

OSTEOPOROSI E MALATTIE RENALI

Renata Caudarella, Angela Buffa, Raffaella Ripani, Fabio Vescini

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci"

Alma Mater Studiorum, Università di Bologna.

U.S. Malattie Metabolismo Minerale – Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

Indirizzo per corrispondenza: Prof.ssa Renata Caudarella

Unità Semplice del Metabolismo Minerale – Policlinico S. Orsola-Malpighi

Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna - tel: +39 051 6363508; fax: +39 051 305851; e-mail: renata@unibo.it

ABSTRACT

The onset of mineral disturbances and metabolic bone diseases in patients with renal disease are due to the key role played by the kidney in regulating calcium-phosphate metabolism. Chronic renal insufficiency causes the most serious bone disease, the so called renal osteodistrophy. Nevertheless osteopenia can be associated also with renal diseases that do not decrease renal function (i.e. nephrolithiasis and renal tubular acidosis). The kidney regulates mineral homeostasis through the modulation of calcium phosphate and magnesium balance, it is involved in the synthesis of 1,25-di-hydroxy-cholecalciferol, it removes PTH from the bloodstream and it is the main organ where aluminium is excreted. The same mechanism at the basis of primitive osteoporosis acts also in the patients with kidney diseases, even though in these subjects bone loss and fracture risk show a higher prevalence. Therefore it is important to screen these patients by means of bone densitometry and bone biochemical markers and, moreover, to follow-up them very carefully.

Key words: *osteoporosis, chronic renal insufficiency, renal osteodistrophy, nephrolithiasis, renal tubular acidosis*

RIASSUNTO

Il ruolo chiave svolto dal rene nella regolazione del metabolismo calcio-fosforo giustifica la comparsa di alterazione del metabolismo minerale e di osteopatie metaboliche nei pazienti con malattie renali. Tra queste, le nefropatie che evolvono verso l'insufficienza renale cronica (IRC) sono causa delle alterazioni ossee di più severa entità e configurano il quadro della osteodistrofia renale. Una condizione di osteopenia può, tuttavia, comparire in alcune patologie, come ad esempio, la calcolosi renale e l'acidosi tubulare, nelle quali la funzione renale può essere normale, o lievemente ridotta. La comparsa di osteopatie metaboliche nei pazienti con IRC deriva dal ruolo chiave svolto dal rene nella regolazione dell'omeostasi minerale; infatti il rene modula l'equilibrio esterno di calcio, fosforo e magnesio, presiede alla sintesi di 1,25-di-idrossi-colecalciferolo (1,25 (OH)₂D₃), degrada e rimuove dal circolo l'ormone paratiroideo (PTH) ed è il principale responsabile della escrezione di alluminio. Nei pazienti nefropatici operano gli stessi meccanismi patogenetici responsabili della comparsa dell'osteoporosi primitiva, anche se la perdita di massa ossea e il rischio di frattura compaiono più precocemente ed hanno una maggiore prevalenza in questi soggetti. Sarebbe quindi opportuno, non solo introdurre nel protocollo iniziale di studio di questi pazienti la valutazione densitometrica e lo studio dei markers del turnover osseo, ma anche seguirne longitudinalmente le modificazioni al fine di intervenire con le necessarie misure terapeutiche.

Parole chiave: *osteoporosi, insufficienza renale cronica, osteodistrofia renale, nefrolitiasi, acidosi tubulare renale*

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è caratterizzata da una riduzione della resistenza ossea, che induce un aumento del rischio di frattura. Questa definizione di osteoporosi ha recentemente modificato la formulazione precedente, introducendo, per la prima volta, il concetto di resistenza ossea, la quale è legata non solo alla densità minerale ossea (BMD), ma anche alla qualità dell'osso. Fino a pochi anni fa il rischio di frattura veniva, per la massima parte, correlato alla BMD. Tuttavia, l'osservazione di una diversa prevalenza degli eventi fratturativi, in pazienti con uguali valori di BMD, ha ridimensionato il ruolo della densità minerale ossea. La perdita di massa ossea viene valutata mediante tecniche radiologiche, mentre,

per quanto riguarda la qualità dell'osso, non esistono tecniche non invasive da usare nella pratica clinica; informazioni indirette possono venire ad esempio dallo studio dei markers del turnover osseo, che, tuttavia, non sono in grado di fornire le stesse informazioni della biopsia ossea.

