

VII SESSIONE POSTER
METABOLISMO CALCIO FOSFORO
Lunedì, 8 Ottobre 2007 - ore 14.30-15.30

IPERCALCEMIA PRECOCE E SEVERA, IPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE DOPO TRAPIANTO RENALE: TERAPIA CON CINACALCET

Aroldi A, Cresseri D, Montagnino G, Passerini P, Messa P
 Divisione Nefrologia Dialisi, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

Introduzione. L'ipercalcemia (ICa) precoce e severa, l'iperparatiroidismo persistente (IPP) dopo trapianto renale (Tx) è complicanza che tradizionalmente ha richiesto la paratiroidectomia (PTX) nel primo anno di tx.

Nel paziente con Tx ed ICa precoce e severa il calcimimetico Cinacalcet (CIN) può offrire una nuova strategia terapeutica. Il CIN è stato utilizzato con successo in casi di ICa lieve (Kruse AE et al. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1311) e severa (Ica N et al: Am J Transplant 2006; 6: 2391).

Scopo dello studio. Valutare l'efficacia del CIN in 5 pazienti (pz) con ICa severa, insorta entro il sesto mese dal tx, e valutare se l'efficacia del CIN persiste nel lungo termine.

Pazienti e metodi. In 5 pz (3 M/2F, età 36-60 aa, durata dialisi 34-86 mesi) con ICa severa (11.8-14.3 mg/dl) il CIN è stato somministrato tra il 1° e 5° mese post tx. La posologia del CIN (da 30 a 180mg/di) era volta a mantenere una calcemia (Ca) fra i 9 e 10.4 mg/dl. Sono stati determinati i livelli sierici di paratormone (PTH), fosfatemia (P), Fosfatasi Alcalina (FA) e creatinina (Cr).

Risultati. Un pz maschio ha sospeso CIN dopo 1 mese di terapia (60mg/di) per intolleranza gastrica (Ca da 14.4 a 11.9 mg/dl). I dati di questo pz non sono stati inclusi in Tabella I. Negli altri 4 pz il CIN è stato somministrato per 4-22 mesi

Tabella I

	Normal range	settimana 0	1	4	8	12	16
Ca	8.4-10.2 mg/dl	13.5±1.0	11.8±1.2	11.4±0.6	11.3±0.5	11.0±0.5*	10.5±0.6*
PTH	11-54 pg/ml	813±157	876±144	827±144	1011±326	950±273	828±144
FA	< 129 U/l	486±481	667±295	440±346	563±372	565±383	506±444
P	2.7-4.5 mg/dl	1.7±0.1	1.9±0.1	1.9±0.1	2.2±0.23	2.2±0.1*	2.0±0.2
Cr	0.5-1.2 mg/dl	1.1±0.33	1.2±0.2	1.2±0.3	1.3 0.3	1.2±0.3	1.2±0.3

La Ca è diminuita in modo significativo dopo la 12° e 16° settimana (*p<0.05), per i P il trend è stato di incremento, FA, PTH e Cr non hanno mostrato variazioni significative.

La Ca si è normalizzata (< 10.2) in 3 dei 4 pz. Al IV mese, la pz con 60mg CIN e Ca di 12mg/dl è stata sottoposta a PTX per difficile tolleranza gastrica al CIN.

All'altra pz dopo 12 mesi di CIN (90 mg) con Ca di 8.5mg/dl è stato ridotto CIN a 60mg, con ottimizzazione della Ca. Il PTH basale era di 986, al XII mese di 1600, con la riduzione del CIN è incrementato fino a 2000pg/ml. La pz è stata sottoposta a PTX dopo 22 mesi di CIN.

(segue)

EVIDENZA CLINICA DEL RUOLO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO NELLA PROGRESSIONE DELL'IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA NEL PAZIENTE UREMICO

Massimetti C¹, Postillo D², Feriozzi S¹, Luchetta F¹, Mangeri M¹, Costantini S¹, Meschini L¹, Laureti T³, Ancarani E¹

¹Centro di Riferimento di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Belcolle, Viterbo; ²Divisione di Cardiologia, Ospedale di Belcolle, Viterbo; ³Dipartimento di Economia, Università della Tuscia, Viterbo

Introduzione. Quale sia il ruolo di differenti livelli sierici di PTH sulla progressione della ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) nel paziente (pz) in emodialisi (HD) non è ancora ben chiaro.

Scopo dello studio. Valutare ecocardiograficamente l'andamento dell'indice di massa cardiaca del ventricolo sinistro (iMCSV) in un gruppo di pz in HD con differenti andamenti dei livelli di PTH nel corso di un anno di osservazione.

Pazienti e metodi. Retrospectivamente abbiamo selezionato 60 di 118 pz in HD che erano in possesso di due ecocardiogrammi, eseguiti come da routine, con un intervallo di tempo l'uno dall'altro di circa 1 anno; veniva quindi considerato un basale (B) ed un follow-up (F-U; 11.5 ± 1.0 mesi). Dallo studio venivano esclusi pz con: patologie sistemiche; patologie valvolari; coronaropatie; incrementi ponderali interdialitici (IPI) > del 6% del p.c.; ematocrito < 27%; ridotta funzione sistolica (frazione di eiezione < 55%); precedente paratiroidectomia. In base all'andamento del PTH nel corso del periodo di osservazione abbiamo identificato tre gruppi (G). Gruppo 1 (n = 19), con livelli di PTH stabilmente < 200 pg/ml nel corso del F-U. Gruppo 2 (n = 20), pz con progressivo incremento dei livelli di PTH a valori > 200 pg/ml, in questo G 16/20 pz erano stati sottoposti a terapia con calcitriolo per via e.v. al termine della seduta emodialitica ad un dosaggio tra 1 µg e 3 µg 2 volte/settimana senza successo. Gruppo 3 (n = 21), pz con livelli basali di PTH > 200 pg/ml e che mostravano una riduzione > 50% di questi dopo terapia intermittente con calcitriolo e.v. al dosaggio compreso tra 1 µg e 4 µg 2 volte/settimana.

Risultati. Basalmente i livelli di PTH correlavano significativamente con l'iMCSV (r = 0.714; P < 0.001). La pressione arteriosa sistolica e la pressione arteriosa diastolica erano significativamente correlate con l' iMCSV, (r = 0.714; P < 0.001) e (r = 0.353; P < 0.01), rispettivamente. Basalmente i pz con valori di PTH > 200 pg/ml (n = 27) mostravano valori di iMCSV maggiori rispetto a quelli con valori di PTH < 200 pg/ml (n = 33) (195 ± 50 vs 135 ± 31 gr/m²; P < 0.01). Nel G1 l'iMCSV non si è modificato nel corso del F-U. Nel G2 l'iMCSV è aumentato da 146 ± 26 a 175 ± 46 gr/m² (P < 0.05). Nel G3 l'iMCSV si è ridotto da 210 ± 44 a 154 ± 42 gr/m² (P < 0.001). L'analisi multivariata mostrava che il PTH era tra i più importanti fattori nel predire la progressione della IVS seguito dalla pressione arteriosa sistolica, mentre non vi erano correlazioni tra iMCSV e IPI, calcitriolo, calcemia ed emoglobina.

Conclusioni. I nostri risultati mostrano che il PTH di per sé può giocare un importante ruolo nel determinare l'IVS e nel condizionarne l'evoluzione. La correzione dell'iperparatiroidismo secondario, anche se parziale, mediante l'uso di calcitriolo per via e.v. può determinare la regressione della IVS.

2

Un pz, già sottoposto a PTX in dialisi, ha sviluppato ICa (Ca 13.7 e PTH 754) nell'immediato post-tx per la presenza di paratiroide ectopica. Dopo 9 mesi di CIN (180mg) e calcemia di 8.9, il CIN è stato ridotto a 150mg. La Ca è incrementata a 12.2. CIN fu di nuovo aumentato a 180 mg e dopo 18 mesi di CIN la Ca 10.8 mg/dl e PTH 400 (riduzione del 53%).

L'ultimo pz dopo 4 mesi di CIN (90mg) ha ottenuto riduzione della Ca da 11.9 a 9.8 mg/dl senza variazione degli altri parametri.

Conclusioni. CIN, quando tollerato, rappresenta una valida terapia nel primo periodo di tx nelle forme di ICa. Nelle forme di IPP severo con inappropriata secrezione di PTH la terapia con CIN non sembra essere risolutiva nel lungo termine.

1

INDAGINE OSSERVAZIONALE SULLA CALCOLOSI DELLE VIE URINARIE NEL TERRITORIO DELLE MURGE E VALLE D'ITRIA

Colucci G, Iacovazzo P, Pavone F, Solito M, Petrelli G, Contursi V, De Felice C, Colucci E Ausl ta01, Taranto

Introduzione. La calcolosi renale è da considerare una vera e propria malattia sociale per prevalenza, frequenza delle recidive, impegno terapeutico, costo diretto/indiretto (ospedalizzazione/giorni di lavoro perso) e per l'alta incidenza (uno studio patrocinato dalle "Terme di Fuggi" ha riscontrato in Italia 200 nuovi casi all'anno per 100.000 abitanti).

Scopo dello studio. Confrontare i dati relativi alla calcolosi delle vie urinarie di Health Search (HS) con quelli di 13 Medici di Famiglia (MdF) dell'area Murge/Valle D'Itria: specificatamente i comuni di Martina Franca (MF) e Alberobello (Al).

Materiali e metodi. Si è valutato il numero di pazienti con calcolosi tra tutti gli assistiti in carico a 13 MdF e si sono individuati eventuali fattori di rischio tra età, sesso, Body Mass Index (BMI), abitudini alimentari, familiarità, gotta, acqua da bere utilizzata (minerale/oligominerale/rubinetto) e altre patologie presenti. HS è un Istituto della Società Italiana di Medicina Generale basato su una rete di MdF abilitati alla ricerca che, utilizzando lo stesso database, raccolgono i dati derivanti dalla pratica clinica quotidiana. Agli assistiti di 13 MdF operanti nell'area Murge: 10 MdF di MF con una popolazione di 16.163 (M:47.68%, F:52.32%) e 3 MdF di Al con una popolazione di 4191 (M:53.28%, F:46.71%) è stato misurato peso e altezza, calcolato il BMI e somministrato un questionario per valutare l'eventuale consumo di alimenti ad alto contenuto di proteine e sodio e individuare gli altri fattori di rischio sopra citati.

Risultati. Dai dati nazionali di HS (320 MMG con 472.834 assistiti) sono stati estrapolati i seguenti fattori di rischio: età 0-100 anni, sesso (M + F), area geografica; sono risultati affetti da calcolosi 10.385 pazienti pari al 2.20% del totale. Per il Sud la prevalenza è del 2.58%. Nel campione MF e Al, sono stati identificati 748 pazienti con calcolosi renale. MF 590 (M: 45.59%, F: 54.41%) e Al 158 (M: 57.59%, F: 42.40%). La percentuale totale di calcolosi nel campione di MF era di 3.65 mentre in quello di Al 3.76. Il picco massimo di prevalenza (6.81%) del campione di MF era tra 70-79 anni mentre quello di Al (5.96%) era tra 50-59 anni. Dai dati preliminari su 331 pazienti (M:46.5% età media 57.25, F: 53.4% età media 55.37) risulta: familiarità per calcolosi No 71.9%, Si 28.09%; Gotta No 89.4%, Si 10.5%; BMI Normopeso 40.1%, Sovrappeso/Obesi 59.1%; acqua: minerale 32%, oligominerale 46.2%, rubinetto 21.7%; Iperensione: No 48.9%, Si 51.05%.

