

INVECCHIAMENTO CARDIOVASCOLARE NEL SOGGETTO UREMICO: NUOVE ACQUISIZIONI

D. Brancaccio, M. Gallieni, S. Pasho, G. Fallabrino, L. Olivi, E. Volpi, P. Ciceri, E. Missaglia, C. Ronga, C. Brambilla, A. Butti, L. Rocca-Rey, G. Chiarelli, M. Cozzolino

Cattedra di Nefrologia, U.O. Nefrologia e Dialisi, A.O. "San Paolo", Milano

Pathogenesis and treatment of vascular calcification in CKD

Increased vascular calcification is a major cause of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease (CKD). It is the result of an active ossification process counteracted by "bone" proteins such as osteopontin, alkaline phosphatase, osteoprotegerin, and osteocalcin. Chronic kidney disease - mineral and bone disorder (CKD-MBD) is a systemic disorder of mineral and bone metabolism that occurs in CKD. In addition to abnormalities in the serum calcium and phosphate profile, CKD-MBD is characterized by abnormalities of bone turnover, mineralization, volume and growth as well as vascular calcification.

Considering that the presence and extent of vascular calcification in CKD portend a poor prognosis, many efforts have been made to shed light on this complicated phenomenon to prevent vascular calcium deposition and its progression. Indeed, careful control of calcium load, serum phosphate and parathyroid hormone along with the use of calcium-free phosphate binders and vitamin D receptor activators represent a new therapeutic armamentarium to improve quality of life and reduce mortality in CKD. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S45): S20-7)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Vascular calcification, Haemodialysis, Chronic kidney disease, Cardiovascular disease

PAROLE CHIAVE:

Calcificazione vascolare, Emodialisi, Malattia renale cronica, Patologia cardiovascolare

✉ Indirizzo dell'Autore:

Dr. Diego Brancaccio
Renal Division
Azienda Ospedaliera "San Paolo"
Via A. di Rudini, 8
20142 Milano
e-mail: diego.brancaccio@unimi.it
diego.brancaccio@tiscalinet.it

INTRODUZIONE

È conoscenza comune che i pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) (a qualsiasi stadio), siano ad alto rischio di morte prevalentemente a causa di eventi cardiovascolari. A questo proposito è utile citare che il report annuale del 2004 del *United States Data System* (USRDS) ha mostrato che più di 7 milioni di soggetti negli Stati Uniti sono affetti da IRC di grado 3 (FG tra 60 e 30 mL/min) mentre la prevalenza di pazienti con IRC allo stadio 4 (FG tra 30 e 15 mL/min) crolla a 300.000. Sebbene indirettamente, questa osservazione supporta il convincimento che l'IRC sia un fattore indipendente di morte (1). Più nello specifico, Go et al. (2), hanno dimostrato, in una vasta coorte di soggetti adulti (n. 1,120,295), che l'aumento del rischio di morte è principalmente dovuto a eventi cardiovascolari e correlato alla severità dell'insufficienza renale.

Negli ultimi 10 anni è stato anche chiarito che sia la

proteinuria che la microalbuminuria, anche in pazienti con FG normale, sono un *marker* di incremento di mortalità per cause cardiovascolari (3, 4), indicando inoltre che la patologia renale - qualunque sia il grado di compromissione funzionale - rappresenta un fattore di rischio per eventi cardiovascolari.

Nonostante il grande sforzo di ricerca prodotto nel corso di questi ultimi anni, i meccanismi e i mediatori che correlano l'IRC con le patologie cardiovascolari necessitano di essere ancora pienamente comprese. Ciononostante, la ritenzione di fosfati sembra giocare un ruolo maggiore nella patofisiologia delle patologie cardiovascolari nell'IRC. In un vasto studio osservazionale Block et al. (5) hanno mostrato che il rischio relativo di morte era dell'80% maggiore quando la fosforemia era maggiore di 8 mg/dL. È inoltre da sottolineare come anche più lievi incrementi dei valori di fosforo, ad esempio sopra i 5 mg/dL, fossero associati con una prognosi significativamente peggiore. Analogamente è stato dimostrato che elevati livelli di

calcio (>9.5 mg/dL) e del prodotto Ca X P possono essere associati con un aumento della mortalità cardiovascolare (5). Presi nel loro insieme, questi dati concordano nel sostenere il concetto che le anomalie del metabolismo minerale possono rappresentare un fattore cruciale, responsabile dell'alto tasso di mortalità cardiovascolare nei pazienti in dialisi.