Un punto fondamentale da considerare è che la valutazione densitometrica mediante DXA (Dual X-ray Absorptiometry), la quale viene ad oggi considerata il "gold standard" per la valutazione della densità minerale ossea, non consente di porre diagnosi clinica di osteoporosi. La classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (Tabella I), confermata nel 1998 anche dall'International Osteoporosis Foundation (IOF), consente di valutare la perdita di massa ossea e, solo parzialmente, il rischio di

Tabella I. Classificazione clinica dell'osteoporosi (O.M.S.)

Normale	T-score ≥ -1 o maggiore
Osteopenia	T-score compreso tra -1 e -2.5
Osteoporosi	T-score minore di -2.5
Osteoporosi conclamata	T-score minore di -2.5 + frattura

Kanis JA. Osteoporos Int 1994.

frattura (1,2). Nella popolazione normale il rischio di frattura aumenta di circa 2,5 volte a fronte della riduzione di 1 deviazione standard della BMD (3). Queste relazioni derivano da osservazioni ottenute su una popolazione normale, di razza caucasica e non è stato dimostrato che possano fornire le stesse informazioni in pazienti con nefropatie croniche, soprattutto quando sia presente una condizione di osteodistrofia renale. Inoltre, la presenza nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) di calcificazioni metastatiche e vascolari, può ridurre l'accuratezza della DXA nella valutazione della BMD a livello del rachide lombare (4).

La comparsa di osteopatie metaboliche nei pazienti con IRC deriva dal ruolo chiave svolto dal rene nella regolazione dell'omeostasi minerale; infatti il rene modula l'equilibrio esterno di calcio, fosforo e magnesio, presiede alla sintesi di 1,25-di-idrossi-colecalciferolo (1,25 (OH)₂D₃), degrada e rimuove dal circolo l'ormone paratiroideo (PTH) ed è il principale responsabile della escrezione di alluminio. Appare chiaro, perciò, che molteplici nefropatie possano indurre alterazioni del metabolismo minerale (Tabella II); nel presente articolo verranno trattate alcune di esse.

Tabella II. Nefropatie che si associano ad alterazioni del metabolismo minerale

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nefropatie tubulari <ul style="list-style-type: none"> - Acidosi tubulare prossimale - Sindrome di Fanconi - Tubulopatia fosfaturica - Acidosi tubulare distale - Ipercalciuria idiopatica ▪ Glomerulopatie croniche ▪ Uremia ▪ Calcolosi renale calcica

OSTEODISTROFIA RENALE

La riduzione della densità minerale ossea è comune nei pazienti con IRC, intesa sia come riduzione della filtrazione glomerulare, che non richiede ancora una terapia sostitutiva, sia come IRC in fase terminale o uremica (IRCT) (5). In tutte le fasi della storia

naturale delle nefropatie è stata descritta una riduzione della BMD, legata al sovrapporsi di diversi fattori patogenetici. Nei primi stadi della IRC la riduzione della BMD sembra legata alla comparsa di alterazioni dell'equilibrio acido base e dell'omeostasi vitamina D-paratormone (PTH). Alcuni autori hanno descritto un'acidosi metabolica, confermata dalla riduzione plasmatica dei bicarbonati, anche in presenza di una modesta riduzione del volume del filtrato glomerulare (6). I radicali acidi, che si accumulano nella acidosi metabolica, vengono tamponati nell'osso, con conseguente, lenta, dissoluzione della componente minerale (7). La somministrazione per via orale di bicarbonato in un gruppo di donne in menopausa ha dimostrato un miglioramento del bilancio calcio-fosforo ed una riduzione del riassorbimento osseo (8). Molti pazienti con una insufficienza renale di grado medio-moderato (VFG compreso fra 60 e 21 ml/min) (5) mostrano una concentrazione plasmatica ridotta di 1,25 (OH)₂ vitamina D ed un aumento dei valori di PTH (9); negli stessi pazienti il quadro istologico osseo mostra alterazioni tipiche di un iperparatiroidismo secondario e di un aumento del turnover osseo (10). Inoltre una bassa concentrazione plasmatica di 1,25 (OH)₂ vitamina D è stata indicata come un fattore di rischio indipendente per le fratture di femore (11). I markers del turnover osseo mostravano, a loro volta, una correlazione positiva con i valori del PTH e del VFG (12). Nei pazienti con IRCT è stata osservata, da numerosi autori, una riduzione della BMD a livello del femore (13-15), con una prevalenza di osteopenia e di osteoporosi in questa sede, rispettivamente, del 60% e del 22% nei soggetti di razza caucasica (13). Altri autori hanno descritto un aumento della BMD a livello del rachide lombare (15), verosimilmente correlata alla presenza di calcificazioni parenchimali e vascolari.

