

Le complicanze ossee del trapianto renale. Come identificarle e prevenirle

P. Messa, A. Aroldi, M. Villa, E. Rusconi

Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Maggiore-Policlinico, Milano

Osteal complications after renal transplant. How to identify and prevent them

Bone disease is a very frequent complication after renal transplantation (RTx). The main features of transplant bone disease include the osteopenic-osteoporotic syndrome, often complicated by fractures, avascular osteonecrosis of bones, bone pain syndrome and growth retardation in the children. The bone loss is greater during the first 12 months after RTx and can reach the osteoporotic range in above 40% of patients, with a fracture rate of 2-3% per year. The story of bone disease over the long pre-uremic and uremic period is one of the main causal factors. After RTx, glucocorticoid therapy seems to play the major causal role. Much more disputed is the role of the other immunosuppressive drugs, of persistent secondary hyperparathyroidism, and age. Hypophosphatemia and some genetic factors could also affect bone loss after RTx. Diabetic patients are particularly prone to develop bone disease after RTx. The main prophylactic interventions consist in the optimal control of hyperparathyroidism during the pre-transplant period, prescribing parathyroidectomy for autonomous hyperparathyroidism, not-responding to medical therapy. After RTx, both bisphosphonate and vitamin D metabolites, variably associated with calcium supplementation, have been demonstrated to have some beneficial effect on bone loss, at least in the first year after RTx. However, there are no data about the possible efficacy of these treatments on fracture rate. (G Ital Nefrol 2004; 21: 331-42)

KEY WORDS: Renal transplantation, Bone disease, Secondary hyperparathyroidism, Osteoporosis

PAROLE CHIAVE: Trapianto renale, Malattia ossea, Iperparatiroidismo secondario, Osteoporosi

Commento dell'Editore

Tra le complicanze cliniche del trapianto renale, la patologia ossea è una delle più insidiose soprattutto nel lungo termine. La forma clinica di patologia ossea più frequente è la sindrome osteopenica-osteoporotica. In questa rassegna oltre che delineare con chiarezza come diagnosticare le varie forme di patologia dell'osso nel trapianto renale, vengono suggerite le terapie ritenute più valide al momento attuale.

Introduzione

L'apparato muscolo-scheletrico del paziente portatore di trapianto di rene ha alle spalle una lunga storia che ha attraversato varie fasi. Il primo periodo, non sempre definibile in termini di tempo, è caratterizzato dall'esordio

e sviluppo della nefropatia di base, a volte associata ad alterazioni tubulari che possono determinare la comparsa di modificazioni elettrolitiche coinvolgenti il metabolismo osseo, altre volte associata a proteinuria, spesso motivo di prolungati trattamenti con terapia steroidea. Già in tale fase non è infrequente che il paziente modifichi la sua attività fisica e le abitudini alimentari.

Il secondo periodo, di durata variabile, si caratterizza per il progredire dell'insufficienza renale, associato alla comparsa di alterazioni endocrino-metaboliche (ridotta biodisponibilità di calcitriolo, riduzione dell'assorbimento intestinale del calcio, ritenzione di fosforo, ipocalcemia, acidosi, progressivo incremento della secrezione del PTH, etc.) il cui impatto sul metabolismo osseo è stato oggetto di una mole imponente di studi. Ancor più in questa fase le conseguenti variazioni dello stile di vita (riduzione dell'attività fisica) e i consigli dietetici (dieta ipoproteica e quindi ipocalcica) concorrono a determina-

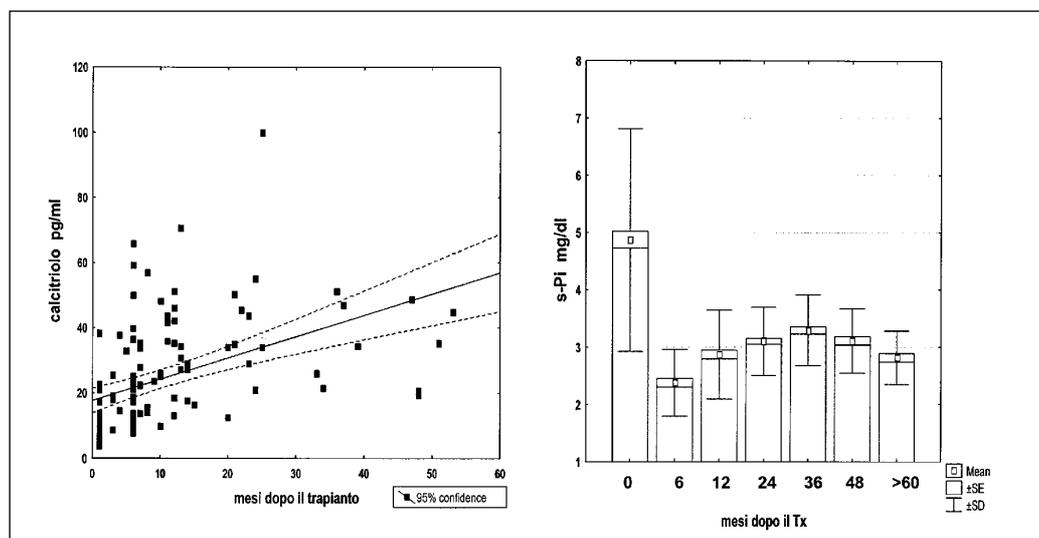


Fig. 1 - Livelli di calcitriolo (riquadro sinistro) e di fosforemia (riquadro destro) a varia distanza dal trapianto. Sia i livelli di calcitriolo che quelli della fosforemia tendono a normalizzarsi progressivamente (dati personali).

re ulteriori fattori di rischio ai fini del raggiungimento e/o del mantenimento di un metabolismo osseo qualitativamente nella norma.

Nel periodo, infine, dell'uremia terminale, e ancor più nella fase della terapia dialitica, le alterazioni endocrino-metaboliche che influenzano il metabolismo osseo si amplificano, aggiungendosi di nuove (accumulo di beta 2-microglobulina e di metalli potenzialmente osteo-tossici come l'alluminio, il ferro, lo stronzio, etc); tutto ciò associato a un ulteriore peggioramento nella qualità dello stile di vita.

Il trapianto renale interviene, a questo punto, a correggere, quando ben funzionante, la condizione di uremia e ristabilisce condizioni metaboliche ed endocrine molto vicine alla normalità. I livelli ematici di calcitriolo e di fosforo ritornano infatti nei limiti di normalità (Fig. 1), così come quelli della beta2-mG, dell'alluminio e di altri metalli osteo-tossici (1-4).

A tali modificazioni biumorali non corrisponde comunque una completa normalizzazione dei livelli di paratormone che, nonostante una loro consistente riduzione sin dai primi mesi dopo il trapianto, rimangono persistentemente al di sopra dei limiti di normalità in oltre il 50% dei pazienti (5); su questo aspetto si tornerà in seguito.

Ancora più eterogenea è la risposta del quadro anatomico-patologico del tessuto osseo dopo il trapianto di rene, dove i pochi studi effettuati hanno potuto evidenziare un sicuro miglioramento degli indici legati all'iperattività paratiroidea, come la fibrosi e l'aumentato riassorbimento osseo, e all'accumulo di alluminio, ma con una persistenza della patologia legata alla deposizione di amiloide e in molti casi con un'accentuazione della patologia legata ad una ridotta attività osteoblastica (6-13).

