

Linee Guida osteodistrofia renale

Coordinamento Generale Linee Guida SIN: G. Fuiano, C. Zoccali

Revisione 2003 Coordinatore: P. Messa

Estensori: D. Brancaccio, C. Canavese, G. Coen, M. Gallieni, F. Malberti, M. Marangella, S. Mazzaferro, M. Nordio, D. Rolla

Revisori: G. Cannella, M. Fusaroli, A. Giangrande, G. Maschio

Renal osteodystrophy Guidelines

Renal osteodystrophy (ROD) is a major long-term complication in uremic patients. Bone histomorphometry still remains the gold standard for the diagnosis of ROD. However, the low acceptance grade by patients makes bone biopsy a rarely performed and not easily repeatable investigation. No other instrumental assessment has been proved as yet to have sufficient sensitivity for ROD diagnosis. Many biochemical markers have been proposed for a diagnostic role, but few have a real predictive diagnostic value.

Serum intact PTH (i-PTH) levels are thought to represent a good predictor of bone lesions. However, although a i-PTH level greater than 450 pg/mL and lower than 120 pg/mL may well predict high and low bone turnover disease respectively, in the wide range of values defined by the above border levels i-PTH does not have a predictive role for ROD. There is as yet no definite proof that the recently developed PTH assays might increase their diagnostic sensitivity.

Bone alkaline phosphatase is a more reliable index of bone turnover than i-PTH levels. With regards to Al overload, given that an iron overburden is excluded, serum Al levels lower than 30 µg/L are seldom associated with increased Al deposition; conversely, levels above 60 µg/L are highly diagnostic for Al overload. In the latter condition, a DFO test is recommended.

The main goals of ROD treatment are a) to maintain serum i-PTH levels between 120 and 150 pg/mL; b) to bring the phosphate (Pi) concentration under 5.5 mg/dL, Ca concentration between 9.2 and 10.4 mg/dL, and the Ca x Pi product under 55 mg/dL; c) to bring Al concentration under 20 µg/L; and d) to target serum bicarbonate levels between 20 and 24 mmol/L.

The main therapeutic approaches include:

– Dietary Pi intake control (<1200 mg/day).

– Intestinal phosphate binding using calcium salts and sevelamer. Calcium salts must be used at a dosage that avoids Ca overload (<2–3 g/day). If Pi control is not reached, Mg and Al salts may be added at a dose lower than 2 g/day and for less than 3 months.

– Appropriate dialysis dose (KT/V >1.2) and dialysis time (consider increased dialysis duration or session number for a week).

– Ca concentration in dialysate and infusion fluids can range between 1.25 and 2.00 mmol/L, according to the dialysis technique and to maintain an appropriate Ca balance.

– Vitamin D should not be used when i-PTH levels are <120 pg/mL and/or serum Ca >11 mg/dL and/or Pi >6.5 mg/dL. The vitamin D dose should be proportional to PTH levels, with a larger dose given as a bolus (2–3 µg twice or three times per week). The intravenous route should be preferred in the case of very high i-PTH (>700 pg/mL) or after 3 months of unsuccessful oral treatment.

– PTX should be prescribed on the basis of the clinical, biochemical, and instrumental data. A 7/8 PTX, when possible, is the most advisable procedure.

Bone transplant disease (BTD) is caused by a combination of previous uremic ROD and bone lesions occurring after renal transplantation, mainly secondary to steroid effect. The main clinical result of BTD is the osteopenic–osteoporotic syndrome, which frequently results in bone fractures. The most effective treatment of BTD is a reduction of the cumulative steroid dose. No strong evidence has been produced as yet for a preventive role of either bisphosphonates or vitamin D supplementation on BTD. (G Ital Nefrol 2003; 20 (suppl 24): S83-95)

Sezioni:

1. Definizione e Classificazione
 2. Diagnosi
 3. Obiettivi, Prevenzione e Terapia
 4. Osteopatia nel trapianto renale
- Bibliografia

Legenda:

- CrCl = Clearance della creatinina
DP = Dialisi peritoneale
ES = Exit-site
FRR = Funzione renale residua
HD = Emodialisi
IRC = Insufficienza renale cronica

Standard e raccomandazioni:

- A indica una solida evidenza scientifica (trial controllato randomizzato o meta-analisi di trial)
B si basa su studi clinici ben condotti ma non randomizzati
C si basa solo sul parere di esperti, su opinioni e su studi che riportano esperienze cliniche in maniera descrittiva

Sezione 1. Definizione e classificazione

1.1 Definizione

L'osteodistrofia renale (ODR) è la patologia ossea peculiare dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) in trattamento conservativo e sostitutivo. L' ODR è causata dalle alterazioni dei fattori che controllano in modo diretto o indiretto il metabolismo osseo.

Non sarà trattata in queste Linee Guida l'osteopatia cistica correlata alla deposizione ossea di beta2microglobulina (1-14).

1.2 Classificazione

La classificazione proposta si basa sull'entità dei processi di rimodellamento osseo (turnover) e i corrispettivi quadri istologici.

• elevato turnover:

- osteite fibrosa (aumento dei processi di rimodellamento con fibrosi peritrabecolare).
- osteopatia mista (osteite fibrosa lieve associata a difettosa mineralizzazione). Correlata ad eccessiva secrezione di paratormone (PTH). Frequenza 50-70%.

• normale turnover :

- osteopatia lieve (modesto aumento dei processi di rimodellamento (o osso normale)). Frequenza 15-30%.

• basso turnover :

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

– osso adinamico (assenza di processi di rimodellamento ed estrema povertà cellulare su superfici di riassorbimento e di apposizione). Correlata con deficit di PTH assoluto o relativo. Frequenza variabile dal 15% al 30-50% in relazione alla percentuale di pazienti diabetici e in dialisi peritoneale (15-22).

Sezione 2. Diagnosi

La diagnosi di certezza della ODR può essere fatta solo con la biopsia ossea, ma data la natura invasiva di tale esame, è giustificata l'utilizzazione di indicatori non invasivi dello stato dell'osso.

2.1 Diagnostica non invasiva

2.1.1 Quadro clinico

L'anamnesi deve indagare la possibile esposizione all'Al avvenuta anche in tempi non recenti. Pur non esistendo un quadro clinico specifico per una diagnosi di ODR, sintomi come prurito intrattabile, sindrome degli occhi rossi, rotture tendinee, calcificazioni periarticolari e vascolari, arteriolopatia calcifica, possono essere fortemente suggestivi di iperparatiroidismo grave. La sintomatologia dolorosa osteo-articolare associata a fratture spontanee e ad encefalopatia è suggestiva dell'osteomalacia correlata a grave intossicazione da Al. Nell'osteopatia adinamica è stata riportata un'elevata incidenza di calcificazioni vascolari, verosimilmente collegata alla maggiore frequenza di ipercalcemia (17, 23-28).

Raccomandazioni. Quadro clinico (C)

- Anamnesi farmacologica accurata (farmaci, prodotti da banco, terapie o alimentazione parenterale).
- L'assenza di una sintomatologia di rilievo è l'evenienza più frequente nella ODR, fatta eccezione per l'osteomalacia associata all'Al e l'iperparatiroidismo grave.

2.1.2 Indicatori umorali

Numerosi indicatori sono stati suggeriti come efficaci nel predire lo stato di *turnover* scheletrico e le possibili alterazioni morfologiche associate. Per molti di essi non esistono sufficienti evidenze che permettano di consigliarli nell'uso clinico di routine. Verranno presi in considerazione pertanto solo quelli sui quali esistono esperienze ed opinioni consolidate (26, 29, 30-39).

