodystrophy after kidney transplantation. *Abs 12th Int Congr Nephrol, Jerusalem, June 1993*, p 446.
248. Briner VA, Thiel G, Monier-Faugere MC, et al. Prevention of cancellous bone loss but persistence of renal bone disease despite normal 1,25 vitamin D levels two years after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1393-400.
249. Perez-Calderon R, Rodriguez M, del Castillo D, Holgado R, Serrano S, Alijama P. Tratamiento con calcitriol del hiperparatiroidismo normocalcémico en el paciente trapiantado. *Nefrología* 1998; 18: 156-60.
250. Velasquez-Forero F, Mondragon A, Herrero B, Pena JC. Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11S: 58-64.
251. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-64.
252. Nordal KP, Dahl E, Halse J, Aksnes L, Thomassen Y, Flatmark A. Aluminum metabolism and bone histology after kidney transplantation: a one-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1140-5.
253. David-Neto E, Jorgetti V, Soeiro NMR, et al. Reversal of aluminum-related bone disease after renal transplantation. *Am J Nephrol* 1993; 13: 12-7.
254. Bertolone G, Andriani M, Bonucci E, et al. Dynamics of bone aluminum over one year of functioning renal graft. *Nephron* 1993; 64: 540-6.
255. Jadoul M, Malghem J, Pirson Y, Maldague B, van Ypersele de Strihou C. Effect of renal transplantation on the radiological signs of dialysis amyloid osteoarthropathy. *Clin Nephrol* 1989; 32: 194-7.
256. Tan SY, Irish A, Winearls CG, Brown EA, et al. Long term effect of renal transplantation on dialysis-related amyloid deposits and symptomatology. *Kidney Int* 1996; 50: 282-9.
257. Mourad G, Argiles A. Renal Transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta-2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 798-804.
258. Withold W, Friedrich W, Degenhardt S. Serum Bone alkaline phosphatase is superior to plasma levels of bone matrix proteins for assessment of bone metabolism in patients receiving renal transplants. *Clin Chim Acta* 1997; 261: 105-15.
259. Lukert BP, Higgins JC, Stoskopf MM. Serum osteocalcin is increased in patients with hyperthyroidism and in patients receiving glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1056-8.
260. Maldague B, Malghem J, de Deuxchaisnes C. Radiologic aspects of glucocorticoid-induced bone disease. *Adv Exp Med Biol* 1984; 171: 155-90.
261. Andresen J, Nielsen HE. Quantitative metacarpal bone measurements before and after renal transplantation. *Acta Radiol* 1986; 27: 437-42.
262. Grotz WH, Mundinger FA, Muller CB, et al. Trabecular bone architecture in female renal allograft recipients assessed by computed tomography. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 564-9.
263. Kalef-Ezra JA, Karantanas AH, Hatzikonstantinou I, Sferopoulos G, Glaros DK, Siamopoulos KC. Bone mineral status after renal transplantation. Assessment by noninvasive techniques. *Investigative Radiology* 1994; 29: 127-33.
264. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 27: 912-5.
265. MacLeod MA, Houston AS. Functional bone imaging in the detection of ischemic osteopathies. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 1-5.
266. Pilmore H, Walker R, McMillan B, Paranjpe D, Berkeley B. Acute bone pain following renal transplantation: differentiation between benign bone edema and avascular necrosis. *Am J Nephrol* 1998; 18: 57-60.
267. Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1017-23
268. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 544-50
269. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer J. Bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 982-6.
270. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1-9.
271. Feber J, Cochat P, Braillon P, et al. Bone mineral density after renal transplantation in children. *J Pediatr* 1994; 125: 870-5
272. Chesney RW, Rose PG, Mazess RB. Persistence of diminished bone mineral content following renal transplantation. *Pediatrics* 1984; 73: 459-66.
273. Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994; 66: 52-7.
274. Pichette V, Bonnardeux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 105-14.
275. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 1997; 63: 380-6.
276. McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, Perry-keene DA, Hawley CM, Hardie IR. Long-term bone loss after renal transplantation: Comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* 1995; 9: 20-4.
277. Lippuner K, Haller B, Casez JP, Montandon A, Jaeger P. Effect of disodium monofluorophosphate, calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in patients chronically treated with glucocorticosteroids: a prospective, randomized, double-blind study. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 207-13.
278. Talalaj M, Gradowska L, Marciniowska-Suchowierska E, Durlak M, Gaciong Z, Lao M. Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1996; 28: 3485-7.
279. Epstein S, Shane E, Bilezikian JP. Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 255-61.
280. Moe SM. The treatment of steroid-induced bone loss in transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 544-9.
281. Davidson JK, Tsakiris D, Briggs JD, Junor BJ. Osteonecrosis and fracture following renal transplantation. *Clin Radiol* 1985; 36: 27-31.
282. Kinnaert P, Houben JJ, Vereerstraeten P, Toussaint C, Van Geertruyden J. Aseptic osteonecrosis after renal transplantation. *Presse Med* 1983; 12: 1971-5.
283. Chmell SJ, Schwartz CM, Giacchino JL, Ing TS. Total hip replacement in patients with renal transplants. *Arch Surg* 1983; 118: 489-95.
284. Hely D, Fennell RS, Petty W, Hudson T, Richard GA. Osteonecrosis of the femoral head and condyle in the post transplantation courses of children and adolescents. *Int J Pediatr Nephrol* 1982; 3: 297-303.
285. Patton PR, Pfaff WW. Aseptic bone necrosis after renal transplantation. *Surgery* 1988; 103: 63-8.

286. Sato K, Satomi S, Oguma S, et al. Relationship between aseptic necrosis of femoral head bone and immunosuppression therapy, especially CsA administration. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1993; 94: 832-9.
287. Elmstedt E. Avascular bone necrosis in the renal transplant patient: a discriminant analysis of 144 cases. *Clin Orthop* 1981; 158: 149-57.
288. Offener G, Aschendorff C, Brodehl J. Growth after renal transplantation: an update. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 472-6.
289. Fennell RS, Love JT, Carter RL, et al. Statistical analysis of statural growth following kidney transplantation. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 377-9.
290. Hoda Q, Hasinoff DJ, Arbus GS. Growth following renal transplantation in children and adolescents. *Clin Nephrol* 1975; 3: 6-9.
291. Kaiser BA, Polinsky MS, Palmer JA, et al. Growth after conversion to alternate-day corticosteroids in children with renal transplants: a single-center study. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 320-5.
292. Fine RN. Growth hormone treatment of children with chronic renal insufficiency, end-stage renal disease and following renal transplantation- update 1997. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 361-70.