A causa di questa non completa risoluzione della patologia ossea pre-esistente e soprattutto per l'aggiungersi di nuovi fattori causali, l'apparato muscolo-scheletrico con-

tinua ad essere gravato da problematiche di notevole impatto clinico anche dopo un trapianto ben riuscito.

Nella patologia ossea del paziente portatore di trapianto renale vengono usualmente comprese sindromi cliniche molto eterogenee, come la sindrome osteopenico-osteoporotica (SOO), l'osteonecrosi ischemica, la sindrome dolorosa ossea acro-localizzata (SDOAL) e il deficit di crescita staturale nel bambino.

Tratteremo prevalentemente della prima, perché costituisce la patologia ossea di più comune riscontro dopo il trapianto, limitandoci solo ad un breve cenno sulla ONA e sulla SDOAL, la cui incidenza è allo stato attuale del tutto marginale, tralasciando il problema della crescita staturale del bambino, per la peculiare competenza pediatrica dell'argomento.

La patologia osteopenico-osteoporotica

Definizione e diagnosi

La definizione di osteopenia e osteoporosi si basa sui valori di densità minerale ossea, misurata in genere con tomografia assiale computerizzata o assorbimento fotografico a singolo e doppio raggio, ed espressi in unità di deviazioni standard rispetto alla media di una popolazione di pari sesso e nella fascia di età giovane (momento di picco della massa ossea) (T score). Per convenzione, l'osteopenia è definita da un valore di T score inferiore a -1.0, mentre per valori inferiori a -2.5 si parla di osteoporosi. L'interesse clinico di tali definizioni risiede nel fatto che tali valori di densità minerale ossea rappresentano la soglia di rischio per fratture spontanee e/o secondarie a traumi sub-liminari nella popolazione generale.

È necessario precisare che l'uso di tali definizioni anche per il paziente trapiantato è arbitraria. Se infatti

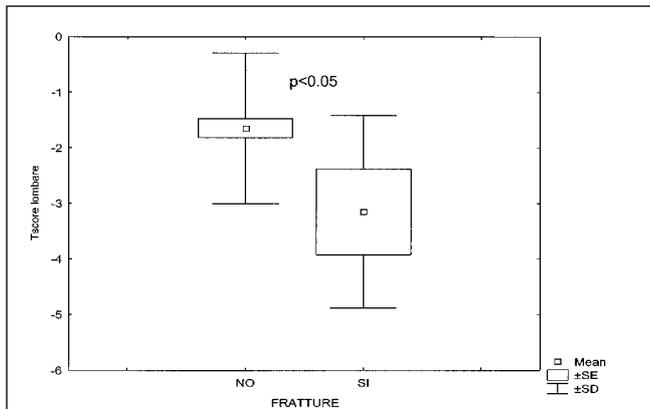


Fig. 2 - Livello di densità minerale ossea a livello lombare in pazienti trapiantati con (n. 9) e senza (110) fratture. I pazienti che avevano presentato almeno un evento fratturante presentavano densità ossea significativamente ridotta rispetto agli altri pazienti trapiantati (dati personali)

nella popolazione generale le alterazioni anatomico-patologiche che sono alla base della demineralizzazione ossea sono relativamente omogenee, i pochi studi di istomorfometria ossea effettuati nei pazienti con trapianto renale hanno messo in luce, in associazione ad un univoco e variabile grado di riduzione del volume osseo, un'ampia varietà di alterazioni morfologiche (aumentato o ridotto riassorbimento osseo, aumento del tessuto osteoide, variabile grado di riduzione del tempo di mineralizzazione, variabile persistenza di alterazioni specifiche dell'osteodistrofia uremica) (6-13).

Nonostante comunque tali differenze, la demineralizzazione ossea misurata con tecniche radiologiche rappresenta un fattore predittivo di frattura anche per i pazienti trapiantati (10,14) (Fig. 2), così come è ampiamente riconosciuto per la popolazione generale.

D'altra parte, data la difficile proponibilità dell'esecuzione della biopsia ossea come esame di screening e di follow-up e in considerazione della scarsa specificità diagnostica dei vari marker biumorali (15-17), la misura della densità ossea con tecniche non invasive rappresenta di fatto l'esame di riferimento per lo studio della patologia ossea anche nel paziente trapiantato.

Epidemiologia

Il riscontro di una riduzione del contenuto minerale osseo è evento molto frequente nel paziente trapiantato, in particolare nei primi 12-24 mesi dopo il trapianto (Fig.3) (14, 18-23). L'entità di tale demineralizzazione è massima nei primi 6 mesi, quando può raggiungere livelli di 1.6%/mese (24), e in particolare in alcune casistiche pediatriche sono state descritte riduzioni sino al 20% del contenuto minerale nel primo anno (25,26).

La maggior parte degli studi concorda nel riportare che la riduzione del contenuto minerale prevale nell'osso

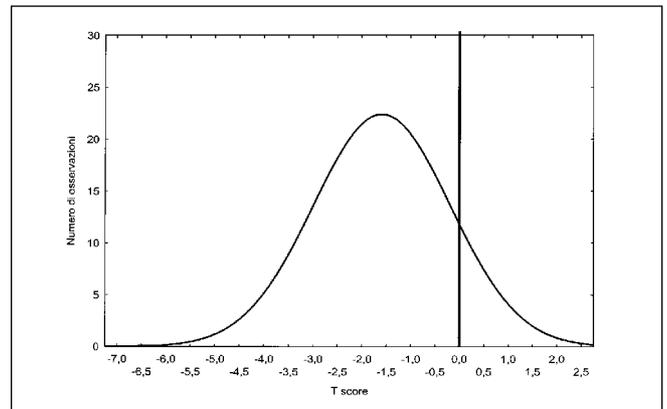


Fig. 3 - Curva di distribuzione della densità minerale ossea a livello lombare in un gruppo di 132 pazienti trapiantati renali tra il 12° e il 24° mese dopo il trapianto. La maggior parte dei pazienti presentano valori inferiori alla media di normalità per il T. score. Una consistente percentuale di tali pazienti dimostra valori nel range osteoporotico (< -2.5) (dati personali).

trabecolare. Alcuni autori hanno inoltre segnalato una differente distribuzione della riduzione del tenore calcico nei due sessi, prediligendo nel sesso femminile la colonna dorso-lombare e nell'uomo la testa del femore (27).

Dati più discordanti sono stati prodotti sul comportamento del contenuto minerale dell'osso a distanza di anni dal trapianto. Alcuni autori hanno infatti evidenziato un continuo decremento dei valori mineralometrici anche in tempi più tardivi (28, 29), altri hanno riportato una stabilizzazione dei valori, (30, 31) mentre altri addirittura un incremento (12, 26). È da chiarire che molti di questi studi si basano su osservazioni trasversali, su cui hanno influenza numerose fattori confondenti, come le differenti dosi di steroide utilizzate in epoche differenti della terapia del trapianto, la selezione in positivo dei pazienti con migliore condizione generale e quindi anche ossea, la presenza di un variabile grado di insufficienza renale con la conseguente comparsa di una recidiva della forma osteodistrofica renale, etc.