PTH. Il livello ematico della molecola intatta del PTH (iPTH) è considerato tra gli indicatori che meglio correlano con i parametri biotici. I valori di iPTH da considerare normali nell'insufficienza renale sono sicuramente più elevati rispetto a quelli della popolazione normale. Il range di valori nella popolazione uremica che possano far predire uno stato di normalità metabolica ossea non sono ben definiti. È noto comunque che il 50% dei pazienti con PTH tra 100 e 300 pg/mL ha un *turnover* osseo nella norma, anche se un *turnover* normale può essere presente con PTH fino a 400-500 pg/mL. Pertanto nel *range* di valori di iPTH compresi tra 120 e 450 pg/mL la sensibilità per lesioni ad alto e basso *turnover* e la predittività positiva per lesioni ad alto *turnover* sono relativamente modeste (50-60% e 48-76% rispettivamente).

Per valori estremi di **iPTH > 450 -500 pg/mL** e **iPTH < 120-100 pg/mL** vi è un'ottima predittività positiva (vicina al 100%) per la patologia ossea ad alto e basso *turnover*, rispettivamente.

Esistono comunque recenti evidenze che gli attuali metodi utilizzati per il dosaggio della molecola intatta del PTH dosino di fatto anche frammenti inattivi che potrebbero interferire con l'effetto biologico della molecola attiva del PTH. È verosimile pertanto che in un prossimo futuro l'uso di metodiche più specifiche per la molecola attiva del PTH porterà a rivedere i concetti espressi in questi paragrafi (26, 30, 32, 36, 39-42).

Raccomandazioni. Diagnostica non invasiva: determinazione del PTH (B)

- Molecola intatta del PTH è un buon indicatore di patologia ossea.
- Valori di PTH > 450 pg/mL sono virtualmente sempre associati ad un *turnover* elevato.
- Valori di PTH <120 pg/mL sono associati ad un basso *turnover* in 9 casi su 10.
- Valori di PTH tra 120 e 450 pg/mL non hanno una sen-

sibilità e specificità sufficienti a predire la presenza o meno di patologia ossea.

Fosfatasi alcalina (AP): l'isoenzima osseo della AP, prodotto dagli osteoblasti, è considerato il migliore indicatore umorale del *turnover* osseo, con predittività superiore al PTH. Le AP totali correlano bene con l'isoenzima osseo, e in assenza di colestasi sono altrettanto specifiche, sebbene meno sensibili. Valori elevati di entrambe le determinazioni hanno una specificità di ~100% nella diagnosi di alto *turnover*, ma i falsi negativi sono maggiori con le AP totali (sensibilità ~30%) che con l'isoenzima (sensibilità 70-100%). Per quanto riguarda la diagnosi della patologia ossea a basso *turnover*, valori bassi o ai limiti inferiori della norma di entrambe le determinazioni hanno elevata specificità, identificando correttamente 85-95% dei pazienti; per quanto riguarda la sensibilità l'isoenzima si presenta lievemente superiore (29, 30, 32, 33, 38).

Raccomandazioni. Diagnostica non invasiva: determinazione delle AP (B, C)

- La AP è un indice di *turnover* osseo superiore al PTH (B).
- La AP totale, in assenza di colestasi, è accettabile nello *screening* di routine (B).
- Valori elevati di AP sono quasi sempre associati ad un *turnover* elevato (B).
- Valori bassi o ai limiti inferiori della norma di AP predicono una osteopatia a basso *turnover* con una probabilità di errore intorno al 20% (B).
- L'uso dell'isoenzima osseo si giustifica in presenza di colestasi (B) e per una conferma di iperPTH in presenza di AP totali nella norma (C).

Calcemia (Ca_s) e fosforemia (P_s). Non utili nella diagnosi differenziale delle forme di osteopatia. Tuttavia, l'iperCa_s persistente, associata a bassi livelli di iPTH e in assenza di terapia con vitD e/o sali di Ca, è suggestiva per osteopatia a basso *turnover*. L'ipoP_s persistente (<2-3 mg/dL = 0.6-0.9 mmol/L) può associarsi ad osteomalacia e l'iperP_s, in particolare se associata ad iperCa_s, è suggestiva di grave iperPTH (6, 31, 35).

Raccomandazioni. Diagnostica non invasiva: determinazione di Ca_s e P_s (C)

- Ca_s e P_s hanno un modesto significato predittivo e solo in casi particolari: ipercalcemia con basso PTH per la patologia a basso *turnover*; l'ipofosforemia per la patologia osteomalacica.

Al sierico. La diagnostica di primo livello comprende l'anamnesi e il dosaggio ripetuto dell'alluminio sie-

rico (Als), eseguito preferibilmente in laboratori che partecipino a controlli di qualità, in accordo alle proposte del Consiglio Europeo nel 1986 (obiettivo < 60 µg/L), recepito dal Consiglio Superiore di Sanità Italiano e condiviso da FDA (1991). Un Als superiore a 60 µg/L suggerisce la presenza di depositi ossei di Al con buona specificità e sensibilità (86 e 82%), e se coesiste un iPTH basso è probabile la patologia ossea a basso turnover correlata all'Al (ARBD) (B). Un Als inferiore a 50 µg/L esclude la presenza di depositi ossei di Al nell'80% dei casi (B), purché siano esclusi un sovraccarico di ferro e una esposizione all'Al anche non recente: in questi casi anche un Als inferiore a 30 µg/L può non escludere depositi ossei di Al (B). In caso di Als superiore a 50 µg/L o di Als superiore a 30 µg/L associato a ferritina superiore a 800 µg/L e saturazione transferrinica maggiore del 60% è indicato il test alla desferriossamina (DFO) (C). Le indicazioni, modalità di esecuzione e interpretazione del test alla DFO sono riportate nelle raccomandazioni a fine paragrafo (26, 43-53).

Raccomandazioni. Diagnostica non invasiva: determinazione dell'Al (B, C)

- Valori di Al sierico basale > 60 µg/L predittivi di depositi ossei di Al in 8 casi su 10 (B).
- Valori di Al sierico basale < 50 µg/L corrispondono alla mancanza di Al nell'osso in 8 casi su 10 (B), ma neanche livelli < 30 µg/L escludono del tutto depositi/osteopatia (B).
- Lo stato del ferro va monitorizzato per interpretare meglio il valore dell'Al basale (C).
- Livelli anche bassi di Al sierico non ne escludono la presenza nell'osso in caso di accumulo di ferro e di esposizione all'Al non recente (B).
- PTH alto rende più probabile il potere predittivo negativo di un basso livello di Al per osteopatia Al-correlata (B).

Raccomandazioni. Test al DFO (B, C)

- Indicazioni:
 - In presenza di Al basale > 60 µg/L qualunque sia il valore del PTH (C)
 - In presenza di Al basale anche inferiore in caso di anamnesi molto sospetta, esposizione non recente o ferritina e saturazione transferrinica elevate (C).
- Esecuzione
 - Se il paziente assume composti a base di Al, occorre sospenderli nei due giorni del test (C)
 - Determinazione Al sierico basale pre-dialisi
 - Infusione 5 mg/kg in 150 mL di glucosata al 5% nelle ultime 2 ore di dialisi (efficace; non effetti collaterali) (B)
 - Determinazione Al sierico all'inizio della seduta dialitica successiva.

• Interpretazione:

- Un delta > 50 µg/L individua correttamente la quasi totalità di pazienti con depositi ossei (B)
- Un delta > 50 µg/L associato a PTH < 150 pg/mL corrisponde pressoché sempre ad una osteopatia da Al, (B)
- Possibili falsi negativi in caso di esposizione all'Al non recente e accumulo di ferro (B).

2.1.3 Esami strumentali

- **L'esame radiologico dello scheletro** ha elevata specificità ma scarsa sensibilità perché informativo solo in casi severi e con lesioni avanzate. Nelle ODR ad elevato turnover i riassorbimenti subperiosteali delle mani hanno specificità e valore predittivo positivo del 79 e 70%. Per l'ODR sarebbe sufficiente lo studio Rx di segmenti ossei (mani, cranio, clavicole). Una indagine periodica più allargata (anche bacino e colonna) è opportuna per valutare calcificazioni (vascolari ed extra-vascolari) e patologia osteoarticolare β₂microglobulina-correlata.

