

RECENTI PROGRESSI NELLA PREVENZIONE DI MORBILTÀ E MORTALITÀ CARDIOVASCOLARI NELL'UREMICO: RUOLO DELL'ANEMIA, IPERPARATIROIDISMO E CALCIFICAZIONI

L. Del Vecchio¹, P. Pozzoni², M. Limardo², S. Caruso¹, M. Fortunato¹, G. Pontoriero², F. Locatelli²

¹ U.F. d'Iipertensione e Nefrologia Preventiva, IRCCS Multimedia, Sesto San Giovanni (MI)

² Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Alessandro Manzoni, Lecco

Recent advances in the prevention of cardiovascular morbidity and mortality in end-stage renal disease: role of anemia, hyperparathyroidism and calcifications

The mortality rate in patients with end-stage renal disease (ESRD) is extremely high, mainly because of the high prevalence of cardiovascular disease. In addition to traditional cardiovascular risk factors, other factors peculiar to chronic kidney disease play a role. Anemia and calcium-phosphate disorders are of particular interest, not only because they have been related to an increased risk of death but, more importantly, because they can be reversed by treatment, thereby providing the opportunity to prevent or delay the onset of cardiovascular disease.

Despite a clear association between higher hemoglobin levels and better survival, data from interventional trials do not seem to show a significant positive effect of hemoglobin normalization with erythropoiesis-stimulating agents on survival and left ventricular mass in ESRD patients. Nevertheless, partial correction of anemia is still an important goal to be reached, as is also suggested by international guidelines.

Disorders of calcium-phosphate metabolism have also been clearly related to increased mortality. Unlike anemia, which can be easily corrected by treatment in most cases, mineral metabolism is much less effectively treated. New agents, such as phosphate binders not containing calcium and aluminum, vitamin D analogs with lower calcemic activity, and calcimimetics, are becoming increasingly available in everyday clinical practice and are likely to allow a higher percentage of patients to achieve the recommended targets for calcium-phosphate and parathyroid hormone. Given that these molecules have only been introduced recently, clear data from interventional studies showing improved survival after adequate correction of mineral metabolism parameters are still lacking. (G Ital Nefrol 2007; 24: (Suppl. S38) S25-32)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Anaemia,
Chronic kidney
disease,
Erythropoietin,
Mineral
metabolism,
Mortality,
PTH

PAROLE CHIAVE:

Anemia,
Insufficienza
renale cronica,
Eritropoietina,
Metabolismo
minerale,
Mortalità,
PTH

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Francesco Locatelli
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Ospedale Alessandro Manzoni
Via dell'Eremo, 9
23900 Lecco
e-mail: nefrologia@ospedale.lecco.it

La mortalità nei pazienti affetti da uremia terminale è inaccettabilmente alta, con una sopravvivenza a cinque anni stimata intorno al 50% (1). Ciò è imputabile principalmente alla patologia cardiovascolare, che rappresenta non solo la principale causa di morte di questi pazienti, ma anche di ospedalizzazione (2, 3). La frequenza di questa complicanza è già particolarmente elevata al momento d'iniziare il trattamento dialitico sostitutivo, suggerendo che i processi patogenetici avvengono già nelle fasi più precoci della malattia. Alcuni fattori di rischio, come ipertensione, dislipide-

mia e diabete, sono comuni a quelli osservati nella popolazione generale, ma spesso amplificati dalla coesistenza d'insufficienza renale cronica (IRC). Tuttavia essi non sono in grado di spiegare da soli la maggiore incidenza di patologia cardiovascolare riscontrata in questi pazienti rispetto alla popolazione generale. È stato quindi ipotizzato che altri fattori peculiari dell'IRC, alcuni noti, altri ancora in via di definizione, possano concorrere nella complessa patogenesi di questa complicanza.

Tra questi, l'anemia e le alterazioni del metabolismo

calcio-fosforo hanno ottenuto rilevanza crescente nell'ultima decade. Queste due complicanze, tipiche dell'IRC, rivestono particolare interesse perché sono associate ad un aumento significativo del rischio di morte e sono suscettibili di trattamento, offrendo quindi la possibilità di cercare di prevenire o rallentare la comparsa di patologia cardiovascolare già durante la fase conservativa dell'IRC.