Fattori patogenetici

Alle cause tradizionalmente coinvolte nella patogenesi della SOO nella popolazione generale, si aggiungono nel paziente portatore di trapianto renale altri fattori causali specifici che giocano un ruolo di primo piano.

Vi è consenso relativamente unanime nel ritenere gli steroidi il primo fattore causale della demineralizzazione ossea nel paziente trapiantato (28, 29, 32-34). Tali farmaci hanno infatti una serie di effetti negativi sul metabolismo scheletrico, sintetizzati nella Tabella I.

Tra i numerosi effetti negativi degli steroidi quello di maggior peso è rappresentato dall'azione pro-apoptotica sulle cellule osteoblastiche, a cui consegue una ridotta capacità di sintesi e di mineralizzazione del tessuto osseo (13).

TABELLA I - EFFETTI DELLE DOSI FARMACOLOGICHE DI STEROIDI SUL METABOLISMO OSSEO

Tipo di effetto	Meccanismo patogenetico	Voce bibliografica
Indiretto: negativizzazione del bilancio del calcio	Ridotto assorbimento intestinale Aumentata escrezione tubulare renale	35, 36
Indiretto: ridotta secrezione degli ormoni ipofisari e gonadici	Aumentato riassorbimento osseo, per mancanza dell'effetto antiriassorbitivo osseo degli steroidi estrogenici e androgenici	37
Indiretto: riduzione dell'azione di fattori di crescita osteo-anabolici	Riduzione dell'IGF-1 e aumento del rapporto tra proteine leganti l'IGF con effetto anti-anabolico (BP3 e BP4) e quelle ad effetto anabolico (BP5)	38
Diretto: stimolazione del riassorbimento osseo (?)	Aumento della replicazione osteoclastica a basse dosi; aumento dell'aderenza dei macrofagi alla matrice ossea	39
Diretto: inibizione della formazione ossea	Inibizione dell'attività e del numero degli osteoblasti e di osteociti, per effetto pro-apoptotico	13, 40

L'entità della perdita di massa ossea durante la terapia steroidea è condizionata sia dalla dose cumulativa che dalla dose giornaliera utilizzata, potendo essere dimostrata anche per assunzioni di prednisone di 5-7.5 mg/die (13, 23, 39). Sono state prodotte evidenze che il grado di demineralizzazione è notevolmente inferiore in pazienti trapiantati trattati con schemi terapeutici che prevedevano la sospensione precoce dello steroide rispetto ad altri regimi terapeutici basati sul mantenimento della terapia cortisonica (41).

Non altrettanto chiare sono le evidenze sul possibile ruolo patogenetico degli altri farmaci immunosoppressori sulla patologia ossea del paziente trapiantato. Per quanto riguarda in particolare la CSA, i dati presenti in letteratura sono molto contraddittori. Infatti mentre gli studi *in vitro* hanno dimostrato un effetto inibitorio della CSA sul turn-over osseo (42, 43), i dati prodotti nell'animale ne avrebbero evidenziato un effetto stimolatore (44, 45). Ancora meno definiti sono i risultati degli studi clinici che, a fronte di un incremento di alcuni indici bioumorali di turnover (osteocalcina, fosfatasi alcalina, etc), dimostrerebbero solo effetti marginali della CSA sugli aspetti istomorfometrici e clinici del metabolismo osseo (11, 21, 27, 32, 46). Per quanto riguarda gli altri farmaci immunosoppressori, gli scarsi dati presenti in letteratura sembrerebbero non dimostrare una differenza sostanziale dell'FK rispetto alla CSA e nessun effetto dimostrato clinicamente per quanto riguarda l'azatioprina, il micofenolato e la rapamicina. È verosimile che, se tali terapie hanno un effetto sul metabolismo osseo, questo è indiretto e legato alla possibilità di applicare schemi terapeutici con dosi più basse di steroide o di arrivare alla possibile completa sospensione dello steroide (47).

L'iperparatiroidismo persistente rappresenta uno dei potenziali fattori causali della SOO del paziente trapianta-

to. È noto che, nonostante la normalizzazione dei livelli di vitamina D e di fosforemia, oltre il 50% dei pazienti portatori di un rene trapiantato ben funzionante continua a presentare livelli di PTH superiore al range dei valori attesi per pazienti nefropatici con funzione renale confrontabile (5). Inoltre, in una percentuale non trascurabile di tali pazienti i livelli calcemici sono elevati (5, 48).

Nel determinare tale persistente alterazione metabolica gioca un ruolo prioritario il livello di iperparatiroidismo raggiunto al momento del trapianto (5). Infatti, data la nota ridotta capacità involutiva delle ghiandole paratiroidi (49), una volta corretta la condizione uremica dopo un trapianto ben funzionante, la persistente ipersecrezione paratiroidica è in grado di manifestare pienamente i suoi effetti sugli organi bersaglio, primo tra tutti l'apparato scheletrico.

Nonostante queste premesse, la letteratura non ci consegna dati univoci per quanto riguarda l'effetto dell'iperparatiroidismo persistente sull'osteopatia del paziente trapiantato. Infatti, se alcuni studi hanno segnalato un effetto negativo di livelli di PTH persistentemente elevati sulla demineralizzazione ossea post-trapianto (27, 30, 50), altri autori non sono stati in grado di dimostrare tale relazione (12, 19, 21, 32). Peraltro, in alcuni lavori è stato segnalato un effetto addirittura protettivo sull'osso del paziente trapiantato da parte di livelli moderatamente elevati di PTH (13,22). Questo non meraviglia, visto il noto effetto trofico del PTH sul tessuto osseo (51) e la sua azione anti-apoptotica sulle cellule osteoblastiche (13). Per conciliare tutte queste esperienze, è possibile ipotizzare che gradi di iperparatiroidismo severo prima del trapianto condizionino alterazioni ossee che potrebbero rendere più efficiente il processo di demineralizzazione post-trapianto; d'altra parte, livelli moderati di iperparatiroidismo persistente potrebbero controbilanciare l'effetto adinamico della tera-