---

## Nota 1

### Fattori di rischio per l'osteodistrofia renale

#### *Osteopatie ad elevato turnover*

L'omeostasi Ca-P-PTH-calcitriolo si altera precocemente nel corso dell'insufficienza renale; quando il filtrato glomerulare si riduce al di sotto del 75% del normale è possibile osservare una ridotta sintesi di calcitriolo da parte delle cellule tubulari renali e un aumento dei livelli di PTH sierico, che tendono a mantenere nella norma i livelli di calcio, fosforo e calcitriolo I principali fattori causali dell'iperPTH secondario che si instaura in corso di insufficienza renale cronica (IRC) sono:

- iperfosforemia
- ipocalcemia
- ridotti livelli di calcitriolo (1,25 vit D)
- diminuzione dei recettori per la vit D e alterazioni nel rapporto calcio/ secrezione di PTH a livello delle paratiroidi
- resistenza periferica all'azione del PTH mediata sia dall'iperfosforemia che dal deficit di calcitriolo e che passa attraverso alterazioni recettoriali e squilibri nelle citochine essenziali per l'interazione PTH-osso
- acidosi

#### *Iperfosforemia*

Nel paziente con IRC generalmente viene mantenuto un bilancio pari di P (al costo di un aumento dei livelli di PTH) ed una fosforemia normale fino a quando il filtrato glomerulare si mantiene al di sopra dei 25-30 ml/min (7). Con dieta contenente 1 g/kg peso di proteine, si ingerisce quotidianamente circa un grammo di P, per circa il 70% nel tratto digiunale e duodenale dell'intestino tenue (8) [assorbimento sia passivo che attivo e modulato dal calcitriolo (9-12)].

Il rene è l'organo deputato alla regolazione del pool di P nell'organismo. Nella fase assorbitiva post-prandiale l'incremento della fosforemia stimola la sintesi del PTH che riduce il trasporto tubulare prossimale del P e disperde attraverso le urine la frazione di P eccedente il bilancio, normalizzando il pool endogeno. Questo meccanismo di regolazione è operativo fino a valori di filtrazione glomerulare sopra riportati. Nella fase intermedia della IRC, infatti, i nefroni superstiti mantengono in pari il bilancio attraverso una aumentata escrezione di P per singolo neurone. Una ulteriore riduzione dei nefroni funzionanti squilibra il sistema omeostatico per cui inizia l'accumulo intra ed extra- cellulare di P e la stimolazione cronica delle paratiroidi.

L'importanza del controllo del P nella IRC è provata da studi sperimentali e clinici (13-26):

- **l'iperfosforemia** ha un effetto diretto sulla secrezione di PTH, indipendente dal calcio e dalla vit D (13-15) che ostacola i meccanismi di correzione dell'iperPTH sia a tempi brevi che lunghi: a) la dialisi senza rimozione di P vanifica la riduzione del PTH che normalmente consegue all'aumento della calcemia a fine dialisi (16), b) la terapia con vit D è inefficace (17).

- per contro, **l'ipofosforemia** riduce direttamente la proliferazione ghiandolare paratiroidea e la secrezione di PTH, senza la mediazione di calcio e vit D (16).

#### *Ipocalcemia*

L'ipocalcemia, conseguente al ridotto assorbimento di calcio per via intestinale -dovuto al deficit di calcitriolo- e alla resistenza dell'osso all'azione calcemizzante del PTH, stimola la proliferazione cellulare paratiroidea e aumenta la liberazione di PTH (12)

#### *Ridotta sintesi renale di calcitriolo*

È ampiamente documentata una correlazione inversa tra valori di creatininemia e la concentrazione plasmatica di 1,25-OH vit D<sub>3</sub> (calcitriolo). La sintesi di calcitriolo avviene a livello delle cellule tubulari prossimali ed è mediata dalla attività 1-alfa-idrossilasica

tubulare. Tale attività si riduce col progredire della insufficienza renale e la conseguente riduzione della popolazione nefronica funzionante. Esiste una attività 1-alfa-idrossilasica extrarenale, clinicamente poco rilevante.

### **Alterazioni funzionali di paratiroidi e scheletro**

I due principali organi /apparati coinvolti nel metabolismo Ca-P (paratiroidi e scheletro) vanno incontro ad alterazioni funzionali dovute a difettose interazioni recettoriali a patogenesi complessa [incluse alterazioni di diverse citochine con azione di mediatori locali (3, 4, 28)]. Le paratiroidi mostrano una alterazione del set-point che regola il rapporto Ca-PTH (che è calcitriolo-dipendente) e una alterazione nella espressione dei recettori per il calcitriolo (12, 27). Lo scheletro mostra una resistenza all'azione del PTH che è conseguente al deficit di calcitriolo e all'iperfosforemia (11, 17).

### **Acidosi**

Il ruolo dell'acidosi è complesso. La maggior parte delle evidenze deriva da studi *in vitro* dove si dimostra, in modelli di danno acuto e cronico, riduzione della mineralizzazione, dissoluzione fisico-chimica dei minerali ossei, aumento del riassorbimento osseo per opera degli osteoclasti e diminuzione della formazione di osseo osteoblastico (29). *In vivo*, ci sono evidenze che depongono per un rapporto inverso tra bicarbonati e PTH, un rallentamento della progressione dell'iperPTH dopo correzione della acidosi e per un effetto dell'acidosi nel condizionare una risposta ridotta delle paratiroidi alla vit D (30-32). Tuttavia, alcune osservazioni suggeriscono che la correzione totale della acidosi possa concorrere ad una eccessiva soppressione funzionale delle paratiroidi, forse mediata dal ripristino della normale responsività ghiandolare (33-35).

