

LA PATOLOGIA FRATTURATIVA NEI DIVERSI GRADI DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

G.C. Isaia, C. Tamone, M. Ravazzoli

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino, Torino

Fractures and chronic renal insufficiency

Chronic renal insufficiency (CRI) causes important modifications in the metabolism of phosphorus and calcium, frequently resulting in serious disorders of the skeleton including demineralization, reduction of bone resistance, and a higher risk of fractures. Renal osteodystrophy is the term used to describe these disorders; they are generally heterogeneous and are classified according to the state of bone turnover into secondary hyperparathyroidism, adynamic bone, and osteomalacia. The incidence of hip fractures in patients with CRI is higher than in the general population. Hip fractures are an important cause of morbidity and mortality. The evaluation of the fracture risk in patients with different degrees of CRI is problematic, in particular because of the difficulty in identifying fractures, especially vertebral ones. The instrumental index that best expresses the fracture risk in the general population is bone mineral density (BMD); however, the relationship between low BMD and CRI is disputed. Bone disorders in patients with CRI have in fact a multifactorial pathogenesis and low BMD is not the only risk factor for fractures. Besides densitometric evaluation, also vertebral morphometric evaluation would be desirable in patients with CRI. The fracture risk increases progressively with the severity of chronic renal disease and it is especially high in patients with advanced-stage CRI (creatinine clearance <15-20 mL/min). However, not only in patients with severe CRI undergoing dialysis but also in those with milder renal disease is the risk of bone fractures high. (G Ital Nefrol 2008; 25: 57-65)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Bone metabolism,
Bone mineral
density (BMD),
Chronic renal
insufficiency (CRI),
Fractures, Renal
function

PAROLE CHIAVE:

Densità minerale
ossea,
Fratture,
Funzionalità
renale,
Insufficienza
renale cronica,
Metabolismo
osseo

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Giancarlo Isaia
Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Torino
A.S.O. San Giovanni Battista
Corso Dogliotti, 14
10126 Torino
e-mail: giancarlo.isaia@unito.it

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale cronica (IRC) determina importanti modificazioni del metabolismo fosfo-calcico, alle quali conseguono frequentemente serie compromissioni del tessuto scheletrico, consistenti in una importante demineralizzazione, in una riduzione della resistenza ossea ed in un maggiore rischio di fratture. Quest'ultimo aumenta progressivamente con la severità della patologia renale cronica e risulta particolarmente severo nei pazienti con insufficienza renale in stadio avanzato (ClCr <15-20 mL/min) (1).

Le fratture rappresentano un importante problema sanitario pubblico in tutto il mondo ed è stato stimato che negli Stati Uniti si verificano nella popolazione generale circa 250000 casi di fratture femorali all'anno, con una elevata morbilità, con una mortalità compresa fra il 14 ed il 36% e con una spesa pubblica di 10 milioni di dollari; l'incidenza di tale conseguenza nei Pazienti con IRC severa in dialisi è ancora maggiore in quanto essi presentano non solo un rischio di frattura femorale fino a 17 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (2, 3), ma anche un aumentato rischio di mortalità (4).