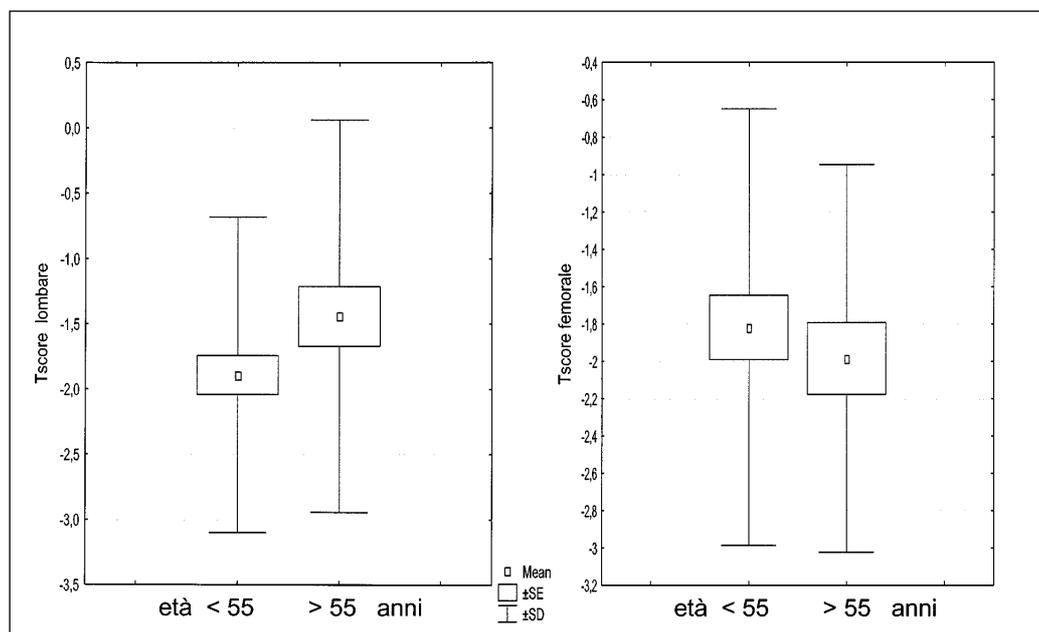


Fig. 4 - Densità minerale ossea a livello lombare (riquadro sinistro) e femorale (riquadro destro) in pazienti trapiantati con età inferiore (90) o superiore (42) a 55 anni. Non si sono evidenziate differenze significative tra i due gruppi, con una tendenza se mai a valori lievemente superiori nel gruppo di pazienti più anziani (dati personali).

pia steroidea. In altre parole si potrebbe configurare per l'effetto dell'iperparatiroidismo persistente sull'osso una curva *J*, con conseguenze negative sia per valori troppo elevati che per valori inappropriatamente normali. Come per il paziente con insufficienza renale, rimane ancor più per il paziente con trapianto renale, poco definito il livello ottimale di PTH.

L'età gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo della SOO nella popolazione generale. I dati presenti in letteratura per quanto riguarda l'effetto dell'età sulla sindrome di demineralizzazione ossea nel paziente trapiantato sono scarsi, e solo in un ridotto numero di questi studi, è stato dimostrato un effetto negativo (9, 53). Nella nostra esperienza, la mineralometria ossea registrata al 12° mese (momento del nadir dei valori densitometrici) in sede lombare e femorale non mostrava differenze significative tra i pazienti trapiantati con età minore o maggiore di 55 anni (Fig. 4). Questo apparente paradosso merita comunque alcune considerazioni. In primo luogo, la scelta dei candidati di età più avanzata per un programma di trapianto è condizionata in genere da criteri di maggiore severità, determinando pertanto una selezione in positivo rispetto ai pazienti di fascia anagrafica inferiore. Un secondo fattore da considerare potrebbe essere rappresentato dal fatto che la patologia renale che porta un paziente all'uremia in età più precoce appartiene più frequentemente al gruppo delle nefropatie glomerulari, che più spesso sono trattate con terapia steroidea. In ultimo, è dimostrato che i pazienti che arrivano alla terapia dialitica in età relativamente precoce (inferiore a 30 anni) hanno una densitometria ossea molto inferiore a quella dei pazienti che giungono alla terapia sostitutiva in età più avanzata (53).

Questo è facilmente spiegabile se si tiene conto che il picco di massa ossea si raggiunge proprio intorno al trentesimo anno di vita e che nei decenni successivi il contenuto minerale progressivamente e inesorabilmente si riduce. Pertanto chi ha sviluppato una patologia cronica nei primi 3 decenni di vita, con i verosimili conseguenti interventi dietetici e/o farmacologici, avrà visto sicuramente compromesso il raggiungimento di un picco soddisfacente di massa ossea, il che influenzerà necessariamente l'evoluzione delle modificazioni densitometriche scheletriche nella fase che segue il trapianto.

Tra gli altri fattori che possono influenzare la riduzione del contenuto minerale osseo non va dimenticata l'ipofosforemia. Questa alterazione elettrolitica è particolarmente frequente nel primo anno dopo il trapianto (Fig. 1) ed è motivata non solo dal persistere dell'iperparatiroidismo, ma anche da altri fattori come la riduzione dell'assorbimento intestinale e la presenza in circolo di altri fattori fosfaturici (fosfatone) che agiscono direttamente su almeno uno dei cotrasportatori del fosforo a livello tubulare (54). Anche l'ipofosforemia, con il suo effetto pro-apoptotico sugli osteoblasti, potrebbe contribuire ad una ridotta efficienza della neo-osteogenesi e della mineralizzazione della matrice ossea neoformata (13).

Nell'era dell'esplosione della medicina genetica e della biologia molecolare non sono mancati anche in questo campo studi che hanno suggerito come l'assetto genotipico, con particolare riguardo al polimorfismo del gene che codifica per il recettore della vitamina D, possa influenzare il grado di iperparatiroidismo persistente, l'entità della perdita di massa ossea e la risposta alla terapia vitaminica D dopo il trapianto renale (5, 55, 56).

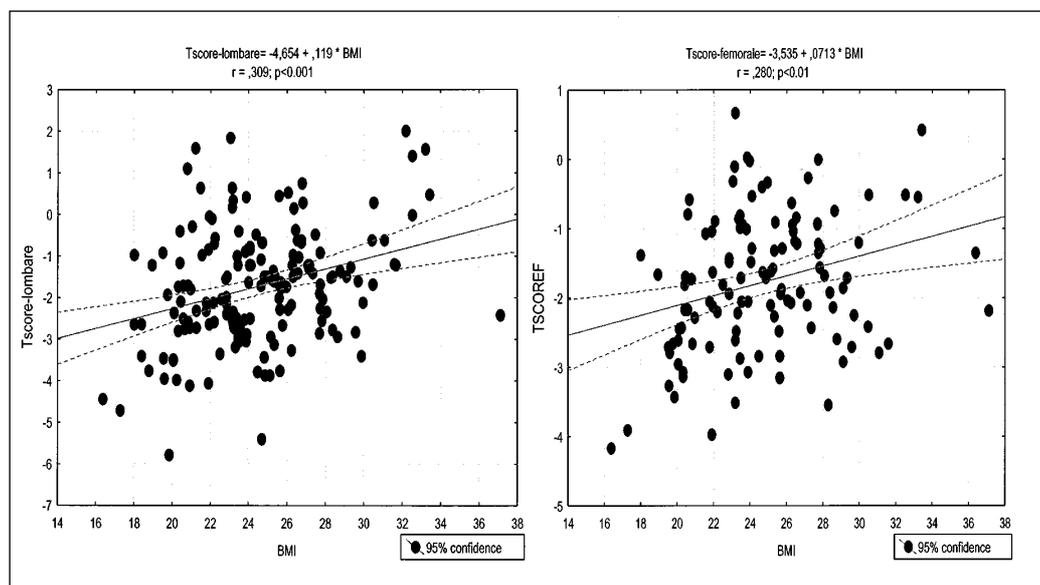


Fig. 5 - Influenza dell'indice di massa corporea sulla densità minerale ossea a livello lombare (riquadro sinistro) e femorale (riquadro destro). A valori di BMI più elevati corrispondono migliori valori densitometrici ossei (dati personali).

L'entità di tali influenze rimane comunque marginale.

Tra gli altri fattori che possono giocare un ruolo nella SOO del paziente trapiantato, va anche ricordata la massa corporea totale. Come per la popolazione generale, anche per i pazienti con trapianto renale una massa corporea più elevata è associata ad un minor rischio di demineralizzazione (57) (Fig 5). Ovviamente, questo non può essere ritenuto un motivo sufficiente per derogare ad un stretto controllo ponderale che nel paziente trapiantato rappresenta un obiettivo clinico prioritario.

