

NEFROLOGIA CLINICA

Metabolismo calcio-fosforo/Nefrolitiasi

CO

POLIMORFISMO GENETICO DEL CALCIUM-SENSING RECEPTOR E CALCOLI RENALE NELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

Arcidiacono T¹, Rainone F¹, Paloschi V⁶, Scillitani A⁷, Terranegra A², Dogliotti E², Borghi L³, Guerra A³, Nouvenne A⁴, Prati B⁴, Allegri F⁴, Corbetta S⁵, Spada A⁵, Soldati L², Vezzoli G¹

¹Unità di Nefrologia Dialisi, Irccs Ospedale San Raffaele, Milano, ²Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università di Milano, Milano, ³Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Parma, Parma, ⁴Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Parma, Parma; ⁵Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Fondazione Ospedale Maggiore Mangiagalli e Regina Elena Irccs, Università di Milano, Milano; ⁶Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Università di Milano, Policlinico San Donato Irccs, San Donato, Milano; ⁷Unità di Endocrinologia, Irccs "Casa Sollievo della Sofferenza" Ospedale, San Giovanni Rotondo; ⁸Medicina Trapianti, Irccs Ospedale San Raffaele, Milano

Il Calcium-sensing receptor (CaSR) partecipa a regolare la escrezione urinaria di acqua e calcio. Nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo (PHPT), la presenza di calcoli renali è associata al polimorfismo (SNP) R990G dell'esone 7 del gene CaSR che causa un guadagno funzionale. La calcolosi idiopatica è invece associata all'aplotipo del primo blocco del gene CaSR caratterizzato dalla presenza dell'allele variante ai SNP rs7652589, rs4678013 e rs1501899, posti sulla regione 5'-non tradotta o sull'introne 1.

In questo lavoro abbiamo testato l'associazione di R990G e dell'aplotipo composto da rs7652589, rs4678013 e rs1501899 con la calcolosi renale nei pazienti affetti da PHPT. Abbiamo perciò genotipizzato 296 pazienti con PHPT: 155 con calcolosi renale (SF) e 141 senza calcolosi renale (NSF). Sono stati genotipizzati anche 453 controlli sani per i quattro SNP.

La frequenza allelica non era differente nei pazienti e nei controlli. La variante allelica 990G era più rappresentata tra i SF che tra i NSF (7.4% vs 1.8%, OR=4.4, p=0.001). L'aplotipo più frequente del primo blocco del gene comprendeva gli alleli più frequenti ai SNP rs7652589, rs4678013 e rs1501899 (GGG) ed era meno presente nei SF rispetto ai NSF (37.4% vs 50.3%, OR 1.7, p=0.0015). Sono stati poi considerati insieme R990G e l'aplotipo dei SNP del primo blocco nei pazienti con PHPT. Il rischio di calcolosi (OR) era 1.66 nei pazienti omozigoti per l'allele più comune 990R e con diplotipo diverso da GGG/GGG (p=0.041), pazienti omozigoti per 990R e con diplotipo GGG/GGG come gruppo di riferimento). Era 3.6 nei pazienti portatori di una o due copie dell'allele 990G e del diplotipo GGG/GGG (p=0.06). Era 9.5 nei pazienti portatori di una o due copie dell'allele 990G e di un diplotipo diverso da GGG/GGG (p=0.004). Inoltre i pazienti

(segue)

PO

EFFICACIA DELL'USO DEL CARBONATO DI LANTANIO. ESPERIENZA TOSCO-LIGURE

Ardini M¹, Londrino F¹, Falqui V¹, Solari P², Saffioti S³, Icardi A⁴, Carozzi S⁵, Ardu F⁶, Ervo R⁷, Donadio C⁸, Grimaldi C⁹, Rossi A¹⁰, Rombolà G¹¹

¹Nefrologia e Dialisi, La Spezia; ²Nefrologia e Dialisi, Sestri Levante; ³Nefrologia e Dialisi, Di.M.I., Università di Genova; ⁴Nefrologia e Dialisi, Asl 3 Genova; ⁵Nefrologia e Dialisi, Savona; ⁶Nefrologia e Dialisi, Sanremo; ⁷Nefrologia e Dialisi, Ventimiglia; ⁸Nefrologia e Dialisi, Università di Pisa; ⁹Nefrologia e Dialisi, Firenze; ¹⁰Nefrologia e Dialisi, Pistoia; ¹¹Nefrologia e Dialisi, O.S. Andrea La Spezia

L'iperfosforemia, nei pazienti in dialisi, si associa ad un aumento del rischio di calcificazioni vascolari e della mortalità. Meno del 50% di questi pazienti presenta valori plasmatici all'interno dei limiti consigliati dalle linee guida. La necessità di una adeguata nutrizione e la scarsa compliance ai chelanti, spesso dovuta alla numerosità delle compresse e agli effetti indesiderati, rendono questo obiettivo difficile.

Il carbonato di lantanio è un efficace chelante intestinale del fosforo; il limitato numero di compresse da assumere quotidianamente, potrebbe facilitare l'adesione alla prescrizione. Dubbi sugli effetti indesiderati, soprattutto epatici, ne limitano l'uso.

L'obiettivo di questo studio osservazionale è verificare l'efficacia del La₂(CO₃)₃ nel controllo della fosforemia, della sua tossicità epatica ed ossea e la compliance terapeutica in una coorte di pazienti provenienti da 8 centri dialisi della Liguria e della Toscana.

Sono stati selezionati 94 pazienti in trattamento emodialitico trisettimanale (BHD) da più di un anno (età compresa tra 50 e 90 anni) per lo scarso controllo della fosforemia (P 6.5±1.3 mg/dl). Tutti erano già in trattamento con varie combinazioni di chelanti. La variazione terapeutica effettuata consisteva nella prescrizione di carbonato di lantanio in monoterapia o in associazione con Ca CO₃ (calcio elemento non superiore a 1.5 g/die). La dose media di lantanio carbonato è stata di 2250 mg/die

Risultati. Durante il periodo osservazionale la fosforemia media è rimasta nei valori consigliati dalle linee guida (P 5.4±1.1mg/dl). Non abbiamo osservato variazioni significative di calcemia, fosfatasi alcalina, transaminasi, gGT, albuminemia e iPTH.

Abbiamo osservato un effetto positivo sul grado di acidosi predialitica (pHCO₃ prima dell'introduzione del carbonato di lantanio 20±3.6 mMol vs 21±1.7 mMol a 8 mesi di follow-up).

Quattro pazienti hanno sospeso il trattamento; tre per intolleranza gastro-intestinale (diarrea e pesantezza addominale), il quarto paziente, affetto da epatopatia HCV-correlata ed amiloidosi AL, ha presentato un modesto aumento degli enzimi epatici, regredito prontamente con la sospensione del farmaco.

(segue)

con PHPT con diplotipo diverso da GGG/GGG avevano un calcio ionizzato serico più alto rispetto ai pazienti con diplotipo GGG/GGG (1.50±0.178 vs 1.46±0.122 mmol/l, p=0.04), simile a quanto atteso in presenza di mutazioni inattivanti il CaSR.

In conclusione, le varianti alleliche ai SNP del primo blocco aplotipico ed al SNP R990G sono marcatori di predisposizione alla calcolosi renale nei pazienti con PHPT. La predittività di calcolosi si accentua in modo moltiplicativo in presenza delle varianti alleliche ai due siti. Possiamo ipotizzare che i polimorfismi del primo blocco del gene CaSR possono interferire con la funzione dei promotori situati nella stessa regione genica, riducendo l'espressione del CaSR nelle paratiroidi e nel tubulo renale.

Conclusioni. Il carbonato di lantanio è efficace nel controllare la fosforemia nei pazienti in dialisi; il farmaco è ben tollerato e non abbiamo rilevato effetti collaterali significativi.

La compliance è stata costante, e questo ha permesso una facile standardizzazione della dose. Inoltre, rispetto alla terapia precedente, l'uso del lantanio carbonato ha comportato un miglioramento dello stato acido-base.

Riteniamo che il lantanio non sia consigliabile nei pazienti con epatopatia attiva.

NA

PARACALCITOLE E/O CALCIOMIMETICO: QUALE OPZIONE TERAPEUTICA È PREFERIBILE NEL TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO (IPS) DEL PAZIENTE UREMICO? ESPERIENZA PERSONALE E FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE

Bandini S, Biagini M, Cerretini C, Mancini G, Gallo M, Cirami C, Salvadori M, S.O.D. Nefrologia dei Trapianti e Dialisi, Aou Careggi, Firenze

Le strategie terapeutiche più adeguate con i nuovi farmaci Paracalcitolo (P) e/o calciomimetico (C) nel trattamento dell'IPS in base al grado di severità, non sono ancora definite. Riferiamo la nostra esperienza nel follow-up a lungo termine.

Si tratta di 51 pz uremici cronici (18 F-33 M) [inizio terapia: ottobre 2005-marzo 2007], età anagrafica 67±14 aa, età dialitica 25±252 mesi, follow-up 31±6 m, con IPT di vario grado, mai trattati o non-responder alla terapia standard. 3 gruppi: (I) IPT lieve (iPTH:300-500 pg/ml) 15 pz; (II) IPT moderato: (iPTH:500-800 pg/ml) 27 pz; (III) IPT severo: (iPTH>800pg/ml) 9 pz. Terapia nei 3 sottogruppi: Inizio follow-up: (I) P in monoterapia; (II) P+C; (III) C in monoterapia, o C + P. Calcitriolo per os dopo prolungato eparatiroidismo con P. Se al t₀ fosfatemia > 7mg/dl e Calcemia T >10mg/dl, terapia iniziale: C o C+P. Ogni mese dosaggio: PTH, Ca, P, CaxP; ogni 3 mesi ALP. I dati sono espressi come medie ± SD e analizzati con T paired test.

