



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in MEDICINA E CHIRURGIA

**VARIAZIONI DEI PARAMETRI
METABOLICI E DENSITOMETRICI DELLA
MICROARCHITETTURA OSSEA NELLA
TERAPIA ANTIRIASSORBITIVA IN CORSO
DI OSTEOPOROSI SECONDARIA A
TRAPIANTO RENALE**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Giancarlo Balercia

Tesi di Laurea di:
Ilaria Rampino

Correlatore: Chiar.ma
Dr.ssa Gilberta Giacchetti

A.A. 2021/2022

Indice

1. OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI TRAPIANTATI DI RENE.....	2
1.1 IL TESSUTO OSSEO.....	2
1.2 DEFINIZIONE DI OSTEOPOROSI.....	5
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	6
1.4 PATOGENESI.....	7
1.4.1 Ruolo di osteoblasti e osteoclasti.....	7
1.4.2 I pazienti trapiantati di rene e l'osteoporosi secondaria.....	11
1.4.3 Fattori di rischio generali.....	13
1.4.4 Fattori di rischio legati alla ridotta funzione renale pre-trapianto.....	19
1.4.5 Fattori di rischio legati al trapianto ed alterazioni del metabolismo calcio-fosforo.....	21
1.5 DIAGNOSI DI OSTEOPOROSI.....	25
1.5.1 Diagnosi strumentale.....	26
1.5.2 Parametri biochimici.....	34
1.5.3 Calcolo del rischio di frattura: FRAX® e DeFRA®.....	35
1.6 MONITORAGGIO DEL RISCHIO DI FRATTURA NEI PAZIENTI CON TRAPIANTO DI RENE.....	37
1.7 PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL' OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI TRAPIANTATI RENALI	38
1.7.1 Le soglie diagnostica e terapeutica.....	38
1.7.2 Correzione delle anomalie del metabolismo minerale osseo.....	39
1.7.3 Farmaci antiosteoporotici nei pazienti con trapianto di rene.....	45
1.7.4 Terapia delle fratture.....	52
2. LO STUDIO.....	53
2.1 SCOPO DELLO STUDIO.....	53
2.2. MATERIALI E METODI.....	54
2.2.1 Pazienti e disegno dello studio.....	54
2.2.2 Parametri antropometrici clinici.....	54
2.2.3 Parametri biochimici.....	55
2.2.4 Parametri strumentali.....	56
2.2.5 Analisi statistica.....	56
2.3 RISULTATI.....	57
2.3.1 Analisi	57
2.4 DISCUSSIONE.....	70
BIBLIOGRAFIA.....	75
RINGRAZIAMENTI.....	86

1. OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI TRAPIANTATI DI RENE

1.1 IL TESSUTO OSSEO

Il sistema scheletrico ha numerose funzioni, tra cui quella di conferire *sostegno* all'organismo e consentirne l'attività motoria.

Il *movimento*, infatti, è reso possibile dal sistema muscolo-scheletrico quindi da ossa, articolazioni e dai muscoli la cui attività è sotto il controllo del sistema nervoso il quale ne determina la componente sensoriale associata; ecco perché, in caso di frattura il paziente presenta tipicamente dolore, oltre a limitazione della motilità e impotenza funzionale. Il sistema scheletrico fornisce anche *protezione* agli organi interni e definisce la struttura del corpo. Inoltre, l'osso ha una funzione ematopoietica in quanto vi si localizza il *midollo* rosso tra le trabecole di osso spugnoso nel caso delle ossa piatte (sterno, coste, cranio, scapole, bacino) e a livello delle epifisi nelle ossa lunghe (omero, femore).

Le ossa costituiscono un'importante *riserva di minerali* quali calcio, fosforo e magnesio, che vengono accumulati per la quasi totalità in questa sede. In particolare, il mantenimento della calcemia è fondamentale per l'organismo perché il calcio è coinvolto nella regolazione di importanti fenomeni come la contrazione muscolare, la secrezione, la coagulazione del sangue, la trasmissione degli impulsi nervosi. In caso di necessità, l'osso libera calcio in circolo dopo averlo riassorbito per mezzo degli osteoclasti. Tuttavia questa non rappresenta una risorsa illimitata da cui attingere minerali: infatti se lo stimolo del paratormone (PTH) diventa cronico, ne deriva un indebolimento delle ossa. Se, al contrario, la disponibilità di calcio aumenta, la calcitonina, ormone secreto dalle cellule C della tiroide, favorisce l'attività di sintesi di nuova matrice da parte degli osteoblasti e l'impiego del calcio per la mineralizzazione, mentre, invece, essa inibisce la secrezione di PTH e l'attività degli osteoclasti. [69]

Il tessuto osseo è una particolare varietà di connettivo che si compone di due elementi: una *matrice*, che ha un elevato grado di mineralizzazione, ed una componente cellulare altamente specializzata.

La *componente organica* della matrice extracellulare, detta anche *osteoides*, è data dall'insieme di fibre collagene di tipo 1, glicoproteine, proteoglicani, lipidi ed enzimi. La *componente inorganica* vede come suoi costituenti principali i fosfati di calcio in forma di cristalli di idrossiapatite, da carbonato di calcio e da altri sali (fosfato di magnesio, fluoruro di calcio) oltre a tracce di sodio, potassio, stronzio, manganese, zinco, rame ed altri minerali rappresentati in quantità minore. La durezza all'osso dipende proprio dal grado di mineralizzazione, e quindi da questi elementi e da quanto son rappresentati.

La matrice extracellulare si organizza sotto forma di una complessa rete tridimensionale la cui trama contiene le cellule responsabili della sua produzione all'interno di nicchie, chiamate *lacune*. [69]

A seconda dell'architettura della matrice extracellulare si distinguono tessuto osseo non lamellare e tessuto osseo lamellare, di gran lunga prevalente nella vita post-natale, e finalizzato a garantire la massima resistenza.

Le lamelle sono concentriche nel *tessuto osseo compatto* mentre costituiscono trabecole che s'intrecciano, parallelamente tra loro, nel *tessuto osseo spugnoso*.

I segmenti ossei sono costituiti da percentuali variabili di osso compatto e spugnoso: lo scheletro di un soggetto adulto si compone dell'80% di osso corticale, che è denso e solido, e circonda lo spazio midollare, e del 20% di osso trabecolare, che invece presenta una struttura a nido d'ape per accogliere il midollo osseo. [91] Il rapporto tra osso trabecolare e corticale varia in base al sito considerato: infatti il tessuto osseo compatto costituisce la parte superficiale di ossa lunghe come omero e femore, lo strato superficiale delle ossa corte ed il tavolato superficiale e profondo delle ossa piatte. Il tessuto spugnoso costituisce le epifisi delle ossa lunghe, la diploe delle ossa piatte e la parte preponderante delle ossa corte.

Il sistema scheletrico è profondamente dinamico: la massa ossea nell'adulto è la risultante dei processi di acquisizione del picco di massa ossea durante l'adolescenza e la successiva perdita di massa dopo la maturità. Questi però non sono processi isolati, ma si caratterizzano per l'interazione di numerosi stimoli osteogenici ed osteolitici, regolati da molteplici fattori fisiologici o anche patologici che influiscono sull'attività della componente cellulare specializzata. [69]

Gli *osteoblasti* sono le cellule che producono la componente organica della matrice, data da glicoproteine, proteoglicani e glicosamminoglicani, e che regolano il flusso di ioni calcio dai capillari alla matrice quindi la deposizione di matrice inorganica, in cui essi stessi saranno poi immersi trasformati in osteociti. Essi si localizzano infatti nella matrice preossea, cioè quella parte di matrice ossea non ancora mineralizzata, e presentano dimensioni e numero maggiori in relazione all'attività di sintesi: sono più grandi e numerosi nelle sedi in cui l'attività è intensa. Al microscopio ottico si caratterizzano per avere una forma cubica, un nucleo sferico od ovoidale posto al polo basale e citoplasma intensamente basofilo per l'abbondanza di ribosomi, granuli di glicoproteine PAS-positivi. Al microscopio elettronico gli osteoblasti presentano un RER e un apparato del Golgi sviluppati, un citoplasma ricco di ribosomi e mitocondri, vescicole di esocitosi in prossimità della membrana citoplasmatica. Un altro destino degli osteoblasti è quello di diventare cellule di rivestimento in

corrispondenza dell'endostio (connettivo che riveste la cavità midollare) e del periostio (connettivo che riveste l'osso esternamente). [69]

Gli *osteociti* originano dagli osteoblasti e si localizzano nelle lacune all'interno delle lamelle, assumendo una forma allungata, conformata sulla morfologia della lamella stessa. Intorno alle lacune è depositata matrice mineralizzata, paragonabile ad un muro che non può essere attraversato né da ossigeno né da sostanze nutritive. Gli scambi metabolici, indispensabili per la sopravvivenza degli osteociti, sono possibili grazie all'apertura di alcuni canalicoli nei canali di Havers o negli spazi midollari, grazie alle interazioni tra osteociti tramite gap junctions sulle estremità dei loro prolungamenti e anche grazie alla minima quantità di liquido interstiziale che li circonda e allo stesso tempo li separa dalla matrice. La funzione degli osteociti è di regolare il metabolismo calcio-fosforo e controllare sia l'attività di osteoclasti che di osteoblasti.[69]

Gli *osteoclasti* sono cellule derivanti dal sistema monocito-macrofagico e poi migrate nel tessuto osseo. Il loro ruolo è centrale nel rimodellamento osseo: degradano la matrice ossea che gli osteoblasti producono. Hanno grandi dimensioni, sono polinucleate, con un citoplasma poco basofilo e si localizzano nelle fossette di Howship, nelle aree di riassorbimento. Gli osteoclasti a riposo sono cellule mobili che presentano pseudopodi mentre nella forma attivata appaiono come cellule ben polarizzate, attaccate alla superficie ossea. Al microscopio ottico si può osservare un orletto a spazzola che, se analizzato al microscopio elettronico, presenta numerose introflessioni della membrana citoplasmatica, in corrispondenza delle quali si localizzano i podosomi che servono agli osteoclasti per aderire alla superficie da erodere. I nuclei e gli organuli citoplasmatici si concentrano all'estremità opposta della cellula. [69]

L'attività degli osteoclasti consiste nella demineralizzazione e nella proteolisi.

La demineralizzazione avviene grazie al rilascio di ioni H⁺.

All'interno della cellula abbondano CO₂ e H₂O e grazie alla presenza dell'enzima anidraasi carbonica viene catalizzata la seguente reazione:



L'acido carbonico in seguito si dissocia dando ioni H⁺ che riducono il pH, acidificandolo.

La proteolisi della matrice cellulare invece dipende dalle collagenasi, enzimi prodotti dai lisosomi che negli osteoclasti attivati abbondano sotto l'orletto a spazzola. [69]

1.2 DEFINIZIONE DI OSTEOPOROSI

L'osteoporosi (dal greco, οστέον= osso e πόρος= buco) si definisce come una malattia caratterizzata dalla riduzione della massa ossea e dal deterioramento microarchitetturale del tessuto osseo, che comporta una minore resistenza meccanica ed una spiccata fragilità con aumento del rischio di andare incontro a fratture per traumi minimi.

Si tratta di una malattia che può interessare tutto lo scheletro ma che tende a colpire alcune sedi in via preferenziale come i corpi vertebrali, il femore prossimale, il polso (frattura di Colles), l'omero prossimale e la caviglia. [23]

Questa può essere primaria, se non vi sono cause sottostanti identificabili, oppure secondaria se vi è una situazione patologica che causa lo sbilanciamento tra i processi di riassorbimento e riapposizione. Le cause secondarie possono essere sia elementi scatenanti i processi fisiopatologici che sottendono all'osteoporosi, che agire accelerando ulteriormente la perdita di tessuto osseo, aumentando di conseguenza il rischio fratture in pazienti affetti da osteoporosi primaria. Tra le cause di osteoporosi secondaria si annoverano periodi prolungati di terapia con glucocorticoidi, nefropatia cronica, patologie endocrinologiche quali iperparatiroidismo, ipogonadismo, diabete mellito, ipercalciuria, immobilizzazione, sindromi da malassorbimento e artrite reumatoide.

Il rischio di sviluppare osteoporosi dipende da numerosi fattori, che possono essere genetici, familiari e ambientali. Dieta e stile di vita hanno un ruolo molto importante fin da bambini: nel periodo che va dall'infanzia fino alla prima età adulta, lo scheletro cresce in dimensioni fino a raggiungere la massima densità minerale ossea. Maggiore è il picco di massa ossea raggiunto in giovane età, minore è il rischio di sviluppare osteoporosi in età avanzata. Superati i 25-30 anni di età, l'organismo non è più in grado di incrementare la massa ossea, per cui si andrà fisiologicamente incontro ad una perdita progressiva, che può essere mitigata agendo su vari fattori di rischio. [58]

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la diagnosi di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica dual-energy x-ray absorptionmetry (DXA) della densità minerale, confrontata con quella media dei soggetti adulti sani, che coincide con il picco di massa ossea di riferimento. L'unità di misura è data dalla deviazione standard dal picco medio di massa ossea (T-score): per un valore di T-score ≤ -2.5 deviazioni standard si può fare diagnosi di osteoporosi. La soglia è stata scelta sulla base delle evidenze scientifiche che rilevano un aumento esponenziale delle fratture al di sotto di questo valore. [70]

In particolare:

- 1) la BMD normale è rappresentata da un *T-score* compreso fra +2,5 e -1,0 DS;
- 2) l'osteopenia (bassa BMD) è definita da un *T-score* compreso tra -1,0 e -2,5 DS;
- 3) l'osteoporosi si definisce per un *T-score* \leq -2,5 DS;
- 4) l'osteoporosi conclamata è data da un *T-score* $<$ -2,5 DS e dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità. [70]

Si precisi che la soglia diagnostica in *T-score* non coincide con la soglia terapeutica e che la diagnosi densitometrica può essere tradotta in quella clinica solo dopo ulteriori opportune valutazioni: nei soggetti con più fattori predisponenti, il rischio di frattura è superiore a quello di soggetti aventi un singolo fattore di rischio, compreso anche un'isolata riduzione della BMD. [23][70]

1.3 EPIDEMIOLOGIA

Epidemiologia nella popolazione generale

Il problema dell'osteoporosi è molto diffuso nella popolazione generale. Dai dati pubblicati dal Ministero della Salute emerge come nel corso della vita circa il 40% della popolazione incorre in una frattura di femore, vertebra o polso, soprattutto dopo i 65 anni.

In Italia il 23% delle donne oltre i 40 e il 14% degli uomini con più di 60 anni è affetto da osteoporosi e questi numeri sono in continua crescita, soprattutto in relazione all'aumento dell'aspettativa di vita.

Si stima che in Italia l'osteoporosi colpisca circa 5.000.000 di persone, di cui l'80% sono donne in post menopausa. [58] Nelle Marche, secondo i dati ISTAT 2017, tra le persone con età superiore a 50 anni risulta affetto da osteoporosi il 6,2% della popolazione regionale.

La conseguenza principale di questa patologia è data dalle fratture da fragilità che possono coinvolgere estremità prossimale dell'omero, porzione distale del radio, vertebre ed estremo prossimale del femore. Queste ultime due sono le parti che più frequentemente vanno incontro a frattura ed interessano rispettivamente l'1,9% e l'1,7% della popolazione italiana. Il rischio di andare incontro a frattura dopo il 50 anni interessa il 5% dei soggetti di sesso maschile ed il 16% dei soggetti di sesso femminile. Le donne possono essere ulteriormente stratificate in base all'età, con un rischio dell'11,5% per quelle appartenenti alla fascia d'età 50-54 anni e del 35% per coloro che sono nella fascia 75-79 anni. Le fratture quindi risultano di rilevante impatto, sia in termini di mortalità che di disabilità motoria: la mortalità da frattura del femore è del 5% nel periodo immediatamente successivo all'evento e del 15-25% a un anno. Inoltre, nel 20% dei casi si ha la perdita definitiva della capacità di camminare

autonomamente e solo il 30-40% dei soggetti torna alle condizioni precedenti la frattura. [58]

Epidemiologia nella popolazione dei pazienti con trapianto di rene

Nel caso di pazienti che sono andati incontro a trapianto di rene, la riduzione della densità minerale ossea è un evento strettamente legato alla terapia antirigetto ed essa risulta spiccata nel primo anno dopo il trapianto, con particolare coinvolgimento del tratto lombare del rachide, dove il calo è stimato del 4-10%. [45] [92] Secondo quanto osservato in uno studio sulla popolazione americana, circa il **22.5%** dei pazienti va incontro ad almeno una **frattura nei primi cinque anni** dal trapianto. [61]

Le principali linee guida italiane invece riconoscono un'elevata incidenza di **fratture vertebrali** soprattutto **nei primi tre anni** dal trapianto, con un interessamento di almeno il **30-40% dei pazienti**. [23]

Con l'evoluzione della terapia antirigetto, che ha portato una riduzione della dose di steroide da utilizzare sfruttando la combinazione altri farmaci immunosoppressori, il rischio di frattura si è ridotto rispetto al passato; tuttavia in questi pazienti resta pericolosamente più elevato in confronto a quello della popolazione generale. [78][87] Infatti, dalla letteratura si evince che i pazienti con trapianto di rene presentano un rischio di frattura di femore da 2 a 23 volte maggiore rispetto alla popolazione generale negli Stati Uniti [1] [85]

Inoltre, sempre considerando il rischio di frattura di femore nei pazienti con trapianto di rene, questo è superiore del 34% a quello pazienti in dialisi. [10]

Bisogna infine tenere in conto come la funzione renale recuperi dopo il trapianto e il suo andamento nel tempo: dopo una frattura maggiore che comporta immobilizzazione, ad esempio in sede femorale, la mortalità risulta significativamente più elevata nei pazienti con una funzione renale ridotta. [33]

1.4 PATOGENESI

1.4.1 Ruolo di osteoblasti e osteoclasti

Il tessuto osseo non è statico ma dinamico: esiste un equilibrio tra i processi di apposizione di tessuto osseo e riassorbimento attraverso cui lo scheletro si rinnova. Questo perché il ciclo di rimodellamento osseo prevede quasi in contemporanea lo svolgersi di questi due processi con due finalità: in acuto provvede a rifornire l'organismo di calcio quando questo ne necessita, mentre in cronico ha lo scopo di mantenere le varie strutture scheletriche forti ed elastiche. [91] Osteoblasti, osteoclasti e osteociti comunicano tra loro mediante fattori paracrini e sono in grado di influenzare la propria attività a vicenda.

Si può riconoscere una vera e propria collaborazione poichè gli osteoblasti possono attivare (o inibire) gli osteoclasti e questi ultimi, una volta attivati, mentre degradano la matrice, liberano sostanze capaci di stimolare gli stessi osteoblasti per assicurare che la perdita di massa ossea sia compensata da nuova deposizione di matrice. [46] Il ciclo di rimodellamento osseo inizia dall'attivazione degli osteoblasti dormienti, presenti sulla superficie dell'osso, a seguito di stimoli non ancora pienamente determinati, ma che prevedono danni microstrutturali o cambiamenti nella distribuzione della forza sul segmento osseo, i quali potrebbero contribuire insieme ad altri fattori locali secreti dagli osteoblasti stessi, osteoclasti o cellule di rivestimento. Dopo il riassorbimento osseo indotto dagli osteoclasti, vengono infatti rilasciate nel microambiente anche alcune componenti della matrice, quali il fattore di crescita trasformante β (TGF β), il fattore di crescita insulinico 1 (IGF1), collagene, osteocalcina, calcio e altre proteine e minerali. In aggiunta a tutto ciò contribuiscono in questo signaling anche le citochine rilasciate dagli osteoclasti attivati quali la proteina morfogenetica ossea 7 (BMP7), Wnt-10b e sfingosina 1-fosfato. Tutti questi segnali stimolano il reclutamento e la differenziazione di cellule multinucleate dalle nicchie ematopoietiche, che si attivano sulla superficie ossea ed iniziano il processo di sintesi del collagene e biomineralizzazione ossea. La funzione degli osteoblasti, infatti, non è solamente quella di interagire con gli osteoclasti durante il rimodellamento, ma anche di produrre e apporre il collagene nella matrice e dirigere la mineralizzazione delle lacune riassorbite in precedenza. Le cellule sintetizzano collagene di tipo I, altri collageni minori, proteine di matrice non collageniche, ed una serie di fattori di crescita come IGF1, IGF2 e TGF β che servono a reclutare ulteriori osteoblasti. In seguito a ciò, in un adulto sano, possono attivarsi fino a 2 milioni di siti di rimodellamento per ogni ciclo portando ogni anno ad un rinnovamento di quasi un quarto dell'osso trabecolare. [91]

L'osteoporosi origina da una *maggior attività degli osteoclasti nel riassorbimento rispetto a quella degli osteoblasti nella neodeposizione*. [46] Infatti il timing tra i due processi facenti parte del ciclo di rimodellamento osseo è sbilanciato, in quanto sono necessarie circa due settimane per il riassorbimento e fino a dodici per la riapposizione. Questo fa sì che tra le varie componenti del ciclo quelle maggiormente suscettibili ad alterazioni, sia sistemiche che locali, siano proprio i processi di attivazione osteoblastica e reclutamento osteoclastico, che spesso possono risentire di cambiamenti dei livelli di ormoni circolanti come un eccesso cronico di paratormone (PTH) o una situazione di ipertiroidismo. [91]

Fattori che possono influenzare le cellule specializzate dell'osso

- **vitamina D:** promuove l'assorbimento di calcio e fosforo a livello intestinale, riduce l'escrezione di calcio e fosforo a livello renale. Favorisce inoltre la differenziazione degli osteoblasti che possiedono specifici recettori, stimolando la produzione di matrice ossea e la sua mineralizzazione; [46]

- **PTH:** agisce direttamente sugli osteoblasti e indirettamente sugli osteoclasti; i suoi recettori sono abbondantemente presenti sia su osteoblasti che su osteociti e cellule della linea ossea in modo che il riassorbimento, fisiologicamente, venga ad essere stimolato solo se presente un corrispettivo di cellule pronto a mettere in atto la riapposizione di nuova matrice. [85] Inoltre promuove il riassorbimento di calcio dalla matrice nel circolo ematico. [46] Tra le sue funzioni si annovera inoltre quella di indurre la produzione di RANK-L ed FGF23, di contro all'inibizione sia della sintesi di osteoprotegerina (OPG) che di sclerostina, conducendo ad un aumento dell'osteoclastogenesi e quindi del riassorbimento di tessuto osseo. Il PTH è coinvolto anche nell'induzione dell'attività di 1α -idrossilasi a livello renale, contribuendo all'aumento delle concentrazioni di vitamina D attivata; quest'ultima è necessaria al fine di stimolare il riassorbimento di calcio e fosforo. [85]

- **calcitonina:** ormone prodotto dalle cellule C della tiroide quando si hanno elevati livelli di calcemia. Agisce a livello dell'osso inibendo gli osteoclasti e a livello renale promuovendo l'escrezione di calcio e fosforo; [46]

- **steroidi sessuali:** importanti per l'acquisizione della massa ossea nel periodo puberale. I recettori sono espressi sia sugli osteoblasti che sugli osteoclasti ed il loro effetto principale è quello di stimolare la deposizione ossea mediante la secrezione di Osteoprotegerina (OPG), IGF1 e TGF beta. [46][79]

- **ormone della crescita (GH), IGF1 e IGF2:** il GH, prodotto dalle cellule somatotrope dell'adenoipofisi, stimola la sintesi di somatomedine a livello epatico e, tramite esse, la crescita delle ossa. Inoltre riduce l'escrezione renale di calcio, contribuendo all'omeostasi plasmatica di quest'ione. [46] IGF1 ed IGF2 agiscono nelle vie di signaling deputate al reclutamento di osteoblasti da impiegare nei processi di rimodellamento osseo.

- **ormoni tiroidei (FT3 e FT4):** una condizione d'ipertiroidismo o una terapia sostitutiva con una dose eccessiva di Levotiroxina accelerano il riassorbimento osseo [26]

- **elevati livelli di prolattina:** riducono la secrezione di GnRH a livello ipofisario con conseguente riduzione degli ormoni sessuali e dei loro effetti protettivi [45]

- **cortisolo e glucorticoidi:** favoriscono la perdita di calcio, riducono la differenziazione dei precursori in osteoblasti e ne favoriscono l'apoptosi. [19] Questo si verifica perché agiscono inibendo il signaling di Wnt e dei fattori necessari alla differenziazione osteoblastica. [85]

- **citochine proinfiammatorie:** IL-1 e TNF alfa IL-6 inibiscono gli osteoblasti, IL-3 promuove la differenziazione degli osteoclasti [46]

- **fattori morfogenetici ossei (BMPs):** fattori di crescita coinvolti nello sviluppo anche osseo che stimolano la differenziazione dai precursori nelle cellule mature e attive [46]

- **terapie prolungate con eparina non frazionata e dicumarolici:** influenza negativa sull'apposizione di massa ossea tramite una riduzione della densità del tessuto [91]

Vie biochimiche di regolazione degli osteoclasti

L'interazione tra osteociti, osteoblasti e osteoclasti è stata a lungo studiata in quanto diversi fattori intervengono; tuttavia esistono tre principali vie che ne regolano l'attività:

- **Sistema RANK - RANKL- OPG:** RANK è il recettore attivante NF-KB ed è espresso sulla superficie degli osteoclasti mentre RANKL, suo ligando, presente sulla superficie degli osteoblasti. L'interazione tra questi due elementi conduce all'attivazione degli osteoclasti.

OPG è una molecola prodotta dagli osteoblasti che funge da falso recettore per RANKL evitando l'attivazione di RANK. [46]

- **via di segnalazione WNT/ beta catenina:** le proteine WNT prodotte dalle cellule stromali del midollo si legano ai recettori LRP5 e LRP6 espressi sugli osteoblasti, così da attivare la beta catenina e la produzione di OPG da parte degli osteoblasti. [46]

Tutti i fattori sistemici o locali che influenzano l'espressione di RANKL o di OPG, andando a modificare il *rapporto RANKL/OPG*, possono influenzare l'equilibrio tra neoformazione e riassorbimento. [46]

-M-CSF (fattore stimolante la crescita di colonie macrofagiche) e suo recettore: il primo è espresso dagli osteoblasti, mentre il secondo dagli osteoclasti. L'attivazione del recettore stimola un'attività tirosinchinasica anch'essa coinvolta nella differenziazione ed attivazione degli osteoclasti. [46]

I fattori elencati sopra come fattori in grado di regolare il rimodellamento dell'osso da parte di osteoblasti e osteoclasti agiscono attraverso queste vie. [46]

1.4.2 I pazienti trapiantati di rene e l'osteoporosi secondaria

L'osteoporosi nei pazienti con trapianto di rene è principalmente una forma di osteoporosi secondaria, dovuta sia agli esiti della malattia d'organo che ha portato a necessità di trapianto, che al trattamento antirigetto basato su steroidi e immunosoppressori, con il contributo di altri eventuali fattori secondari (farmaci, altre comorbidità) e primitivi come l'età, il sesso e la familiarità. [23][70][49]

Il ruolo del rene nel metabolismo osseo è cruciale e spiega come la disfunzione renale giochi un ruolo determinante nell'insorgenza dell'osteoporosi: in pazienti aventi una funzione renale normale calcio, fosfati, vitamina D, FGF23 e PTH interagiscono tra loro al fine di preservare le concentrazioni sieriche di calcio e fosfati al fine di garantire la salute dell'osso. [93]

La matrice ossea è altamente mineralizzata da un elevato contenuto di calcio. L'attivazione della vitamina D in 1,25-diidrossi-colecalciferolo è indispensabile per l'assorbimento del calcio dal lume intestinale in circolo, e questo processo avviene nel rene, ad opera dell' 1α -idrossilasi, enzima che viene up regolato dal PTH e down regolato da FGF23.