RUOLO DELL'ANEMIA

L'anemia è una complicanza frequente dell'IRC, dovuta principalmente ad un deficit relativo nella produzione di eritropoietina. Lo sviluppo dell'anemia induce alcuni meccanismi adattativi cardiovascolari per mantenere l'ossigenazione tissutale, quali vasodilatazione, dilatazione cardiaca ed aumentato della gettata cardiaca, che portano ad una dilatazione del ventricolo sinistro e alla comparsa d'ipertrofia compensatoria (4). Quest'ultima è stata associata con chiarezza ad un aumentato rischio di morte, anche in assenza di anemia (5). Tutto ciò è stato ipotizzato essere alla base della chiara relazione tra anemia e mortalità osservata nei pazienti affetti da nefropatie croniche. Diversi studi osservazionali e d'intervento (*trial* clinici controllati) hanno quindi focalizzato il loro interesse sulla definizione di livelli di emoglobina (Hb) ottimali legati ad un minor rischio cardiovascolare. I primi hanno valutato l'associazione tra livelli di Hb o ematocrito (Hct) ed eventi cardiovascolari, qualità di vita e cause specifiche di morte; i secondi hanno cercato di chiarire se la normalizzazione della concentrazione di emoglobina con la terapia potesse portare vantaggi addizionali rispetto ad una correzione solo parziale dell'anemia, in termini di miglioramento della cardiopatia e della prognosi, oltre che della qualità di vita.

STUDI OSSERVAZIONALI

Le prime osservazioni sulla relazione tra diversi livelli di Hb/Hct e rischio di morte, risalgono agli anni '90, dopo la diffusione nella pratica clinica dell'utilizzo dell'eritropoietina umana ricombinante (rHuEPO) (6, 7). In seguito l'argomento è stato approfondito su casistiche di registro più vaste, provenienti dall'*United States Renal Data System* (8, 9), che hanno confermato una chiara relazione tra anemia e aumento della mortalità per valori di Hct inferiori al 30-33%. Nonostante ci sia un rischio inferiore di ospedalizzazione per patologie cardiache in pazienti con valori di ematocrito tra 36 e < 39%, il rischio di morte risulta essere simile rispetto ai pazienti con Hct nel range 33 < 36% (9). Analoghi risultati provengono dal "*Dialysis Outcomes and*

Practice Patterns" (DOPPS), uno studio osservazionale prospettico, condotto su un campione casuale di centri di dialisi in diversi Paesi occidentali. Questo particolare disegno consente la raccolta accurata di numerosi fattori di comorbidità e di pratica clinica, che possono poi essere tenuti in debito conto durante l'analisi statistica. Anche in questo studio si evince con chiarezza una riduzione del rischio relativo di morte e ospedalizzazione per ogni g/dL in più di Hb (10, 11). Questa relazione diventa più evidente ai valori inferiori di Hb, mentre per valori ≥ 12 g/dL si perde la significatività statistica (10).