Conclusioni. I dati finora riscontrati mostrano una più alta percentuale di calcolosi rispetto ai dati di HS. È probabile che oltre a fattori ereditari, concorrono anche: clima, alimentazione (molto ricca di proteine e Sodio), sovrappeso/obesità, tipo di acqua (maggiore percentuale di minerale e oligominerale) e ipertensione (che aumenta con l'età). Segnaliamo, infine, che la fascia di età più colpita è sovrappone ai dati di HS per MF, ma non per Al.

3

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO CALCIO-FOSFORO E PARATORMONE COME FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE (CV) NELL'UREMIA: ANALISI A DUE ANNI DELLO STUDIO RISCVID

Mantovano E, Panichi V, Giusti R, Manca Rizza G, Paoletti S, Marchetti V, Consani C, Beati S, Caprioli R, Grazi G, Migliori M, Donati G, Betti G, Cominotto R, Rindi P, Barsotti G
Gruppo di studio Riscavid, Area Vasta Toscana di Nord-Ovest

Introduzione. L'altissima morbilità e mortalità CV della popolazione uremica è stata imputata alla coesistenza di numerosi fattori di rischio non tradizionali, dipendenti dallo stato uremico. Lo studio RISCVID (rischio cardiovascolare nei pazienti in dialisi) è uno studio osservazionale prospettico degli oltre 800 pazienti in emodialisi ed in dialisi peritoneale di tutti i centri nefrologici dell'area vasta nord-ovest della Toscana. Questo studio iniziato nel giugno 2004 si propone di chiarire il ruolo dei vari fattori di rischio sulla morbilità e mortalità nei pazienti dializzati; con particolare attenzione al ruolo del metabolismo calcio-fosforo (Ca-P). **Materiali e metodi.** Al tempo iniziale sono state registrate le caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio della popolazione (n=757 di cui 60% maschi, età media 66 anni, età dialitica media 69 mesi, diabete 19%). La presenza di malattia CV è stata determinata su base anamnestica e strumentale. Il metabolismo Ca-P è stato valutato con la determinazione di: Ca e P (Autoanalyzer), prodotto CaxP e molecola intatta del PTH (IRMA). È stata inoltre annotata la supplementazione di calcio, l'uso di vitamina D, di chelanti del fosfato e cinacalcet. La popolazione è stata seguita per ventiquattro mesi registrando la mortalità globale, gli eventi CV mortali e gli eventi CV maggiori non fatali (infarto, stroke e ictus). **Risultati.** I nostri dati confermano l'elevatissima mortalità dei pazienti dializzati (mortalità globale 12.9%/anno; mortalità CV 5.9%/anno). L'analisi basale della popolazione ha evidenziato livelli medi di Ca 9.18 ± 3.2 mg/dl, P 4.81 ± 1.67 mg/dl, CaxP 47.2 ± 18.3 mg²/dl², PTHi 277 ± 284 pg/dl. Nonostante questo, più del 30% dei pazienti mostra valori al di fuori delle linee guida; in particolare il 29.8% presenta livelli di P > 5.5 mg/dl e il 16.7% < 3.5 mg/dl; il prodotto CaxP è risultato > 55 nel 20.9% dei pazienti. Elevati valori di P (> 6.5 mg/dl) ed in particolare del prodotto CaxP (> 65) sono risultati importanti fattori di rischio per mortalità e morbilità CV (rispettivamente RR per evento CV maggiore non mortale 1.96 e RR per evento CV mortale 1.67). Va anche sottolineato come livelli ridotti di P (< 3.5 mg/dl) costituiscano un importante fattore di rischio per mortalità non CV (RR 1.78; p < 0.01). I pazienti in terapia con sevelamer (n=243) mostrano un RR significativamente minore per mortalità CV e non (RR 0.57 e 0.50 rispettivamente; p < 0.001), pur non mostrando un miglior controllo di Ca e P (Ca 9.18 ± 0.9 vs 9.32 ± 0.8 p=ns; P 4.6 ± 1.7 vs 5.5 ± 2.0 mg/dl p=ns). **Conclusioni.** La popolazione dello studio RISCVID mostra un controllo del metabolismo Ca-P non ottimale; le alterazioni del metabolismo Ca-P si confermano importanti fattori di rischio nella popolazione uremica. Elevati valori di P e prodotto Ca-P sono associati ad un incremento di rischio CV mentre valori ridotti si associano a mortalità non CV in probabile relazione allo stato di malnutrizione calorico-proteica.

4

PROGRESSIONE DELLE CALCIFICAZIONI CORONARICHE NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA. RUOLO DEI CHELANTI DEL FOSFORO

Battaglia Y, Buonanno E, Miranda I, Ruocco C, Russo L, Russo D
Dipartimento di Nefrologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Introduzione. Le calcificazioni coronariche (CAC) sono più frequenti e progrediscono più rapidamente nei pazienti in dialisi (EDRS) rispetto alla popolazione generale. Una rapida progressione è considerata un fattore additivo di rischio per eventi cardiovascolari. La maggiore prevalenza e la rapida progressione di CAC sono state attribuite ad alto introito di calcio esogeno proveniente da dialisato ad alto contenuto di calcio, e/o chelanti del fosforo contenenti calcio (CCBP). In ERDS la progressione di CAC è stata rallentata con la somministrazione di chelante del fosforo non contenente calcio (Sevelamer, S). Nei pazienti in pre-dialisi (pazienti CKD) è stato riportato che (1) la prevalenza e la progressione di CAC sono maggiori rispetto alla popolazione generale; (2) la progressione è associata alla fosforemia; (3) gli eventi cardiovascolari sono frequenti in presenza di progressione di CAC. L'efficacia di S sulla progressione di CAC non è stata valutata in pazienti CKD. **Scopi.** Nel presente studio è stato valutato il ruolo di CCBP e di S sulla progressione di CAC in pazienti CKD. **Pazienti e metodi.** Pazienti CKD (stadio 3-4) omogenei per età, variabili biochimiche e valori basali di score del calcio sono stati randomizzati per ricevere dieta ipoproteica+S (1600 mg/die) o dieta ipoproteica+CCBP (calcio carbonato, 2 gr/die), solo dieta ipoproteica (Controlli; C). In un precedente studio queste dosi non causavano soppressione di PTH e/o ipercalcemia in pazienti CKD. Calcio, fosforemia, PTH, omocisteina, proteina C-reattiva, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL erano misurati ogni tre mesi. SC veniva misurato mediante spirale TC. Le scansioni erano effettuate all'inizio e alla fine dello studio. Lo studio aveva una durata di 18 mesi. I pazienti con ipercalcemia o soppressione di PTH in corso di trattamento erano esclusi dallo studio. I dati dei pazienti trattati con CCBP e S erano confrontati con quelli di C. **Risultati.** Sono stati arruolati 66 pazienti: C=n.27; CCBP=n.22; S=n.27. Le variabili biochimiche iniziali e finali non erano differenti tra i gruppi. Al termine dello studio SC era significativamente aumentato nei tre gruppi. In particolare, SC era aumentato del 64% in C (da 431 ± 553 DS a 673 ± 924 DS; p < 0.001), del 35% in CCBP (da 339 ± 161 DS a 525 ± 291 DS; p < 0.004); del 17% in S (da 469 ± 749 DS a 568 ± 644 DS; p=NS). SC medio e progressione annualizzata non erano differenti tra i pazienti trattati con CCBP e C. Al termine dello studio, i markers del metabolismo minerale erano invariati e i pazienti senza CAC in basale restavano non calcificati. **Conclusioni.** Le CAC progrediscono rapidamente nei pazienti CKD in presenza di stabili parametri del metabolismo minerale. La progressione è maggiore in C e in CCBP, minore in S. Superati i problemi di prescrivibilità, più ampi studi dovranno confermare l'efficacia di S su progressione di CAC e morbilità/mortalità in pazienti CKD.

6

EVIDENZA DI UNA RELAZIONE INVERSA TRA PARATORMONE ED ENDOTELINA-1 IN PAZIENTI EMODIALIZZATI

Cottone S¹, Palermo A¹, Mulè G², Vadalà A², Guarneri M¹, Arsenà R¹, Briolotta C¹, Cerasola G²

¹Cattedra di Nefrologia e U.O. di Malattie Renali ed Ipertensione, Università di Palermo, Palermo; ²Cattedra di Medicina Interna e U.O. di Medicina Interna, Nefrologia ed Ipertensione, Università di Palermo, Palermo

Introduzione. È noto come le alterazioni del metabolismo calcio-fosforo siano associate ad un incremento della morbilità e mortalità cardiovascolari dei pazienti con chronic kidney disease (CKD), specie se uremici (ESRD). L'ipocalcemia, l'iperfosforemia e la riduzione dei livelli di vitamina D sono i principali fattori che influenzano la secrezione del paratormone (PTH). Tuttavia, pregressi studi effettuati *in vitro* o su animali da esperimento, hanno dimostrato che l'endotelina-1 (ET-1) può inibire la secrezione del PTH.

Scopi. Scopo del nostro studio è stato di verificare se tale relazione esiste *in vivo* nei pazienti con CKD.

Pazienti e metodi. PTH ed ET-1 sono stati misurati in 72 pazienti dializzati (HD) ed in 67 pazienti con CKD stage 4 (d'ora in poi: CKD).

Risultati. Come atteso, sia il PTH che l'ET-1 sono risultati significativamente aumentati nel gruppo HD (p=0.0001 in entrambi i casi).

L'analisi di regressione multipla, condotta considerando il PTH come variabile dipendente, ed includendo nel modello statistico età, sesso, creatinemia, prodotto calcio-fosforo ed ET-1, ha dimostrato che nel gruppo HD i predittori indipendenti dei livelli di PTH erano ET-1 (beta 0.44, p=0.001) ed il prodotto calcio-fosforo (beta 0.885, p<0.0001), mentre nel gruppo CKD la creatinemia è risultata l'unico predittore indipendente dei livelli di PTH (beta 0.55, p<0.0001).

Conclusioni. In accordo con le precedenti evidenze derivanti da studi *in vitro* e nell'animale da esperimento, i nostri dati confermano per la prima volta *in vivo*, in pazienti con CKD stage 5, la relazione inversa ed indipendente tra ET-1 e PTH. Tale relazione, limitatamente alla nostra casistica, non è invece emersa nei pazienti in terapia conservativa. Rimane inoltre da chiarire un apparente paradosso: l'ET-1, i cui effetti sul sistema cardiovascolare sono notoriamente dannosi, sembra capace di ridurre la secrezione di PTH, altro noto fattore che accelera il danno cardiovascolare dei pazienti con CKD. Rimane da chiarire se tale relazione inversa sia realmente in grado di influenzare la storia naturale del danno cardiovascolare dei pazienti con CKD.

5

PARACALCITOLE E CINACALCET NEL TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO IN DIALISI: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

Filiberti O, Ottone S, Ranghino A, Colombo P, Costantini L, Piccini G, Guida G
S.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sant'Andrea, Vercelli

Introduzione. La somministrazione endovenosa di alte dosi di vitamina D o dei suoi analoghi è stata per molti anni la terapia per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti dializzati. Il primo farmaco utilizzato è stato il calcitriolo, più recentemente è stato introdotto anche il paracalcitolo. Entrambi hanno un effetto ipercalcemizzante che talora costringe ad interrompere la terapia o a ridurre il dosaggio. Ultimamente una nuova classe di farmaci, i calcimimetici, si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli di paratormone (i-PTH).