- La densitometria ossea è correlata con l'osteopenia, ma specifica per l'OD.

- L'ecografia standard delle paratiroidi può raggiungere una specificità del 100%, ma una sensibilità intorno al 68% nell'identificare ghiandole iperplastiche. La scintigrafia basale non dà risultati superiori. Non vi sono ancora dati sufficientemente convalidati su: eco colorDoppler, powerDoppler e test funzionali. L'utilità di queste indagini come riferimento preoperatorio per il chirurgo è tuttora oggetto di definizione (6, 35, 54-57).

Raccomandazioni. Esami strumentali non invasivi (C)

- L'indagine radiologica periodica di segmenti scheletrici (ad intervalli di 1-2 anni) pur essendo poco sensibile, è indicata per una valutazione clinica nel singolo paziente e può fornire informazioni anche su patologie extraossee correlate con l'OD (calcificazioni metastatiche) e con la patologia da βmicroglobulina.

2.2 Diagnostica invasiva

2.2.1 Biopsia ossea

Solo la biopsia ossea, con esame istomorfometrico e dinamico (marcatura con tetraciclina) fornisce indicazioni precise ed attendibili sul tipo di osteopatia, entità del turnover osseo e accumulo di Al (istochimica specifica e spettrofotometria con assorbimento atomico). È possibile limitare le indicazioni alla biopsia tenendo presente che: 1) il grado di esposizione all'Al può essere in molti casi previsto; 2) esistono marcatori umorali di turnover scheletrico e del grado di iperPTH predittivi del tipo di osteopa-

tia; 3) la conoscenza dello specifico quadro istologico potrebbe essere in alcuni casi irrilevante ai fini della condotta terapeutica.

La biopsia ossea è indicata quando si intenda iniziare un trattamento con DFO nei casi di incertezza diagnostica sul tipo di patologia ossea (C). Alcuni esperti propongono un suo impiego più estensivo, al solo fine di una più precisa definizione diagnostica (C) (58).

Raccomandazioni. Approfondimenti diagnostici: biopsia ossea (C)

Considerazioni generali:

- In linea generale, si può ritenere la biopsia indicata dal punto di vista clinico in tutti i casi, sintomatici e asintomatici, in cui i risultati della diagnostica non invasiva non consentano una chiara indicazione alle scelte terapeutiche.

Raccomandazioni specifiche:

Diagnosi non invasiva: accumulo di Al

- La biopsia non è necessaria per iniziare la terapia, ma utile per quantificare i depositi.

Diagnosi non invasiva: risultati ambigui per la presenza di Al

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

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

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

Diagnosi non invasiva: osteopatia a basso turnover (PTH < 120 pg/mL)

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

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

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

Sezione 3. Obiettivi, prevenzione e terapia

3.1 Obiettivi

Per prevenire l'ODR occorre un intervento precoce sui possibili fattori di rischio sin dalle prime fasi dell'IRC.

Sulla base delle correlazioni biochimico-istologiche sopra citate, in considerazione delle resistenze recettoriali e del fatto che i livelli di PTH tossici per gli altri organi-bersaglio non sono definiti, l'obiettivo principale è quello di mantenere livelli di PTH tra 2 e 4 volte il limite superiore di norma, nel paziente in trattamento dialitico. Per quanto riguarda i livelli ottimali di mantenimento degli elettroliti coinvolti nella patologia osteodistrofica si rimanda ai paragrafi specifici (26, 36, 39, 41, 59).

Raccomandazioni: obiettivo sul controllo del PTH (B, C)

- I valori di iPTH nel paziente in dialisi al momento ritenuti ideali sono tra 120 e 250 pg/mL (B).
- In condizioni di stabilità, è sufficiente un controllo semestrale dell'iPTH; in caso di valori instabili e/o di terapia vitaminica D è consigliabile un controllo trimestrale (C).
- Nella fase di inizio della terapia vitaminica D può essere utile un controllo anche mensile (C).

3.2 Controllo della fosforemia

È necessario istituire una combinazione adeguata di: dieta, chelanti intestinali del fosforo, dialisi (B). Le modalità di prevenzione e terapia differiscono se il paziente è in fase conservativa o in trattamento dialitico.

3.2.1 Fase conservativa

- Controllo dietetico

La prevenzione dell'osteodistrofia renale deve iniziare a valori di filtrato glomerulare tra i 60 e i 90 mL/min, con la riduzione dell'introito dietetico di fosforo a circa 800 mg/die (B).

- Chelanti intestinali del P

I chelanti di prima scelta sono i sali di calcio. I sali di alluminio andrebbero evitati e i chelanti privi di calcio e alluminio non hanno ancora l'indicazione all'utilizzo in questa categoria di pazienti (C).

Al fine di evitare un bilancio di fosforo positivo è opportuno iniziare comunque la somministrazione di sali di calcio a valori di filtrato glomerulare inferiori a 25 mL/min (B).

3.2.2 Pazienti in dialisi

- Controllo dietetico

Nei pazienti dializzati una dieta ipofosforica (inferiore a 1000 mg/die) entra in conflitto con l'esigenza di un apporto proteico di 1.0-1.2 g/kg/die, per evitare l'insorgere di uno stato di malnutrizione. L'introito di fosforo andrebbe mantenuto tra 1.0 e 1.2 g/die, evitando i cibi ricchi in fosforo e contenenti proteine di basso valore biologico, (B).

- Dose di dialisi

Una dose di dialisi inadeguata ($Kt/V < 1.2$) è una delle possibili cause di iperfosfatemia nel paziente dializzato (**Livello di evidenza A**). Anche le dosi dialitiche abituali (Kt/V tra 1.2 e 1.5) con sedute trisettimanali non consentono un bilancio di fosforo in pareggio con apporto proteico adeguato nella dieta; la rimozione di fosforo varia da 500 a 1000 mg/seduta (**Livello di evidenza A**). In caso di iperfosfatemia grave di difficile controllo con dieta e chelanti del fosforo è consigliabile aumentare la durata e/o il numero di sedute dialitiche nella settimana (**Livello di evidenza A**).

- Chelanti intestinali del P

I principali chelanti disponibili sono: sali di calcio, sevelamer, sali di alluminio, sali di magnesio.

Per le indicazioni all'uso dei chelanti vedi Raccomandazioni.

I chelanti intestinali del fosforo vanno ingeriti durante il pasto (B), adeguando se possibile la dose di chelante al contenuto di fosforo del singolo pasto o spuntino.

Verificare periodicamente insieme al paziente la compliance dietetica e la corretta assunzione dei chelanti intestinali del fosforo (modalità di assunzione, quantità) (3, 9, 13-14, 20, 60-78).