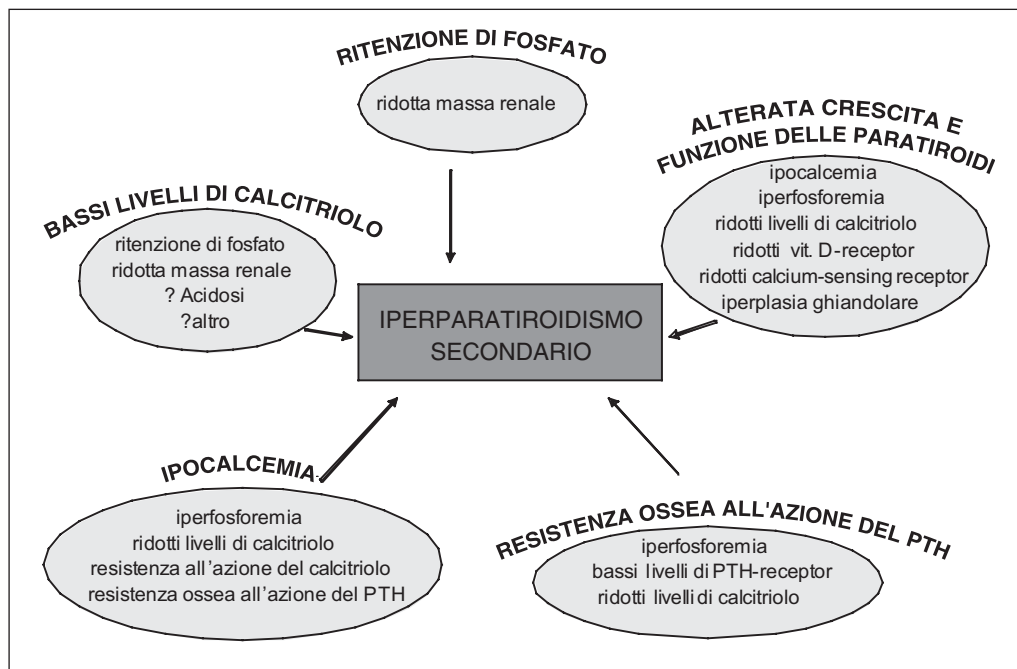


Fig. 1 - Patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario nell'IRC.

Il grado di compromissione della funzionalità renale influenza in primo luogo i livelli dell' $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e di conseguenza quelli della calcemia e del PTH. Ne deriva che le alterazioni ossee conseguenti a tali modificazioni metaboliche risulteranno tanto più marcate quanto più è grave l'IRC e/o insufficiente il compenso farmacologico ottenuto.

Con il termine di Osteodistrofia renale vengono generalmente indicati questi disordini (5), peraltro piuttosto eterogenei, potendosi identificare nei diversi Pazienti, a seconda del livello del loro turnover osseo, quadri di Iperparatiroidismo secondario, di Adinamia ossea, di Osteomalacia e di Osteodistrofia mista, caratterizzati dall'associazione fra osteite fibrosa ed osteoporosi.

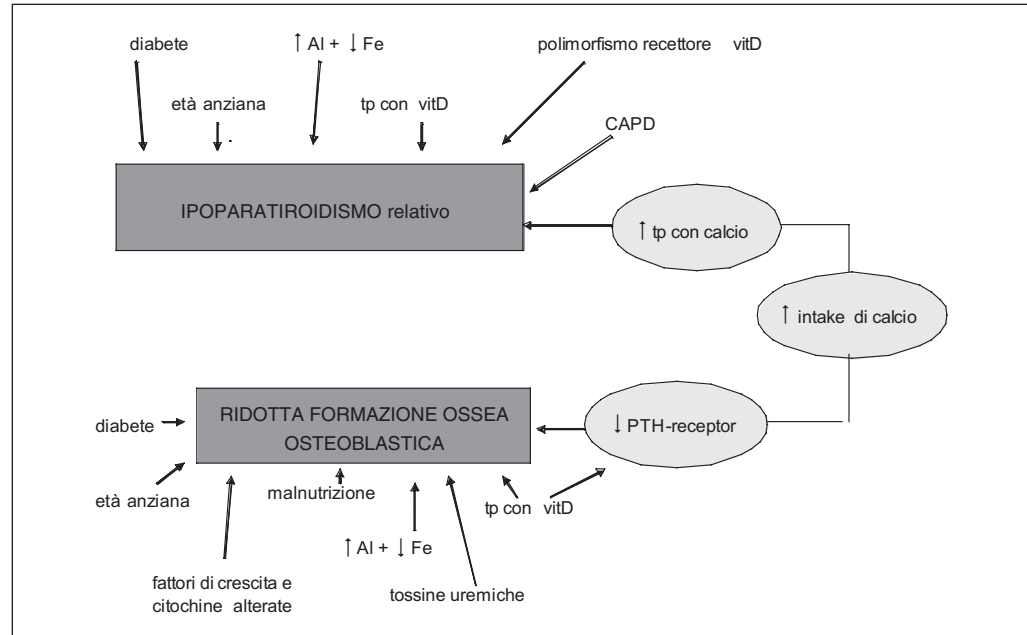
FISIOPATOLOGIA

L'*iperparatiroidismo secondario*, il disordine metabolico più frequentemente osservato, si caratterizza per la presenza di un elevato turnover osseo e si può manifestare precocemente in corso di insufficienza renale cronica, già dal 3° stadio ($\text{ClCr} < 60 \text{ mL/min}$) (6). La ritenzione del fosfato (7), la riduzione dei livelli di calcitriolo, di cui il rene è il principale produttore (8), l'ipocalcemia cronica, peraltro non sempre presente (9) e la resistenza ossea all'azione del paratormone (PTH) (10) contribuiscono alla genesi, al mantenimento e alla progressione dell'iperparatiroidismo secondario (Fig. 1).