Scopi. Lo scopo di questo studio è presentare la nostra esperienza nell'utilizzo combinato dell'analogo della vitamina D (paracalcitolo) e del calcimimetico (cinacalcet) nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario in dialisi.

Pazienti e metodi. Lo studio è stato condotto su 4 pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario in trattamento emodialitico trisettimanale (età anagrafica 53 ± 15 anni, età dialitica 49 ± 55 mesi). Tutti i pazienti erano in terapia con paracalcitolo al dosaggio medio di 13.5 ± 4.5 mcg/settimana suddiviso in tre somministrazioni e chelanti del fosforo privi di calcio. La posologia iniziale di cinacalcet era 30 mg/die, successivamente variata in relazione all'andamento del i-PTH, con un dosaggio medio nel periodo di follow-up di 49 ± 21 mg/die. La concentrazione di calcio nel bagno di dialisi era di 1.25 mmol/L.

Risultati. La durata media del follow-up è stata di 9 ± 3.4 mesi. Dopo 3 mesi di terapia i livelli plasmatici di i-PTH si sono ridotti significativamente rispetto ai valori basali (533 ± 103 pg/ml vs 243 ± 86 pg/ml, p < 0.004). La riduzione del i-PTH si è mantenuta significativa dopo 6 mesi (533 ± 103 vs 205 ± 50 pg/mL, p < 0.01) sino al termine dell'osservazione (533 ± 103 vs 231 ± 4 pg/mL, p < 0.01).

La calcemia si è ridotta significativamente al 3° mese (10.9 ± 0.7 vs 9.4 ± 0.7 mg/dL, p < 0.03) ed è rimasta inferiore ai valori iniziali per tutta la durata dello studio: al 6° mese 10.5 ± 1.2 mg/dL; al termine 9.95 ± 0.35 mg/dL. La fosforemia non ha subito modifiche statisticamente significative durante il periodo di follow-up.

Conclusioni. La nostra esperienza, nonostante i limiti legati allo scarso numero di pazienti ed al breve periodo di follow-up mostra che la terapia con paracalcitolo in associazione a cinacalcet ha permesso di raggiungere una riduzione del i-PTH in pazienti in cui non era stato sufficiente l'utilizzo del solo paracalcitolo. Il cinacalcet ha inoltre consentito di ottenere un buon controllo della calcemia. In conclusione l'utilizzo combinato di analoghi della vitamina D e calcimimetici è un'efficace opzione terapeutica nell'iperparatiroidismo secondario.

7

IL TRATTAMENTO CON PARACALCITOLE NELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO: L'ESPERIENZA DI UN CENTRO DIALISI

Ottone S, Filiberti O, Ranghino A, Colombo P, Costantini L, Piccini G, Guida G S.O.C. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Sant'Andrea, Vercelli

Introduzione. L'iperparatiroidismo secondario (SHPT) è una complicanza frequente nel paziente in dialisi. Il trattamento dello SHPT con calcitriolo ev (CTR), supplementi di calcio, chelanti del fosforo e calcimimetici ha ridotto significativamente l'incidenza di complicanze quali le patologie ossee e cardiovascolari. In alcuni casi la terapia con CTR si è associata alla comparsa di effetti indesiderati (i.e. ipercalcemia, iperfosforemia). Recentemente il paracalcitolo (PLT), un analogo della vitamina D, è stato usato con successo nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario del paziente in dialisi, anche in forme CTR resistenti. Ancora da definire rimangono tuttavia gli effetti della terapia a lungo termine.

Scopo. In questo studio abbiamo analizzato retrospettivamente l'efficacia e gli effetti collaterali del paracalcitolo durante un periodo di 12 mesi.

Pazienti e metodi. 23 pazienti affetti da insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico trisettimanale (età anagrafica media 65±16 anni, durata media della dialisi 71±62 mesi) sono stati trattati con PLT. 19 pazienti erano stati trattati in precedenza con CTR, 3 di questi erano resistenti al CTR (assenza di riduzione significativa del i-PTH dopo sei mesi di terapia). La dose iniziale di PLT è stata calcolata utilizzando la formula i-PTH/80 tre volte alla settimana e successivamente variata, in base ai valori mensili di i-PTH, Ca e P, secondo le indicazioni fornite dalla ditta produttrice.

Risultati. Dopo un mese di terapia con PLT i livelli medi di i-PTH osservati all'inizio del trattamento di 723±309 pg/ml si riducevano a 379±378 pg/ml, p<0.002. Alla fine dello studio i valori medi di i-PTH erano diminuiti significativamente rispetto ai valori basali (723±309 pg/ml vs 208±137 pg/ml, p<0.002). In 12 pazienti valori i-PTH inferiori a 300 pg/ml venivano raggiunti dopo 1 mese di terapia e in 4 di questi i livelli scendevano al di sotto di 150 pg/ml. In 11 pazienti il target per l'i-PTH è stato raggiunto soltanto dopo un periodo di terapia superiore a 2 mesi. I livelli di calcemia mostravano un incremento statisticamente significativo a partire dal 1 mese di terapia con PLT (livelli medi basali 8.9±0.5 mg/dL vs 9.4±0.7 mg/dL, p<0.003) rimanendo stabilmente elevati sino al termine dello studio (livelli medi basali 8.9±0.5 mg/dL vs 9.9±0.6 mg/dL, p<0.0005). In 4 pazienti erano necessarie riduzioni posologiche del PLT per ipercalcemia (Ca>10.2 mg/dL). Durante lo studio non si sono rilevati incrementi statisticamente significativi della fosforemia (livelli medi basali 4.9±0.8 mg/dL vs 5±0.9 mg/dL dopo 1 mese di terapia; livelli medi basali 4.9±0.8 mg/dL vs 5.1±1.4 mg/dL dopo 12 mesi di terapia).

Conclusioni. Nel nostro studio il paracalcitolo ha permesso di ridurre i livelli di i-PTH entro il target terapeutico in tutti i pazienti. Non abbiamo osservato effetti collaterali di rilevanza clinica tranne in pochi casi in cui è comparsa una modesta ipercalcemia. In conclusione i nostri dati suggeriscono che la terapia con paracalcitolo è una valida opzione nel trattamento dell'iperparatiroidismo secondario e dell'iperparatiroidismo resistente al calcitriolo.

8

CORRELAZIONE TRA GFR E PREVALENZA DI CALCIFICAZIONI CORONARICHE

Ruocco C, Miranda I, Buonanno E, Battaglia Y, Fimiani V, Russo D Nefrologia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

Introduzione. L'insufficienza renale aumenta sia la mortalità coronarica che quella per tutte le cause. I pazienti in dialisi (pazienti ESRD) hanno un rischio per patologia cardiovascolare 10-20 volte superiore alla popolazione generale; la malattia cardiovascolare rende conto del 50% di tutti i decessi. Nei pazienti ESRD la calcificazione coronarica (CAC) è considerata responsabile dell'elevata morbilità e mortalità. La prevalenza di CAC è maggiore nei pazienti ESRD perché frutto del sovrapporsi di fattori di rischio tradizionali e fattori di rischio strettamente legati all'uremia. Tra questi, le alterazioni del metabolismo minerale hanno un ruolo patogenetico importante. Aumentato rischio per eventi cardiovascolari si osserva anche per riduzioni moderate della funzione renale. Abbiamo, pertanto, ipotizzato che la presenza di CAC potrebbe già osservarsi in soggetti con riduzione lieve o moderata della funzione renale.

Scopo. Verificare se prevalenza e entità della CAC siano inversamente correlate con la riduzione del filtrato glomerulare.

Metodi. Pazienti ambulatoriali di età compresa tra 18-70 anni con funzione renale normale o ridotta (non richiedente il trattamento dialitico) sono stati arruolati nello studio. Criteri di esclusione sono stati: malattia coronarica sintomatica, aritmia, pregresso infarto del miocardio, angioplastica o by-pass coronarico, stroke, malattia renale progressiva.

In ogni paziente sono stati raccolti i fattori di rischio "tradizionali" e "non tradizionali". Sono stati misurati: calcio, fosforo, paratormone (i-PTH), omocisteina, proteina C-reattiva (CRP), trigliceridi, colesterolo, HDL- e LDL-colesterolo. La media di 3 valori è stata utilizzata per l'analisi statistica. Il GFR è stato misurato con la clearance della creatinina. La CAC è stata rilevata e quantificata mediante spirale TC. Sono state rilevate calcificazioni a carico di ciascuna delle 4 coronarie e i punteggi del calcio sono stati sommati per ottenere lo score del calcio (TCS).

Risultato. Sono stati arruolati 231 pazienti. I dati rilevanti sono riportati nella tabella. Nessuna variabile risultava essere fattore predittivo di prevalenza di CAC.

LA RIDUZIONE DEL PTH INDOTTA NEL LUNGO PERIODO DAL CINACALCET NON SI ASSOCIA A RIDUZIONE DELLA FOSFOREMIA

Simone G, Dattolo P, Ferro G, Ciccarelli C, Sisca S, Pizzarelli F UO Nefrologia e Dialisi, Ospedale S. Maria Annunziata, Bagno a Ripoli, Firenze

Il cinacalcet aumenta la sensibilità del recettore del calcio con ciò riducendo direttamente PTH e Ca e, secondariamente, P e prodotto CaxP. Il farmaco è di introduzione relativamente recente in Italia e scarse sono le osservazioni sull'andamento nel tempo di tali parametri biochimici.

Abbiamo selezionato i 14 dializzati (M/F 8/6, età 59±15 anni, in dialisi da 10±7 anni) che assumevano Cinacalcet da almeno 6 mesi. Al basale i pazienti assumevano mediamente 2 gr di CaCO3, 1 gr di Al(OH)3, 7 gr di sevelamer, 3 mcg di Vit D per OS o EV, a dimostrazione della gravità dell'iperparatiroidismo. L'andamento dei parametri biochimici rilevanti è riportato in tabella:

Mesi	0	1	3	6	9	12	15
N paz	14	14	14	14	12	9	9
Cinacalcet mg/die	0	40	42	42	44	40	34
Ca mg/dl	9.9	8.6	9.5	9.0	8.6	9.1	9.1
P mg/dl	6.4	6.1	6.5	6.5	6.0	7.0	6.8
CaxPmg ² /dl ²	62.6	52.5	62.4	58.0	51.9	64.0	61.3
PTH pg/ml	1005	577	642	526	456	413	352
HCO ₃ mmol/l	24	20	23	20	22	21	21

T0= media dei 3-4 valori/paziente nei 4 mesi precedenti l'inizio del farmaco.

Già ad 1 mese il PTH si riduceva drasticamente per arrivare a c.a. 1/3 del basale a 15 mesi. Anche il Ca si riduceva significativamente in acuto ed il suo andamento nei mesi successivi era determinato dalla terapia con CaCO3 e Vit D. A fronte di ciò il P e il prodotto CaxP non presentavano variazione alcuna nel corso dei 15 mesi di osservazione. La riduzione del bicarbonato si giustifica col fatto che il farmaco è un acido.