Nei 51 pz si osserva decremento significativo dei livelli di PTH, ALP, Ca, P, CaxP fine follow-up (f.f.up) versus t₀: 664.1±228.4 vs 284.4 ± 125.4 (p<0.001) - 140.73 ± 33.65 vs 97.75 ± 28.43 (p<0.001) - 9.8 ± 0.3 vs 9.6 ± 0.6 - 6.08 ± 0.7 vs 5.7 ± 0.7 - 59.8 ± 8.6 vs 54.6 ± 10 rispettivamente (p<0.05). F.f.up: 59% dei pz in PTH K/DOQI target; 29% con 4 K/DOQI targets. F.f.up nei 3 gruppi: (I) 80% in PTH/K/DOQI target, 40% in 4 K/DOQI targets; (II) 59% in PTH K/DOQI target, 25,9% in 4 K/DOQI targets; (III) 44% in PTH K/DOQI target, 18,2% in 4 K/DOQI targets. Nei 51 pz Δ iPTH t₀ vs f.f.up 50%; Δ Ca, P, t₀ vs f.f.up 2%, 6,2% rispettivamente. Al t₀, 27/51 pz (53%) assumevano P+C; P e C in monoterapia 12/51 pz (24%). F.f.up 18/51pz (35%) assumevano P + C; 12/51 pz (24%) assumevano P, 8/51 (16%) assumevano C; 13/51 pts (25%) calcitriolo per os. Nel (I) gruppo 85% pz f.f.up assumevano P o Calcitriolo in monoterapia; nel (II) gruppo f.f.up prevalente associazione P+C (44% pz); calcitriolo, P, C, in monoterapia assunti dal 22%-19%-15% dei pz rispettivamente. Nel (III) gruppo f.f.up C in monoterapia o C+P assunti dalla totalità dei pts (56%-44% rispettivamente).

La strategia terapeutica adottata è stata efficace determinando una riduzione statisticamente significativa dei livelli di PTH, fosfatasi alcalina, Ca, P, CaxP anche nel follow-up a lungo termine. Il 60% dei pz ha presentato a f.f.up, livelli di PTH nel range K/DOQI e il 30% ha raggiunto i 4 KDOQI targets. Il P da solo e/o in associazione a C risulta essere il farmaco più utilizzato. Il calcitriolo per os può in alcuni casi sostituire il P dopo stabilizzazione IPT. Nell'IPT medio-severo il C, in monoterapia o in associazione a P è un farmaco indispensabile per un miglior controllo dell'IPT e dei livelli di calcemia e fosforemia.

PO

IPERCALCIURIA ED IPERFOSFATURIA SONO FENOMENI TRANSITORI IN CORSO DI IMMOBILIZZAZIONE PROLUNGATA

Bilancio G, Lombardi C, Luciano MG, Lubrano C, De Santo NG, Cirillo M Nefrologia, Centro Interdipartimentale di Ricerca Clinica, Seconda Università di Napoli, Napoli

L'ipercalcemia da immobilizzazione è descritta da oltre 50 anni ed è attribuita ad un aumentato riassorbimento osseo. Un'alterazione simile si osserva negli astronauti in missione spaziale. Non è noto il time-course delle modifiche della calcemia in tali condizioni, cioè non si sa se la risposta sia transitoria, progressiva con la durata della immobilizzazione o d'altro tipo. L'allettamento (bed-rest) è utilizzato come modello per simulare l'ipercalcemia da immobilizzazione e da assenza di gravità.

Lo studio ha indagato la sequenza delle variazioni della calcemia e di variabili correlate durante bed-rest. 10 volontari sani, maschi, di età 20-29 anni, hanno partecipato ad un esperimento di bed-rest nel quale raccolte urinarie complete delle 24 ore e campioni ematici del mattino a digiuno erano ottenuti prima del bed-rest (basale) ed a tempi scagari durante bed-rest di 5 settimane (35 giorni).

Un aumento della calcemia si evidenziava dal secondo giorno di bed-rest (p<0.05). Corretto per introito dietetico, l'incremento massimo rispetto al basale (picco) si osservava per la calcemia alla seconda settimana di bed-rest (+37%, p<0.01). Seguiva poi un calo progressivo con valori di calcemia non significativamente diversi dal basale alla quarta settimana. Anche la fosfatemia aveva una risposta transitoria ma con un picco più tardivo (+18% alla terza-quarta settimana, p<0.01). La calcemia presentava un aumento solo alla prima settimana (+3%, p<0.05) in parte spiegato da modifiche nella protidemia. La fosforemia aumentava del 12% circa, stabilmente dalla seconda settimana fino al termine del bed-rest (p<0.01). Comportamento opposto aveva il paratormone con un decremento progressivo dalla seconda settimana e stabile fino al termine del bed-rest (-47%, p<0.01). Tra i marcatori ossei, l'idrossiprolinuria aumentava dalla prima settimana (+12%, p<0.01) e tornava al basale solo nell'ultima settimana del bed-rest, mentre l'osteocalcina non subiva modifiche.

I dati dimostrano che l'immobilizzazione induce un rapido aumento della calcemia che si esaurisce nel tempo. Una variazione simile si osserva a carico della fosfatemia. L'aumento dell'escrezione urinaria di calcio e fosforo riflette meccanismi diversi: per il calcio prevale la riduzione del riassorbimento tubulare (spiegata dalla ridotta secrezione di paratormone), per il fosforo prevale l'aumento del carico filtrato a livello glomerulare (spiegato da aumentata concentrazione sierica). L'aumentato riassorbimento di tessuto osseo è il fattore determinante del rilascio in eccesso di ioni calcio e fosforo dall'osso. L'assenza di modifiche stabili nel tempo a carico di calcemia e fosfatemia da un lato limita le possibili conseguenze cliniche di questa alterazione ai fini del rischio litogeno, dall'altro potrebbe indicare un fenomeno di esaurimento nel pool osseo di calcio e fosforo scambiabili.

NA

EFFETTI DEL CINACALCET SUL RISCHIO DI CALCOLOSI RENALE NELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

Berutti S, Bagnis C, Tricerri A, Vitale C, Marangella M S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Ordine Mauriziano, Torino

Il cinacalcet (CNC) è stato da poco autorizzato all'uso anche nell'iperparatiroidismo primitivo (PHPT), in quanto in questi pazienti ha dimostrato discreta efficacia nel controllo dell'ipercalcemia ed un miglioramento nel turnover scheletrico.

Poiché una delle complicanze di PHPT è la nefrolitiasi calcica (NLCA), il nefrologo è potenzialmente coinvolto nella gestione di questi pazienti. Nonostante la NLCA costituisca una indicazione alla PTX, vi sono casi in cui la chirurgia non è fattibile - non consenso del paziente, rischio chirurgico, reinterventi complessi - o richiede tempi lunghi di attesa. In questi può rendersi necessario l'uso di CNC, ma non ne sono noti gli effetti sul rischio litogeno.

In questa segnalazione preliminare riportiamo i risultati ottenuti in un paziente con PHPT e NLCA severa, trattato per 1 mese con CNC in attesa di PTX. La terapia è stata interrotta dopo PTX efficace con asportazione di doppio adenoma.

Si tratta di pz. maschio di anni 22 con calcolosi a stampo nel rene dx e caliceale nel sx. Il sospetto di PHPT si basava sulla coesistenza di ipercalcemia, ipofosforemia, elevazione di PTH e calcitriolo sierici e dal rilievo scintigrafico con sestaMIBI di accumulo patologico.

CNC è stato somministrato alla dose di 30 mg/die, e gli esami biochimici e di rischio litogeno sono stati eseguiti in condizioni basali e dopo un mese di terapia.

In tabella sono esposti i risultati.

Parametri	Basali	Dopo CNC
PTH (pg/ml)	232	277
Calcemia (mg/dl)	12.3	11.7
TmPO4 (mg/100 ml GFR)	1.59	1.76
Calcemia (mg/24 h)	675	328
Fosfatemia (mg/24h)	1122	1088
Ossaluria (mg/24h)	36.1	33.3
Ca/Cr fasting (mg/mg)	0.33	0.20
Crosslinks (nmol/molUcr)	15.2	11.5
βCaOx	6.9	2.9
βbsh	5.62	2.17

I risultati confermano i pochi dati di letteratura relativi ad alcuni dei parametri. Per quanto riguarda il rischio litogeno, questo si è molto ridotto in conseguenza di una riduzione della calcemia, della fosfatemia e dell'ossaluria, e di qui una riduzione della saturazione rispetto ai sali di calcio litogeni. Il PTH è rimasto elevato, ma è da notare che i valori pre-operatori, eseguiti dopo sospensione del farmaco, erano aumentati a 373 pg/ml.

Questi risultati preliminari incoraggiano ad intraprendere uno studio più ampio sull'uso di CNC nei pazienti con PHPT e NLCA.

