

EPIDEMIOLOGIA DELLA PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE NELLA CKD-MBD

L. Di Micco, G.R. Mozzillo, B. Cianciaruso

Nefrologia Medica, Facoltà di Medicina, Università "Federico II", Napoli

Epidemiology of cardiovascular disease in CKD-MBD

Evidence has been accumulating in recent years that chronic kidney disease (CKD) is a common disease associated with a high risk of morbidity and mortality. Cardiovascular complications are the leading cause of death in patients with CKD, and the risk of cardiovascular mortality is 10-30-fold higher in dialysis patients than in age-, gender- and race-matched controls. On the basis of this evidence it has been suggested that the cardiovascular risk profile of CKD patients is different from that of the general population, resulting from a complex and peculiar interaction of risk factors. In fact, traditional risk factors such as hypertension, aging, smoking, diabetes, and lipid disorders do not fully explain the high frequency of cardiovascular disease in CKD, so other factors must be involved in the high mortality rate in uremic patients. In this article we will provide an overview of the epidemiology of the cardiovascular risk factors in CKD. Among the non-traditional risk factors we have focused particularly on those related to mineral metabolism, which contribute the high rates of cardiovascular events observed in CKD. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S49): S3-10)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Cardiovascular risk factors, Non-traditional risk factors, CKD mortality

PAROLE CHIAVE:

Fattori di rischio cardio-vascolare, Fattori di rischio non-tradizionali, Mortalità malattia renale cronica

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Bruno Cianciaruso
Cattedra di Nefrologia
Facoltà di Medicina
Università "Federico II" di Napoli
Via Pansini, 5
80131 Napoli
e-mail: cianciar@unina.it

INTRODUZIONE

Negli USA, la Malattia Renale Cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) è ormai riconosciuta come una reale emergenza sanitaria (Center Disease Control CDC, *Weekly Morbidity and Mortality Report, March 2nd 2007*). Circa il 13% degli Americani ha evidenza di danno renale o di insufficienza renale, e circa il 6% ha un filtrato glomerulare inferiore a 60 mL/min, che rappresenta il valore soglia per la definizione di CKD franca (1). La prevalenza aumenta sino al 15-30% negli anziani e supera il 50% nei soggetti affetti da malattie circolatorie e metaboliche. È atteso, inoltre, un raddoppio nei prossimi anni dei pazienti nefropatici secondario alla crescente incidenza di ipertensione, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica (2). Una analoga prevalenza di CKD è stata stimata in Olanda, Gran Bretagna, Belgio e Norvegia (3-6). Spesso la diagnosi di CKD giunge tardivamente, come dati recenti hanno dimostrato anche in Italia (7), e il numero di pazienti che giungono ad uno stadio

che necessita il trattamento dialitico (*End Stage Renal Disease*, ESRD) è in aumento in tutto il mondo, con un alto costo sia economico che sociale.

La CKD è una condizione associata ad elevata mortalità e la patologia cardiovascolare è la principale causa di morte nei pazienti con insufficienza renale in terapia conservativa o in trattamento dialitico e nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto di rene (8). Benché negli ultimi anni gli studi di trattamento della patologia cardiovascolare nella popolazione generale abbiano dato risultati positivi, nei pazienti con insufficienza renale i risultati sono stati deludenti. Gli esempi più rilevanti in tal senso sono stati gli studi che hanno sperimentato l'aumento della dose di dialisi (9, 10), la nutrizione parenterale intradialitica (11), la riduzione dei livelli di omocisteina (12), la normalizzazione dei livelli di emoglobina con gli ESA (*Erythropoiesis Stimulating Agents*) (13, 14), la riduzione dei lipidi con le statine (15), o il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (16).

Pertanto la mortalità dei pazienti uremici in dialisi

rimane alta e raggiunge un tasso che può essere da 5 a 500 volte maggiore rispetto alla popolazione generale a seconda dell'età considerata (17). Se si valuta la fascia di età corrispondente a quella media della popolazione dialitica (in Italia: 64.8 anni), allora la mortalità dei pazienti dializzati in Italia è 17 volte quella della popolazione generale, ed è superiore di 23 volte per la mortalità cardiovascolare, mentre negli Stati Uniti è rispettivamente maggiore di 23 e 27 volte (18).