Nei pazienti nefropatici l'incidenza di fratture vertebrali e del femore appare maggiore rispetto a quella che si osserva nella popolazione generale (16, 17). Alcuni studi hanno trovato una correlazione fra la presenza di fratture vertebrali e la riduzione della BMD (10-17), mentre in altri lavori questa correlazione non è stata dimostrata (18).

Nel 2000 Coco e Rush (19) hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo, condotto su 1272 pazienti sottoposti a dialisi ed hanno dimostrato che l'incidenza di fratture del femore, in questi soggetti, era 17.4 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Un altro dato interessante di questo studio è stato quello relativo all'età di frattura, che occorreva a 64.4 anni nei maschi e a 61.4 anni nelle femmine, quindi ben al di sotto della soglia di frattura nella popolazione generale (80 anni per i maschi e 74 anni per le femmine). Inoltre il più alto numero di fratture era dimostrabile nei pazienti con più bassi valori di PTH (< 500 pg/ml), cioè in quei soggetti che potevano presentare una osteopatia adinamica associata, in misura più o meno evidente, ad iperparatiroidismo secondario. Infine il risultato più interessante di questo studio è stato quello relativo alla mortalità dopo frattura del femore. È noto che a distanza di 1 anno da questo tipo di frattura la mortalità si attesta fra il 15% ed il 20% nella popolazione generale (19), mentre in questi pazienti essa si avvicina al 64% e risultava più precoce nei pazienti con valori di PTH più bassi.

Numerosi sono i fattori di rischio che influenzano la perdita di massa ossea nei pazienti con nefropatie: alcuni di questi sono comuni alla popolazione generale, anche se la loro estrinsecazione è maggiore nei nefropatici; altri sono legati alla assunzione di farmaci e/o alla presenza di malattie croniche (Tabella III) e, infine, alcuni sono specifici della uremia (Tabella IV).

Tabella III. Fattori di rischio comuni per l'osteoporosi

- Fattori di rischio comuni alla popolazione generale
 - Sesso
 - Età
 - Razza
 - Anamnesi familiare positiva
 - Attività fisica
 - Alimentazione (calcio, proteine, vit. D, etc.)
 - Abitudini voluttuarie (alcohol, tabacco)
 - Basso indice di massa corporea
 - Deficit di estrogeni e androgeni
 - Densità minerale ossea
 - Qualità dell'osso (macro e microarchitettura, turnover osseo etc.)
- Malattie croniche
- Farmaci (eparina, dicumarolici, anticonvulsivanti, glicocorticoidi, etc.)
- Immobilizzazione

Tabella IV. Fattori di rischio specifici per l'osteoporosi nei soggetti uremici

- Durata del trattamento dialitico
- Bassa concentrazione plasmatica di paratormone
- Ipogonadismo
- Necrosi avascolare dell'osso
- Amiloidosi da β 2-microglobulina
- Acidosi metabolica cronica
- Intossicazione da alluminio

Tra i fattori di rischio comuni, il basso indice di massa corporea (BMI), la presenza di patologie croniche e di malattie vascolari periferiche sembrano avere un impatto maggiore nei pazienti con nefropatie. L'influenza del BMI è verosimilmente legata sia alla produzione di estrogeni nel tessuto adiposo, sia alla protezione che lo stesso tessuto esercita sui segmenti ossei nel corso di cadute (20). Le malattie vascolari periferiche, riducendo l'afflusso di sangue alle estremità, influiscono sul rimodellamento osseo ed agiscono come concausa nella riduzione della massa ossea. Infine, i pazienti con vasculopatie periferiche severe possono essere maggiormente predisposti alle cadute per la presenza di amputazioni e/o di una neuropatia periferica. La presenza di malattie croniche e disabilità rappresenta un fattore di rischio sia per la popolazione generale sia per i pazienti con nefropatie croniche (14). Anche il fumo di sigarette sembra avere un effetto maggiore sulla perdita di massa ossea e in particolare sulla frattura di femore, nei pazienti nefropatici rispetto alla popolazione generale (14).