L'*osso dinamico* e l'*osteomalacia* sono invece quadri istologici alternativi che si possono osservare nel paziente con IRC, sono caratterizzati da un basso turnover e sono anch'essi considerati responsabili di un maggior rischio fratturativo (11). Il primo, associato ad una minor formazione osteoblastica per l'azione di tossine uremiche e di citochine che interferiscono con il normale micro-sviluppo osseo, può essere favorito da alcuni fattori, come l'età avanzata, il diabete, la dialisi, la terapia con vitamina D ed un'elevata somministrazione di sali di calcio che possono essere contenuti in chelanti del fosforo, con conseguente eccessiva soppressione della secrezione di PTH. L'osteomalacia invece, oggi, di più raro riscontro, negli anni passati era imputabile ad una deposizione di alluminio sul fronte di mineralizzazione e può conseguire al suo accumulo nel tessuto osseo a seguito sia dell'assunzione di antiacidi che lo contengono, sia alla presenza del minerale nel bagno di dialisi. Oggi la causa più frequente è la carenza di vitamina D, la cui frequenza è molto elevata nel paziente con IRC di vario grado, in cui sono spesso rilevati bassi livelli di $25(\text{OH})\text{D}_3$. Altra causa potenziale è l'acidosi metabolica che si manifesta già in fase di moderata insufficienza renale cronica per progressiva perdita di bicarbonato (12) (Fig. 2). Infine sono stati anche segnalati casi di osteomalacia associata ad accumulo di stronzio nell'osso, da contaminazione del bagno di dialisi.

Altri fattori che possono influenzare negativamente il metabolismo osseo nel paziente con IRC sono l'ipogonadismo, l'amiloidosi associata ad accumulo di

Fig. 2 - Patogenesi dell'osso adinamico nell'IRC.



B2-microglobulina, la relativa immobilità, l'eventuale terapia steroidea o immunosoppressiva e l'ipovitaminosi D; quest'ultima condizione è particolarmente frequente nel nostro paese anche nella popolazione generale (13) ed è di per sé in grado di determinare quadri di osteomalacia e di iperparatiroidismo II, già con valori di 25(OH)D₃ al di sotto di 12 ng/mL o 30 nmol/L.

TEST DI VERIFICA

1) Quali disordini metabolici include il termine di osteodistrofia renale?

- Iperparatiroidismo I, osteomalacia, osso adinamico
- Ipercalcemia, iperparatiroidismo, osteomalacia
- Ipovitaminosi D, ipoparatiroidismo, osso adinamico
- Ipervitaminosi D, iperparatiroidismo, osteomalacia
- Iperparatiroidismo II, osteomalacia, osso adinamico.

2) Qual è il disordine del metabolismo osseo più frequente osservato nei pazienti con insufficienza renale cronica?

- Ipoparatiroidismo
- Osteomalacia
- Iperparatiroidismo I

- Iperparatiroidismo II
- Osso adinamico.

3) L'iperparatiroidismo è un disordine metabolico a:

- Basso turnover osseo
- Alto turnover osseo
- Turnover osseo misto
- Prevalente basso turnover osseo
- Normale turnover osseo.

4) L'osso adinamico e l'osteomalacia sono disordini metabolici a:

- Basso turnover osseo
- Alto turnover osseo
- Turnover osseo misto
- Prevalente alto turnover osseo
- Normale turnover osseo.

5) Qual è l'attuale causa più frequente di osteomalacia nei pazienti con insufficienza renale cronica?

- Accumulo di stronzio nell'osso
- Accumulo di alluminio nell'osso
- Ipovitaminosi D
- Acidosi metabolica
- Ipercalcemia.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

TABELLA I - CATEGORIE DIAGNOSTICHE IN RIFERIMENTO AI VALORI DI DENSITÀ OSSEA

| | |
|---------------------------|--|
| NORMALE | Valore di BMD superiore a -1 SD (T-score) rispetto al valore medio di giovani adulti |
| OSTEOPENIA | Valore di BMD compreso fra -1 SD e -2.5 SD (T-score) rispetto al valore medio di giovani adulti |
| OSTEOPOROSI | Valore di BMD inferiore a -2.5 SD (T-score) rispetto al valore medio di giovani adulti |
| OSTEOPOROSI SEVERA | Valore di BMD inferiore a -2.5 SD (T-score) rispetto al valore medio di giovani adulti accompagnato da una o più fratture da fragilità |

VALUTAZIONE DEL RISCHIO FRATTURATIVO

L'indice strumentale che meglio esprime il rischio fratturativo nella popolazione generale è da tempo considerato la ridotta Densità Minerale Ossea (BMD) (14) che può essere misurata utilizzando varie metodiche, tra le quali il *gold-standard* è rappresentato dalla tecnica DXA (*Dual X Ray Absorptiometry*); le altre tecniche (SPA, *single phantom Absorptiometry* e DPA, *dual phantom Absorptiometry*) sono oggi praticamente abbandonate per il loro costo assai elevato e per le loro prestazioni meno accurate; anche la densitometria mediante QTC presenta notevoli limitazioni quali costo elevato, ridotta precisione e dose radiante elevata. Nella pratica clinica la DXA viene eseguita convenzionalmente a livello lombare in pazienti di età inferiore ai 65 anni ed a livello femorale dopo tale età, per la maggiore incidenza di fratture tipiche da osteoporosi in quelle sedi. La misurazione della densità dell'intero corpo (*Total Body*) ha invece uno scarso significato clinico, in quanto non è mai stata validata per esprimere il rischio di frattura (15). L'interpretazione del dato densitometrico si avvale dei criteri suggeriti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (Tab. I) (16).