### **Osteopatie a basso turnover**

L'**osteomalacia** è stata correlata in passato soprattutto all'Al, che interferisce direttamente nelle sedi di rimodellamento osseo con l'attività degli osteoblasti e inibisce la funzione paratiroidea (36-39). Più raramente è stata messa in rapporto con ipofosforemia e deficit di vitamina D nativa e calcifediolo (25-vit D) (40, 41)

Meno chiari sono i fattori di rischio per la **osteopatia adinamica**, caratterizzata dalla pressoché totale scomparsa di attività metabolica ossea. Nelle prime segnalazioni, agli inizi degli anni '80, era sospettata una responsabilità dell' Al, ma successivamente è diventato sempre più frequente il riscontro di casi senza depositi di Al e la documentazione anche in pazienti in predialisi. Si è ipotizzato il ruolo patogenetico di una condizione di ipoparatiroidismo assoluto o funzionale che, in assenza di accumuli di Al, potrebbe conseguire all'eccesso di altri metalli con effetto inibente sul metabolismo osseo, quali ferro, stronzio, cadmio (3, 4, 39, 42, 43) o ad un uso eccessivo di calcio carbonato e calcitriolo responsabili della riduzione del PTH a livelli inadeguati per il mantenimento di un normale turnover osseo (44-46) L'effetto soppressivo potrebbe essere reso particolarmente evidente dal deficit di fattori di crescita ossea a sintesi renale o da un eccesso di citochine ad effetto inibente (3,4). Ipotizzato anche il contributo di una eccessiva correzione della acidosi e di un aumento delle concentrazioni sieriche di magnesio e di calcio (33, 34, 47-50), in considerazione della maggiore frequenza del riscontro di osteopatia adinamica nei pazienti in dialisi peritoneale, in cui questi rilievi umorali sono più comuni (31). Il rallentamento metabolico è stato messo in rapporto anche ad alterazioni connesse alla malattia di base, vista la frequenza di questo tipo di osteopatia nel diabete (51), o iatrogeno, secondarie all'uso di steroidi per la malattia causale o per un trapianto intercorrente fallito (52). L'ipotesi che la maggiore segnalazione di questo tipo di osteopatia fosse in realtà mediata dalle modifiche della popolazione dialitica, più anziana e con maggior frequenza di diabete (condizioni entrambe associate con un rallentamento del turnover osseo) non pare confermata dalla osservazione della comparsa di questi quadri anche in popolazioni pediatriche in dialisi peritoneale e in associazione a terapia con calcitriolo (53). È stata suggerita anche la possibilità che almeno una parte dell'incremento nella incidenza sia in realtà il risultato di un cambiamento delle definizioni istologiche, che attribuirebbe oggi la diagnosi di osteopatia adinamica a quadri che in passato sarebbero stati etichettati come osteopatie lievi o osso pressoché normale. Alcuni autori, tuttavia, pur utilizzando gli stessi criteri (estrema povertà cellulare con pressoché totale blocco del turnover evidenziato dalla mancanza di marcature con tetraciclina) propendono per un reale aumento di incidenza della osteopatia (54, 55) i cui contorni, dal punto di vista clinico, rimangono ancora sfumati, tanto da suggerire la possibile definizione di condizione istologica ai limiti della fisiologia (52, 56). È da notare, tuttavia, che secondo alcune osservazioni, a questa osteopatia potrebbe essere associato un maggior rischio di calcificazioni vascolari (verosimilmente in rapporto con la frequente ipercalcemia) e di morte (44, 45, 48). Descritta la possibilità di passaggio da osteopatie adinamiche a quadri misti o lievi (44, 47) dopo la sospensione di calcitriolo e calcio e la negativizzazione del bilancio di calcio intradialitico.

### **Rapporti alluminio/osso**

Depositi di Al nell'osso possono essere trovati (con la colorazione istochimica delle superfici positive per depositi di Al o con il dosaggio spettrofotometrico del contenuto totale di Al nell'osso) in qualunque tipo di osteopatia e a qualunque livello di PTH. **La**

**presenza di depositi non significa comunque osteopatia da Al**, che si diagnostica solo quando sono presenti anche difettosa mineralizzazione e/o apposizione ossea e rallentamento del turnover.

- La prima situazione viene definita da autori diversi come “accumulo di Al” o “rischio di intossicazione da Al” o “stato transizionale”.

- La seconda situazione corrisponde ad una vera e propria malattia dell'osso del tipo a basso turnover, in cui la patologia riguarda la fase appositiva (osteomalacia o osso aplastico): viene definita ARBD “aluminium related bone disease” perché si ritiene l'Al patogeneticamente connesso alla patologia ossea. In questa seconda situazione il PTH è basso o normale e proprio lo stato di ipoparatiroidismo (relativo o assoluto), a sua volta conseguente ad una tossicità dell'Al sulle ghiandole paratiroidee, si considera necessario per consentire all'Al di esprimere la sua tossicità sul metabolismo osseo ed extraosseo.

È importante tenere presente questi elementi nella valutazione degli studi inerenti l'argomento, per poter valutare correttamente i risultati. Occorre considerare anche che alcuni autori ritengono positiva la presenza di depositi di Al di qualunque entità (superfici positive > 0%) mentre altri utilizzano soglie più alte (superfici > 15% o 25%). Secondo alcuni autori la soglia al di sopra della quale l'Al esercita un effetto inibente sul metabolismo osseo corrisponde ad una percentuale di superfici positive >25%; comunque, per la diagnosi di osteopatia correlata all'Al non basta il dato istochimico o spettrofotometrico, ma è necessaria la contemporanea dimostrazione di un rallentamento del turnover osseo. In casi di elevato turnover da iperPTH conclamato possono essere presenti quantità anche molto elevate di Al nell'osso, in assenza di rallentamenti metabolici, come se il PTH “proteggesse” dagli effetti tossici dell'Al a livello osseo (36-39, 51)

Dal punto di vista epidemiologico, mentre la frequenza di osteopatia da Al è in netta diminuzione, la frequenza di depositi di Al (possibili in tutti i tipi di osteopatia) ha un andamento meno uniforme. Pur con i limiti conseguenti alla disomogeneità delle indicazioni biotiche e dei criteri classificativi, e nell'ambito di differenze geografiche [Europa: 0-38%; Usa/Canada: 30-80%; America latina: 50-95% (58, 59)], questo riscontro risulta oggi ridotta in molti studi [dal 60% al 25% (57), dal 35% al 4% (52, 60) fino alla scomparsa dopo gli anni '90 (61)] ma non in tutti [persistenza intorno al 30% (46) o al 60% (62)].