Raccomandazioni. Controllo della fosforemia (A, B, C)

- Nel paziente in dialisi controllo almeno mensile del P_s ; target del livello pre-dialitico tra 3.4 - 5.5 mg/dL (1.1-1.8 mmol/L).
- In fase conservativa dieta ad apporto di fosforo di circa 800 mg, nel paziente in dialisi dieta ad apporto di fosforo controllato (900-1200 mg/die) che consenta apporto proteico non $<1.0-1.2$ g/kg/die (B).
- Dose di dialisi ottimizzata per la rimozione delle piccole molecole ($Kt/V >1.2$), eventualmente con ricorso a strategie ad alta efficienza e a tempi di trattamento prolungati (B).
- Uso di chelanti intestinali che riducono alla metà circa il contenuto di P della dieta (A, B).
 - In fase conservativa i chelanti di prima scelta sono i sali di calcio
 - Nel paziente in dialisi è consigliato utilizzare i sali di calcio e il sevelamer anche in combinazione a seconda dei livelli di calcemia e di prodotto $Ca \times P$ (B)
 - In presenza di prodotto $Ca \times P$ basso o normale, usare composti a base di calcio, iniziando con 0.2-0.5 g/pasto di calcio elemento ed aumentando progressivamente la dose, evitando comunque un bilancio positivo di calcio, modificando eventualmente la concentrazione di calcio nel bagno di dialisi (C)
 - In presenza di prodotto $Ca \times P$ elevato e/o di ipercalcemia, usare sevelamer con dosi da 3.2 a 10 g/die e/o carbonato di magnesio con dosi da 0.5 a 1 g per pasto, riducendo la concentrazione di Mg nelle soluzioni dialitiche (C)

- È possibile usare una terapia combinata di sali di calcio, sevelamer, sali di magnesio (C)
- In presenza di iperfosforemia non controllabile considerare anche l'uso dei sali di Al a dosi comunque < 2 g/die, sorvegliando i livelli ematici di Al (C)
- Monitorizzare lo stato del ferro e correggere una eventuale sideropenia prima di iniziare l'uso di chelanti a base di Al (B)
- Non assumere sali di Al insieme a composti contenenti citrati (antiacidi, frutta) (B).
- In caso di iperfosforemia persistente riduzione o eventuale sospensione dei composti a base di Vitamina D (C).

3.3 Controllo della calcemia**3.3.1 Fase conservativa**

Nonostante la riduzione dell'assorbimento intestinale del calcio, al ridursi della funzione renale, i valori di calcemia si mantengono spesso nel range di normalità anche per valori molto ridotti di VFG, a spese di un incremento compensatorio del PTH (B). Per valori di VFG $<20-30$ mL/min non è però infrequente riscontrare una calcemia ai limiti inferiori della norma. In considerazione di quanto detto e del fatto che la dieta ipoproteica ha necessariamente un apporto di calcio ridotto, è opportuno ricorrere alla supplementazione calcica sin dalle prime fasi dell'IRC, associata o meno a dosi integrative di vitamina D. Nel caso coesista un'iperfosforemia, è indicato l'uso di chelanti contenenti calcio (B) (68, 79).

3.3.2 Pazienti in dialisi

La Ca_s nel paziente in dialisi è influenzata dalla terapia (sali di Ca, vitamina D), dal turnover osseo, dal grado di autonomizzazione della secrezione paratiroidea e dal bilancio intradialitico di Ca. Quest'ultimo dipende dalla concentrazione del Ca nelle soluzioni dialitiche, dal volume di ultrafiltrato, dal pH della soluzione. Il bilancio intradialitico può essere modificato modulando la concentrazione di Ca nel liquido di dialisi. In generale, nei pazienti trattati con alte dosi di chelanti contenenti Ca, in particolare se associati a Vitamina D, sarebbe utile evitare un guadagno di Ca con la dialisi; nei pazienti che dimostrano invece tendenza all' $ipoCa_s$ è utile assicurare un bilancio positivo. (80-85)

Raccomandazioni. Controllo della calcemia (A, B, C)

- Controllo mensile della calcemia, con valori target pre-dialitici tra 9.2-10.4 mg/dL (2.3-2, 6 mmol/L) mantenendo un prodotto Calcemia x fosforemia $>30 <55$ (mg/dL).
- Nella fase conservativa sono indicati i supplementi di calcio e, in assenza di iperfosforemia, dosi integrative di vitamina D (B).

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

3.4 Controllo dell’ Al

Il trattamento dell’acqua di rete con osmosi inversa (con regolare manutenzione) è essenziale per prevenire l’accumulo di Al. La soluzione finale del liquido per dialisi deve contenere valori di Al inferiori a 10 µg/L, meglio se <5 µg/L, dati i valori mediamente più bassi di Al sierico nella popolazione in dialisi (B).

Limitare l’uso di chelanti del fosforo a base di idrossido di Al ai casi in cui gli altri mezzi di controllo della fosforemia (vedi paragrafo) abbiano fallito.

È indispensabile il monitoraggio semestrale dell’Al nei pazienti e nei fluidi di dialisi, come proposto dal Consiglio Europeo nel 1986 (obiettivo: 60 µg/L), recepito dal Consiglio Superiore di Sanità Italiano e condiviso da FDA (1991). È prudente mantenere l’Al sierico sotto i 20 µg/L per il riscontro di un aumentato rischio di morte, soprattutto in soggetti di razza caucasica con Al medio intorno a questo livello (B).

Il trattamento con DFO è sicuramente indicato nei casi di ARBD diagnosticata e sintomatica (B). Nei casi con indici umorali indicativi di accumulo di Al, ma asintomatici, è preferibile rimuovere ogni introito di Al e monitora-

re il paziente anche con DFO test per alcuni mesi prima di iniziare il trattamento, essendo la terapia con DFO non scevra da effetti collaterali (C).

Il dosaggio consigliato è 5 mg/kg una volta la settimana per infusione endovenosa alcune ore prima della seduta dialitica (B), anche dosi di 2.5 mg/kg sembrano in grado di aumentare l’alluminio ultrafiltrabile (C). Il trattamento va effettuato in cicli di 3-6 mesi con sospensione di un mese e verifica del DFO test (43-45, 50, 52, 86-87).

Raccomandazioni. Controllo dell’alluminio (B, C)

- I livelli sierici di Al devono essere < 20 µg/dL (C).
- Controllare l’Alluminio basale annualmente; in caso di Al > 60 µg/L o di assunzione di chelanti del fosforo contenenti Al, eseguire controlli semestrali (C).
- La concentrazione di Al dovrebbe essere < 5 µg/dL in tutte le soluzioni dialitiche (B).
- Nei pazienti uremici con terapie infusionali protratte, dosare l’ Al nelle soluzioni (C).
- Nei pazienti con Al_s basale > 60 µg/dL e/o test al DFO pos. e ferritina > 100 µg/mL la terapia con DFO (5 mg/kg/sett) è indicata (cicli di 3-6 mesi con sospensione di 1 mese e riverifica del test) con PTH < 150 pg/mL anche in assenza di sintomi. Con valori di PTH più alti, potrebbe essere preferibile provare prima a rimuovere tutte le cause di accumulo di Al (C).

Controllo della bicarbonatemia. Vi sono evidenze in letteratura che l’acidosi metabolica di grado severo ($\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/L}$) è associata a danno osseo. Si ritiene pertanto utile mantenere il livello di HCO_3^- tra 20 e 24 mEq/L. Qualora il trattamento dialitico non sia sufficiente a raggiungere questo obiettivo, è possibile utilizzare il bicarbonato di sodio (12 mEq di basi/die) (88-90).

Raccomandazioni. Controllo della bicarbonatemia (C)

- I valori predialitici di bicarbonato andrebbero mantenuti tra 20 e 24 mEq/L.
- Necessario un controllo della bicarbonatemia mensile, assicurandosi che vengano rispettate le modalità di raccolta e processazione del prelievo richieste per la valutazione emogasalitica.
- Per evitare bruschi gradienti intradialitici, la concentrazione di tamponi nelle soluzioni dialitiche dovrebbe essere tale da non condizionare valori finali superiori alla norma, e il livello basale potrebbe essere mantenuto con chelanti a base di Ca o sodio bicarbonato.

3.5 Controllo della magnesiemia

Nei pazienti che assumono chelanti a base di Mg, è consigliabile mantenere la concentrazione di Mg nelle soluzioni dialitiche < 0.7 mmol/L (B) (91, 92).

Raccomandazioni. Controllo della magnesemia (C)

- I valori di magnesemia dovrebbero essere tra 1.7-2.9 mg/dL (0.7-1.2 mmol/L).
- Consigliabile un controllo mensile della magnesemia.
- Nei pazienti che assumono chelanti con Mg, la magnesemia va controllata ogni mese e il Mg nelle soluzioni dialitiche ridotto a <0.7 mmol/L, ma evitando progressive deplezioni.