La relazione fra BMD e l'IRC è stata presa in considerazione in uno studio (17) che ha esaminato 13831 soggetti di ambo i sessi di età superiore ai 20 anni, nei quali è stata valutata la funzionalità renale, e che ha documentato una elevata incidenza di insufficienza renale cronica moderata nei pazienti osteopenici (33.5% delle donne e 16.4% degli uomini) e osteoporotici (61.3% delle donne e 46.5% degli uomini). In un altro importante studio (18), sebbene siano stati ancora evidenziati nei soggetti con ridotta funzionalità renale livelli di BMD significativamente minori, tale correlazione è scomparsa dopo una più corretta valutazione statistica multivariata. È possibile pertanto che tale associazione precedentemente rilevata possa essere in realtà da ascrivere a fattori confondenti come il sesso, l'età ed il peso corporeo. È stato inoltre segnalato che una CICr <65 mL/min rappresenta un significativo ed indipendente fattore di rischio per le cadute, che a loro volta sono un ben noto fattore di rischio per le fratture (19).

Nei pazienti con insufficienza renale cronica alcuni fattori di rischio per fratture sono simili a quelli della popolazione generale: ridotta BMD, età, sesso femminile, razza caucasica, ridotto indice di massa corporea (BMI), sedentarietà, fumo, cadute, associazione con malattie vascolari periferiche. A questi si associano altri teorici fattori di rischio specifici come i livelli plasmatici di PTH, di calcio, di alluminio, di bicarbonato, di 1-25(OH)₂ D₃ (20), di omocisteina (21) e di cistatina C (22); solo in un unico studio (23) gli anni di dialisi, il fumo, i livelli di PTH, di alluminio, di bicarbonato e di calcio non sono invece risultati apprezzabili fattori di rischio (Tab. II).

La valutazione del rischio fratturativo nel paziente con insufficienza renale cronica di diverso grado è piuttosto difficoltosa in quanto non solo risulta talvolta difficile la valutazione del disordine metabolico osseo nel singolo individuo, ma soprattutto per la difficoltà di identificare le fratture, quelle vertebrali, che con maggior frequenza possono manifestarsi in questi pazienti. Mentre, infatti, le fratture femorali o di altri segmenti scheletrici periferici, per le loro caratteristiche cliniche non possono sfuggire all'osservazione, è stato dimostrato che l'identificazione delle fratture vertebrali è generalmente assai sottostimata nella popolazione generale (24); è presumibile pertanto che anche nei pazienti con IRC sia presente questo fenomeno con conseguente difficoltà a definire con sufficiente attendibilità la sua reale incidenza nei diversi gradi della malattia. Poiché una ridotta BMD è stata riconosciuta come il maggior fattore di rischio per fratture vertebrali nei pazienti in emodialisi (1), il *National Kidney Foundation's working group* consiglia, oltre alle consuete valutazioni ematochimiche (PTH, calcemia, fosforemia, 1-25(OH)₂ D₃), l'esecuzione della densitometria ossea con tecnica DXA, almeno prima dell'inizio della dialisi e successivamente ogni due anni (25); a questo riguardo occorre anzitutto sottolineare che una ridotta BMD nei pazienti in dialisi si può reperire in tutte le forme cliniche ricomprese nell'osteodistrofia uremica (Iperparatiroidismo secondario, Osteomalacia, Osso dinamico e Quadri misti) e di conseguenza costituisce un mezzo diagnostico di scarsa utilità per la definizione del suo meccanismo fisiopatologico; la BMD, peral-