## Nota 2

### Controllo della fosforemia

- L'omeostasi calcio-fosforo-PTH-calcitriolo si altera precocemente nel corso dell'insufficienza renale (vedi nota 1). Una prevenzione dell'iperPTH deve iniziare a valori di filtrato glomerulare tra i 60 e i 90 ml/min, riducendo l'introito dietetico di P a circa 800 mg/die, soprattutto nei pazienti con dieta sbilanciata [eccesso di latticini e proteine (Livello di evidenza B)].

I sali di calcio vanno senz'altro iniziati quando si osserva ipocalcemia e/o iperfosfatemia. Anche in assenza di modificazioni degli esami ematochimici è opportuno iniziare la somministrazione di sali di calcio a valori di filtrato glomerulare inferiori a 25 ml/min. (Livello di evidenza B).

- Nel paziente in dialisi la fosforemia è generalmente elevata per la scarsa efficienza della dialisi nel sostituire il rene nell'eliminazione il carico alimentare di fosfato (133,134). Nonostante questo, una dialisi inefficiente rappresenta la principale causa di iperfosforemia. La grande maggioranza dei pazienti (80-90%) per controllare l'iperfosfatemia richiede, oltre alla dialisi, un intervento terapeutico, dietetico e/o farmacologico (7).

Quando il prodotto Ca x P è superiore a 70 è più probabile osservare la formazione di calcificazioni vascolari, nelle articolazioni e nei tessuti molli (anche denominate calcificazioni metastatiche); se questo processo determina manifestazioni ischemiche tissutali si produce il fenomeno della “calcifilassi” (132). Inoltre un aumento dei livelli di fosforemia e di prodotto Ca x P si correla ad un aumento del rischio relativo di morte (125), indipendentemente dai livelli di PTH sierico.

- L'importanza del controllo del fosforo nel paziente affetto da IRC è provata (nota 1) (19-26). La fonte principale di P è rappresentata dalla **dieta**, in particolare da carni e dai latticini; questi ultimi, essendo particolarmente ricchi di P avendo delle proteine con valore biologico inferiore a quelle contenute nelle carni, sono generalmente da escludere dalle diete dei pazienti in dialisi. Anche alcuni vegetali (ad es. legumi) e bibite (cola) sono molto ricchi di fosfati e hanno basso valore nutrizionale per i dializzati. La restrizione dietetica di P si otterrebbe quindi fundamentalmente con una limitazione delle proteine nella dieta, potenzialmente in grado di indurre uno stato di malnutrizione. In un gruppo di pazienti con insufficienza renale di grado variabile da lieve a medio che ingerivano una dieta libera, l'introito medio di fosfato era di  $900 \pm 135$  mg/die (135, 136). La quantità di fosforo nella dieta di un dializzato dovrebbe essere compresa idealmente tra 600 e 900 mg/die. Anche in questo caso la dialisi può rimuovere solo in parte il fosforo assorbito. Nella maggioranza dei pazienti dializzati è quindi necessario ricorrere ai chelanti intestinali del fosforo per evitare che si sviluppi iperfosforemia.

- L'ingestione di diverse sostanze (**chelanti**) permette una riduzione dell'assorbimento intestinale del P, con un aumento della sua escrezione fecale, e previene la ritenzione di P e l'iperfosfatemia. (137, 138). L'efficacia di questi farmaci è limitata dalla quantità di P in eccesso nel lume intestinale. Nel caso di introiti dietetici di P molto elevati non è possibile evitare l'insorgenza di iperfosfatemia: il paziente deve essere informato del fatto che l'uso dei chelanti intestinali del P non gli consente di seguire una dieta libera.

- **I sali di Ca sono i chelanti maggiormente utilizzati** e hanno una buona capacità di legare il fosforo e ridurre l'assorbimento intestinale (139,140) (Livello di evidenza B).

L'eccessiva somministrazione di Ca nel paziente con IRC rappresenta spesso la causa più comune di ipercalcemia (127) soprattutto se il paziente sta assumendo contemporaneamente calcitriolo o se ha un rimaneggiamento osseo abnormemente ridotto per la presenza di osteomalacia o di malattia adinamica dell'osso (45). Le conseguenze a lungo termine di un bilancio calcico quotidianamente positivo sono verosimilmente connesse alla possibilità di precipitazione di calcio nei tessuti molli e allo sviluppo di calcificazioni vascolari, forse anche in assenza di una eclatante ipercalcemia (143).

Il **carbonato di calcio** necessita di un ambiente acido per solubilizzarsi e di un ambiente relativamente più alcalino ( $\text{pH} > 5$ ) per legare il P; la sua attività *in vitro* è scarsa (34), ma *in vivo* funziona in modo soddisfacente, probabilmente per l'effetto sequenziale dell'acidificazione gastrica (che permette la dissoluzione) e dell'alcalinizzazione intestinale (che permette il legame al fosforo). In caso di ipocloridria gastrica l'effetto del  $\text{CaCO}_3$  è ridotto. Meglio accettato da parte del paziente rispetto al calcio acetato, che potrebbe significare una migliore compliance.

Il **calcio acetato** è notevolmente più solubile del calcio carbonato, indipendentemente dal livello di pH, e lega una quantità doppia di P con dosi equivalenti di  $\text{CaCO}_3$  (144) mentre la differenza nell'assorbimento intestinale di Ca non sembra essere clinicamente rilevante (138, 145-147).

Il **calcio citrato** è un altro sale di Ca relativamente solubile che utilizzato come chelante del P (148), pericoloso se assunto assieme all'Al in quanto ne aumenta l'assorbimento intestinale e può favorire intossicazione da alluminio (149, 150). (Livello di Evidenza A). Il paziente che assume Al deve esserne informato, perché il citrato può essere presente anche in altre preparazioni farmacologiche (151). Le formulazioni di calcio solubili o effervescenti spesso contengono citrato.