Se il rene non è ben funzionante, ai fini di aumentare il calcio in circolo, le paratiroidi producono PTH che agisce su tre livelli promuovendo l'attivazione della vitamina D a livello renale (solo se il rene funziona), l'assorbimento di calcio nell'intestino e il riassorbimento di calcio dalla matrice ossea tramite l'attività degli osteoclasti. È un meccanismo di compenso che, se si attiva in maniera cronica, non è efficace perché non agisce sul problema primitivo e determina indebolimento dell'osso. [49] Oltre alla regolazione del calcio, va menzionato anche il meccanismo di assorbimento dei fosfati che avviene principalmente a livello del tubulo renale prossimale attraverso i cotrasportatori sodio-fosfato NaPi-IIa e Na-Pi-IIc, regolati anch'essi sia da PTH che da FGF23. Nel caso di pazienti con insufficienza renale cronica, quando i livelli di filtrazione glomerulare (eGFR) scendono sotto i 60 mL/min, si ha un iniziale aumento della produzione di FGF23 da parte sia di osteociti che osteoblasti che comporta una leggera diminuzione dei livelli di fosforo. Questo a seguito dell'interazione tra FGF23 e la proteina Klotho, prodotta sia a livello dei tubuli contorti distali che delle paratiroidi, a formare un complesso proteico che comporta la riduzione

dell'assorbimento di fosforo e causa fosfaturia. Si pensa inoltre che il complesso possa agire anche influenzando una riduzione della produzione di PTH causando un aumento dei recettori sia di calcio che di vitamina D. Tuttavia nel caso d'insufficienza renale cronica (CKD) l'iperparatiroidismo persiste, probabilmente a seguito di stimoli terzi, e l'escrezione dei fosfati nelle urine aumenta al ridursi dell'eGFR per una combinazione tra il contestuale aumento dei livelli di FGF23 ed il ridursi dell'attività dei nefroni. Inoltre si determina una ridotta attivazione della vitamina D che, insieme all'ipocalcemia stimola un progressivo aumento dei livelli di PTH perpetrando quindi una situazione di squilibrio dei fattori impegnati nel rimodellamento osseo. *Quindi il risultato di una CKD progressiva è lo sviluppo d'iperparatiroidismo associato ad ipovitaminosi D ed ipocalcemia.* [93]

Dopo il trapianto, la funzionalità renale e la capacità di attivazione della vitamina D da parte del rene migliorano, ma la terapia steroidea attuata per prevenire il rigetto riduce l'espressione dell'enzima 1α -idrossilasi e aumenta la perdita di calcio. Inoltre, anche se si osserva una diminuzione del PTH a sei mesi dal trapianto, il valore spesso risulta spostato molto oltre il limite superiore; infatti fino al 50% dei pazienti continuano a presentarne livelli elevati anche uno o due anni dopo il trapianto, in una condizione nota come iperparatiroidismo terziario. [27] [85] La conseguenza è una perpetuazione di uno stato catabolico non seguito da neo-deposizione per il blocco degli osteoblasti esercitato dagli steroidi e dagli immunosoppressori. [24]

Bisogna considerare anche il tempo di esposizione alla terapia, maggiore per i pazienti che si sono sottoposti a trapianto in giovane età, ad esempio per patologie malformative come l'ipoplasia renale bilaterale, e la dose di steroide necessaria, che è più elevata ad esempio in pazienti che hanno avuto un decorso post-operatorio complicato da rigetto o che si sono sottoposti a più tentativi di trapianto. [19] La dose di steroide può essere maggiore anche se coesistono patologie su base infiammatoria da trattare contemporaneamente, e questo complica ulteriormente il quadro. [19]

La terapia steroidea inoltre può danneggiare l'osso anche indirettamente ripercuotendosi negativamente sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e indebolendo i muscoli; può favorire in aggiunta squilibri metabolici, il catabolismo proteico e l'insorgenza di diabete. [24]

Nei pazienti che hanno atteso per anni un organo sostitutivo bisogna invece considerare le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo e del PTH, con l'accumulo delle tossine uremiche e gli effetti della dialisi. [33][46]

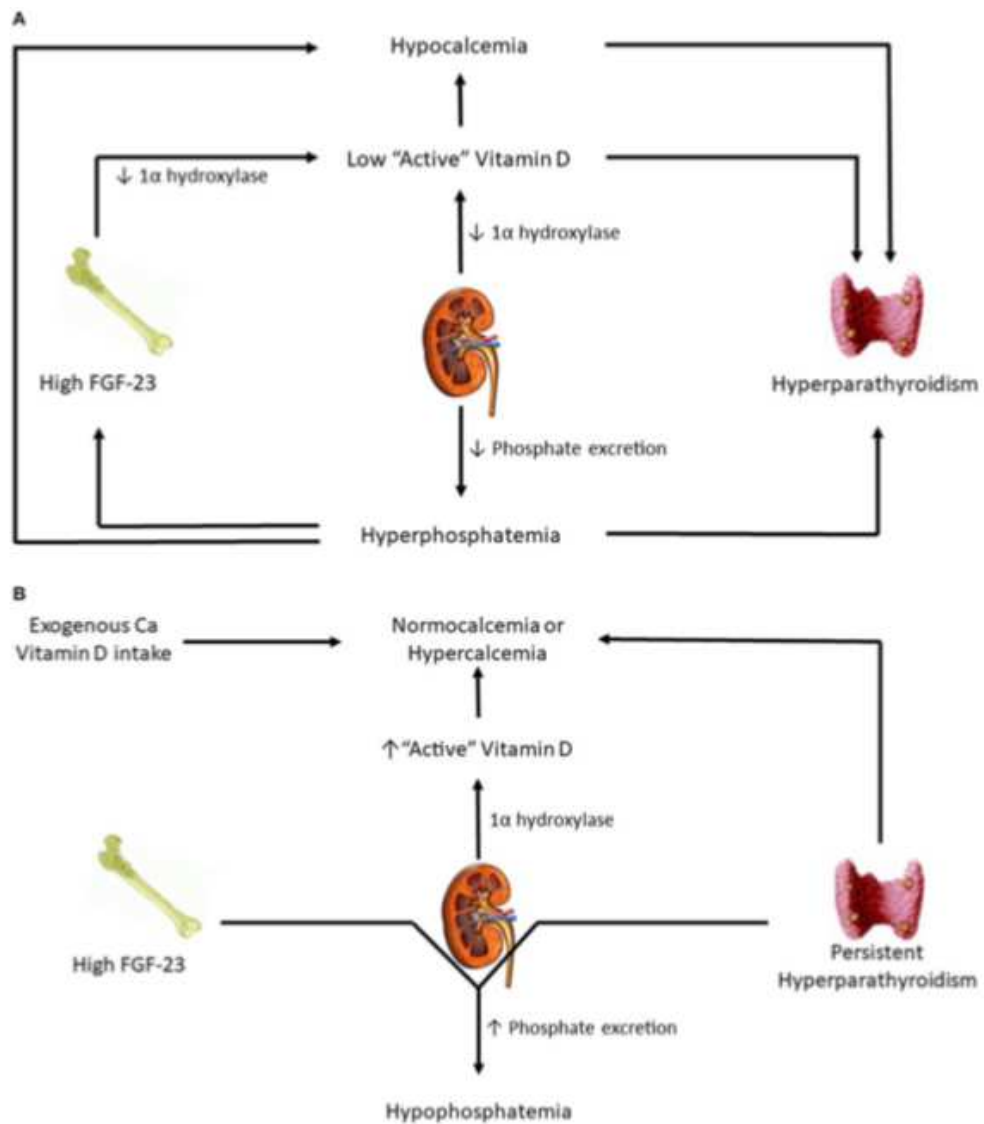


Illustrazione 1: regolazione del metabolismo calcio-fosforo in rene pre trapianto (A) e post trapianto (B), da review *Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation*

1.4.3 Fattori di rischio generali

- Genetica
- Età
- Sesso Femminile
- Menopausa
- Etnia
- Dieta inadeguata
- Basso indice di massa corporea
- BMD

- Pregressa frattura da fragilità
- Familiarità per fratture
- Stile di vita inattivo
- Abitudine tabagica e abuso di alcol
- Scarsa esposizione al sole
- Ridotto introito di calcio
- Comorbidità
- Farmaci

Genetica

Il patrimonio genetico sembra essere il maggior determinante della variabilità interpersonale della massa ossea. La propensione all'osteoporosi, al pari di altre condizioni morbose, è attribuibile all'effetto complessivo e combinato di vari polimorfismi genetici. I polimorfismi di geni che codificano il collagene tipo 1 (COL1A1), il recettore estrogenico (ER) e quello della vitamina D (VDR), sono quelli che ad oggi vengono proposti come possibili determinanti genetici del rischio osteoporotico. Ognuno di questi, tuttavia, spiega solo meno del 30% della varianza della massa ossea ed ancor meno del rischio di sviluppare osteoporosi. L'uso diagnostico e prognostico della determinazione di polimorfismi genetici appare pertanto ancora ingiustificato. [23]

Età

Negli anziani gli osteoblasti hanno un potenziale replicativo ridotto rispetto a soggetti più giovani e le proteine legate alla matrice extracellulare sono meno efficaci nello stimolare l'attività sia di cellule osteoprogenitrici che degli osteoblasti. [17] Inoltre con l'avanzare dell'età si osservano sia riduzione della BMD che alterazioni qualitative della struttura ossea, portando ad un aumento della probabilità di andare incontro ad eventi fratturativi a seguito di cadute più frequenti, riduzione delle risposte protettive e comorbidità che peggiorano ulteriormente lo status di soggetti anziani. Infatti, il 75% delle fratture vertebrali e non vertebrali interessano soggetti di almeno 65 anni; in particolare, più del 75% delle fratture di femore interessano soggetti con almeno 75 anni. [23]

Sesso femminile

Il picco di massa ossea raggiunto al termine dello sviluppo è minore nelle donne rispetto agli uomini e questo le predispone maggiormente all'osteoporosi. [46]

Menopausa

Gli estrogeni hanno un effetto protettivo sull'osso e in epoca post-menopausa, a seguito di un repentino calo dei loro livelli, si assiste ad una forte accelerazione della perdita di massa ossea. I bassi livelli di estrogeni portano ad un aumento della secrezione di citochine pro-infiammatorie da parte dei monociti del sangue

e delle cellule del midollo osseo che stimolano l'espressione di RANKL da parte degli osteoblasti e l'attivazione degli osteoclasti. La neo-deposizione ossea quindi non riesce a compensare il riassorbimento in atto e ne consegue una forma di osteoporosi ad alto turnover. Il rischio è maggiore se la menopausa è precoce e il periodo post-menopausa è più prolungato. [46]

Etnia europea o asiatica

Il picco di massa ossea raggiunto al termine dello sviluppo è differente rispetto alla popolazione afroamericana e questo può spiegare perché alcune popolazioni sono più inclini allo sviluppo di questa malattia. [46]

Dieta inadeguata

L'alimentazione si struttura sulle esigenze del soggetto. L'apporto di calcio può essere insufficiente sia nei giovani sia nei soggetti anziani, la cui dieta risulta talvolta povera in quantità e poco bilanciata con il rischio di accumulare deficit di altri nutrienti preziosi come proteine, vitamine e sali minerali. [70]

Basso indice di massa corporea

Gravi carenze nutrizionali nel periodo dello sviluppo possono compromettere la crescita dello scheletro ed il raggiungimento del picco di massa corporea; il calcio viene sottratto alle ossa per mantenere la calcemia nel range di normalità. Inoltre, l'ipoalimentazione può indurre amenorrea con peggioramento del quadro dovuto alla carenza estrogenica [46]

BMD

La riduzione della BMD è un importante fattore di rischio di frattura: essa dipende dal picco di massa ossea raggiunto all'apice dello sviluppo corporeo e dalla perdita ossea correlata a menopausa e invecchiamento, ed è influenzata da fattori genetici e nutrizionali, abitudini di vita, patologie e trattamenti farmacologici.

Numerosi studi epidemiologici prospettici, per la maggior parte effettuati misurando la BMD con tecnica DXA nelle sedi assiali (collo del femore, femore prossimale totale e vertebre lombari), hanno accertato che ogni riduzione di una SD della BMD aumenta il rischio di frattura di 1.5-3 volte. [23]

Pregressa frattura da fragilità

Secondo la definizione OMS, la presenza di una o più fratture da fragilità configura un quadro di osteoporosi severa. Avere in anamnesi una pregressa frattura da fragilità è un importante fattore di rischio per ulteriori fratture, indipendentemente dalla BMD. Le fratture vertebrali (comprese quelle morfometriche), di femore, di polso e di omero sono quelle a maggiore valore prognostico, mentre quello delle fratture non vertebrali è controverso. Ad influire

sul rischio è anche il numero di pregresse fratture: soggetti con 3 o più fratture hanno un rischio di nuove fratture circa 10 volte superiore a chi non ha avuto fratture, e 2-3 volte superiore a chi ha avuto una sola frattura [70]

Familiarità per osteoporosi o fratture da fragilità

La storia di fratture nei genitori influenza il rischio nei pazienti di andarvi incontro, in modo indipendente dalla BMD. In particolare, la familiarità per fratture di femore nei genitori aumenta significativamente soprattutto il rischio di fratture del femore e, anche se in misura minore, di tutte le altre fratture osteoporotiche. [70]

Stile di vita sedentario

La scarsa attività fisica o la prolungata immobilizzazione a letto comportano una perdita di massa ossea. Questo perché le forze meccaniche agiscono stimolando il normale rimodellamento osseo. [46]

Abitudine tabagica e abuso di alcol

La nicotina interferisce con l'attività degli osteoblasti. Anche l'alcol in eccesso riduce l'assorbimento intestinale di calcio e inibisce la formazione ossea influenzando l'attività degli osteoblasti. [6][43]

Scarsa esposizione al sole

La sintesi di vitamina D inizia proprio nella cute, a partire dal colesterolo: la vitamina D₂ sotto lo stimolo dei raggi solari (UVB) viene sintetizzata a partire dall'ergosterolo, mentre la conversione di 7-deidrocolesterolo porta alla formazione di previtamina D₃, la quale sarà poi rapidamente attivata a vitamina D₃. [46]

Comorbidità

Spesso entrano in gioco meccanismi diversi, tra cui infiammazione cronica, alterazioni della qualità ossea, compromissione dello stato generale di salute, complicanze specifiche, riduzione della mobilità, di massa e forza muscolare (sarcopenia) e aumento del rischio di caduta. Tra le varie patologie che possono influire sulla BMD vanno ricordate in particolare:

- Malattie autoimmuni o immuno-infiammatorie, come artrite reumatoide e altre connettiviti; broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), malattie infiammatorie croniche intestinali
- Diabete mellito 1 e 2: in particolare, i soggetti affetti tendono a fratturarsi a livelli di BMD superiori rispetto a quelli dei non diabetici e il rischio di frattura risulta quindi parzialmente indipendente dalla BMD. [23] L'iperglicemia

determina uno stato d'infiammazione cronica con formazione accelerata dei prodotti finali di glicosilazione avanzata (AGE) che possono favorire la fragilità ossea mediante un incremento dell'attività riassorbitiva non seguito da nuova deposizione. Il diabete inoltre impatta sul metabolismo minerale osseo favorendo la perdita di calcio nelle urine ed aumento del PTH. [36].

- Disordini endocrini: ipopituitarismo, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, iperprolattinemia, acromegalia, deficit di GH, ipogonadismo non trattato [70]
- Parkinson, sclerosi multipla, condizioni associate a grave disabilità motoria che possono predisporre alla caduta e quindi alla frattura in un paziente in cui l'osso è debole [23]

Un elenco esaustivo è riportato nella tabella che segue. [70]

Malattie endocrine	Malattie renali
Ipogonadismo Ipercortisolismo Iperparatiroidismo Ipertiroidismo Iperprolattinemia Diabete mellito tipo 1 e 2 Acromegalia Deficit GH	Ipercalciuria idiopatica renale Acidosi tubulare renale Insufficienza renale cronica
Malattie ematologiche	Malattie neurologiche
Malattie mielo- e linfoproliferative Mieloma multiplo Mastocitosi sistemica Talassemia Gammopatie monoclonali Anemia falciforme Emofilia	Parkinson Sclerosi multipla Paraplegia Esiti di ictus Distrofie muscolari
Malattie apparato gastro-enterico	Malattie genetiche
Epatopatie croniche Cirrosi biliare primitiva Morbo celiaco Malattie infiammatorie croniche gastro-intestinali Resezione gastro-intestinale Bypass gastrico Intolleranza al lattosio Malassorbimento intestinale Insufficienza pancreatica	Osteogenesi imperfetta Ehlers-Danlos Sindrome di Gaucher Glicogenosi Iposfosfatasi Emocromatosi Omocistinuria Fibrosi cistica Sindrome di Marfan Sindrome di Menkes Porfiria Sindrome di Riley-Day
Malattie reumatiche	Altre malattie
Artrite reumatoide Lupus eritematoso sistemico Spondilite anchilosante Artrite psoriasica Sclerodermia Altre connettiviti	Broncopneumopatia cronica ostruttiva Anoressia nervosa AIDS/HIV Amiloidosi Sarcoidosi Depressione

Tabella 1: Malattie associate all'osteoporosi, da Linee Guida 2016

Farmaci

Molti farmaci sono stati associati a osteoporosi e potenzialmente ad aumentato rischio di frattura. Per alcuni di essi il grado di evidenza d'associazione con il danno osseo è basso e non è chiaro il meccanismo fisiopatologico alla base dell'osteolesività. Al contrario, gli effetti sull'osso della terapia steroidea e degli inibitori dell'aromatasi sono meglio noti e definiti, con chiara associazione con il danno osseo. [23]

Per gli inibitori di pompa protonica (PPI) è stato dimostrato un significativo aumento del rischio di fratture vertebrali e femorali soprattutto se utilizzati per più di 12 mesi. [47]

Per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) l'associazione con fratture di femore è presente entro il primo anno di utilizzo per entrambi i sessi, soprattutto dopo i 70 anni. [89]

La Levotiroxina (quando somministrata a dosi soppressive) è risultata associata ad un aumentato rischio di fratture. [26]

L'uso di Pioglitazone e Rosiglitazone è associato ad un significativo incremento (3-4 volte) del rischio di fratture di femore e di omero in donne in post menopausa. [86]

Per alcuni anticonvulsivanti di prima generazione (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina) vi è ampia letteratura sull'associazione con una bassa massa ossea e rischio di frattura femorale da 2 a 6 volte maggiore, nei pazienti epilettici, soprattutto se utilizzati in politerapia. [59]

L'uso a lungo termine di eparina non frazionata inibisce l'OPG e comporta un aumento che va dal 2.5% al 5% del rischio di frattura, mentre non vi sono dati sull'eparina a basso peso molecolare. Il Warfarin agisce inibendo la gamma carbossilazione dell'osteocalcina ed il rischio di osteoporosi e fratture è piuttosto controverso, ma considerato. [76]

Classe farmacologica	Principio attivo	Possibile meccanismo d'azione
Glucocorticoidi *	Idrocortisone, prednisone, desametasone	Inibizione attività osteoblastica/apoptosi osteocitaria
Inibitori dell'aromatasi*	Letrozolo, anastrozolo, exemestane	Ipogonadismo con alto turnover
SSRI *	Citalopram, fluoxetina, paroxetina	Inibizione proliferazione osteoblastica, attivazione RANKL
Inibitori pompa protonica*	Esomeprazolo, omeprazolo, lansoprazolo	Riduzione assorbimento intestinale di calcio
H2 inibitori	Ranitidina, cimetidina	Riduzione assorbimento di calcio
Tiazolidinedioni*	Rosiglitazone, pioglitazone	Inibizione neoformazione e differenziazione osteoblastica
Ormoni tiroidei (eccesso)*	Levotiroxina	Aumento del turnover osseo
Anticoagulanti*	Eparina, warfarin	Riduzione dell'attività di osteocalcina
Anticonvulsivanti*	Fenobarbital, acido valproico, oxacarbazepina, fenitoina	Interferenza con metabolismo vitamina D
GNrh*	Leuprolide, Goserelin	Ipogonadismo con alto turnover
Diuretici dell'ansa	Furosemide	Effetto calciurico
Agenti antiretrovirali	Efavirenz, nevirapina Tenofovir Inibitori delle proteasi	Interferenza con metabolismo vitamina D Deplezione renale di fosfato Inibizione osteoblastogenesi/incremento RANKL
Inibitori della calcineurina*	Ciclosporina A (alte dosi), tacrolimus	Elevazione turnover osseo. Aumento espressione RANKL
Nutrizione parenterale		Incerto

Tabella 2: Farmaci osteopenizzanti, da Linee Guida Osteoporosi 2016

1.4.4 Fattori di rischio legati alla ridotta funzione renale pre-trapianto

Le fratture da fragilità sono tra le più frequenti complicanze dell'insufficienza renale cronica (CKD, Chronic Kidney Disease). Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato come il rischio fratturativo sia maggiore in questa particolare categoria di soggetti rispetto alla popolazione generale: in particolare, l'incidenza di fratture di femore in pazienti con insufficienza renale severa sottoposti a trattamento dialitico risulta essere almeno tre volte superiore a quella della popolazione generale. Inoltre, la mortalità per frattura di femore in questi soggetti è almeno doppia rispetto alla popolazione generale dopo un anno dall'evento fratturativo. Un'altra importante evidenza è che circa il 50% dei pazienti in emodialisi presentano fratture vertebrali. Questa netta differenza nel rischio fratturativo rispetto alla popolazione generale non sorprende se si considerano tutti i fattori che concorrono a determinare danno osseo nel paziente con insufficienza renale cronica che conducono il tessuto verso un grado estremo di fragilità. [70]

Osteodistrofia renale

Lo spettro delle modificazioni ossee associate ad insufficienza renale cronica prende nome di Osteodistrofia Renale. [46] È possibile riconoscerne tre forme [45][46]:

- **Osteodistrofia a elevato turnover**, caratterizzata sia da un aumento del riassorbimento che della formazione ossea, ma con una prevalenza del primo. In particolare, nella variante dell'Osteite Fibrosa anche se la velocità di mineralizzazione è incrementata, l'osteoides risulta meno mineralizzata di quanto dovrebbe perché l'attività di rimodellamento è molto più intensa. Invece, nel caso dell'Osteomalacia, altra variante, il quadro è dominato da un netto e consistente deficit della mineralizzazione ossea;
- **Malattia Renale a basso turnover**, caratterizzata da scarsa attività osteoclastica e osteoblastica tanto da meritare come seconda definizione quella di "osso adinamico"; la mineralizzazione risulta normale, ma il volume è ridotto.
- **Osteodistrofia renale mista**, caratterizzata dalla coesistenza di aspetti riconducibili ad entrambe le forme sopra citate;

Queste forme istologiche, distinte in base a turnover, mineralizzazione e volume dell'osso (classificazione TMV), sono l'espressione della diversa risposta all'aumento del PTH nei soggetti con insufficienza renale cronica.

Nella forma ad alto turnover, le cellule specializzate dell'osso rispondono alla stimolazione: gli osteoclasti distruggono e gli osteoblasti depongono nuova

matrice ma il rimodellamento risulta essere patologico in quanto la mineralizzazione è deficitaria e l'osso s'indebolisce.

Nella Malattia Adinamica dell'osso, invece, si ha una perdita di sensibilità nei confronti del PTH con una ridotta attivazione delle cellule specializzate e blocco del rimodellamento. Altri fattori che sono importanti nella genesi dell'osteodistrofia renale adinamica sono il diabete mellito, l'elevata assunzione alimentare di calcio, l'età avanzata, l'accumulo nell'osso di ferro e alluminio (contenuto nelle soluzioni per la dialisi e nei farmaci orali leganti il fosfato). [46] I fattori che possono danneggiare l'osso nei pazienti con malattia renale cronica sono:

Iperparatiroidismo secondario

- **ridotta capacità di attivazione della vitamina D:** riduce l'assorbimento di calcio in circolo e induce iperparatiroidismo secondario; la vitamina D attivata, oltre ad aumentare il calcio in circolo, costituisce infatti un segnale per le cellule paratiroidi. La minore disponibilità di 1-25 (OH)₂ D₃ determina una riduzione della calcemia che stimola la secrezione di PTH e ne riduce la degradazione; in effetti, la terapia con vitamina D attivata si è dimostrata efficace nel ridurre l'iperparatiroidismo secondario e nel modificare le alterazioni del metabolismo osseo, nei soggetti con CKD allo stadio 4-5 o 5D, con valori di PTH particolarmente elevati (oltre 5 volte la norma) e in progressivo aumento, fatta eccezione per i soggetti con malattia adinamica dell'osso [46]
- **ritenzione di fosfati:** l'iperfosfatemia stimola la secrezione di PTH dalle paratiroidi, sia direttamente che indirettamente, attraverso un aumento dell' FGF23. [85][17][29] Questo fattore di crescita gioca un ruolo cruciale poichè riduce l'assorbimento dei fosfati a livello intestinale e ne facilita l'eliminazione attraverso le urine. FGF23 agisce sul recettore Klotho per ridurre l'espressione dei cotrasportatori NaPi-IIa e NaPi-IIc espressi a livello del tubulo prossimale. In pazienti con CKD si verifica un aumento di sintesi di FGF23 già per valori di VFG intorno a 60 ml/min per cui di solito il fosforo nel siero è normale o lievemente diminuito. Quando la filtrazione si riduce in maniera critica, FGF23 non è più sufficiente a promuovere l'eliminazione dei fosfati, che si accumulano: in tale condizione c'è riscontro di elevati valori di questo fattore di crescita, prodotto dagli osteoblasti e dagli osteociti, che riduce l'attività dell'enzima 1-alfa idrossilasi coinvolta nella conversione della 25(OH) D₃ in 1-25-(OH)₂ D₃ e che così innesca la produzione di PTH. [85]
- **Alterazione del set point del calcio inibente il PTH [46]**

Acidosi metabolica

La riduzione del pH costituisce uno stimolo per gli osteoclasti e induce il rilascio d'idrossiapatite calcica dalla matrice [46]

Durata della dialisi

Il trattamento dialitico antecedente all'intervento è stato correlato ad aumentata perdita di fosfati nei pazienti poi sottoposti a trapianto renale. [82]

Una complicanza riscontrata in associazione con l'emodialisi è, infatti, la deposizione di amiloide nell'osso e nelle strutture periarticolari; questa si compone di beta 2 microglobulina, che risulta aumentata nel sangue dei pazienti sottoposti ad emodialisi per lungo periodo. [75]

Ipomagnesemia

Stimola il PTH e l'attività degli osteoclasti, oltre ad inibire la proliferazione degli osteoblasti. Uno studio dimostra un'aumentata incidenza di frattura nei pazienti sottoposti a dialisi. Studi che analizzino l'associazione tra ipomagnesemia come fattore indipendente e il rischio di frattura nei pazienti con trapianto renale non sono ancora fruibili. [45][74]

1.4.5 Fattori di rischio legati al trapianto ed alterazioni del metabolismo calcio-fosforo

- Glucocorticoidi
- Inibitori della Calcineurina
- Altri immunosoppressori
- Persistente iperparatiroidismo
- FGF23 elevato
- Ridotti livelli di vitamina D attivata
- Immobilizzazione
- Persistente alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi sono i farmaci maggiormente coinvolti nei meccanismi di osteoporosi, in quanto con la loro azione stimolano il riassorbimento osseo e riducono la formazione di nuovo tessuto. Questi stimolano l'attività osteoclastica mediante un aumento dei livelli di RANKL che supera, in rapporto, quelli di OPG. Inoltre contribuiscono all'apoptosi di osteoblasti e osteociti attraverso la riduzione dei livelli di collagene di tipo I, IGF1 e osteocalcina. Riducono anche l'attività dell'enzima 1 α -idrossilasi e quindi la sintesi di 1-25 (OH)₂ D, oltre che influenzare per via indiretta l'assorbimento intestinale di calcio e aumentarne l'escrezione renale, perpetrando la situazione d'iperparatiroidismo secondario. Infine riducono la secrezione di ormoni sessuali, mediante un'azione di

feedback negativo sulla secrezione ipofisaria. [21] [48] Questo ipogonadismo indotto dai farmaci porta a perdita di massa ossea, e sono stati riportati casi di miopatia da steroidi che ha portato ad uno squilibrio delle forze del rachide, non più capaci di opporsi efficacemente a quella gravitazionale con conseguente aumento del rischio di fratture.