TABELLA II - FATTORI DI RISCHIO PER FRATTURE NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

| FATTORI DI RISCHIO PER FRATTURE | |
|--|---|
| Simili a quelli della popolazione generale | Specifici per Pazienti in IRC |
| Età | Elevati livelli di PTH |
| Ridotta Densità Minerale Ossea (BMD) | Ridotti livelli di Calcemia |
| Sesso Femminile | Elevati livelli di Alluminio |
| Razza Caucasica | Acidosi metabolica |
| Sedentarietà | Ridotti livelli di 1-25(OH) ₂ D ₃ |
| Fumo | Elevati livelli di Cistatina C |
| Vasculopatie periferiche | Anni di dialisi |
| Fattori predisponenti alle cadute | Grado dell'IRC |
| a) Trattamenti con Psicofarmaci | Amiloidosi Dialitica |
| b) Età avanzata | |
| c) Fluttuazioni pressorie | |
| d) Neuropatia Diabetica | |
| e) Disturbi dell'equilibrio | |
| f) Deficit visivi | |
| g) Deficit cognitivi | |
| h) Depressione | |
| i) Artrosi | |
| Familiarità per fratture | |
| Terapia steroidea cronica | |
| Menopausa precoce (<45 anni) | |
| Ridotto BMI | |
| Ridotto apporto di calcio | |
| Ridotta attività fisica | |
| Presenza di barriere architettoniche | |
| Abuso di alcolici | |

tro, non è risultata correlata con il rischio fratturativo nella popolazione in dialisi. Inoltre alcuni studi (26, 27) hanno dimostrato che la valutazione della BMD può essere influenzata dalle calcificazioni vascolari e tessutali e che in particolare le calcificazioni aortiche, particolarmente frequenti nei pazienti uremici e con IRC, sovrastimino il valore densitometrico dal 2.5 al 10%; tale dato potrebbe spiegare in parte il fatto che talvolta si possa riscontrare tra i pazienti dializzati una massa ossea elevata a dispetto del rischio elevato di frattura. In realtà altri studi (28, 29) non hanno rilevato un'influenza significativa delle calcificazioni extra-scheletriche sulla BMD, e pertanto questo rimane un argomento controverso; associata è invece l'interferenza della patologia osteofitatoria sul dato densitometrico lombare e femorale.

In ogni caso sarebbe importante eseguire sistematicamente la morfometria vertebrale utilizzando una particolare applicazione della DXA, in quanto i più recenti densitometri con tecnologia *fan-beam* sono in grado

di effettuare l'esame morfometrico (MXA) vertebrale del tratto T4-L4 con una singola scansione di breve durata (10 secondi in apnea); questo approccio, a fronte di una esposizione radiante del paziente assai contenuta (<7 mRem), è in grado di fornire una valutazione assai accurata e sensibile delle deformità vertebrali, mediante la misurazione con procedimento semiautomatico delle altezze anteriori, medie e posteriori dei corpi vertebrali (30) (Fig. 3). La MXA è una valida evoluzione della morfometria vertebrale radiologica (MRX) (Fig. 4), che può essere eseguita con maggiore facilità in quanto è sufficiente disporre di un normale apparecchio radiologico. A tutt'oggi la MRX, nonostante la maggior dose di radiazioni, può essere considerata di buon livello diagnostico, a condizione che venga effettuata separatamente a livello dorsale e lombare e che venga esaminata con la dovuta accuratezza.



Fig. 3 - Morfometria del rachide eseguita con metodica DXA.

TEST DI VERIFICA

1) La patogenesi della compromissione ossea nei pz con IRC è:

- Prevalentemente correlata alla BMD
- Multifattoriale
- Prevalentemente correlata ai valori di calcemia
- Prevalentemente correlata ai valori di vitamina D
- Prevalentemente correlata ai valori di PTH.

2) Alcuni fattori di rischio per fratture nei pazienti con IRC sono:

- Età, sesso maschile, razza caucasica
- Ridotti livelli di PTH, vitamina D e calcemia
- Ridotti valori di BMD e elevati di BMI
- Elevati livelli di PTH, calcemia e vitamina D
- Età, bassa BMD, sesso femminile, fumo, sedentarietà, ridotti livelli di calcemia e vitamina D, elevati livelli di PTH, anni di dialisi e grado dell'IRC.

3) Il *National Kidney foundation's working group* consiglia di eseguire la densitometria ossea nei pazienti con IRC:

- Una volta ogni 6 mesi
- Una volta all'anno
- Prima dell'inizio della dialisi e successivamente ogni due anni
- Prima dell'inizio della dialisi e successivamente ogni anno
- Mai, in considerazione della controversa correlazione tra BMD e IRC.

4) Nei pazienti con IRC sarebbe utile eseguire oltre alla densitometria ossea:

- La radiografia del rachide
- La scintigrafia ossea
- L'esame morfometrico (MXA) vertebrale
- La RM rachidea
- La biopsia ossea.