CO

PROFilo METABOLICO E RISCHIO DI RECIDIVA DI CALCOLOSI RENALE IN DUE CENTRI ITALIANI

Bonerba B¹, Vitale C², Viggiani N¹, Bagnis C², Manno C¹, Gallo L³, Marangella M⁴, Schena F¹

¹Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianti, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti D'Organo (Deto), Università degli Studi di Bari, Bari; ²S.C. Nefrologia e Dialisi A.O. Ordine Mauriziano, Torino; ³Laboratorio Analisi A.O. Ordine Mauriziano, Torino; ⁴S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Ordine Mauriziano, Torino

Introduzione. La calcolosi renale, una patologia di comune riscontro nella popolazione italiana, è dovuta ad uno squilibrio fra la concentrazione urinaria di promotori e inibitori della cristallizzazione e tende frequentemente a recidivare.

Scopo. Scopo del nostro studio è stato quello di analizzare il profilo metabolico di un'ampia casistica di pazienti affetti da calcolosi renale, afferenti a due Centri italiani, nel Nord (Centro A - Torino) e nel Sud Italia (Centro B - Bari), stabilire il rischio litogeno ed identificare gli eventuali fattori di rischio responsabili di recidiva di calcolosi renale.

Materiali e Metodi. Nello studio cross-sectional abbiamo analizzato il profilo metabolico di 1624 pazienti affetti da nefrolitiasi [922 del Centro A (431 M, 491 F; età media 49.7±16.7 anni) e 702 pazienti del Centro B (302 M, 400 F; età media 46.5±22.8 anni)].

In 1153 pazienti abbiamo valutato lo stato di sovrassaturazione urinaria per il calcio ossalato, calcio fosfato ed acido urico usando il software LITHORISK. In 316 pazienti seguiti per almeno 2 anni il rischio di recidiva e i possibili fattori predittivi sono stati valutati con analisi uni- e multivariata mediante le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e il Cox proportional hazard method.

Non sono state evidenziate differenze significative tra il Centro A e il Centro B, eccetto che per diuresi (22.8 ± 8.5 dl/24 ore vs 17.4 ± 6.7 dl/24 ore; p<0.001), ossaluria (30.1 ± 12.9 mmol/24 ore vs 26.3 ± 10.5 mmol/24 ore; p<0.001) e uricuria (479.9 ± 177.6 mg/24 ore vs 540.4 ± 202.2 mg/24 ore; p=0.002). Ipercalcemia era presente nel 30% dei pazienti, iperossaluria nell'11%, ipocitratemia nel 17%, iperuricemia nel 9%, altre anomalie nel 15%. Il 18% dei pazienti non presentava nessuna anomalia metabolica.

L'analisi del calcolo, effettuata in 1010 pazienti, evidenziava la seguente composizione: ossalato di calcio (69.2%), fosfato di calcio (11.8%), acido urico (14.4%), altri tipi (4.6%). In 647 pazienti con calcolosi calcica, il 26.2% dei pazienti presentava ipercalcemia, il 12.3% iperossaluria, il 35.6% ipocitratemia e il 14.5% iperuricemia. Durante un follow-up medio di 110±84 mesi, 82/316 (25.9%) pazienti avevano presentato una recidiva. L'analisi di sopravvivenza mostrava che a 10 e 20 anni la probabilità di recidiva era del 28% e 46% rispettivamente. L'analisi multivariata di Cox evidenziava che i fattori indipendenti

(segue)

predittivi di recidiva erano il Body Mass Index (BMI) basale (HR 1.12; IC 95% 1.04-1.22) e le variazioni a 24 mesi del volume (HR 0.91; IC 95% 0.85-0.95) e del peso specifico urinario (HR 1.48; IC 95% 1.12-2.06).

Conclusioni. Le piccole differenze evidenziate nei parametri biochimici ed urinari nei pazienti dei due centri italiani sono probabilmente dovute a differenti abitudini alimentari e fattori ambientali. Nel follow-up a lungo termine le modificazioni della diuresi e del peso specifico urinario riducono il rischio di recidiva mentre il BMI basale può rappresentare un nuovo predittore di rischio.

CO

LIVELLI PLASMATICI DI PARATORMONE ED INDUZIONE DELLA MOBILIZZAZIONE DI CELLULE PROGENITRICI ENDOTELIALI NEL PAZIENTE UREMICO

Coppolino G¹, Bolignano D², De Paola L¹, Giulino C³, Mannella A³, Peta A³, Lombardi L¹, Buemi M²

¹Uoc Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro; ²Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina, Messina; ³Uo Ematologia, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro

L'augmentata mobilizzazione di cellule staminali ematopoietiche dal midollo osseo (HSC), che si trasformano in cellule progenitrici endoteliali (EPC), è correlata, anche in pazienti in uremia terminale (*Kidney Int.* 2008), sia ad un ridotto rischio cardiovascolare, sia ad una migliore omeostasi vascolare, poiché contribuisce ad una migliore reendotelizzazione e rivascularizzazione. In soggetti con normale funzione renale, fisiologicamente, l'incremento dei livelli di paratormone (PTH) è stato di recente indicato come favorire il rilascio di EPC dal midollo osseo, e addirittura la somministrazione di PTH dopo eventi ischemici cardiaci ha dimostrato migliorare la rivascularizzazione e la ripresa funzionale miocardica (*Cardiovasc Res.* 2008). Al contrario i pazienti uremici sono spesso caratterizzati da un incrementato livello di PTH e da livelli estremamente ridotti di HSC ed EPC. Tali fattori sono stati singolarmente ed ampiamente dimostrati sostenere un'alterata funzione endoteliale ed un incrementato rischio cardiovascolare. Scopo dello studio è stato investigare in una coorte di pazienti in uremia terminale in terapia sostitutiva emodialitica l'effetto di differenti livelli di PTH sulla mobilizzazione di HSC ed EPC.

Abbiamo arruolato 80 pazienti in HD (54 M, 26 F). Seguendo le linee guida K-DOQI i pazienti sono stati divisi in tre gruppi in relazione ai livelli di PTH: 1° gruppo con PTH più basso di 150 pg/ml, 2° gruppo con PTH tra 150 e 300 pg/ml a target secondo le K-DOQI, 3° gruppo con PTH più alto di 300 pg/ml. EPC ed HSC sono state identificate dalla combinazione di specifici marker di superficie (CD45⁺, CD34⁺, CD31⁺, CD133⁺, VEGFR2⁺, C-Kit⁺) con tecnica citofluorimetrica. L'analisi della varianza è stata condotta tramite 1-way ANOVA seguita da Fisher test e le correlazioni calcolate con il coefficiente di Pearson. L'analisi ROC ha determinato i valori ottimali di PTH per ottenere i livelli più elevati di cellule progenitrici.

Tutti i pazienti hanno mostrato un ridotto numero di HSC ed EPC. Le HSC si sono correlate direttamente con il PTH (R=0.78 p<0.05), mentre le EPC non hanno mostrato tale correlazione. Al contrario il gruppo con PTH a target secondo le K-DOQI ha mostrato livelli incrementati di EPC rispetto al gruppo con PTH basso (1.83±0.72 vs. 1.66±0.83 cells/μl; p=0.04) ed al gruppo con PTH alto (1.83±0.72 vs. 1.76±1.15 cells/μl; p=0.04) (Fig.1). L'analisi ROC ha permesso di definire che livelli di PTH a target risultano in livelli

(segue)

migliori di HSC [AUC=0.620 95% CI= 0.446 - 0.774 valore di cut-off di 1.78 cells/μl con sensibilità=80.0 e specificità=54.5], 1.78 cells/μl] e EPC [AUC=0.674 95% CI= 0.501 a 0.819 valore di cut-off di 1.36 cells/μl con sensibilità=80.0 e specificità=59.1).

I nostri dati confermano l'effetto del PTH sulla mobilizzazione delle cellule progenitrici probabilmente con un'azione diretta sul midollo osseo e la maturazione di tali cellule verso la linea endoteliale. In parallelo l'analisi dei risultati enfatizza che, con un livello di PTH intermedio si ottiene un ottimale rilascio di EPC, mentre livelli estremamente elevati di PTH corrispondono a ridotti livelli di progenitrici endoteliali e potrebbero rappresentare un nuovo meccanismo per spiegare l'incrementato rischio cardiovascolare.

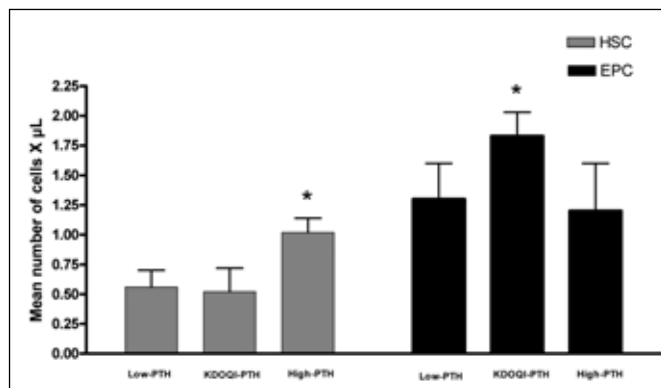


Figura 1

POD

IL POLIMORFISMO GENETICO DELLE MATRIX METALLOPROTEINASES 1E 3 È FORTEMENTE ASSOCIATO ALLA MORTALITÀ NEI PAZIENTI IN EMO-DIALISI

Cozzolino M, Galassi A, Biondi ML, Brancaccio D, Gallieni M
Uo Nefrologia e Dialisi, Ao San Paolo, Milano

Introduzione. Le calcificazioni vascolari e l'aterosclerosi accelerata sono tra le cause più frequenti di patologia cardiovascolare e di mortalità nei pazienti in dialisi. Le "matrix metalloproteinases" (MMPs) sono una famiglia di enzimi che hanno un ruolo importante nel riassorbimento della matrice extracellulare e nella patogenesi dell'aterosclerosi e delle calcificazioni vascolari. In particolare, MMP1 e MMP3 sono colocalizzate soprattutto con il calcio e i depositi di fibrina nelle placche aterosclerotiche di arterie coronarie calcificate. Recentemente, è stato dimostrato come i polimorfismi di MMP1 (2G/2G) e di MMP3 (6A/6A) siano associati ad aumentata calcificazione a livello coronarico e a stenosi carotidea.