L'effetto di tali farmaci sulle ossa si evidenzia subito dopo il trapianto ed è spiccato nei primi 6-12 mesi soprattutto ai danni dell'osso trabecolare a livello vertebrale. [85]

I glucocorticoidi rappresentano quindi uno dei più noti fattori di rischio per osteoporosi e frattura: è stato dimostrato che nel 30-50% dei soggetti in terapia cronica la frattura sopraggiunge entro cinque anni dall'inizio della terapia, con un'incidenza che varia a seconda della patologia per cui la terapia è stata prescritta, della dose e della durata della somministrazione. [23]

Si discute sull'esistenza di una soglia al di sotto della quale questi farmaci non risultino dannosi, ma non ci sono dati chiari e univoci in proposito. L'entità del danno osseo e il rischio fratturativo sono condizionati anche dalla via di somministrazione scelta: quella inalatoria sembrerebbe più sicura per l'osso rispetto alla sistemica, tuttavia, è stato dimostrato che dosi >800 mcg/die di Budesonide (o equivalenti), soprattutto se protratte nel tempo, sono associate ad accelerata perdita di massa ossea e ad aumento del rischio di frattura.

Inoltre, il rischio fratturativo è maggiore di quanto ci si aspetterebbe in base anche ai parametri densitometrici: l'incidenza di frattura vertebrale è elevata anche per valori di T-score lombare tra -1.5 e -1, quindi fuori del range osteoporotico. [23]

Una complicanza severa a livello della testa del femore è l'osteonecrosi, infarto dell'osso, che può manifestarsi con dolore e limitazione funzionale e che, soprattutto se estesa e non identificata precocemente, può compromettere in maniera importante l'articolazione coxo-femorale. [32]

Oggi si cerca di ridurre al minimo il ricorso a questi farmaci, anche se in pazienti con determinate condizioni, come i portatori di trapianto, non è possibile rimuoverli del tutto dagli schemi terapeutici. [51]

Il trattamento farmacologico di prevenzione dell'osteoporosi da glucocorticoidi è raccomandato secondo le linee guida nelle donne in post-menopausa o negli uomini con età ≥ 50 anni in caso di trattamento in atto o anche in previsione di un trattamento ad una dose di prednisone ≥ 5 mg/die (o dose equivalente di altro steroide) per una durata >3 mesi. [70][3]

Al paziente si consiglia inoltre di modificare le abitudini scorrette: abbandonare il fumo, svolgere attività fisica, prendere accorgimenti per limitare i rischi di caduta. [23]

Inibitori della calcineurina (CNI)

I pazienti trapiantati assumono in combinazione con i glucocorticoidi anche farmaci immunosoppressori come Ciclosporina e Tacrolimus, che inibiscono i linfociti T e la produzione di IL-2. Anche questi incrementano i livelli di RANKL e quindi il riassorbimento da parte degli osteoclasti, mentre inibiscono l'attività degli osteoblasti, con severa perdita di osso trabecolare. [56] In aggiunta la ciclosporina determina ipomagnesemia che induce un aumento dei livelli di PTH che, a sua volta, accelera il turn-over osseo. [80][45]

Altri immunosoppressori

I dati disponibili sugli effetti aventi sul metabolismo osseo di Micofenolato mofetile, Sirolimus ed Azatioprina riguardanti i pazienti con trapianto di rene sono esigui. Studi condotti su modelli murini dimostrano che Sirolimus sembra interferire con la proliferazione e la differenziazione degli osteoblasti, mentre Everolimus ha dimostrato effetti inibitori sull'attività degli osteoclasti. [45]

Persistente iperparatiroidismo

Dopo il trapianto d'organo i principali parametri biochimici del metabolismo osseo migliorano e il PTH si riduce fino alla metà. Tuttavia è comune riscontrare iperparatiroidismo anche dopo il trapianto, tanto che è riscontrabile fino al 30-50% dei pazienti; su questo probabilmente incidono più fattori, tra cui i livelli di PTH pre-trapianto e la durata e la severità di CKD. [45][30]

Un persistente iperparatiroidismo ha conseguenze negative sia sull'osso, in quanto il perpetuare dello stimolo di mantenimento di uno stato catabolico con perdita di massa ossea aumenta il rischio fratturativo ed incide sulla sopravvivenza dell'organo trapiantato [65][53]; inoltre elevati livelli di PTH sostenuti nel tempo aumentano il rischio cardiovascolare per la deposizione di calcio in eccesso nelle arterie. [68]

Ipercalcemia

Dopo il trapianto, generalmente i livelli di calcemia seguono un andamento bifasico, con un'iniziale caduta nelle prime settimane seguita da un aumento che riflette sia il progressivo aumentare della vitamina D attivata che gli elevati livelli sierici di PTH. Il fatto che persista una condizione d'iperparatiroidismo, unito alla migliore risposta dell'organo trapiantato (graft) allo stimolo del PTH risulta in una condizione di ipercalcemia. Tuttavia questa non esercita un'azione di feedback negativo sulle paratiroidi, di conseguenza persistono comunque valori elevati di PTH. L'ipercalcemia è spesso asintomatica, ma non va sottovalutata in quanto il calcio in eccesso può danneggiare sia il graft che le strutture vascolari, accumulandosi e accelerando sia i processi di aterosclerosi che di calcificazioni. Si è osservato come nel 5-15% dei pazienti trapiantati possa

rilevarsi una situazione d'ipercalcemia, soprattutto nei 3-6 mesi successivi ed in particolare in quei pazienti che presentano persistenti valori elevati di PTH. Questo correla con la presenza di microcalcificazioni interstiziali ed un peggiore outcome a lungo termine. Per contrastare l'ipercalcemia e le sue conseguenze va raccomandata un'adeguata idratazione e vanno monitorati calcio, vitamina D e PTH al fine di eseguire una pronta modifica sulla base delle necessità dei pazienti stessi. Se questi provvedimenti non sono sufficienti, si può proseguire con l'introduzione temporanea di un farmaco calciomimetico (Cinecalcet) andando a titolarne la dose o, in caso d'intolleranza al principio attivo, considerare la possibilità di sottoporre il paziente ad una paratiroidectomia subtotale da effettuare in un secondo momento. [85][8]

Esiste anche la remota possibilità d'insorgenza di un'ipercalcemia severa in acuto, che metta a rischio la funzione del graft al punto da necessitare di una paratiroidectomia d'urgenza. Questa si è riscontrata più spesso in pazienti che hanno sospeso bruscamente l'assunzione di Cinecalcet nel post trapianto. [85]

Ipocalcemia

Situazione poco frequente dopo il trapianto, si può osservare nella prima settimana successiva ad esso a causa della riduzione di secrezione di PTH e della temporanea sospensione dei supplementi di calcio e vitamina D. Nel caso in cui la funzione renale tardi a riprendersi, si può osservare ipocalcemia associata ad ipofosfatemia. [85]

Ipofosfatemia

L'ipofosfatemia post-trapianto è abbastanza comune, specialmente se associata a iperparatiroidismo e al fatto che i livelli di FGF23 circolante sono ancora elevati immediatamente dopo il trapianto.

La differenza rispetto alla situazione di CKD, in cui il fosforo tende ad essere eliminato nelle urine a seguito dell'aumento di PTH ed FGF23 in una misura che dipende dall'eGFR, sta proprio nel recupero della funzionalità renale poiché con la ripresa di un buon flusso urinario si verifica una perdita di fosfati elevata che si associa quindi ad ipofosfatemia.

Il quadro può in seguito migliorare: dopo circa un anno i livelli di FGF23 risultano adattati alla VFG e solitamente si riducono; questo favorisce la normalizzazione del metabolismo del fosforo e della vitamina D. In altri casi la situazione d'ipofosfatemia può persistere, associata con l'iperparatiroidismo. [41] [85]

Diversi studi hanno considerato gli effetti dell'ipofosfatemia sulla sopravvivenza post trapianto e sulla mortalità, ma i dati sono discordanti: secondo alcuni questa ridurrebbe il tasso di mortalità cardiovascolare, ma non da altre cause; secondo altri una fosfatemia < 2.5 mg/dL ad un anno dal trapianto si associa ad outcome peggiori e ad una mortalità più elevata. [84][85]

Questo perché, tra i vari effetti, l'ipofosfatemia inibisce l'attività degli osteoclasti e predispone al rachitismo e all'osteomalacia. Inoltre, FGF23 ha un effetto

inibitorio sull'attivazione della vitamina D, e la sua iperespressione è stata associata ad un aumentato rischio di perdita del rene trapiantato e maggiore mortalità. [85]

Iperfosfatemia

Poco frequente nel post trapianto, se presente è indice di un ritardo nella messa in funzione dell'organo trapiantato. Si riscontra più frequentemente in quei pazienti che ne presentano livelli elevati già prima del trapianto. [85]

Bassi livelli di vitamina D attivata

L'ipovitaminosi D è frequente nei trapiantati renali. Questo perché rene e vitamina D sono funzionalmente legati e se il graft non riprende subito la sua funzione, questa vitamina non viene ad essere attivata compromettendo, in una sorta di circolo vizioso, la funzionalità stessa del graft. Infatti livelli insufficienti di vitamina D attivata, osservabili in circa il 30% dei pazienti trapiantati, possono portare ad ipocalcemia con anormale mineralizzazione ossea, oltre che ad essere associati ad uno scarso outcome del trapianto con rischio di rigetto acuto. [85] Tuttavia riguardo a questo ancora non vi sono dati a dimostrare che i bassi livelli di vitamina D attivata favoriscano il fenomeno del rigetto acuto. [11][12][50][63]. Quindi bassi valori di 25-OH vitamina D e 1-25- OH vitamina D non sono risultati effettivamente associati ad un incrementato rischio di rigetto acuto [90]

La ripresa della funzionalità renale e la riduzione dei livelli di FGF23 promuovono l'attivazione della vitamina D dopo il trapianto. Tuttavia, va considerato che la terapia steroidea determina effetti opposti a queste modificazioni positive, andando a ridurre l'attività dell'enzima 1 α -idrossilasi. [85] Inoltre, sempre riguardo alle cause che potrebbero essere correlabili a bassi livelli di vitamina D attivata c'è da tenere in conto che l'età può incidere in quanto con l'avanzare degli anni la capacità di sintesi della vitamina D a livello cutaneo tende a ridursi. In aggiunta, i pazienti trapiantati adottano anche un atteggiamento di cautela nei confronti dell'esposizione al sole a causa dell'aumentato rischio d'insorgenza tumorale, quindi di melanomi e altri tumori della cute, già derivante dalla terapia immunosoppressiva. [88]

1.5 DIAGNOSI DI OSTEOPOROSI

L'osteoporosi è anche nota come "**ladra silenziosa**" perché il paziente che ne è affetto spesso non ha sintomi evidenti e senza un'attenta prevenzione, che dovrebbe essere promossa in base ai fattori di rischio rilevati, può venire a conoscenza del problema solo dopo l'essersi verificato di una frattura.

Di solito la frattura del femore, dell'omero e del polso vengono riportate in seguito ad una caduta non violenta né particolarmente pericolosa ma, a seguito della quale, un sistema scheletrico sano non va incontro a frattura.

Le fratture vertebrali, invece, possono rimanere silenti ed essere scoperte a seguito dell'esecuzione di esami radiologici.

In generale, per tutti i pazienti, il **sospetto** della patologia è fondamentale nell'iter diagnostico: indagare sui fattori di rischio, chiedere se c'è dolore, osservare eventuali deformità evidenti e ricercarle all'esame obiettivo sono punti cruciali nell'approccio diagnostico al paziente.

La valutazione deve essere più completa possibile. Un momento fondamentale è quello dell'anamnesi durante la quale s'indaga sui possibili fattori di rischio, in particolare età e familiarità per osteoporosi, personale storia di fratture, tipo di dieta e stile di vita seguiti, farmaci assunti, eventuale abitudine tabagica ed altre comorbidità. Lo stesso approccio è riservato ai pazienti che hanno subito trapianto, con la particolarità che essi partono da un livello di rischio maggiore per cui dovrebbero essere sottoposti ad uno screening e ad un monitoraggio più intensi per valutare la salute dello scheletro.

La valutazione dello stato dell'osso va quindi perseguita con attenzione attraverso lo **studio della densità minerale** tramite l'esame di mineralometria ossea computerizzata (MOC) con tecnica DXA e anche attraverso il dosaggio dei principali parametri biochimici in grado di dare informazioni sul metabolismo osseo. [23]

1.5.1 Diagnosi strumentale

L'esame principale per la diagnosi e il monitoraggio dell'osteoporosi è la MOC eseguita con metodica Dual-Energy X-ray Adsorbptionmetry (DXA).

Esami di secondo livello di comune utilizzo sono la Morfometria Vertebrale e la *Quantitative Computerized Tomography* (QCT); l'utilità della radiografia tradizionale è limitata al riscontro di fratture già avvenute. [70]

Densitometria ossea o mineralometria ossea computerizzata

La MOC fornisce la misura della densità minerale ossea o Bone Mineral Density (BMD) in g/cm^2 : questo valore rappresenta il contenuto minerale proiettato su un'area di superficie.

È una metodica precisa, accurata, relativamente economica ed ha una buona capacità predittiva del rischio di frattura. Quindi, attualmente, rappresenta un pilastro nella diagnosi di osteoporosi.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sul T-score, parametro ottenuto dal confronto del valore di BMD ricavato con tecnica DXA e la media delle BMD di giovani adulti sani appartenenti allo stesso sesso del soggetto in analisi,

espresso come deviazione standard. In altre parole, il T-score indica quanto il paziente si discosta dal picco medio di massa ossea.

Lo Z-score, invece, si ottiene dal confronto della BMD rilevata nel paziente in esame con il valore medio di BMD nei soggetti di pari età e sesso, espresso in DS: ad esso si fa riferimento per donne in premenopausa e uomini prima dei 50 anni. [23]

Questi parametri sono valutati rispettivamente per la colonna vertebrale, prendendo come riferimento convenzionalmente l'intervallo tra la prima e la quarta vertebra lombare, per il femore, convenzionalmente il sinistro, nelle diverse porzioni della testa e del collo. [70]

Sulla base dei valori di T-score, si può fare diagnosi di una condizione di osteoporosi oppure di osteopenia.

Quando con tecnica DXA si ottiene un T-score ≤ -2.5 SD si parla di osteoporosi, perché al di sotto di questa soglia il rischio di frattura aumenta in modo esponenziale. [23]

Secondo quanto definito dall'OMS già nel 1994, i risultati sono da interpretare come segue [23]:

1. Un *T-score* compreso fra +2,5 e -1,0 D la BMD si considera normale
2. Con un *T-score* compreso tra -1,0 e -2,5 DS si fa diagnosi di osteopenia
3. Se il *T-score* è uguale o inferiore a -2,5 DS si fa diagnosi di osteoporosi
4. Se, oltre al riscontro di un *T-score* inferiore a -2,5 SD, il paziente presenta una o più fratture da fragilità, si fa diagnosi di osteoporosi severa.

In riferimento allo Z-score, il risultato va interpretato come segue:

1. se lo Z-score è ≤ -2 DS, la BMD si considera inferiore al range atteso per l'età;
2. se lo Z-score è > -2 DS, la BMD si considera entro il range atteso per l'età.

La valutazione densitometrica va sempre associata ad una valutazione clinica globale per arrivare ad una diagnosi corretta ed avere un quadro completo della condizione del paziente, fondamentale per orientare nella comprensione del rischio fratturativo e nelle decisioni terapeutiche. [23][70]

Secondo le linee guida, in conformità con quanto stabilito dal DPCM del 12-1-2017 riguardante la definizione e l'aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA), la densitometria ossea è indicata e può essere erogata dal SSN per [70][2]:

- soggetti di ogni età di sesso femminile o maschile che presentano precedenti fratture da fragilità o riscontro radiologico di frattura;
- soggetti di ogni età di sesso femminile o maschile con riscontro radiologico di osteoporosi

- soggetti di ogni età di sesso femminile o maschile che assumono farmaci osteopenizzanti come corticosteroidi sistemici (per più di tre mesi a posologie \geq 5mg/die di equivalente prednisonico) oppure Levotiroxina (a dosi soppressive), antiepilettici, anticoagulanti (eparina), immunosoppressori, antiretrovirali, sali di litio, agonisti del GnRH, chemioterapia e radioterapia (queste due ultime condizioni rappresentano un'indicazione se associate a tre criteri minori)
- soggetti di ogni età di sesso femminile o maschile con patologia a rischio di osteoporosi o condizione associata ad osteoporosi come il trapianto d'organo
- donne in menopausa se familiarità per frattura da parte di madre avvenuta ad un'età prima dei 75 anni, menopausa precoce prima dei 45 anni, magrezza eccessiva indicata da un BMI $<19\text{kg/m}^2$
- tre o più fattori di rischio minori per le donne in menopausa tra: età >65 anni, familiarità, periodi superiori a 6 mesi di amenorrea premenopausa, inadeguato apporto di calcio (<1200 mg/die), fumo > 20 sigarette/die, abuso alcolico (>60 g/die di alcool)
- tre o più fattori di rischio per gli uomini di età superiore ai 60 anni tra: familiarità, magrezza con BMI <19 kg/m², inadeguato apporto di calcio (<1200 mg/die), fumo >20 sigarette/die, abuso alcolico (>60 g/die di alcool)

L'esame densitometrico può essere effettuato a livello del rachide lombare (L1-L4), del collo femorale e del femore prossimale totale e, per la definizione densitometrica, va considerato il valore di T-score più basso riscontrato tra questi 3 siti. [23]

Stando alle linee guida, la misurazione periferica a livello dell'avambraccio è riservata a particolari circostanze quali pazienti in cui la valutazione lombare e/o femorale non sia praticabile o non accurata, che siano gravemente obesi o affetti da iperparatiroidismo primario. [23]

L'esame densitometrico ha tuttavia dei limiti: il risultato può essere falsato dalla presenza di condizioni patologiche come ad esempio l'artrosi, caso in cui la BMD risulta normale, anche se la qualità dell'osso non è buona a causa della patologia. Questi aspetti vanno considerati da chi referta e da chi interpreta l'esame: una vertebra fratturata o artrosica va esclusa dall'analisi densitometrica (anche se il suo T-score differisce di >1.0 rispetto a quello delle vertebre adiacenti) e almeno due vertebre lombari adiacenti devono essere valutabili per poter trarre delle conclusioni esaustive in merito alla colonna lombare. Nella realtà dei fatti, i risultati densitometrici della colonna vertebrale lombare risultano poco accurati dopo i 65 anni proprio per l'interferenza di manifestazioni artrosiche o fratture e di conseguenza, dopo questa età, è preferibile la valutazione densitometrica femorale. [70]

Esistono dei software che consentono di valutare alcuni parametri geometrici correlati alla resistenza dell'osso, come l'HSA (Hip Structural Analysis) ed il TBS (Trabecular Bone Score).

L'HSA valuta gli indici di resistenza e i parametri geometrici del femore prossimale come la *cross sectional area*, il *cross sectional moment of inertia*, il *section modulus* e la *buckling ratio*, mentre il TBS elabora il grado di disomogeneità dell'immagine DXA esaminando ogni pixel su una scala di grigi e fornendo informazioni indirette sulla microarchitettura trabecolare. [23]

Bassi valori di TBS indicano una scarsa qualità dell'osso e sono associati a frattura sia nella popolazione generale sia nei trapiantati renali. Questi ultimi hanno spesso una bassa qualità dell'osso che è rispecchiata da ridotti valori del TBS. [15][55]

Le linee guida incoraggiano all'utilizzo del **TBS** perché migliora la capacità di predire il rischio di frattura rispetto al solo utilizzo della BMD e del T-score. Ciò è particolarmente utile nei pazienti in cui BMD risulta essere normale o nel range dell'osteopenia **ai fini di una più corretta interpretazione**. [37]

Tuttavia nella categoria dei pazienti aventi subito un trapianto di rene ed in terapia con glucocorticoidi, **si raccomanda di iniziare la terapia preventiva anche con un T-score lombare nella norma perché è stato dimostrato che anche per valori normali di T-score il rischio di frattura è elevato**. [23]

Anche le linee guida KDIGO del 2017 raccomandano la valutazione della BMD vertebrale e femorale nei pazienti con trapianto di rene e a rischio di osteoporosi. [42]

Infine, nonostante la MOC con tecnica DEXA sia un pilastro fondamentale per la diagnosi, è giusto tenere a mente anche gli aspetti meno vantaggiosi, come il fatto che essa distingue con difficoltà l'osso corticale da quello trabecolare e queste due tipologie risentono diversamente dell'iperparatiroidismo secondario; inoltre, si tratta di un esame che offre immagini bidimensionali, parzialmente informative ai fini di uno studio adeguato di questi pazienti.

Questi limiti possono essere superati grazie al ricorso di metodiche di secondo livello che offrono un quadro informativo più completo. [23]

Radiologia tradizionale

Solitamente utilizzata per escludere o identificare la presenza di fratture.

Per quanto riguarda lo studio della colonna vertebrale si possono identificare 3 tipi di fratture: a cuneo anteriore, biconcava e collasso totale. [23]

Morfometria

Permette di studiare la deformazione dei corpi vertebrali e individua con maggiore accuratezza la presenza di fratture.

Si tratta di un esame di secondo livello di tipo quantitativo che, acquisendo una singola immagine del rachide dorso-lombare in proiezione laterale, fornisce la

misura dell'altezza dei corpi vertebrali. Oggi si utilizza la tecnica DEXA e il software per la VFA (*Vertebral Fracture Assessment*) così da assicurare un'esposizione ridotta alle radiazioni rispetto alla radiografia tradizionale. Il ricorso alla morfometria è indicato dopo analisi qualitativa delle radiografie e utilizzo del metodo semiquantitativo di Genant, che consiste nell'osservare se c'è riduzione del 20% dell'altezza della porzione anteriore, media e posteriore dei corpi vertebrali e a seconda di quanto sia importante la riduzione si parla di una frattura lieve, moderata o grave. [23]

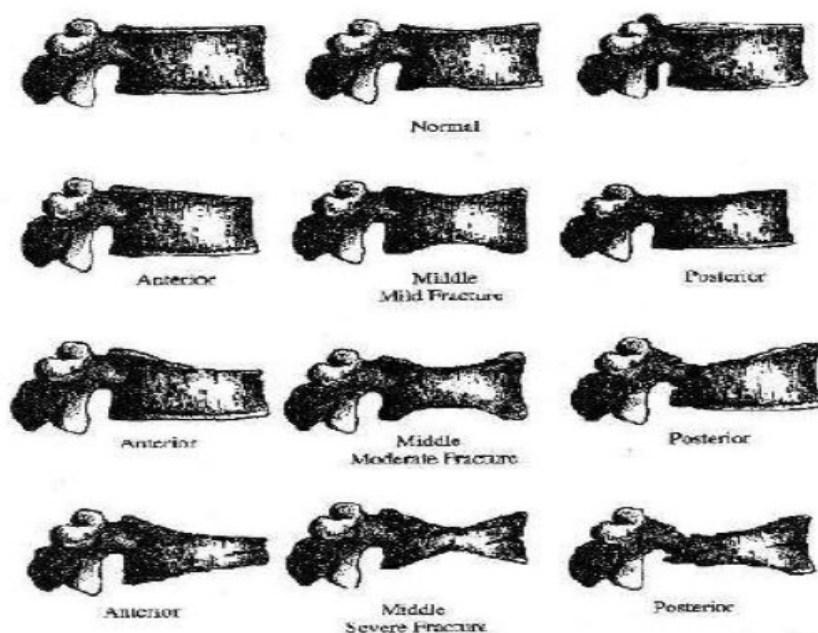


Illustrazione 2: Criteri di Genant da Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità

Radiografie tradizionali o VFA della colonna sono indicate quando [70]:

- si ha sintomatologia sospetta per frattura vertebrale: dolore vertebrale intenso, che peggiora con la stazione eretta, anamnestico o in corso
- anche in assenza di sintomatologia:
 - in tutte le donne >70 anni e uomini >80 anni;
 - in tutte le donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni quando è presente un T-score < -1,5;
 - in donne in post-menopausa e uomini di 50 anni e oltre con specifici fattori di rischio:
 - pregresse fratture da fragilità
 - riduzione dell'altezza >4 cm rispetto alla giovane età o >2 cm rispetto all'ultimo controllo.
 - marcata riduzione dei valori densitometrici (T-score < -3)

- terapia con cortisonici equivalente a ≥ 5 mg di prednisone al giorno per > 3 mesi.
- patologie concomitanti associate ad aumentato rischio di fratture vertebrali

Gli ultimi due punti comprendono la totalità dei pazienti sottoposti a trapianto renale, in considerazione della terapia steroidea cronica.

Tomografia computerizzata quantitativa

La tomografia computerizzata quantitativa (QCT, Quantitative Computerized Tomography) consente di misurare la BMD volumetrica (g/cm^3) al livello del rachide e del femore, fornendo la misura della BMD sia totale che separata nelle componenti di BMD trabecolare e corticale. È migliore metodica nella valutazione della colonna lombare rispetto al femore, specialmente nelle donne. Visto che implica un'esposizione ad una quota consistente di radiazioni per il paziente (circa $100\mu\text{Sv}$) e a causa dei maggiori costi, resta un esame di secondo livello, anche considerando che la densitometria ossea risulta nella maggior parte dei casi sufficientemente informativa.