Complessivamente, come evidenziato anche da una recente revisione sistematica effettuata sull'argomento (12), la relazione tra anemia ed aumentato rischio di morte è chiara per valori di Hb inferiori agli 11-12 g/dL. Per valori superiori di Hb i dati non sono univoci: pur osservando un'ulteriore riduzione del rischio in alcuni studi (13, 14), la maggior parte dei lavori indica solo un *trend* non significativo o addirittura l'assenza di relazione. Nell'interpretazione di questi risultati bisogna tenere in debita considerazione che gli studi sono tra loro notevolmente eterogenei, sia per quanto riguarda i valori di riferimento di Hb/Hct, sia per il numero ed il tipo di possibili comorbidità utilizzate per aggiustare l'analisi. Quest'ultimo aspetto appare fondamentale, dato che l'anemia è spesso espressione di una patologia sottostante o rappresenta un segno di uno stato di malattia più severo. Inoltre questi studi hanno "fotografato" un singolo valore di Hb/Hct, per metterlo poi in relazione all'*outcome* successivo, non tenendo conto del fatto che in molti pazienti i valori di Hb non sono stabili nel tempo. Anche il ruolo della dose di rHuEPO somministrata per ottenere un determinato valore di Hb è stato lasciato in secondo piano. A questo riguardo, Regidor et al. (15) hanno studiato l'associazione longitudinale tra valori medi di Hb nell'arco di 13 settimane e sopravvivenza in una *coorte* di 58058 pazienti dializzati provenienti da una grossa organizzazione dialitica degli Stati Uniti. All'analisi multivariata, valori di Hb compresi tra 12 e 13 g/dL, insieme alla dose di ferro ev somministrato, al dosaggio di ESA, ai marcatori dei depositi marziali ed allo stato nutrizionale, erano associati alla migliore sopravvivenza. Di particolare interesse risulta l'osservazione, all'analisi aggiustata per diverse covariate, di un aumentato o ridotto rischio di morte in relazione a riduzioni o aumenti dei valori di Hb nel tempo, indipendentemente dai valori basali. Considerando i pazienti in trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), coloro che ricevevano dosaggi più alti avevano una ridotta sopravvivenza, suggerendo che la coesistenza di infiammazione e malnutrizione possa essere un ulteriore fattore confondente l'interpretazione dei risultati degli studi osservazionali.

EFFETTO DELLA CORREZIONE DELL'ANEMIA: RISULTATI DEI TRIALS CLINICI RANDOMIZZATI

Partendo dalla chiara relazione tra livelli più elevati di Hb e prognosi migliore, e dall'ipotesi che questa relazione possa essere dovuta agli effetti negativi dell'anemia sullo sviluppo d'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), negli ultimi anni sono stati condotti diversi *trials* clinici randomizzati volti a verificare se la correzione dell'anemia mediante terapia con ESA possa migliorare sia la sopravvivenza, che incidere su *endpoints* surrogate, quali per l'appunto l'IVS, o la qualità di vita.

Esiste consenso generale che la correzione dell'anemia, sia parziale che completa, migliora la qualità di vita dei pazienti nefropatici (16-19). Per quanto riguarda l'IVS, dati provenienti da piccoli studi non controllati indicano una parziale riduzione della massa del ventricolo sinistro dopo correzione dell'anemia (20-22). Tuttavia studi randomizzati di maggiori dimensioni, volti a testare l'effetto dell'ottenimento di valori di Hb prossimi alla norma, non hanno mostrato vantaggi significativi rispetto ad una correzione parziale dell'anemia (18, 23, 24).

Ancora più controverso è l'effetto della correzione dell'anemia sulla sopravvivenza e sul rischio di sviluppare eventi cardiovascolari maggiori. I dati disponibili sul confronto tra correzione parziale dell'Hb (> 10 g/dL) mediante ESA e nessun trattamento (Hb < 9.5 g/dL) provengono da piccoli studi risalenti agli inizi degli anni '90 (25-27). Come evidenziato dalla meta-analisi di Strippoli et al. (28), in questo contesto la correzione parziale dell'anemia riduce il rischio di morte, pur non raggiungendo la significatività statistica, probabilmente a causa della scarsa numerosità campionaria.

L'ipotesi che la correzione completa dell'anemia potesse portare vantaggi aggiuntivi in termini di sopravvivenza rispetto ad una correzione parziale, soprattutto in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, ha condotto al disegno del primo *trial* di grandi dimensioni sull'argomento, pubblicato da Besarab et al. (29) nel 1998. Vennero arruolati 1233 pazienti emodializzati con più di 65 anni, con scompenso cardiaco congestizio (erano esclusi soltanto i malati appartenenti alla classe IV NYHA) e/o cardiopatia ischemica, randomizzati ad un Hct del 42% o del 30%. Molti di questi pazienti (poco meno del 70%), come spesso si osserva nella casistica Americana, erano portatori di protesi vascolare. Dopo 29 mesi di *follow-up*, lo studio fu interrotto anticipatamente per futilità, ossia per l'impossibilità di dimostrare qualsiasi differenza tra i due gruppi. Vi era inoltre un aumento del numero di trombosi dell'accesso vascolare nel gruppo randomizzato alla completa correzione dell'anemia e un *trend* all'aumento del rischio di morte/infar-

to miocardico. Probabilmente questa popolazione era gravata da troppe comorbidità per potere trarre giovamento dalla normalizzazione dei valori di Hct. Questi dati impongono cautela nel raggiungere elevati valori di Hb in soggetti anziani con scompenso cardiaco, diabete ed e ipertensione e portatori di protesi vascolare.