Scopi. In questo studio abbiamo analizzato la possibile associazione tra i polimorfismi di MMP1 e MMP3 e il rischio di sviluppare ESRD (end-stage renal disease) e la mortalità in una popolazione di pazienti in emodialisi.

Pazienti e Metodi. 99 pazienti emodializzati e 133 soggetti sani (controlli) sono stati studiati e seguiti per un periodo di 36 mesi. I pazienti in trattamento emodialitico standard per tre volte alla settimana, avevano le seguenti caratteristiche: età 64 ± 13 anni, sesso maschile 64%, diabete mellito 24%, ipertensione arteriosa 62%, fumatori 38%, dislipidemia 28%.

Risultati. L'ESRD non si associava ai singoli polimorfismi di MMP1, 2G/2G (p=0.09), e di MMP3, 6A/6A (p=0.11), ma era fortemente associata alla combinazione di 2G/2G e 6A/6A: OR 2.57 (0.95-7.4), p=0.037. L'analisi del singolo genotipo di MMP1, 2G/2G: HR 2.96, (1.29-6.80) p=0.01, ma non quella di MMP3, 6A/6A: HR 3.01 (0.88-10.26) p=0.078, era associata al rischio di mortalità per tutte le cause indipendentemente da età, sesso, diabete, ipertensione, fumo, dislipidemia, proteina C reattiva, albumina e storia di eventi cardiovascolari. Inoltre, la combinazione di 2G/2G e 6A/6A raddoppiava il rischio di mortalità nello stesso modello di analisi di Cox regression: HR 4.69 (1.72-12.81) p=0.003.

Conclusioni. Questo studio evidenzia come i pazienti in emodialisi abbiano una diversa distribuzione dei genotipi per MMP1 e MMP3 rispetto alla popolazione di controllo con funzionalità renale normale. I polimorfismi di MMP1 e di MMP3 potrebbero rappresentare un nuovo fattore prognostico negativo per il processo di aterosclerosi accelerata e per la mortalità dei pazienti in dialisi.

POD

IL POLIMORFISMO GENETICO DEL CONNECTIVE TISSUE GROWTH FACTOR (CCN2, CTGF) RAPPRESENTA UN NUOVO FATTORE PROGNOSTICO DI RISCHIO PER GLI OUTCOME CARDIOVASCOLARI NEI PAZIENTI IN EMODIALISI

Cozzolino M¹, Biondi M¹, Banfi E¹, Riser B², Brancaccio D¹, Gallieni M¹
¹Uo Nefrologia e Dialisi, Ao San Paolo, Milano; ²Department of Physiology and Biophysics, Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, Illinois, USA

Nei pazienti in emodialisi (HD) la patologia cardiovascolare (C-V) è in costante crescendo e solo in parte può essere attribuita ai fattori di rischio C-V "classici", tradizionalmente associati all'aterosclerosi accelerata. CCN2 (connective tissue growth factor /CTGF) è un fattore profibrotico che viene secreto dalle cellule endoteliali ed è attivamente coinvolto nei processi pro-aterosclerotici della proliferazione fibroblastica e della produzione di matrice. Inoltre, l'espressione proteica di CCN2 è significativamente aumentata a livello delle placche aterosclerotiche più fibrotiche e calcifiche, dove la migrazione monocitica viene stimolata. L'espressione del promoter del gene di CCN2 è stata trovata fortemente aumentata in campioni biotipici di cute di pazienti affetti da sclerosi sistemica, una patologia classicamente pro-fibrotica. Lo scopo del nostro studio è stato quello di verificare l'associazione tra il polimorfismo genetico di CCN2 e la morbilità e mortalità per causa C-V in 98 pazienti in HD. Questi soggetti sono stati seguiti per un follow-up di 24 mesi e analizzati per il polimorfismo più comune del gene di CCN2 (G-945C). Le caratteristiche dei pazienti, in trattamento emodialitico standard per tre volte alla settimana, erano: età 64±13 anni, maschi 64%, diabetici 24%, ipertesi 62%, fumatori 38%, dislipidemici 28%. L'analisi del genotipo di CCN2 (G-945C) non era associata alle mortalità per tutte le cause. Al contrario, il genotipo GG di CCN2 era fortemente associato alla mortalità per causa C-V: OR 13 (1.49-155), p=0.0048. Inoltre, il genotipo GG di CCN2 era associato in modo stretto anche agli eventi C-V seri (infarto del miocardio o ictus) nei pazienti in HD vivi dopo 24 mesi di osservazione: OR 13.3 (2.5-87.08), p=0.0001. In conclusione, questo studio evidenzia per la prima volta come il polimorfismo genetico di CCN2 rappresenti un fattore prognostico negativo per morbilità e mortalità C-V nei pazienti in HD. Questi risultati potrebbero avere importanti implicazioni per poter meglio comprendere il link tra aterosclerosi accelerata e mortalità aumentata in questa popolazione.

NA

VARIABILITÀ INDIVIDUALE DEL PTH IN 2 ANNI DI TRATTAMENTO CON CINACALCET IN PAZIENTI DIALIZZATI

Dattolo P, Simone G, Michelassi S, Ferro G, Mehmetaj A, Pizzarelli F
 Uo Nefrologia e Dialisi, Osma, Firenze

Il fenomeno della variabilità dell'emoglobina nei dializzati trattati con ESA è un argomento emergente in quanto, forse, predittivo di mortalità/morbilità. Abbiamo voluto verificare se anche l'andamento del PTH nei pazienti in terapia con cinacalcet presenta analogha variabilità.

Abbiamo trattato con cinacalcet per due anni 15 pazienti (2 in dialisi peritoneale; 12 maschi e 3 femmine, età media anni 59 ±14, anzianità dialitica anni 8 ± 6), in dialisi da almeno sei mesi, ed affetti da grave iperparatiroidismo secondario. La dose iniziale di cinacalcet era di 30 mg/die, in seguito personalizzata in base ai livelli di iPTH.

In tabella l'andamento trimestrale dei parametri biochimici (T1 media di tre mesi precedenti l'inizio della terapia). A fronte di una progressiva ed omogenea normalizzazione dei parametri nella popolazione globalmente analizzata, l'analisi dei dati individuali (figura) mostra una notevole oscillazione dei valori di PTH spiegata non solo da problemi di compliance ma anche da fattori comorbidi intercorrenti (infezioni, interventi chirurgici, ricoveri).

	T1	3	6	9	12	15	18	21	24
PTH pg/ml	899	568	542	479	449	392	411	369	452
Ca mg/dl	9.9	9.5	9.0	8.6	9.1	9	9.7	9.5	9.0
P mg/dl	6.4	6.5	6.5	6	6.8	6.9	5.6	4.6	5.2
Ca x P	63	62	58	52	62	62	54	44	46

(segue)

PO

ANALISI DELLA VARIABILITÀ DEL PARATORMONE PER LA DIAGNOSI DI OSTEOPATIA AD ELEVATO TURNOVER (HTO) IN PAZIENTI UREMICI

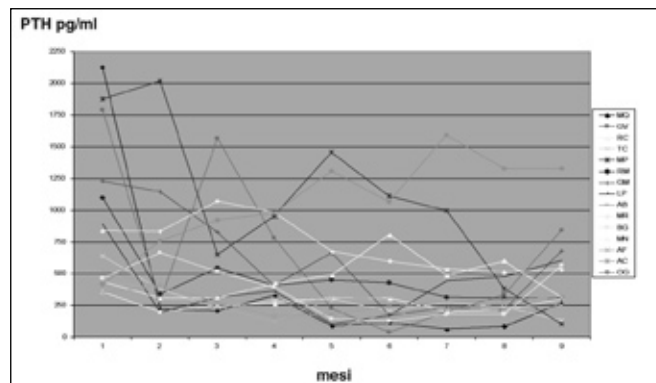
De Paola L¹, Coppolino G¹, Bolognino D², Buemi M², Lombardi L¹
¹Uoc Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro; ²Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Messina, Messina

Lo stato uremico è variamente associato a disturbi del metabolismo minerale e all'insorgenza di osteopatia definita come Osteodistrofia renale (ROD). La diagnosi è basata su rilievi istologici e permette di distinguere fra Osteodistrofia ad alto turn-over (HTO), Osteodistrofia a medio (MTO) e basso (LTO) turn-over. Poiché la biopsia ossea non è praticabile in modo sequenziale e diffuso a tutti i pazienti, parametri biochimici sono comunemente adottati per la diagnosi e la stadiazione della patologia ossea. Il dosaggio del paratormone (iPTH) e della Fosfatasi alcalina sono predittori indipendenti di HTO con buona specificità e sensibilità (K-DOQI workgroup). Tuttavia lo studio biochimico della cinetica dell'iPTH è un limite all'uso del suo dosaggio medio poiché il iPTH ha una breve emivita plasmatica ed il suo rilascio è altamente variabile. Esso varia infatti in rapporto a stato organico e funzionale delle paratiroidi, terapia con vitamina D e calciomimetici, variazioni alimentari e dialitiche degli elettroliti (Mg, P, Ca), del pH, variazione della clearance del iPTH. In uno studio retrospettivo abbiamo valutato la misura di parametri di variabilità del iPTH nel tempo, in un gruppo di pazienti uremici in emodialisi, come fattori indipendenti di rischio per HTO, e valutando la loro utilità rispetto ai comuni marker nella diagnosi di HTO.