La p-QCT consente lo studio di segmenti ossei periferici con l'utilizzo di una dose di radiazioni inferiore per il paziente e sembrerebbe avere una buona capacità predittiva del rischio di frattura, ma per ora ci sono evidenze solo per le fratture di femore e nelle donne in post menopausa. La pQCT quindi non ha ancora un ruolo preciso nell'iter diagnostico dell'osteoporosi.

La high-resolution pQCT (HR-pQCT) ne rappresenta l'evoluzione, capace di valutare con buona accuratezza alcuni parametri della microarchitettura ossea come lo spessore trabecolare e la porosità corticale.

Queste metodiche, poichè risentono meno di alterazioni del rachide come rotoscoliosi e degenerazione artrosica, si rivelano preziose per la valutazione dei pazienti in cui lo scheletro è severamente danneggiato e la MOC con DEXA non risulta valutabile. [23][45]

Ultrasonografia ossea quantitativa

L'ultrasonografia ossea quantitativa si basa sull'impiego di onde acustiche ad alta frequenza di cui si valutano la velocità di trasmissione attraverso la matrice ossea nonché i fenomeni di riflessione e attenuazione per avere informazioni indirette sulla mineralizzazione, sulla struttura e sulla resistenza dei siti ossei presi in esame. I segmenti ossei che vengono studiati con questa tecnica sono le falangi della mano, il polso, la tibia, il quinto metatarso ed il calcagno. Possono essere valutati anche contemporaneamente nell'ambito dell'analisi multi-sito che ha il vantaggio di fornire un quadro più completo della condizione del paziente, in considerazione del fatto che l'osteoporosi è una malattia sistemica. In alternativa si può eseguire un esame focalizzato sulla valutazione del calcagno. In particolare, l'osso calcaneare si presta bene allo studio

mediante ultrasuoni grazie alla sua conformazione anatomica e alle sue due superfici (mediale e laterale) piate, omogenee e parallele tra loro; inoltre, il calcagno è composto in prevalenza da osso trabecolare e si considera che le sue modificazioni (in termini di durezza e qualità dell'osso) rispecchino i cambiamenti anche a livello delle vertebre e dell'epifisi femorale.

I parametri come l'Amplitude Dependent Speed of Sound (AD-SoS) e l'Indice Stiffness, influenzati dalle proprietà elastiche dell'osso, permettono di identificare soggetti in cui la resistenza ossea è ridotta e che sono a rischio di frattura: quindi i parametri QUS consentono di predire il rischio fratturativo con capacità predittiva non inferiore a quella della MOC con tecnica DEXA.

Va sottolineato come l'indagine ultrasonografica abbia dei vantaggi indiscussi legati alla non invasività, alla rapidità di esecuzione e all'assenza di radiazioni.

Stando ai criteri dell'OMS, tuttavia, la diagnosi strumentale di osteoporosi non può prescindere dai valori di T-score ottenuti tramite MOC con tecnica DEXA, perciò, la QUS va considerata, ad oggi, come una tecnica complementare.

Inoltre, non sempre le valutazioni quantitative fornite dalla DEXA concordano con le valutazioni qualitative della QUS: è possibile che la BMD risulti normale e i parametri QUS risultino invece alterati o viceversa. Risultati discordanti fra QUS e DEXA non sottintendono sempre un errore, piuttosto evidenziano il fatto che i parametri QUS sono influenzati da altre caratteristiche del tessuto osseo e possono considerarsi predittori indipendenti del rischio di frattura.

Il ricorso all'ultrasonografia potrebbe essere utile per approfondire la valutazione degli effetti negativi dei glucocorticoidi sull'osso trabecolare e rilevare quanto l'architettura ossea sia degradata.

L'ultrasonografia ossea quantitativa rappresenta quindi una valida tecnologia potenzialmente utile a monitorare l'osteoporosi nel tempo e l'andamento della terapia. [83]

Radiofrequency Echografic Multi Spectrometry (R.E.M.S)

Un'altra tecnica innovativa per la valutazione dell'osteoporosi è la R.E.M.S, acronimo di Radiofrequency Echografic Multi Spectrometry, che anche in questo caso utilizza ultrasuoni. [28]

Si basa sulla scansione ecografica dei principali siti ossei da esaminare – femore e colonna lombare – e sull'elaborazione di onde acustiche grezze e non filtrate. Nella fase di analisi, il sistema confronta lo spettro di frequenze ottenute dal paziente con uno di riferimento tra quelli precedentemente archiviati in un database dopo essere stati classificate per età, sesso, BMI e sito in esame.

Attraverso questa comparazione si ottiene quindi una stima della BMD.

Il sistema inoltre considera come inaffidabili quelle specifiche frequenze che presentano sostanziali differenze rispetto ai modelli di riferimento: gli artefatti (calcificazioni, osteofiti) vengono così identificati e sottratti alla valutazione.

I risultati ottenuti dai pazienti tramite ricorso alla R.E.M.S. e MOC con tecnica DEXA (gold standard) sono stati confrontati in diversi studi multicentrici. In particolare, lo studio di Paola et al. ha permesso di evidenziare una correlazione elevata tra i valori di T-score ottenuti per mezzo delle due tecniche. Tali dati incoraggiano all'utilizzo di questa tecnica che potrebbe essere utile nel monitoraggio a breve termine di pazienti in terapia nei programmi di follow up. [28]

Inoltre, è stata dimostrata la capacità del T-score R.E.M.S. di predire il verificarsi di fratture da fragilità: nello studio longitudinale di Adami et al. oltre 1500 pazienti sono stati sottoposti sia a scansioni MOC DEXA che a scansioni R.E.M.S. per poi procedere con un monitoraggio fino a 5 anni al fine di valutare l'incidenza di fratture da fragilità; ne è emerso che anche la R.E.M.S. è capace di identificare in modo esaustivo i pazienti a rischio di frattura. [2]

Il Fragility Score è un innovativo parametro ottenuto proprio mediante tecnica REMS che si propone identificare i pazienti a rischio di frattura, indipendentemente dalla BMD. Esso valuta le caratteristiche microstrutturali dell'osso, partendo dal presupposto che un osso fragile abbia delle caratteristiche strutturali differenti rispetto ad uno sano. Si ottiene, a seguito della valutazione, un numero da 0 a 100 sulla base del confronto tra i segnali ultrasonografici del paziente esaminato ed i modelli spettrali di riferimento, rappresentativi dell'osso fragile e dell'osso non fragile, ricavati da pazienti con le stesse caratteristiche di età, sesso e BMI e che, in precedenza, hanno riportato o meno una frattura da fragilità. [35]

Altri esami strumentali di approfondimento

Un altro esame potenzialmente utile per indagare sulle fratture da fragilità è la **RM spinale**. L'utilizzo è limitato a particolari circostanze: ad esempio in caso di fratture multiple per distinguere quelle recenti dalle più datate grazie alla presenza di edema osseo che dà un diverso segnale in T2 e STIR.

È di notevole aiuto per la diagnosi corretta nei quadri più complessi quando si ha difficoltà a chiarire la condizione attuale del paziente e il reale rischio di frattura (ad esempio, di quelle vertebre che nonostante non siano deformate risultano indebolite tanto da rischiare il cedimento).

La **TC spinale** è un altro esame, complementare alla RM, che potrebbe essere utile in casi particolari. Ad esempio, può essere utile ad approfondire la valutazione sulla frattura, sui frammenti e sulla loro dislocazione nel canale midollare. [23]

1.5.2 Parametri biochimici

Gli esami di laboratorio sono imprescindibili per una corretta valutazione del paziente in quanto possono:

- a) consentire la diagnosi differenziale con altre malattie metaboliche dello scheletro anch'esse caratterizzate da una BMD ridotta;
- b) permettere la diagnosi di forme di osteoporosi secondaria;
- c) orientare nelle scelte farmacologiche e fornire elementi utili ai fini della valutazione di aderenza alla terapia, oltre che orientare nel corretto follow up [23]

Esami di primo Livello	Esami di secondo Livello
<ul style="list-style-type: none">• VES• Emocromo• Proteine totali + Elettroforesi proteica• Calcemia ⁽¹⁾• Fosforemia• Fosfatasi alcalina totale• Creatininemia• Calciuria delle 24h	<ul style="list-style-type: none">• Calcio ionizzato• Ormone Tireotropo (TSH)• Paratormone (PTH)• 25-OH-vitamina D• Cortisolemia dopo test di soppressione overnight con 1 mg di desametasone• Free Androgen Index (nei maschi)• Immunofissazione sierica ed urinaria• Anticorpi antitransglutaminasi• Esami specifici per patologie associate (es: ferritina e % di saturazione della transferrina, triptasi, ecc.)

⁽¹⁾ Calcemia corretta (mg/dl):
 $Calcemia\ totale\ (mg/dl) + 0,8[4 - albumina\ in\ g/dl]$

Illustrazione 3: Esami di laboratorio di primo e secondo livello, da Linee Guida sulla Gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da Fragilità

Markers del turnover osseo

I markers del turnover osseo si dividono in:

- marker di neoformazione
 - **Fosfatasi alcalina ossea**
 - **Osteocalcina**
 - **Propeptide del procollagene di tipo 1**
- marker di riassorbimento osseo
 - **Telopeptidi N o C terminali del collagene di tipo 1 (NTX, CTX)**
 - **Piridinolina (PYR)**
 - **Desossipiridinolina (DPYR)**

Un loro aumento al di sopra del range di normalità indica un'accelerata perdita di massa ossea e può orientare verso patologie scheletriche primitive o

secondarie come la malattia ossea di Paget, l'osteomalacia, l'ipofosfatasia, le metastasi ossee ed altre.

In studi di popolazione, tenendo particolarmente in considerazione donne in postmenopausa, possono essere utili per stimare il rischio di frattura, anche indipendentemente dalla BMD. Sono inoltre utili sia per il monitoraggio del paziente che per valutare l'andamento della risposta alla terapia. Un vantaggio legato all'utilizzo di questi marker è la possibilità di verificare in intervalli di tempo relativamente brevi l'efficacia della terapia con antirassorbitivi o anabolizzanti in attesa del successivo controllo densitometrico, che rileva invece eventuali modifiche solo a distanza di mesi.

Il limite principale è che essi presentano un'ampia variabilità analitica e biologica: pertanto non trovano indicazione nella valutazione routinaria dei singoli pazienti; il loro uso è riservato a casi selezionati. [23][38][52]

1.5.3 Calcolo del rischio di frattura: FRAX® e DeFRA®

Una volta ottenuti i risultati densitometrici e aver valutato il paziente dal punto di vista clinico, è possibile calcolare con specifici algoritmi come il FRAX® o il DeFRA® il rischio di frattura a 10 anni.

Nella pratica clinica si è interessati alla valutazione del rischio fratturativo del paziente in tempi più brevi (ad esempio un anno), tuttavia, come precisato nel sito del sistema di calcolo FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk>), il periodo di riferimento scelto è di 10 anni perchè lo scopo è di fornire dati percentuali più elevati che siano più facilmente comprensibili sia dai pazienti che dai medici. Inoltre, il rischio di frattura ad un anno può essere facilmente ricavato: ad esempio un individuo con una probabilità di frattura a 10 anni del 40% avrebbe circa una probabilità a 1 anno del 4%. [40]

Lo strumento FRAX è stato introdotto nel 2008 e permette l'inserimento nel sistema di calcolo di una serie di dati clinici, anamnestici e densitometrici:

1. Età: prende in considerazione un intervallo tra 40 e 90 anni e non è possibile inserire valori al di fuori di questo range; il modello è costruito sulla base di dati reali emersi dallo studio di coorti di soggetti di diverse popolazioni nel mondo; in alternativa è possibile inserire la data di nascita
2. Sesso maschile o femminile
3. Peso in kg
4. Altezza in cm
5. Frattura precedente spontanea o conseguente a trauma lieve che in un soggetto sano non causerebbe frattura
6. Frattura di femore nel genitore
7. Abitudine tabagica attuale

8. Terapia con glucocorticoidi, in particolare se il paziente li assume al momento in cui si sta facendo il calcolo del rischio, o li ha assunti in passato per un periodo superiore o uguale a 3 mesi, ad una dose di prednisolone maggiore o uguale a 5 mg al giorno (o dosi equivalenti di altri cortisonici)
9. Artrite Reumatoide
10. Osteoporosi secondaria, in particolare si fa riferimento a patologie strettamente associate all'osteoporosi, quali ad esempio il diabete mellito di tipo 1, osteogenesis imperfecta in adulti, ipertiroidismo di lunga data non trattato, ipogonadismo o menopausa precoce (prima dei 45 anni), malnutrizione cronica, malassorbimento e malattie croniche del fegato e altre
11. Alcol $\geq 3U/die$
12. BMD collo del femore (g/cm^2) dopo aver selezionato la marca dell'apparecchio di scansione DXA;

Soffermandoci in particolare sul parametro della BMD, o in alternativa del T-score, va ricordato che sono molto importanti per l'identificazione e la stratificazione del rischio fratturativo così come anche l'età, l'altezza e il peso. Solo disponendo di questi dati è infatti possibile ottenere una stima del rischio fratturativo.

L'algoritmo è caratterizzato da una semplicità che ne assicura la praticità di utilizzo in ambito clinico, ma ne costituisce anche un potenziale limite nella caratterizzazione del rischio fratturativo dei pazienti.

Lo strumento di calcolo non richiede di specificare la sede di frattura né il numero di fratture presenti, non distingue tra frattura silente rilevata all'esame morfometrico e frattura clinicamente sintomatica, non richiede di inserire il numero di sigarette che il paziente fuma ogni giorno né di specificare nel dettaglio la dose di glucocorticoidi e il tempo di assunzione. Il sistema inoltre non tiene conto delle cadute.

Per quanto riguarda i risultati densitometrici, il FRAX prende in considerazione solo la BMD del collo del femore o, in mancanza di esso, il T-score. Non prende in considerazione parametri biochimici utili alla valutazione del metabolismo osseo, senza cui non è possibile realizzare una valutazione completa del paziente.

Un aspetto vantaggioso è però la possibilità di regolare il valore di rischio ottenuto tramite il parametro TBS.

Nel corso degli anni diverse società nazionali hanno sviluppato i propri algoritmi per il calcolo del rischio fratturativo, basandosi su ampie coorti di pazienti. In Italia è attualmente approvato per l'uso nella pratica clinica il DeFRA (<http://defra-osteoporosi.it>) che permette di ottenere un risultato più accurato e attendibile del rischio di frattura. Questo è un derivato del FRAX, ma presenta numerose vantaggi: considera un pannello più ampio di fattori che possono essere meglio caratterizzati dal punto di vista quantitativo e qualitativo (numero

e sede delle fratture, numero di sigarette, numero di unità alcoliche consumate, la dose media dei glucocorticoidi assunti, il numero di patologie secondarie) e prende in considerazione la BMD lombare oltre a quella femorale. Inoltre, i dati dei pazienti vengono registrati in forma anonima e consultabili dal clinico nella successiva valutazione, al fine di stabilire eventuali modificazioni del rischio di frattura nel tempo. Lo svantaggio rispetto al FRAX è la mancata possibilità di aggiustare il rischio fratturativo per il valore di TBS, in quanto disponibile.

Le probabilità di rischio fratturativo calcolate attraverso questi sistemi si basano su una coorte rappresentativa di pazienti italiani; modifiche significative all'interno della popolazione influenzeranno l'accuratezza di questi modelli così da rendere necessario un aggiornamento sistema di calcolo negli anni a venire. [40]

1.6 MONITORAGGIO DEL RISCHIO DI FRATTURA NEI PAZIENTI CON TRAPIANTO DI RENE

La valutazione delle variazioni della massa ossea nel tempo può essere utile sia per monitorare l'efficacia di alcune terapie sia per individuare soggetti che troppo rapidamente stanno andando incontro ad una perdita di massa ossea. La perdita annua di massa ossea nelle donne in postmenopausa è dello 0,5-2% e la maggior parte delle terapie portano ad un incremento della BMD dell'1-6% all'anno. Queste variazioni vanno commisurate con il cosiddetto *least significant change* (LSC), ovvero la variazione minima rilevabile dalla tecnica utilizzata non attribuibile all'errore della misura. Il LSC può variare dal 2 al 4%, secondo il sito studiato e lo strumento, per cui un controllo dell'indagine è generalmente giustificato solo dopo 1,5-2 anni, e comunque mai prima di un anno. L'intervallo di tempo può essere quindi più breve in determinate condizioni fortemente osteopenizzanti quali una terapia corticosteroidica ad alte dosi, neoplasie maligne, iperparatiroidismi primitivi e secondari o immobilizzazione prolungata. In più va tenuto conto del fatto che sono comparabili solo le indagini densitometriche eseguite con lo stesso strumento in centri sottoposti a controlli di qualità. La densitometria della colonna lombare è più sensibile alle modificazioni longitudinali rispetto al sito femorale, ed è quindi preferita nel monitoraggio della massa ossea, purché vadano escluse eventuali condizioni concomitanti che ne compromettono la precisione. Le densitometrie periferiche (a raggi X o a ultrasuoni) non sono raccomandate per il monitoraggio perché per evidenziare delle variazioni significative nel singolo paziente richiedono intervalli di tempo troppo lunghi. [70]

La seguente tabella schematizza quanto suggerito dalle linee guida KDIGO 2017 sulla frequenza del monitoraggio nei pazienti con trapianto di rene in base al tempo trascorso dall'intervento e della funzionalità renale [42][85]

	Immediate post-transplant	CKD: GFR category					
		G1T	G2T	G3aT	G3bT	G4T	G5T
Serum calcium	At least weekly	← Every 6-12 months →				3-6 months	1-3 months
Serum phosphate	At least weekly	← Every 6-12 months →				3-6 months	1-3 months
Serum intact PTH	Once	← Once* →				6-12 months	3-6 months
Serum 25(OH)D	Once	← Once [#] —correct deficiency and insufficiency →					
Bone density		← Check to assess fracture risk if risk factors for osteoporosis present →					

*Repeat testing interval determined by baseline value, CKD progression and MBD treatment.

[#]Repeat testing determined by baseline values and interventions.

1.7 PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELL' OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI TRAPIANTATI RENALI

1.7.1 Le soglie diagnostica e terapeutica

Il rischio di frattura, se espresso solo dal dato densitometrico, ignora altri importanti fattori di rischio clinico che concorrono a determinarlo, indipendentemente dalla BMD, come l'età, la terapia cortisonica, pregressi eventi fratturativi, abitudine tabagica, assunzione di alcolici.

Per quanto riguarda la popolazione con fattori di rischio minori, la decisione di attuare un intervento farmacologico deve basarsi sia sul valore densitometrico che sui fattori clinici di rischio fratturativo.

Questa valutazione combinata può essere attuata in modo facile e veloce tramite i principali sistemi di calcolo del rischio di frattura precedentemente citati.

Esistono dei fattori di rischio maggiori come l'assunzione di terapia steroidea cronica a dosi di prednisone ≥ 5 mg/die (o una dose equivalente di altro steroide), la storia di precedenti fratture osteoporotiche, blocco ormonale adiuvante in soggetti con patologia neoplastica (uomini con carcinoma

prostatico o donne con carcinoma mammario). Inoltre, non è raro che questi fattori coesistano nello stesso paziente.

In questi casi, la terapia antiassorbitiva va iniziata *indipendentemente* dai risultati densitometrici, come suggerito dalle stesse linee guida e come previsto dalla nota 79 dell'AIFA, che stabilisce i criteri di prescrivibilità dei farmaci per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi a carico del SSN. [23][3]

1.7.2 Correzione delle anomalie del metabolismo minerale osseo

Gli interventi terapeutici contro l'osteoporosi mirano a limitare il più possibile i fattori di rischio e a promuovere la salute dell'osso.

Integrazione della vitamina D

È stato osservato che la vitamina D risulta essere inferiore al target di normalità nella maggior parte della popolazione italiana. [4]

Lo stesso si verifica di frequente nei pazienti dopo trapianto di rene: circa un terzo dei pazienti, anche se il trapianto ha avuto successo, presenta bassi livelli di tale vitamina. [45] Sulla base delle evidenze scientifiche, la maggior parte degli autori sono concordi riguardo la somministrazione di vitamina D in pazienti con trapianto di rene, anche se la calcemia è normale. [85][25]

La vitamina D è prodotta dall'organismo per l'80% e introdotta con la dieta (soprattutto pesce e grassi animali) per un 20%.

La sintesi endogena a livello cutaneo, a partire dal colesterolo, grazie all'esposizione ai raggi solari UVB si riduce con l'età, un aspetto che depone a favore dell'integrazione negli anziani. Si è dimostrato che la somministrazione in combinazione con il calcio ha ottenuto una modesta efficacia nel ridurre il rischio di frattura a livello femorale, soprattutto negli anziani. Gli effetti sono proporzionati alla carenza iniziale e sono legati anche a una riduzione del rischio di caduta. Supplementi di calcio e vitamina D rappresentano la terapia di prima linea per tutti i pazienti, soprattutto dopo il trapianto di rene: infatti, poiché inadeguate concentrazioni sono la prima causa di insuccesso della terapia con farmaci antiosteoporotici, un'ottimizzazione dei livelli di calcio e vitamina D è richiesta prima di iniziare il trattamento con tali farmaci.

Dopo aver iniziato la somministrazione di colecalciferolo vengono ricontrollati i livelli di vitamina D periodicamente, per accertarsi che il valore sia a target.

I metaboliti idrossilati in posizione 1 della vitamina D, come il calcitriolo, possono dare invece ipercalcemia e ipercalciuria, perciò, è necessario eseguire un monitoraggio sierico e urinario molto più attento. Essi contrastano l'iperparatiroidismo e riducono i livelli dei markers di elevato turnover osseo, migliorando la BMD.

Il calcitriolo è indicato in caso d'insufficienza renale medio-grave, ipoparatiroidismo, mutazioni del gene per 1 α -idrossilasi e in caso di malassorbimento. Il calcifediolo è indicato in caso d'insufficienza epatica. Una dose adeguata di colecalciferolo tale da garantire una concentrazione nel range ottimale va comunque assicurata al paziente in considerazione delle attività autocrine e paracrine, degli effetti anche extrascheletrici e della mancanza di studi che documentino in modo adeguato l'efficacia antifratturativa dei metaboliti attivi.

La somministrazione può avvenire con cadenza giornaliera, settimanale o mensile.

È preferita la via orale, esclusi casi di malassorbimento in cui si può utilizzare la via intramuscolo, ed è preferibile la somministrazione di vitamina D₃ rispetto alla D₂. [23]

Le linee guida KDIGO suggeriscono una correzione secondo lo schema proposto per la popolazione generale [44,23]:

<i>nmol/l</i>	<i>ng/ml</i>	<i>Interpretazione</i>
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti collaterali
>375	>150	Intossicazione

Tabella 3: Interpretazione dei livelli plasmatici di 25(OH)D da Linee Guida sulla Gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità, Commissione intersocietaria per l'osteoporosi (2017)

In caso di grave carenza, uno schema di 50 000 UI/ settimana per 2-3 mesi è in grado di riportare i livelli di vitamina D alla normalità, secondo le linee guida che suggeriscono poi di scendere ad una dose di mantenimento di 2000 UI/die o ad una dose equivalente da somministrare settimanalmente o mensilmente; le dosi nel caso i valori basali siano, per esempio, nell'ambito della insufficienza, devono essere ridotte. Viene consigliato di non superare la dose di 100 000 UI a somministrazione perché paradossalmente aumenterebbe il riassorbimento e il rischio di frattura. [23][70]

Normalizzazione della calcemia

Ottimizzare i livelli di calcio è un target fondamentale nella prevenzione e terapia dell'osteoporosi.

Anch'esso spesso risulta carente nella popolazione generale e l'introito tramite l'alimentazione non soddisfa il fabbisogno giornaliero. [23]

Il calcio ha la funzione di mineralizzare la matrice ossea e conferire durezza all'osso, oltre ad ulteriori importanti funzioni come coenzima legate alla trasmissione dell'impulso nervoso, alla contrazione muscolare e alla coagulazione. Questo minerale serve al raggiungimento del picco di massa ossea in giovane età e a contrastare la riduzione della BMD nel tempo. [46]

È importante quindi che la calcemia stia nel giusto range, e se il calcio è basso bisogna in primis incrementarne l'apporto con la dieta. Gli alimenti più ricchi di calcio sono latte e i suoi derivati, frutta secca, alcune verdure come i cavoli e gli spinaci, i legumi; inoltre, si può consigliare l'assunzione di acque ad elevato residuo di questo minerale.

Il fabbisogno giornaliero dipende dall'età, dal sesso e da eventuali condizioni come la gravidanza e l'allattamento che richiedono un aumentato apporto, oltre che da eventuali trattamenti terapeutici in atto. [23]

FABBISOGNO DI CALCIO	mg/die
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1200
11-24 anni	1200-1500
25-50 anni	1000
In gravidanza o allattamento	1200-1500
Donne in postmenopausa in trattamento estrogenico / Uomini di 50-65 anni	1000
Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico / Uomini di età > 65 anni	1200

Tabella 4: Fabbisogno di Calcio in diverse età e condizioni, da Linee Guida sulla Gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità

Nella popolazione generale quando il calcio assunto con la dieta non è sufficiente, è necessaria una supplementazione orale: la somministrazione di solo calcio è efficace nel ridurre il rischio di frattura specialmente negli anziani, ma ci sono prove molto più numerose che riguardano l'efficacia della combinazione calcio e vitamina D. Gli effetti sono proporzionali al grado di carenza. [23]

Nei pazienti che hanno subito un trapianto di rene, l'ipocalcemia si riscontra poco frequentemente e potrebbe essere determinata dalla sospensione temporanea del calcio e della vitamina D nel periodo a ridosso del trapianto, oltre che dalla somministrazione di steroidi e immunosoppressori. Inoltre può essere uno dei segnali di ritardo dell'entrata in funzione dell'organo ricevuto. [85]

Va ricordato che il rischio di calcolosi renale non ossalica può aumentare con l'assunzione di supplementi di calcio, mentre addirittura si riduce se il calcio è introdotto con la dieta tramite una maggiore assunzione di alimenti che ne

contengono una buona quantità. Oggi si discute sul profilo di sicurezza dei supplementi di calcio per un possibile incremento delle calcificazioni e del rischio cardio-vascolare come effetti collaterali. Alla luce di tali aspetti, prima di somministrare il supplemento di calcio, in tutti i tipi di pazienti:

- 1) Stimare l'apporto alimentare;
- 2) Tentare di garantire un apporto adeguato di calcio con alimenti e acque ricche in calcio;
- 3) Ricorrere ai supplementi solo quando la correzione dietetica non è sufficiente, indicandone l'assunzione ai pasti e per la dose minima necessaria a soddisfare il fabbisogno, eventualmente suddividendo la dose in più somministrazioni giornaliere. [23]

Gestione dell'iperparatiroidismo

In caso d'ipocalcemia, le paratiroidi producono PTH per aumentare il calcio circolante mediante attivazione della vitamina D a livello renale, l'assorbimento di calcio dall'intestino promosso dal calcitriolo ed il riassorbimento di calcio dall'osso.