In effetti, studi *in vitro* mostrano che l'introito eccessivo di calcio e fosforo possono indurre la deposizione e la progressione delle calcificazioni vascolari per deposizione passiva di cristalli di idrossiapatite o per stimolazione di un processo attivo che presenta analogie con la neoformazione ossea nelle pareti arteriose. In ogni caso la ricerca del prossimo decennio dovrà ancora chiarire molti aspetti di questo complesso fenomeno biologico. Il nostro scopo è di sintetizzare le attuali conoscenze del processo di calcificazione vascolare in corso di IRC.

POSSIBILE MECCANISMO DI CALCIFICAZIONE VASCOLARE

Nell'ultimo decennio, numerosi studi suggeriscono come la calcificazione vascolare (CV) sia un processo con peculiari analogie con l'osteogenesi. In effetti, le cellule vascolari e gli osteoblasti maturi, entrambi generati da cellule staminali mesenchimali, condividono numerose caratteristiche. Moe et al. (6) hanno identificato peculiari proteine della matrice ossea come l'osteopontina, il collagene di tipo I, la sialoproteina ossea e la fosfatasi alcalina, così come cellule simil-osteoblastiche nel contesto di aree calcificate di arterie umane prelevate chirurgicamente da pazienti uremici nel momento del trapianto renale. Lo stesso gruppo ha inoltre scoperto che elevati livelli di calcio e fosforo sierici possono indurre l'espressione del *Core* che lega il fattore Alpha-1 (Cbfa1), che è ritenuta avere un ruolo critico nel passaggio dal fenotipo delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC) ad osteoblasto, accelerando il processo di calcificazione nella parete vascolare (7).

A ciò si aggiunga che lo stato infiammatorio e la carenza di inibitori della calcificazione come la *Matrix-Gla Protein* (MGP) e la Fetuina-A (AHSG) potrebbero giocare un ruolo nel causare le CV nell'uremia.

A questo proposito Price et al. (8) hanno studiato in modo più approfondito il meccanismo con il quale le proteine inibiscono le calcificazioni cardiovascolari. Essi hanno dimostrato il ruolo di un complesso ad alto peso molecolare che ingloba calcio fosfato in fase minerale e delle due proteine inibitorie AHSG e MGP nel siero di ratti trattati con etidronato, un biofosfonato attivo sull'osso. In un più recente studio *in vivo* Price ha scoperto che le calcificazioni indotte dalla vitamina D sono associate con una riduzione plasmatica del 70%

dei livelli di Fetuina-A, probabilmente grazie alla clearance dal plasma del complesso fetuina-minerale (9).

Da notare che questo complesso ad alto peso molecolare è stato trovato solo in modelli sperimentali di animali che ricevevano alte dosi di etidronato e mai in patologia umana, cioè in soggetti affetti da calcificazioni vascolari.

Più significativamente Ketteler et al. (10) hanno dimostrato che i pazienti in emodialisi con bassi livelli di Fetuina-A hanno un aumentato rischio di morte per accidenti cardiovascolari. Analizzate tutte insieme, queste osservazioni sembrano supportare l'ipotesi che AHSG sia coinvolta nel prevenire la deposizione e la progressione delle calcificazioni extrascheletriche nell'IRC. Un recente studio in una popolazione di 115 pazienti in emodialisi avvalorava ulteriormente questa ipotesi dimostrando che le CV sono associate non solo con l'età avanzata, ma anche con la storia di eventi cardiovascolari, bassi livelli di Fetuina-A, livelli di albumina e abnormi valori dei marker infiammatori come la PCR e il fibrinogeno (11).

Il ruolo protettivo della Fetuina-A è stato ulteriormente analizzato in un recente studio prospettico di pazienti sia in trattamento emodialitico che in dialisi peritoneale. Alla fine dell'osservazione si è potuto dimostrare che l'aumento di 0.1 g/L di Fetuina-A serica è stata associata con una riduzione del 13% della mortalità da tutte le cause (12). Inoltre, mutazioni del gene che codifica per la Fetuina-A sono state anche associate con più bassi livelli di Fetuina-A e con un *outcome* peggiore. Stenvinkel et al. (13) hanno osservato, in uno studio di coorte con pazienti nord Europei con CKD -5, una prevalenza maggiore dell'allele AHSG 256 Ser rispetto alla popolazione generale. In effetti questo allele, insieme all'elevazione dei marker infiammatori è stato associato con bassi livelli di Fetuina-A e con un più alto tasso di mortalità da tutte le cause e anche da eventi cardiovascolari. Al contrario non abbiamo osservato nessuna associazione tra il polimorfismo per il gene della Fetuina-A e IRC né associazioni tra livelli di AHSG T256S polimorfismi e livelli sierici di Fetuina-A in una coorte di pazienti Italiani in emodialisi (ED) (14).