In conclusione, il cinacalcet si conferma un potente inibitore del PTH anche nei casi più severi. La sua efficacia rimane inalterata nel tempo. Tuttavia, almeno nel primo anno, la riduzione del PTH indotta dal cinacalcet non si associa a concomitante riduzione del P e del prodotto CaxP, a dimostrazione del fatto che la compliance alla dieta e ai chelanti gioca un ruolo fondamentale anche in tale contesto. Andranno valutati gli effetti clinici nel tempo di valori relativamente ben controllati di PTH associati a valori meno soddisfacenti di P e prodotto CaxP.

9

	STADIO 0	STADIO 1	STADIO 2	STADIO 3	STADIO 4	STADIO 5
n. Pazienti	51	15	39	67	36	23
Età	48 ± 11.9	50 ± 14	52 ± 2	55 ± 15	54 ± 11.1	53 ± 10
Diabete (%)	0	20	5	20	21	22
PTH	38.5 ± 13.2	40.9 ± 13.9	56.3 ± 32	91.7 ± 79.5	139.8 ± 101.5	281.4 ± 130.7
Omocisteina	13.6 ± 5.7	12.6 ± 3.8	18.1 ± 10.2	24.8 ± 10.2	29.3 ± 11.9	39.3 ± 18.3
Fibrinogeno	298.1 ± 73.4	311.7 ± 107.1	346.6 ± 183.3	434 ± 192.1	551.5 ± 264.1	316.3 ± 95.6
Calcio	9.6 ± 0.4	9.8 ± 0.3	9.7 ± 0.4	9.6 ± 0.6	9.1 ± 0.5	9.3 ± 0.6
Fosforo	3.6 ± 0.6	3.7 ± 0.6	3.4 ± 0.6	3.8 ± 0.7	4.4 ± 0.7	4.8 ± 1
Ca x P	34.6 ± 5.5	36 ± 6.7	32.7 ± 6.2	36.2 ± 6.4	40.6 ± 6.5	45.1 ± 9.4
PCR	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.8	0.7 ± 1.6	0.4 ± 0.3
CAC (%)	35	47	41	45	42	43
TCS (mm ²)	103 ± 168.5	108.3 ± 89.7	289.4 ± 401.3	373.3 ± 547.8	457.8 ± 627.5	453.7 ± 748.8

Conclusioni. I dati evidenziano che (1) la prevalenza di CAC è costante nei diversi stadi di insufficienza renale; (2) il GFR non predice la presenza di CAC; (3) il TCS è inversamente correlato al GFR.

(segue)

10

CONTROLLO DELL'EVOLUZIONE DELLE CALCIFICAZIONI VASCOLARI (CV) NEL PAZIENTE UREMICO. L'EFFETTO DELLA TERAPIA CON SEVELAMER (SLM)Camerini C¹, Movilli E¹, Pellegrini P², Fischer MS¹, Brunori G¹, Gaggia P¹, Zubani R¹, Feller P¹, Cancarini G¹¹Divisione di Nefrologia e Dialisi, Università degli Studi di Brescia, Brescia; ²Divisione di Radiologia, Università degli Studi di Brescia, Brescia

Introduzione. Le CV rappresentano l'alterazione morfologica principalmente in causa nella mortalità cardiovascolare del paziente uremico. Le ipotesi eziologiche individuano nelle alterazioni del metabolismo calciofosforico (MC/P) e nello stato infiammatorio cronico le principali cause di lesione. Un buon controllo degli indicatori dell'iperparatiroidismo secondario non sempre riesce a garantire un altrettanto buon effetto sulla evoluzione delle calcificazioni vascolari. Recenti studi hanno segnalato come il SLM si sia rivelato in grado di agire positivamente in questa direzione.

Scopo dello studio. Valutare l'evoluzione delle lesioni calcifiche vascolari in relazione ai parametri clinici del MC/P ed ai diversi regimi terapeutici instaurati, in particolar modo all'utilizzo di chelanti non calcici.

Pazienti e metodi. Nel periodo tra ottobre 2003 e dicembre 2005 abbiamo studiato un gruppo di 48 pazienti emodializzati (età media 66 ± 13 anni) (durata trattamento 115.8 ± 108.1 mesi) valutando con Tomografia Computerizzata Multi Slice (MSCT) le CV a livel-

lo coronarico ed aortico nonché la densità della 9a vertebra dorsale (D9). I dati sono stati correlati con i principali indicatori biochimici del metabolismo calcio/fosforo. I pazienti sono stati divisi tra coloro che assumevano come chelante del fosforo il SLM sia in associazione sia come singola terapia (22 pz. età media 67 ± 14 anni, durata trattamento 113 ± 106 mesi) e coloro che assumevano calcio carbonato o non assumevano alcun chelante (26 pz. età media 65 ± 13 anni, durata trattamento 119 ± 113 mesi). I due gruppi non differivano per fattori di rischio ad inizio HD, patologia cardiovascolare pregressa, assunzione di Calcio carbonato (20/26-15/22), mentre differivano per l'assunzione di calcitriolo (9/26 pz.- 15/22 pz.) e dati biochimici del MC/P. Le valutazioni sono state ripetute a distanza di 12 mesi (T12).

Risultati. I risultati sono riassunti nella tabella ed evidenziano come i pazienti che non assumevano SLM abbiano presentato un significativo peggioramento delle calcificazioni vascolari pur in presenza di un buon controllo di calcio, fosforo e paratormone. Tale peggioramento non si è invece riscontrato nei pazienti trattati con SLM.

Conclusioni. Il gruppo trattato con SLM, pur essendo in presenza di una peggiore situazione metabolica, e calcificazioni più marcate, ha mostrato un migliore controllo nella evoluzione delle VC a 1 anno. Il risultato, già segnalato da alcuni studi, sembrerebbe scarsamente riferibile agli effetti sul MC/P. Il riscontro di un calo significativo della PCR nei pazienti che utilizzavano il SLM sottolinea come gli aspetti infiammatori possano giocare il ruolo principale nell'evoluzione di queste lesioni.

	Media ± SD				P value		T0 vs T12	
	No SLM		Si SLM		No vs Si		Group 0	
	T0	T12	T0	T12	T0	T12	Group 0	Group 1
Ca (mg/dl)	9.28 ± 0.78	9.36 ± 0.71	9.63 ± 0.57	9.60 ± 0.75	0.0416	0.2715	0.1846	0.2766
P (mg/dl)	4.61 ± 0.93	4.0 ± 1.04	5.27 ± 0.96	4.4 ± 0.96	0.0098	0.1513	0.0012	0.0004
CaxP	42.97 ± 9.59	37.77 ± 10.60	51.05 ± 10.52	43.14 ± 8.49	0.0039	0.1095	0.0044	0.0004
PTHi (pg/ml)	462.9 ± 578.7	264.1 ± 345.6	799.5 ± 637.5	515.3 ± 623.7	0.0308	0.0396	0.0168	0.0426
Vit D(25OH)	22.2 ± 19.4	13.1 ± 5.3	14.9 ± 5.9	11.3 ± 4.9	0.0578	0.1834	0.0139	0.0110
CRP (mg/dl)	8.37 ± 7.13	9.74 ± 10.47	5.84 ± 4.23	3.79 ± 2.06	0.1474	0.0207	0.1936	0.0383
ALP (mg/dl)	117.4 ± 77.1	108.9 ± 64.4	142.2 ± 78.7	124.4 ± 72.1	0.1431	0.2921	0.2541	0.1394
Aort.(mgCa)	1725.27	2141.28	2151.09	1918.22	0.1715	0.2694	0.0117	0.2846
Coro.(mgCa)	238.08	287.23	588.31	509.22	0.0430	0.0919	0.0440	0.2669
D9 (HU)	157.81	132.95	146.62	133.45	0.2868	0.4903	0.0003	0.0807

(segue)

11

MONITORAGGIO DELLA MALATTIA OSSEA NEGLI EMOALIZZATI TRAMITE DOSAGGIO SIERICO DEL TeloPEPTIDE C-TERMINALE DEL COLLAGENE TIPO I

Di Maggio A, Godino F, Santese D, Nisi MT, Coviello F, Montemurro NE, Orbelli G, Loperfido A, Lodeserto C

Struttura complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale SS. Annunziata, Taranto

Introduzione. Il dosaggio dei peptidi rilasciati in circolo dal clivaggio del collagene osseo indotto dagli osteoclasti è un metodo di studio del metabolismo osseo non invasivo, ripetibile e meno costoso rispetto alla biopsia ossea e alle tecniche strumentali di misurazione della densità minerale.

Scopi. Abbiamo monitorato nel tempo i livelli sierici di uno di questi peptidi, il telopeptide C-terminale del collagene tipo I (beta-CTX), negli emodializzati e studiato le loro variazioni in relazione ai cambiamenti (spontanei o indotti dalla terapia) dello stato di funzionalità paratiroidea.

Pazienti e metodi. Campioni ematici sono stati prelevati ogni 3 mesi per un anno, alla fine del periodo interdialitico lungo, in 122 emodializzati (68 maschi, 54 femmine; età al tempo zero 24-87 anni, mediana 60; età dialitica al tempo zero 3-372 mesi, mediana 58) e sono stati effettuati dosaggi sierici di beta-CTX (tramite immunoassay), PTH intatto ed osteocalcina. La calcemia, la fosforemia e i parametri di efficienza dialitica sono stati monitorati ogni mese.

Risultati. Al tempo zero, 104 su 122 pazienti avevano livelli sierici di beta-CTX superiori alla norma, a causa dell'insufficienza renale e/o della patologia ossea. I valori di beta-CTX mostravano una correlazione significativa con il PTH ($r = 0.632$, $P < 0.001$) e l'osteocalcina ($r = 0.640$, $P < 0.001$), ma non con calcemia, fosforemia, azotemia e Kt/V. Stratificando i valori di beta-CTX secondo i quartili di PTH, è stata trovata una evidente sovrapposizione su tutti i quartili di PTH per valori di beta-CTX compresi tra 1 and 4 mcg/L; tuttavia, i valori di beta-CTX inferiori a 1 mcg/L erano aggregati quasi esclusivamente nel primo quartile di PTH (< 115 pg/ml), mentre i valori di beta-CTX superiori a 4 mcg/L si raggruppavano solo nell'ultimo quartile di PTH (> 482 pg/ml).

Durante il follow-up, una terapia con paracalcitolo e/o cinacalcet è stata somministrata a 53 pazienti, e in 46 è stata efficace nel ridurre il PTH (riduzione media da 646.9 ± 249.0 a 362.7 ± 201.4 pg/ml, $P < 0.0001$); è stato osservato un decremento concomitante dei valori di beta-CTX (da 3.8 ± 1.5 a 2.0 ± 1.1 mcg/L, $P < 0.0001$). D'altro canto, 22 pazienti con PTH normale o basso al tempo zero hanno avuto un incremento spontaneo del PTH durante il follow-up (da 85.6 ± 53.2 a 321.0 ± 180.0 pg/ml, $P < 0.001$) ed un parallelo aumento di beta-CTX (da 1.8 ± 0.8 a 2.3 ± 0.91 mcg/L, $P < 0.05$). Le differenze complessive nei valori di PTH tra il tempo zero e la fine del follow-up (sia in termini di riduzione che di aumento) mostravano una correlazione significativa con le rispettive differenze nei valori di beta-CTX ($r = 0.590$, $P < 0.001$).