Sulla base di queste evidenze, è stata avanzata l'ipotesi che il profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti con CKD, e in particolare dei pazienti in dialisi, sia diverso da quello della popolazione generale e che sia determinato da una peculiare e complessa interazione di fattori di rischio, alcuni dei quali sono comuni alla popolazione generale, altri invece sono specifici della ridotta funzione renale (19). Inoltre, dati recenti indicano che la patologia cardiovascolare è indipendentemente associata con il declino della funzione renale (20), per cui si può ipotizzare che la relazione tra CKD e malattia cardiovascolare sia reciproca e bidirezionale e che questa associazione porti ad un circolo vizioso che risulta letale per il paziente uremico.

PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE: DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONE

La patologia cardiovascolare include numerosi eventi e processi patologici che sono diversi tra loro per sede anatomica e per sintomatologia clinica. Lo spettro di malattie ad interessamento cardiovascolare può essere descritto in termini anatomici, in base alla sede interessata: il miocardio o i vasi periferici (sede dei vasi, dimensione dei vasi) o sulla base dei processi patologici (malattia aterosclerotica e/o arteriosclerosi) e/o delle loro conseguenze (angina, infarto del miocardio, claudicatio). L'interessamento cardiaco, a sua volta, può essere dovuto a processi che compromettono la perfusione (processi ischemici) o la funzione del muscolo miocardico (fibrosi del miocardio, modifiche metaboliche e strutturali come l'ipertrofia ventricolare sinistra, dilatazione), spesso presenti nello stesso paziente. Pertanto, nei vari studi si fa riferimento alla malattia cardiovascolare includendo in tale patologia una serie di diagnosi specifiche: infarto del miocardio (MI), pericardite, malattia cardiaca aterosclerotica (AHD) o malattia cardiaca coronarica (CHD), ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), aritmia, malattia cardiaca valvolare (VHD), scompenso cardiaco congestizio (CHF), arresto cardiaco, malattia cerebrovascolare (CBVD), "stroke", vasculopatia periferica (PVD).

PROFILO DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA CKD-MBD

I fattori di rischio cardiovascolare cui sono esposti i soggetti affetti da insufficienza renale sono molteplici (Tab. I) e, in parte, diversi da quelli della popolazione generale. I fattori di rischio tradizionali, o di Framingham, comprendenti età, sesso maschile, stile di vita, ipertrofia ventricolare sinistra, dislipidemia, ipertensione e diabete, sono molto spesso associati alla malattia cardiovascolare nella CKD e sono predittivi di morte cardiovascolare (21) anche in pazienti con CKD lieve o moderata (21). I fattori di rischio non tradizionali per la malattia cardiovascolare (Tab. I), legati alla malattia renale, comprendono: infiammazione, disfunzione endoteliale, malnutrizione, stress ossidativo, calcificazioni cardiovascolari ed alterazioni del metabolismo minerale ed osseo. Tali fattori hanno un'elevata prevalenza nella malattia renale e probabilmente giocano un ruolo, nello sviluppo della malattia cardiovascolare, molto più importante rispetto alla popolazione generale (22, 23). Tuttavia l'interazione tra i vari fattori di rischio, "nuovi" e tradizionali, non è del tutto chiara. I dati in letteratura, a questo proposito, sono discordanti e se alcuni studi hanno indicato, sia nella popolazione generale che in quella con CKD, che i nuovi fattori di rischio aggiungono poco alla predittività dei fattori tradizionali (24, 25), altri studi, invece, condotti nella