Tra tutti gli altri fattori che aggiungono un coefficiente di rischio nel determinare l'entità della patologia ossea del post-trapianto, la presenza del diabete mellito, sia pre-esistente che acquisito dopo il trapianto, ha un peso indubitabilmente molto rilevante. A questa condizione si associa infatti un grado di osteoporosi notevolmente più elevato, a cui consegue un rischio di frattura da due a tre volte superiore rispetto a quello degli altri pazienti trapiantati (52, 58).

Test di verifica

1) Una delle seguenti affermazioni non è corretta:

- Lo steroide è la causa principale della demineralizzazione ossea dopo il trapianto
- L'iperparatiroidismo persistente dipende dall'entità dell'iperparatiroidismo precedente il trapianto
- L'osteoporosi viene definita da valori di T score < -1
- Non vi sono dimostrazioni che il MMF abbia un effetto nocivo sull'osso
- Le fratture ossee sono correlate alla densità ossea anche nel paziente trapiantato.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Conseguenze cliniche

Il portato clinico più ovvio della SOO è l'evento fratturante. L'incidenza di tale evento è massima nei primi tre anni dopo il trapianto, con un'incidenza annua che oscilla dal 2 al 4% e con una prevalenza che può raggiungere anche il 20-30% della popolazione globale dei trapiantati (18, 52, 57-59). Nei pazienti con diabete, come già ricordato, l'incidenza e la prevalenza sono notevolmente superiori, raggiungendo anche il 12% l'anno e oltre il 50% rispettivamente.

Spesso l'evento fratturante avviene per traumi di scarsa entità o in taluni casi senza un'apparente causa.

La maggior parte delle fratture viene registrata nello scheletro degli arti, il che è in apparente contraddizione con il maggior grado di demineralizzazione riportato a livello dell'osso trabecolare. Una possibile spiegazione a questo apparente controsenso potrebbe risiedere nel fatto che molte delle casistiche si sono limitate ad una registrazione delle fratture sintomatiche, mentre pochi hanno effettuato un controllo prospettico e protocollare dello scheletro della colonna. È possibile pertanto che molte delle fratture vertebrali siano passate inosservate perché poco sintomatiche, al contrario delle fratture a carico dello scheletro degli arti che hanno minori probabilità di rimanere asintomatiche.

L'evento fratturante può costituire sicuramente un fattore fortemente negativo nel recupero psico-fisico del paziente trapiantato, incidendo direttamente e indiretta-

mente sullo stato di benessere generale. In aggiunta a queste considerazioni, è stata inoltre segnalata un più elevata mortalità nei pazienti trapiantati che avevano avuto almeno una frattura (50). È chiaro che tale associazione potrebbe sottendere non necessariamente un effetto negativo diretto della patologia ossea sulla sopravvivenza del paziente, ma più probabilmente il portato di una serie di comorbidità che contribuiscono al verificarsi di entrambi gli eventi.

Osteonecrosi ischemica

L'osteonecrosi ischemica rappresenta sicuramente la patologia ossea con maggior impatto clinico. Ancora oggi non è del tutto chiara la patogenesi di questa forma di necrosi avascolare che coinvolge le cellule midollari, le trabecole ossee e gli osteociti, prevalentemente localizzata a livello della testa del femore e con minore frequenza anche a livello dell'omero, del radio e della tibia. Si ritiene che la lesione sia sostenuta da una vasculite localizzata o da una trombosi vascolare. Anche per tale patologia, il dosaggio degli steroidi sembra essere il fattore causale più rilevante. Infatti la progressiva riduzione della dose cumulativa di cortisone che ha caratterizzato i protocolli immunosoppressivi più recenti da ragione della riduzione dell'incidenza dell'osteonecrosi ischemica dal 15-20% dell'era pre-ciclosporinica al 5% circa nelle più recenti casistiche (60-62).

Sebbene esistano rari casi asintomatici, la maggior parte dei pazienti affetti da tale patologia presenta dolori nell'area ossea interessata, che si accentuano sotto carico, accompagnati da impotenza funzionale. L'esordio è in genere tra il 6° e il 24° mese dopo il trapianto, ma non è eccezionale assistere a casi che presentano tale sindrome anche a distanza di anni dal trapianto.

Gli esami radiologici hanno poca sensibilità, in particolare nelle fasi iniziali. L' RNM è ritenuto l'esame di maggiore sensibilità e specificità nel definire il tipo e l'entità delle lesioni ossee dell'osteonecrosi ischemica.

La sindrome dolorosa ossea

La comparsa di una sintomatologia dolorosa ossea, prevalentemente localizzata alle articolazioni del ginocchio e delle anche, in assenza di fratture e di necrosi ischemica, configura una sindrome ad etiologia incerta, spesso associata all'uso degli anticalcineurinici. È possibile che tale sindrome sia legata ad un aumento della pressione all'interno della circolazione vascolare intraossea, secondaria ad un vasospasmo mediato dall'azione del farmaco anticalcineurinico. A suffragare questa interpretazione concorre la constatazione che la sintomatologia dolorosa risponde molto bene alla terapia con calcio antagonisti (47,63). Questa forma caratterizza in

genere i primi mesi del post trapianto e si può manifestare in oltre il 15% dei pazienti trattati con CSA o FK.

La sindrome dolorosa regredisce in genere nell'arco di pochi mesi e non comporta lesioni stabili residue.

Test di verifica

1) Una delle seguenti affermazioni non è corretta :

- Le fratture più frequentemente riportate dopo il trapianto riguardano lo scheletro degli arti
- Le fratture sono da 2 a 3 volte più frequenti nei diabetici rispetto agli altri trapiantati
- L'osteonecrosi ischemica è un evento in riduzione di incidenza
- La RNM è il gold-standard per la diagnostica dell'osteonecrosi
- La sindrome dolorosa ossea è più frequente nei pazienti che non fanno uso degli inibitori della calcineurina.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Profilassi e trattamento della patologia ossea post-trapianto

Di certo uno dei migliori approcci alla problematica dell'osteopatia del paziente trapiantato è quella legata ad un controllo ottimale dell'osteopatia nella fase uremica. Non appartiene alle finalità della presente trattazione quella di affrontare l'argomento della terapia dell'osteodistrofia uremica. È utile comunque soffermarsi su una considerazione pratica: l'indicazione alla paratiroidectomia pre-trapianto. È opinione condivisa da tutti che un paziente in lista di trapianto deve avere un controllo ottimale del metabolismo calcio fosforico e dei livelli di PTH. Non vi sono però pareri unanimi nel definire quale livello di iperparatiroidismo debba essere indirizzato alla terapia chirurgica, prima del trapianto. In assenza di evidenze su tale argomento, possiamo solo limitarci ad alcune considerazioni. Sulla base dei dati presenti in letteratura, un livello di PTH costantemente superiore a 500 pg/mL, con gli usuali metodi di dosaggio di seconda generazione che misurano la molecola intatta, sotto terapia con analoghi della vitamina D, in presenza di una calcemia normale o elevata, con fosforemia tendenzialmente elevata, nonostante l'uso ottimizzato dei chelanti e della dose dialitica, sicuramente presenterà un iperparatiroidismo persistente anche dopo il trapianto, spesso con caratteristiche di auto-nomizzazione. In questi casi potrebbe esserci l'indicazio-

ne alla paratiroidectomia preventiva. È comunque utile considerare che siamo alle soglie dell'introduzione di un nuovo farmaco che consentirà un controllo dell'iperparatiroidismo per via chimica (calciomimetici); questa nuova possibilità farmacologica restringerà verosimilmente l'indicazione alla terapia chirurgica, auspicabilmente come l'introduzione degli inibitori della secrezione gastrica ha ridotto l'indicazione all'intervento chirurgico per la malattia ulcerosa.