Quando il rene presenta ridotta funzionalità e/o il calcio è ridotto per scarso introito o aumentata perdita, s'instaura un iperparatiroidismo secondario con i livelli di PTH che aumentano e consecutiva progressione della riduzione della densità minerale ossea. In questa condizione, il **supplemento di vitamina D attivata** sembra essere molto efficace nel controllo del PTH perché va a ripristinare i livelli di calcio ed esercita azione di feedback negativo sulla secrezione. [67]

Nei pazienti sottoposti a trapianto renale il recupero della funzione d'organo dovrebbe accompagnarsi ad un calo della secrezione di PTH, ma l'iperparatiroidismo spesso persiste perché le paratiroidi nel tempo diventano iperplastiche e acquistano una certa autonomia nella secrezione che risulta indipendente dalla calcemia. Questa condizione è definita *iperparatiroidismo terziario*. [85] [34]

Il **Cinacalcet** è un farmaco calcimimetico che agisce aumentando la sensibilità dei recettori delle paratiroidi al calcio. Esso riduce la secrezione di PTH e l'iperplasia delle paratiroidi, migliorando calcemia e fosfatemia. Gli effetti collaterali legati al suo utilizzo sono principalmente disturbi gastrointestinali e ipercalciuria; esiste un rischio legato alla nefrocalcinosi e potenzialmente al graft failure (questo secondo alcuni studi, secondo altri il farmaco non intaccherebbe la funzione renale).[85][31]

Non ci sono linee guida chiare riguardo il ricorso al Cinacalcet nei pazienti con trapianto di rene; per ora vi si ricorre nei casi di severa ipercalcemia e severo iperparatiroidismo terziario.

Nei pazienti trapiantati bisogna ricordare che questo farmaco interagisce con il Tacrolimus e con tutti i farmaci che alterano il CYP3A4, da cui il Cinacalcet

stesso è metabolizzato. Esso stesso invece inibisce CYP2D6, come fanno i SSRI; pertanto, c'è un rischio di tossicità legato all'assunzione di farmaci che sono metabolizzati attraverso questa via: beta bloccanti, antidepressivi triciclici, flecainide. [85]

La **Paratiroidectomia** è un intervento chirurgico indicato in caso di valori molto elevati di PTH e ipercalcemia, in caso di modificazioni ECG legate all'ipercalcemia o sintomi neurologici, oppure quando si è di fronte ad un insuccesso della terapia medica nella gestione dell'iperparatiroidismo terziario. L'intervento risulta efficace nel normalizzare il metabolismo minerale osseo e si riscontra un miglioramento della BMD a un anno. Tuttavia valutare gli outcome risulta difficile perché la popolazione campionata è piccola e c'è una forte eterogeneità tra i pazienti in cui la scelta di intervenire chirurgicamente può essere influenzata dalle comorbidità, dalla preferenza del paziente, dalle possibilità di accesso alla terapia e dai costi.

Le possibili complicazioni legate alla chirurgia sono l'ipocalcemia transitoria (20-85%), il sanguinamento (0.3%) o il danno al nervo laringeo ricorrente (2%).

I valori di PTH oltre i quali la paratiroidectomia conferisce un vantaggio assoluto non sono chiari e mancano anche dati certi riguardo la tempistica più adeguata per sottoporsi all'intervento: non si è ancora in grado di definire se è meglio intervenire prima o dopo il trapianto di rene.

Solo nel caso di un'evidente nodularità di grandi dimensioni esiste una chiara indicazione all'intervento prima del trapianto renale per evitare complicazioni nel post-trapianto.

La paratiroidectomia può essere eseguita in alternativa dopo il trapianto, con il vantaggio di poter osservare se si verifica un calo di secrezione di PTH tale da rendere non necessario l'intervento chirurgico. Se questo non si verificasse, sarebbe consigliabile procedere nell'arco di un anno: inizialmente serve impiegare qualche mese in attesa di una riduzione dell'iperplasia e della secrezione di PTH.

L'intervento può essere una paratiroidectomia subtotale o una paratiroidectomia totale con autotrapianto; anche interventi più risparmiativi sembrano avere buona efficacia. [85][54]

Integrazione del fosfato

I disordini del fosforo sono frequenti nei pazienti con CKD e l'ipofosfatemia è più frequente dopo trapianto di rene.

Questa condizione può essere legata a livelli ancora elevati di PTH (iperparatiroidismo persistente) e di FGF23, nonché alla terapia immunosoppressiva.

Per questo tipo di alterazione non s'interviene fino a quando la concentrazione non scende <2 mg/dl. Quando ciò si verifica, si somministra un supplemento orale di fosfato da associare ad una dieta ricca di fosfati (il latte ne è ricco).

È necessario controllare il valore perché un'elevata fosfatemia aumenta la secrezione di PTH e rafforza l'iperparatiroidismo, inoltre può indurre nefrocalcinosi. [85]

Introito proteico

Un apporto proteico adeguato riduce il rischio di frattura, in particolare di femore, nella popolazione generale. La quota consigliata è di 1-1.2 g/kg/die con 20-25 g di proteine nobili a pasto. Per garantire più stabilità all'apparato muscolo-scheletrico è consigliabile seguire una dieta corretta abbinata ad esercizi specifici che impongono ai muscoli un lavoro contro resistenza, in modo da aumentare la massa e la forza muscolare. Anche minerali come magnesio, zinco, silicio e altre vitamine come la vitamina K, E, B6, B12 sono preziosi per le ossa. [23]

Dopo un trapianto di rene, la consulenza di uno specialista in nutrizione può essere di aiuto nell'adozione della dieta più adatta alle esigenze specifiche del paziente. Non esistono linee guida che diano indicazioni chiare sull'apporto proteico necessario per i pazienti sottoposti a trapianto di rene, ma si tenga presente che il consumo di proteine deve essere moderato: l'eccesso proteico è, infatti, correlato a ipertensione, disfunzione dell'organo trapiantato ed eventi cardiovascolari.

Tuttavia, dopo l'intervento chirurgico, è importante mantenere un bilancio azotato positivo per prevenire la perdita muscolare, favorire la guarigione delle ferite e aiutare l'organismo a superare lo stress da trauma chirurgico. L'introito proteico nell'immediato post-operatorio va da 1.3 a 2 g/kg di peso corporeo.

Ci sono poche evidenze su come il fabbisogno proteico si modifichi nel lungo termine: si ritiene che una quantità valida a tutelare il rene trapiantato, e per il benessere generale sia di 0,75 g/kg/die per le femmine e 0,8 g/kg/die per i maschi. [62] [73]

Attività fisica

Il movimento e l'esercizio fisico sono raccomandati per tutti i pazienti nella prevenzione dell'osteoporosi. È dimostrato che la passeggiata a ritmo sostenuto, con l'alternarsi di tratti in salita e in piano, limita la perdita di BMD.

Dopo il trapianto di rene, è bene eseguire una precoce mobilitazione post-intervento ed arrivare gradualmente nel tempo ad acquisire abitudine all'esercizio fisico.

Nei pazienti giovani va ricordato che un'attività troppo esasperata può avere effetti opposti a quelli desiderati, e danneggiare la salute dello scheletro. Mentre negli anziani bisogna fare attenzione alle condizioni di salute generale e alle

comorbidità (deficit visivi, disturbi neuromotori, disturbi dell'equilibrio), oltre che alla tipologia di farmaci assunti (psicofarmaci, ipotensivanti e diuretici) perché il movimento porta con sé un rischio potenziale di caduta che va prevenuta in tutti i modi.

Bisogna quindi minimizzare il rischio intervenendo in modo deciso sul paziente, ottimizzando le sue condizioni e sensibilizzando lui e i familiari a rendere sicuro l'ambiente in cui vive (buona illuminazione, calzature adeguate, rimozione di ostacoli che potrebbero portare ad inciampare o scivolare).

Anche se non ci sono prove che ne documentino l'efficacia anti-frattura, una semplice passeggiata di trenta minuti all'aria aperta può essere un punto di partenza per osservare benefici a livello della massa ossea. [23]

1.7.3 Farmaci antiosteoporotici nei pazienti con trapianto di rene

I farmaci disponibili in Italia per il trattamento dell'osteoporosi sono classificabili in due categorie: gli antiassorbitivi e gli anabolici. [77]

Tutti riducono il rischio di frattura vertebrale in modo significativo, mentre l'efficacia nel prevenire le fratture femorali e non vertebrali è stata dimostrata solo per alcuni. La loro prescrivibilità in prevenzione primaria e secondaria a carico del SSN è regolata dalla NOTA 79 dell'AIFA, sulla base di alcuni criteri clinici e densitometrici, e necessitano inoltre di prescrizione specialistica su piano terapeutico. [23]

Bifosfonati

I Bifosfonati (BF) sono composti sintetici analoghi del pirofosfato in grado di fissarsi in corrispondenza delle superfici ossee sottoposte a rimodellamento, dove bloccano l'attività degli osteoclasti con un meccanismo d'azione diverso in funzione della presenza o meno di un gruppo aminico. Sono molto utilizzati nella popolazione generale perché efficaci nel ridurre il turnover e aumentare la densità minerale ossea.

Vengono assorbiti solo per lo 0.5–5% dal tratto gastro-intestinale e alcuni possono essere somministrati anche per via endovenosa.

Sono controindicati nei pazienti che presentano ipocalcemia, malattie gastrointestinali, insufficienza renale (VFG <30 ml/min), gravidanza e allattamento. [23]

Lo studio prospettico randomizzato, realizzato da Coco e dal suo gruppo di lavoro, condotto su pazienti trapiantati di rene e riceventi Pamidronato per via endovenosa, ha evidenziato che la BMD migliora ma la qualità ossea, valutata su biopsie effettuate su una parte della popolazione campionata, risulta diminuita; inoltre, questo studio ha fatto emergere molti casi di malattia adinamica dell'osso nei pazienti in trattamento con Pamidronato. [22]

Per quanto riguarda l'effetto dei Bifosfonati sul rischio di frattura nei pazienti sottoposti a trapianto, finora è stato dimostrato con certezza solo che la terapia migliora la BMD, ma i dati sulla riduzione del rischio di frattura non sono così forti. [85]

Le linee guida KDIGO 2017 consigliano con un basso livello di evidenza l'utilizzo dei Bifosfonati nei primi 12 mesi dopo il trapianto di rene per poi decidere se proseguire in base alla rivalutazione dei fattori di rischio. Bisogna inoltre tenere in considerazione il fatto che i Bifosfonati non sono indicati in caso di malattia adinamica dell'osso e se VFG <30 ml/min, mentre trovano indicazione di fronte ad un quadro di ridotta BMD associata a elevati markers del turnover osseo. [42]

Per quanto riguarda gli eventi avversi dei BF, essi vanno distinti in:

A) *Reazione di fase acuta*. La somministrazione di amino-bisfosfonati ev. – ma anche per via orale a dosi elevate – si può associare ad un quadro clinico simil-influenzale della durata di 1-3 giorni caratterizzato da febbre e dolori muscolo-scheletrici diffusi, più frequenti e severi dopo la prima somministrazione. La relativa sintomatologia è ben controllabile con paracetamolo per os e solo raramente è necessario somministrare cortisonici.

B) *Fratture atipiche sub-trocanteriche*: si tratta di fratture trasversali da insufficienza (stress fractures) la cui diagnosi richiede la soddisfazione di precisi criteri classificativi. L'incidenza di queste fratture è molto bassa – da 3,2 a 50 casi per 100.000 persone-anno – ma chiaramente collegata alla durata della terapia. Sulla base dei dati disponibili, si conferma la rarità di questi eventi, quindi il rapporto rischio/beneficio nell'uso dei BF nella prevenzione delle fratture da fragilità è considerabile a favore del beneficio. Al fine di minimizzare il rischio di frattura subtrocanterica nei pazienti sottoposti a terapia con BF può essere utile: a) considerare dei periodi di "vacanza terapeutica", previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio; b) correggere e monitorare altri fattori di rischio per frattura atipica come l'uso cronico di glucocorticoidi, ipovitaminosi D, l'uso cronico di inibitori di pompa protonica, l'eventuale presenza di malattie scheletriche diverse dall'osteoporosi.

C) *ONJ (OsteoNecrosis of the Jaw)* o osteomielite dei mascellari. Evento molto raro nei pazienti che utilizzano i BF per il trattamento dell'osteoporosi (1:10.000 pazienti trattati), ma aumenta se gli stessi si sottopongono ad interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo. Nei pazienti che iniziano terapia con BF per l'osteoporosi non è necessaria una visita odontoiatrica con eventuale bonifica prima dell'inizio; tuttavia in caso d'intervento odontoiatrico invasivo, come un'estrazione, si consiglia l'utilizzo di antisettici locali (clorexidina collutorio 0.20%) e antibiotici (amoxicillina eventualmente in associazione con metronidazolo) nei 2 giorni antecedenti l'intervento e per i 6-8 giorni successivi, soprattutto se sono presenti fattori di rischio individuali (diabete,

immunosoppressione, utilizzo di steroidi, fumo, alcol), ma senza una sospensione del Bifosfonato. [23]

In considerazione degli eventi avversi associati alla terapia a lungo termine con BF, la necessità di continuare il trattamento dovrebbe essere riconsiderata ad intervalli regolari. Sulla base dei dati disponibili ricavati dalla popolazione generale, il trattamento con Alendronato, Ibandronato e Risedronato andrebbe rivalutato dopo 5 anni e quello con Zoledronato dopo 3 anni. Inoltre una sospensione del trattamento di 12-24 mesi è raccomandabile nei pazienti in terapia con BF orali da più di 5 anni e a basso rischio di frattura.

È consigliabile, invece, la prosecuzione sino a 10 anni (durata massima del trattamento) in pazienti ad elevato rischio di frattura, come quelli con T-score femorale $<-2,5$ oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al femore inferiore a $-2,0$. Nei pazienti in trattamento con Zoledronato ad alto rischio è indicato continuare la terapia per ulteriori 3 anni, fino ad un massimo di 6 consecutivi. [23]

Nei pazienti che hanno subito un trapianto di rene, nonostante i Bifosfonati possano migliorare la BMD, bisogna tenere in conto che essi sono eliminati per via renale e sono controindicati se i pazienti presentano una disfunzione renale, segnalata da un'elevata creatininemia e una clearance della creatinina <30 mL/min. Ci sono evidenze di necrosi tubulare acuta indotta da Zoledronato e di insorgenza di glomerulosclerosi focale segmentaria fra i pazienti non sottoposti a trapianto: questo implica preoccupazione circa l'utilizzo nei pazienti con trapianto renale.

Inoltre, questi farmaci non sempre sono ben tollerati dal punto di vista gastrointestinale, in particolar modo se assunti per os. [81]

Denosumab

Anticorpo monoclonale umano in grado di legare il RANKL, una citochina che, interagendo con il recettore RANK espresso dagli osteoclasti maturi e dai loro precursori, ne condiziona reclutamento, attivazione e sopravvivenza.

Modalità e tempi di somministrazione sono conformi a quelli utilizzati negli studi registrativi: una dose di 60 mg tramite iniezione sottocute a cadenza semestrale.

Questo farmaco garantisce la soppressione quasi totale del turnover osseo e determina un incremento della BMD superiore a quello ottenibile con i BF, sia a livello dell'osso trabecolare che del corticale, con conseguente riduzione delle fratture da fragilità in tutti i siti scheletrici.

In particolare, il Denosumab (74):

1. agisce in modo uniforme sulle strutture ossee a prescindere dal turnover osseo
2. agisce maggiormente sull'osso corticale

3. determina un continuo incremento densitometrico nel tempo, a differenza di altri antiriassorbitivi con i quali dopo 3-4 anni di terapia si assiste ad un plateau, in particolare a livello delle strutture corticali
4. è indicato anche in caso di VFG < 30 mL/min
5. a differenza dei BF, il cui effetto perdura per anni al termine del trattamento, l'efficacia del Denosumab svanisce dopo sei mesi dalla somministrazione ed è stato evidenziato un effetto rebound con iperattivazione del sistema RANK-RANKL che può portare a perdita di BMD ed incremento del rischio fratturativo. Pertanto, al termine della terapia con Denosumab, è opportuno eseguire un ciclo di acido zoledronico ev o assunzione di BF per os per almeno 4-6 mesi, da sospendere solo previo controllo di un'adeguata soppressione dei marker di riassorbimento osseo.

Denosumab riduce in modo importante il rischio di frattura vertebrale (-60% dopo 3 anni), di frattura femorale (-40% dopo 3 anni) e di frattura non vertebrale (-20% dopo 3 anni) nelle donne in postmenopausa. [70] L'efficacia in questa categoria di pazienti è dimostrata da numerosi studi (FREEDOM, FREEDOM extension, ABCSG-18, DIRECT, FRAME) i cui risultati vanno nettamente a favore dell'adeguatezza di questo farmaco. [64]

Aspetto di ancora maggiore interesse è che Denosumab sia risultato sicuro ed efficace anche in pazienti con fattori di rischio maggiori come donne con importanti comorbidità quali carcinoma mammario, carcinoma prostatico ed IRC. Inoltre, la sua efficacia non è condizionata dall'età, dalla storia di fratture pregresse, dalla sede di frattura, dalla funzionalità renale e dalle terapie in atto. Pertanto, sembra essere il farmaco più adeguato e sicuro per particolari categorie dei pazienti fragili. Inoltre Behanova et al. hanno dimostrato proprio che Denosumab riduce la mortalità dei soggetti ad alto rischio di frattura vertebrale, indipendentemente dalla BMD femorale. [64]

Per quanto riguarda il trattamento antiriassorbitivo nei pazienti sottoposti a trapianto renale, i dati in letteratura sono esigui. Un recente studio ha messo a confronto efficacia e sicurezza del Denosumab e dei Bifosfonati in 85 pazienti con trapianto di rene di età compresa tra 19 e 88 anni suddivisi in due gruppi in base al tipo di trattamento assunto e seguiti nel tempo per un periodo complessivo medio di 3.4 anni: al termine del follow up, Denosumab ha portato ad un significativo incremento della BMD vertebrale e anche ad un miglioramento di quella femorale, con risultati nettamente migliori rispetto a quelli ottenuti nei pazienti in trattamento con BF, a fronte di un solo episodio grave di ipocalcemia come reazione avversa. Un limite dello studio, come riconosciuto dagli stessi autori, è la mancata presa in considerazione dell'incidenza di fratture; inoltre la popolazione presa in studio non è particolarmente ampia e il periodo di tempo di osservazione è limitato. Tenendo

conto di questi aspetti, i dati ottenuti da questo studio confermano le potenzialità del Denosumab e rafforzano le aspettative. [57]

Alcuni studi – tra cui il POSTOP study – riportano ulteriori risultati del Denosumab sulla BMD. Ad esempio, Brunova et al hanno evidenziato gli effetti della terapia con Denosumab nei pazienti trapiantati di rene, osservando un miglioramento dei parametri densitometrici come BMD e T-score ma anche dei marcatori del riassorbimento. [18]

Nonostante la durata del periodo di osservazione spesso non permetta di valutare l'incidenza dell'evento fratturativo, tutti i dati sembrano prospettare una possibile riduzione del rischio fratturativo; anche il valore del TBS, in accordo con il valore di BMD, migliora nei pazienti con trapianto renale che assumono Denosumab rispetto a quelli che non lo assumono e l'aumento che si osserva è molto più consistente rispetto a quello rilevato tra i non trapiantati. [13][15][16][81]

Dallo studio condotto da Petranova et al. su donne in postmenopausa con osteoporosi, considerando due gruppi, di cui uno in trattamento steroideo cronico e l'altro non in trattamento, l'assunzione di Denosumab si è associata ad un incremento maggiore del TBS nel primo gruppo rispetto al secondo. Per estensione, è possibile che queste osservazioni siano valide anche per i pazienti con trapianto di rene che assumono glucocorticoidi. [66]

La combinazione tra Denosumab e Teriparatide ha dimostrato un più marcato incremento della BMD rispetto alla terapia con solo il primo. Simili vantaggi in termini di miglioramento della BMD sono stati ottenuti con la terapia sequenziale Teriparatide-Denosumab (DATA- Switch study) [70, 68] Tuttavia, la terapia combinata in Italia non è rimborsata dall'AIFA.[3]

Una particolare attenzione va riservata al momento in cui il trattamento con Denosumab deve essere sospeso perché l'interruzione può portare ad un effetto rebound caratterizzato da un brusco incremento del turnover osseo e riduzione della BMD per la simultanea re-attivazione degli osteoclasti dormienti. Per evitare ciò, prima di sospendere il Denosumab è corretto impostare una terapia con BF di potenza adeguata che limiti la perdita di BMD. [7][44]. Gli effetti dell'interruzione della terapia sono stati studiati anche nei trapiantati di rene. Un altro possibile effetto indesiderato del Denosumab è l'ipocalcemia, per cui vanno corrette tutte le eventuali condizioni di rischio prima di intraprendere la terapia e controllare la calcemia per assicurarsi che assunzione e perdita di calcio siano bilanciate. [7][81]

Negli studi di estensione post-registrativa sono stati osservati anche rari casi di osteonecrosi mandibolo-mascellari e di fratture femorali atipiche, legati alla riduzione del turnover osseo. [9] Quindi va eseguita una visita odontoiatrica

prima della somministrazione della terapia, al fine di escludere controindicazioni. In letteratura esistono riferimenti anche ad un possibile aumento del rischio di infezioni urinarie (UTI) tra i pazienti trapiantati in trattamento con Denosumab. [14][7]

Teriparatide

La somministrazione di ormone paratiroideo, e in particolare del suo frammento attivo 1-34 (Teriparatide), va a stimolare sia il riassorbimento che la neoformazione ossea, anche se poi prevale l'effetto anabolico.

Questo farmaco agisce modulando il sistema RANK/RANKL/OPG e stimolando il complesso Wnt/ β catenina; inoltre inibisce la sclerostina (inibitore del sistema Wnt). L'effetto complessivo è quello di stimolare l'osteoblastogenesi e inibire l'apoptosi degli osteoblasti.

L'aumento di BMD si evidenzia in modo netto nei primi 12 mesi di terapia, ed è superiore rispetto a quello ottenuto con i BF sull'osso trabecolare, con un aumento della BMD vertebrale che a 18 mesi sfiora il 10%, mentre a livello dell'osso corticale gli effetti sono minori anche se un miglioramento di alcune caratteristiche geometriche correlate alla resistenza alle fratture è stato osservato. [23]

Possibili effetti collaterali sono: mal di testa, nausea, crampi agli arti inferiori ed ipercalcemia solitamente asintomatica.

La somministrazione è controindicata nei pazienti con *iperparatiroidismo* e *grave insufficienza renale*, ipercalcemia persistente, aumenti ingiustificati di fosfatasi alcalina, malattia ossea di Paget, malattie tumorali primitive o metastatiche dello scheletro o pregressa radioterapia sullo scheletro.

La durata del trattamento non può superare complessivamente i 24 mesi perché un tempo maggiore di somministrazione è stato associato ad un aumentato rischio di osteosarcoma, sebbene per dosi molto elevate nel tempo. Dopo la sospensione, per evitare un rapido calo densitometrico, Teriparatide va sostituito con un altro antiriassorbitivo. [23]

È stato dimostrato che il Teriparatide ad una dose di 20 μ g/die s.c. è in grado di ridurre nelle donne in post-menopausa le fratture vertebrali del 65% e quelle non vertebrali del 53% ($p < 0,05$). Rispetto al placebo, le dosi di 20 μ g e 40 μ g hanno aumentato la densità minerale ossea di 9 e 13 punti percentuali in più nella colonna lombare e di 3 e 6 punti percentuali in più nel collo femorale; la dose di 40 μ g ha ridotto la densità minerale ossea in corrispondenza della diafisi del radio di altri 2 punti percentuali. Entrambe le dosi hanno aumentato il contenuto minerale osseo totale del corpo da 2 a 4 punti percentuali in più rispetto al placebo. L'ormone paratiroideo ha avuto solo effetti collaterali minori, quali nausea occasionale e mal di testa. [60]

Diversi studi hanno dimostrato la superiorità del Teriparatide rispetto all'Alendronato nel miglioramento della BMD in pazienti con osteoporosi indotta da glucocorticoidi e nella prevenzione delle fratture; in particolare si è registrato un incremento della BMD lombare di 6-11% dopo un anno di trattamento. [71][72]

Saag et al. nel 2009 hanno realizzato uno studio di 36 mesi, randomizzato, in doppio cieco, controllato su 428 soggetti con osteoporosi (età 22-89 anni) che avevano ricevuto ≥ 5 mg/die di prednisone equivalente per un periodo di 3 mesi, o più, prima dello screening.

Gli aumenti della BMD rispetto al basale sono stati significativamente migliori nel gruppo Teriparatide rispetto al gruppo Alendronato. A 36 mesi si è registrato un aumento dell'11,0% contro il 5,3% per la colonna lombare, del 5,2% contro il 2,7% per l'anca totale e del 6,3% contro il 3,4% per il collo del femore ($p < 0,001$ per tutti). Un numero inferiore di soggetti è andato incontro a fratture vertebrali nel gruppo che assumeva Teriparatide rispetto a quello che assumeva Alendronato (3 [1,7%] di 173 contro 13 [7,7%] di 169; $p = 0,007$). La maggior parte delle fratture si sono verificate durante i primi 18 mesi. Non c'era differenza significativa tra i gruppi nell'incidenza di fratture non vertebrali (16 [7,5%] di 214 soggetti che assumevano Teriparatide rispetto a 15 [7,0%] di 214 soggetti che assumevano Alendronato; $p = 0,843$). Dunque, i soggetti affetti da osteoporosi indotta da glucocorticoidi e trattati con Teriparatide per 36 mesi hanno avuto maggiori aumenti della BMD e un minore numero di fratture vertebrali rispetto a quelli trattati con Alendronato. [72]

Sulla base di queste evidenze, secondo quanto indicato dalla nota 79 dell'AIFA, la somministrazione di Teriparatide deve essere considerata come prima scelta per la prevenzione secondaria nei pazienti in terapia con glucocorticoidi che abbiano riportato già almeno una frattura. Per il suo elevato costo esso è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale solo nel caso di prevenzione secondaria in pazienti affetti da osteoporosi ad elevato rischio di frattura oppure "non-responsivi" ad altre terapie. [2]

L'efficacia del Teriparatide riscontrata nelle donne con osteoporosi postmenopausale, e nei soggetti in trattamento con glucocorticoidi, tuttavia non si conferma nei pazienti in terapia steroidea dopo aver subito un trapianto di rene. I possibili effetti di questo farmaco nei trapiantati sono stati presi in considerazione in uno studio del 2008, randomizzato, a doppio cieco, in cui 26 pazienti con trapianto di rene sono stati sottoposti ad iniezioni giornaliere di 20 μg di Teriparatide o placebo. Tuttavia, tra i risultati riportati, non si evidenziano cambiamenti significativi della BMD femorale e vertebrale rispetto all'inizio della terapia.

Teriparatide non ha dimostrato di migliorare la BMD in nessun sito, anche se potrebbe avere un effetto protettivo in grado di evitare la riduzione densitometrica al collo del femore osservato nel gruppo placebo. La BMD della colonna lombare e del radio risulta invariata nei due gruppi.

Secondo gli autori, le cause dell'inefficacia del Teriparatide sono probabilmente legate alla resistenza al PTH e all'apoptosi degli osteoblasti post-trapianto. [20]

1.7.4 Terapia delle fratture

Cifoplastica e vertebroplastica

Le fratture vertebrali si manifestano con insorgenza di dolore improvviso e inaggravante. Questo è inizialmente continuo e avvertito anche a riposo, poi continua a manifestarsi sotto carico: il dolore nella frattura vertebrale di solito comincia a ridursi dopo qualche settimana e occorrono mesi affinché scompaia, perché dipende dalla gravità, dal numero e dalla sede di vertebre fratturate.