5) L'esame morfometrico vertebrale:

- Ha una durata di molti minuti
- Sottopone il paziente ad una esposizione radiante elevata
- Misura esclusivamente l'altezza anteriore dei corpi vertebrali
- Misura esclusivamente l'altezza anteriore e posteriore dei corpi vertebrali
- Fornisce una valutazione accurata e sensibile delle deformità vertebrali.

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA E RISCHIO DI FRATTURE

La relazione tra IRC severa (ClCr <15-20 mL/min) e rischio di frattura è da tempo ben conosciuta ed è stata ampiamente studiata e documentata (2, 3, 23, 31), mentre meno conosciuta e studiata è la correlazione tra IRC moderata (ClCr >15-20 mL/min e <60 mL/min) ed il rischio di frattura. Un recente studio (*Rancho Bernardo Study*) (6), condotto su 1713 soggetti anziani ha confermato la presenza di una significativa correlazione tra ClCr e BMD femorale e fra ClCr e perdita ossea annuale, ed in particolare che tale

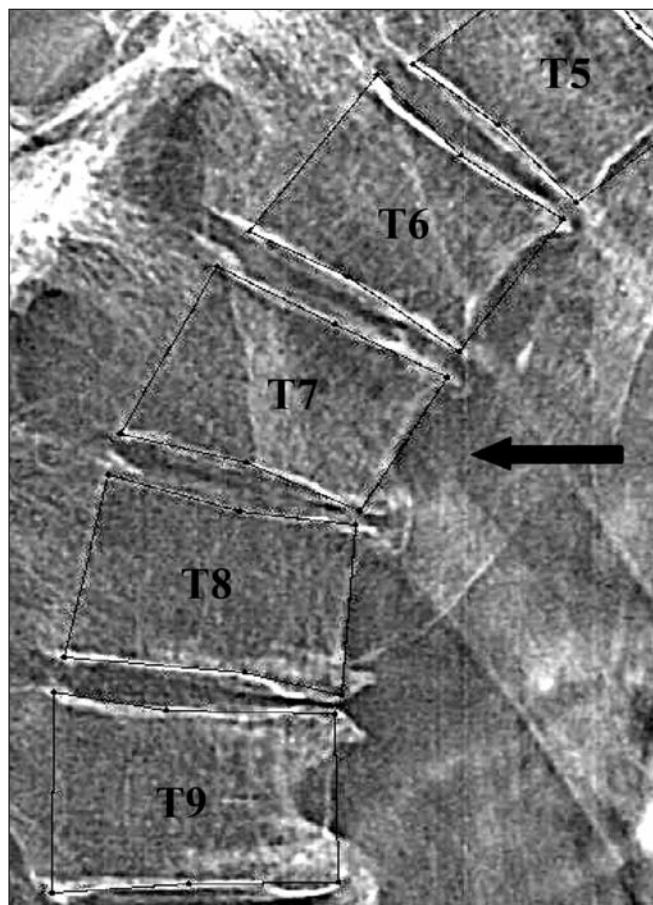


Fig. 4 - Morfometria del rachide eseguita con metodica radiologica tradizionale.

associazione si accresce progressivamente nei pazienti con IRC in stadio ≥ 3 (ClCr < 60 mL/min), resta significativa in quelli allo stadio 2 (ClCr 60-89 mL/min), mentre non è presente allo stadio 1 (ClCr > 90 mL/min). Una correlazione negativa è stata inoltre riscontrata tra ClCr e marcatori del turnover osseo (NTX urinario e fosfatasi alcalina) ed anche tale associazione è risultata significativa solo nei pazienti in stadio ≥ 3 di IRC. Questo studio non ha riscontrato una significativa associazione tra funzionalità renale e prevalenza o incidenza di fratture in stadi precoci di IRC. Al contrario in un altro recente studio (32) è stata dimostrata la presenza di una significativa associazione tra fratture femorali e IRC moderata, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio per frattura, e maggiormente significativa negli individui più giovani (50-74 anni); questa osservazione potrebbe suggerire che la patologia renale cronica possa giocare un ruolo nell'alterazione dell'architettura ossea maggiormente nei giovani rispetto ai pazienti anziani (> 74 anni) nei quali i fattori di rischio tradizionali hanno maggior peso. Agli stessi risultati sono giunti altri Autori (19) che

