

OSTEODISTROFIA RENALE: LE NUOVE LINEE GUIDA KDIGO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'insufficienza renale cronica (CKD, *Chronic Kidney Disease*) determina complesse e profonde modificazioni del metabolismo fosfo-calcico, con progressiva alterazione della micro-architettura ossea e aumentato rischio di frattura. La **patologia osteo-metabolica del paziente nefropatico cronico** (CKD-MBD, *Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder*) riflette **due possibili alterazioni del turn-over osseo**, che può essere:

- **aumentato:** il principale determinante fisiopatologico è rappresentato dall'iperparatiroidismo secondario a ridotta sintesi di calcitriolo, ipocalcemia e iperfosfatemia, conseguenti al declinare della funzione renale;
- **ridotto:** i principali determinanti fisiopatologici sono la resistenza dell'osso all'azione del PTH in corso di uremia, l'ipoparatiroidismo indotto da eccesso di supplementazione con calcio e vitamina D, l'acidosi metabolica cronica causata dalla ridotta rigenerazione tubulare distale dei bicarbonati, la ridotta attività osteoblastica indotta dalle tossine uremiche, l'età avanzata e infine la frequente coesistenza di diabete mellito.

Al termine di **osteodistrofia renale** corrispondono almeno **5 differenti fenotipi isto-morfometrici**, che è possibile caratterizzare con certezza solo attraverso l'esecuzione e la corretta interpretazione della biopsia ossea:

- 3 isotipi a elevato *turn-over*: *mild disease*, osteite fibrosa, forma mista;
- 2 isotipi a basso *turn-over*: osteomalacia e osso adinamico.

Sono di recente pubblicazione (1) le nuove linee guida KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), aggiornamento della precedente versione del 2009, supportate dal sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), per diagnosi, valutazione, prevenzione e trattamento del CKD-MBD nel paziente nefropatico adulto (sono esclusi i pazienti pediatrici e i trapiantati di rene) nei diversi stadi di insufficienza renale cronica, secondo la velocità stimata di filtrazione glomerulare (eGFR, tabella).

Stadi dell'insufficienza renale cronica	
Stadio	eGFR (mL/min/1.73 m ²)
G3a	45-59
G3b	30-44
G4	15-29
G5	< 15
G5D	In dialisi

A seguire una sintesi delle raccomandazioni, con un commento per quelle che hanno avuto un aggiornamento rispetto al 2009.

Capitolo 3.1. Diagnosi di CKD-MBD: alterazioni biochimiche del metabolismo fosfo-calcico

3.1.1. Si raccomanda il **monitoraggio** dei livelli sierici di calcio, fosfato, PTH e fosfatasi alcalina (ALP) a partire dallo stadio G3a (raccomandazione di grado 1C).

3.1.2. Intervalli ragionevoli di monitoraggio possono essere i seguenti:

- stadio G3a-b: calcemia e fosforemia ogni 6-12 mesi, PTH in base a valore basale e progressione della CKD;
- stadio G4: calcemia e fosforemia ogni 3-6 mesi e PTH ogni 6-12 mesi;
- stadio G5-5D: calcemia e fosforemia ogni 1-3 mesi e PTH ogni 3-6 mesi;
- stadio G4-5D: ALP ogni 12 mesi (o più frequentemente se valori elevati di PTH).

Nei pazienti in trattamento con farmaci anti-riassorbitivi/anabolizzanti, è indicato aumentare la frequenza del monitoraggio biochimico, per valutare l'efficacia del trattamento e gli effetti collaterali (raccomandazione senza grado).

3.1.3. Nei pazienti in stadio G3a-5D, si suggerisce al basale il dosaggio della **25OHD**, da ripetere in corso di *follow-up* a seconda del valore basale e degli interventi terapeutici (raccomandazione di grado 2C). **L'ipovitaminosi D deve essere corretta con la stessa strategia usata nella popolazione generale** (raccomandazione di grado 2C).