Partendo da questi presupposti, si è formulata l'ipotesi che i possibili benefici di una completa correzione dell'anemia potrebbero diventare evidenti solo, quando il trattamento viene iniziato in una fase più precoce della malattia cardiaca e/o renale. Tuttavia studi successivi, peraltro non disegnati specificatamente per valutare la mortalità, non hanno mostrato effetti significativi in termine di miglioramento della sopravvivenza (18, 19). L'interpretazione di questi risultati è complicata dall'osservazione che, in analogia con i risultati degli studi osservazionali, sia nel *trial* di Besarab et al. (29), che in quello svedese condotto da Furuland et al. (19) su 416 soggetti in pre-dialisi, emodialisi e dialisi peritoneale, livelli più alti di Hb erano associati ad una ridotta mortalità in entrambi i gruppi di trattamento.

Riassumendo, i dati oggi disponibili non sembrano indicare un effetto clinicamente rilevante della normalizzazione dei livelli di Hb, sia in termine di miglioramento della sopravvivenza che di riduzione della massa del ventricolo sinistro. Tuttavia questo non ci deve esimere dal cercare di ottenere in tutti i pazienti, la correzione parziale dell'anemia, mirando ai *target* consigliati dalle Linee Guida Internazionali (Hb > 11.0 g/dL), non dimenticando che nella pratica clinica quotidiana molti pazienti sono lasciati ben al di sotto dei *target* consigliati.

RUOLO D'IPERPARATIROIDISMO E CALCIFICAZIONI

Come ben noto, l'IRC porta progressivamente ad una alterazione del metabolismo minerale caratterizzata da iperfosfatemia, ipocalcemia, ridotti livelli di 1,25-OH vitamina D e come conseguenza un aumentato stimolo sulle ghiandole paratiroidi con iperparatiroidismo secondario. Quest'ultima condizione è caratterizzata da iperplasia ghiandolare, aumentati livelli di paratormone (PTH) e alterazione della mineralizzazione dell'osso a cui, nelle forme più tipiche, ad un aumentato *turnover* osseo si associa una fibrosi midollare (osteite fibrosa). La demineralizzazione ossea che ne deriva, e le alterazioni dei livelli ematici di calcio e fosforo, facilitano l'insorgenza di fratture e calcificazioni a diversi livelli (articolari, sottocutanee, vascolari e cardiache). Nonostante sia ora evidente che queste alterazioni del metabolismo fosfo-calcico determinino, di fatto, un coinvolgimento multi-organo, l'attenzione nefrologica è stata rivolta per decenni principalmente

all'aspetto più ovvio ed eclatante, cioè la patologia ossea. Solo nell'ultimo decennio, dopo le prime osservazioni epidemiologiche di una relazione tra iperfosforemia ed aumentata mortalità nei pazienti dializzati, è stata spostata l'attenzione su un possibile ruolo delle alterazioni del metabolismo fosfo-calcico nel contribuire all'elevata prevalenza di patologia cardiovascolare nei soggetti uremici. Queste osservazioni derivano da studi effettuati nei primi anni '90, che evidenziavano un aumento del rischio di mortalità per concentrazioni di fosforo > 6.5 mg/dL ed un prodotto calcio-fosforo > 72 mg²/dL² (30). Tali dati sono stati confermati anche in casistiche più recenti (31-34), da cui è emerso non solo un possibile contributo di livelli più lievi d'iperfosforemia ($> 5-5.5$ mg/dL) (31-33), ma anche di elevati livelli di calcemia e di aumenti del PTH di grado moderato-severo (34). Come evidenziato da Block et al. (32) in uno studio su un campione di 40538 pazienti in emodialisi appartenenti ad un grande network nordamericano, il rischio attribuibile ai disordini del metabolismo minerale è nettamente superiore a quello attribuibile ad un trattamento dialitico inefficiente o all'anemia (rispettivamente 17.5%, 5.1% e 11.3%). Sia l'iperfosforemia che l'iperparatiroidismo sono associati ad un aumentato rischio di ospedalizzazione per tutte le cause, per patologie cardiovascolari e per fratture (32).