hanno potuto osservare che già una *clearance* della creatinina inferiore a 65 mL/min è associata ad un rischio aumentato di fratture femorali, vertebrali e radiali, mentre anche nei pazienti con lieve o moderata IRC è stata evidenziata una significativa incidenza di fratture femorali (9.7/1000 persone/anno nelle donne e 5.9/1000 persone/anno nei maschi), correlata con il grado di compromissione della funzionalità renale, valutata con il rilievo della Cistatina C (33). Un capitolo non ancora sufficientemente studiato è quello relativo all'impiego di farmaci che nella popolazione generale si sono dimostrati efficaci nella riduzione del rischio fratturativo, anche nei pazienti in IRC: in particolare i Bisfosfonati potrebbero essere utilizzati ad un dosaggio compatibile con la loro eliminazione renale. In un recente studio (34) è stata condotta un'analisi secondaria sulle donne arruolate nel *Fracture Intervention Trial* (FIT), uno studio multicentrico randomizzato, placebo-controllo sull'azione dell'alendronato, nel quale peraltro non vennero arruolate pazienti con grave IRC. Lo studio ha evidenziato che l'alendronato determina un aumento della BMD femorale e lombare ed una riduzione del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali sia nei pazienti con normale funzionalità renale che nei pazienti con *clearance* della creatinina ridotta. Inoltre, non è stato riscontrato nessun incremento di eventi avversi o peggioramento della funzionalità renale nelle donne con IRC trattate con alendronato. Nonostante tali dati tranquillizzanti riteniamo che siano necessari ulteriori studi in particolare nei pazienti con severa insufficienza renale, per identificare con maggiore evidenza il farmaco più efficace ed a maggiore rapporto costo/beneficio.

CONCLUSIONI

L'insieme degli studi che hanno preso in considerazione le relazioni fra IRC e rischio di frattura consentono di formulare le seguenti conclusioni:

- 1) L'incidenza delle fratture di femore nei pazienti con IRC è consistente e nettamente maggiore rispetto a quella rilevata nella popolazione generale.
- 2) Non soltanto i pazienti con IRC severa ed in dialisi, ma anche quelli con minore compromissione renale sono risultati a maggiore rischio di frattura.
- 3) La compromissione ossea nei Pazienti con IRC presenta una patogenesi multifattoriale ed in particolare il BMD non rappresenta l'unico fattore di rischio per fratture.
- 4) La valutazione della funzionalità renale dovrebbe essere utilizzata come marker di aumentato rischio fratturativo nei soggetti anziani con osteoporosi o con osteopenia.

- 5) L'attenta valutazione e, se possibile, la loro riduzione, dei fattori di rischio per fratture deve sempre essere attivata nei Pazienti in IRC.
- 6) Ulteriori studi longitudinali, che includano dati biochimici più completi e valutazioni qualitative e quantitative dell'osso più dettagliate, sono necessari per chiarire meglio i rapporti tra IRC moderata e fratture.
- 7) Non sono presenti sufficienti dati che dimostrino l'evidenza di una efficacia di farmaci ad effetto antiassorbitivo o anabolico sulla riduzione del rischio fratturativo nei Pazienti in IRC, in particolare se severa o *end-stage*.

TEST DI VERIFICA

1) Il rischio di frattura:

- a. È maggiore nei pazienti con IRC severa
- b. È maggiore nei pazienti con IRC moderata
- c. È maggiore nei pazienti con IRC lieve
- d. È invariato rispetto al grado di insufficienza renale
- e. È minore nei pazienti con IRC severa.

2) L'insufficienza renale cronica viene classificata in base ai valori di:

- a. Vitamina D
- b. Calcemia
- c. Clearance della creatinina
- d. Creatininemia
- e. Paratormone.

3) Nei pazienti con insufficienza renale cronica severa il rischio di frattura:

- a. È aumentato rispetto alla popolazione generale con maggior morbilità e mortalità
- b. È uguale rispetto alla popolazione generale
- c. È minore rispetto alla popolazione generale
- d. È aumentato rispetto alla popolazione generale ma con minor morbilità e mortalità
- e. È uguale alla popolazione generale ma con maggior morbilità e mortalità.

4) I pazienti con IRC in stadio precoce rispetto alla popolazione:

- a. Hanno un maggior rischio di frattura in particolare negli anziani
- b. Hanno un minor rischio di frattura
- c. Non hanno un maggior rischio fratturativo
- d. Hanno un maggior rischio di frattura in particolare negli individui più giovani
- e. Hanno uguale rischio di frattura.

5) Per ridurre il rischio fratturativi nei pz con IRC:

- a. È stata dimostrata l'efficacia dell'alendronato
- b. È stata dimostrata l'efficacia del raloxifene

- c. È stata dimostrata l'efficacia degli estrogeni
- d. È stata dimostrata l'efficacia del teriparatide
- e. Non sono presenti sufficienti dati che dimostrino l'efficacia di farmaci ad effetto antiassorbitivo o anabolico.