TABELLA I - FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA CKD

Fattori di rischio tradizionali (di Framingham)	Fattori di rischio non-tradizionali (specifici dell'uremia)
Età	Infiammazione
Sesso Maschile	Stress ossidativo
Ipertensione	Disfunzione endoteliale
Fumo di sigaretta-Stile di vita	Tossicità uremica
Ipertrofia Ventricolare Sinistra	Insulino-resistenza
Diabete	Anemia
Dislipidemia	Deplezione proteino-energetica
	Attivazione simpatica
	Calcificazioni vascolari
	Ipotiroidismo sub-clinico
	Malattia uremica dell'osso
	Disordini della coagulazione
	Espansione del volume extracellulare

CKD avanzata e in dialisi, hanno evidenziato che i fattori di rischio tradizionali sono in grado di spiegare solo in parte il rischio cardiovascolare dei pazienti uremici (26).

Un altro aspetto di grande importanza e che complica ulteriormente la comprensione del profilo del rischio cardiovascolare nei pazienti con CKD, è il fenomeno che va sotto il nome di "epidemiologia inversa", termine che, pur se non appropriato dal punto di vista epidemiologico, è frequentemente usato nella recente letteratura nefrologica. Con questo termine si intende riferirsi all'osservazione che la relazione lineare tra valori di pressione arteriosa e eventi cardiovascolari, ben consolidata nella popolazione generale, non esiste o è addirittura invertita nei pazienti nella CKD avanzata o in dialisi (27). Questo stesso tipo di comportamento è stato evidenziato per altri fattori di rischio come l'ipercolesterolemia, l'obesità, l'iperomocisteinemia (27). Le spiegazioni possibili per tale fenomeno sono molte (28), ma sicuramente la presenza, nei pazienti uremici, di uno stato infiammatorio cronico e di una condizione di alterato stato nutrizionale, influenza l'associazione tra i vari fattori di rischio e gli eventi cardiovascolari. È utile ricordare a questo proposito che tale fenomeno non è stato osservato esclusivamente nei pazienti con CKD, ma anche in altre popolazioni caratteristicamente fragili come l'età avanzata, l'insufficienza cardiaca o le neoplasie.

MALATTIA CARDIOVASCOLARE E FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI NELLA CKD

L'ipertensione arteriosa ha un'elevata prevalenza nei pazienti con CKD, che aumenta con il ridursi della filtrazione glomerulare fino a raggiungere il 50-80% nell'ESRD (29). In Italia, la frequenza dell'ipertensione nei pazienti in emodialisi è del 50% (30). Nella popolazione generale l'impatto dell'ipertensione arteriosa sulla morbilità e mortalità cardiovascolare è stato ben analizzato da studi epidemiologici (31) e da *trials* clinici di intervento (32). Anche nella CKD, l'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio per ipertrofia ventricolare sinistra, scompenso cardiaco, malattia aterosclerotica coronarica, aritmie, eventi cerebrovascolari e malattia vascolare periferica (33). Nonostante ciò, la relazione tra ipertensione arteriosa e gli eventi cardiovascolari nell'ESRD non è del tutto chiara. Infatti, Zager et al. (34), hanno descritto una relazione ad U tra pressione arteriosa sistolica e mortalità cardiovascolare; ciò sarebbe dovuto, almeno in parte, al fatto che i pazienti con ESRD sono esposti per anni alle conseguenze dell'ipertensione arteriosa che, a lungo termine, conducono ad alterazioni strutturali del muscolo cardiaco, scompenso cardiaco e riduzione dei livelli

di pressione arteriosa ("reverse causality") (35). Una revisione sistematica, pubblicata di recente, ha dimostrato che la riduzione dei livelli di pressione arteriosa è comunque una strategia terapeutica utile al fine di ridurre la mortalità nei pazienti in emodialisi (36).

L'ipertrofia ventricolare sinistra è il più forte predittore di eventi cardiovascolari in ESRD (37). La prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra aumenta ad ogni stadio della CKD e raggiunge il 75% all'inizio del trattamento dialitico (38). I fattori di rischio per l'ipertrofia ventricolare includono l'ipertensione arteriosa, l'età, il sesso, l'anemia e l'iperparatiroidismo secondario (39).