Da 55 pazienti in emodialisi sono risultati eleggibili 32 pazienti di età media 67.1±11.7 ed età dialitica 119±101 mesi e sono stati seguiti retrospettivamente per un follow-up medio di 14.5 mesi con una incidenza di HTO di 0.25. La diagnosi di HTO vs MTO/LTO è stata determinata come da linee guida K-DOQI sulla base di iPTH (>380 pg/dl) in associazione con FA (> 83 mg/dl). Per ogni paziente con dati di iPTH lineari (criterio di inclusione) veniva calcolata la variabilità assoluta di iPTH (differenza metrica tra valori contigui) e correlata con parametri di variabilità derivati da un modello di regressione dell'iPTH nel tempo: PTH-intercetta, PTH-slope, Varianza residuale (PTH-resSD). Questi parametri venivano correlati all'analisi univariata ad altre covariate di natura clinica, nutrizionale e del metabolismo minerale e successivamente ulteriormente analizzati in un modello di regressione logistica multivariata.

Abbiamo riscontrato una forte correlazione tra PTH-media e PTH-intercetta (r=0.61 p=0.0002) e tra variabilità assoluta di iPTH e PTH-resSD (r=0.69 P=0.0000). All'analisi univariata, mostravano una correlazione significativa per la diagnosi di HTO: la PTH-resSD (p=0.006), PTH-intercetta (p=0.04), Fosforo (p=0.01) e CaxP (p=0.01). All'analisi

(segue)



In conclusione il trattamento con cinacalcet si è associato, in un terzo dei nostri pazienti, ad oscillazioni individuali significative dei valori di iPTH. Il significato clinico e prognostico di tale fenomeno andrà valutato con studi specificamente costruiti.

multivariata la PTH-resSD si confermava predittore indipendente per la diagnosi di HTO ($p=0.04$) insieme a P e CaxP. La ROC analisi indica ad un cut-off di 150.4 pg/ml il valore di PTH-resSD con una buona specificità e sensibilità per la diagnosi di HTO (AUC=0.91 IC 0.73-0.97).

Il nostro studio dimostra, in un gruppo di pazienti in emodialisi, la validità dell'utilizzo della misura di parametri di variabilità nel tempo dei valori ematici di iPTH come predittore indipendente di HTO. La loro utilità si è dimostrata superiore alla semplice misura del PTH medio e potrebbe essere una alternativa al prelievo biotico osseo nella diagnosi di HTO.

PO

TERAPIA FARMACOLOGICA E METABOLISMO MINERALE. DATI DEL CAMPANIA SURVEY

Del Gado G¹, Apperti V², Auricchio MR³, Capuano A⁴, D'Apice L⁵, De Rosa C⁶, Di Iorio B⁷, Monte G⁸, Manzi S⁹, Monteleone E¹⁰, Morrone LFP¹¹, Paduano G¹², Ruocco C⁴, Russo D⁴, Treviso S¹³

¹Nefrologia, Luna, Teano, Caserta; ²Nefrologia, San Felice a Cancellò, Caserta; ³Nefrologia, Casellammare di Stabia, Napoli; ⁴Nefrologia, Policlinico Federico II, Napoli; ⁵Nefrologia, Ospedale Civile di Caserta, Caserta; ⁶Centro San Pio X, Afragola, Napoli; ⁷Nefrologia, Ospedale di Solofra, Avellino; ⁸Nefrologia, Villa Sant'Andrea, Maddaloni, Caserta; ⁹Nefrologia, Cmp, Mondragone, Caserta; ¹⁰Nefrologia, Santa Maria Capua Vetere, Caserta; ¹¹Nefrologia, Ospedale Benevento, Benevento; ¹²Centro San Biagio, Casoria, Napoli; ¹³Centro Sodav, Aversa, Caserta

L'iperparatiroidismo secondario del paziente in trattamento dialitico è una patologia multifattoriale. Molti studi hanno evidenziato che i parametri del metabolismo minerale sono nel range di normalità solo in una bassa percentuale di pazienti malgrado la disponibilità di farmaci capaci di agire sui fattori patogenetici dell'iperparatiroidismo secondario. In questo studio viene valutata l'efficacia di differenti terapie farmacologiche sul controllo del metabolismo minerale in pazienti dializzati nella regione Campania.

Lo studio è retrospettivo e rappresenta la pratica clinica (real world) seguita nei diversi centri partecipanti. Sono stati raccolti i dati relativi all'anno 2008 pertinenti a pazienti prevalenti in trattamento dialitico extracorporeo presso strutture pubbliche e private. Dati censiti sono stati: età, sesso, durata della dialisi, tipo di dialisi, contenuto in calcio del bagno di dialisi, paratiroidectomia, biochimica generale, calcemia, fosforemia, PTH, prodotto calcio-fosforico, emoglobina, terapia con chelanti del fosforo, vitamina D o analoghi (VDRA), calcimimetico e loro associazione. I dati mensili delle variabili di laboratorio sono stati medianti ed usati per l'analisi statistica.

Sono stati raccolti dati di 698 pazienti (39% donne, 61% maschi) in dialisi presso strutture pubbliche (25%) e private (75%). Nel corso del periodo di osservazione non sono state rilevate modifiche significative della terapia farmacologica: chelanti con alluminio (13%), sevelamer (49%), calcio carbonato (3%), lantanio (6%), calcitriolo (monoterapia: 26%; associato a chelanti del fosforo: 61%; associato a chelanti e cinacalcet: 12%), paracalcitolo (monoterapia: 17%; associato a chelanti del fosforo: 83%), cinacalcet (monoterapia: 3.3%; associato a chelanti del fosforo: 34%; associato a chelanti e paracalcitolo: 62%). Con il calcitriolo in monoterapia, il 61% dei pazienti era a target con calcemia, fosforemia e PTH. Le associazioni tra VDRA, calcio mimetico e chelanti consentivano solo al 10-20% dei pazienti di raggiungere i 3 target. L'associazione VDRA, cinacalcet e chelante

(segue)

CO

CALCIFICAZIONI VASCOLARI E CARDIO-TC NELL'UREMICO IN DIALISI

De Paolis P¹, Ballanti P², Di Giulio S¹, Pierantozzi A³, Silvestrini G², Mantella D¹, Pisanò S³, Iappelli M⁴, Favarò A¹, Coen G³

¹Nefrologia e Trapianto, Ospedale San Camillo, Roma; ²Dipartimento Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma; ³Ospedale Israelitico, Roma; ⁴Chirurgia dei Trapianti, Ospedale San Camillo, Roma

Le calcificazioni vascolari nel paziente uremico sono molto frequenti e possibile causa di morte cardiovascolare. Calcificazioni a livello coronarico possono essere riconosciute e quantizzate mediante la tecnica della Multislice CT. La corrispondenza tra questa valutazione e quella riscontrabile nelle arterie periferiche è stata studiata in pazienti uremici sottoposti a trapianto renale. In 45 pazienti all'atto del trapianto veniva prelevato un frammento di arteria epigastrica inferiore il cui contenuto in calcio valutato mediante tecnica istochimica di Von Kossa veniva comparato ai valori di Agatston score coronarico. I pazienti avevano età media di 48.8±14.6 anni, età dialitica media di 99.1±104 mesi, Calcemia 9.26±0.62 mg/dl, fosforemia 5.37±1.02 mg/dl, PTH 201.7±126.8 pg/ml, FA 170.2±84.6 mU/ml. La calcificazione della tunica media veniva valutata in modo semiquantitativo. La valutazione delle calcificazioni coronariche era eseguita mediante MSCT con apparecchiatura a 64 strati. Dalla analisi bivariata (Spearman) risulta una correlazione significativa della età dialitica con la cardio-TC ($p<0.05$), della età anagrafica con la calcificazione della media ($p<0.002$) e con la cardio-TC ($p<0.001$), e della calcificazione della media con l'Agatston score ($p<0.0001$). Il PTH correlava positivamente con la calcificazione della tunica media senza raggiungere la significatività ($p<0.10$) mentre la FA era correlata significativamente sia con la calcificazione della media ($p<0.028$) che con lo score coronarico ($p<0.05$). Nessuna correlazione significativa era presente tra calcificazioni vascolari, fosforemia e calcemia. L'analisi multivariata con la calcificazione della media come variabile dipendente dava come variabili predittive l'età dialitica e la fosfatasi alcalina ($p<0.005$ e <0.05 , rispettivamente). All'analisi multivariata step-wise lo score coronarico aveva come parametri predittivi prevalenti l'età ($p<0.01$) e la FA ($p<0.035$). In conclusione, le calcificazioni della tunica media di una arteria periferica sono in stretta correlazione con le calcificazioni coronariche rilevate con la multislice TC. Pertanto il danno vascolare con depositi calcifici appare generalizzato, presumibilmente a tutto il sistema arterioso. Età ed età dialitica sono principali fattori di rischio mentre i parametri del metabolismo calcio-fosforo, se si esclude la FA, non emergono come fattori di rischio del danno calcifico vascolare.

del fosforo consentiva di ottenere un migliore controllo del PTH.