3.6 Terapia con vitamina D

Il quadro clinico e la severità dell'IPS possono essere assai diversi nei pazienti nefropatici, pertanto la terapia deve essere individualizzata. In proposito è utile distinguere la terapia preventiva, più spesso applicata nella fase predialitica, da quella soppressiva. Per entrambe le situazioni la condizione irrinunciabile per l'inizio del trattamento è la correzione della iperfosforemia (vedi paragrafo).

3.6.1 Terapia preventiva

La terapia *preventiva* riguarda i pazienti generalmente in fase conservativa con livelli di PTH poco aumentato o ai limiti alti della norma. Oltre alla normalizzazione, se alterati, dei livelli di P e di bicarbonato (vedi paragrafi relativi), occorrerà impiegare piccole dosi per lo più quotidiane e non ipercalcemizzanti di vitamina D. Il composto vitaminico più impiegato è il calcitriolo. Buone alternative in questa fase sono l'1-alfa-idrossicolecalcifediolo o anche il 25OHD3 nella ipotesi che una carenza di vitamina D contribuisca in maniera significativa ai ridotti livelli di 1, 25 (OH)₂D3.

3.6.2 Terapia soppressiva

La terapia *soppressiva* riguarda i casi di iperparatiroidismo conclamato, presenti per lo più nei pazienti già in trattamento dialitico, ma occasionalmente anche in pazienti in fase conservativa. L'iperparatiroidismo conclamato viene arbitrariamente classificato sulla base dei livelli di PTH, in **lieve** (PTH >250 <450 pg/mL), **moderato** (PTH >450 <700) o **grave** (PTH >700). In linea di massima più grave è l'IPS, maggiori sono le dosi di vitamina D necessarie a sopprimere il PTH. Il composto vitaminico D di più largo impiego è il *calcitriolo* (1, 25-diidrossicolecalciferolo), poiché rappresenta l'ormone carente, patogeneticamente coinvolto nello sviluppo dell'IPS. Tuttavia anche l'*1-alfa idrossicolecalciferolo* (calcifediolo) è efficace (richiede la sola 25-idrossilazione epatica per divenire calcitriolo) e, per la sua natura di pro-farmaco, potrebbe avere un effetto meno ipercalcemizzante. Altri analoghi del calcitriolo, dei quali negli ultimi anni si cerca di definire la reale efficacia e di valorizzare il minore effetto ipercalcemizzante sono: il 22-oxa-1, 25diidrossicalciferolo (22-Oxa-calcitriolo) e due

derivati della vitamina D2, l'1-alfa-idrossiergosterolo (o doxercalciferolo) e il 19-Nor-1-alfa, 25diidrossicalciferolo (paricalcitol). Discorso a parte merita il 25-idrossicolecalciferolo, il cui impiego terapeutico è suggerito da alcuni Autori che sottolineano la necessità di adeguare alla normalità lo stato di replezione di vitamina D dell'uremico. In effetti i livelli circolanti di 25 idrossicolecalciferolo risultano frequentemente ridotti nei pazienti in dialisi, indicando la presenza di una carenza vitaminica.

Particolare l'importanza viene data nella terapia vitaminica D alla modalità di somministrazione, che può essere quotidiana, refratta (2-3 volte a settimana), e.v. o p.o.

Terapia intermittente / terapia continua. È prevalente l'impressione che la terapia refratta e a dosi elevate (pulsata) abbia un maggiore effetto inibitorio della secrezione ghiandolare, sebbene tale superiorità, dimostrata in condizioni sperimentali, non sia inequivocabilmente confermata dagli studi clinici. Per quanto riguarda il numero dei boli per settimana, la somministrazione bisettimanale è stato dimostrato essere altrettanto efficace di quella trisettimanale.

Boli ev/boli per os. Pur essendo la biodisponibilità sovrapponibile, un effetto-picco dovrebbe rendere più efficace l'effetto del bolo *ev* rispetto a quello *per os*, dal momento che, a parità di dose, si raggiungono picchi ematici precoci 5-10 volte superiori. Inoltre, la via *ev* potrebbe essere meno ipercalcemizzante, mancando l'azione diretta sulle cellule della parete gastro-intestinale. Studi controllati randomizzati non hanno dimostrato con certezza una maggiore efficacia e minore incidenza di episodi di ipercalcemia con boli *ev* rispetto ai boli *per os*. Tuttavia, in studi non controllati i boli *ev* sono efficaci anche con PTH molto elevati (fino a 2000 pg/mL).

Poiché il limite principale all'uso di dosi elevate di calcitriolo è dato dalla comparsa di ipercalcemia, è possibile, in caso di necessità, negativizzare il bilancio intradialitico di calcio (vedi paragrafo) per cercare di continuare ad impiegare le dosi più elevate possibili. Inoltre, per ottimizzare l'efficacia terapeutica della vitamina D, è necessario correggere adeguatamente l'acidosi metabolica (vedi paragrafo) (68, 93-110).

Raccomandazioni. Impiego del calcitriolo nella OD renale (B, C)

- **Raccomandazioni generali (B):**
 - Non iniziare o sospendere terapia con calcitriolo con P > 6mg/dL o prodotto Ca x P > 60 mg/dL
 - Controllo settimanale di Ca_s e P, e mensile di PTH nelle fasi iniziali della terapia
 - Prevenire l'ipercalcemia con modifiche dei chelanti, evitando un bilancio dialitico di Ca positivo
- **Raccomandazioni specifiche (C):**
 - Nei pazienti in fase conservativa, con PTH ai limiti alti o poco aumentati: usare piccole dosi (0, 25 ug/die) di

calcitriolo. Escludere una carenza di vitamina D mediante dosaggio del 25-idrossicolecalciferolo che deve essere >50 nmol/mL.

- PTH < 120 pg/mL: non utilizzare vitamina D; in caso di ipercalcemia, non utilizzare chelanti a base di calcio e adottare dialisi a bilancio di Ca pari o, nel caso, negativo
- PTH tra 120 e 250 pg/mL: mantenere Ca e P nei limiti raccomandati. Non usare vitamina D se i livelli di fosfatasi alcalina sono normali
- PTH tra 250 e 450 pg/mL: calcitriolo *per os*, (0.25-1.0 ug/die, oppure 1.0-2.0 ug/dialisi)
- PTH >450 pg/mL: adottare boli *per os* 2-3 ug/dialisi. In assenza di risposta entro 3 mesi, adottare boli *ev*, in dosi analoghe, prevedendo un incremento sino a 8 ug/dialisi
- PTH > 700 pg/mL iniziare con boli *per os* o *ev* (a partire da 2-4 µg/bolo sino a 8-10 ug/dialisi)
- Utilizzare i boli *ev* come prima scelta nei pazienti con scarsa adesione alla terapia, necessità di dosi elevate o, comunque, prima di considerare l'iperPTH refrattario
- Rivalutare l'efficacia terapeutica ogni 3-6 mesi: se non vi è calo significativo del PTH (30%) e/o non si raggiungono i livelli desiderati, considerare la paratiroidectomia.

3.7 Paratiroidectomia (PTX)

3.7.1 Indicazioni

Il paziente uremico viene avviato alla PTX quando il trattamento medico dell'iperparatiroidismo secondario si considera fallito. Il livello critico di PTH plasmatico oltre il quale diviene imperativa la PTX non è stato definito in quanto la decisione si fonda un mosaico di dati di laboratorio (PTH almeno > 1000 pg/mL, fosfatasi alcaline consensualmente elevate, ipercalcemia, iperfosforemia), dati clinici (prurito, dolori ossei, calcifilassi), dati radiologici (principalmente segni di riassorbimento sottoperiostale) e dati istologici (la biopsia ossea non è considerata prerequisito all'intervento in tutti i casi). Prima della PTX è necessario valutare il possibile accumulo di Al (vedi paragrafo). È comunque da tenere in considerazione che dopo la PTX, in particolare se totale, è molto frequente la comparsa di malattia ossea a basso *turnover*.