Per quanto riguarda l'intervento sugli altri fattori causali, vi è consenso unanime nel ritenere che la miglior prevenzione della SOO e dell'osteonecrosi ischemica consista nell'attuazione di protocolli che utilizzino dosi ridotte di steroide e possibilmente per tempi brevi.

In aggiunta a tale indirizzo, non estendibile a tutte le situazioni, sono presenti in letteratura alcuni trials monocentrici che hanno proposto vari schemi di profilassi e terapia della sindrome osteopenico-osteoporotica, sia nelle fasi precoci che in quelle tardive del post-trapianto.

Prima di addentrarci in una rapida analisi dei loro risultati, è però necessario precisare che questi studi soffrono in gran parte di numerose debolezze strutturali. In genere il numero dei pazienti studiati è relativamente modesto; inoltre i dati di partenza, sia per quello che riguarda i valori densitometrici che quelli biochimici, sono spesso poco confrontabili tra i gruppi sottoposti a trattamento e quelli senza trattamento. Inoltre nessuno di questi studi fornisce notizie sull'eventuale influenza della terapia proposta sull'evento clinico di maggiore interesse per tale patologia, vale a dire le fratture ossee. Da tutti questi studi si ricavano pertanto al più delle indicazioni che possono essere utili a creare delle opinioni, ma non di certe evidenze.

Gli studi che hanno affrontato il problema della prevenzione e terapia della perdita di massa ossea dopo il trapianto renale possono essere differenziati in quelli effettuati nelle prime fasi del post-trapianto (primi 12 mesi) e in quelli focalizzati su periodi più tardivi. In entrambi i gruppi di studio, gli schemi terapeutici più frequentemente proposti sono quelli basati sull'uso dei difosfonati e quelli che hanno utilizzato analoghi della vitamina D, più o meno associati a supplementazioni calciche.

La maggior parte degli studi che hanno utilizzato i difosfonati nelle prime fasi del post-trapianto, si sono basati sull'uso di differenti preparati, somministrati prevalentemente per via venosa e in dosi relativamente limitate. Fan et al (64) hanno utilizzato il pamidronato, in due dosi di 0.5 mg/kg e.v. ognuna, somministrate al tempo 0 e ad un mese dal trapianto, dimostrando una perdita di massa ossea sia a livello lombare che femorale significativamente inferiore nei pazienti trattati rispetto ai controlli. Grotz et al (65) hanno invece utilizzato l'ibandronato in 4 dosi, la prima di 1 mg e.v., immediatamente

prima del trapianto, e altre 3 dosi, di 2 mg ognuna, al 3°, 6° e 9° mese, riscontrando anch'essi un effetto protettivo sulla demineralizzazione ossea sia a livello lombare che femorale. Risultati sostanzialmente analoghi sono stati riportati da Haas e coll (66) che hanno invece utilizzato due dosi di 4 mg di acido zoledronico, infuso e.v. al tempo 0 e dopo 3 mesi.

Sebbene questi tre studi siano accomunati da alcuni fattori limitanti rappresentati da un relativamente modesto numero di pazienti trattati e da valori basali di densità ossea sensibilmente differenti tra i gruppi di pazienti trattati rispetto ai non trattati, presi nel loro insieme confortano l'ipotesi che, nelle prime fasi del trapianto, l'uso dei difosfonati e.v. possa avere una certa utilità quantomeno nei pazienti che partono da un livello di massa ossea ridotto. Sembrerebbe comunque che l'effetto preventivo di tali terapie effettuate nell'immediato periodo post-trapianto si limiti ai primi 6 mesi, visto che, a un'osservazione effettuata a tre anni, non si riscontra più alcuna differenza mineralometrica tra quelli che erano stati trattati e quelli non trattati (67).

Altri autori hanno verificato l'efficacia dell'uso dei metaboliti della vitamina D nella prevenzione della demineralizzazione nelle prime fasi dopo il trapianto. De Sevaux et al (68) hanno utilizzato dosi quotidiane di calcitriolo (0.25 µg al dì *per os*), in aggiunta a supplementazioni di calcio (1 g al dì), nei primi 6 mesi dopo il trapianto, dimostrando un effetto positivo sulla perdita di massa ossea a livello lombare e femorale.

Un punto debole di questo studio è però rappresentato dal fatto che il gruppo di controllo non assumeva le supplementazioni di calcio, per cui rimane irrisolto il dubbio se queste ultime giocassero quantomeno un ruolo additivo nell'efficacia della terapia vitaminica D. Torres et al (69) hanno invece utilizzato la vitamina D a dosi intermittenti (0.50 µg a dì alterni *per os*) nei primi 3 mesi dopo il trapianto, in associazione a supplementazioni di calcio (0.5 g al dì), somministrate per tutto il primo anno. Il gruppo di controllo era in questo caso costituito da pazienti trattati solo con supplementazioni calciche per un anno. Gli autori constatarono un effetto positivo a livello femorale, ma nessun significativo risultato sull'osso lombare.

Nei pochi studi effettuati nei periodi più tardivi del post-trapianto, l'uso dei difosfonati è stato limitato alla via orale e più spesso a cicli. Arlen et al (70) notarono un guadagno nella densità ossea sia a livello lombare che femorale in un gruppo di pazienti trattati con etidronato durante il secondo anno dopo il trapianto. Anche in questo studio è però necessario segnalare che, oltre ad un numero modesto di pazienti trattati (25), i valori basali di densità ossea erano inspiegabilmente più bassi nel gruppo dei pazienti destinati al trattamento rispetto al gruppo di pazienti non trattati. In un altro studio effettuato in un piccolo gruppo di pazienti trapiantati di rene da oltre 2

anni, trattati per un anno con calcitriolo (0.25 mg al dì per os), in associazione a supplementazioni di calcio (0.5 g al dì), si osservò un modesto effetto positivo solo a livello dell'osso femorale (71). Peraltro, uno studio di Jeffery et al (72), effettuato in un consistente numero di pazienti trapiantati da circa 8-9 anni, ha dimostrato che sia il calcitriolo che l'alendronato, somministrati per un anno in associazione a supplementazioni di calcio, hanno un effetto positivo sovrapponibile nel determinare un modesto, ma significativo, guadagno di massa ossea a livello femorale e lombare.

Indipendentemente dai numerosi punti deboli degli studi citati, rimangono alcune perplessità concettuali. La prima è legata al fatto che non è ben comprensibile come farmaci che rallentino il turnover osseo, come i difosfonati, possano avere un effetto benefico su un tessuto osseo che, come detto in precedenza, mostra alterazioni anatomo-fisiopatologiche caratteristiche di forme adinamiche.