Anche la riduzione della BMD viene considerata un fattore di rischio per le fratture osteoporotiche e nei pazienti nefropatici è stata osservata una riduzione della BMD a livello dell'osso corticale, maggiore rispetto ai controlli di pari età e sesso (21).

In uno studio recente Hsu et al. (22) non hanno potuto confermare, in contrasto con altri autori, che la riduzione della funzione renale, valutata con alcuni indici (concentrazione plasmatica di creatini-

na ed urea, clearance della creatinina ottenuta mediante la formula di Cockcroft-Gault), sia un fattore di rischio indipendente per la riduzione della BMD. Secondo questi autori, i soggetti con alterata funzione renale avevano in effetti una BMD significativamente minore a livello del femore ma questa associazione poteva essere spiegata da fattori confondenti, principalmente da sesso, età e peso corporeo. Pur riconoscendo l'importanza, soprattutto per il numero di soggetti esaminati, di queste osservazioni sembra opportuno ricordare che nei pazienti nefropatici sono presenti contemporaneamente ed interagiscono tra loro, sia i fattori di rischio che portano alla perdita di massa ossea nella popolazione generale sia quelli intrinseci al tipo, durata e trattamento della nefropatia, che portano alla comparsa dell'osteodistrofia renale. Osteoporosi ed osteodistrofia possono essere entrambe caratterizzate da una riduzione della massa ossea, ma i meccanismi patogenetici che le sostengono sono diversi.

La maggiore perdita di massa ossea e l'aumentata incidenza di fratture nei pazienti con nefropatie croniche sono la conseguenza del tipo di nefropatia (glomerulare, tubulare, interstiziale, vascolare), della sua durata prima di raggiungere la fase uremica, dei farmaci usati per la sua terapia in fase pre-uremica e infine delle complicanze specifiche dell'uremia. Anche le condizioni specifiche del trattamento delle nefropatie croniche in fase terminale possono contribuire alla perdita di massa ossea, quali ad esempio la durata della dialisi, la presenza di osteodistrofia renale, l'amiloidosi correlata all'accumulo di β 2-microglobulina, l'intossicazione da alluminio, l'ipogonadismo, la necrosi avascolare e l'acidosi metabolica cronica (6, 9).

CALCOLOSI RENALE

Molti autori hanno descritto un'associazione fra calcolosi calcica idiopatica e riduzione della densità minerale ossea, che è più evidente nei pazienti con ipercalciuria, ma può essere presente anche nei soggetti normocalciurici (23-29). L'ipercalciuria, infatti, non è una condizione necessaria per la comparsa di osteopenia e la sua presenza (con l'eccezione della forma definita "fasting ipercalciuria") non sembra aggravare la perdita di massa ossea nei pazienti con calcolosi renale (30). Ad esempio, un'alimentazione particolarmente ricca di proteine animali, che è descritta nei pazienti con calcolosi renale, è in grado di indurre una lieve acidosi metabolica, la quale, a sua volta, può provocare perdita di massa ossea e aumentare l'escrezione urinaria di calcio (29, 31). Tutti i pazienti con ipercalciuria idiopatica, tuttavia, mostrano una riduzione della densità minerale ossea, che sembra più marcata nei soggetti con "fasting ipercalciuria" e con ipercalciuria renale, piuttosto che i quelli con ipercalciuria assorbitiva di tipo I (24, 25, 28, 32). Questo dato non è confermato da tutti, infatti alcuni autori non hanno riscontrato queste differenze nelle diverse forme di ipercalciuria (25, 26, 33). Studi istomorfometrici, condotti su pazienti calcolotici con ipercalciuria, hanno messo in evidenza una riduzione dell'attività osteoblastica associata, o meno, con un incremento del riassorbimento osseo osteoclasto-mediato (34). In particolare Malluche et al. hanno osservato una ridotta formazione osteoblastica della matrice ed una mineralizzazione secondaria ritardata o assente (35).