L'epidemiologia dello scompenso cardiaco cronico in predialisi ed in dialisi non è chiara. La prevalenza è di 15-20 volte maggiore nell'ESRD rispetto alla popolazione generale (40). Lo scompenso potrebbe essere causato da alterazioni strutturali cardiache conseguenti all'ipertrofia ventricolare, all'ipertensione arteriosa, al sovraccarico idrico e all'anemia. Da un'indagine estesa ad un vasto numero di pazienti in dialisi negli Stati Uniti, è risultato che lo scompenso cardiaco aveva una prevalenza del 36% ed aveva una frequenza maggiore negli anziani, nelle donne e nei soggetti con diabete ed aterosclerosi delle coronarie (40). L'incidenza dello scompenso cardiaco era del 7%/anno nei pazienti in dialisi, quasi 2 volte maggiore rispetto agli anziani con età >75 anni nella popolazione generale (41). In una *coorte* di pazienti in emodialisi la malattia aterosclerotica pre-esistente e l'ipertrofia ventricolare sinistra, predicevano l'incidenza dello scompenso cardiaco (42).

I dati riguardanti la malattia cardiaca ischemica ed i processi aterosclerotici, sono limitati in predialisi, a causa di una inconsistenza nella registrazione dei dati, di differenti definizioni e per la scarsità di esami angiografici. Nonostante ciò, in diverse *coorti* seguite in uno studio osservazionale, circa il 30-40% dei pazienti che effettuavano una visita nefrologica avevano una storia di malattia cardiaca ischemica (42). La malattia coronarica aterosclerotica determina circa il 50% delle morti nei pazienti prevalenti con ESRD (43). In uno studio prospettico è stato visto che una storia di ipertensione di almeno 10 anni ed un'elevata pressione arteriosa sistolica, erano predittori di malattia ischemica cardiaca *de novo* (44).

Le aritmie, la fibrillazione atriale e le aritmie ventricolari sono frequenti nell'ESRD e sono correlate ad una elevata frequenza di morte improvvisa (45). L'ipertensione arteriosa e l'iperattività del sistema simpatico sono correlate alle aritmie ventricolari (46).

L'incidenza degli eventi cerebrovascolari è molto aumentata nei pazienti in dialisi. L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio per lo "stroke" ischemico ed emorragico. È stato trovato che la pressione arteriosa sistolica è il migliore predittore dello "stroke".

Nei pazienti in dialisi, lo spettro delle malattie cerebrovascolari può differire da quello della popolazione generale; infatti, la prevalenza di emorragia cerebrale, associata ad una prognosi scarsa, sembra essere maggiore rispetto a quella dell'infarto cerebrale.

MALATTIA CARDIOVASCOLARE E FATTORI DI RISCHIO NON TRADIZIONALI NELLA CKD

Tra i fattori di rischio non tradizionali che hanno avuto particolare risalto negli ultimi anni focalizzeremo la nostra attenzione, in questa sede, su quelli legati ai disturbi del metabolismo minerale ed osseo, che sono stati indicati come fattori di rischio maggiori per la morbilità e mortalità cardiovascolare dei pazienti con CKD. Tradizionalmente la patologia ossea e del metabolismo minerale veniva indicata con la denominazione di "osteodistrofia renale" limitando all'osso la espressione di tale disturbo della CKD. Negli ultimi anni un crescente numero di evidenze ha mostrato che tali disturbi hanno un interessamento di tipo sistemico e si associano a calcificazioni cardio-vascolari, alterazioni della compliance arteriosa, e alla mortalità sia cardiovascolare che generale. Per questo motivo la "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (K/DIGO) ha raccomandato di integrare in una unica entità clinica le anomalie del metabolismo osseo e minerale e le calcificazioni extra-scheletriche, e tale entità è stata denominata CKD-MBD o *Mineral Bone Disorder* (CKD-MBD; Disordine del metabolismo minerale ed osseo).