RIASSUNTO

L'insufficienza renale cronica (IRC) determina importanti modificazioni del metabolismo fosfo-calcico alle quali conseguono frequentemente serie compromissioni del tessuto scheletrico, consistenti in una diffusa demineralizzazione, in una riduzione della resistenza ossea ed in un maggiore rischio di fratture. Con il termine di Osteodistrofia renale vengono generalmente indicati questi disordini, peraltro piuttosto eterogenei, potendosi identificare nei diversi pazienti, a seconda del livello del turnover osseo, quadri di Iperparatiroidismo secondario, di Adinamia ossea o di Osteomalacia.

L'incidenza delle fratture di femore, importante causa di morbilità e mortalità, è nei pazienti con IRC assai consistente e nettamente maggiore rispetto a quella rilevata nella popolazione generale.

La valutazione del rischio fratturativo nel paziente con insufficienza renale cronica di diverso grado è piuttosto ardua, soprattutto per la difficoltà di identificare le fratture, in particolare quelle vertebrali. L'indice strumentale che meglio esprime il rischio fratturativo nella popolazione generale è la Densità minerale ossea (BMD), anche se la relazione fra questo parametro e l'IRC è a tutt'oggi controversa. La compromissione ossea nei Pazienti con IRC presenta, infatti, una patogenesi multifattoriale e la BMD non rappresenta l'unico fattore di rischio per fratture. Pertanto, nel paziente con IRC sarebbe auspicabile oltre alla valutazione densitometrica anche quella morfometrica vertebrale.

Il rischio fratturativo aumenta progressivamente con la severità della patologia renale cronica e risulta particolarmente severo nei pazienti con insufficienza renale in stadio avanzato (ClCr <15-20 mL/min). Tuttavia non soltanto i pazienti con IRC severa ed in dialisi, ma anche quelli con minore compromissione renale sono risultati a maggiore rischio di frattura.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR, et al. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 515-22.
2. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 396-9.
3. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115-21.
4. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 672-9.
5. Gonzalez EA, Martin KJ. Renal osteodystrophy. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 187-93.
6. Jassal SK, Von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 203-10.
7. Denda M, Finch J, Slatopolsky E. Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 596-602.
8. Mason RS, Lissner D, Wilkinson M, et al. Vitamin D metabolites and their relationship to azotaemic osteodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 13: 375-85.
9. Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan YL, et al. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1986; 78: 1097-102.
10. Massry SG, Stein R, Garty J, et al. Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of 1,25 (OH)₂ D₃. *Kidney Int* 1976; 9: 467-74.
11. Couttenye MM, D'Haese PC, Verschoren WJ, et al. Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int Suppl* 1999; 73: S70-6.
12. Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966; 45: 1608-14.
13. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D, Adami S. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003; 14: 577-82.
14. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: Evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2222-30.
15. Isaia GC, Grosso I, Casalis S. La densitometria ossea. In: Isaia GC, ed. *Le malattie del metabolismo minerale*, Torino: Centro Scientifico Editore, 2000; 3-15.
16. WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO study Group. WHO Technical Report Series 843, Geneva: World health organization, 1994.
17. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 2003; 14: 570-6.
18. Hsu C, Cummings SR, McCulloch CE, et al. Bone Mineral density is not diminished by mild to moderate chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 1814-20.
19. Dukas L, Schacht E, Stahelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1683-90.
20. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 733-8.
21. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fractures in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042-9.
22. Fried LF, Shlipak M, Stehman-Breen C, et al. Kidney function predicts the rate of bone loss in older individuals: the cardiovascular health study. *J Gerontol Med Sci* 2006; 61: 743-8.
23. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 2200-5.
24. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, et al. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000; 11: 577-82.
25. National Kidney foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-202.
26. Smith JA, Vento JA, Spencer RP, Tendler BE. Aortic calcification contributing to bone densitometry measurement. *J Clin Densitom* 1999; 2: 181-3.
27. Hoshino H, Kushid K, Takahashi M, Ohishi T, Sugiyama E, Inoue T. The influence of aortic calcification on spinal bone mineral density in vitro. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 21-3.
28. Orwoll ES, Oviatt SK, Mann T. The impact of osteophytic and vascular calcification on vertebral mineral density measurements in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1202-7.
29. Reid IR, Evans MC, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1372-4.
30. Ferrar L, Jiang G, Barrington NA, et al. Identification of vertebral deformities in women: comparison of radiological assessment and quantitative morphometry using morphometric radiography and morphometric x-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 575-85.
31. Leinau L, Perazella MA. Hip fractures in end-stage renal disease patients: incidence, risk factors, and prevention. *Semin Dial* 2006; 19: 75-9.
32. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3223-32.
33. Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, et al. Association of Kidney function with incident Hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 282-6.
34. Jamal SA, Baur DC, Ensrud KE, et al. Alendronate Treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 503-8.