D'altra parte, è poco spiegabile anche l'effetto positivo del calcitriolo, visto che in una parte consistente dei pazienti trapiantati ai pur elevati livelli di PTH non si associano segni anatomo-patologici di aumentato turnover osseo. Non è poi da dimenticare che il primo gruppo di farmaci ha una sua intrinseca nefrotossicità, che si potenzia con la riduzione della funzione renale. D'altra parte, l'uso dei metaboliti della vitamina D per tempi prolungati può non infrequentemente complicarsi con episodi ipercalcemici, con potenziali effetti deleteri sulla funzione renale e, in taluni casi, su quella pancreatica.

Su altre misure terapeutiche che potrebbero avere un effetto positivo sul trofismo osseo, come le supplementazioni di fosforo, in particolare in pazienti con grave ipofosforemia (<1.5 mg/dL), l'uso degli estrogeni nelle pazienti trapiantate in fase postmenopausale, l'uso di diuretici tiazidici, per il loro effetto calcio-risparmiatore, in sostituzione dei diuretici dell'ansa, che hanno invece un effetto calcio-dispersivo, non vi sono dati in letteratura sufficienti per poter fornire quantomeno un indirizzo di opinione.

Mancano inoltre, come già più volte ricordato, studi che abbiano valutato l'efficacia di tali trattamenti sull'evento fratturante, per definire se il rapporto costo/beneficio di tali terapie sia di fatto conveniente.

Per quanto riguarda l'osteonecrosi ischemica, non si conoscono oggi terapie specifiche sebbene, come già detto, la riduzione dei dosaggi di steroide ha già determinato una consistente riduzione dell'incidenza di tale forma di patologia ossea.

Nella fase acuta dell'osteonecrosi ischemica è risultata efficace la riduzione della pressione endo-ossea con tecniche chirurgiche decompressive (73). Nelle fasi avanzate e stabilizzate, l'unica terapia dell'osteonecrosi asettica invalidante è quella protesica.

La sindrome dolorosa ossea legata all'uso degli anti-

calcineurini è, come già detto, un fenomeno autolimitato nel breve periodo, anche se in alcuni casi può risultare invalidante e richiedere terapie sintomatiche. Tra queste, l'uso dei calcio-antagonisti si è dimostrato particolarmente efficace (74).

Allo stato attuale delle conoscenze, si può quindi concludere che la patologia ossea del periodo post-trapianto è sicuramente influenzata negativamente dagli elevati dosaggi dello steroide e probabilmente sia da livelli molto elevati di PTH che da condizioni di relativo ipoparatiroidismo. La supplementazione di calcio ha un suo razionale nel primo anno dopo il trapianto. L'uso dei difosfonati e della vitamina D nelle prime fasi del post-trapianto sembra avere effetti preventivi sulla perdita ossea ed è giustificata quantomeno in pazienti che partono con una massa ossea già ridotta. Più discutibile è l'uso nel lungo termine di questi farmaci.

È ragionevole correggere con supplementazioni di fosforo le ipofosforemie gravi.

Inoltre, è da raccomandare una ripresa precoce dell'attività fisica, con un'astensione totale dal fumo e possibilmente dall'alcool. Se la funzione renale lo permette, quando è necessario utilizzare il diuretico, l'uso del tiazidico al posto del diuretico dell'ansa può avere un suo ruolo protettivo osseo.

È auspicabile che nel follow-up del paziente trapiantato, alla misurazione periodica della densità minerale ossea, si associ il controllo sistematico dell'integrità dei vari segmenti ossei, compresa la colonna dorso-lombare, per poter definire la reale prevalenza delle fratture e l'eventuale efficacia dei vari protocolli di profilassi sulla patologia ossea nella popolazione dei pazienti portatori di trapianto di rene.

Test di verifica

1) Una delle seguenti affermazioni non è corretta:

- Esistono evidenze che dimostrano l'efficacia dei difosfonati nel prevenire le fratture ossee nel paziente trapiantato di rene
- Esistono evidenze che i difosfonati riducono la perdita di massa ossea nelle prime fasi del dopo trapianto
- I diuretici dell'ansa possono aumentare la perdita di massa ossea
- L'uso della vitamina D può ridurre il grado di iperparatiroidismo persistente dopo il trapianto renale
- La riduzione delle dosi di steroide nelle fasi precoci del post-trapianto hanno comunque un effetto positivo sul grado di demineralizzazione.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

La patologia ossea è estremamente frequente dopo il trapianto renale, potendosi presentare in differenti sindromi cliniche: la sindrome osteopenico-osteoporotica, complicata spesso da fratture, l'osteonecrosi ischemica, la sindrome dolorosa degli arti, il ritardo della crescita staturale nel bambino. La più frequente tra queste sindromi è quella osteopenico-osteoporotica, caratterizzata da una perdita di massa ossea particolarmente spiccata nei primi 12 mesi dopo il trapianto, associata ad un'incidenza di fratture che può raggiungere il 3% per anno.

Tra i fattori causali dell'osteopatia del post-trapianto, la pregressa patologia ossea, in particolare se di grado molto elevato, può giocare un ruolo causale. Dopo il trapianto, la terapia steroidea svolge un ruolo causale preponderante. La perdita di massa ossea può essere influenzata anche dai livelli di fosforemia e da alcuni assetti genetici. Più discusso è invece il ruolo degli altri farmaci immunosoppressivi, dell'iperparatiroidismo persistente e dell'età. Il diabete mellito è riconosciuto come un fattore di rischio particolarmente importante nello sviluppo della patologia ossea del post-trapianto.

Gli interventi di terapia e profilassi consistono principalmente in un controllo ottimale dell'iperparatiroidismo nella fase del pre-trapianto, ricorrendo eventualmente alla paratiroidectomia nel caso di forme autonomizzate, non responsive alla terapia medica. Gli schemi terapeutici che prevedono l'uso di difosfonati o dei metaboliti attivi della vitamina D, associati a dosi variabili di supplementazioni calciche, si sono dimostrati efficaci nel limitare la perdita di massa ossea particolarmente nelle prime fasi del post-trapianto. Mancano comunque dati convincenti sull'efficacia di tali trattamenti nel medio e lungo termine e sulla eventuale prevenzione delle fratture, che rappresentano in ultima analisi l'evento clinico di maggior impatto.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Piergiorgio Messa
Nefrologia e Dialisi
Padiglione Croff
Ospedale Maggiore - Policlinico
Via Commenda, 15
20100 Milano
e-mail: pmessa@policlinico.mi.it

Bibliografia

1. Saha HHT, Salmela KT, Ahonen PJ, et al. Sequential changes in vitamin D and calcium metabolism after successful renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 1994; 28: 21-7.
2. Rix M, Anreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1084-93.
3. Nordal KP, Dahl E, Halse J, Aksnes L, Thomassen Y, Flatmark A. Aluminum metabolism and bone histology after kidney transplantation: a one-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1140-45.
4. Mourad G, Argiles A. Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta-2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 798-804.
5. Messa P, Sindici C, Cannella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 1704-13.
6. Briner VA, Thiel G, Monier-Faugere MC, et al. Prevention of cancellous bone loss but persistence of renal bone disease despite normal 1,25 vitamin D levels two years after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1393-400.
7. Gonzalez MT, Gonzalez C, Grino JM, et al. Long-term evolution of renal osteodystrophy after kidney transplantation: comparative study between intact PTH levels and bone biopsy. *Transplant Proc* 1990; 22: 1407-11.
8. Gottlieb MN, Stephens MK, Lowrie EG, et al. A longitudinal study of bone disease after successful renal transplantation. *Nephron* 1978; 22: 239-48.
9. Cueto-Manzano A M, Konel S, Hutchison AJ, et al. Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 1999; 55: 2021-29.
10. Monier-Faugere, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1093-9.
11. Montalban C, De Francisco ALM, Marinosa ML, et al. Bone disease in long-term adult kidney transplant patients with normal renal function. *Kidney Int* 2003; 85: S129-32.
12. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 160-6.
13. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003; 63: 1915-23.
14. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagné M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 105-14.
15. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-64.
16. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 436-42.
17. Withold W, Friedrich W, Degenhardt S. Serum bone alkaline phosphatase is superior to plasma levels of bone matrix proteins for assessment of bone metabolism in patients receiving renal transplants. *Clin Chim Acta* 1997; 261: 105-15.
18. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 27: 912-15.