Nel corso degli anni la prevalenza dell'osteoporosi, secondaria a calcolosi calcica idiopatica, ha presentato ampie variazioni, dovute, probabilmente, all'evoluzione delle tecnologie densitometriche utilizzate ed anche all'impiego della classificazione clinica della O.M.S., stilata nel 1994 (Tabella I). Infatti sia Fuss et al., sia Pietschmann et al. hanno trovato una prevalenza del 10% (25, 27), mentre Bataille et al. hanno descritto la presenza di osteoporosi nel 30% dei loro pazienti calcolotici (26). Altri autori ancora hanno osservato una prevalenza di osteo-

penia nel 48% dei pazienti e di osteoporosi nel 6% di essi e la maggiore riduzione della massa ossea veniva riscontrata nei soggetti ipercalcemici (57%), rispetto ai normocalcemicici (44%). Questi autori, però, avevano utilizzato come criterio classificativo lo Z-score, che rappresenta il numero di deviazioni standard (DS) al di sotto della media di una popolazione di pari età e sesso e che può essere la causa della bassa prevalenza di osteoporosi in questa popolazione (36). In un recente lavoro, utilizzando i criteri classificativi della O.M.S., abbiamo trovato una prevalenza di osteopenia del 54% e di osteoporosi del 14% (37). Qualunque sia la reale prevalenza dell'osteoporosi in corso di calcolosi calcica idiopatica, un dato da tenere ben presente è che quest'ultima patologia deve essere annoverata fra le cause di osteoporosi secondaria e che, come tale, essere trattata adeguatamente.

La terapia dell'osteoporosi in questi pazienti si basa sull'impiego sinergico sia dei presidi comunemente usati per correggere le alterazioni metaboliche della nefrolitiasi (es. sali alcalini di potassio, tiazidici ecc.) sia dei farmaci utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi (es. bisfosfonati).

ACIDOSI TUBULARE RENALE

Col termine di acidosi tubulare renale (ATR) si intende una serie di alterazioni dei processi di trasporto e di secrezione tubulare del bicarbonato, degli ioni idrogeno o di entrambi. Il termine "acidosi tubulare" fu usato per la prima volta da Pines e Mudge nel 1951 (38). Le acidosi tubulari sono caratterizzate da una funzione glomerulare relativamente normale, da un'acidosi metabolica con ipercloremia e valori normali del gap anionico plasmatico. Le alterazioni tubulari possono essere localizzate a livello del tubulo prossimale (acidosi tubulare renale prossimale o di tipo II) o a livello del tubulo distale (acidosi tubulare renale distale o di tipo I) (39). Sono state descritte anche altri due tipi di acidosi tubulare e precisamente il tipo III e il tipo IV. Il tipo III presenta caratteristiche comuni al tipo I e II, mentre il tipo IV associa, al difetto di acidificazione, una iperpotassiemia. Il difetto di acidificazione nei pazienti con acidosi tubulare di tipo IV, è provocato da una alterazione del processo di ammoniogenesi; sebbene la riduzione della produzione di NH_3 dipenda soprattutto dall'iperpotassiemia, anche il deficit di aldosterone, o la resistenza alla sua azione, possono influire in maniera significativa sulla sintesi di NH_3 (40). L'ATR iperpotassiemica si osserva molto spesso nelle condizioni di ipoaldosteronismo o di pseudo-ipoaldosteronismo, come quadri patologici isolati o nell'ambito di una nefropatia cronica. In questi pazienti non si osservano calcolosi o nefrocalcinosi e la patologia ossea si osserva solo nei pazienti uremici.

Tutte le forme di acidosi tubulare possono essere geneticamente determinate o acquisite e i recenti progressi nella biologia molecolare hanno consentito una migliore conoscenza delle sindromi ereditarie (41). L'acidosi tubulare renale prossimale (ATRP) può presentarsi come un difetto tubulare isolato, o associato ad altre alterazioni tubulari (alterato trasporto di glucosio, fosfato, acido urico, diversi aminoacidi) configurando il quadro clinico della sindrome di Fanconi. La ATRP può avere una eziologia genetica (mutazione nel gene *SLC4A4* che codifica per il cotrasportatore Na/HCO_3^- NBC-1), essere secondaria alla somministrazione di farmaci (ad es. acetazolamide, aminoglicosidi, 6-mercaptipurina) o all'esposizione a sostanze tossiche (ad es. piombo, cadmio, mercurio) e, infine, essere associata a numerose malattie (iperparatiroidismo, rene a spugna midollare, sindrome di Alport, sindrome nefrosica resistente agli steroidi, trapianto renale, amiloidosi, nefrolitiasi recidivante ecc.) (41).