Il management di una frattura è inizialmente di tipo conservativo: riposo, ricorso ad analgesici minori e maggiori, utilizzo di appositi tutori ortopedici (busti o corsetti). Il ricorso alla chirurgia è giustificato in pazienti con dolore intrattabile che si protrae per settimane, mentre non è indicato in pazienti paucisintomatici e asintomatici, tenendo conto dei possibili rischi connessi alle procedure.

L'iniezione di materiale artificiale simile al cemento all'interno del corpo vertebrale fratturato, passando attraverso i peduncoli, può procurare immediata risoluzione della sintomatologia dolorosa.

Le metodiche chirurgiche attualmente proponibili sono la vertebroplastica – in cui il cemento viene iniettato ad alta pressione – e la cifoplastica – in cui il cemento viene introdotto a bassa pressione con minor rischio di fuoriuscita – che hanno lo scopo di stabilizzare o ridurre-stabilizzare le fratture vertebrali.

La cifoplastica è un metodo più sicuro rispetto alla vertebroplastica, che è gravata invece da un maggior rischio di fuoriuscita del materiale e dal rischio di incorrere in un'embolia polmonare.

Il trattamento farmacologico contro l'osteoporosi è necessario anche dopo un intervento chirurgico risolutivo per prevenire l'insorgenza di nuove fratture a carico di altri segmenti ossei, tenendo conto dell'alto rischio nei pazienti che si sono già fratturati. [64]

2. LO STUDIO

2.1 SCOPO DELLO STUDIO

Background

È stato affrontato lo studio dell'Osteoporosi in una particolare categoria di soggetti: i pazienti con trapianto di rene.

In questi pazienti la complessità del quadro clinico è legata alla severità e alla durata della precedente storia di CKD, al recupero non sempre ottimale della funzione d'organo, all'iperparatiroidismo terziario e alla terapia antirigetto che si ripercuote inevitabilmente sulla densità ossea.

L'alterazione del metabolismo dell'osso è, infatti, già presente nel paziente con insufficienza renale cronica, prima del trapianto stesso.

Dato il ruolo del rene nell'attivazione della vitamina D, e quindi nel metabolismo del calcio, la disponibilità di un nuovo organo e la possibilità di un ripristino della funzione renale hanno un impatto favorevole sulla salute dell'osso; il miglioramento che ne consegue è tuttavia molto eterogeneo tra i pazienti, anche perché è contenuto dagli effetti della terapia steroidea ed immunosoppressiva.

L'impatto della terapia antirigetto è tale da produrre un calo drastico della BMD, ed i primi 12 mesi dopo il trapianto di rene rappresentano la fase più critica per la riduzione della massa ossea. Questa riduzione prosegue poi negli anni successivi, sebbene ad un ritmo inferiore.

Le fratture da fragilità occorrono nel 30-50% dei pazienti entro i primi 5 anni di terapia cronica con glucocorticoidi e la loro probabilità di verificarsi aumenta se coesistono altri fattori di rischio, in particolare l'età avanzata, le pregresse fratture e, nella donna, la menopausa. [23][85]

Anche dosi più basse di glucocorticoidi risultano meno dannose, è controversa l'esistenza di una dose soglia al di sotto della quale il danno osseo non si verifica. Di certo, maggiore è la dose di farmaco assunta, più aumenta l'incidenza di fratture: i pazienti che assumono una posologia elevata perché richiesta ad esempio nel periodo immediatamente successivo al trapianto, oppure in caso di pregresso rigetto, oppure per la gestione di patologie coesistenti (es. artrite reumatoide, malattie infiammatorie intestinali, ipocortisolismo) risentono maggiormente del danno iatrogeno.

Inoltre, i glucocorticoidi sono quasi sempre associati ad immunosoppressori, aventi anch'essi un potenziale osteolesivo.

Le principali linee guida riconoscono nella terapia steroidea un importante fattore di rischio fratturativo al punto da indicare la terapia antiassorbitiva, a prescindere dai dati densitometrici, nelle pazienti in menopausa o nei pazienti uomini di età superiore o uguale ai 50 anni che stanno assumendo oppure

prevedono di assumere una dose di prednisolone $\geq 5\text{mg/die}$ (o dose equivalente di altro steroide) per almeno tre mesi in prevenzione primaria. La terapia è altresì indicata ai fini della prevenzione secondaria in tutti i pazienti che già hanno riportato fratture, indipendentemente dall'età

Scopo dello studio

Tenendo conto della scarsa uniformità dei quadri clinici e l'esistenza di diverse variabili condizionanti il metabolismo dell'osso, ci si è posti l'obiettivo di verificare l'effetto della terapia anti-riassorbitiva in grado di migliorare in modo significativo densità e qualità dell'osso, e di ridurre il rischio di frattura nei pazienti sottoposti a trapianto di rene.

Scopo dello studio è stato quello di:

- a) *studiare il metabolismo dell'osso* nei pazienti dopo trapianto di rene e caratterizzarne il rischio fratturativo
- b) *studiare l'impatto della terapia con Denosumab* prima e dopo il trattamento in pazienti trapiantati, prendendo in considerazione i seguenti parametri:
 - BMD e T- score della colonna lombare L1-L4 e del femore
 - TBS
 - parametri biochimici: calcemia, fosforemia, proteinemia e albuminemia, parametri di funzionalità renale, calciuria delle 24 ore e fosfaturia delle 24h, PTH, CTX, bALP, P1NP, osteocalcina come markers del turnover osseo;
 - rischio fratturativo calcolato mediante l'algoritmo FRAX adattato alla popolazione italiana
- c) *studiare la sicurezza della terapia con Denosumab* nei pazienti con trapianto di rene

2.2 MATERIALI E METODI

2.2.1 Pazienti e disegno dello studio

È stato condotto uno studio prospettico-longitudinale c/o la Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona in collaborazione con La Divisione di Nefrologia della stessa sede, su un gruppo di 112 pazienti sottoposti a trapianto di rene, afferenti al nostro centro per l'osteoporosi, per la valutazione del metabolismo osseo dal 2016 ad oggi.

2.2.2 Parametri antropometrici clinici

Il gruppo di pazienti presi in studio è composto da 112 pazienti, di cui 58 donne e 54 uomini.

In tutti sono stati valutati altezza e peso, raccolti prima dell'esecuzione dell'esame MOC: utilizzando questi parametri è stato così possibile ottenere il

Body Mass Index (BMI) applicando la formula di calcolo peso(kg)/altezza² (m²) il cui valore è stato poi interpretato secondo le indicazioni della World Health Organization (WHO).

Sono stati inoltre valutati fattori di rischio di frattura indipendenti dalla BMD: eventuale presenza di fratture pregresse, numero e sede di fratture vertebrali, eventuale frattura di femore, fratture da fragilità in altre sedi, numero di fratture maggiori, familiarità per frattura di femore nei genitori. La valutazione ha incluso tra i parametri anche l'abitudine tabagica, in particolare l'eventuale consumo di tre o più unità di alcol al giorno, tenendo conto che il valore di una unità varia leggermente a seconda del Paese da 8 a 10 g di alcol, ed equivale a un bicchiere standard di birra (285 ml), una dose singola di liquore (30 ml) o un bicchiere di vino di media grandezza (120 ml).

E' stata presa in considerazione la storia nefrologica dei pazienti: l'età del paziente all'epoca del primo trapianto e il numero di tentativi d'intervento eseguiti, eventuale rigetto acuto in anamnesi, durata del trattamento dialitico pre trapianto, il tipo di trattamento antirigetto, la dose di steroide e il ricorso ad immunosoppressori, la glicemia prima e dopo il trapianto (distinguendo così una forma di diabete già nota da quella forma definita come New Onset Diabetes After Transplant o NODAT, strettamente associata alla terapia in atto).

2.2.3 Parametri biochimici

In tutti i pazienti sono stati valutati – tramite prelievo di sangue venoso a digiuno e mediante una raccolta urinaria delle 24h del giorno precedente – i seguenti parametri biochimici: calcio, fosforo, proteinemia e albuminemia, PTH, creatininemia, calciuria delle 24 ore, fosfatasi alcalina (bALP), telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1 (CTX). Tutti sono stati analizzati nel laboratorio centrale del nostro ospedale.

La determinazione del PTH intatto è stata eseguita sul plasma mediante immunodosaggio in elettrochemiluminescenza su Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germania) con un range di normalità di 10-85 pg/ml.

La misurazione della 25-OH vitamina D è stata eseguita per mezzo di un saggio in chemiluminescenza (Architect 25-OH vitamina D kit di reagenti, Wiesbaden, Germania).

I livelli di calcemia e calciuria sono stati misurati utilizzando il sistema Advia Chimica (Bayer HealthCare).

Come marker di riassorbimento osseo è stato scelto di valutare i livelli di telopeptide N-terminale del collagene (CTX), e abbiamo utilizzato la fosfatasi alcalina ossea (bALP), il propeptide N-terminale del procollagene di tipo 1 (P1NP) e l'osteocalcina come marcatori di neoapposizione ossea.

2.2.4 Parametri strumentali

La BMD è stata studiata a livello del rachide lombare L1-L4 (dopo aver escluso le vertebre deformate e fratturate) e a livello femorale – collo e femore intero di sinistra – mediante Dual- Energy X-ray Absorbptionmetry (DXA) utilizzando il densitometro Lunar Prodigy (GE HealthCare, Madison, WI, USA). Il software usato è stato Lunar Prodigy Encore 2007 versione 11.4.

I valori della BMD sono espressi come g/cm^2 mentre il T-score è espresso come DS. La condizione di normale mineralizzazione, osteopenia, osteoporosi è stata definita sulla base del peggiore tra i tre valori di T-score (rachide, collo del femore, intero) secondo la definizione WHO. Per valori di T-score compresi tra -1 e $+2.5$ DS l'osso è considerato avere normale mineralizzazione, per valori compresi tra -1 e -2.5 DS il paziente ricade nella condizione di osteopenia (il valore -1.1 è il più alto per cui si considera osteopenico) e per un valore inferiore o uguale a -2.5 DS si definisce la condizione di osteoporosi.

La microarchitettura ossea è stata studiata a livello del rachide lombare mediante TBS iNsight (versione 2.1.0.0, Med-Imaps, Pessac). L'osso trabecolare è stato considerato, secondo il parametro del Trabecular Bone Score, come normale se $>1,350$, parzialmente degradato se il TBS è compreso tra 1.350 e 1200 oppure nettamente degradato se il TBS è $< 1,200$.

La presenza di fratture vertebrali è stata verificata mediante la morfometria DXA e Rx dorso lombare morfometrico.

2.2.5 Analisi statistica

L'analisi è stata eseguita utilizzando la versione Statview 4.1 Software for Windows (Abacus Concepts Inc., Berkley, CA, USA). Nell'analisi descrittiva le variabili non continue sono state espresse come numero (%) mentre quelle continue sono mostrate come medie (deviazione standard) quando distribuite normalmente. Per verificare la distribuzione delle variabili continue è stato utilizzato il *test di Shapiro -Wilk*.

Le differenze tra i gruppi sono state valutate con *test t di student* per campioni non appaiati o con il *test di Wilcoxon* per confrontare i dati assoluti delle variabili distribuite non normalmente. Si sono eseguite una *regressione lineare* semplice e multipla per studiare la correlazione tra i vari parametri. Il *coefficiente di correlazione di Pearson* è stato usato per analizzare le correlazioni tra le variazioni della BMD vertebrale e il TBS: una $p < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa.

2.3 RISULTATI

I dati ottenuti riguardano un gruppo di pazienti di cui è stato possibile eseguire una valutazione nel tempo e di cui si dispone sia di una valutazione di controllo che al follow-up.

2.3.1 Analisi

Come schematizzato in **tabella 1** – che analizza le caratteristiche cliniche dei pazienti, suddividendole poi per sesso – l'intera popolazione studiata, 112 pazienti con trapianto di rene, presenta un'età media al basale (prima visita presso la Clinica Endocrinologica) di 58 ± 11 anni – suddivisa per età media di maschi 57 ± 11 e femmine 58 ± 10 – con il più giovane di anni 31 ed il più anziano di 80. Il BMI medio è di $25,2 \pm 4,3$ kg/m², suddiviso anch'esso per maschi 24 ± 3 e femmine 25 ± 5 . Riguardo la storia nefrologica, l'età media totale al primo trapianto è di 51 ± 11 anni, che può essere suddivisa anch'essa per età media di maschi 50 ± 13 e femmine 52 ± 10 .

Il tempo trascorso dal trapianto alla prima visita endocrinologica è poi stato rispettivamente, per maschi e femmine, di $7,2 \pm 7,6$ e $6,2 \pm 6,6$ anni. Dalle visite è poi emerso che circa il 10% dei pazienti erano diabetici antecedentemente al trapianto, con interessamento più degli uomini (7%) rispetto alle donne (4%), e all'inizio della terapia immunosoppressiva.

Per quanto riguarda i parametri biochimici, i valori di calcio, fosforo, albumina, vitamina D, creatinina, osteocalcina e bALP sono accostabili tra i due sessi.

Mentre i pazienti dei due sessi differiscono nei valori di:

- VFG, che è $56,5 \pm 20,1$ per i maschi e $49,9 \pm 23,9$;
- PTH, rispettivamente con valori di $182,13 \pm 139,5$ nei maschi e di $195,8 \pm 154,6$ nelle femmine;
- CTX, $795,32 \pm 452,8$ per i maschi e $898,5 \pm 792,3$ nelle femmine;
- P1NP che presenta valori di $79,0 \pm 47,9$ nei soggetti di sesso maschile e $84,9 \pm 66,0$ in quelli di sesso femminile.

Sempre al basale è emerso che per quanto riguarda la terapia con Cinacalcet, dei 12 pazienti totali vi sono 4 femmine ed 8 maschi.

Altri dati rilevanti emersi sempre dall'analisi statistica, riguardano il fatto che in attesa del trapianto i pazienti sono stati sottoposti a dialisi per un tempo medio che è di $4,5 \pm 6,7$ anni, per vicariare la funzione renale ormai del tutto deficitaria. Undici pazienti sono andati incontro a un secondo trapianto dopo un tempo di dialisi pari a $6,5 \pm 2,7$ anni.

I pazienti sono stati rivalutati dopo un intervallo medio di tempo pari a $2,4 \pm 1,4$ anni e l'età media al controllo è di $60,5 \pm 11$ anni. Al momento della visita di controllo la percentuale dei pazienti diabetici sale dal 10% al 20%.

Ci sono 110 pazienti (98%) in terapia con Prednisone e ne assumono una dose giornaliera media di $4,9 \pm 1,2$ mg (**tabella 2**); inoltre tutti i pazienti assumono immunosoppressori.

In particolare, la maggior parte assume una dose giornaliera pari a 5 mg. Nel caso di ricorso a dosi più elevate di 5 mg/die, questo è dovuto alla gestione di quadri clinici più complessi, in particolare:

- diagnosi di morbo di Crohn;
- pregressa surrenectomia bilaterale in seguito a policistosi renale che ha coinvolto anche i surreni;
- pregresso rigetto acuto del primo trapianto in paziente affetto da glomerulonefrite membranoproliferativa;
- pregressa nefrectomia radicale bilaterale a seguito di policistosi renale.

I pazienti che assumono una dose inferiore di steroide hanno reagito bene al trapianto oppure hanno una storia clinica non complicata da rigetti e comorbidità. Tutti sono pazienti che sono stati sottoposti al trapianto da almeno dieci anni.

Riguardo ai due pazienti che non assumono steroide, non è stato possibile risalire alle motivazioni cliniche di questa scelta terapeutica.

I pazienti non modificano né la terapia steroidea né quella immunosoppressiva nel tempo.

In occasione della nostra prima valutazione, Denosumab è stato prescritto a 83 (74%) dei pazienti complessivi.

Rispetto al totale, 106 (95%) pazienti assumono vitamina D; di questi 87 assumono colecalciferolo (82%), 5 assumono calcitriolo o vitamina D attivata (5%) e 14 assumono entrambi i supplementi (13%).

Ci sono inoltre 12 pazienti, ovvero l'11% del totale, che assumono Cinacalcet per mantenere la calcemia nel range di normalità.

Solo 5 (4%) pazienti assumono calcio.

Del totale dei pazienti chi non fa terapia, soprattutto per quanto riguarda il Denosumab, o non la segue perché si rifiuta, o non è compliant, oppure non viene impostato un regime terapeutico perché clinicamente non necessario.

Durante la prima visita, per ciascun paziente, è stato valutato il grado di T-score peggiore dopo aver esaminato i tre principali siti ossei; ne è risultato che 46 pazienti presentano osteopenia, 44 presentano osteoporosi, 22 invece risultano avere una normale mineralizzazione,

In percentuale, la quota maggiore dei pazienti, cioè quella data dagli osteopenici, rappresenta il 41% del totale seguita dalla quota di pazienti con osteoporosi franca, che ne compone il 40%, mentre i soggetti con normale mineralizzazione ossea sono il 19%.

Riguardo ai gradi di TBS si è potuto eseguire un confronto tra i valori al basale e quelli della visita successiva: durante la prima visita su 112 pazienti ve ne sono 64 (57%) che presentano un TBS degradato, 29 (26%) parzialmente degradato e 19 pazienti (17%) hanno dei valori normali; mentre al controllo si è riscontrato che 70 pazienti (63%) sul totale presentano un TBS degradato, 26 (23%) parzialmente degradato e 16 (14%) hanno valori nella norma.

I valori medi dei parametri densitometrici dei 112 pazienti, rilevati rispettivamente alla prima valutazione (T0) e alla valutazione di controllo (T1), sono stati schematizzati nella **tabella 3**.

Il TBS L1-L4 non varia in maniera statisticamente significativa ($p=0,13$).

La densità minerale ossea della colonna lombare migliora, aumentando in modo molto significativo ($p < 0,0001$), passando da un valore medio di $1,044 \pm 0,177$ a $1,088 \pm 0,188$. Anche il valore medio di T-score L1-L4 subisce un incremento in modo statisticamente molto significativo ($p < 0,0001$) passando da una media di $-1,265 \pm 1,437$ a $-0,935 \pm 1,504$.

Inoltre, si riscontra un aumento significativo della BMD sia del collo femorale che passa da $0,781 \pm 0,120$ a $0,794 \pm 0,124$ ($p=0,0002$) che del femore intero che incrementa da $0,821 \pm 0,141$ a valori di $0,841 \pm 0,142$ ($p < 0,0001$).

Solo il valore di T-score del collo del femore subisce un miglioramento che però non risulta statisticamente significativo. Al contrario, il T-score del femore intero migliora in modo significativo da $-1,802 \pm 1,090$ a $-1,663 \pm 1,074$ ($p < 0,001$).

Sono stati quantificati anche secondo percentuale il miglioramento dei parametri densitometrici che, da T0 a T1, sono variati in modo significativo (**tabella 10**):

- la BMD L1-L4 risulta aumentare del +6,3%
- il T-score L1-L4 è migliorato del +29,9%
- la BMD del collo del femore ha subito un incremento del +2,6%
- la BMD del femore intero è aumentata del +3,5%
- il T-score del femore intero è aumentato del +10,9%

Per quanto riguarda l'andamento dei parametri biochimici nel tempo, i valori rilevati a T0 e a T1 sono riportati in **tabella 4**.

La vitamina D subisce un miglioramento in modo statisticamente significativo ($p=0,01$) da valori di $23,48 \pm 9,52$ a $25,88 \pm 10,44$.

La creatinina non si modifica in modo significativo, al contrario la VFG calcolata per mezzo della formula CDK-EPI mostra una tendenza al miglioramento significativa, passando da valori di $53,16 \pm 22,31$ a $50,54 \pm 22,17$ ($p=0,03$).

Il PTH non si modifica in modo statisticamente significativo ($p=0,4$) ma rimane comunque elevato al controllo: infatti il valore medio basale è di $189 \pm 146,7$ mentre il valore medio al controllo è di $204,17 \pm 145,06$. Il valore massimo di

PTH rilevato al basale è 972 pg/ml, mentre al controllo è di 798 pg/ml. Mentre i valori minimi riscontrati alle valutazioni sono stati rispettivamente di 23 e 59 pg/ml.

Tutti i markers del metabolismo osseo vanno incontro ad una riduzione molto significativa:

- **CTX** si riduce da $849,41 \pm 652,20$ a $315,76 \pm 307,51$ ($p < 0,0001$)
- **Balp** si riduce da $16,07 \pm 12,46$ a $10,75 \pm 7,40$ ($p < 0,0001$)
- **P1NP** si riduce da $81,63 \pm 56,15$ a $45,60 \pm 34,45$ ($p = 0,003$)
- **osteocalcina** si riduce da $41,02 \pm 36,12$ a $23,35 \pm 13,97$ ($p = 0,0003$)

Si è quindi quantificata in percentuale anche la variazione dei markers del turnover osseo che, da T0 a T1, si sono ridotti in modo significativo (**tabella 10**):

- CTX risulta ridotto del - 62,83%;
- Balp è diminuita del - 33,11%;
- P1NP si è ridotta del - 44,14%;
- osteocalcina è diminuita del - 43,08%.

Una particolare attenzione è stata rivolta alle fratture e al rischio fratturativo: come schematizzato nella **tabella 5**, 46 dei 112 pazienti presentavano almeno una frattura vertebrale alla prima valutazione, rappresentando un 42% del totale e 6 pazienti presentavano una frattura di femore in anamnesi, cioè 5,3% del totale. Alla valutazione di controllo emerge come solamente pochi pazienti si rifratturano: 8 pazienti, che rappresentano il 7% del totale, presentano una nuova frattura vertebrale, mentre nessun paziente presenta una nuova frattura femorale.

Mentre, come si può osservare in **tabella 6**, la valutazione del rischio fratturativo calcolata tramite algoritmo FRAX non mostra variazioni statisticamente significative sia a T0 che a T1.

Come schematizzato nelle **tabelle 7 e 3**, si possono evidenziare alcune significative differenze tra i pazienti che riportavano fratture vertebrali alla prima valutazione e chi non ne presentava: nei pazienti che sono andati incontro a fratture è possibile osservare un valore significativamente ridotto della BMD L1-L4 ($p < 0,0001$) così come della BMD del collo del femore ($p = 0,04$). Invece, il PTH al basale è molto più elevato, con un valore di $215,7 \pm 164,7$ in chi si è fratturato rispetto a uno di $169,6 \pm 132,9$ in chi non è andato incontro a fratture ($p < 0,0001$).

Per quanto riguarda invece le differenze che sono emerse nel gruppo dei pazienti con storia di frattura di femore alla prima valutazione, si può osservare che essi presentavano valori significativamente peggiori dei vari markers di turnover osseo, come riportato nella **tabella 8**. In particolare, è stato riscontrato in chi si fratturava un valore medio di CTX basale pari a $1685,3 \pm 1620,6$ contro un valore di CTX pari a $807,1 \pm 557,1$ in chi non si è fratturato il femore (**p=0,029**); inoltre anche il valore medio di osteocalcina nei fratturati era significativamente più elevato, pari a $97,6 \pm 123,6$ (**p= 0,001**) e quello di fosfatasi alcalina (B-alp) era anch'esso più elevato, al limite della significatività ($p= 0,055$).

Altri parametri considerati, invece, non avevano valori significativamente peggiori.

Per quanto riguarda le nuove fratture, i pazienti che le riportano al momento del controllo, rispetto a coloro che non ne riportano, presentano un valore più basso di vitamina D – $18,2 \pm 5,8$ in chi si frattura, contro i $26,5 \pm 10,5$ in chi no – che risulta essere al limite della significatività, e un valore significativamente più alto di Balp (**p=0.004**).

Sia i valori di PTH che di CTX non variano in modo statisticamente significativo, ma restano comunque elevati. (**tabella 9**). I pazienti che si rifratturano presentano quindi un quadro globalmente peggiore rispetto ai pazienti che non riportano nuove fratture.

In ultimo, anche come mostrato in **tabella 11**, l'incidenza di nuove fratture al controllo è stata indagata in relazione alla terapia assunta dai pazienti. Dei 112 pazienti ben 46 presentavano fratture (42%) alla prima valutazione e 8 al controllo (7%).

Rispetto al totale dei pazienti, al controllo, 87 (78%) sono in terapia con Denosumab e 25 (22%) assumono solo vitamina D. Nel gruppo di pazienti che non assumono Denosumab, cinque si rifratturano (20%), mentre tra coloro che assumono il farmaco solo tre pazienti si rifratturano (3,4%).

È risultata quindi una riduzione dell'83% del rischio di frattura nel gruppo che assume Denosumab rispetto al gruppo di pazienti che non lo assume.

Esiste una significativa differenza nel valore medio di BMD L1-L4 alla valutazione di controllo in chi assume Denosumab e chi no (**p <0,0001**).

Il valore medio di BMD L1- L4 nel gruppo di chi non assume Denosumab peggiora da $1,181 \pm 0,128$ ad un valore di $1,166 \pm 0,183$.

Il valore medio di BMD L1-L4 nel gruppo di chi assume Denosumab aumenta da $1,001 \pm 0,170$ fino a $1,065 \pm 0,185$.

Il valore medio di T-score L1-L4 migliora in modo significativo nel gruppo dei pazienti che assumono Denosumab, da un valore basale di $-1,622 \pm 1,372$ ad un valore rilevato a controllo successivo di $-1,137 \pm 1,473$.

Il valore medio di T-score L1-L4 in chi non assume Denosumab peggiora da $-0,138 \pm 1,034$ a $-0,259 \pm 1,470$.

Il valore medio di BMD del collo del femore in chi non assume Denosumab si riduce da $0,851 \pm 0,128$ a $0,847 \pm 0,143$.

Il valore medio di BMD del collo del femore in chi assume Denosumab subisce un miglioramento andando da $0,754 \pm 0,105$ a $0,774 \pm 0,112$.

Il valore medio di BMD del femore intero in chi non assume Denosumab si riduce da $0,895 \pm 0,141$ a $0,891 \pm 0,145$.

Il valore medio di BMD del femore intero in chi assume Denosumab aumenta da $0,792 \pm 0,130$ a $0,820 \pm 0,135$.

Il valore medio di T-score del collo del femore in chi non assume Denosumab si riduce da $-1,296 \pm 0,977$ a $-1,439 \pm 1,057$.

Il valore medio di T-score del collo del femore in chi assume Denosumab migliora da $-2,146 \pm 0,877$ a $-2,030 \pm 0,836$.

Il valore medio del T-score del femore intero in chi non assume Denosumab si riduce da $-1,115 \pm 1,113$ a $-1,261 \pm 1,097$.

Il valore medio del T-score intero in chi assume Denosumab subisce un miglioramento da $-2,064 \pm 0,951$ a $-1,838 \pm 0,996$.