Conclusioni. Negli emodializzati, valori di beta-CTX inferiori a 1 o superiori a 4 mcg/L sono fortemente suggestivi di un turnover osseo rispettivamente basso o aumentato. Inoltre, le variazioni sieriche di beta-CTX rispecchiano quelle del PTH, sia spontanee che indotte dalla terapia. Il dosaggio del beta-CTX sierico può essere di aiuto nella valutazione e nel monitoraggio della malattia ossea.

12

EFFICACIA DEL CINACALCET NEL CONTROLLO DELLE RECIDIVE DI IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO DOPO PARATIROIDECTOMIALomonte C, Antonelli M, Losurdo N, Marchio G, Giammaria B, Basile C
UOC di Nefrologia e Dialisi, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Miulli, Acquaviva delle Fonti, Bari

Introduzione. Le recidive di iperparatiroidismo secondario (IPS) dopo paratiroidectomia (PTx) nei pazienti in emodialisi sono relativamente frequenti. I calcimimetici (cinacalcet HC) rappresentano oggi una nuova opportunità terapeutica per il trattamento di queste forme, sebbene non vi siano ancora dati sull'efficacia nelle recidive. Scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia terapeutica del cinacalcet in pazienti con recidiva di IPS dopo PTx.

Materiali e metodi. Dodici pazienti (7 maschi e 5 femmine), con età media di 48 ± 13 SD anni, in emodialisi da 246 ± 92 mesi, con recidiva di IPS (iPTH > 300 pg/ml) sono stati stratificati in due gruppi: trattati con calcimimetici (6 casi con livelli più elevati di iPTH) e controlli (i restanti 6 casi). Il primo gruppo ha ricevuto per 6 mesi un trattamento con cinacalcet a dosi variabili da 30 mg a giorni alterni a 60 mg al dì; i controlli sono stati invece trattati con terapia convenzionale. Mensilmente sono stati effettuati dosaggi di iPTH, calcio (Ca), fosforo (P), fosfatasi alcalina (ALP) e albumina (A). Il gruppo in trattamento con calcimimetici comprendeva 4 casi con iperplasia nodulare e 2 con carcinoma delle paratiroidi; il gruppo di controllo comprendeva invece 4 con iperplasia nodulare e 2 con iperplasia diffusa. All'inizio dello studio i pazienti trattati presentavano livelli più elevati di iPTH (1388.3 ± 461.7 pg/ml vs 604.1 ± 161.2 ; $p < 0.007$), Ca (9.6 ± 0.6 mg/dl vs 8.58 ± 0.3 ; $p < 0.017$), prodotto CaxP (52.7 ± 10 mg²/dl² vs 40.0 ± 6.9 ; $p < 0.032$) e P, sebbene quest'ultimo non significativamente differente. Dopo sei mesi di trattamento una significativa riduzione dei livelli di iPTH (da 1388.3 ± 461.7 pg/ml a 435.0 ± 139.9 ; $p < 0.01$), Ca (da 9.6 ± 0.6 mg/dl a 8.3 ± 0.6 ; $p < 0.01$), P (da 5.5 ± 1.2 mg/dl a 3.8 ± 1.0 ; $p < 0.01$) e CaxP (da 52.7 ± 10 mg²/dl² a 31.3 ± 7.3 ; $p < 0.01$) era ottenuto solo nei pazienti trattati con cinacalcet. Nello stesso gruppo, sono stati osservati anche tre episodi sintomatici di ipocalcaemia (Ca < 7.0 mg/dl).

Conclusioni. Il nostro studio, sebbene di breve durata e con numero limitato di casi, dimostra che il cinacalcet è efficace nel controllo metabolico delle recidive di IPS dopo PTx. Il farmaco rappresenta una solida, e talvolta unica, opportunità terapeutica per questa categoria di pazienti ad alto rischio.

13

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON SODIO TIOSOLFATO IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA RECIDIVA DI ARTERIOPATIA CALCIFICA UREMICA

Arnesano L, Brandi S, Russo D, Mancini A, Magarelli P, Teutonico A, Losappio R U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Dimitricoli" Barletta AUSL BAT/1, Barletta

Introduzione. L'arteriopatìa calcifica uremica (CUA) rappresenta una complicanza frequente nei pazienti uremici cronici in trattamento emodialitico. In mancanza di una terapia specifica ed efficace, sono stati riportati da alcuni Autori tentativi di terapia con sodio tiosolfato (STS), un agente chelante del calcio con proprietà antiossidanti.

Pazienti e metodi. Paziente (pz) di 61 anni, in trattamento emodialitico periodico da circa 23 anni, con recidiva di una forma severa di CUA, refrattaria a qualsiasi trattamento. Già sottoposta a paratiroidectomia subtotala nel 1999 per iperparatiroidismo secondario, nel corso degli anni è andata incontro a grave osteodistrofia con fratture patologiche. Radiologicamente erano presenti calcificazioni vascolari diffuse senza evidenti lesioni stenotiche angiografiche distrettuali dei vasi interessati. Dieci anni fa comparsa di ulcera cutanea e necrosi a livello della regione malleolare della gamba dx, sede di successive sovrapposizioni infettive resistenti alla terapia medica e chirurgica. Per l'instaurarsi di un quadro clinico di infezione necrosante progressiva dei tessuti molli la pz veniva infine sottoposta ad un ciclo di ossigenoterapia iperbarica (OTI) con regressione completa delle stesse lesioni. All'inizio dell'attuale osservazione la pz presenta una nuova estesa ulcera cutanea alla gamba dx e lesione simile alla gamba sx associate a sepsi, dolore intenso, impotenza funzionale.

Non essendo possibile un nuovo ciclo di OTI a causa della precarietà delle condizioni cardio-vascolari, si decide di somministrare il STS al dosaggio di 25 gr. e.v in infusione ev. lenta al termine di ogni seduta emodialitica. La terapia si è protratta per 4 mesi. Il trattamento è risultato ben tollerato dalla pz. senza alcun tipo di reazione avversa eccetto un aumentato senso della sete.

Risultati. Dopo alcune settimane dall'inizio della terapia si è assistito ad un miglioramento del quadro clinico e delle lesioni cutanee sino alla loro completa cicatrizzazione.

Conclusioni. Il caso clinico riportato supporta l'ipotesi dell'efficacia della somministrazione di STS quale ulteriore approccio terapeutico nei casi di CUA dei pazienti in trattamento emodialitico.

UTILIZZO DEL CINACALCET NEI PAZIENTI IN DIALISI PERITONEALE (PD) CON GRAVE IPERPARATIROIDISMO

Tarroni A, Di Martino M, Sofia A, Falqui V, Morabito L, Cappelli V, Garibotto G, Deferrari G, Saffiotti S

Clinica Nefrologica, Dialisi e Trapianto, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova, Azienda Università "Ospedale San Martino", Genova

Introduzione. I dati a disposizione sull'uso del cinacalcet riguardano principalmente i pazienti in terapia emodialitica (HD); l'esperienza clinica in dialisi peritoneale (PD) è ancora limitata e con un follow-up relativamente breve.

Scopi. Scopo di questo studio retrospettivo è presentare i dati relativi all'esperienza clinica a lungo termine con cinacalcet in una coorte di pazienti in PD.

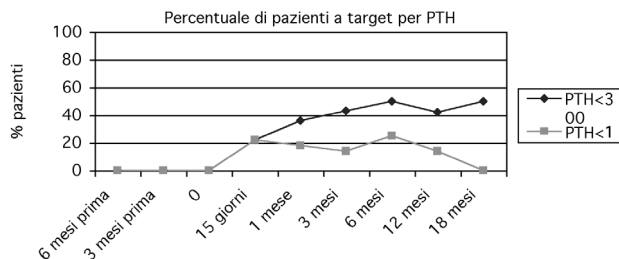
Materiali e metodi. Abbiamo analizzato gli effetti a breve e a lungo termine (follow-up massimo 18 mesi) del cinacalcet in un gruppo di pazienti in PD (n=18) in cui era presente grave iperparatiroidismo (mediana PTH 1300 pg/ml). Il gruppo costituiva il 29% dei pazienti prevalentemente in PD. Il protocollo di trattamento prevedeva terapia con chelanti del P, vitamina D o suoi analoghi per un periodo di almeno sei mesi. In caso di non raggiungimento dei valori target di PTH era inserita terapia con cinacalcet (dose iniziale 30 mg/die).

Risultati. Prima dell'inizio della terapia con cinacalcet i target di Ca, P, prodotto Ca-P erano raggiunti rispettivamente nel 22, 47 e 44% dei pazienti. Nessun paziente era a target per il PTH. I livelli di Ca e P erano rispettivamente 5.7 mg/dl e Ca 9.4 mg/dl. Il cinacalcet è stato sospeso in 2 pazienti per intolleranza gastrica, in 1 paziente per trapianto, in 1 paziente per mancata compliance ai farmaci. Nel 27% dei casi la dose era ridotta o aumentata; in 2 casi il cinacalcet era sospeso per eccessiva riduzione dei livelli di PTH. La dose massima raggiunta era 60 mg/die in 3 pazienti.

A 15 giorni dall'inizio del trattamento si osservava una significativa caduta della calcemia (-11%), che tornava a livelli simili al basale al 30° giorno e si manteneva stabile nel tempo. La fosforemia scendeva significativamente (pz a target: 60% a 6mesi, 83% a 12 mesi, 60% a 18 mesi). La percentuale di pazienti a target per il prodotto Ca x P passava dal 44% (basale) all'80% al primo mese, e si manteneva stabile nel follow-up (83% a 18 mesi). I valori di PTH scendevano in media del 47% già a 15 giorni (-59% a 1 mese, -71% a 6 mesi, -64% a 12 mesi e -57% a 18 mesi). La percentuale di pazienti a target era per il PTH 18% al primo mese, saliva al 33% a 12 mesi, per poi attestarsi attorno al 50% nel successivo follow-up.

14

(segue)



Conclusioni. L'uso di cinacalcet in una popolazione di pazienti in PD con grave iperparatiroidismo si è associato a un'importante caduta dei valori di PTH e a un miglior controllo dei target Ca, P e CaP rispetto alla terapia tradizionale, anche dopo un periodo d'uso prolungato. Una eccessiva caduta dei valori di PTH andrebbe osservata con attenzione per prevenire il rischio di osteopatia adinamica, frequente nei pazienti in PD.

IL CINACALCET MODIFICA IL PH DELLE SOLUZIONI IN VITRO: IMPLICAZIONI SUGLI EFFETTI COLLATERALI GASTROINTESTINALI IN VIVO

Bueni M, Coppolino G, Sturiale A, Villari I, Crasci E, Campo S, Aloisi C, Villari A Dipartimento Medicina Interna, Cattedra di Nefrologia, Università di Messina, Messina

Introduzione. Il Cinacalcet sopprime la secrezione del paratormone (PTH) aumentando la sensibilità al calcio ionizzato extracellulare dei recettori calcio-sensibili delle cellule paratiroidi. Nei pazienti trattati con Cinacalcet, specialmente se affetti da insufficienza renale cronica avanzata, l'intolleranza gastrointestinale è la ragione più frequente d'interruzione del trattamento con Cinacalcet.

Scopi. Scopo del presente studio è quello di stabilire se il Cinacalcet causa variazioni di pH in soluzione simulando *in vitro* l'ambiente gastrico, duodenale ed intestinale. Abbiamo inoltre valutato l'effetto dell'associazione cinacalcet-trealosio sulle variazioni del pH *in vitro* ed *in vivo*.