L'ATRP è provocata da una compromissione del riassorbimento dei

bicarbonato a livello del tubulo prossimale ed è caratterizzata da una ridotta soglia renale dei bicarbonati, che è generalmente compresa tra 22 mmol/L nei bambini e 26 mmol/L negli adulti. I meccanismi di acidificazione a livello del tubulo distale sono integri; ne segue che il pH urinario è nettamente alcalino e contiene una notevole percentuale del carico filtrato di bicarbonato (>10% e fino al 15%). Questo difetto tubulare si associa ad una condizione di osteomalacia nell'adulto e di rachitismo nel bambino.

L'acidosi tubulare renale distale (ATRD) è una sindrome clinica provocata da una compromissione dei processi di acidificazione nel nefrone distale ed è caratterizzata da un'incapacità ad abbassare il pH urinario massimalmente (< 5.5), sotto lo stimolo di una acidosi sistemica. La compromissione della escrezione di NH_4^+ è secondaria a questo difetto. Il riassorbimento di HCO_3^- in genere, è normale anche se, come conseguenza dell'elevato pH urinario, un certo aumento dell'escrezione di bicarbonato è obbligatoriamente presente (<5% del carico filtrato). Il termine di ATRD incompleta è stato proposto per indicare i pazienti con nefrocalcinosi o nefrolitiasi, ma senza acidosi metabolica. L'ATRD induce una serie di alterazioni metaboliche-cliniche che si differenziano in base alle modalità di trasmissione: sporadica, autosomica dominante o autosomica recessiva. Le alterazioni di più frequente riscontro sono: ipopotassiemia, ipofosfatemia, ipercalcemia, marcata ipocitratemia, nefrolitiasi ricorrente e alterazioni del metabolismo osseo. Un ritardo della crescita può essere presente anche in questa patologia, analogamente a quanto si osserva nella acidosi tubulare prossimale. Studi sperimentali in vitro hanno suggerito che l'acidosi metabolica aumenta l'attività osteoclastica e riduce quella osteoblastica. L'aumento dell'attività osteoclastica è responsabile della comparsa di ipercalcemia, non accompagnata da un contemporaneo aumento dell'assorbimento intestinale di calcio. Coe et al. (42) hanno descritto una condizione di modesto iperparatiroidismo e di ipercalcemia nei pazienti con ATRD. L'osteomalacia è l'osteopatia metabolica più frequentemente associata alla ATRD, anche se questa diagnosi deriva più dai referti radiologici che non dai dati istologici. Domrogkitchaiporn et al. (43), in uno studio condotto su 14 pazienti con ATRD, hanno dimostrato, mediante valutazione densitometrica DXA, che una riduzione della massa ossea è comune in questi soggetti. Lo studio istologico del tessuto osseo in questi stessi pazienti ha confermato l'inibizione della osteoformazione e dell'attività osteoblastica ed osteoclastica; solo in un paziente gli autori hanno osservato le alterazioni istologiche tipiche dell'osteomalacia. I risultati dello studio istologico, in accordo con i valori di PTH che risultavano ridotti o normali, indicano che il PTH svolge un ruolo minore nello sviluppo della riduzione della massa ossea rilevata nei pazienti con ATRD. Inoltre, gli autori non hanno potuto confermare la presenza di una ipercalcemia e di un aumento del PTH, giungendo alla conclusione che l'acidosi metabolica cronica, di per sé, non si associa ad iperparatiroidismo. Questi dati sono in accordo con quanto già descritto da Coe et al. (42) e precisamente che l'acidosi metabolica cronica non provoca ipercalcemia quando l'apporto di sodio viene drasticamente ridotto e che in queste condizioni la concentrazione di PTH resta nella norma.

La ATRD può presentarsi come forma sporadica o essere trasmessa come carattere autosomico dominante o recessivo. Recentemente sono state descritte numerose mutazioni nel gene che codifica per lo scambiatore $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ AE1 o per una proteina della banda 3. Altre mutazioni riguardano il gene *ATP6B1* che codifica le sub-unità B1 o 116-kD del H^+ -ATPasi (41).

Lo scopo del trattamento delle diverse forme di acidosi tubulare renale non è solo quello di correggere le alterazioni metaboliche, ma di

consentire, nel bambino un'adeguata crescita e, nei pazienti di tutte le età, di prevenire la progressione della nefrocalcinosi e lo sviluppo della insufficienza renale cronica. La somministrazione continua di un'adeguata quantità di alcali sotto forma di citrati o bicarbonati, è l'elemento fondamentale della terapia di queste tubulopatie.