Mentre nella popolazione generale le calcificazioni vascolari sono un evento non comune, la CKD è una condizione che si associa frequentemente alla "ossificazione" dell'intima e della media delle arterie (47). Con semplici tecniche radiologiche quali la TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) o la radiografia del torace, è stata evidenziata la presenza di calcificazione delle grosse arterie nel 30-70% dei pazienti con CKD (48) e nel 15% dei pazienti pediatrici (49). La presenza di calcificazioni è stata correlata ad alterazioni disfunzionali delle arterie, quali la ridotta vasodilatazione NO-dipendente nei pazienti in dialisi (50), alterazioni della velocità dell'onda sfigmica (*pulse-wave*) (51), che entrambe sono associate ad alto rischio di mortalità (52, 53). Tuttavia, benché l'associazione tra calcificazioni cardio-vascolari ed aumentato rischio CV in CKD sia ormai ritenuta solida (48, 54, 55), non esistono finora studi di intervento che dimostrino in modo chiaro, che la riduzione delle calcificazioni migliori la sopravvivenza dei pazienti in dialisi (56, 57), per cui attualmente il fenomeno delle calcificazioni vascolari dovrebbe essere considerato un marcatore di rischio piuttosto

che un fattore eziologico di patologia cardio-vascolare in CKD. In questo contesto sono emersi una serie di nuovi *biomarkers* per la diagnosi precoce (Indoxil Solfato, Osteoprotegerina, Pirofosfato plasmatico, Fetuina-A, ecc.) delle calcificazioni vascolari che si sono affiancati a quelli già storicamente considerati marcatori di rischio come i livelli serici di calcio, fosforo, paratormone e vitamina D.

Molti studi hanno recentemente focalizzato l'attenzione sul ruolo svolto dai livelli plasmatici del fosforo come un importante determinante di mortalità nell'animale sperimentale (58), nei pazienti in dialisi (59-61), nei pazienti affetti da CKD (62, 63) e persino nella popolazione generale (64).

L'iperfosforemia è considerata una evenienza frequente nei pazienti in trattamento dialitico. Il registro di dialisi Statunitense (*United States Renal Data System*, USRDS) per primo ha indicato una prevalenza di livelli elevati di fosforo nel 70% nei pazienti trattati con dialisi (59) e una indagine simile, ma più recente, svolta in Europa (60) ha segnalato che circa il 40% dei pazienti trattati con dialisi peritoneale aveva una fosforemia superiore al livello indicato come ottimale dalle Linee Guida e cioè di 1.78 mmol/L (5.5 mg/dL), e che tale dato peggiorava con la scomparsa della diuresi residua (60). L'iperfosforemia non è solo uno dei fattori che determinano l'iperparatiroidismo secondario della CKD, ma è un importante predittore di mortalità dei pazienti in dialisi (59-61). Dati ottenuti da due grandi *database* negli Stati Uniti hanno evidenziato che elevati livelli di fosforemia, del prodotto calcio-fosforo e del paratormone, sono associati singolarmente con morte da malattia coronarica e con la morte improvvisa (61).

Uno dei principali meccanismi con cui l'iperfosforemia può contribuire all'aumentata mortalità cardio-vascolare è stata messa in relazione allo sviluppo di calcificazioni vascolari e valvolari. Infatti, l'iperfosforemia è in grado di indurre una variazione fenotipica delle cellule muscolari lisce in cellule "osteoblasto-simili" che depongono vescicole della matrice ossea ricche di calcio e fosforo, determinando così la deposizione di calcio (65, 66). Le calcificazioni vascolari secondarie all'iperfosforemia si verificano in genere nella media e sono anche conosciute come "calcinosi di Monckeberg", che hanno una apparenza a binario, ai raggi X, e si associano a rigidità "stiffness"-arteriosa generalizzata che, a sua volta, aumenta il post-carico e induce ipertrofia ventricolare sinistra (67, 68). Questa catena di eventi può ridurre la riserva del flusso coronarico ed aumentare il rischio di ischemia miocardica. L'iperfosforemia inoltre può indurre anche incremento della fibrosi cardiaca, aggravare l'ipertrofia e la malattia micro vascolare (69) e predisporre alla morte improvvisa i pazienti