Dall'analisi statistica emerge anche come differiscono i valori medi di CTX in chi assume il farmaco rispetto a quelli dei pazienti che non sono in terapia; rispettivamente si osservano valori di $210,499 \pm 194,036$ e $629,98 \pm 369,714$.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei 112 pazienti alla prima valutazione

	F	T medio follow-up (anni)	M
<i>N pazienti</i>	58	2,4 ± 1,4	54
<i>Età media</i>	58 ± 10		57 ± 11
<i>BMI</i>	25 ± 5		24 ± 3
<i>Cinecalcet</i>	4		8
<i>Diabete N (%)</i>	4		7
<i>Età del primo trapianto</i>	52 ± 10		50 ± 13
<i>Tempo trascorso dal trapianto alla prima visita endocrinologica</i>	6,2 ± 6,6		7,2 ± 7,6
<i>Calcio</i>	9,6 ± 0,5		9,7 ± 0,5
<i>Fosforo</i>	3,2 ± 0,5		2,7 ± 0,5
<i>Albumina</i>	3,9 ± 0,3		4,1 ± 0,3
<i>Vitamina D</i>	22,7 ± 8,7		24,3 ± 10,2
<i>Creatinina</i>	1,4 ± 0,6		1,5 ± 0,4
<i>VFG (CDK-EPI)</i>	49,9 ± 23,9		56,5 ± 20,1
<i>PTH</i>	195,8 ± 154,6		182,13 ± 139,4
<i>CTX</i>	898,5 ± 792,3		795,32 ± 452,8
<i>Balp</i>	15,9 ± 14,1		16,2 ± 10,4
<i>P1NP</i>	84,9 ± 66,0		79,0 ± 47,9
<i>Osteocalcina</i>	41,1 ± 41,5		40,9 ± 29,7
<i>TBS L1-L4</i>	1,08 ± 0,2		1,1 ± 0,2

Grafico 1. TBS e tempo che separa il trapianto dalla valutazione endocrinologica

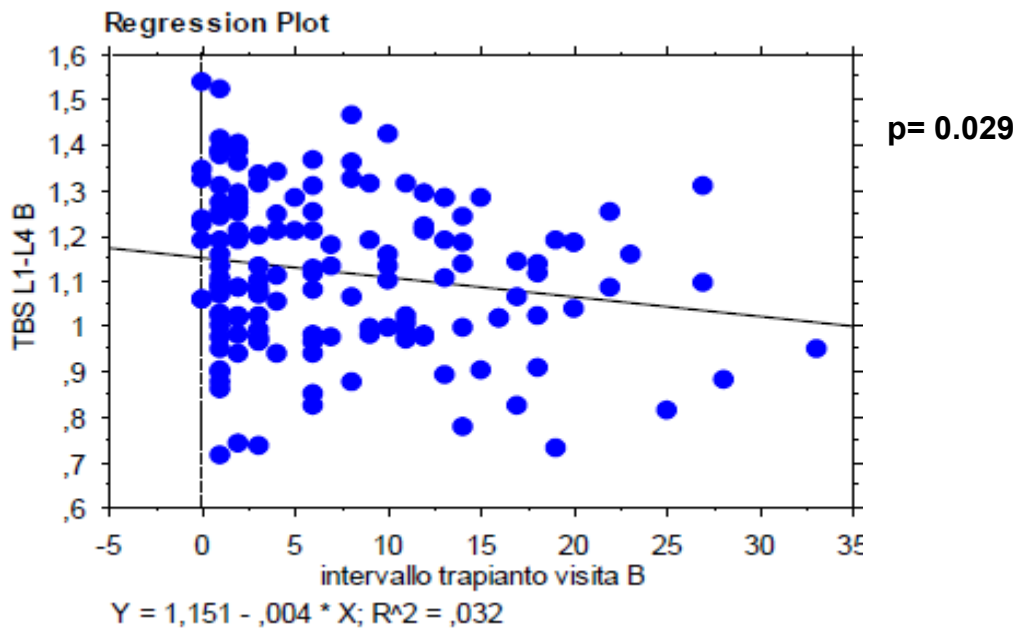


Grafico 4. TBS e valore di PTH

$p = 0.005$

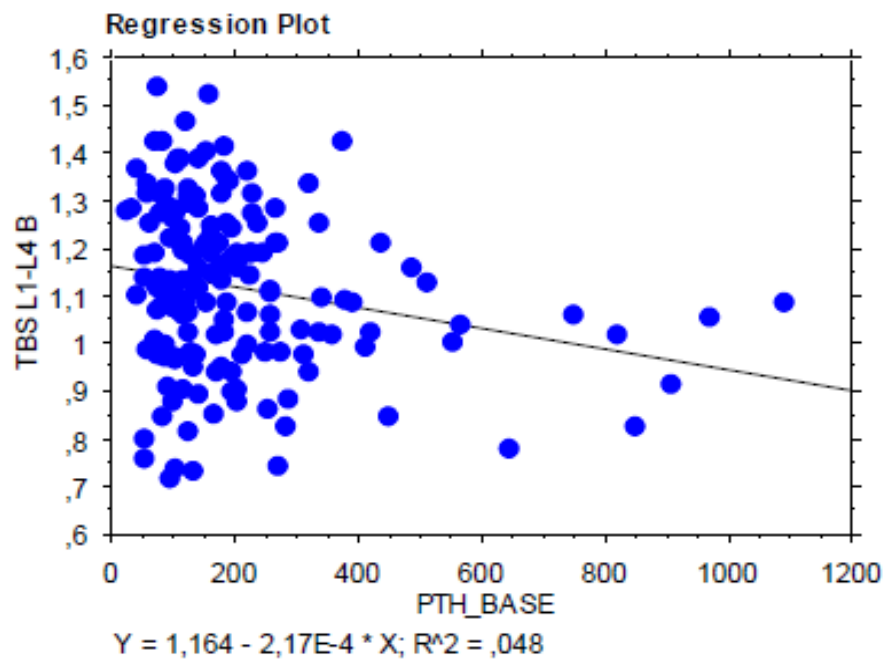


Grafico 5. TBS e vitamina D

p = 0.05

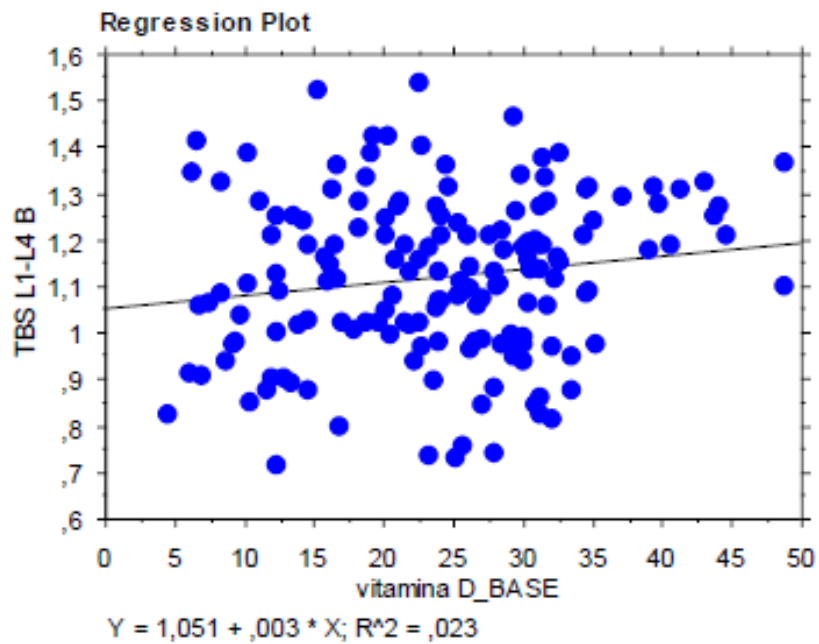


Tabella 2. Terapia prescritta al basale ai 112 pazienti studiati

Terapia	Pazienti N (%)
Prednisone dose media (mg/die)	110 (98%) 4,9 ± 1,2
Immunosoppressori	112 (100%)
Vitamina D	
- no	6 (5%)
- si	106 (95%)
- Colecalciferolo	87 (82%)
- Calcitriolo	5 (5%)
- Colecalciferolo+ Calcitriolo	14 (13%)
Cinacalcet	12 (11%)
Calcio	5 (4%)
Denosumab	83 (74%)

Tabella 3. Caratteristiche densitometriche dei 112 pazienti a T0 e T1

	T0	T1	p-value
<i>N pazienti</i>	112	112	
<i>TBS L1-L4</i>	1,122 ± 0,176	1,095 ± 0,181	0,1329
<i>BMD L1-L4</i>	1,044 ± 0,177	1,088 ± 0,188	<0,0001
<i>T- score L1-L4</i>	-1,265 ± 1,437	-0,935 ± 1,504	<0,0001
<i>BMD collo femore</i>	0,781 ± 0,120	0,794 ± 0,124	0,0002
<i>BMD femore intero</i>	0,821 ± 0,141	0,841 ± 0,142	<0,0001
<i>T-score collo femore</i>	-1,914 ± 0,984	-1,864 ± 0,935	n.s.
<i>T-score femore intero</i>	-1,802 ± 1,090	-1,663 ± 1,074	<0,001

Tabella 4. Caratteristiche biochimiche dei 112 pazienti a T0 e T1

	T0	T1	p-value
<i>N pazienti</i>	112	112	
<i>calcio</i>	9,71 ± 0,52	9,62 ± 0,61	n.s.
<i>fosforo</i>	2,94 ± 0,56	2,95 ± 0,58	n.s.
<i>vitamina D</i>	23,48 ± 9,52	25,88 ± 10,44	0,01
<i>creatinina</i>	1,47 ± 0,52	1,56 ± 0,74	n.s.
<i>VFG (CDK EPI)</i>	53,16 ± 22,31	50,54 ± 22,17	0,03
<i>calciuria</i>	137,5 ± 80,58	156,33 ± 101,36	n.s.
<i>fosfaturia</i>	641,20 ± 268,11	624,43 ± 293,61	n.s.
<i>PTH</i>	189 ± 146,7	204,17 ± 145,06	n.s.
<i>CTX</i>	849,41 ± 652,2	315,76 ± 307,51	<0,0001
<i>bALP</i>	16,07 ± 12,46	10,75 ± 7,40	<0,0001
<i>P1NP</i>	81,63 ± 56,15	45,60 ± 34,45	0,003
<i>osteocalcina</i>	41,02 ± 36,12	23,35 ± 13,97	0,0003

Tabella 5. Fratture vertebrali e femorali diagnosticate nei 112 pazienti

	prima valutazione	Nuove fratture diagnosticate al controllo
<i>N pazienti (%)</i>	46 (42%)	8 (7%)
<i>FF N (%)</i>	6 (5,3%)	0 (100%)

Tabella 6. Rischio fratturativo medio dei 112 pazienti a T0 e T1

	T0	T1	p-value
<i>FRAX S/TBS maggiori</i>	12,8 ± 8,1	13,1 ± 8,5	n.s.
<i>FRAX C/TBS maggiori</i>	17,4 ± 10,9	18,1 ± 11,4	n.s.
<i>FRAX S/TBS femore</i>	5,3 ± 5,2	5,2 ± 5,4	n.s.
<i>FRAX C/TBS femore</i>	8,2 ± 8,7	8,39 ± 8,2	n.s.

Tabella 7. Differenze tra chi presenta fratture vertebrali alla prima valutazione e chi no nel gruppo dei 112 pazienti

Fratture Vertebrali	NO	SI	p-value
T-score L1-L4	-1,106 ± 1,511	-1,394 ± 1,346	n.s.
BMD collo femore	0,800 ± 0,125	0,760 ± 0,109	0,03
Vitamina D	23,81 ± 9,89	23,23 ± 9,20	n.s.
Creatinina basale	1,391 ± 0,5	1,582 ± 0,5	n.s.
PTH basale	169,6 ± 132,9	215,7 ± 164,7	<0,0001
CTX basale	778,3 ± 609,1	947,41 ± 721,5	n.s.
Balp	15,9 ± 13,4	15,8 ± 11,3	n.s.
P1NP	83,39 ± 47	80,32 ± 69,1	n.s.
Osteocalcina basale	38,7 ± 37,8	44,2 ± 35	n.s.

Tabella 8. Differenze tra chi ha una storia di frattura di femore alla prima valutazione e chi no all'interno del gruppo dei 112 pazienti

Frattura di femore	NO	SI	p-value
TBS L1-L4	1,126 ± 0,174	1,075 ± 0,233	n.s.
T-score L1-L4	-1,192 ± 1,455	-2,012 ± 0,901	n.s.
T-score collo femore	-1,882 ± 0,980	-2,250 ± 1,212	n.s.
Creatinina basale	1,46 ± 0,53	1,68 ± 0,36	n.s.
VFG (CKD-EPI) basale	53,89 ± 22,6	39,2 ± 11,8	n.s.
calciuria 24h basale	141,6 ± 82,3	88,8 ± 37,8	n.s.
Fosfaturia 24h basale	648,5 ± 271,2	546,8 ± 226,8	n.s.
PTH basale	188,4 ± 151,1	198,2 ± 70,9	n.s.
CTX basale	807,1 ± 557,1	1685,3 ± 1620,6	0,029
B- <i>alp</i>	15,4 ± 12,3	25,9 ± 13,78	0,055
osteocalcina	38,4 ± 26	97,6 ± 123,6	0,001

Tabella 9. Parametri biochimici al controllo pazienti non fratturati e pz NUOVE FRATTURE VERTEBRALI nel gruppo dei 112 pazienti

	NO	SI	p-value
<i>Numero pazienti</i>	104	8	
<i>Età media</i>	60 ± 1	63 ± 3	
<i>Calcio</i>	9,62 ± 0,36	9,59 ± 0,53	n.s.
<i>PTH post</i>	201,5 ± 144,9	239,5 ± 155,8	n.s.
<i>CTX post</i>	299,1 ± 295,8	516,1 ± 396,9	n.s.
<i>Vitamina D post</i>	26,5 ± 10,5	18,2 ± 5,8	0,043
<i>Balp post</i>	10,2 ± 6,2	17,3 ± 15,6	0,004

Tabella 10. Miglioramento percentuale dei parametri densitometrici nei pazienti trattati con Denosumab (n=87)

Parametro	miglioramento %
BMD L1-L4	+ 6,3 %
T-score L1-L4	+29,9 %
BMD collo del femore	+2,6 %
BMD femore intero	+3.5 %
T-score femore intero	+10,9 %
CTX	- 62,83 %
bALP	- 33,11 %
P1NP	- 44,14 %
Osteocalcina	- 43,08 %

Tabella 11. Numero e percentuale di pazienti con nuova frattura a T1 nel gruppo di chi NON assume Denosumab (n=25) e nel gruppo di chi assume Denosumab (n=87) dei 112 pazienti

	DENOSUMAB	
	NO	SI
pazienti N (%)	25 (22%)	87 (78%)
pazienti con frattura alla prima valutazione N (%)	46 (42%)	
pazienti con nuova frattura N (%)	5(20%)	3 (3,4%)

2.4 DISCUSSIONE

Nel nostro lavoro abbiamo condotto un'indagine su come varia il metabolismo osseo in pazienti sottoposti a trapianto di rene. L'intento è stato perseguito, utilizzando parametri clinici, biochimici e strumentali, in modo da avere un quadro quanto più possibile completo sia della condizione ossea che della funzionalità renale.

Dei 112 pazienti che costituiscono la popolazione presa in esame, la maggior parte (**41%**) presenta un quadro densitometrico di osteopenia con una scarsa qualità dell'osso, indicata da valori molto bassi di TBS (TBS<1200). Anche la quota percentuale dei pazienti con osteoporosi è elevata, rappresentando il **40%** del totale. Un osso trabecolare degradato si può quindi osservare nella maggioranza dei pazienti ed è evidente come anche quei soggetti in cui la valutazione dei T-score depone per una normale mineralizzazione ossea (19%) in realtà non abbiano una componente trabecolare sana eccetto che in un 2% dei casi.

Queste osservazioni confermano i dati della letteratura riguardo gli effetti negativi della terapia steroidea cronica sulla microarchitettura ossea con un danno che predilige in particolar modo l'osso trabecolare. [45] Non c'è dubbio che la **terapia steroidea** rappresenti il principale determinante del danno osseo ed i pazienti trapiantati di rene sono riconosciuti come **ad alto rischio** di frattura proprio perché necessitano di una terapia antirassorbitiva per proteggere l'osso a seguito della necessaria assunzione di steroide ad una dose > 5mg/die per un periodo superiore a tre mesi, come parte della terapia immunosoppressiva da eseguire dopo aver ricevuto il nuovo organo. [23]

Nella popolazione presa in esame all'interno di questo studio sono stati individuati ulteriori fattori di rischio in aggiunta alla terapia steroidea e immunosoppressiva, rispettivamente assunte dal 98% e dal 100% dei pazienti, da almeno 7 anni in media per prevenire il rigetto del trapianto.

Tra gli elementi di danno per le ossa si possono osservare **l'età** (60 anni in media), il **BMI** (un valore di 25, colloca la media dei pazienti nella fascia del sovrappeso), le comorbidità come il **diabete** (20% dei pazienti) e la **durata del trattamento dialitico** in attesa del rene sostitutivo (in media 4,5 anni).

Relativamente all'ambito del trapianto, i pazienti presentano un background molto diverso tra loro: alcuni sono stati trapiantati ad un'età molto giovane, il che significa un tempo più prolungato di terapia steroidea e quindi un'esposizione maggiore ai suoi rischi. Anche la **dose** di steroide va considerata: la dose media assunta dai pazienti è $4,9 \pm 1$ mg/die ma alcuni necessitano di una posologia più elevata per gestire le patologie concomitanti (morbo di Crohn, ipocortisolismo) oppure perché presentano un elevato rischio di rigetto.

Per quanto riguarda le differenze di rischio considerate in base al sesso, è emerso che, tra i pazienti studiati, nonostante le donne risultino avere valori densitometrici peggiori rispetto agli uomini – in quanto il TBS è degradato in entrambi i sessi ma peggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile – questi ultimi poi vanno incontro più spesso a frattura. Infatti, tra i pazienti che si fratturano si può osservare già al primo controllo come vi sia una maggioranza di pazienti uomini fratturati (N=24) rispetto alle donne (N=22); questa situazione si ripresenta anche al momento della visita di controllo in cui, tra gli 8 pazienti che si sono rifratturati vi sono tre femmine e cinque maschi.

Riguardo questa evidenza, si è ipotizzato che possano influire il fatto che l'età media del primo trapianto risulta essere più bassa negli uomini rispetto alle donne, e anche che questi accedono più tardivamente alla prima visita endocrinologica rispetto alle donne. Ne consegue, quindi, che gli uomini eseguono terapia steroidea per un periodo maggiore rispetto alle donne, e si realizza un più tardivo controllo sulla perdita di massa ossea tramite una terapia antiassorbitiva.

Inoltre, al basale vi sono più uomini (N=8) ad essere in terapia con Cinacalcet rispetto alle donne (N=4), a significare una maggiore frequenza dello stato di ipercalcemia, che si è visto inficiare sulla salute e stabilità dell'osso.

Un ulteriore elemento che si è visto essere più presente nei soggetti di sesso maschile (7%) rispetto a quelli di sesso femminile (4%) è quello di avere come comorbidità il diabete che, come emerge anche dai dati di letteratura, è strettamente associato ad insorgenza di osteoporosi secondaria tanto da comparire come parametro valutativo da inserire nel calcolo del FRAX. [23][40] Invece, i bassi valori della BMD e del T-score del collo del femore nel sesso femminile rispetto a quello maschile non sono risultati significativi, ma sono comunque al limite della significatività. Da questi risultati si può affermare che la popolazione femminile, seppure teoricamente esposta a rischio maggiore di frattura sulla base del fattore di rischio derivante dal sesso, risulti andare incontro meno a fratture rispetto a quella maschile, che subisce trapianto prima, fa terapia steroidea per più anni e presenta fattori di disequilibrio metabolico che vanno ad incidere sul rischio frattura complessivo, aumentandolo.

I pazienti esaminati presentano un profilo biochimico peculiare: la vitamina D tende ad essere subottimale nella media dei pazienti, anche questo in accordo con quanto osservato dagli studi in letteratura. Da questo studio emerge chiaramente un quadro di elevato turnover osseo segnalato da elevati valori di **PTH** ($204,17 \pm 145,06$), di **CTX** ($315,76 \pm 307,51$) e **fosfatasi alcalina** ($10,75 \pm 7,40$).

Nei pazienti presi in esame si riscontra iperparatiroidismo terziario con livelli di PTH molto elevati che, instauratisi durante il periodo di insufficienza renale

cronica, persistono anche dopo il trapianto. Nel 12% dei pazienti si è resa necessaria la somministrazione di Cinacalcet per contrastare l'ipercalcemia.

Gli elevati valori di PTH stimolano osteoblasti e osteoclasti producendo un intenso rimodellamento dell'osso. In particolare, un'intensa attività di riassorbimento.

È stata riscontrata una correlazione molto significativa tra elevati valori di PTH e ridotti valori di TBS (**p=0,005**) che mostra chiaramente l'influenza del PTH elevato sulla qualità dell'osso.

Al contrario, la vitamina D è correlata con valori più elevati di TBS (**p=0,05**) e ciò depone a favore dell'integrazione di tale vitamina che, se assunta, risulta essere efficace nel difendere la qualità dell'osso.

Il valore del TBS è invece correlato negativamente ($p=0,029$) con l'**intervallo di tempo** che intercorre tra trapianto e prima valutazione endocrinologica: valori ridotti si riscontrano in quei pazienti che giungono più tardi all'osservazione.

Riguardo la valutazione dell'andamento nel tempo dei parametri clinici, densitometrici e biochimici dei 112 pazienti, di cui il 78% trattati con Denosumab, al momento della visita di controllo, dopo un follow up di $2,4 \pm 1,4$ anni, i parametri densitometrici della BMD L1-L4 e del T-score L1-L4 risultano migliorati alla colonna in modo statisticamente molto significativo (rispettivamente +6,3% e +29,9%). Questo miglioramento si riscontra anche a livello femorale, con un incremento della BMD del collo del femore (+2,6%) e del femore intero (+3,5%), oltre che del suo T-score (+10,9%).

Questi eccellenti risultati evidenziano che il Denosumab presenta azione efficace ed uniforme su tutti i siti ossei, garantendo buoni effetti anche sull'osso corticale. Si è osservato inoltre un forte incremento della BMD in sede lombare, dove l'impatto della terapia steroidea era stato molto maggiore, tanto da causare frattura nel 42% dei pazienti.

Un ulteriore aspetto di estremo interesse è il fatto che **solo 7%** dei pazienti si rifrattura a livello vertebrale e nessuno al femore. Va sottolineato che la dose media di steroide non risulti modificata alla valutazione di controllo e che la terapia steroidea continua comunque a svolgere la sua azione lesiva sull'osso e a rappresentare un fattore di rischio importante per il suo deterioramento. Inoltre, bisogna considerare l'età dei pazienti che ovviamente è aumentata nel tempo e l'esistenza delle comorbidità: in particolare, la percentuale di diabetici risulta raddoppiata al controllo (20%). Nonostante questo, le nuove fratture sono numericamente esigue: si può dedurre che ciò è merito della terapia in atto.

La maggior parte dei pazienti (74%) ha iniziato la terapia con Denosumab già a partire dalla prima valutazione mentre una quota di pazienti non ha assunto la terapia per vari motivi tra i quali il fatto che alcuni hanno rifiutato il trattamento, mentre altri sono risultati troppo giovani per i parametri della nota 79. Solo il

3,4% dei pazienti in trattamento con Denosumab si rifrattura, a differenza del 20% dei pazienti che non assumono questo farmaco. Il rischio di frattura nei pazienti che assumono Denosumab risulta ridotto di ben dell'83% rispetto ai pazienti non in trattamento con questo farmaco, un dato che evidenzia una notevole efficacia.

Per contro, il **TBS** non presenta una variazione significativa al controllo, a differenza di quanto viene riportato in letteratura, in cui studi effettuati su pazienti in terapia con Denosumab evidenziano un miglioramento del TBS.

Bonani et al. hanno condotto uno studio randomizzato e controllato per osservare i cambiamenti del TBS in 44 pazienti trapiantati *de novo* (4 settimane) che ha osservato un incremento molto importante del TBS nei pazienti sottoposti a trapianto di rene ed in terapia con Denosumab, pari a + 3,6%.

Si tratta di un risultato molto positivo, e, come osservato dagli stessi autori, si tratta di un incremento maggiore rispetto a quello riscontrato in altri studi che hanno preso in esame la variazione del TBS in pazienti in trattamento con Denosumab. [16]

Nel nostro studio, invece, un aumento del TBS non è stato riscontrato. Questa discrepanza potrebbe essere legata al fatto che i pazienti sono giunti alla prima valutazione oltre cinque anni dopo il trapianto – quindi una volta superato il periodo critico per la perdita di massa ossea – quando il danno maggiore si era già verificato. In effetti, nello studio di Bonani et al., i 44 pazienti sono stati arruolati nello studio entro 4 settimane dal trapianto ad un'età media di $50,6 \pm 12,6$ (più giovani), e con un recupero stabile della funzionalità renale. La condizione ossea era quindi migliore in quei pazienti, che risultavano essere in gran parte osteopenici (49%) e osteoporotici solo in minima parte (9%). [16]

Tali differenze strutturali potrebbero spiegare come mai il TBS dei nostri pazienti non vada incontro a variazioni in modo statisticamente significativo.

In aggiunta, si osserva anche un miglioramento dei **parametri biochimici** del metabolismo osseo, che mette in evidenza valori medi di CTX nettamente inferiori in chi assume il farmaco rispetto a quelli dei pazienti che non sono in terapia con Denosumab (rispettivamente valori di $210,499 \pm 194,036$ e $629,98 \pm 369,714$). Quindi una riduzione molto significativa di CTX (-62,83%), oltre che di fosfatasi alcalina (-33,11%), P1NP (-44,14%) ed osteocalcina (-43,08%).

Questi valori, diminuiti in modo significativo, indicano che il riassorbimento osseo è sotto controllo grazie alla terapia.

Inoltre, anche l'integrazione della vitamina D risulta efficace poiché i livelli circolanti migliorano in modo significativo (**p=0,01**) nei pazienti al controllo.

In letteratura, l'incidenza d'ipocalcemia come reazione avversa al Denosumab è stimata dell'1,7%. [81] Nel nostro studio, invece, nessun paziente ha dovuto sospendere il farmaco per sopraggiunta ipocalcemia e questo è un dato molto confortante riguardo la sicurezza del farmaco.