CONCLUSIONI

In conclusione, il ruolo chiave svolto dal rene nella regolazione del metabolismo calcio-fosforo giustifica la comparsa di osteopatie metaboliche nei pazienti con nefropatie che evolvono verso la IRC. Inoltre, alterazione del metabolismo minerale possono comparire

in alcune patologie, come ad esempio, la calcolosi renale e la l'acidosi tubulare, anche in presenza di una funzione renale normale, o lievemente ridotta. In tutti questi pazienti sono presenti fattori di rischio ed operano gli stessi meccanismi patogenetici responsabili della comparsa dell'osteoporosi primitiva nella popolazione generale. Ne segue che la perdita di massa ossea e il rischio di frattura compaiono più precocemente ed hanno una maggiore prevalenza in questi soggetti. Sarebbe quindi opportuno, non solo introdurre nel protocollo iniziale di studio di questi pazienti la valutazione densitometrica e lo studio dei markers del turnover osseo, ma anche seguirne longitudinalmente le modificazioni al fine di intervenire con le necessarie misure terapeutiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4:368-81
2. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Introduction. *Osteoporos Int* 1998; 8 Suppl 4:S7-80
3. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341:72-5
4. Johnson DW, McIntyre HD, Brown A, et al. The role of DEXA bone densitometry in evaluating renal osteodystrophy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1996; 16:34-40
5. Hsu CY, Chertow GM. Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:415-8
6. Frassetto LA, Morris RC Jr, Sebastian A. Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol* 1996; 271:F1114-22
7. 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
8. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, et al. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994; 330:1776-81
9. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, et al. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:876-81

10. Malluche HH, Ritz E, Lange HP, et al. Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1976; 9:355-62
11. 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
12. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56:1084-93
13. 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
14. Stehman-Breen C. Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2004; 24:78-81
15. Gabay C, Ruedin P, Slosman D, et al. Bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1993; 13:115-23
16. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:287-93
17. 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
18. Piraino B, Chen T, Cooperstein L, et al. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 1988; 30:57-62
19. 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
20. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7:178-208
21. 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
22. Hsu CY, Cummings SR, McCulloch CE, et al. Bone mineral density is not diminished by mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61:1814-20
23. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10:154-6
24. Lawoyin S, Sismilich S, Browne R, et al. Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism* 1979; 28:1250-4
25. Pietschmann F, Breslau NA, Pak CY. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1992; 7:1383-8
26. Bataille P, Achard JM, Fournier A, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39:1193-205
27. Fuss M, Gillet C, Simon J, et al. Bone mineral content in idiopathic renal stone disease and in primary hyperparathyroidism. *Eur Urol* 1983; 9:32-4
28. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, et al. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:138-45
29. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, et al. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1525-32
30. Giannini S, Nobile M, Sartori L, et al. Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol* 1998; 50:94-100
31. Tasca A, Cacciola A, Ferrarese P, et al. Bone alterations in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urology* 2002; 59:865-9
32. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, et al. Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol* 1994; 42:175-82
33. Barkin J, Wilson DR, Manuel MA, et al. Bone mineral content in idiopathic calcium nephrolithiasis. *Miner Electrolyte Metab* 1985; 11:19-24
34. Fournier A, Ghazali A, Bataille P, et al. Bone involvement in idiopathic calcium-stone formers. In: Coe FL, Favus MJ, Pak CY et al., eds. *Kidney Stones: Medical and Surgical Management Philadelphia: Lippincott-Raven* 1996:921-38
35. Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E, et al. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:654-8
36. Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F, et al. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol* 1998; 159:654-7
37. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, et al. Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol* 2003; 16:260-6
38. Pines KL, Mudge GH. Renal tubular acidosis with osteomalacia. *Am J Med* 1951; 11:302-11
39. Bailly D., Ghanekar H, Jain S, et al. Hereditary Distal Renal Tubular Acidosis: New Understandings. *Annu Rev Med* 2001; 52:471-84
40. DuBose TD Jr. Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis: Pathophysiologic insights. *Kidney Int* 1997; 51:591-600
41. Soriano JR. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2160-70
42. Coe FL, FirpoJJ, Hollansworth DI, et al. Effect of acute and chronic metabolic acidosis on serum immunoreactive parathyroid hormone in man. *Kidney Int* 1975; 8:262-73
43. Domrogkitchaiporn S, Pongsakul C. Bone Mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2001; 59:1086-93