I dati del presente studio indicano un più largo uso di paracalcitolo, una prescrizione molto bassa di calcio carbonato, un persistente uso di chelanti del fosforo contenenti alluminio rispetto a quanto riportato in altre casistiche. Clinicamente rilevante il riscontro di terapia di associazione tra cinacalcet e VDRA. L'associazione tra chelante del fosforo, cinacalcet, e VDRA assicura un miglior controllo del PTH ma non di tutte le variabili del metabolismo minerale. Malgrado le maggiori conoscenze sulla fisiopatologia dell'iperparatiroidismo e la disponibilità di nuovi farmaci il controllo del metabolismo minerale rimane ancora non ottimale.

PO**IL TRATTAMENTO DELLA PROGRESSIONE DELLE CALCIFICAZIONI VASCOLARI NEI PAZIENTI CON CKD-4 RALLENTA LA PROGRESSIONE DELL'IRC? ANALISI DELL'INDEPENDENT STUDY-CKD4**

Di Iorio BR, Cucciniello E, Bellizzi V

Soc di Nefrologia, Dipartimento Area Medica, Po "A Landolfi" - Solofra

Introduzione. La popolazione di pazienti con uremia terminale è in rapida continua espansione, soprattutto per l'invecchiamento della popolazione generale e per l'incremento nell'età avanzata di malattie croniche quali il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa. I pazienti in dialisi presentano, parimenti, una morbilità cardiovascolare sempre più importante e ciò condiziona la loro mortalità. Sempre maggiore importanza sta rivestendo il problema delle calcificazioni cardiovascolari nell'ambito della mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti uremici e/o in dialisi. Negletto è il problema se il rallentamento delle calcificazioni vascolari, insieme al controllo dell'ipertensione e dell'introito proteico possa rappresentare una modalità valida per contribuire al rallentamento della progressione dell'IRC. Scopo dello studio è la valutazione della progressione dell'IRC in pazienti con CKD-4 sottoposti precocemente a trattamento con chelanti del fosforo.

Materiali e Metodi. Abbiamo studiato 126 pazienti consecutivi con CKD-4 (FG 50-30 ml/min) randomizzati in 3 gruppi: A- pazienti trattati con sevelamer; B- pazienti trattati con idrossido di alluminio e/o calcio acetato/carbonato. Tutti i 126 pazienti erano trattati con dieta ipoproteica da 0.6 g/kg/die e sottoposti a un trattamento medico rispondente ai principi della *Best Practice Medicina*: in tutti i pazienti abbiamo cercato di raggiungere i valori target consigliati dalle linee Guida per la pressione arteriosa ($\leq 130/80$ mmHg), per l'anemia (> 11 g/dl di emoglobina, TSAT > 20 %), per l'acidosi (bicarbonatemia tra 20 e 24 mEq/l) e per il diabete (Hb glicosilata < 7.0 %), per il colesterolo e i trigliceridi (colesterolo < 200 mg/dl, LDL-col < 100 , trigliceridi < 180 mg/dl) (era permesso l'uso di statine e/o omega-3, secondo necessità). L'obiettivo della terapia chelante è stato quello di raggiungere una fosforemia $> 2.5 < 5.0$ mg/dl, calcemia $> 8. < 9.5$ mg/dl, PTH = 150-300.

Risultati. L'età media, il sesso, il valore di FG, la PA, e i più comuni valori ematici degli esami di laboratorio erano comparabili tra i due gruppi, così come il TC score (200 ± 150 versus 190 ± 175) e la PWV (6.4 ± 1.5 versus 6.3 ± 1.7 m/sec). Dopo 3 anni di osservazione nel gruppo A TC score non incrementava significativamente mentre era aumentata nel gruppo B (210 ± 160 versus 315 ± 180 , $p < 0.001$), così come PWV (6.6 ± 1.5 versus 9.3 ± 1.9 m/sec, $p < 0.001$) e parimenti era pressoché invariata la perdita di funzione renale nel gruppo A (-2.4 ± 0.8 versus -2.6 ± 0.7 ml/mese, pre e post studio, $p = NS$), mentre nel gruppo B era significativamente peggiorata (-2.5 ± 0.5 versus -4.4 ± 1.7 ml/anno, pre e post

(segue)

PO**L'ESPOSIZIONE LIEVE AL CADMIO CORRELA CON LA FORMAZIONE DI CALCOLI RENALI NELLA POPOLAZIONE GENERALE?**

Ferraro PM, Costanzi S, Sturmiolo A, Passalacqua S, Fulignati P, Naticchia A, Aureli F, D'Alonzo S, Porri MG, Bonello M, Gambaro G, Nefrologia e Dialisi, Columbus-Gemelli, Programma Renale, Università Cattolica, Roma, Italia

Obiettivi. L'associazione tra nefropatia e Cadmio è stata notata per la prima volta alla fine del 19° secolo. I calcoli renali sono comuni tra i lavoratori esposti al Cadmio. Nelle aree non contaminate da Cadmio, il fumo di sigaretta può essere una causa di esposizione cronica di lieve entità al Cadmio.

Abbiamo testato l'ipotesi che i calcoli renali siano associati all'esposizione di lieve entità al Cadmio ricercando tale associazione nella popolazione generale.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato dati della popolazione adulta del NHANES III, un campione rappresentativo della popolazione adulta generale degli Stati Uniti. I soggetti sono stati stratificati in quartili in base ai valori di Cadmio urinario. È stata condotta una regressione logistica multivariata, aggiustata per un numero di possibili fattori di confondimento.

Risultati. L'analisi ha incluso dati su 15006 soggetti di età ≥ 20 anni. Nel nostro modello di regressione logistica multivariata stepwise, età (OR 1.018, 95% CI 1.012 - 1.023, $p < 0.001$), sesso maschile (OR 1.669, 95% CI 1.393 - 1.999, $p < 0.001$), ipertensione arteriosa (OR 1.354, 95% CI 1.136 - 1.612, $p = 0.001$), presenza di gotta (OR 1.463, 95% CI 1.059 - 2.021, $p = 0.021$) si associavano alla presenza di uno o più calcoli renali. Al contrario, la razza nera o ispanica conferivano un effetto protettivo (OR 0.322, 95% CI 0.274 - 0.662; OR 0.499, 95% CI 0.332 - 0.899, rispettivamente; $p < 0.001$). Il Cadmio urinario non era associato ai calcoli renali dopo aggiustamento per età, sesso, razza, attitudine al fumo, ipertensione arteriosa, malattia cardiovascolare, diabete mellito, livelli di Piombo sierico, creatinina sierica > 1.5 mg/dl, gotta e uso di diuretici. L'unico predittore di rischio di calcoli recidivante ($n = 887$) è risultato essere il sesso maschile (OR 1.612, 95% CI 1.153 - 2.256, $p = 0.005$).

Conclusioni. L'esposizione al Cadmio di lieve entità osservata nella popolazione generale non è associata ad un aumentato rischio di calcoli renale, come non lo è l'attitudine al fumo. Lo studio conferma l'associazione tra calcoli renale ed età, sesso maschile, razza caucasica, ipertensione arteriosa e gotta. Il sesso maschile è inoltre associato a calcoli recidivante.

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

studio, $p = 0.0001$). Inoltre nel gruppo A 20/63 soggetti hanno iniziato la dialisi durante lo studio, nel gruppo B 35/63, $p < 0.015$.

Conclusioni. I dati del nostro studio dimostrano che la progressione dell'IRC è condizionata anche dalla progressione delle calcificazioni vascolari o dal peggioramento dell'arterial stiffening. Il controllo della fosforemia con sevelamer sembra rallentare tale progressione.

NA**NEFROCALCINOSI DIFFUSA CON COLICHE NON ESPULSIVE**Ferri B¹, Chiarini A¹, Flachi M¹, Ciavatti A¹, Grammatico F¹, Campieri C¹, Stefoni S²
¹Unità Nefrologia, Dialisi Ospedale Maggiore di Bologna, Bologna e ²Unità Operativa Nefrologia Dialisi e Trapianto di Rene, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ²Unità Operativa Nefrologia Dialisi e Trapianto di Rene, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Donna di 32 anni con familiarità negativa per litiasi renale o nefrocalcolosi.

A 15 anni prima colica renale a sinistra senza emissione di calcoli. Eco renale sinistra: rene regolare con immagine iperecogena al 3° inferiore di 0.5 cm.

A 19 anni Rx addome in bianco con Nefropielotomografia: reni regolari con immagine radiopaca al 3° superiore del rene destro di 0.9 cm e 2 piccole immagini al polo inferiore del rene sinistro.

A 20 anni Rx addome in bianco con fase urografica: invariate dimensioni e sedi delle immagini radiopache, pronta eliminazione del mdc da entrambi i lati. Sottoposta a litotriassia extracorporea destra.

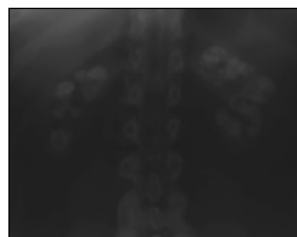
A 23 anni in corso di gravidanza: coliche renali ricorrenti non espulsive trattate con terapia antispastica. Ecografia renale: reni regolari con lieve calico-pielelectasia bilaterale, calcolo al polo inferiore del rene sinistro di 7 mm con iperecogenicità delle piramidi renali bilateralmente compatibile con sabbia. Espletamento del parto a termine con taglio cesareo, neonato vivo e vitale.