- **Composti a base di Mg.** Il magnesio carbonato e l'idrossido di magnesio possono essere utilizzati come chelanti del P alternativi o di supporto a sali di calcio. (Livello di evidenza B)

Per entrambi questi prodotti la dose non dovrebbe superare i 2 g/die per evitare il rischio di ipermagnesemia (152,153). Delmez et al suggeriscono che in pazienti emodializzati la combinazione di magnesio carbonato, una ridotta concentrazione di magnesio nel bagno dialisi (0.6 mmol/l) e una dose più contenuta di carbonato di calcio consentano un buon controllo della fosfatemia senza ipermagnesemia o ipercalcemia, con maggior spazio per un aumento delle dosi di calcitriolo nei pazienti con iperPTH (154). Risultati analoghi sono stati ottenuti in pazienti in dialisi peritoneale (155). Al momento attuale il calcio viene usato per primo (sali di Ca ed eventualmente riduzione del Ca nel liquido di dialisi). L'approccio con il magnesio si è comunque conquistato uno spazio nel repertorio terapeutico del controllo dell'iperfosforemia in pazienti tendenzialmente o francamente ipercalcemici (17).

- **I composti a base di Al**, ampiamente utilizzati in passato in quanto era opinione comune che l'Al non venisse assorbito e non era nota la sua tossicità, sono attualmente utilizzati in casi selezionati, in particolare in pazienti iperfosforemici con prodotto  $\text{Ca} \times \text{P} > 70$ , in cui l'uso dei chelanti a base di Ca può aumentare il rischio di calcificazioni vascolari (132). Una volta corretta l'iperfosforemia è consigliabile tornare al carbonato di Ca per evitare una terapia cronica con Al, dal momento che non è stato possibile identificare una dose di Al che consenta di controllare la fosforemia senza indurre assorbimento di Al, anche se dosi  $< 2$  g/die non sono state associate con tossicità (156-158). In alcuni centri l'uso dell'Al è stato completamente bandito da molti anni, senza che siano state riportate maggiori difficoltà nel controllo della fosforemia rispetto a quando era in uso l'Al (152). Nella popolazione americana è stato riportato un controllo soddisfacente della fosfatemia con il solo carbonato di Ca nel 70% dei pazienti, mentre il rimanente 30% richiedeva l'aggiunta di sali di Al (139). La dose di carbonato di Ca in questo studio era variabile da 2.5 a 20 g/die (di cui il 40% è rappresentato da Ca-elemento) e veniva aumentata gradualmente fino a quando la fosforemia si riduceva a 4.5 - 5.5 mg/dl (da 1.5 a 1.8 mmol/L) o fino alla comparsa di ipercalcemia (139).

- I problemi legati all'uso di chelanti del P che contengono Ca, Al, Mg hanno stimolato la ricerca di **composti alternativi** in grado di legare il P nell'intestino senza determinare assorbimento di un catione potenzialmente tossico. Uno di questi composti, al momento il più promettente, è il polimero non assorbibile poli[allilamina HCl] (più noto con il nome di RenaGel) che non contiene calcio né alluminio. Questo farmaco è un polimero cationico idrofilico che lega acqua e fosfati contenuti nella dieta determinando un aumento dell'escrezione fecale di P (159). Uno studio preliminare ha dimostrato che questa preparazione era efficace come il Ca carbonato o acetato senza modificare la calcemia (160). Questo composto ha dimostrato un ulteriore effetto positivo sul profilo lipidico, riducendo il colesterolo totale di circa il 15% (161-163).

### Nota 3

#### Concentrazione di calcio nelle soluzioni per dialisi

- La scelta della **concentrazione di Ca nelle soluzioni di dialisi** deve essere fatta in relazione alla terapia dell'OD: nel caso si usino chelanti del P contenenti Ca a dosi elevate ( $> 2$  g/die), specie se associati all'uso di metaboliti della vitamina D, bisognerà aspettarsi un assorbimento intestinale di Ca tale da comportare un bilancio positivo e il rischio di ipercalcemia, con conseguente indicazione ad un bilancio intradialitico non positivo. Al contrario, nei pazienti che non usano, o usano basse dosi, di chelanti contenenti Ca e che hanno tendenza all'ipocalcemia è opportuno dare un bilancio positivo di Ca con la dialisi.