3.1.4. Nei pazienti in stadio G3a-5D, si raccomanda che le decisioni terapeutiche siano basate non tanto su un singolo dato di laboratorio, quanto sul **trend** di più determinazioni biochimiche (raccomandazione di grado 1C).



3.1.5. Nei pazienti in stadio G3a-5D, si suggerisce che siano i singoli **valori di calcemia e fosforemia**, valutati nel loro insieme, a guidare le decisioni cliniche piuttosto che il calcolo matematico del prodotto calcio-fosforo (raccomandazione di grado 2D).

3.1.6. Nei pazienti in stadio G3a-5D, il laboratorio analisi deve fornire i dettagli relativi al **metodo analitico** e deve informare il clinico su ogni eventuale cambio di metodo di dosaggio, al fine di una costante corretta interpretazione delle alterazioni biochimiche (raccomandazione di grado 1B).

Capitolo 3.2. Diagnosi di CKD-MBD: alterazioni ossee

3.2.1. Nei pazienti in stadio G3a-5D con evidenza di CKD-MBD e/o fattori di rischio per osteoporosi, si suggerisce di eseguire una **densitometria** ossea per valutare il rischio fratturativo del paziente, se il dato densitometrico potrà cambiare la decisione terapeutica (raccomandazione di grado 2B).

*Commento: a differenza delle precedenti linee guida del 2009, che non raccomandavano l'esecuzione routinaria della MOC nei pazienti in stadio G3a-5D e CKD-MBD, quelle del 2017 attribuiscono alla densitometria un **valore prognostico sul rischio fratturativo e decisionale sulla terapia farmacologica**.*

3.2.2. Nei pazienti in stadio G3a-5D, è ragionevole eseguire una **biopsia ossea**, se la conoscenza del sottotipo di osteodistrofia renale avrà influenza sulla decisione terapeutica (raccomandazione senza grado).

*Commento: mentre le linee guida del 2009 raccomandavano di eseguire la biopsia ossea prima dell'inizio della terapia anti-riassorbitiva nei pazienti in stadio G4-5D con evidenza di alterazioni biochimiche, bassa BMD e/o fratture da fragilità, nelle nuove raccomandazioni, a causa dei limiti legati all'esecuzione e all'interpretazione dei risultati della biopsia ossea (2) e in considerazione dell'evidenza che i farmaci anti-riassorbitivi sono efficaci nei pazienti in stadio G3a-4 (3-5), **la biopsia ossea non è più un requisito essenziale per l'inizio della terapia**.*

3.2.3. Nei pazienti in stadio G3a-5D, la determinazione del livello di **PTH e ALP ossea** permette la comprensione del meccanismo fisiopatologico che sottende l'osteodistrofia renale, in quanto **valori molto alti o molto bassi sono predittivi, rispettivamente, di alto o basso turn-over osseo** (raccomandazione di grado 2B).

3.2.4. Nei pazienti in stadio G3a-5D, non è consigliato il dosaggio routinario del **CTX sierico** (raccomandazione di grado 2C).

Capitolo 3.3. Diagnosi di CKD-MBD: calcificazioni vascolari

3.3.1. Nei pazienti in stadio G3a-5D, si suggerisce, in alternativa alla TC, l'esecuzione di una **radiografia addominale** in proiezione laterale per identificare le calcificazioni vascolari e di un'**ecocardiografia** per identificare le calcificazioni valvolari (raccomandazione di grado 2C).

3.3.2. I pazienti con CKD G3a-5D con calcificazioni vascolari e/o valvolari devono essere considerati ad alto **rischio cardio-vascolare** (raccomandazione di grado 2A).

Bibliografia

1. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med* [2018, 168: 422-30](#).
2. Evenepoel P, D'Haese P, Bacchetta J, et al; ERA-EDTA working group on CKD-MBD. Bone biopsy practice patterns across Europe: the European Renal Osteodystrophy initiative - a position paper. *Nephrol Dial Transplant* [2017, 32: 1608-13](#).