Per quanto riguarda il ruolo di MGP si è osservato che mutazioni del gene possono contribuire a spiegare l'associazione tra gli inibitori delle calcificazioni vascolari e la mortalità cardiovascolare sia nella popolazione generale sia nei soggetti uremici. In effetti è stata descritta una associazione tra il polimorfismo del gene dell'MGP e l'infarto miocardico in individui a basso rischio (15). Inoltre è stato provato che la distribuzione del polimorfismo MGP differisce significativamente nei pazienti uremici rispetto ai soggetti sani e che particolari alleli sono associati con un aumento degli eventi cardiovascolari nei pazienti in emodialisi (16).

Potenzialmente l'identificazione dei polimorfismi del

gene dell'MGP e l'associazione con la morbidità cardiovascolare potrebbero rappresentare un passaggio critico nella comprensione del meccanismo patogenetico delle calcificazioni vascolari nella IRC e nei pazienti dializzati.

È auspicabile in futuro una più profonda analisi dei meccanismi responsabili della deposizione di calcio e dell'invecchiamento vascolare dei soggetti uremici poiché ciò potrà consentire una possibilità terapeutica.

LE CALCIFICAZIONI VASCOLARI IN CORSO DI UREMIA: LA PATOLOGIA INIZIA PRECOCEMENTE

Molti studi sottostimano il significato prognostico delle calcificazioni delle arterie coronarie (CAC) in corso di insufficienza renale (stadio 3-5) (17, 18). In uno studio preliminare, Russo et al. (19) hanno analizzato per CAC una *coorte* di 85 pazienti con IRC 3-4 mediante TAC spirale. Sorprendentemente il 40% dei pazienti con CKD 3-4 presentavano evidenze di CAC di varia entità contro il 13% dei controlli (19). In ogni caso, né la durata o il grado di insufficienza renale, il calcio sierico, il fosforo, il PTH o i *marker* infiammatori, ma soltanto l'età sembra predire la presenza e l'estensione delle CAC. Quest'ultima considerazione dovrebbe essere interpretata con cautela vista la modesta entità del campione esaminato nello studio di *coorte* (19).

Vale la pena di menzionare che nonostante la prevalenza di CAC in corso di IRC allo stadio 3-4 appaia significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale, sia comunque significativamente inferiore rispetto ai pazienti uremici in trattamento dialitico (20, 21). In effetti, la dialisi sembra favorire la deposizione di calcificazioni vascolari e questo è stato spesso identificato come un fattore predittivo indipendente per CAC (20).

Un ulteriore studio di Russo et al. (22) ha valutato il tasso di progressione delle CAC negli stadi predialitici di IRC. Attraverso la *Multislice Computed Tomography* (MSCT), CAC è stata misurata in un campione di 53 pazienti con IRC allo stadio 3-5 e paragonato con un campione di 60 pazienti con funzione renale normale.

Il *follow-up* è durato 24 mesi e nei pazienti con score normale (da 73 ± 17 a 80 ± 20) le CAC sono rimaste stabili, mentre i pazienti che già presentavano un alto tasso di progressione (da 384 ± 116 a 602 ± 140 $p < 0.001$) hanno mostrato un ulteriore peggioramento (22). Tra i vari fattori che sono stati considerati, l'aumento della fosfatemia è la sola variabile che è stata associata con il peggioramento di CAC. Infine è da sottolineare come eventi cardiovascolari siano stati osservati solo in pazienti con IRC qualora la CAC progredisse rispetto alla fase iniziale dello studio (22).

ANALISI DELLE CALCIFICAZIONI DELLE ARTERIE CORONARIE

Il *golden standard* per l'analisi delle calcificazioni coronariche è considerato l'*Electron Beam Computed Tomography* (EBCT) od il *MultiSlice Computed Tomography* (MSCT) (23). Tuttavia la limitata diffusione di EBCT, l'alto livello di radiazioni coinvolte e l'alto costo di queste tecniche fanno sì che l'EBCT e la MSCT siano di uso limitato nella pratica clinica. Questa premessa prelude alla ovvia ricerca di una serie di misurazioni di semplice impiego che possano sostituire l'uso di EBCT o MSCT nella valutazione dell'estensione delle calcificazioni cardiovascolari nei pazienti affetti da insufficienza renale terminale che ricevono trattamento dialitico sostitutivo cronico. Bellasi et al. (24) hanno dimostrato in una *coorte* di 140 pazienti prevalentemente in emodialisi che semplici immagini radiologiche - come un RX latero-laterale dell'aorta lombo addominale o un ecocardiogramma - possono realisticamente ed efficacemente prevedere la presenza e l'estensione di CAC (24). Inoltre, in un lavoro successivo, lo stesso gruppo di ricercatori ha integrato le informazioni provenienti da queste semplici indagini diagnostiche con le caratteristiche demografiche dello studio di *coorte* per sviluppare un indicizzazione delle calcificazioni vascolari e predire così in modo accurato la presenza di CAC (25).