In conclusione, con questo studio abbiamo valutato come la terapia steroidea, insieme ad altri fattori aggiuntivi, influenzi il metabolismo osseo dei pazienti con trapianto di rene, determinando un elevato rischio di osteoporosi severa e di frattura. Come raccomandato dalle linee guida, una terapia finalizzata alla protezione delle ossa è necessaria, e Denosumab è risultato essere un farmaco sia efficace che sicuro per ridurre il turnover osseo, migliorare la mineralizzazione ossea e diminuire il rischio fratturativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Abbott, K. C., Oglesby, R. J., Hypolite, I. O., Kirk, A. D., Ko, C. W., Welch, P. G., Agodoa, L. Y., & Duncan, W. E. (2001). Hospitalizations for Fractures after Renal Transplantation in the United States. *Annals of Epidemiology*, 11(7), 450–457. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(01\)00226-5](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(01)00226-5)
2. Adami, G., Arioli, G., Bianchi, G., Brandi, M. L., Caffarelli, C., Cianferotti, L., Gatti, D., Girasole, G., Gonnelli, S., Manfredini, M., Muratore, M., Quarta, E., & Quarta, L. (2020). Radiofrequency echographic multi spectrometry for the prediction of incident fragility fractures: A 5-year follow-up study. *Bone*, 134, 115297. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115297>
3. AIFA. (2017). Aggiornamento NOTA 79. <https://aifa.gov.it>
4. AIFA. (2019). Nota 96. <https://aifa.gov.it>
5. Akaberi, S., Simonsen, O., Lindergård, B., & Nyberg, G. (2008). Can DXA Predict Fractures in Renal Transplant Patients? *American Journal of Transplantation*, 8(12), 2647–2651. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02423.x>
6. Al-Bashaireh, A. M., Haddad, L. G., Weaver, M., Chengguo, X., Kelly, D. L., & Yoon, S. (2018). The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *Journal of Osteoporosis*, 2018, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2018/1206235>
7. Alfieri, C., Binda, V., Malvica, S., Cresseri, D., Campise, M., Gandolfo, M. T., Regalia, A., Mattinzoli, D., Armelloni, S., Favi, E., Molinari, P., & Messa, P. (2021). Bone Effect and Safety of One-Year Denosumab Therapy in a Cohort of Renal Transplanted Patients: An Observational Monocentric Study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), 1989. <https://doi.org/10.3390/jcm10091989>
8. Amin, T., Coates, P. T., Barbara, J., Hakendorf, P., & Karim, N. (2016). Prevalence of Hypercalcaemia in a Renal Transplant Population: A Single Centre Study. *International Journal of Nephrology*, 2016, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2016/7126290>
9. Assili, Z., Dolivet, G., Salleron, J., Griffaton-Tallandier, C., Egloff-Juras, C., & Phulpin, B. (2021). A Comparison of the Clinical and Radiological Extent of Denosumab (Xgeva®) Related Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), 2390. <https://doi.org/10.3390/jcm10112390>
10. Ball, A. M. (2002). Risk of Hip Fracture Among Dialysis and Renal Transplant Recipients. *JAMA*, 288(23), 3014. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.3014>

11. Ban, T. H., Kim, J. H., Jang, H. B., Lee, Y. S., Choi, B. S., Park, C. W., Yang, C. W., Kim, Y. S., & Chung, B. H. (2017). Clinical effects of pre-transplant serum 25-hydroxyvitamin D level on post-transplant immunologic and non-immunologic outcomes in kidney transplant recipients. *Transplant Immunology*, 40, 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2016.11.003>
12. Bienaimé, F., Girard, D., Anglicheau, D., Canaud, G., Souberbielle, J. C., Kreis, H., Noël, L. H., Friedlander, G., Elie, C., Legendre, C., & Prié, D. (2013). Vitamin D Status and Outcomes After Renal Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(5), 831–841. <https://doi.org/10.1681/asn.2012060614>
13. Bonani, M., Frey, D., Brockmann, J., Fehr, T., Mueller, T. F., Saleh, L., von Eckardstein, A., Graf, N., & Wüthrich, R. P. (2016). Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation*, 16(6), 1882–1891. <https://doi.org/10.1111/ajt.13692>
14. Bonani, M., Frey, D., de Rougemont, O., Mueller, N. J., Mueller, T. F., Graf, N., & Wüthrich, R. P. (2017). Infections in De Novo Kidney Transplant Recipients Treated with the RANKL Inhibitor Denosumab. *Transplantation*, 101(9), 2139–2145. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001547>
15. Bonani, M., Frey, D., Graf, N., & Wüthrich, R. P. (2019). Effect of Denosumab on trabecular bone score in de novo kidney transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(10), 1773–1780. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy411>
16. Bonani, M., Meyer, U., Frey, D., Graf, N., Bischoff-Ferrari, H. A., & Wüthrich, R. P. (2016). Effect of Denosumab on Peripheral Compartmental Bone Density, Microarchitecture and Estimated Bone Strength in De Novo Kidney Transplant Recipients. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(5), 614–622. <https://doi.org/10.1159/000447930>
17. Bouquegneau, A., Salam, S., Delanaye, P., Eastell, R., & Khwaja, A. (2016). Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(7), 1282–1296. <https://doi.org/10.2215/cjn.11371015>
18. Brunova, J., Kratochvilova, S., & Stepankova, J. (2018). Osteoporosis Therapy With Denosumab in Organ Transplant Recipients. *Frontiers in Endocrinology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.0016>
19. Buckley, L., & Humphrey, M. B. (2018). Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 379(26), 2547–2556. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1800214>
20. Cejka, D., Benesch, T., Krestan, C., Roschger, P., Klaushofer, K., Pietschmann, P., & Haas, M. (2008). Effect of Teriparatide on Early Bone Loss After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 8(9), 1864–1870. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02327.x>

21. Chotiyarnwong, P., & McCloskey, E. V. (2020). Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 16(8), 437–447. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>
22. Coco, M., Glicklich, D., Faugere, M. C., Burris, L., Bognar, I., Durkin, P., Tellis, V., Greenstein, S., Schechner, R., Figueroa, K., McDonough, P., Wang, G., & Malluche, H. (2003). Prevention of Bone Loss in Renal Transplant Recipients: A Prospective, Randomized Trial of Intravenous Pamidronate. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14(10), 2669–2676. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000087092.53894.80>
23. Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi SIE, SIGG, SIMFER, SIMG, SIMI, SIOMMMS, SIR, SIOT. (n.d.). Linee Guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da fragilità. *Www.Sigg.it*. Retrieved September 14, 2021, from <https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2018/05/Linee-Guida-definitive-OSTEOPOROSI-1.pdf>
24. Compston, J. (2018). Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine*, 61(1), 7–16. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
25. Courbebaisse, M., Alberti, C., Colas, S., Prié, D., Souberbielle, J. C., Treluyer, J. M., & Thervet, E. (2014). VITamin D supplementation in renAL transplant recipients (VITALE): a prospective, multicentre, double-blind, randomized trial of vitamin D estimating the benefit and safety of vitamin D3 treatment at a dose of 100,000 UI compared with a dose of 12,000 UI in renal transplant recipients: study protocol for a double-blind, randomized, controlled trial. *Trials*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-430>
26. Delitala, A. P., Scuteri, A., & Doria, C. (2020). Thyroid Hormone Diseases and Osteoporosis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1034. <https://doi.org/10.3390/jcm904103>
27. Delos Santos, R., Rossi, A., Coyne, D., & Maw, T. T. (2019). Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease. *Drugs*, 79(5), 501–513. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01074-4>
28. Di Paola, M., Gatti, D., Viapiana, O., Cianferotti, L., Cavalli, L., Caffarelli, C., Conversano, F., Quarta, E., Pisani, P., Girasole, G., Giusti, A., Manfredini, M., Arioli, G., Matucci-Cerinic, M., Bianchi, G., Nuti, R., Gonnelli, S., Brandi, M. L., Muratore, M., & Rossini, M. (2018). Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporosis International*, 30(2), 391–402. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4686-3>
29. Dounousi, E., Leivaditis, K., Eleftheriadis, T., & Liakopoulos, V. (2014). Osteoporosis after renal transplantation. *International Urology and Nephrology*, 47(3), 503–511. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0862-3>

30. Evenepoel, P., Claes, K., Kuypers, D., Maes, B., Bammens, B., & Vanrenterghem, Y. (2004). Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 19(5), 1281–1287. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh128>
31. Evenepoel, P., Cooper, K., Holdaas, H., Messa, P., Mourad, G., Olgaard, K., Rutkowski, B., Schaefer, H., Deng, H., Torregrosa, J. V., Wuthrich, R. P., & Yue, S. (2014). A Randomized Study Evaluating Cinacalcet to Treat Hypercalcemia in Renal Transplant Recipients with Persistent Hyperparathyroidism. *American Journal of Transplantation*, 14(11), 2545–2555. <https://doi.org/10.1111/ajt.12911>
32. Felten, R., Perrin, P., Caillard, S., Moulin, B., & Javier, R. M. (2019). Avascular osteonecrosis in kidney transplant recipients: Risk factors in a recent cohort study and evaluation of the role of secondary hyperparathyroidism. *PLOS ONE*, 14(2), e0212931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212931>
33. Fusaro M., A. G. M. M. C. A. A. (2017). Fratture da fragilità nella Malattia Renale Cronica (MRC). *Giornale Italiano Di Nefrologia*, 34(6), 1–12. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/en/2017/11/fratture-fragilita-nella-malattia-renale-cronica-mrc/>
34. Giannini, S., Sella, S., Silva-Netto, F., Cattelan, C., Carbonare, L. D., Lazzarin, R., Marchini, F., Rigotti, P., Marcocci, C., Cetani, F., Pardi, E., D'Angelo, A., Realdi, G., & Bonfante, L. (2009). Persistent Secondary Hyperparathyroidism and Vertebral Fractures in Kidney Transplantation: Role of Calcium-Sensing Receptor Polymorphisms and Vitamin D Deficiency. *Journal of Bone and Mineral Research*, 091119082037002–091119082037032. <https://doi.org/10.1359/jbmr.091025>
35. Greco, A., Pisani, P., Conversano, F., Soloperto, G., Renna, M. D., Muratore, M., & Casciaro, S. (2017). Ultrasound Fragility Score: An innovative approach for the assessment of bone fragility. *Measurement*, 101, 236–242. <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2016.01.033>
36. Gruppo di lavoro intersocietario SID, SIE, SIGG e SIOT. (2020, December 3). La fragilità ossea nel paziente con diabete mellito. *Società Italiana Endocrinologia*. <http://www.societaitalianadiendocrinologia.it/html/news/fragilita-ossea-paziente-diabete-mellito.asp>
37. Harvey, N., Glüer, C., Binkley, N., McCloskey, E., Brandi, M. L., Cooper, C., Kendler, D., Lamy, O., Laslop, A., Camargos, B., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., & Kanis, J. (2015). Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*, 78, 216–224. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.016>

38. Heimgartner, N., Graf, N., Frey, D., Saleh, L., Wüthrich, R. P., & Bonani, M. (2020). Predictive Power of Bone Turnover Biomarkers to Estimate Bone Mineral Density after Kidney Transplantation with or without Denosumab: A post hoc Analysis of the POSTOP Study. *Kidney and Blood Pressure Research*, 45(5), 758–767. <https://doi.org/10.1159/000510565>
39. Isakova, T., Nickolas, T. L., Denburg, M., Yarlagadda, S., Weiner, D. E., Gutiérrez, O. M., Bansal, V., Rosas, S. E., Nigwekar, S., Yee, J., & Kramer, H. (2017). KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *American Journal of Kidney Diseases*, 70(6), 737–751. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.019>
40. Kanis, J. A., Hans, D., Cooper, C., Baim, S., Bilezikian, J. P., Binkley, N., Cauley, J. A., Compston, J. E., Dawson-Hughes, B., El-Hajj Fuleihan, G., Johansson, H., Leslie, W. D., Lewiecki, E. M., Luckey, M., Oden, A., Papapoulos, S. E., Poiana, C., Rizzoli, R., Wahl, D. A., & McCloskey, E. V. (2011). Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporosis International*, 22(9), 2395–2411. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1713-z>
41. Kawakami, K., Takeshita, A., Furushima, K., Miyajima, M., Hatamura, I., Kuro-o, M., Furuta, Y., & Sakaguchi, K. (2017). Persistent fibroblast growth factor 23 signalling in the parathyroid glands for secondary hyperparathyroidism in mice with chronic kidney disease. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/srep40534>
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017; 7:1–59. (2017). *Kidney International Supplements*, 7(3), e1. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.10.001>
43. Kiyota, Y., Muramatsu, H., Sato, Y., Kobayashi, T., Miyamoto, K., Iwamoto, T., Matsumoto, M., Nakamura, M., Tateno, H., Sato, K., & Miyamoto, T. (2020). Smoking cessation increases levels of osteocalcin and uncarboxylated osteocalcin in human sera. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73789-4>
44. Kobel, C., Frey, D., Graf, N., Wüthrich, R., & Bonani, M. (2019). Follow-Up of Bone Mineral Density Changes in de novo Kidney Transplant Recipients Treated with Two Doses of the Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand Inhibitor Denosumab. *Kidney and Blood Pressure Research*, 44(5), 1285–1293. <https://doi.org/10.1159/000503066>
45. Kovvuru, K., Kanduri, S. R., Vaitla, P., Marathi, R., Gosi, S., Garcia Anton, D. F. G., Cabeza Rivera, F. H. C., & Garla, V. (2020). Risk Factors and Management of Osteoporosis Post-Transplant. *Medicina*, 56(6), 302. <https://doi.org/10.3390/medicina56060302>

46. Kumar, V., Abbas, A.K., Fausto, N. & Aster, J.C. (2010). Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie. Milano, Italia: Elsevier
47. Kwok, C. S., Yeong, J. K. Y., & Loke, Y. K. (2011). Meta-analysis: Risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone*, 48(4), 768–776. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.12.015>
48. Lane, N. E. (2019). Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Current Osteoporosis Reports*, 17(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00498-x>
49. Lee, E. S., Lim, J. H., Cho, J. H., Jung, H. Y., Choi, J. Y., Park, S. H., Kim, Y. L., Ro, H., Lee, S., Han, S. Y., Jung, C. W., Park, J. B., Kim, M. S., Yang, J., Ahn, C., & Kim, C. D. (2019). Pretransplant Osteoporosis and Osteopenia are Risk Factors for Fractures After Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 51(8), 2704–2709. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.071>
50. Lee, J. R., Dadhania, D., August, P., Lee, J. B., Suthanthiran, M., & Muthukumar, T. (2014). Circulating Levels of 25-Hydroxyvitamin D and Acute Cellular Rejection in Kidney Allograft Recipients. *Transplantation*, 98(3), 292–299. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000055>
51. Lopez-Ben, R., Mikuls, T., Moore, D., Julian, B., Bernreuter, W., Elkins, M., & Saag, K. (2004). Incidence of hip osteonecrosis among renal transplantation recipients: a prospective study. *Clinical Radiology*, 59(5), 431–438. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2003.11.001>
52. Lorentzon, M., Branco, J., Brandi, M. L., Bruyère, O., Chapurlat, R., Cooper, C., Cortet, B., Diez-Perez, A., Ferrari, S., Gasparik, A., Herrmann, M., Jorgensen, N. R., Kanis, J., Kaufman, J. M., Laslop, A., Locquet, M., Matijevic, R., McCloskey, E., Minisola, S., . . . Cavalier, E. (2019). Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Advances in Therapy*, 36(10), 2811–2824. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9>
53. Lou, I., Foley, D., Odorico, S. K., Levenson, G., Schneider, D. F., Sippel, R., & Chen, H. (2015). How Well Does Renal Transplantation Cure Hyperparathyroidism? *Annals of Surgery*, 262(4), 653–659. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001431>
54. Lou, I., Schneider, D. F., Levenson, G., Foley, D., Sippel, R., & Chen, H. (2016). Parathyroidectomy is underused in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*, 159(1), 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.08.039>

55. Luckman, M., Hans, D., Cortez, N., Nishiyama, K. K., Agarawal, S., Zhang, C., Nikkel, L., Iyer, S., Fusaro, M., Guo, E. X., McMahon, D. J., Shane, E., & Nickolas, T. L. (2017). Spine Trabecular Bone Score as an Indicator of Bone Microarchitecture at the Peripheral Skeleton in Kidney Transplant Recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(4), 644–652. <https://doi.org/10.2215/cjn.09850916>
56. Martín-Fernández, M., Rubert, M., Montero, M., & de la Piedra, C. (2017). Effects of Cyclosporine, Tacrolimus, and Rapamycin on Osteoblasts. *Transplantation Proceedings*, 49(9), 2219–2224. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.07.005>
57. McKee, H., Ioannidis, G., Lau, A., Treleaven, D., Gangji, A., Ribic, C., Wong-Pack, M., Papaioannou, A., & Adachi, J. (2020). Correction to: Comparison of the clinical effectiveness and safety between the use of Denosumab vs bisphosphonates in renal transplant patients. *Osteoporosis International*, 31(5), 981. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05381-5>
58. Ministero della Salute. (2021, April 19). Osteoporosi. www.salute.gov.it. <https://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?lingua=italiano&id=4491&area=Salutedonna&menu=patologie#:~:text=L'osteoporosi%20%C3%A8%20una%20malattia,ossea%20legato%20prevalentemente%20all'invecchiamento>.
59. Miziak, B., Błaszczak, B., Chrościńska-Krawczyk, M., Danilkiewicz, G., Jagiełło-Wójtowicz, E., & Czuczwar, S. J. (2014). The problem of osteoporosis in epileptic patients taking antiepileptic drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(7), 935–946. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.919255>
60. Neer, R. M., Arnaud, C. D., Zanchetta, J. R., Prince, R., Gaich, G. A., Reginster, J. Y., Hodsman, A. B., Eriksen, E. F., Ish-Shalom, S., Genant, H. K., Wang, O., Mellström, D., Oefjord, E. S., Marcinowska-Suchowierska, E., Salmi, J., Mulder, H., Halse, J., Sawicki, A. Z., & Mitlak, B. H. (2001). Effect of Parathyroid Hormone (1–34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 344(19), 1434–1441. <https://doi.org/10.1056/nejm200105103441904>
61. Nikkel, L. E., Hollenbeak, C. S., Fox, E. J., Uemura, T., & Ghahramani, N. (2009). Risk of Fractures After Renal Transplantation in the United States. *Transplantation*, 87(12), 1846–1851. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3181a6bbda>
62. Nolte Fong, J. V., & Moore, L. W. (2018). Nutrition Trends in Kidney Transplant Recipients: the Importance of Dietary Monitoring and Need for Evidence-Based Recommendations. *Frontiers in Medicine*, 5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00302>
63. Oblak, M., Mlinšek, G., Kandus, A., Buturovič-Ponikvar, J., & Arnol, M. (2017). Effects of paricalcitol on biomarkers of inflammation and fibrosis in kidney transplant recipients: results of a randomized controlled trial. *Clinical Nephrology*, 88(S1), 119–125. <https://doi.org/10.5414/cnp88fx26>

64. Pang, K. L., Low, N. Y., & Chin, K. Y. (2020). A Review on the Role of Denosumab in Fracture Prevention. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 14, 4029–4051. <https://doi.org/10.2147/dddt.s270829>
65. Perrin, P., Caillard, S., Javier, R. M., Braun, L., Heibel, F., Borni-Duval, C., Muller, C., Olagne, J., & Moulin, B. (2013). Persistent Hyperparathyroidism Is a Major Risk Factor for Fractures in the Five Years After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 13(10), 2653–2663. <https://doi.org/10.1111/ajt.12425>
66. Petranova, T., Sheytanov, I., Monov, S., Nestorova, R., & Rashkov, R. (2014). Denosumab improves bone mineral density and microarchitecture and reduces bone pain in women with osteoporosis with and without glucocorticoid treatment. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 28(6), 1127–1137. <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.967827>
67. Pihlstrøm, H. K., Gatti, F., Hammarström, C., Eide, I. A., Kasprzycka, M., Wang, J., Haraldsen, G., Svensson, M. H. S., Midtvedt, K., Mjøen, G., Dahle, D. O., Hartmann, A., & Holdaas, H. (2017). Early introduction of oral paricalcitol in renal transplant recipients. An open-label randomized study. *Transplant International*, 30(8), 827–840. <https://doi.org/10.1111/tri.12973>
68. Reynolds, J. L. (2004). Human Vascular Smooth Muscle Cells Undergo Vesicle-Mediated Calcification in Response to Changes in Extracellular Calcium and Phosphate Concentrations: A Potential Mechanism for Accelerated Vascular Calcification in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(11), 2857–2867. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000141960.01035.28>
69. Rosati P., Colombo R. & Maraldi N. (2007) *Istologia*. Milano, Italia: EdiErmes
70. Rossini, M., Adami, S., Bertoldo, F., Diacinti, D., Gatti, D., Giannini, S., Giusti, A., Malavolta, N., Minisola, S., Osella, G., Pedrazzoni, M., Sinigaglia, L., Viapiana, O., & Isaia, G. C. (2016). Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*, 68(1), 1–39. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2016.870>
71. Saag, K. G., Shane, E., Boonen, S., Marín, F., Donley, D. W., Taylor, K. A., Dalsky, G. P., & Marcus, R. (2007). Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 357(20), 2028–2039. <https://doi.org/10.1056/nejmoa071408>
72. Saag, K. G., Zanchetta, J. R., Devogelaer, J. P., Adler, R. A., Eastell, R., See, K., Krege, J. H., Krohn, K., & Warner, M. R. (2009). Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 60(11), 3346–3355. <https://doi.org/10.1002/art.24879>

73. Sabbatini, M., Ferreri, L., Pisani, A., Capuano, I., Morgillo, M., Memoli, A., Riccio, E., & Guida, B. (2019). Nutritional management in renal transplant recipients: A transplant team opportunity to improve graft survival. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 29(4), 319–324. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.01.002>
74. Sakaguchi, Y., Hamano, T., Wada, A., Hoshino, J., & Masakane, I. (2017). Magnesium and Risk of Hip Fracture among Patients Undergoing Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(3), 991–999. <https://doi.org/10.1681/asn.2017080849>
75. Scarpioni, R., Ricardi, M., Albertazzi, V., de Amicis, S., Rastelli, F., & Zerbini, L. (2016). Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, Volume 9, 319–328. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s84784>
76. Signorelli, S. S., Scuto, S., Marino, E., Giusti, M., Xourafa, A., & Gaudio, A. (2019). Anticoagulants and Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5275. <https://doi.org/10.3390/ijms20215275>
77. Simpson, E., Martyn-St James, M., Hamilton, J., Wong, R., Gittoes, N., Selby, P., & Davis, S. (2020). Clinical effectiveness of Denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*, 130, 115081. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115081>
78. Sukumaran Nair, S., Lenihan, C. R., Montez-Rath, M. E., Lowenberg, D. W., Chertow, G. M., & Winkelmayer, W. C. (2014). Temporal Trends in the Incidence, Treatment and Outcomes of Hip Fracture After First Kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*, 14(4), 943–951. <https://doi.org/10.1111/ajt.12652>
79. Szypulska-Koziarska, D., Misiakiewicz-Has, K., & Wiszniewska, B. (2021). Hormonal (Im)Balance and Reproductive System's Disorders in Transplant Recipients—A Review. *Biology*, 10(4), 271. <https://doi.org/10.3390/biology10040271>
80. Tataranni, T., Biondi, G., Cariello, M., Mangino, M., Colucci, G., Rutigliano, M., Ditunno, P., Schena, F. P., Gesualdo, L., & Grandaliano, G. (2011). Rapamycin-Induced Hypophosphatemia and Insulin Resistance Are Associated With mTORC2 Activation and Klotho Expression. *American Journal of Transplantation*, 11(8), 1656–1664. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03590.x>
81. Thongprayoon, C., Acharya, P., Aeddula, N. R., Torres-Ortiz, A., Bathini, T., Sharma, K., Ungprasert, P., Watthanasuntorn, K., Suarez, M. L. G., Salim, S. A., Kaewput, W., Chenbhanich, J., Mao, M. A., & Cheungpasitporn, W. (2019). Effects of Denosumab on bone metabolism and bone mineral density in kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Osteoporosis*, 14(1). <https://doi.org/10.1007/s11657-019-0587-0>

82. Tomida, K., Hamano, T., Ichimaru, N., Fujii, N., Matsui, I., Nonomura, N., Tsubakihara, Y., Rakugi, H., Takahara, S., & Isaka, Y. (2012). Dialysis vintage and parathyroid hormone level, not fibroblast growth factor-23, determines chronic-phase phosphate wasting after renal transplantation. *Bone*, 51(4), 729–736. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.06.027>
83. Trimpou, P., Bosaeus, I., Bengtsson, B. K., & Landin-Wilhelmsen, K. (2010). High correlation between quantitative ultrasound and DXA during 7 years of follow-up. *European Journal of Radiology*, 73(2), 360–364. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.11.024>
84. van Londen, M., Aarts, B. M., Deetman, P. E., van der Heijden, J., Eisenga, M. F., Navis, G., Bakker, S. J. L., & de Borst, M. H. (2017). Post-Transplant Hypophosphatemia and the Risk of Death-Censored Graft Failure and Mortality after Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(8), 1301–1310. <https://doi.org/10.2215/cjn.10270916>
85. Vangala, C., Pan, J., Cotton, R. T., & Ramanathan, V. (2018). Mineral and Bone Disorders After Kidney Transplantation. *Frontiers in Medicine*, 5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00211>
86. Wei, W., & Wan, Y. (2011). Thiazolidinediones on PPAR γ : The Roles in Bone Remodeling. *PPAR Research*, 2011, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/867180>
87. Weisinger, J. R., Carlini, R. G., Rojas, E., & Bellorin-Font, E. (2006). Bone Disease after Renal Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 1(6), 1300–1313. <https://doi.org/10.2215/cjn.01510506>
88. Wilimborek, J., Nowicki, M., & Kurnatowska, I. (2017). Seasonal Variation of Vitamin D Status in Long-Term Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 49(9), 2086–2091. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.07.009>
89. Zhou, C., Fang, L., Chen, Y., Zhong, J., Wang, H., & Xie, P. (2018). Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*, 29(6), 1243–1251. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4413-0>
90. Zimmerman, D., House, A. A., Kim, S. J., Booth, R. A., Zhang, T., Ramsay, T., & Knoll, G. (2017). The Risk of Acute Rejection Following Kidney Transplant by 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Status: A Prospective Cohort Study. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 4, 205435811769982. <https://doi.org/10.1177/2054358117699822>
91. Sholomo Melmed, Richard J. Auchus, Allison B. Goldfine, Ronald J. Koenig, Clifford J. Rosen (2020). *Williams Textbook of Endocrinology*, 14th edition. Philadelphia, US. Elsevier.

92. Karthik Kovvuru, Swetha Rani Kanduri, Pradeep Vaitla, Rachana Marathi, Shiva Gosi, Desiree F. Garcia Anton, Franco H. Cabeza Rivera, and Vishnu Garla (2020). Risk Factors and Management of Osteoporosis Post-Transplant. *Medicina (Kaunas)*, 56(6), 302. <https://doi.org/10.3390/medicina56060302>

93. Antoine Bouquegneau, Syrazah Salam, Pierre Delanaye, Richard Eastell, Arif Khwaja (2016). Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology (CJASN)*, 7;11(7):1282-1296. <https://doi.org/10.2215/CJN.11371015>

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il mio Relatore, Prof. Giancarlo Balercia, per avermi permesso di svolgere il lavoro di Tesi presso il suo reparto e, prima ancora, per avermi insegnato le basi dell'Endocrinologia, facendomi appassionare e incuriosire, spingendomi ogni giorno di più ad approfondire la materia.

Ringrazio la mia Correlatrice, la Dr.ssa Gilberta Giacchetti, per avermi coinvolto e guidato in questo interessante e stimolante lavoro di Tesi dandomi le basi della conoscenza su come fare ricerca scientifica.

Un grazie al Dr. Claudio Gianfelice per la sua disponibilità nel consigliarmi, ascoltarmi, supportarmi, aiutarmi e indirizzarmi su come muovere i miei primi passi nella realizzazione di questo progetto di Tesi, aiutandomi a superare tutte le piccole-grandi difficoltà che ci sono quando ci si trova ad affrontare una cosa nuova.