19. Grotz WH, Mundunger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer J. Bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 982-86.
20. Grotz WH, Mundinger FA, Muller CB, Rasenack J, Schulte-Monting J, Langer MF, Schollmeyer PJ. Trabecular bone architecture in female renal allograft recipients assessed by computed tomography. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 564-9.
21. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Eng J Med* 1991; 325: 544-50.
22. Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1318-26.
23. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 49-54.
24. Horber FF, CasezJP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Min Res* 1994; 9: 1-9.
25. Chesney RW, Rose PG, Mazess RB. Persistence of diminished bone mineral content following renal transplantation. *Pediatrics* 1984; 73: 459-66.
26. Feber J, Cochat P, Braillon P, et al. Bone mineral density after renal transplantation in children. *J Pediatr* 1994; 125: 870-5.
27. Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994; 66: 52-7.
28. Babarykin D, Adamsone I, Amerika D, et al. Disorders of calcium metabolism at various times after renal transplantation. *Ann Transpl* 1999; 4: 46-53.
29. McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, et al. Long-term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* 1995; 9: 20-24.
30. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, et al. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant* 2000; 14: 457-63.
31. Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME, Nickerson PW, Rush DN. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation* 2003; 76: 1498-02.
32. Yun YS, Kim BJ, Hong TW, et al. Changes of bone metabolism indices in patients receiving immunosuppressive therapy including low doses of steroids after renal transplantation. *Transpl Proc* 1996; 28: 1561-4.
33. Ugur A, Guvener N, Isiklar I, et al. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation* 2001; 71: 645-9.
34. Nowacka-Cieciuria E, Durlik M, Cieciuria T, et al. Positive effect of steroid withdrawal on bone mineral density in renal allograft recipients. *Transpl Proc* 2001; 33: 1273-77.
35. Lukert BP, Stanbury SW, Mawer EB. Vitamin D and intestinal transport of calcium: effects of prednisone. *Endocrinology* 1973; 93: 718-22.
36. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983; 32: 151-6.
37. Crilly RG, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med* 1978; 71: 733-6.
38. Cream BE, LaFrancis PM, Fall PM, Feyen JHM, Raisz LG. Insulin-like growth factor binding protein-2 blocks the stimulatory effect of glucocorticoid on bone collagen synthesis. *J Bone Miner Res* 1992; 7(S): 5100
39. Lukert BP. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* edited by Favus MJ, Lippincot Williams & Wilkins, 1999; 292-6.
40. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoclastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteoclasts by glucocorticoids: potential mechanism of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-2.
41. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C. effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplantrecipients. *Transplantation* 1997; 63: 380-6.
42. Orcel P, Denne MA, de Vernejoul AC. Cyclosporin A *in vitro* decreases bone resorption, osteoclast formation, and the fusion of cells of the monocyte-macrophage lineage. *Endocrinology* 1991; 128: 1638-1646.
43. Chowdhury MH, Shen V, Dempster DW. Effects of cyclosporine A on chick osteoclasts *in vitro*. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 275-9.
44. Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF, et al. The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G and FK506 on bone mineral metabolism *in vivo*. *Transplantation* 1994; 57: 1231-37.
45. Buchinsky FJ, Ma Y, Mann GN, et al. T lymphocytes play a critical role in the development of cyclosporine A-induced osteopenia. *Endocrinology* 1996; 137: 2278-85.
46. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, et al. Cyclosporine bone remodelling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *KidneyInt* 2000; 58: 1788-96.
47. Heaf JG. Bone disease after renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 315-5.
48. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 551-8.
49. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9.
50. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin transplant* 2003; 17: 268-4.
51. Hersch R, Busch U, Prokop M, Delling G, Rittinghaus EF. Increase of vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38hPTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 176-80.
52. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 456-63.
53. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1084-93.
54. Green J, Debby H, Lederer E, Levi M, Zajicek HK, Bick T. Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney Int.* 2001; 60: 1182-96.
55. Torres A, Machado M, Concepcion MT, et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50: 1726-33.
56. Torres A, Garcia S, Gomez A, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int.* 2004; 65: 705-12.
57. O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 362-6.
58. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellström B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 1218-22.
59. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002; 74: 496-500.
60. Braun WE, Richmond BJ, Protiva DA, Gifford RW, Straffon

- RA. The incidence and management of osteoporosis, gout, and avascular necrosis in recipients of renal allograft functioning more than 20 years (level 5°) treated with prednisone and azathioprine. *Transplant Proc* 1999; 31: 1366-69.
61. Han D, Kim S, Chang J, et al. avascular necrosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 3034-35.
 62. Saisu T, Sakamoto K, Yamada K, et al. High incidence of osteonecrosis of femoral head in patients receiving more than 2 g of intravenous methylprednisolone after renal transplantation. *Transplant Proc* 1996; 28: 1559-60.
 63. Lucas VP, Ponge TD, Plougastel-Lucas ML, Glemain P, Hourmant M, Soulillou JP. Musculoskeletal pain in renal-transplant recipients. *New Engl J Med* 1991; 25: 1449-50.
 64. Fan SLS, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000; 57: 684-690.
 65. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1530-37.
 66. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 63: 1130-36.
 67. Schwarz C, Mitterbauer C, Heinze G, Woloszczuk W, Haas M, Oberbauer R. Nonsustained effect of short-term bisphosphonate therapy on bone turnover three years after renal transplantation. *Kidney Int* 2004; 65: 304-9.
 68. De Sevaux RGL, Hoitsma AJ, Corstens FHM, Wetzels JFM. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1608-14.
 69. Torres A, Garcia S, Gomez A, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004; 65: 705-2.
 70. Arlen DJ, Lambert K, Ioannidis G, Adachi JD. Treatment of established bone loss after renal transplantation with etidronate. *Transplantation* 2001; 71: 669-3.
 71. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R, Hutchison AJ. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 227-6.
 72. Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME, Nickerson PW, Rush DN. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation* 2003; 76: 1498-02.
 73. Bozic KJ, Zurakowski D, Thornhill TS. Survivorship analysis of hips treated with core decompression for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 200-9.
 74. Gauthier VJ, Barbosa LM. Bone pain in transplant recipients responsive to calcium channel blockers. *Ann Intern Med* 1994; 121: 863-5.