In effetti, la valutazione della curva ROC ha mostrato che integrando l'età e la dialisi insieme con un RX addome e un ecocardiogramma, si poteva ottenere una stima affidabile dell'estensione delle CAC (maggiore o uguale a 1000) nell'80% dei casi (25).

Gli strumenti di *imaging* non invasivi rappresentano dunque una grande risorsa per il riscontro di calcificazioni vascolari e per l'ottimizzazione del trattamento per ogni paziente in trattamento dialitico. È innegabile inoltre che le evidenze che provengono da recenti *trials* clinici randomizzati suggeriscono l'uso dei farmaci chelanti il calcio non calcemici, specialmente nei pazienti già con evidenza di calcificazioni vascolari. Quindi, le Linee Guida della KDOQI per il metabolismo osseo suggeriscono uno *screening* per CV e l'uso di chelanti non calcemici nei pazienti uremici con presenza di elevati livelli di CAC (26).

CALCIFICAZIONI VASCOLARI COME INDICI DI MORTALITÀ

Molti studi valutano l'impatto clinico sulla prognosi dei pazienti dializzati con punteggio delle calcificazioni delle coronarie (CACS). Tra questi, Matsuoka et al. (18) hanno misurato il punteggio di CAC da EBCT in 104 pazienti emodializzati appartenenti ad un singolo centro di dialisi. Al termine dei 5 anni di *follow-*

up, l'analisi del tasso cumulativo di sopravvivenza ha mostrato l'84.2% di sopravvivenza nel gruppo a basso score di CACS (<200) e un tasso di sopravvivenza del 67.9% nel gruppo con elevato score (>200) (18). Nonostante l'aggiustamento per età, sesso, durata del trattamento dialitico, diabete mellito, ipertensione e profilo lipidico, le CACS rimangono comunque un forte fattore predittivo di sopravvivenza (18).

Successivamente, Block et al. (17) hanno confermato questi risultati preliminari in una coorte di 127 pazienti di recente inseriti in trattamento dialitico. Alla fine, dopo una media di *follow-up* di 44 mesi, è stato osservato un graduale aumento nella mortalità totale nei diversi gruppi di CACS (tasso di mortalità 3.3/1000 pazienti/anno, 7/1000 pazienti/anno 14.7/1000 pazienti/anno per CACS = 0, CACS = 1-400, CACS >400 rispettivamente; $p=0.002$). Dopo l'aggiustamento iniziale per età, razza, sesso e diabete, la presenza di CACS di base >400 rimane significativamente associata con una ridotta attesa di vita (Hazard Ratio 4.5, 95% CI 1.33-15.14; $p=0.016$) (17). Presi nel loro insieme, questi studi mostrano chiaramente che le CACS sono un fattore predittivo indipendente di morte in pazienti in emodialisi e suggeriscono che qualunque possibile fattore in grado di contribuire alla deposizione di calcio a livello vascolare, come la dislipidemia, l'elevato contenuto di fosforo e/o il l'introito di calcio dovrebbero essere affrontati risolutamente nei pazienti in emodialisi.

Questi studi non esaminano tuttavia se differenti tipi di calcificazioni (i.e. deposizione di calcio nell'intima o nella media) possano avere significato diverso.

A questo riguardo è da segnalare che recenti evidenze suggeriscono che le calcificazioni della tonaca media e dell'intima si possono presentare in due modalità diverse.

In effetti calcificazioni estese della tonaca media (condizione patologica non occlusiva) comportano alterazioni emodinamiche diverse dalle calcificazioni dell'intima; queste ultime si associano alla formazione di placche aterosclerotiche e alla stenosi arteriosa.

Allo stato attuale solo uno studio di London et al. (27) ha tentato di indagare questo interessante argomento. Essi hanno valutato in 202 pazienti emodializzati la rigidità arteriosa misurando la velocità dell'onda pulsatoria e la presenza di calcificazioni valutata su radiogrammi dei tessuti molli della pelvi.