3.7.2 Imaging preoperatorio delle paratiroidi:

Ultrasuoni. Questo esame strumentale deve essere eseguito da mani esperte. Qualora sia evidenziata anche una singola paratiroide con diametro > di 10 mm, ciò è indicativo di uno sviluppo di iperplasia nodulare la cui reversibilità è da escludere.

Scintigrafia delle paratiroidi. La sua utilità nella valutazione della sede delle paratiroidi nel collo è assai discussa.

Tuttavia vi è generale consenso sul fatto che la scintigrafia deve essere eseguita preoperatoriamente in quanto è essenziale escludere la presenza di ghiandole in sede ectopica (ad esempio mediastino).

3.7.3 Tecnica

L'intervento va affidato a mani esperte. La letteratura fa propendere verso la PTX subtotale (7/8) con frammento di paratiroide (PT) lasciato *in situ* oppure inserito nell'avambraccio. Vi sono tuttavia perplessità sull'impianto nell'avambraccio per il fatto che a tale intervento può far seguito una crescita incontrollabile, nel caso di iperplasia nodulare della paratiroide impiantata. Vi sono inoltre giustificate perplessità sull'indicazione alla PTX totale, poiché essa condizionerebbe il frequente sviluppo di una malattia adinamica dell'osso, patologia quest'ultima predisponente al deposito di Ca in sede extrascheletrica.

Qualora esistano controindicazioni generali o locali all'intervento di PTX è proponibile l'iniezione percutanea ecoguidata di etanolo in una o più ghiandole ingrandite (57, 94, 111-118).

Raccomandazioni sulla paratiroidectomia (B, C)

Non vi è un valore assoluto di PTH che indichi la necessità di PTX (B)

- La PTX va praticata considerando il quadro clinico e biologico nell'insieme.
- Prima della PTX valutare il possibile sovraccarico di Al ed eventualmente trattarlo (vedi paragrafo) (B).
- Utili, ma non indispensabili, l'*imaging* con ultrasuoni e la scintigrafia delle paratiroidi, in caso di reperto negativo può essere utile la RMN (C).
- La PTX 7/8 è considerata la tecnica consigliabile; sconsigliata è la PTX totale (B, C). Solo se non è praticabile la PTX chirurgica, si può considerare l'alcolizzazione per cutanea.

Sezione 4. Osteopatia nel trapianto renale

Il frequente coinvolgimento dell'apparato scheletrico nel paziente trapiantato di rene è legato all'interazione tra l'evoluzione dell' ODR preesistente e la patologia ossea secondaria a fattori connessi con il trapianto.

4.1. Evoluzione della OD preesistente

4.1.1. Osteopatia ad elevato turnover

I pochi studi di istologia ossea eseguiti nel paziente con trapianto di rene hanno dimostrato un miglioramento, ma non la guarigione completa, delle lesioni tipiche dell'osteopatia ad elevato turnover. Ciò può essere spiegato dalla persistenza dell' iperPTH. Di fatto, nonostante che un trapianto

ben funzionante (creat < 2 mg/dL) corregga l'iperfosforemia e il deficit di calcitriolo, circa il 50% dei pazienti trapiantati mantengono elevati valori di PTH, spesso (circa 30%) associati ad iperCa_s (> 11mg/dL). I principali fattori causali sono: il grado di iperPTH al momento del trapianto, l'età anagrafica, l'età dialitica e la funzione del rene trapiantato. L'iperCa_s è ritenuta secondaria alla riacquisita sensibilità degli organi periferici al PTH, in presenza di una secrezione basale più elevata e, possibilmente, ad una ridotta sensibilità delle cellule paratiroidi ai livelli di calcio. L'IpoP_s è frequente (20-40% dei casi) ed è legata non solo all'iperPTH persistente, ma anche ad una tubulopatia organica e ad interferenze farmacologiche. Il trattamento medico dell'iperPTH non è agevole per la frequente iperCa_s. In assenza di ipercalcemia (Cas <10.5 mg/dL), utile somministrare supplementazioni calciche (500-1000 mg/die) e basse dosi di calcitriolo (0-125-0.500 ug/die). Il ricorso alla PTX è riportato con una frequenza del 3-10%, con indicazioni non codificate, ma spesso motivata da una persistente ipercalcemia (Ca_s >11.5 mg/dL) e/o da un peggioramento funzionale renale senza altre cause riconoscibili. È necessario comunque sottolineare la presenza in letteratura di segnalazioni di peggioramento funzionale renale post PTX.

4.1.2. Osteopatie a basso turnover

È riportato un generale miglioramento, ma non una completa risoluzione, dei quadri di osteopatia a basso turnover secondari ad accumulo di Al. Le altre forme adinamiche possono invece peggiorare a causa della terapia (steroidi). Sulla base dei pochi dati presenti, è stato ipotizzato che tale forma possa concorrere alla patologia fratturante del trapianto.

Raccomandazioni. Osteopatia del trapianto renale (A, B, C)

Osteopatie ad alto turnover

- L'osteopatia ad alto turnover migliora ma non guarisce dopo trapianto di rene (B).
- Un iperPTH persistente è presente in circa il 50% dei pazienti trapiantati di rene (A).
- La miglior prevenzione dell'iperPTH persistente è il controllo efficiente nei pazienti in lista di attesa per trapianto, con ricorso anche alla PTX pre-trapianto nelle forme avanzate e resistenti (B).
- La terapia medica dopo il trapianto non è agevole per la frequente ipercalcemia:
- in assenza di ipercalcemia, utile l'utilizzo di supple-

mentazioni di calcio e di calcitriolo a basse dosi (0.125 ug / di alterni) (C).

- Le indicazioni alla PTX dopo il trapianto non sono definite; la PTX deve comunque essere presa in considerazione in caso di:
 - calcemia persistentemente > 11.5 mg/dL (C)
 - ipercalcemia persistentemente >11 mg/dL, con contemporanea riduzione della funzione renale, non ascrivibile ad altre cause (C).

Osteopatie a basso turnover

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

4.2 Patologia ossea correlata al trapianto

Le forme più frequenti di tali patologie sono rappresentate da: patologia osteopenica-osteoporotica, la necrosi asettica, il ritardo di crescita del bambino. L'uso dello steroide è il fattore causale principale di tutte queste patologie. La forma osteopenico-osteoporotica è sicuramente la più frequente, in particolare nei primi due anni dopo il trapianto. Ad essa è correlata la patologia fratturante che nel paziente trapiantato è da 3 a 35 volte più frequente rispetto alla popolazione di controllo. Sebbene numerosi indici metabolici e vari esami strumentali siano stati proposti nella diagnostica di tali patologie, la TAC densitometrica, l'assorbimento fotonico a singolo e doppio raggio, e in seconda istanza la scintigrafia e la RMN rappresentano gli esami su cui si basa la diagnostica. La biopsia gioca in questo campo un ruolo non ancora definito. La riduzione dello steroide appare al momento l'unico intervento sicuramente efficace nella riduzione di tale patologia. Più dubbia rimane l'efficacia dei difosfonati somministrati nei primi mesi dopo il trapianto (119-135).

Raccomandazioni. Osteopatia del trapianto (A, C)

- La patologia più frequente è quella osteopenica-osteoporotica a cui è associata la forma fratturante (A).
- La causa principale è legata all'uso dello steroide (A).
- La diagnosi si basa prevalentemente sulle tecniche radiologiche (TC densitometrica) e sull'assorbimento fotonico a singolo e doppio raggio (C).
- Adottare La riduzione dello steroide è l'unico intervento con dimostrata efficacia sulla prevenzione di tale patologia (A).

Bibliografia

1. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by

human parathyroid tissue *in vitro*. J Am Soc Nephrol 1998; 9 (10): 1845-52.