Analoghi dati sono stati osservati recentemente dallo studio DOPPS: la mortalità per tutte le cause era indipendentemente associata con le concentrazioni di fosforo (RR 1.04 per ogni mg/dL), calcio (RR 1.10 per ogni mg/dL), prodotto calcio-fosforo (RR 1.02 per ogni 5 mg²/dL²) e con i livelli di PTH (RR 1.01 per ogni 100 pg/dL) (34). Anche la mortalità cardiovascolare risultava significativamente correlata con questi parametri (34).

Partendo da questi dati osservazionali, visti i potenziali rischi legati alle alterazioni del metabolismo minerale sullo sviluppo di patologia cardiovascolare, nel 2003 la "National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative" (NKF-K/DOQI) ha raccomandato il raggiungimento di target di fosforemia, calcemia, prodotto calcio-fosforo e PTH più rigorosi rispetto a quelli fino ad allora comunemente accettati (). Tuttavia lo studio DOPPS ha mostrato con chiarezza come purtroppo solo una percentuale modesta di pazienti emodializzati riesce a raggiungere oggi questi targets (34).

A questo punto la domanda che dobbiamo porci è quale sia il meccanismo con cui queste alterazioni metaboliche comportano un aumento del rischio di mortalità e morbilità.

CALCIFICAZIONI E PROBLEMI CARDIOVASCOLARI NELL'INSUFFICIENZA RENALE

Recenti studi hanno dimostrato che, per differenti ragioni, sia un aumento che una diminuzione del turnover osseo possono determinare un aumento del rischio di calcificazioni vascolari. Queste ultime possono avere un impatto sulla morte di origine cardiaca non solo perché peggiorano l'aterosclerosi coronarica, ma anche perché incrementano la rigidità delle arterie di calibro maggiore, comportando aumento del lavoro cardiaco e diminuzione della perfusione coronarica (36). Da diversi anni si è osservato che le placche coronariche nel paziente uremico con patologia ischemica cardiaca sono più calcificate rispetto al non uremico (37). Il rischio di calcificazione coronarica è influenzato dal tipo di rimodellamento coronarico stesso (eccentrico o concentrico) (38, 39). Inoltre, come evidenziato da studi *in vitro*, le placche coronariche calcifiche del paziente uremico sembrano avere un carattere infiammatorio più marcato (40). Anche *in vivo* sembra esserci una correlazione tra i livelli di calcificazione coronarica nei giovani pazienti dializzati e concentrazioni di PCR (41).

Il processo di calcificazione s'innesca verosimilmente nelle fasi più precoci dell'IRC, per diventare clinicamente evidente negli stadi III-V della nefropatia (secondo la classificazione K-DOQI), come evidenziato dal "Dallas Heart Study" (42). In questo studio di popolazione, comprendente soggetti tra i 30 ed i 65 anni, in presenza di nefropatia (stadi III-V), l'*odds ratio* di avere uno score di calcificazioni coronariche patologico (> 100) era 2.85 volte superiore rispetto ai soggetti non nefropatici; questa associazione risultava essere più evidente per i soggetti diabetici (42).

Numerosi studi *in vitro* hanno descritto la capacità del fosforo di stimolare la trasformazione fenotipica delle cellule muscolari lisce vascolari in osteoblasti capaci di produrre un microambiente pro-mineralizzante. In questo *milieu*, la supersaturazione del calcio e del fosforo extracellulare, possono accelerare lo sviluppo di calcificazioni vascolari all'interno della media, un processo patologico che si associa ad aumento della rigidità delle arterie, della massa ventricolare sinistra e a tutte le cause di mortalità dei pazienti in emodialisi (43). Inoltre esiste un ruolo diretto profibrotico dell'iperfosfatemia sul miocardio a livello del tessuto interstiziale cardiaco e della microcircolazione post-coronarica (44, 45); la fibrosi cardiaca con o senza calcificazioni a sua volta peggiora la compliance del ventricolo sinistro e le calcificazioni delle arterie più grosse aumentano il postcarico, compromettendo in ultima analisi il lavoro cardiaco (46).