Le CV sono state classificate come calcificazioni intimali qualora irregolari e distribuite a macchia, oppure come calcificazioni della tonaca media, se uniformi a distribuzione lineare, o a binario.

È da notare come, i due tipi di CV siano stati diversamente osservati nello studio di *coorte* ed associati a diversi fattori di rischio; infatti sono state osservate calcificazioni intimali nei pazienti più anziani e con i fattori di rischio classici per l'aterosclerosi, mentre calcifi-

cazioni della tonaca media sono state riscontrate nei pazienti più giovani e in relazione alla durata della dialisi e alle alterazioni del metabolismo Ca-P. Comunque, sia le calcificazioni intimali, che le medioli, sono fattori predittivi ed indipendenti per tutte le cause di mortalità cardiovascolare. Se l'associazione fra le calcificazioni intimali e la stenosi arteriosa può spiegare il significato prognostico delle calcificazioni intimali, la relazione fra le calcificazioni della media e la mortalità appare meno intuitiva. Comunque, come viene dedotto dalla relazione fra le calcificazioni della media e la velocità dell'onda pulsatoria, le calcificazioni della media rendono le arterie più rigide, generano aumento del lavoro cardiaco con successiva disfunzione emodinamica. Infatti l'aumento della velocità dell'onda pulsatoria è responsabile di un ritorno più precoce dell'onda riflessa dalla periferia verso l'aorta ascendente durante la sistole successiva, il che causa un aumento anomalo della pressione sistolica, la diminuzione della diastolica e un'alta pressione pulsatoria. Sia la pressione diastolica bassa che l'alta pressione pulsatoria sono fattori indipendenti per mortalità nei pazienti uremici dializzati (28).

Nonostante sia meno atteso, le calcificazioni vascolari nei pazienti trattati con dialisi peritoneale a lungo termine sono prevalenti rispetto ai pazienti in emodialisi. Inoltre poche evidenze confermano il valore prognostico negativo delle calcificazioni vascolari nell'CAPD. Yee-Moon Wang et al. (29) hanno mostrato in una vasta coorte di pazienti in CAPD, una sostanziale riduzione della sopravvivenza a un anno per patologie cardiovascolari in pazienti con e senza evidenze ecocardiografiche di calcificazioni valvolari (70% vs 93% $p<0.0001$; e 22% vs 3% $p<0.0001$, rispettivamente per tutte le cause e per CV). L'analisi di regressione multifattoriale di Cox ha mostrato che la presenza di una valvola cardiaca calcificata era associata con un aumento del rischio da 2 a 4 volte per mortalità da tutte le cause (Hazard Ratio 2.50, 95% CI 1.32-4.76; $p<0.005$) e per mortalità cardiovascolare (Hazard Ratio 5.39, 95% CI 2.16-12.48 $P=0.0003$) indipendentemente dall'età, sesso, durata della dialisi, livello di IRC, diabete e concomitanti patologie vascolari da aterosclerosi (29).

CALCIFICAZIONI VASCOLARI NEI PAZIENTI IN DIALISI: ESISTE UNA TERAPIA PREVENTIVA?

La letteratura indica che la mortalità per cause cardiovascolari e per tutte le cause osservate nei pazienti in dialisi è parzialmente attribuibile alla deposizione e alla progressione dei depositi di calcio. C'è quindi un consenso generale nel promuovere strategie per ridurre o quantomeno arrestare la progressione delle CV

nei pazienti dializzati.

A questo riguardo le osservazioni sperimentali nei ratti uremici mostrano che gli animali trattati con Sevelamer, un farmaco chelante del fosforo (non calcemico e non contenente alluminio) mostrano una significativa attenuazione della deposizione e della progressione di calcificazioni nei tessuti molli. È interessante notare che i ratti uremici trattati con Sevelamer mostrano anche una diminuzione nella proteinuria e un più lento declino della funzione renale rispetto ai controlli trattati con CaCO_3 con ratio 1:1 (30).

In clinica sono stati promossi due importanti *trial* multicentrici, randomizzati, doppio cieco che hanno confermato i risultati ottenuti in laboratorio. Nel primo di questi, Chertow et al. (31) hanno mostrato in una *coorte* di 200 soggetti in dialisi che i pazienti trattati con CaCO_3 , come chelante del fosforo, sviluppano un aumento più significativo delle CACS nell'aorta rispetto ai pazienti trattati con Sevelamer (cambiamento mediano percentuale nelle CACS a studio completo: 25% vs 6%).