- In emodialisi il bilancio intradialitico di Ca dipende dalla concentrazione di Ca nel dialisato, dalla calcemia predialitica e dal decremento ponderale intradialitico. La concentrazione di Ca nel dialisato è il maggiore determinante del bilancio del calcio (165). I bilanci del calcio in emodialisi, in pazienti con calcemia normale, sono generalmente positivi usando concentrazioni di Ca nel dialisato di 1.75 mmol/L (7 mg/dl), in pari o debolmente negativi con 1.5 mmol/L e negativi con 1.25 mmol/L (1-5). Per ogni kg di acqua plasmatica rimossa con l'ultrafiltrazione si ha una perdita di circa 1.5 mmol/L (60 mg/L) di Ca. Pertanto, in pazienti con grossi decrementi ponderali, il bilancio di Ca può diventare negativo anche usando concentrazioni di Ca nel dialisato di 1.75 mmol/L, in quanto la perdita convettiva può superare il guadagno diffusivo.
- In emodiafiltrazione (HDF) il bilancio calcico dipende, oltre che dagli scambi diffusivi, anche da quelli convettivi. I bilanci di Ca in HDF se si usa la stessa concentrazione di Ca nel dialisato e nel liquido di reinfusione sono pressappoco paragonabili a quelli che si hanno in emodialisi con la corrispondente concentrazione di Ca nel dialisato. Se, invece, si usano soluzioni d'infusione prive di Ca, il bilancio calcico diverrà tanto più negativo quanto maggiore è il volume reinfuso (165-167).
- Un altro fattore in gioco nel bilancio di Ca è la concentrazione di Ca ionizzato nel dialisato. In AFB, ad esempio, il dialisato, privo di tamponi, ha un pH più acido rispetto al dialisato contenente bicarbonato dell'HDF e, quindi, una quota ionizzata maggiore. A parità di Ca totale, la quota ionizzata è tanto maggiore quanto più acido è il pH della soluzione. A parità di concentrazione di Ca totale nel dialisato e di volume di infusione, pertanto, si riscontrano bilanci più positivi in AFB rispetto alla HDF (con liquido d'infusione privo di Ca). In AFB con 10 L d'infusione il bilancio calcico è modicamente positivo se si usano 2 mmol/L di Ca nel dialisato, è invece negativo se si usa 1.5 mmol/L (169,170).
- La variazione della calcemia ionizzata durante il trattamento emodialitico dipende dalla concentrazione di Ca totale, di Ca ionizzato e di tamponi nel dialisato. A parità di concentrazione di Ca totale nel dialisato, la calcemia ionizzata aumenta durante la seduta inversamente alla concentrazione di bicarbonati nel liquido di dialisi. Usando un dialisato contenente 1.75 mmol/L di Ca, avremo calcemie ionizzate a fine trattamento che variano da 1.20 a 1.40 mmol/L a seconda che si usino dialisati contenenti 39 o 30 mmol/L di bicarbonato (171). La calcemia ionizzata alla fine del trattamento dialitico con dialisato contenente 1.75 mmol/L di Ca (e 31-36 mmol/L di bicarbonati) varia da 1.35 a 1.45 mmol/L, rimane ai limiti superiori della norma (1.25-1.30 mmol/L) usando dialisati contenenti 1.5 mmol/L di Ca, mentre si riduce ai limiti inferiori della norma (1.15-1.20 mmol/L) usando 1.25 mmol/L (165, 167, 172, 173).
- Durante il trattamento dialitico, come conseguenza alle variazioni della calcemia, si hanno variazioni acute del PTH. Il PTH si riduce in seguito all'aumento della calcemia, usando 1.75 mmol/L di Ca nel bagno (8), non varia se la calcemia rimane stabile (167, 172, 173) e aumenta se la calcemia si riduce anche di soli 0.05-0.15 mmol/L (126).
- In emodialisi la concentrazione di 1.5 mmol/L può soddisfare le esigenze della maggior parte dei pazienti, specie se trattati con Ca carbonato, in quanto induce bilanci modestamente negativi e mantiene stabile la calcemia ionizzata durante la seduta. La concentrazione di 1.75 mmol/L è indicata nei pazienti che non usano, o usano basse dosi di Ca carbonato e che tendono all'ipocalcemia. Il trattamento con dialisati contenenti 1.25 mmol/L di Ca è da riservare ai pazienti che tendono all'ipercalcemia e hanno PTH normale o soppresso e ai pazienti con ipePTH secondario che sviluppano ipercalcemia durante il trattamento con calcitriolo. In HDF è raccomandabile l'uso di liquidi di sostituzione contenenti Ca evitare bilanci intradialitici eccessivamente negativi.
- La concentrazione standard di Ca nelle soluzioni di **dialisi peritoneale** è 1.75 mmol/L. Con tale concentrazione si hanno, in CAPD, bilanci peritoneali moderatamente positivi (10-20 mg per scambio) (11,12). Con soluzioni contenenti 1.25 mmol/L di Ca si hanno invece bilanci modicamente negativi (10-20 mg per scambio) (174,175). La concentrazione di 1.75 mmol/L è indicata nei pazienti che tendono all'ipocalcemia o che usano basse dosi di chelanti del P contenenti Ca. La concentrazione più bassa è indicata nei pazienti che tendono all'ipercalcemia, e in quelli trattati con alte dosi di Ca carbonato e/o calcitriolo.

## Nota 4

### Paratiroidectomia

#### Indicazioni

La diagnosi di grave iperPTH secondario si basa sulla combinazione di dati clinici (sintomatologia), biochimici (aumento dei livelli di PTH intatto di almeno 10-15 volte il normale, ovvero oltre 600 pg/ml; aumento dei livelli di APH), radiologici (riassorbimento osseo sottoperiostale), istologici-istomorfometrici (presenza di osteite fibrosa, anche se l'esame istologico non è obbligatorio) (222, 223). È importante escludere la presenza concomitante di una patologia ossea da accumulo di Al (alluminiemia, eventuale test al DFO, eventuale biopsia ossea), perché questa può essere peggiorata dalla paratiroidectomia (PTX) (37, 225). L'opinione di molti autori è che la rimozione chirurgica delle ghiandole paratiroidi sia indicata solo quando il trattamento medico non ha avuto successo o è controindicato (livello di evidenza C) (222-224).

Il livello di PTH intatto oltre il quale è indicata PTX non è stato definito. La maggior parte dei pazienti sottoposti a PTX hanno i-PTH intatto > 1000 pg/ml, ma questo non rappresenta in assoluto un valore di riferimento. La presenza di danno osseo da iperPTH può

essere incerta per valori di PTH < 600 pg/ml (69). D'altra parte pazienti con valori di PTH>1000 pg/ml possono rispondere adeguatamente alla terapia medica (221).

**Ipercalcemia persistente, prurito incoercibile e calcifilassi** sono sintomi clinici che possono condizionare la decisione chirurgica. Per quanto riguarda l'**ipercalcemia**, l'indicazione alla paratiroidectomia è maggiore se l'ipercalcemia è sintomatica (ulcera peptica, nausea, vomito), specialmente se associata ad alterazioni del sistema nervoso centrale o a grave ipertensione. Occorre sottolineare, tuttavia, che la sola ipercalcemia non indica però necessariamente la presenza di iperfunzione paratiroidea; si può osservare ipercalcemia nell'osteopatia da Al, in seguito a trattamento con metaboliti attivi della vitamina D associati a Ca, nelle sindromi paraneoplastiche. Occorre escludere queste patologie e comprovare l'esistenza di un grave iperPTH prima della PTX.

Anche il **prurito** di per sé non è indicazione sufficiente alla PTX. Il prurito deve essere espressione della condizione di iperPTH grave, evidente dall'insieme dei diversi segni e sintomi già elencati.