in dialisi. D'altra parte, le calcificazioni vascolari che si verificano nell'intima sono tipicamente di natura aterosclerotica e possono indurre lesioni ostruttive che generano ischemia. I pazienti nello stadio 5 e in dialisi frequentemente esibiscono calcificazioni dell'intima e della media, e quelle di pertinenza intimale sono generalmente più estese e severe rispetto ai soggetti non-uremici. Le calcificazioni vascolari e valvolari sono un importante predittore di mortalità cardiovascolare nei pazienti uremici in dialisi (70, 71). Ci sono evidenze che nell'ESRD, le calcificazioni valvolari rappresentano anche un marcatore di aterosclerosi generalizzata, come dimostrato dalla forte associazione con l'incremento dello spessore intima-media delle carotidi e di placche calcifiche (72), nonché di malattia vascolare aterosclerotica, suggerendo che le calcificazioni e l'aterosclerosi sono fenomeni strettamente associati.

Le calcificazioni delle arterie coronariche (CAC) sono una complicità frequente nell'ESRD con una prevalenza che varia dal 40 al 100% in diverse coorti di pazienti in dialisi (73, 74). La prevalenza delle calcificazioni valvolari varia dal 30 al 50% (73,75). Il grado di calcificazioni dell'arteria coronarica è 2.5 – 5 volte più alta nei pazienti in dialisi in confronto ai pazienti non in dialisi con malattia coronarica. Le calcificazioni coronariche in dialisi sono rapidamente progressive (76) e i livelli di fosforo sierico e del prodotto calcio-fosforo, predicono la progressione delle calcificazioni coronariche nel paziente in dialisi. Altri fattori che predispongono alle calcificazioni coronariche sono l'età, l'età dialitica e la dose cumulativa di chelanti del fosforo contenenti calcio (76). Inoltre, dal momento che il processo di calcificazione vascolare è un processo attivo che condivide le caratteristiche biologiche della formazione e riparazione ossea, non bisogna ridurre tale fenomeno alle alterazioni dei livelli sierici di calcio e fosforo, bensì ad una complessa interazione che questi soluti hanno con promotori ed inibitori della ossificazione (77).

L'effetto diretto del PTH sull'albero vascolare è ancora dibattuto, specialmente nell'uomo. Un grosso studio epidemiologico, recentemente ha riportato l'associazione di alti livelli di PTH (PTH intatto >600 pg/mL) e ospedalizzazioni da causa cardiovascolare che si accompagnavano ad una bassa sopravvivenza (78). Rimane da stabilire se questi risultati clinici siano stati mediati da un effetto diretto del PTH sullo sviluppo delle calcificazioni vascolari.

Il deficit di Vitamina D (calcitriolo), è un fenomeno frequente e precoce nel corso della CKD (GFR<70 mL/min), ed è anch'esso associato ad una aumentata mortalità (79). I meccanismi coinvolti sono sicuramente molteplici, e numerosi studi sono in atto per verificare la azione di nuovi analoghi della Vitamina

D, come il Paricalcitol, su diversi *endpoints* surrogati come l'ipertrofia ventricolare sinistra o la proteinuria. Recentemente è stato evidenziato come la ridotta attivazione dei recettori per la Vitamina D, causata da bassi livelli di calcitriolo, è direttamente responsabile della perdita ossea (80); contemporaneamente tale deficit, causando livelli elevati di PTH, aggrava la perdita ossea attraverso l'eccessivo riassorbimento osseo mediato dal PTH.

Numerosi studi clinici hanno riportato recentemente, una forte associazione tra perdita della massa ossea, le calcificazioni vascolari e le malattie cardiovascolari (81) nella popolazione generale. Anche nell'ambito della CKD in dialisi Taal et al. (82), hanno dimostrato che i pazienti con perdita di massa ossea (osteopenia o osteoporosi) hanno una più elevata frequenza di morte da causa cardiovascolare se confrontati con pazienti con normale massa ossea.