Tre anni dopo, Block et al. (21) hanno confermato questi risultati incoraggianti in una *coorte* di 129 pazienti appena inseriti in un programma di dialisi (i pazienti venivano arruolati nello studio se avevano iniziato la dialisi da meno di 120 giorni). Alla fine dei 18 mesi di *follow-up*, il 93% dei pazienti trattati con chelanti a base di calcio (rispetto al 60% di quelli trattati con Sevelamer) hanno mostrato importanti evidenze di progressione significativa dei depositi di calcio ($p=0.015$) (21). Da notare che un'analisi di sopravvivenza effettuata successivamente, dopo un *follow-up* medio di 44 mesi, ha mostrato un più alto tasso di mortalità tra i pazienti trattati con il calcio (10.6/100 pazienti/anno, 95% CI 6.3-14.9) rispetto ai pazienti trattati con Sevelamer (5.3/100 pazienti/anno, 95% CI 2.2-8.5) (17). Questi ultimi risultati confermano i precedenti, anche se aggiustati per possibili fattori confondenti quali età, genere, razza, CACS vaseline, CRP, diabete, albumina, Kt/V, storia di patologia cardiovascolare (HR 3.1, 95% CI 1.23-7.61; $p=0.02$) (17).

D'altro canto, tuttavia, un più vasto *trial* clinico randomizzato, multicentrico sembra mettere in discussione questi risultati (32). Un totale di 2103 pazienti in trattamento emodialitico sono stati randomizzati per ricevere o i farmaci chelanti del fosforo a base di calcio, o Sevelamer e sono stati seguiti per un anno; da notare che in questo studio non è stato effettuato nessuno *screening* preliminare per patologia cardiovascolare e che a causa di un inaspettato abbandono di circa il 50% dei pazienti in entrambi i bracci dello studio, l'analisi statistica della curva di sopravvivenza è stata fatta solo in 1063 pazienti. Sebbene sia stato osservato un decremento della mortalità del 7% registrata nel gruppo Sevelamer, questi risultati non raggiungono un significato statistico (RR 0.93, 95% CI 0.79-1.10; $p=0.40$) (32).

Nonostante tutto, i pazienti sopra i 65 anni hanno mostrato un tasso di sopravvivenza maggiore del 23% quando trattati con Sevelamer, rispetto ai pazienti trattati con calcio (RR 0.77, 95% CI 0.61-0.96; $p=0.02$), suggerendo un'interferenza età dipendente del trattamento (32). Inoltre una analisi *post-hoc* suggerisce che anche i vari trattamenti concomitanti hanno potuto significativamente interferire con i risultati. In realtà, quando un paziente viene trattato per almeno due anni, nelle analisi di sopravvivenza è osservabile un aumento significativo del 34% nella mortalità (RR 0.66, 95% CI 0.487-0.94; $p=0.02$) (33).

Presi insieme questi risultati supportano la nozione che le calcificazioni vascolari rappresentano un *marker* di vasculopatia e possono portare ad una minore sopravvivenza nei pazienti in dialisi. Comunque si fa strada l'opinione che un'attenta selezione dei farmaci chelanti il fosforo non a base di calcio (Sevelamer o carbonato di lantanio), possa attenuare la progressione delle CV e portare a un beneficio sia in termini di morbidità che di mortalità dei pazienti in dialisi.

CALCIFICAZIONI VASCOLARI NEL PAZIENTE UREMICO: ESISTE UN RUOLO PER LA VITAMINA D ED I SUOI ANALOGHI SELETTIVI?

Molti studi indicano che la carenza di vitamina D sia comune tra i pazienti in dialisi e che vi sia un potenziale legame tra la sua carenza e la mortalità. Uno studio recente (34) ha mostrato, in una vasta *coorte* di 825 pazienti da poco in emodialisi, che il 78% di questi veniva considerato carente di vitamina D (25-OH-vitamina D3 < 30 ng/mL) di cui il 18% considerato carente in modo grave (25-OH-vitamina D3 < 10 mg/mL). Più interessante inoltre il riscontro che bassi livelli di vitamina D sono stati associati ad un aumento di mortalità da tutte le cause (OR 1.9 95% IC 1.3-2.9; $p<0.05$) così come alla mortalità cardiovascolare, (OR 1.9 95% C 1.0-3.4; $p<0.05$). Aggiustamenti multivariati demografici e per comorbidità attenuano, ma non eliminano questa importante associazione (34).