La **calcifilassi** è caratterizzata da ulcerazioni cutanee di tipo ischemico associate ad estese calcificazioni vascolari. In alcuni ma non in tutti i casi la PTX è risolutiva, determinando riduzione marcata del prodotto Ca x P; una terapia aggressiva dell'ulcerazione cutanea, fino all'ossigenoterapia iperbarica e ai trapianti autologhi di cute, è comunque da valutare (226). La formazione di imponenti calcificazioni metastatiche nei tessuti molli è stata descritta anche in presenza di livelli non particolarmente elevati di PTH con regressione anche totale dopo PTX.

### **Condotta chirurgica**

Sebbene nessuno studio controllato abbia stabilito quale sia il migliore approccio chirurgico, la maggior parte dei chirurghi esegue la PTX subtotale o la PTX totale con autotrapianto.

La **PTX totale** è stata consigliata da Kaye et al (227) in base all'osservazione di una frequente persistenza di attività paratiroidea dopo questo tipo di intervento, per la presenza di tessuto paratiroideo residuo, spesso a livello del timo, che si ipertrofica. Questo approccio comporta teoricamente il rischio che i livelli di PTH si mantengano effettivamente a zero, riducendo la capacità di rimodellamento dell'osso e quindi la sua abilità di adattare la propria struttura a variazioni del carico biomeccanico e di riparare i danni ossei da microfrotture. Il rischio di una recidiva di iperPTH è sensibilmente più basso in caso di PTX totale: uno studio eseguito in 43 pazienti sottoposti a PTX totale osservati per un periodo medio di nove anni dopo l'intervento ha evidenziato un solo caso di recidiva di iperPTH (230); nello stesso studio è stato riportato che solo il 20% dei pazienti aveva un'assenza totale di attività paratiroidea, un dato quindi sovrapponibile a quanto riportato in caso di PTX subtotale (228). Inoltre, segnalazioni cliniche anche molto recenti riportano risultati favorevoli a distanza senza effetti collaterali di rilievo. La PTX totale viene considerata non indicata nei candidati al trapianto (223, 229)

Con la **PTX subtotale** è stata riportata una prevalenza di ipoparatiroidismo (i-PTH< 15 pg/ml) variabile dal 29 al 38% dopo oltre 7 anni dall'intervento (228).

La PTX subtotale e la **PTX totale con autotrapianto** sembrano avere efficacia sovrapponibile nel breve e nel lungo termine (228); la frequenza di reintervento per recidiva di iperPTH varia dal 6 al 14% (222, 228). Esiste però una notevole differenza nell'incidenza di recidiva se nel tessuto paratiroideo residuo o reimpiantato sono presenti aree di iperplasia nodulare: a fronte di una frequenza globale di recidiva di iperPTH (definita come presenza di valori di PTH intatto superiori a 131 pg/ml) del 34%, un'analisi del sottotipo istologico ha dimostrato che in caso di presenza di iperplasia nodulare nelle ghiandole asportate (e quindi presumibilmente nel tessuto residuo) la percentuale di recidiva era del 61%, mentre in caso di iperplasia diffusa era del 15% (228). Dati analoghi (iperplasia nodulare: recidiva nel 33% dei casi; iperplasia diffusa: 4%) sono stati riportati da un altro gruppo di ricercatori (231). Sarebbe pertanto utile poter eseguire un'analisi estemporanea intraoperatoria delle ghiandole paratiroidi asportate e reimpiantare frammenti di ghiandola in cui non siano presenti aree di iperplasia nodulare. Se non è possibile seguire questa procedura, è consigliabile eseguire una PTX totale o una PTX subtotale scegliendo per il reimpianto o per essere lasciata *in situ* metà o un terzo di ghiandole <1 cm<sup>3</sup> (o di peso inferiore a 1 g); infatti è altamente probabile che ghiandole di dimensioni superiori contengano già aree di iperplasia nodulare.

### **Complicanze**

#### **Intra-operatorie. Danno al nervo ricorrente e la conseguente paralisi delle corde vocali.**

**Post-operatorie.** Quando la riuscita dell'intervento determina il crollo dei livelli di PTH, la complicazione più comune associata alla PTX è l'insorgenza di ipocalcemia di grado più o meno marcato, spesso associata a ipofosforemia. Clinicamente si possono osservare intorpidimento, parestesie, crampi, tetania e persino convulsioni che a loro volta possono determinare fratture ossee; la tetania e le convulsioni possono essere talvolta osservate durante la dialisi, se l'effetto alcalinizzante prevale sulla cessione di calcio dal bagno dialisi al sangue, determinando un calo della calcemia ionizzata. Questi eventi sono l'espressione della sindrome "dell'osso affamato" (hungry bone) che sottrae calcio e fosfato al fluido interstiziale. L'ipocalcemia può persistere per settimane o mesi dopo l'intervento di PTX e va prevenuta e trattata con alte dosi di calcitriolo e Ca, per via orale o endovenosa, se necessario. Nell'immediato periodo postoperatorio sono necessarie determinazioni frequenti della calcemia per modulare le infusioni di Ca; la somministrazione di calcitriolo (circa 1 µg/die) deve essere iniziata un paio di giorni prima dell'intervento.

**A distanza.** Sono in parte legate al tipo di intervento scelto. Nella PTX totale c'è il rischio di malattia adinamica dell'osso secondaria all'assenza di attività paratiroidea, riportata però raramente nei pazienti non trapiantati. Nella PTX totale con autotrapianto l'evento più temuto è lo sviluppo di una recidiva di iperPTH originata da tessuto iperplastico nodulare, che può in alcuni casi dare origine a crescita metastatica (232-234).