CONCLUSIONI

Negli ultimi dieci anni si è generata una grossa mole di dati, sia sperimentali che clinici, che indicano che, nei pazienti con ridotta o assente funzione renale, esiste una complessa interazione tra numerosi fattori di rischio (tradizionali e non) che genera e fa progredire la patologia cardiovascolare, fino alle sue estreme conseguenze.

Non è tuttora chiaro se molti *bio-markers*, recentemente individuati, svolgano un ruolo eziologico e quindi possano offrire nuove opportunità di trattamento dell'uremia. I dati clinici ed istologici pubblicati finora, suggeriscono che un grado avanzato di aterosclerosi calcifica è un fenomeno di patobiologia frequente e grave nei pazienti con CKD; tuttavia i tentativi di modificare la velocità di accumulo del calcio nelle lesioni aterosclerotiche, sono per ora falliti. Molecole come gli analoghi della Vitamina D sembrano farmaci interessanti per la terapia della CKD-MBD, e studi in corso stanno testando la loro capacità di ridurre la mortalità dei pazienti con CKD.

È utile, a questo proposito, sottolineare che gli studi di intervento devono mirare alla riduzione della mortalità dei pazienti uremici in dialisi, in quanto gli "endpoints" intermedi, come le calcificazioni vascolari o la bassa densità ossea, o quelli biochimici come la fosforemia ecc., devono ancora essere validati, prima che il loro utilizzo come "surrogati" sia giustificato. Inoltre è bene ricordare che, una volta accertato il loro ruolo, tali surrogati dovranno riferirsi esclusivamente a quella particolare popolazione a rischio in cui sono stati testati.

RIASSUNTO

Negli ultimi anni molti studi hanno evidenziato che la malattia renale cronica (CKD) è una patologia comune, ed è associata ad un alto rischio di morbilità e mortalità. Le complicanze cardiovascolari sono la principale causa di morte nei pazienti con CKD, con un rischio di morte cardiovascolare, nei pazienti in dialisi, che è 10-30 volte più alto rispetto alla popolazione di controllo. Sulla base di queste evidenze è stato suggerito che il profilo del rischio cardiovascolare dei pazienti con CKD sia diverso da quello della popolazione generale e che risulti da una complessa e peculiare interazione tra i diversi fattori di rischio. Infatti, i fattori di rischio tradizionali come l'ipertensione, l'età, il fumo, il diabete, la dislipidemia

non sono in grado di spiegare pienamente l'alta frequenza di patologie cardiovascolari in CKD, per cui altri fattori sono coinvolti nella patogenesi dell'alta mortalità dei pazienti uremici. In questo articolo, è stata fornita una breve analisi dei principali fattori di rischio cardiovascolare nella CKD. Tra i fattori di rischio non-tradizionali è stata posta l'attenzione su quelli correlati al metabolismo minerale e per i quali è stato suggerito un ruolo nel determinare l'elevato numero di eventi cardiovascolari osservati nella CKD.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
- Megui El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331-40.
- Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. PREVEND Study Group. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005; 67: 1967-73.
- Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006; 333: 1047. Epub 2006 Oct 24.
- Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007; 72: 92-9. Epub 2007 Apr 18.
- Van Biesen W, De Bacquer D, Verbeke F, Delanghe J, Lameire N, Vanholder R. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007; 28: 478-83. Epub 2007 Jan 12.
- Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 444-53. Epub 2008 May 12.
- US Renal Data System:USRDS 1998 annual report. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl. 1): S69-800.
- Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al.; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
- Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al.; Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1307-20.
- Cano NJ, Fouque D, Roth H, et al.; French Study Group for Nutrition in Dialysis. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2583-91. Epub 2007 Jul 26.
- Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al.; Veterans Affairs Site Investigators. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1163-70.
- Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al.; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.
- Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
- Zannad F, Kessler M, Leheret P, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of foscipril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006; 70: 1318-24. Epub 2006 Jul 19.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl. 3): S112-9.
- Yoshino M, Kuhlmann MK, Kotanko P, et al. International differences in dialysis mortality reflect background general population atherosclerotic cardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3510-9. Epub 2006 Nov 15.
- Stenvinkel P, Carnero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 505-21. Epub 2008 Jan 9.
- Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1130-6.
- Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 529-38. Epub 2004 Dec 29.
- Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 9-17.
- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The ele-