Altri studi inoltre sostengono il ruolo della carenza di vitamina D come fattore di rischio per malattie CV. Tra questi, in un piccolo *trial*, London et al. (35) hanno scoperto che la carenza di vitamina D era associata con alterata funzionalità arteriosa. In realtà dopo gli aggiustamenti per età, pressione arteriosa i bassi livelli di 25-OH-vitamina D, così come 1.25-OH₂-vitamina D, sono stati entrambi associati con l'aumento della rigidità della parete aortica (testata con la velocità dell'onda pulsatoria), la diminuzione della distensibilità dell'arteria brachiale e la dilatazione del flusso mediato. Comunque, nonostante solide evidenze che vengono da modelli animali, non c'è nessuna associazione indipendente tra

l'alimentazione e 1.25-OH-vitamina D (35).

Nonostante ciò, l'associazione tra carenza di vitamina D, aterosclerosi e disfunzione endoteliale può contribuire a spiegare i dati osservazionali e retrospettivi che supportano l'uso di supplementi di vitamina D nei pazienti in dialisi.

A questo riguardo Teng et al. (36) hanno mostrato in un ampio studio retrospettivo di 51.037 pazienti Americani in emodialisi, un vantaggio in termini di sopravvivenza di circa 2 anni (HR 0.80, 95% CI 0.76-0.83; $p < 0.001$) nei pazienti che avevano ricevuto paracalcitolo ev rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto tale trattamento. Analogamente, l'uso della vitamina D è stato associato anche ad un calo della mortalità per eventi cardiovascolari (14.6/100 pazienti/anno vs 7.6/100 pazienti/anno $p < 0.001$ per pazienti che non ricevevano vs pazienti che ricevevano vitamina D ev rispettivamente). Questi risultati si sono dimostrati altresì veri dopo l'aggiustamento con le variabili cliniche e demografiche e di laboratorio (36).

Ulteriori evidenze provenienti da grandi banche dati, suggeriscono inoltre che il paracalcitolo, un analogo della vitamina D, possa avere un impatto differente sulla probabilità di sopravvivenza dovuta all'attivazione selettiva sui diversi recettori per la vitamina D nei vari tessuti *target* (37). Sebbene questi risultati preliminari siano parziali, essi in effetti appaiono promettenti ed aprono una nuova strada alla ricerca, ed è possibile che nel prossimo futuro l'impiego degli analoghi della vitamina D trovino una indicazione terapeutica al di fuori dell'area dell'iperparatiroidismo.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Una larga quantità di evidenze supporta la recente presa di posizione dell'*American Heart Association Council on Kidney in Cardiovascular Disease* che identifica l'IRC come fattore di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari (38). Senza dubbio lo stupefacente tasso di mortalità dovuto ad eventi cardiovascolari nell'IRC ha portato nel passato recente a compiere grandi sforzi per identificare le cause e nuove strategie per migliorare la sopravvivenza nell'IRC. Tra l'altro, sembra che le anomalie del metabolismo osseo come l'iperfosforemia, l'ipercalcemia, l'iperparatiroidismo e la carenza di vitamina D, giochino un ruolo importante nell'introdurre e perpetuare il danno cardiovascolare nell'IRC.

Infatti tutti questi fattori sono stati a turno associati ai *marker* di vasculopatia come le calcificazioni vascolari, l'aumento di rigidità delle pareti arteriose e la disfunzione endoteliale. A causa delle numerose e complesse associazioni tra i disturbi del metabolismo osseo e il sistema cardiovascolare, un gruppo di esperti della

Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) ha recentemente proposto il termine CKD - Disordine minerale e dell'osso (CKD-MBD) per descrivere una sindrome clinica che si manifesta con anomalie nell'osso, nel metabolismo minerale e/o nelle calcificazioni extra-scheletriche e portano ad una prognosi povera (39).

Nonostante tutto, evidenze attuali suggeriscono anche che i danni del metabolismo osseo rappresentino un valido *target* di terapia. Infatti, un'attenta valutazione dei farmaci chelanti il fosforo e del ruolo degli analoghi della vitamina D, potrebbero migliorare la sopravvivenza dei pazienti in emodialisi. Sebbene promettenti questi risultati sono principalmente basati su dati retrospettivi e osservazionali e sono necessari ulteriori studi per confermare il risultato nei pazienti che ricevono RT e negli stadi pre-dialitici di IRC (40).

Infine i dati di sopravvivenza di composti più nuovi come i calciomimetici e altri analoghi chelanti del fosforo non calcemici e non contenenti alluminio, sono in corso di valutazione per capire come migliorare la sopravvivenza dei pazienti con IRC.