Accanto all'iperfosfatemia, sembra che anche il PTH abbia un effetto promuovente la fibrosi cardiaca e l'aumento dello spessore delle pareti arteriolari: Ogata

et al. (47) hanno studiato ratti nefrectomizzati cui veniva somministrato il calciomimetico R-568 o erano sottoposti a paratiroidectomia: in entrambi i casi si assisteva a una fibrosi cardiaca meno accentuata rispetto ai controlli non sottoposti a trattamento.

Esistono infine differenti proteine, in grado di inibire o promuovere il processo di calcificazione ectopica: una di queste è la fetuina-A, un importante inibitore della calcificazione. Le sue concentrazioni sieriche diminuiscono durante la risposta immunitaria dell'infiammazione (48). Topi "knock out" per il gene della fetuina sviluppano estese calcificazioni dei tessuti molli a livello del miocardio, del rene, polmoni, lingua e cute. In ambito clinico, bassi livelli di fetuina correlano con l'aumento della mortalità cardiovascolare nei pazienti dializzati (49), suggerendo che questa proteina possa essere coinvolta nella prevenzione della calcificazioni extraossee nei pazienti con insufficienza renale terminale.

TRATTAMENTO DELLE ALTERAZIONI DEL METABOLISMO MINERALE

Il trattamento tradizionale dell'iperparatiroidismo secondario comprende la modulazione del bilancio calcico mediante l'aggiunta di supplementi alla dieta, se necessario, e l'aggiustamento della concentrazione di calcio nel dialisato, il controllo della fosforemia mediante restrizione dietetica (800-1000 mg/die), rimozione con la dialisi e l'utilizzo di chelanti del fosforo (a base di calcio e non), e infine la somministrazione di vitamina D.

Dato il rischio di demenza, osteomalacia od osso adinamico, negli anni '90 i chelanti contenenti alluminio sono stati progressivamente sostituiti nella pratica clinica da quelli contenenti calcio. D'altra parte, dopo l'osservazione di un aumento delle calcificazioni coronariche e dei grandi vasi, associato ad un eccessivo apporto di calcio in pazienti trattati con chelanti a base di calcio (50, 51), è stato raccomandato di non eccedere con i dosaggi di quest'ultimi.

Per cercare di eliminare queste problematiche sono stati sviluppati in anni recenti chelanti del fosforo non contenenti né calcio né alluminio. Il *sevelamer* è quello oggi più usato. In confronto con i chelanti a base di calcio, questo farmaco si è mostrato efficace non solo nel ridurre la fosforemia con un minor numero di episodi ipercalcemici e ridotto rischio di eccessiva soppressione del PTH (52, 53), ma anche di ridurre i livelli di colesterolo LDL (52) e la progressione delle calcificazioni a livello vascolare (52, 54).

Il lantano carbonato è un nuovo chelante del fosforo, non ancora in commercio in Italia, con una potenza chelante simile a quella dei composti contenenti alluminio (55, 56). Dati sperimentali suggeriscono il pos-

sibile accumulo tissutale del lantano a livello epatico nei soggetti uremici (57), pur in assenza di segni di epatossicità a livello clinico dopo due anni di *follow-up* (58), raccomandando pertanto attenzione al problema anche nel periodo di *post-marketing*.

La vitamina D è stata fino a poco tempo fa l'unico farmaco in grado di ridurre i livelli di PTH nell'iperparatiroidismo secondario. Il suo utilizzo è limitato dalla comparsa d'ipercalcemia ed iperfosforemia, che spesso portano alla sospensione del trattamento o ad una riduzione del dosaggio. Sono stati sviluppati diversi analoghi della vitamina D (paricalcitol, doxercalciferolo, alfacalcidolo, falecalcitriolo e il 22-oxacalcitriolo), per ottenere un'efficacia analoga a quella del calcitriolo (1.25-OH vitamina D) nel ridurre il PTH, ma con minore effetto ipercalcemico ed iperfosfatemico. Esistono evidenze a favore di questi farmaci (59), che tuttavia dovrebbero essere confermate da studi controllati.