Asintomatica fino all'età di 28 anni.

A 28 anni accesso in PS per dolore in fossa iliaca dx e Insufficienza Renale Acuta [creatinemia 1.7 mg/dl]. L'Rx addome: immagini iperdense per tutta l'estensione delle ombre renali con morfologia moriforme con tendenza ad interessare anche il parenchima. L'ecografia renale confermava immagini iperecogene grossolane localizzate anche a carico della corticale renale su tutta l'estensione delle piramidi renali in assenza di idronefrosi. Alla dimissione creatinemia 1.0 mg/dl.

A 29 anni prima valutazione nefrologica. Esami ematici: Creatinina 1.1 mg/dl (eFG-MDRD 62 ml/min), EGA arteriosa: acidosi metabolica compensata (PH 7.38, HCO₃⁻ 18, eBasi -7.8). Esame urine: proteinuria assente, Calcemia 8.6 mg/dl, Fosforemia 3.8 mg/dl, Uricemia 3.2 mg/dl, PTH 33 pg/ml, citraturia 182 mg/24h (vn 320-980), Ossaluria 7 mg/24h (vn < 34 mg/24h), Calciuria 7.9 mEq/24h (vn 2.5-20 mEq/24h), Fosfaturia 0.4 gr/24h (0.3-1.2 gr/24h), Uricuria 473 mg/24h (vn 300-800 mg/24h), urinoecultura negativa. TC addome con mdc: aggregati calcifici arboriformi distribuiti in maniera diffusa a livello midollare renale bilateralmente con interessamento delle strutture calcifici in assenza di calcoli lungo le vie escretrici. Confermata diagnosi di nefrocalcolosi renale in assenza di uropatia ostruttiva. Inizia terapia con supplementazione di citrati e di sodio bicarbonato.

Dall'inizio della terapia la paziente non ha più presentato coliche renali. All'Rx Addome stabilizzazione delle formazioni radiopache.



PO**LA MORFOMETRIA VERTEBRALE CON METODICA QUANTITATIVA APPLICATA NEI PAZIENTI IN DIALISI: ALTA PREVALENZA DI FRATTURE VERTEBRALI ASINTOMATICHE**Fusaro M¹, Gallieni M², Ossi E¹, Naso A³, Tineo C⁴, D'angelo A⁴¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Clinica Medica I - Università di Padova; ²Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Università di Milano; ³Divisione di Nefrologia e Dialisi, Padova; ⁴Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Clinica Nefrologica - Università di Padova

Introduzione. La Morfometria Vertebrale (MV) identifica le Fratture Vertebrali (FV), evidenziando una deformazione del corpo vertebrale per riduzione di una delle sue altezze (anteriore, centrale, posteriore) oltre il valore soglia del 20%. La MV con metodica quantitativa prevede la misurazione (manuale o computerizzata) delle tre altezze dei corpi vertebrali del tratto Toracico e Lombare (T4-L5) su immagini ottenute da una Radiografia della colonna (Rx-c) in Latero-Laterale (L-L).

Obiettivo Primario. Valutare la presenza di FV asintomatiche (FVa) attraverso MV con metodica quantitativa computerizzata (software: MorphoXpress, che permette la valutazione morfometrica di radiografie del rachide acquisite con scansione elettronica).

Obiettivo Secondario. Valutare la presenza di Calcificazioni dell'Aorta Addominale (CAoA), secondo Witterman JC (Lancet 1994), e Iliache (CI) attraverso Rx-c vertebrale in L-L.

Materiale e Metodi. 53 pazienti, 43M e 10F, età media 65.6 (± SD 11.2), in trattamento emodialitico (trisettimanale), età Dialitica media in mesi 62.11 (±51.7), BMI 25.3 (±4.0). I parametri biochimici considerati: Ca 8.9 (±1.3) mg/dl, P 4.4 (±1.1) mg/dl, CaxP 40.1 (±10.2) mg²/dl², ALP 118.9 (±61.6) U/l, PTH 288.9 (±143.7) pg/ml, 25(OH)D 27.4 (±15.8) nmol/l, Osteocalcina (BGP) 253.5 (±192.1) mcg/l e Matrix Gla Protein (MGP) 11.9 (±2.8) nmol/l.

Attraverso MV si è valutata la presenza di FV quando la riduzione di una delle altezze del corpo vertebrale è risultata >20% o Borderline (B) quando la riduzione era compresa tra il 15 e il 20%.

Valutazione alla Rx-c nel tratto L, della presenza di CAoA attraverso una misurazione della lunghezza dei depositi calcificati nella medesima (score: lieve 0.1-5 cm, moderata 5.1-10 cm e severa >10.0 cm) e della presenza o assenza di CI.

Risultati. Abbiamo rilevato una alta prevalenza di FVa, pari al 60.4% dei pazienti e B nel 34%. Le FVa sono risultate associate ai livelli di BGP (p=0.0485).

Inoltre abbiamo rilevato una presenza di CAoA nell'82% dei pazienti (lieve 22.6%, moderata 9.4% e severa 49%) e nel 45% di CI. L'età era associata alle CI (p=0.0013). Nessuno

(segue)

dei dati biochimici relativi al controllo metabolico osseo correlava con le Calcificazioni analizzate.

Conclusioni. La prevalenza delle FVa, sulla base dei nostri dati, è molto più alta di quella precedentemente riportata in letteratura nella popolazione dialitica e la prevalenza del dato B non ha precedenti in letteratura.

La presenza di una altissima prevalenza di CAoA e di CI, nonostante il buon controllo metabolico dell'osso secondo gli obiettivi proposti dalle Linee Guida, deve orientare il nefrologo ad indagare verso target diversi da quelli fino ad ora indagati.

PO**PARACALCITOLE ED INDICI DI TURN-OVER OSSEO: L'ESPERIENZA DEL CENTRO DIALISI DI PONTEDERA**Grazi G, Manca Rizza G, Catania B, Meriggio M, Bonini F, Donati G
Sezione Dialisi, Uo Medicina 2, Po Lotti Pontedera, Asl 5, Pisa

Introduzione. L'iperparatiroidismo II (sHPT) è di frequente riscontro nei pazienti affetti da CKD. Valori estremamente elevati di PTH spesso sono presenti già nella fase predialitica e sono difficilmente correggibili con la somministrazione di vit.D per os; ne conseguono alterazioni del metabolismo minerale, osteopatia, calcificazioni ectopiche e quindi un aumentato rischio sia di fratture spontanee che cardio-vascolare. Gli attivatori selettivi dei recettori della vit.D (paracalcitolo) rispetto ai non selettivi (es. calcitriolo) riducono i valori di PTH con una minore incidenza di picchi ipercalcemici, di proliferazione delle cellule muscolari lisce, di rigidità vascolare e di calcificazioni vascolari e/o valvolari. Scopo del presente lavoro è stato valutare l'efficacia del paracalcitolo sui parametri del metabolismo calcio-fosforo e di turn-over osseo nei pazienti emodializzati.

Materiale e metodi. È stata condotta un'indagine retrospettiva su 20 pazienti affetti da sHPT severo (iPTH basale >500 pg/ml) in trattamento con paracalcitolo; sono stati analizzati i seguenti parametri di laboratorio: calcio (Ca), fosforo (P), iPTH, fosfatasi alcalina (ALP) ed osteocalcina (OC): quest'ultima rappresenta la proteina non collagenica più rappresentata dell'osso; prodotta dagli osteoblasti maturi, diffonde nel sangue attraverso lo spazio interstiziale osseo, ha un'alta affinità per il calcio e l'idrossiapatite; è un marker di formazione ossea e, insieme al PTH, è utile per distinguere le forme ad alto da quelle a basso turn-over. Pazienti: 11 maschi e 9 femmine, età media 61 anni, 5 diabetici, 5 con comorbidità CV, 7 presentavano evidenza ecografica di iperplasia nodulare paratiroidica; durata media della terapia 17 mesi, dosaggio medio iniziale 20 mcg/sett (scaturito dal rapporto iPTH/100); nessuno assumeva calcio per os, 10 assumevano sevelamer; calcio del dialisato 1.5 mM/l.

Risultati. Ca da 8.7±0.8 a 9.8±0.6 mg% (p<0.01); P invariato (6.2±1.8 mg%); prodotto Ca-P da 53.9±15.2 a 60.3±18.6 mg²/dl² (p NS); iPTH da 831±237 a 332±209 pg/ml (p<0.0001); OC da 41.5±30 a 27±22 U/l (p<0.05); ALP da 221±66 a 200±75 U/L (-11%, p NS), ma con una sensibile differenza nel sottogruppo di pazienti con evidenza di iperplasia nodulare (-3%) rispetto a quello senza (-16%). Dosaggio medio di paracalcitolo al termine dell'osservazione 13 mcg/sett (-35%).

Conclusioni. Il trattamento con paracalcitolo ha determinato una significativa riduzione dei valori medi di iPTH consentendo a 11 pazienti di rientrare entro il target K/DOQI di 300 pg/ml; tale decremento ha presentato inoltre una correlazione lineare estremamente significativa con quello dell'OC (R² 0.86) confermando l'effetto protettivo del paracalcitolo

(segue)

sul rimaneggiamento osseo indotto dal sHPT. Il dato infine della ALP, sebbene non significativo nella sua globalità, ma con una sensibile riduzione nel sottogruppo di pazienti che ancora non presentano chiari segni ecografici di iperplasia nodulare, suggerisce la necessità di un trattamento precoce dei pazienti con sHPT, ancora prima che si manifestino alterazioni strutturali delle paratiroidi.