RIASSUNTO

Il paziente con malattia renale cronica (CKD) è comunemente affetto da patologia osteoscheletrica. La nuova definizione delle alterazioni del metabolismo minerale in corso di uremia è CKD-MBD (Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder), che rappresenta una patologia sistemica con alterazioni del turnover osseo, del profilo del calcio, fosforo, paratormone e vitamina D, accompagnato dall'aumento delle calcificazioni vascolari. Questo processo è attivamente regolato da proteine che normalmente determinano la formazione di tessuto osseo, quali l'osteopontina, la fosfatasi alcalina, l'osteoprotegerina e l'osteocalcina. Infatti, nel soggetto uremico si assiste ad una trasformazione della tunica vascolare media della parete arteriosa in senso osteoplastico, determinando una vera e propria mineralizzazione vascolare. Il processo di calcificazione vascolare ha inizio negli stadi 3 e 4 della CKD. Considerando che la presenza e l'estensione delle calcificazioni vascolari in corso di uremia comportano una prognosi severa, è necessario compiere ogni sforzo per chiarire e quindi prevenire questo fenomeno complesso. In effetti un attento controllo dell'introito di calcio, così come dei livelli plasmatici di fosforo e di paratormone, l'uso di chelanti del fosforo non a base di calcio e gli analoghi della vitamina D, rappresentano i nostri attuali strumenti per migliorare la qualità della vita e ridurre la mortalità nei pazienti uremici.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
3. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2100-5. Epub 2006 Jul 6.
4. Ruggenti P, Remuzzi G. Time to abandon microalbuminuria? *Kidney Int* 2006; 70: 1214-22. Epub 2006 Jul 26.
5. Block GA, 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.
6. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61: 638-47.
7. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor *Cbfa1* in human blood vessels. *Kidney Int* 2003; 63: 1003-11.
8. Price PA, Lim JE. The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex. *J Biol Chem* 2003; 278: 22144-52. Epub 2003 Apr 3.
9. Price PA, Williamson MK, Nguyen TM, Than TN. Serum levels of the fetuin-mineral complex correlate with artery calcification in the rat. *J Biol Chem* 2004; 279: 1594-600. Epub 2003 Oct 24.
10. 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.
11. Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML, et al. Serum fetuin-A levels link inflammation and cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2006; 26: 423-9. Epub 2006 Sep 12.
12. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, et al.; Netherlands cooperative study on the adequacy of Dialysis (NECOSAD). Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 202-7. Epub 2007 Mar 7.
13. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005; 67: 2383-92.
14. Cozzolino M, Biondi ML, Galassi A, Gallieni M, d'Eril GV, Brancaccio D. Gene polymorphisms and serum alpha-2-Heremans-Schmid levels in Italian haemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 639-42. Epub 2007 Sep 11.
15. Herrmann SM, Whatling C, Brand E, et al. Polymorphisms of the human matrix gla protein (MGP) gene, vascular calcification, and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2386-93.
16. Brancaccio D, Biondi ML, Gallieni M, et al. Matrix GLA protein gene polymorphisms: clinical correlates and cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2005; 25: 548-52. Epub 2005 Oct 5.
17. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-41. Epub 2007 Jan 3.
18. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 54-8.
19. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1024-30.
20. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
21. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815-24.
22. Russo D, Corrao S, Miranda I, et al. Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 152-8. Epub 2007 Feb 20.
23. Bellasi A, Raggi P. Diagnostic and prognostic value of coronary artery calcium screening. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 375-80.
24. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 1623-8. Epub 2006 Sep 6.
25. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 508-14. Epub 2006 Oct 18.
26. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 Suppl. 3): S1-201.
27. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métiver 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.
28. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN, et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *JAMA* 2002; 287: 1548-55.
29. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 159-68.
30. Cozzolino M, Staniforth ME, Liapis H, et al. Sevelamer hydrochloride attenuates kidney and cardiovascular calcifications in long-term experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 64: 1653-61.
31. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
32. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1130-7. Epub 2007 Aug 29.
33. Suki WN. Effects of Phosphate Binders on Mortality in Hemodialysis Patients: the DCOR trial. Accreditation Council for Continuing Medical Education Medscape, September 27, 2007.
34. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004-13. Epub 2007 Aug 8.

35. London GM, Guérin AP, Verbeke FH, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 613-20. Epub 2007 Jan 3.
36. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115-25. Epub 2005 Feb 23.
37. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-56.
38. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al.; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-65.
39. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-53.
40. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 707-14. Epub 2005 Nov 1.