Recentemente sono state introdotte nuove molecole in grado di limitare la secrezione del paratormone: i calciomimetici. Queste sostanze si comportano come attivatori allosterici del *calcium sensing receptor* (CaSR), aumentandone la soglia di sensibilità ai livelli di calcio in modo che si attivino per livelli inferiori dello ione, determinando così una netta riduzione dei livelli di PTH circolante (60). Ciò comporta una diminuzione della calcemia, della fosforemia e del loro prodotto (61). Queste molecole sembrano essere in grado di far regredire l'iperplasia paratiroidea avanzata (62, 63). *Trials* clinici riguardanti il cinacalcet, calciomimetico di seconda generazione, hanno evidenziato chiaramente come questa terapia sia efficace nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti uremici, determinando una diminuzione del PTH dose-dipendente (64-66). Questi risultati positivi sono stati confermati da una recente meta-analisi sull'argomento (67).

Globalmente, l'introduzione in commercio di nuovi farmaci rende oggi più controllabili le alterazioni del metabolismo minerale nei pazienti emodializzati; il controllo di tali alterazioni risulta di fondamentale importanza nella gestione del paziente uremico, in quanto non solo sono responsabili di alterazioni ossee e calcificazioni vascolari, ma si associano anche ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità. Queste positive premesse dovranno tuttavia essere confermate da studi clinici controllati che confermino che al miglior controllo biumorale del metabolismo calcio-fosforo si associano migliori risultati in termini di sopravvivenza dei pazienti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

RIASSUNTO

La mortalità nei pazienti, affetti da uremia terminale, è inaccettabilmente alta principalmente a causa di un'elevata prevalenza di patologia cardiovascolare. Oltre ai fattori di rischio tradizionali, altri, come l'anemia e le alterazioni del metabolismo fosfo-calcico, giocano un ruolo importante. Queste complicanze da un lato sono associate ad un aumento significativo del rischio di morte, dall'altro sono suscettibili di trattamento e offrono quindi la possibilità di prevenire o rallentare la comparsa di patologia cardiovascolare.

Nonostante una chiara relazione tra livelli più alti di emoglobina e migliore sopravvivenza nei pazienti uremici, i dati oggi disponibili dai trials clinici d'intervento non sembrano indicare un effetto clinicamente rilevante della normalizzazione dei livelli di emoglobina, sia in termini di miglioramento della sopravvivenza, che di riduzione della massa del ventricolo sinistro. Tuttavia questo non

deve precludere dal cercare di ottenere una correzione parziale dell'anemia, come suggerito dalle Linee Guida Internazionali.

A differenza dell'anemia, dove la terapia con eritropoietina consente un'efficace correzione dei livelli di emoglobina, la terapia delle alterazioni del metabolismo minerale è però meno soddisfacente. Nuove molecole, come i chelanti del fosforo non contenenti né calcio né alluminio, gli analoghi della vitamina D con minore attività calcemica ed i calciomimetici, sono ora entrate nella gestione del paziente nefropatico e consentiranno verosimilmente di ottenere i target raccomandati di calcemia, fosforemia e paratormone in un numero maggiore di pazienti. La recente introduzione di questi farmaci fa sì che manchino ancora dati chiari, provenienti da studi d'intervento, in merito ad una migliore sopravvivenza dopo adeguata correzione delle alterazioni del metabolismo minerale.