- phant of uremia: oxidative stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524-38.
24. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-9.
 25. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293: 1737-45.
 26. Spiegel DM, Raggi P, Smits G, Block GA. Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3568-72. Epub 2007 Jul 7.
 27. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793-808.
 28. Zoccali C, Testa A, Spoto B, Tripepi G, Mallamaci F. Mendelian randomization: a new approach to studying epidemiology in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 332-41.
 29. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115 (4): 291-7.
 30. Linee guida sull'ipertensione arteriosa nei pazienti in dialisi. *G Ital Nefrol* 2006; 23 (1): 49-57.
 31. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 1996; 93: 697-703.
 32. Five-years findings of the hypertensive detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1979; 242: 2562-71.
 33. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Mallamaci F. Cardiac consequence of hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2004; 17: 299-303.
 34. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 1998; 54: 561-9.
 35. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1918-27.
 36. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373 (9668): 1009-15. Epub 2009 Feb 25.
 37. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-67.
 38. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, et al.; TArget Blood Pressure LEvels in Chronic Kidney Disease (TABLE in CKD) Study Group. Global approach to cardiovascular risk in chronic kidney disease: reality and opportunities for intervention. *Kidney Int* 2006; 69 (3): 538-45.
 39. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24 (22): 2054-60.
 40. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 992-1000.
 41. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
 42. Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1516-23.
 43. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl. 3): S112-9.
 44. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428-34.
 45. Meier P, Vogt P, Blanc E. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in end-stage renal disease patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 2001; 87: 199-214.
 46. De Lima JJ, Lopes HF, Grupi CJ, et al. Blood pressure influences the occurrence of complex ventricular arrhythmia in hemodialysis patients. *Hypertension* 1995; 26 (6 Pt 2): 1200-3.
 47. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 218-23.
 48. 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.
 49. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1426-33. Epub 2006 Jul 4.
 50. 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.
 51. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 802-7. Epub 2007 Feb 21.
 52. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
 53. London GM, Pannier B, Agharazii M, Guerin AP, Verbeke FH, Marchais SJ. Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 65: 700-4.
 54. 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.
 55. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (6): 1092-105. Epub 2008 Apr 16.
 59. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
 60. Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2513-20. Epub 2006 Jun 24.
 61. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk

- in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-8.
62. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-8. Epub 2004 Dec 22.
 63. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, et al.; PREPARE study group. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2909-16. Epub 2007 May 21.
 64. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, Kalra PA. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2008; 156 (3): 556-63.
 65. Boström K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91: 1800-9.
 66. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR, Proudfoot D, Weisberg PL, Edmonds ME. Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Mönckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation* 1999; 100: 2168-76.
 67. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1790-4.
 68. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1713-24.
 69. Amann K, Törnig J, Kugel B, et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003; 63: 1296-301.
 70. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
 71. 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.
 72. Wang AY, Ho SS, Wang M, et al. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 327-32.
 73. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
 74. 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.
 75. Wang AY, Woo J, Wang M, et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1927-36.
 76. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
 77. El-Abbadi M, Giachelli CM. Mechanisms of vascular calcification. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 54-66.
 78. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N, European Uremic Toxin Work Group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048-56. Epub 2005 Apr 6.
 79. 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.
 80. Panda DK, Miao D, Bolivar I, et al. Inactivation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor demonstrates independent and interdependent effects of calcium and vitamin D on skeletal and mineral homeostasis. *J Biol Chem* 2004; 279: 16754-66. Epub 2004 Jan 22.
 81. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 271-6.
 82. Taal MW, Roe S, Masud T, Green D, Porter C, Cassidy MJ. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1116-20.