Materiali e metodi. 60 mg di Cinacalcet sono stati disciolti in soluzioni con diverso valore di pH simulando i fluidi biologici gastrointestinali. Il profilo di dissoluzione è stato ottenuto tramite UV spettrofotometria e le variazioni di pH sono state misurate tramite un pHmetro. L'esperimento è stato ripetuto sciogliendo 60 mg di Cinacalcet e 30 mg di trealosio in una soluzione a pH duodenale.

Risultati. La dissoluzione di 60mg di Cinacalcet in un mezzo a pH acido (1.90) non modifica l'acidità della soluzione, al contrario che in soluzione alcalina dove il farmaco induce un rapido aumento dell'acidità. L'associazione Cinacalcet-trealosio in una soluzione con pH 5.9 consente la completa dissoluzione della molecola senza variazioni di pH.

Conclusioni. In conclusione, il Cinacalcet sembra essere responsabile di aumentata acidificazione quando il farmaco è disciolto in un ambiente a pH più basico mentre in un ambiente acido le variazioni sono meno marcate. Questo potrebbe assumere particolare importanza nei pazienti uremici, nei quali il pH gastrointestinale è alterato. L'associazione tra il farmaco ed il trealosio potrebbe rappresentare una semplice ed economica soluzione per risolvere tale problema.

15

16

VALUTAZIONE DEL RISCHIO LITOGENO NEL PAZIENTE PORTATORE DI TRAPIANTO RENALE

Bonerba B, Viggiani N, Grandaliano G, Schena A, Manno C, Schena FP
 Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo, Università di Bari, Bari

Introduzione. La calciosi renale, una patologia di frequente riscontro nella popolazione occidentale, ha una bassa incidenza nei pazienti portatori di trapianto renale, nonostante la presenza di alterazioni metaboliche indotte dall'insufficienza renale cronica e dalla terapia immunosoppressiva.

Scopo dello studio. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il rischio litogeno in un gruppo di pazienti trapiantati e l'eventuale ruolo patogenetico della terapia immunosoppressiva.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio trasversale in una popolazione di 100 pazienti (64 M, 36 F) di età media di 44.8 ± 10.9 anni, portatori di trapianto renale funzionante da 47.0 ± 15.2 mesi. Sono stati analizzati i fattori promuoventi (uricuria, fosfaturia, calciuria e ossaluria) ed inibenti (magnesiuria e citraturia) la cristallizzazione e lo stato di supersaturazione relativa delle urine per calcio-fosfato, calcio-ossalato ed acido urico (Software Lithorisk, Marangella et al. GIN 2002). Come controllo sono stati studiati 40 soggetti (22 M, 18 F) di età media di 40.3 ± 12.7 anni, apparentemente sani.

Risultati. Il confronto tra gruppo di trapiantati e gruppo di controllo dei livelli medi dei parametri esaminati, espressi in mg/24 ore, ha mostrato i seguenti dati. Per quanto concerne i fattori promuoventi, nei trapiantati si evidenziava una riduzione dei livelli medi di calciuria (155.7 ± 107.8 vs 203.4 ± 56.9; p=0.027) e di ossaluria (34.4 ± 12.5 vs 39.0 ± 7.8; p=0.619); un aumento della fosfaturia (875.9 ± 409.6 vs 917.3 ± 146.9; p=0.4) e nessuna differenza per l'uricuria (598.73 ± 220.9 vs 598.5 ± 129.6; p=0.9). D'altra parte, la valutazione degli inibitori della cristallizzazione ha evidenziato nei trapiantati una notevole riduzione dei livelli urinari di citrato (111.9 ± 156.2 vs 421.7 ± 202.7; p=0.0001) ed un aumento, ma non significativo, di quelli del magnesio (83.6 ± 50.1 vs 66.6 ± 26.6; p=0.0634). Inoltre il pH urinario dei soggetti trapiantati risultava essere acido e significativamente più basso (5.7 ± 0.48 vs 6.17 ± 0.43; p=0.0001). I pazienti trapiantati presentavano, quindi, un minor rischio di formare calcoli di fosfato (p<0.001) e ossalato di calcio (p<0.0001) rispetto al gruppo di controllo, mentre per l'acido urico il rischio era sovrapponibile. Nel gruppo dei pazienti trapiantati in trattamento con Rapamicina si evidenziava un aumento dei livelli di calciuria (220.1 ± 99.8 vs 150.4 ± 105.3; p<0.01) e di fosfaturia (1050.4 ± 356.2 vs 701.6 ± 248.8; p<0.01) rispetto a quelli trattati con inibitori delle calcineurine; essi erano quindi maggiormente a rischio per la calciosi calcio-ossalica e calcio-fosfatica.

Conclusioni. Il rischio litogeno complessivo nei trapiantati di rene è inferiore rispetto ai soggetti apparentemente sani. Tuttavia nei trapiantati in trattamento con Rapamicina, l'aumentata escrezione urinaria di calcio e fosfato, in associazione con i bassi livelli di citrato, può incrementare il rischio di formare calcoli.

17

Il gruppo "S" (21 pz; VS pre 74±190 post 63±174; AS pre 85±236 post 77±222) era caratterizzato da una più giovane età e da score di calcificazione più basso rispetto al gruppo A (8 pz; VS pre 794±800 post 845±816; AS pre 845±865 post 981±962). In conclusione la evolutività delle calcificazioni coronariche nel trapianto sembra meno grave di quanto riportato nei pazienti in dialisi; tuttavia, oltre l'età, la presenza di calcificazioni di entità grave (pre-esistenti o non al Tx), rappresenta un fattore principale di ulteriore progressione. Occorre individuare, oltre alle alterazioni del metabolismo minerale, i potenziali fattori di progressione delle calcificazioni nei pazienti Tx.

18

VALUTAZIONE DELLA PROGRESSIONE DEGLI SCORE DI CALCIFICAZIONE CORONARICA NEI PAZIENTI TRAPIANTATI RENALI (tx)

Mazzaferro S¹, Pasquali M¹, Pirozzi N¹, Carbone J², Algeri E², Baldinelli M¹, Barresi G¹, Conte C¹, Muci ML¹, Pugliese F¹
¹Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "La Sapienza", Roma; ²Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università "La Sapienza", Roma

Lo studio delle calcificazioni coronariche mediante EBCT o tomografia computerizzata multistrato (CTMS), ha evidenziato che i pazienti in dialisi hanno, con frequenza elevata, una quantità di calcio superiore a quanto si osserva in soggetti cardiopatici non uremici. Inoltre è stata dimostrata una tendenza al peggioramento di queste calcificazioni, specie in rapporto alla presenza di alterazioni quali l'iperfosforemia o un bilancio positivo di Ca. Poiché il trapianto renale comporta un netto miglioramento della fosforemia con basso o nullo rischio di bilancio calcico positivo, abbiamo ritenuto utile studiare la progressività delle calcificazioni coronariche nel trapianto di rene. Abbiamo studiato 29 pazienti (Età 45±12 aa, 17M/12F) Tx da almeno 6 mesi (media 6.2±4.7 aa) e con quadro clinico stazionario al momento dell'arruolamento (Creat. 1.5±0.3 mg/dl), mediante CTMS e studio del metabolismo minerale (Ca, P, PTH, BALP). La gravità delle calcificazioni è stata espressa come Agatston Score (AS) o Volume Score (VS). Tutti hanno effettuato due CTMS a distanza di un periodo minimo di 18 e massimo di 24 mesi. Dopo una media di 20 mesi, i parametri di calcificazione cardiaca non sono risultati differenti rispetto al valore di partenza (VS: 273±541 vs 294±588, p=ns; AS: 294±588 vs 327±660, p=ns). I parametri biochimici mostravano una sostanziale stazionarietà, salvo una significativa riduzione dei livelli di PTH (122±127 vs 66±33 pg/ml, p<.01). Abbiamo quindi confrontato i valori medi dei pazienti caratterizzati da una stabilità delle calcificazioni (gruppo "S"), con quelli dei pazienti con aumento (Gruppo "A") (vedi tabella).

N°	Gruppo "S" 21	Gruppo "A" 8	P
VS	63±17	845±816	.001
AS	77±222	981±962	.0003
Età, aa	42±12	51±10	.05
Età Tx, aa	5.7±4.2	7.6±5.7	Ns
Età HD pre Tx, aa	4.9±4.1	5.0±5.4	Ns
Cr, mg/dl	1.5±0.4	1.7±0.4	Ns
Ca, mg/dl	10.6±1	9.9±0.4	Ns
P, mg/dl	3.2±1	3.4±0.4	Ns
PTH, pg/ml	69±37	58±17	Ns
BALP, U/L	26±9	25±6	Ns

(segue)

LIVELLI DI 25IDROSSI-(25D) ED 1,25DIDROSSI-(1,25D) VITAMINA D: CONFRONTO TRA PREDIALISI (IRC) E TRAPIANTO (TX)

Pasquali M, Mazzaferro S, Barresi G, Conte C, Muci ML, Fassino V, Pugliese F
 Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "La Sapienza", Roma

L'importanza dei livelli ematici di 25OHD come causa di iperparatiroidismo secondario (IPS) nei pazienti con IRC è spesso sottolineata negli studi più recenti, con la definizione di tre situazioni: replezione (REP, >30 ng/ml), insufficienza (INS, 15-30 ng/ml) e deficit (DEF, <15 ng/ml). In 65 pz con IRC (età 64±14 aa, sex 43M/22F, CCr 37±19 ml/min) e in 57 Tx (Età 46±12 aa, sex 34M/23F, CCr 49±18 ml/min) abbiamo studiato i livelli di 25OHD e di 1,25D oltre ai parametri standard di IPS. Il dosaggio dei metaboliti della vitamina D è stato eseguito con tecnica RIA, con impiego di Ab specifico, dopo estrazione dal siero con acetone nitrile o con cartuccia. Nella IRC il valore medio di 25OHD è risultato pari a 22±13 ng/ml con 1,25OHD pari a 23±14 pg/ml, mentre nel Tx i rispettivi livelli erano 20±12 ng/ml (p=n.s. vs Tx) e 34±16 pg/ml (p<.0001 vs Tx). Per evidenziare il ruolo della carenza di vitamina D come causa di bassi livelli di 1,25OHD, abbiamo diviso le popolazioni in tre gruppi, in base allo stato di replezione indicato dai valori di 25OHD. Nella IRC 24/65 pz (37%) avevano DEF, 26/65 (40%) INS e 15/65 (23%) REP, con livelli di 1,25OHD rispettivamente pari a 17±7.5, 23±12, e 36±22 pg/ml (ANOVA p<.01; test Bonferroni: DEF vs REP p<.05). Questa differenza nei livelli di 1,25OHD era associata ad una sostanziale uguaglianza nei valori medi di CCr (37±18, 40±25, 43±22 ml/min), Ca (9.1±0.8; 9.2±0.8; 9.4±0.7 mg/dl), P (3.7±1.0; 3.7±0.9; 3.7±0.8 mg/dl), BALP (32±23, 23±11, 30±8.9 U/L) e PTH (121±177, 58±68, 90±100 pg/ml). Nel Tx 23/57 pz (40%) avevano DEF, 21/57 (37%) INS e 13/57 (23%) REP, con livelli di 1,25OHD rispettivamente pari a 28±12, 37±20 e 37±12 pg/ml (p=n.s.). Anche in questo caso i livelli medi di CCr (49±20, 52±15, 47±15 ml/min), Ca (9.6±1.4, 9.8±0.8, 9.9±0.8 mg/dl), P (3.2±1.1, 3.0±0.8, 4.0±1.0 mg/dl), BALP (37±20, 41±35, 27±17 U/L) e PTH (133±120, 120±124, 79±73 pg/ml) non erano significativamente diversi nei tre gruppi. La differenza nel valore medio di CCr tra le due popolazioni ci ha indotto a suddividerle anche in base agli stadi di funzione renale, considerando tre livelli di CCr: >60, 59-30 e <30 ml/min. Nella IRC, i livelli di 25OHD in questi stadi di funzione renale erano pari a 22±14, 21±11, 23±16 ng/ml (p=ns) con livelli rispettivi di 1,25OHD pari a 36±22, 20±9, 21±12 pg/ml (ANOVA p<.01; test Bonferroni: CCr >60 vs CCr 59-30 e vs CCr <30, p<.05). Nel Tx, le stesse classi di CCr mostravano livelli di 25OHD pari a 23±16, 19±10, 18±11 ng/ml (p=ns) e di 1,25OHD pari a 41±20, 32±12, 18±7 pg/ml (ANOVA p<.004; test Bonferroni: CCr >60 vs CCr 59-30 e vs CCr <30, p<.05). Pertanto, con valori di CCr >60 ml/min si osservano livelli mediamente normali di 1,25OHD, indipendentemente dai livelli di 25OHD. Invece, nelle fasi più avanzate della insufficienza renale, la carenza di vitamina D diventa una possibile causa di bassi livelli di 1,25OHD, meritevole di terapia repletiva con colecalciferolo.