BIBLIOGRAFIA

1. European Dialysis and Transplantation Association/ European Renal Association (EDTA-ERA). Registry Annual Report 2001. <http://www.era-edta.org/erafset.htm>
2. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, et al. United States Renal Data System: The United States Renal Data System 2004 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (Suppl 1).
3. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
4. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: Studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993; 70: 357-62.
5. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1803-10.
6. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, et al. Anaemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1921-9.
7. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of hematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity - the experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1642-4.
8. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 610-9.
9. Collins AJ, Li S, St Peter W, et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2465-73.
10. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 94-111.
11. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-32.
12. Volkova N, Arab L. Evidence-based systematic literature review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 24-36.
13. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1908-14.
14. Li S, Collins AJ. Association of hematocrit value with cardiovascular morbidity and mortality in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 626-33.
15. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181-91.
16. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg IE, Becker G. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1425-30.
17. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1325-35.
18. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2180-9.
19. Furuland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 353-61.
20. Portoles J, Torralbo A, Martin P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-8.

21. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250-6.
22. Frank H, Heusser K, Hoffken B, Huber P, Schmieder RE, Schobel HP. Effect of erythropoietin on cardiovascular prognosis parameters in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 832-40.
23. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 148-56.
24. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 799-811.
25. Bahlmann J, Schoter KH, Scigalla P, et al. Morbidity and mortality in hemodialysis patients with and without erythropoietin treatment: a controlled study. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 90-106.
26. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 548-54.
27. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77: 176-85.
28. Strippoli GFM, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin Targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3114-65.
29. Besarab A, Bolton K, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-90.
30. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patient: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 601-17.
31. Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 68-77.
32. Block JA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
33. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT, Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 925-32.
34. Young Eric W, Albert Justin M, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int* 2005; 67: 1179-87.
35. National Kidney Foundation. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease K/DOQI treatment guidelines for bone metabolism and disease for patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 3): S1-202.
36. Ketteler M, Gross ML, Eberhard R. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int* 2005; 67 (Suppl. 94): S120-7.
37. 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; 342: 1478-83.
38. Fuessl RT, Kranenberg E, Kiasusch E, Baer FM, Sechtem U, Höpp HW. Vascular remodelling in atherosclerotic coronary arteries is affected by plaque composition. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 91-7.
39. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 218-23.
40. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; 106: 100-5.
41. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 507-13.
42. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-40.
43. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphataemia - A silent killer of patient with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2085-7.
44. Amann K, Tornig J, Kugel B, et al. Hyperphosphataemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 63: 1296-301.
45. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an international study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-67.
46. Ogata H, Ritz E, Odoni G, et al. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 959-67.
47. Schafer C, Heiss A, Schwartz U, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systematically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112: 357-66.
48. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (Ahsg) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827-33.
49. Ganesh SK, Stack AG, Lewin NW, et al. Association of elevated serum PO(4), CaPO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-8.
50. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: A stiff challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 2004; 66: 1315-33.
51. Chertow GM, Burke SM, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
52. Chertow GM, Raggi P, McCarthy JT, et al. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003; 23: 307-14.
53. Asmus HG, Braun J, Krause R, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1653-61.
54. Danment SJP, Webster I. The pharmacology of lanthanum carbonate (Fosrenol®): a novel, non-aluminium, non-calcium phosphate binder. Proceedings to 36th annual meeting of the American Society of Nephrology, San Diego. FPO654 (2003).
55. Hutchinson AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Efficacy, tolerability and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: c8-19.

57. Lacour B, Lucas A, Auchere D, et al. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 2005; 67: 1062-9.
58. Finn WF. No evidence for hepatotoxicity after 2 years of lanthanum carbonate therapy. Proceeding of the 38th Annual Meeting of the American Society of Nephrology. Philadelphia, PA, USA SA-PO950 (2005).
59. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 1483-90.
60. Lindberg Jill S. Calcimimetics: a new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67 (Suppl. 95): S33-6.
61. Block GA. The impact of calcimimetics on mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: S131-6.
62. Wadam M, Nagano N, Furuya Y, et al. Calcimimetics NPS R-568 prevents parathyroid hyperplasia in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 57: 50-8.
63. Wadam M, Furuya Y, Sakiyama J, et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 2977-83.
64. Block GA, Martin KJ, De Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-25.
65. Moe S, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NFK-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with Cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67: 760-71.
66. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800-7.
67. Strippoli GF, Palmer S, Tong A, Elder G, Messa P, Craig JC. Meta-analysis of biochemical and patient-level effects of calcimimetic therapy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 715-26.