2. Barzel US. Renal osteodystrophy. N Engl J Med 1995; 333: 1428.

3. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. Kidney Int 1994; 46:

- 1381-6.
4. Hruska K, Teitelbaum S. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 166-74.
 5. Lopez-Hilker S, Dusso A, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 259: F432-7.
 6. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211.
 7. Naveh-Many T, Rahaminov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 1786-93.
 8. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9.
 9. Ramirez JA, Emmet M, White MG, et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1986; 30: 753-9.
 10. Salem MM. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 862-5.
 11. Slatopolsky EA, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 229-36.
 12. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion *in vitro*. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534-40.
 13. Walling MW. Intestinal calcium and phosphate transport: Differential responses of vitamin D metabolites. *Am J Physiol* 1977; 133: 3488-95.
 14. Weinrech. Prevention of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1998; 54: 2226-33.
 15. Ballanti P, Wedard BM, Bonuci E. Frequency of adynamic bone disease and aluminium storage in Italian uraemic patients - retrospective analysis of 1429 iliac crest biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 1966; 11: 663-7.
 16. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1160-6.
 17. Hercz G, Greenwood G, Pei Y, et al. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of suppressed parathyroid function. *Kidney Int* 1993; 44 (4): 860-6.
 18. Mazzaferro S, Perruzza I, Costantini S, et al. Relative role of intestinal absorption and dialysis-fluid related exposure in the accumulation of aluminium in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2679-82.
 19. Mc Carty JT, Hodgson SF, Fairbanks VF, Moyer TP. Clinical and histologic features of iron-related bone disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 551-61.
 20. Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983-1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 111-20.
 21. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int* 1993; 44: 159-64.
 22. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. An evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-42.
 23. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
 24. Klein AL, Klein GL, Leichtner AM, Heyman MB. Aluminium in large and small volume parenteral use in total parenteral nutrition: response to the Food and Drug Administration notice of proposed rule by the North American Association for Pediatric Gastroenterology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol and Nutrition* 1998; 27: 457-60.
 25. Maher ER, Young G, Smyth-Walsh B, Pugh S, Curtis JR. Aortic and mitral valve calcification in patients with end-stage renal disease. *Lancet* 1987; 2: 875-7.
 26. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Non invasive prediction of aluminium bone disease in hemo- and peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1992; 41: 1374-82.
 27. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, Rutsky EA, Fraser RG. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med* 1988; 85: 651-7.
 28. Straumann E, Meyer B, Misteli M, Blumberg A, Jenzer HR. Aortic and mitral valve disease in patients with end-stage renal failure on long-term haemodialysis. *Br Heart J* 1992; 67: 236-9.
 29. Bickle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease. *Am J Med* 1997; 103: 427-36.
 30. Canavesi C, Barolo S, Gurioli L, et al. Correlations between bone histopathology and serum biochemistry in uremic patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 443-50.
 31. Chazan JA, Libbey NP, London MR, Pono L, Abuelo G. The clinical spectrum of renal osteodystrophy in 57 chronic hemodialysis patients: a correlation between biochemical parameters and bone pathology findings. *Clin Nephrol* 1991; 2: 78-85.
 32. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2294-302.
 33. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Host VO, et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1065-72.
 34. Fournier A, Oprisiu R, Said S, et al. Invasive versus non-invasive diagnosis of renal bone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 333-48.
 35. Heaf JG, Joffe P, Podenphant J, Andersen JR. Non invasive diagnosis of uremic osteodystrophy uses and limitations. *Am J Nephrol* 1987; 7: 203-11.
 36. Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 622-31.
 37. Schmidt-Gayk H, Druke T, Ritz E. Non invasive circulating indications of metabolism in uremic patients: can they replace bone biopsy? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 415-8.
 38. Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 506-12.
 39. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y. Relationship between 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 836-44.
 40. John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Juppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4287-90.
 41. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 145-50.
 42. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000; 58: 753-61.
 43. Andriani M, Nordio M, Saporiti E. Estimation of statistical moments for desferrioxamine and its iron and aluminum chelates: contribution to optimization of therapy in uremic patients. *Nephron* 1996; 72: 218-24.
 44. Barata JD, D'Haese PC, Pires C, Lamberts LV, Simões J, De Broe ME. Low-dose (5 mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminum-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 125-32.
 45. Canavesi C, Salomone M, Pacitti A, et al. Concomitant iron and aluminum mass transfer following deferoxamine infusion during hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 179-84.
 46. Cannata JB, Fernandez-Martin JL, Diaz-Lopez B, et al. Influence of iron status in the response to the deferoxamine test. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 135-9.
 47. Chazan JA, Lew NL, Lowrie EG. Increased serum aluminum. An independent risk factor for mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arch Int Med* 1991; 151: 319-22.
 48. Consensus Development Conference Panel. Morbidity and mortality of renal dialysis: an NIH Consensus Conference Statement *Annals of Internal Medicine* 1994; 121: 62-70.
 49. D'Haese PC, Couttenye MM, Goodman WG, et al. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between

- patients with aluminium-related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1874-84.
50. Janssen MJ, van der Kuy A, ter Wee PM, van Boven WP. Aluminum hydroxyde, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 45: 111-9.
 51. Mazzaferro S, Coen G, Ballanti P, et al. Deferoxamine test and PTH serum levels are useful not to recognize but to exclude aluminium-related bone disease. *Nephron* 1992; 61: 151-7.
 52. Resolution of the Council and the Representatives of the Member States, Meeting with the Council, of 16th June 1986, Concerning the protection of dialysis patients by minimizing the exposure to aluminium. *Off J Eur Comm* 1986; C194: 16-8.
 53. Salahudeen AK, Deogaygay B, Fleischmann E, Bower JD. Race-dependent survival disparity on hemodialysis: higher serum aluminium as an independent risk factor for higher mortality in whites. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1147-54.
 54. Fugakawa M, Kitaoka M, Yi YH, et al. Serial evaluation of parathyroid sizes by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron* 1994; 68: 221-8.
 55. Johnson DW, McIntyre HD, Brown A, Freeman J, Rigby RJ. The role of DEXA bone densitometry in evaluating renal osteodystrophy in conynous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1996; 16: 34-40.
 56. Molpus WM, Pritchard RS, Walker CW, Fitzrandolph RL. The radiographic spectrum of renal osteodystrophy. *Am Fam Physician* 1991; 43: 151-4.
 57. Torregrosa JM, Palomar MR, Pons F, et al. Has double-phase MIBI scintigraphy usefulness in the diagnosis of hyperparathyroidism? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 37-40.
 58. Malluche HH, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1631-42.
 59. Schluter KD, Piper HM. Left ventricular hypertrophy and parathyroid hormone: a causal connection? *Cardiovasc Res* 1998; 39: 523.
 60. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 694-701.
 61. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
 62. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, et al. Poly(allylamine hydrochloride) (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66-71.
 63. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 51: 18-26.
 64. DeSoi CA, Umans JG. Phosphate kinetics during high-flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1214-8.
 65. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000 18; 342: 1478-83.
 66. Greaves I, Grant AJ, Health DA, et al. Hypercalcemia: changing causes over the past ten years. *Br Med J* 1992; 304: 1284-8.
 67. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcification in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-21.
 68. Hamdy N AT, Kanish JA, Beneton M, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *Br Med J* 1995; 310: 358-63.
 69. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Understanding and managing hyperphosphatemia in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol* 1999; 52: 267-77.
 70. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2178-83.
 71. Messa P, Gropuzzo M, Cleva M, et al. Behaviour of phosphate removal with different dialysis schedules. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 6): S43-8.
 72. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399-404.
 73. Nolan CR, Califano JR, Butzin CA. Influence of calcium acetate or calcium citrate on intestinal aluminum absorption. *Kidney Int* 1990; 38: 937-41.
 74. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The Renal Gel Study Group. *Kidney Int* 1999; 55: 299-307.
 75. Sperschneider H, Gunther K, Marzoll I, Kirchner E, Stein G. Calcium carbonate (CaCO₃): an efficient and safe phosphate binder in haemodialysis patients? A 3-year study. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 530-4.
 76. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391-6.
 77. Winchester JF, Rotellar C, Goggins M, Robino D, Rakowski TA, Argy WP. Calcium and phosphate balance in dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 43: 174-8.
 78. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration-a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 52: 152-9.
 79. Felsenfeld AJ, Rodriguez M. Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 878-90.
 80. Argiles A, Kerr PC, Canaud B, Flavier JL, Mion C. Calcium kinetics and the long-term effects of lowering, dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 1993; 43: 630-40.
 81. Bender F, Bernardini J, Piraino B. Calcium mass transfer with dialysate containing 1, 25 and 1, 75 millimoli/litre calcium in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 367-71.
 82. Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. Effect on cardiovascular stability and parathyroid function. *Nephron* 1996; 72: 530-5.
 83. Malberti F, Surian M. Ionized calcium changes and parathyroid hormone secretion in hemodiafiltration in relation to substitution fluid calcium content. *Nephrol Dial Transplant* 1991; (suppl 2): S104-7.
 84. Pagliari B, Baretta A, Decristofaro V, et al. Short-term effects of low calcium dialysis solutions on calcium mass transfer, ionized calcium and parathyroid hormone in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1991; 11: 326-9.
 85. Malberti F, Corradi B, Tetta C, Imbasciati E. Calcium balance and serum ionized calcium fluctuations in on-line hemodiafiltration in relation to ultrafiltration rate and dialysate calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1759-64.
 86. Consensus Conference: Diagnosis of Aluminium overload in end-stage renal failure patients. 27 June 1992, Paris. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 (suppl 1): S1-4.
 87. Slanina P, Frech W, Ekstrom LG, Loof L, Slorach S, Cedergren A. Dietary citric acid enhances absorption of aluminum in antacids. *Clin Chem* 1986; 32: 539-41.
 88. Bishop MC, Ledingham JG. Alkali treatment of renal osteodystrophy. *Br Med J* 1972; 4: 529.
 89. Bushinsky DA. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1995; 47: 1816-32.
 90. Lefebvre A, de Vernejoul MC, Guerin J, Goldfarb B, Graulet AM, Morieux C. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 1989; 36: 1112-8.
 91. Delmez JA, Kelber J, Norwood KY, et al. Magnesium carbonate as a phosphorus binder: A prospective, controlled, cross-over study. *Kidney Int* 1996; 49: 163-8.
 92. Morinière PH, Vinatier I, Westeel PF, et al. Magnesium Hydroxide as a complementary aluminum free phosphate binder to high doses of oral calcium in uremic patients on chronic hemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralization. *Nephrol Dial Transplant* 1988;