19

È SEMPRE NECESSARIA LA PARATIROIDECTOMIA NELL'IPERPARATIROIDISMO SEVERO?

Giotta N, Caligaris F, Cesano G, Grill A, Marino A, Sassone D, Bergamo D, Biamino E Nefrologia e Dialisi, Ospedale Cardinal Massaia, Asti

Introduzione. L'obiettivo principale del trattamento dell'iperparatiroidismo secondario è quello di abbassare i livelli ematici di PTH, calcio e fosforo, per prevenire l'osteodistrofia uremica e le conseguenze sistemiche delle alterazioni del metabolismo minerale. Le linee guida K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) consigliano la paratiroidectomia (PTX) nei pazienti con persistenti livelli sierici di PTH superiori ad 800 pg/ml, associati a ipercalcemia ed iperfosforemia e refrattari a terapia convenzionale.

I calcimimetici hanno rivoluzionato l'approccio all'iperparatiroidismo severo, dimostrando, in studi clinici controllati, il raggiungimento dei target K/DOQI in un ampio numero di pazienti.

Scopi. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se il calcimimetico può essere usato con successo nei pazienti con iperparatiroidismo severo altrimenti destinati alla paratiroidectomia.

Pazienti e metodi. Abbiamo studiato otto pazienti (4 m, età media 61.3 ±12.8) destinati alla paratiroidectomia afferenti ad un unico Centro Dialisi, in uno studio caso-controllo in aperto. Tutti sottoposti a terapia standard per il dismetabolismo minerale presentavano elevati e persistenti livelli di PTH (media 1444±741.5 pg/ml) e nessuno raggiungeva i target K/DOQI per il prodotto CaxP (media 60.9 ±11.7 mg²/dl²). Il 75% aveva una calcemia controllata (media 10.4 ±0.8 mg/dl) ed il 25 % una fosforemia controllata (media 6.08 ±1.19 mg/dl).

In questi pazienti abbiamo valutato: la calcemia, la fosforemia, il PTH, il prodotto CaxP e le percentuali dei pazienti che raggiungevano i target K/DOQI per la PTX in tre trimestri consecutivi: uno in terapia standard e due in terapia standard con l'aggiunta di Cinacalcet.

Risultati. Con l'aggiunta del Cinacalcet tutti i pazienti eccetto uno (87%) hanno perso le caratteristiche ematochimiche iniziali: abbiamo osservato una riduzione del PTH del 55.9% (media 577.3 ±311.7 pg/ml), inoltre la calcemia si è ridotta del 10.5% (media 8.9 ±0.7 mg/dl), la fosforemia si è ridotta del 15.6% (media 4.9 ±0.7 mg/dl), ed il prodotto CaxP si è ridotto del 24.5% (media 44.6 ±7.8 mg²/dl²). Tutti i pazienti hanno ben tollerato il calcimimetico, il dosaggio medio è stato di 41.25 ±2.5 mg/die.

Il raggiungimento dei target K/DOQI per la paratiroidectomia è mostrato in tabella.

Obiettivi PTX (valori percentuali) N° pts	Terapia standard + Cinacalcet		
	Baseline 8	3 Mes 8	6 Mes 8
PTH ≤ 800 pg/ml	0.00	87.50	87.50
Ca x P ≤ 55 mg ² /dl ²	0.00	50.00	87.50
Fosforo ≤ 5.5 mg/dl	25.00	37.50	87.50
Calcio ≤ 10.5 mg/dl	75.00	100.00	100.00

Discussione. Nella nostra esperienza quasi tutti i pazienti trattati con Cinacalcet HCl hanno perso a sei mesi le caratteristiche ematochimiche che ponevano indicazione alla PTX. I risultati ottenuti suggeriscono che la paratiroidectomia potrebbe non rappresentare più il trattamento di prima scelta nell'iperparatiroidismo severo nei pazienti che possono essere trattati con un calcimimetico.

(segue)

20

EFFETTI A MEDIO TERMINE DEL CALCITRIOLO NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (IRC) E IPERPARATIROIDISMO (HPTH) LIEVE-MODERATO

David S, Alameddine R, Pioli S, Pota A, Grasselli C

Dipartimento Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università di Parma, Parma

Introduzione. La riduzione delle complicanze cardiovascolari nei pazienti con IRC che assumono vitamina (vit) D, indipendentemente dagli effetti sul metabolismo di Ca e P, estende le indicazioni terapeutiche dell'ormone oltre i limiti del solo controllo di HPTH. La carenza di vitD è inoltre frequente anche in IRC iniziale. I vantaggi della somministrazione precoce di vitD possono però essere vanificati dal rischio di calcificazioni vascolari per aumento del prodotto CaxP.

Scopi. Valutare in pazienti con IRC stadio III o IV iniziale e HPTH lieve-moderato gli effetti della somministrazione di calcitriolo sul metabolismo Ca P.

Pazienti e metodi. È stato eseguito uno studio prospettico di 6 mesi su pazienti con IRC stadio III o IV iniziale, trattati con calcitriolo per os a dosi di 0.5 mcg/die, riducibili a 0.25 in caso di ipercalcemia o iperfosforemia. Criteri di inclusione: età ≤ 80, PTH>70 pg/ml o deficit di VitD, assenza di proteinuria nefrosica, neoplasie, malattie infiammatorie croniche, rapida evoluzione dell'IRC. Criteri di esclusione: uso di vitD, di immunosoppressori e cortisonici. Sono stati valutati Ca, P, Ca++, PTH, FA alcalina ossea, PNA, Frazione escreta di P (Fe), TmP/GFR (TMP), fosfaturia/die, clearance della creatinina.

Risultati. Sono stati selezionati 43 paz consecutivi (28 maschi) di cui 12 con diabete tipo 2. Età 68±11 (media±DS); 25 (OH)vitD=40.7±17.8 nmol/l (vn. 47.7-144). Ca++ 1.14±0.09.

	Clearance creat	Creatinina mg/dl	Ca Sierico mg/dl	P Sierico mg/dl	Ca x P mg ² /dl ²	PTHi Sierico pg/ml	P Urinario mg/die	TMP mg/ml	Fe di P mcg/l	FA Ossea
T0	41 ±14	2.29 ±0.59	8.99 ±0.45	3.87 ±0.55	33.8 ±7.9	148 ±98	614 ±233	2.86 ±0.62	0.26 ±0.10	16.8 ±8.0
T6	34±13*	2.61±0.80**	9.23±0.45*	3.76±0.78	34.8±7.9	84±61**	629±223	2.43±0.67**	0.37±0.18**	11.1±5.7**

*p<0.05; **p<0.001. T0= base; T6=a 6 mesi.

Il calcitriolo ha aumentato Ca ma non P. La riduzione di PTH non si è associata a riduzione della fosfaturia. La Fe di P è aumentata e anche il TmP/GFR si è ridotto significativamente, anche se VFG a T6 è al limite per il calcolo del parametro. Il PTH è correlato positivamente a Fe sia a T0 (p< 0.03) che a T6 (p< 0.001) e negativamente a TMP a T6 (segue)

21

USO DELLA SEMPLICE RADIOGRAFIA DELLA COLONNA NELLO STUDIO DELLE CALCIFICAZIONI VASCOLARI (CV) NEL TRAPIANTO RENALE (TX)

Mazzaferro S¹, Pasquali M¹, Diacinti D¹, Carbone I², Algeri E², Baldinelli M¹, Barresi G¹, Conte C¹, Pirozzi N¹, Pugliese F¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche, Università "La Sapienza", Roma; ²Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università "La Sapienza", Roma

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte negli uremici e le CV ne rappresentano il substrato anatomico. Pertanto la loro è diventata una necessità clinica. Una quantificazione molto precisa, a livello coronarico, è ottenibile con tecniche sofisticate, quali la EBCT e la TAC multistrato (MSCT), che, pur affermate per la loro affidabilità diagnostica, hanno il limite della scarsa diffusione. Un'alternativa alla portata di tutti, è la ricerca delle calcificazioni aortiche mediante semplice Rx della colonna in laterale. Una valutazione semiquantitativa della estensione di queste calcificazioni, con uno score compreso tra 0 e 24 (S₀₋₂₄) è stata proposta da alcuni anni, ed impiegata con successo come marker di rischio cardiovascolare nella popolazione "normale" dello studio Framingham. In considerazione delle differenze esistenti tra le due metodiche, abbiamo ritenuto utile valutare la loro corrispondenza nella ricerca delle CV nella IRC. Abbiamo studiato una popolazione di Tx (51 pazienti, età 45±12 aa, 30M/21F, età Tx 6.5±5.4 aa, età dialitica precedente 4.7±4.3 aa), caratterizzata da un quadro clinico stazionario. In tutti è stata eseguita MSCT ed Rx della colonna in laterale per la valutazione delle calcificazioni rispettivamente coronariche ed aortiche. In tutti sono anche stati valutati alcuni indici di funzione renale (Cr, CCr), del metabolismo minerale (Ca, P, BALP, PTH, OPG) e di infiammazione (VES, PCR, Fibrinogeno). La gravità delle calcificazioni è stata espressa come Agoston Score (AS) o Volume Score (VS) per le calcificazioni coronariche, e come S₀₋₂₄ secondo il metodo proposto da Kauppila U (Atherosclerosis, 1997), per quelle aortiche.

La tabella mostra i valori medi dei parametri valutati. I pazienti sono risultati significativamente affetti da CV sia con MSCT (31/51) che con S₀₋₂₄ (28/51), con significativa gravità delle lesioni (range AS = 0-9075; range S₀₋₂₄ = 0-19).