### **Controindicazioni**

Possono essere locali o legate allo stato generale del paziente. La presenza di spondiloartropatia cervicale secondaria ad amiloidosi dialitica è più probabile nei pazienti con età dialitica avanzata; l'iperestensione del collo durante l'intervento chirurgico può peggiorare il quadro clinico di questa condizione. Precedenti interventi chirurgici al collo, specialmente se invasivi o destruenti, possono rendere l'intervento di PTX più complesso e aumentare il rischio di danno dei nervi frenico e ricorrente. La presenza di cattive condizioni generali, come ad esempio in caso di insufficienza cardio-respiratoria, rende rischiosa l'anestesia generale prolungata e può far propendere per un intervento percutaneo in anestesia locale con iniezione percutanea ecoguidata di etanolo (223). L'iniezione percutanea ecoguidata di etanolo all'interno di una o più ghiandole paratiroidee marcatamente ingrandite può ridurre significativamente i livelli di PTH ed evitare o ritardare l'intervento chirurgico (235). La procedura è poco invasiva e ripetibile; la complicazione più grave è la paralisi del nervo ricorrente, se questo viene danneggiato dall'ago o dall'etanolo. Il problema principale sembra essere quello della disponibilità di un ecografista molto abile nell'identificazione delle ghiandole iperplastiche e molto preciso nell'iniezione di etanolo.

## **Nota 5**

### **Osteopatia nel trapianto renale**

Per quanto riguarda il problema dell'evoluzione delle principali forme di osteodistrofia renale, è necessario premettere che gli studi sulla valutazione del livello di predittività diagnostica dei vari parametri biochimici attualmente disponibili sono scarsi e non hanno fornito risultati altrettanto consolidati, come nel caso dell'IRC (236). Inoltre, gli studi corredati di risultati istologici ossei sono estremamente pochi e con casistiche ridotte

- Gran parte dei principali fattori patogenetici di queste forme di patologia ossea (iperfosforemia, deficit di calcitriolo) si normalizzano dopo il trapianto renale (237, 238). Per contro, al di là di tali dati, in considerazione dell'effetto di inibizione che le alte dosi di steroide hanno sugli osteoblasti e gli osteoclasti (251), è prevedibile che la malattia adinamica dell'osso preesistente possa non solo non risolversi, ma probabilmente aggravarsi nel paziente trapiantato in trattamento steroideo.

Il ritorno ad una funzione renale pressoché normale dopo il trapianto consente un ritorno entro il range di normalità dei valori ematici della beta2-microglobulina. Nonostante ciò, la mobilizzazione dei depositi ossei ed articolari della proteina è scarsa, se non nulla. D'altra parte, la sintomatologia dolorosa che spesso accompagna tale forma di osteopatia si risolve dopo il trapianto, verosimilmente a causa dell'effetto antiflogistico dello steroide (255-257).

- Le forme più frequenti di patologia ossea da trapianto sono:
  1. Patologia osteopenica-osteoporotica
  2. Necrosi asettica
  3. Ritardo di crescita nel bambino
- Patologia osteopenico-osteoporotica del trapiantato renale

La letteratura sull'argomento non indica con chiarezza il valore predittivo dei parametri biochimici nella diagnostica di tali patologie (242, 258), se si esclude la segnalazione di una discreta predittività dei valori di osteocalcina sul grado di inibizione osteoblastica da parte della terapia steroidea (259). La diagnosi si basa pertanto su tecniche radiologiche standard (260, 261), di tomografia assiale computerizzata (262), di assorbimento fotonico a singolo e doppio raggio (263, 264), scintigrafiche (265), e di risonanza nucleare magnetica (267, 268). L'esame bioptico gioca in questo campo un ruolo secondario.

La riduzione del contenuto calcico del tessuto osseo è un riscontro pressoché obbligato nel periodo post-trapianto ed in particolare nel primo anno (269, 270). L'entità della demineralizzazione si aggira in media tra il 5 ed il 10%, nel primo anno, potendo raggiungere, in alcune casistiche pediatriche, anche il 15-20% (271-274). Il grado di osteopenia è più spiccato nell'osso trabecolare e predilige, in particolare nella donna, la colonna dorso-lombare (273), potendo esitare in una minoranza di casi (circa il 5%) in fratture vertebrali (274). Il dosaggio cumulativo dello steroide appare essere il fattore patogenetico di gran lunga più importante di tale patologia in studi prospettici randomizzati (evidenza A), con un ruolo secondario svolto dal sesso, età, entità dell'osteodistrofia renale pre-esistente, ipofosforemia, alterazioni vascolari, dislipidemia (275, 276). Dalle evidenze presenti in letteratura (prevalentemente di livello C), l'uso di supplementazioni calciche, di metaboliti della vitamina D, dei difosfonati, della calcitonina e dei sali di fluoro sono stati segnalati come efficaci nel ridimensionare l'entità di tale patologia (277-280).

- Osteonecrosi asettica (ONA). L'ONA, caratterizzata da una sindrome dolorosa ed invalidante, che spesso esita in deformazioni e/o fratture dei capi ossei coinvolti, è stata descritta con un'incidenza variabile dal 3 al 24% nelle varie casistiche di pazienti portatori di

trapianto renale (267, 282-287). L'ONA, sebbene possa coinvolgere qualsiasi segmento scheletrico, interessa prevalentemente la testa femorale, la testa omerale, i condili femorali, l'epifisi tibiale, l'astragalo. Si ritiene attualmente che il miglior mezzo diagnostico per tale patologia sia la RNM (266, 267). Il meccanismo etio-patogenetico dell'ONA rimane ancora non chiarito; dalla letteratura citata si evince comunque che più elevate dosi di steroide, un più marcato grado di osteodistrofia e/o osteopenia precedente il trapianto, il sesso femminile, l'ipofosforemia e una ridotta funzione del rene trapiantato possano essere considerati fattori di rischio.

- Ritardo della crescita staturale nel bambino. Il ritardo nella crescita staturale del bambino sottoposto a trapianto renale costituisce un serio impedimento al pieno recupero psicofisico del paziente pediatrico trapiantato. I fattori che influenzano negativamente la crescita staturale dopo il trapianto si ritiene siano: più elevate dosi di steroide, l'etiologia congenita della patologia di base, una più lunga durata della patologia uremica, un'età ossea superiore ai 12 anni, una ridotta funzione del rene trapiantato, un più elevato grado di ipertensione (288-290).

I tentativi di influire positivamente sulla crescita scheletrica dopo il trapianto si sono basati sull'uso dello steroide a di alterni e dell'ormone della crescita (hGH) (291, 292). È necessario segnalare una più elevata incidenza di disfunzioni del rene trapiantato, un'aumentata incidenza di rigetti acuti ed un'accelerata progressione del rigetto cronico con l'uso dell'hGH (292).