- 3: 651-6.
93. Andress DL, Norris KC, Coburn JV, Slatopolsky EA, Sherrard DJ. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 1989; 321: 274-9.
94. Cannella G, Bonucci E, Rolla D, et al. Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 1994; 46: 1124-32.
95. Monier-Faugere MC, Geng Z, Friedler RM, et al. 22-oxacalcitriol suppresses secondary hyperparathyroidism without inducing low bone turnover in dogs with renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 821-32.
96. Dressler R, Laut J, Lynn RI, Ginsberg N. Long term high dose intravenous calcitriol therapy in end stage renal disease patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 1995; 43: 324-31.
97. Fischer ER, Harris CH. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 1993; 4: 216-20.
98. Frazao JM, Elangovan L, Chesney RW, et al. One-alpha-hydroxyvitamin D2 (doxercalciferol) effectively and safely suppresses intact parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism: results of a multicenter double-blinded, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 562-5.
99. Gallieni M, Brancaccio D, Padovese P, et al. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. *Kidney Int* 1992; 42: 1191-8.
100. Gallieni M, Brancaccio D, Antonucci F, et al. Twice versus thrice weekly administration of intravenous calcitriol in dialysis patients: a randomized prospective trial. *Clin Nephrol* 2000; 53: 188-93.
101. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001; 59: 1187-1201.
102. Hermann P, Ritz E, Schmidt-Gayk H, et al. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: a randomized prospective trial. *Nephron* 1996; 67: 48-53.
103. Indridason OS, Quarles LD. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Durham Renal Osteodystrophy Study Group. *Kidney Int* 2000; 57: 282-92.
104. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, et al. Serum levels of 1, 25-dihydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1019-27.
105. Marangella M, Vitale C, Cosseder D, Petraro M, Linari F. Effect of oral and intravenous calcitriol on serum calcium oxalate saturation in dialysis patients. *Clin Sci* 1993; 85: 309-14.
106. Mazzaferro S, Pasquali M, Ballanti P, et al. Intravenous versus oral calcitriol therapy in renal osteodystrophy: results of a prospective, pulsed and dose-comparable study. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 122-9.
107. Moe SM, Kraus MA, Gassensmith CM, Fineberg NS, Gannon FH, Peacock M. Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1234-41.
108. Quarles LD, Yohai DA, Carroll B, Spritzer CE, Minda S, Lobaugh B. Prospective double-blind placebo controlled trial of pulse oral (PO) versus intravenous (IV) calcitriol treatment of hyperparathyroidism in the end stage renal disease (ESRD). *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 718-26.
109. Salusky IB, Kuizon BD, Belin TR, et al. Intermittent calcitriol therapy in secondary hyperparathyroidism: a comparison between oral and intraperitoneal administration. *Kidney Int* 1998; 54: 903-7.
110. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, et al. Is low plasma 25-(OH)-vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999; 55: 2169-77.
111. Andress DL, Ott SM, Maloney NA, Sherrard DJ. Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. *N Engl J Med* 1985; 312: 468.
112. Drüeke TB, Zingraff J. The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 386-95.
113. Giangrande A, Castiglioni A, Solbiati L, Allaria P. US-guided percutaneous fine needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 412-20.
114. Giangrande A, Castiglioni A, Solbiati L, Ballanti E, Caligara F. Chemical parathyroidectomy for recurrence of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 421-6.
115. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of Technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med* 1998; 39: 320-4.
116. Kaye M, D'Amour P, Henderson J. Elective total parathyroidectomy without autotransplantation in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 35: 1390-9.
117. Schomig M, Ritz E. Indications for parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 5): S25-9.
118. Zaraca F, Mazzaferro S, Catarci M, Saputelli A, Alo P, Carboni M. Prospective evaluation of total parathyroidectomy and autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1999; 134: 68-72.
119. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 1997; 63: 380-6.
120. Bertolone G, Andriani M, Bonucci E, et al. Dynamics of bone aluminum over one year of functioning renal graft. *Nephron* 1993; 64: 540-6.
121. 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.
122. 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.
123. Coen G, Mazzaferro S. Bone metabolism and its assessment in renal failure. *Nephron* 1994; 67: 383-401.
124. Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ, et al. Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 1999; 55: 2021-9.
125. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, et al. No trend toward spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 746-53.
126. Fan SLS, Almond MK, Ball E, Evans K, Gunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000; 57: 684-90.
127. Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 27: 912-5.
128. Kinnaert P, Houben JJ, Vereerstraeten P, Toussaint C, Van Geertruyden J. Aseptic osteonecrosis after renal transplantation. *Presse Med* 1983; 12: 1971-5.
129. Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1017-23.
130. Lobo PI, Cortez MS, Stevenson W, Pruett TL. Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1: 25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. *Clin Transplant* 1995; 9: 277-81.
131. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-64.
132. Messa P, Sindici C, Cannella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 1704-13.
133. Patton PR, Pfaff WW. Aseptic bone necrosis after renal transplantation. *Surgery* 1988; 103: 63-8.
134. Tan SY, Irish A, Winearls CG, et al. Long term effect of renal transplantation on dialysis-related amyloid deposits and symptomatology. *Kidney Int* 1996; 50: 282-9.
135. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; 58: 1788-96.