AS	570±1637	Mediamente elevati i livelli di PTH, con valori medi normali di BALP e OPG. L' S ₀₋₂₄ è risultato correlato con ambedue gli score coronarici (vs AS: r= .613, p<0.001; vs VS: r= .610; p<.001), con l'età (r = .485, p<.0001) e con OPG (r= .515; p<.0001). Anche AS e VS erano correlati con età e OPG. Malgrado la discreta correlazione tra score coronarico e S ₀₋₂₄ , la corrispondenza diagnostica non era ottimale. Infatti, considerando lo score coronarico come riferimento e S ₀₋₂₄ come test, si ottiene una buona sensibilità (0.83) con una scarsa specificità (0.60). In conclusione lo score aortico sembra avere un valore diagnostico diverso da quello coronarico.
VS	498±1360	
S 0-24	3.6±5.5	
Creat., mg/dl	1.8±0.6	
CCreat. ml/min	48±17	
Ca, mg/dl	9.8±0.9	
P, mg/dl	3.2±0.9	
PTH, pg/ml	165±165	
BALP, U/L	32±21	
VES	21±18	
PCR	0.49±0.73	
Fibrinogeno	353±75	

22

La stessa multivariata in cui si utilizzava il T-score vertebrale invece che femorale risultava non significativa (R²=0.49, F=2.21, P=0.078).

Conclusioni. In pazienti con IRC predialitica, in assenza di altri fattori clinici interferenti con il metabolismo calcio-fosforo, oltre all'età avanzata ed al sesso femminile, fattori di rischio ben noti nella popolazione generale, l'iperparatiroidismo secondario, anche se di grado moderato, può contribuire di per sé alla demineralizzazione ossea a livello femorale e, di conseguenza, all'aumentato rischio di fratture del collo del femore. La demineralizzazione ossea è più evidente a livello femorale che vertebrale probabilmente per i minori effetti demineralizzanti del PTH sull'osso trabecolare.

FATTORI CORRELATI ALLA DEMINERALIZZAZIONE OSSEA NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA PREDIALITICA

Scagliano R¹, Borrelli S¹, Baldanza D¹, Avino D¹, Caloria V¹, Vitale A², Romano L³, De Nicola L¹, Minatolo R¹, Conte G¹

¹Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli, Napoli; ²U.O. Ortopedia, Ospedale Santa Maria del Popolo Incurabili, Napoli; ³Dipartimento di Diagnostica per Immagini, AORN A. Cardarelli, Napoli

Introduzione. Nell'Insufficienza Renale Cronica in fase predialitica (IRC) è stato recentemente documentato un marcato aumento del rischio di fratture ossee. Tuttavia i dati sull'influenza che la riduzione del GFR e l'iperparatiroidismo secondario hanno sulla demineralizzazione ossea sono limitati e discordanti.

Scopi. Valutare l'associazione tra densità minerale ossea (DMO) a livello vertebrale e femorale e fattori di rischio tradizionali/specifici dell'IRC.

Pazienti e metodi. Sono stati selezionati pazienti consecutivi ed incidenti dell'Ambulatorio di Nefrologia dal 1 gennaio al 30 giugno 2006, con GFR stabile (stimato con Cockcroft-Gault) tra 60 e 15 mL/min/1.73 m². Erano esclusi pazienti in trattamento per alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, in terapia steroidea od ormonale, con patologie ossee o neoplastiche. I pazienti arruolati, dopo valutazione clinica e laboratoristica, erano sottoposti a mineralometria ossea mediante DEXA eseguita al collo femorale e al rachide lombare.

Risultati. Erano studiati 27 pazienti; di questi il 59% erano maschi, il 48% diabetici, età di 69±9 anni, GFR 36±11 mL/min/1.73 m² e paratormone (iPTH) 104±74 pg/mL. La riduzione della DMO (T-score<-1) al collo del femore era presente in 19/27, mentre al rachide vertebrale in 12/27. All'analisi densitometrica del femore, i pazienti non osteopenici (T-score<-1) differivano da quelli osteopenici (T-score<-1) solo per GFR (42±7 vs 32±11 mL/min/1.73 m²; P=0.02) e per iPTH (56±26 vs 128±78; P=0.01). Tali differenze non erano osservate quando i pazienti erano suddivisi in base alla DMO vertebrale. Il T-score femorale era direttamente correlato con il GFR (r=0.553, P=0.003) e inversamente con il iPTH (r=-0.385, P=0.048). All'analisi di regressione multivariata (R²=0.63, F=3.90, P=0.008) bassi valori di T-score del collo femorale si associavano con l'età avanzata, il sesso femminile e con più alti valori di iPTH.

	COEFFICIENTE	P
CONSTANTE	0.506	0.900
ETA (anni)	-0.055	0.024
SESSO (maschile)	1.023	0.022
DIABETE (si/no)	0.744	0.184
FUMO (si/no)	0.126	0.748
GFR (ml/min/1.73m ²)	0.031	0.170
CALCIO (mg/dl)	0.103	0.724
FOSFORO (mg/dl)	-0.047	0.896
iPTH (pg/ml)	-0.008	0.038

(segue)

FATTORI ASSOCIATI A SVILUPPO DI CALCIFILASSI: ANALISI DEI SEI CASI OSSERVATI IN DODICI ANNI

Rozzi M, Gregorini G, Jeannin G, Setti G, Scaini P, Bove S, Capistrano M, Cancarini GC Cattedra e Divisione di Nefrologia, Università e Spedali Civili di Brescia, Brescia

La calcifilassi è una vasculopatia rara ad esordio subacuto che colpisce esclusivamente le arterie di piccolo e medio calibro del tessuto sottocutaneo nelle sedi corporee con maggior adiposità (cosce, addome, seno). La lesione vascolare è caratterizzata dalla combinazione di 3 processi: calcificazione della media, iperplasia occlusiva dell'intima e trombosi. L'evoluzione è la necrosi cutanea. La malattia è stata descritta quasi esclusivamente in pazienti in trattamento dialitico o sottoposti a trapianto di rene. A tutt'oggi la patogenesi non è ancora chiarita.

Abbiamo rivalutato la documentazione clinica relativa ai 6 casi di calcifilassi osservati negli ultimi 12 anni con lo scopo di individuare i possibili fattori causali, con particolare riferimento a fattori favorevoli alla calcificazione e fattori favorevoli alla trombosi.

Al momento della diagnosi di calcifilassi l'età media dei pazienti era di 68 anni (57-81), 3 erano in trattamento emodialitico periodico (HD) in media da 68 mesi (31-96), 2 pz erano portatori di trapianto renale con severa insufficienza renale, 1 pz era rientrato in HD da 2 mesi dopo trapianto renale. In 5 pz la prima manifestazione di malattia è stata la comparsa di placche sottocutanee o di una o più piccole ulcere cutanee (in 3 pz in sede prossimale, in 2 pz in sede distale), in 1 pz erano presenti all'esordio solo intense algie diffuse agli arti inferiori. L'intervallo medio tra i sintomi la diagnosi era di 2 mesi (1-6).

La tabella riassume i dati relativi ai fattori di rischio identificati nei 6 pz.

Pz	PTH >700 pg/ml	CaxP >60	Pregresse trombosi arteriose /venose	Alterazioni dei test di trombofilia	TAO (*) in atto	Diabete mellito
GC	No	Si	Si	Si	Si	No
AV	No	Si	Si	Si	Si	No
VL	No	No	Si	Si	Si	Si
FG	Si	Si	No	Si	No	Si
DT	Si	No	Si	Si	Si	No
MT	No	Si	Si	Si	Si	No

*Terapia anticoagulante orale

La presenza di iperPTH severo era documentabile solo in 2 pz, mentre la presenza di prodotto calcio-fosforo elevato era presente in 4 pz, in 1 pz con valori marcatamente elevati (80-90). 5 pz avevano presentato uno o più eventi trombotici arteriosi o venosi. I 5 pz sottoposti ai test di trombofilia congenita ed acquisita presentavano tutti una o più alterazioni.

5 pz al momento dello sviluppo di calcifilassi erano in terapia anticoagulante orale (TAO), 2 per FA cronica e 3 per ripetuti episodi di trombosi vascolari. L'intervallo di tempo tra l'inizio della TAO e la prima manifestazione di malattia è stato in media di 42.8 mesi (17-120).

Conclusioni. Dall'analisi dei 6 pz osservati emerge una importante associazione fra calcifilassi, stato trombofilico e trattamento con anticoagulante orale in aggiunta alla già nota associazione con iperparatiroidismo ed all'elevato prodotto CaxP.

23

24

CONSEGUENZE RENALI DELLE ALTERAZIONI DEL METABOLISMO OSSEO NEI BAMBINI TALASSEMICI

D'Alessandro MM, D'Anna MF, Corrado C, Pavone G, Ruffo GB, Capra M, Di Fiore A, Di Gregorio M, Maringhini S
Nefrologia Pediatrica, Ematologia, Laboratorio Analisi, Ospedale "G. Di Cristina", Palermo

Introduzione. I pazienti adulti affetti da talassemia major (TM) hanno spesso osteoporosi. Noi abbiamo segnalato un'aumentata incidenza di nefrolitiasi, ipercalciuria ed alterazioni tubulari renali. Per tale motivo abbiamo valutato in bambini affetti da TM alcuni parametri del metabolismo osseo e della funzione renale.

Materiali e metodi. Abbiamo arruolato 23 pazienti (8 F e 15 M) d'età compresa tra 3 e 16 anni. La diagnosi di TM, effettuata tramite lo studio del fenotipo emoglobinico in HPLC, veniva confermata tramite tipizzazione genetica. Tutti i bambini TM sono sottoposti a terapia trasfusionale regolare e a terapia chelante. In tutti sono stati determinati i parametri di funzionalità renale ed ossea con le metodiche tradizionali. I dosaggi sierici di paratormone, osteocalcina, telopeptide C-terminale (cross-laps) con metodica ECLIA, di vitamina D (25OHD3) con metodica ELISA. Abbiamo inoltre dosato: creatinina, proteine, fosforo, calcio, nel siero e nelle urine delle 24 ore e calciuria (Cau) e creatininuria (Cru) nelle urine fasting. Il gruppo di controllo è costituito da 30 bambini sani di età e sesso paragonabili.

Risultati. Abbiamo riscontrato un incremento della fosfatasi alcalina, del paratormone e della vitamina D sierica nel 28% dei pazienti, dell'osteocalcina nel 64%. Il telopeptide C-terminale era aumentato nel 92%. I parametri di funzionalità renale sono risultati nei limiti di norma in tutti i pazienti. Ipercalciuria (Cau/Cru >0,25 mg/mg) è stata riscontrata nel 26%, iperossaluria nel 16% dei bambini ed ipocitraturia nel 11%. Sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative del PTH con osteocalcina ($p < 0.01$) e Cau/Cru ($p < 0.05$); dell'osteocalcina con cross-laps ($p < 0.005$) e della Vit D con Cau/Cru ($p < 0.05$).

Conclusioni. È verosimile che nei pazienti TM l'espansione midollare, determinando uno stimolo "meccanico" sull'osso trabecolare, possa rappresentare uno dei fattori favorevoli al rimaneggiamento osseo. I nostri risultati evidenziano un incremento degli indici di attività osteoblastica. In questi soggetti il *primum movens* è il rimaneggiamento osseo con successiva stimolazione alla produzione di PTH, VIT D ed ipercalciuria. La correzione di quest'ultima potrebbe ridurre l'incidenza di nefrolitiasi.