PO

HYPERCALCAEMIA SECONDARY TO PERSISTENT HYPERPARATHYROIDISM IN PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANTATION: ANALYSIS AFTER A YEAR OF TREATMENT WITH CINACALCET

Guerra R, Fernández EJ, Pérez MA, Bosch E, Ramírez A, Suria S, García C, Checa MD
Kidney Transplant Unit, Department of Nephrology. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria

Introduction and Aims. The most common cause of hypercalcaemia in patients with transplanted kidneys is persistent hyperparathyroidism, which presents in 10%-30% of the patients with functioning renal grafts. In these patients, the treatment of vitamin D-resistant hyperparathyroidism traditionally required parathyroidectomy. Calcimimetic agents represent a new therapeutic alternative; they inhibit parathyroid hormone (PTH) secretion, increasing the sensitivity of the calcium-sensitive receptor in the parathyroid gland. The objective of this study is to evaluate the efficacy of cinacalcet in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism.

Methods. 30 mg of cinacalcet per day was prescribed to seventeen renal transplant patients (6 women, 11 men) with a mean age of 49 years and hypercalcaemia secondary to persistent hyperparathyroidism. The treatment started 58.17 ± 35.16 months post-transplant, with one year of follow-up.

Results. Calcium in serum fell from 10.5 ± 0.74 to 9.4 ± 0.84 mg/dl (p < 0.001), whereas phosphorous levels were not significantly altered. The fall in PTH was from 204.79 ± 78 to 148.55 ± 56 pg/ml (p < 0.011).

Kidney function remained stable and immune suppressor levels remained unchanged. The dose of cinacalcet was increased to 60 mg in 2 patients. No significant side effects were described and none of the patients had to discontinue the treatment.

Conclusions. Calcimimetic agents represent a therapeutic alternative to be considered in transplant patients with persistent hyperparathyroidism, as they correct hypercalcaemia and reduce PTH levels with no adverse effects on kidney function. Prospective, controlled studies should be designed to evaluate the long-term effects and evolution after discontinuation of the treatment.

Table 1: Biochemistry parameters during the study

	Baseline	1 month	3 months	6 months	1 year
Calcium (mg/dl)	10.5 ± 0.74	9.7 ± 0.74	9.6 ± 0.7	9.3 ± 0.7	9.4 ± 0.84
Intact PTH (pg/ml)	204.79 ± 78	173.6 ± 56	187.2 ± 51	177.9 ± 61	148.55 ± 56
Phosphorus (mg/dl)	2.9 ± 0.64	3.4 ± 0.9	3.2 ± 0.72	3.6 ± 0.93	3.1 ± 0.81
Creatinine (mg/dl)	1.7 ± 0.6	1.8 ± 0.6	1.7 ± 0.56	1.6 ± 0.7	1.5 ± 0.4
CaxP (mg/dl)	31.56 ± 5	33.79 ± 8	31.35 ± 6	33.62 ± 7	29.04 ± 6.5

(segue)

PO

PARATHYROID HORMONE AND CIRCULATING CD34+ CELLS

Lomonte C¹, Derosa C², Antonelli M¹, Bruno A¹, Chimenti D¹, Coccola S¹, Libutti P¹, Teutonico A¹, Basile C¹

¹Division of Nephrology, Miulli General Hospital, Acquaviva delle Fonti; ²Laboratory of Clinical Immunology, Miulli General Hospital, Acquaviva delle Fonti

Introduction. Parathyroid hormone (PTH) is an active stimulator of bone marrow osteoblasts; through this action, it is involved in the so-called "niche organization", i.e., the bone marrow microenvironment which controls the life and the fate of stem cells. Actually, PTH stimulates stem cell production. This action can be measured through the increase in the number of circulating CD34+ cells. Aim of the present study was to verify this effect in two groups of hemodialysis (HD) patients with different serum PTH levels.

Materials and Methods. The first group consisted of 10 patients affected by secondary hyperparathyroidism (PTH > 500 pg/ml); the second group consisted of 8 patients affected by hypoparathyroidism after parathyroidectomy (PTH < 150 pg/ml). Serum PTH, calcium, phosphorus, albumin and hemoglobin were measured. Flow cytometry with CD45+ sequential gating was performed; thus, CD34+ cells could be analyzed. They were expressed in absolute values and as percentage. Data are given as mean ± SD. Unpaired Student's t test and χ^2 test were utilized for the statistical analysis (Table).

Results. The two groups were comparable as far as demographic and biochemical data are concerned. Unexpectedly, the number and the percentage of circulating CD34+ cells were significantly higher in the patients with low serum PTH (Table).

PTH are associated with a reduction in the number of circulating CD34+ cells. On the contrary, low levels of serum PTH are associated with an increase in the number of circulating CD34+ cells. By knowing that the latter are involved also in the processes leading to the repair of endothelial injury, our data could suggest a role of these cells in the reported higher long-term survival (lesser cardiovascular morbidity?) of HD patients after parathyroidectomy.

	High PTH	Low PTH	p
No.	10	8	
Gender (male/female)	6/4	5/3	NS
Age, years	53±13	55±15	NS
HD duration, years	11.8±7	16.7±10	NS
Serum PTH, pg/ml	1536±796	40±51	< 0.01
Serum calcium, mg/dl	8.9±0.5	8.5±0.3	NS
Serum phosphorus, mg/dl	4.3±0.6	3.9±0.5	NS
Serum albumin, g/dl	3.9±0.2	3.9±0.2	NS
Hemoglobin, g/dl	11.6±0.8	11.6±0.9	NS
CD45+, cell/ μ l	6280±1280	6107±1490	NS
CD34+, cell/ μ l	3550±207	6150±309	< 0.024
CD34+, %	0.052±0.03	0.098±0.04	< 0.033

Conclusions. Although preliminary, our data seem to suggest that high levels of serum

(segue)

PO

TRATTAMENTO CON CINACALCET E RAGGIUNGIMENTO DEI TARGET KDOQI: RISULTATI ITALIANI DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE MULTI-CENTRICO EUROPEO "ECHO"

Malberti F¹, Sicurezza E², Papagni S³, Garibotto G⁴, Albertazzi A¹
¹Divisione di Nefrologia e Dialisi Azienda Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona; ²Uo Nefrologia e Dialisi, Catania; ³Centro Dialisi Ambulatoriale Cbh, Bisceglie; ⁴Div. M.I Università di Genova, Genova

Introduzione. Diversi studi hanno documentato che nei pazienti dializzati affetti da iperparatiroidismo secondario (IP) il cinacalcet (Ci), rispetto alla terapia medica convenzionale, riduce significativamente il PTH e, contemporaneamente, anche calcemia e fosforemia. Lo studio ECHO è il primo studio osservazionale paneuropeo che valuta l'uso del Ci nella pratica clinica quotidiana.

Metodi. Lo studio ECHO ha arruolato, tra il luglio 2005 e l'ottobre 2006, 1865 pazienti trattati con Ci in 187 centri dialisi di 12 paesi europei. In Italia sono stati coinvolti 20 centri per un totale di 263 pazienti. I dati sono stati raccolti retrospettivamente per i 6 mesi precedenti l'inizio del trattamento con Ci e retrospettivamente/prospettivamente (a seconda del momento dell'arruolamento) per 1 anno dall'inizio del trattamento. Lo studio non prevedeva un algoritmo di trattamento. L'end-point primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva i target KDOQI per il metabolismo minerale dopo 1 anno di terapia.

Risultati. Analogamente alla popolazione totale in studio, i pazienti italiani avevano un IP poco controllato (mediana basale: PTH 760 pg/ml, P 5.4 mg/dl, Ca 9.7 mg/dl). Dopo 1 anno di terapia con Ci si osservava una significativa riduzione di PTH (311 pg/ml, -53.4%), Ca (9.0 mg/dl, -7.3%) e P (5 mg/dl, -4.6%). La riduzione percentuale era simile a quella riscontrata nell'intera popolazione. La percentuale di pazienti che rientrava nei target KDOQI dopo 1 anno di terapia aumentava significativamente rispetto al basale (PTH 32% vs 5%; Ca 48% vs 35%; P 59% vs 55%; Ca x P 82% vs 64%). Un maggior numero di pazienti nel sottogruppo italiano raggiungeva i target per P e CaxP rispetto alla popolazione complessiva. La dose media di Ci a fine studio era 44±37 mg/die (mediana 30 mg), più bassa rispetto alla dose media di 50±37 mg/die nella popolazione totale. Nei pazienti che non raggiungevano i target KDOQI il dosaggio mediano di Ci era di 30 mg/die nei casi di IP lieve (PTH≥300 pg/ml) e di 60 mg/die nei casi di IP più severo (PTH ≥500 pg/ml) evidenziando una sottotitolazione del farmaco nonostante il mancato raggiungimento dei target consigliati dalle Linee guida. Lo stesso atteggiamento si evince dai dati della popolazione generale. La percentuale di pazienti italiani trattati con vitamina D rimaneva stabile durante lo studio (59% al basale vs 55% a fine studio). A fine studio si riduceva sia la percentuale di pazienti trattati con sevelamer (60% vs 65%

(segue)

PO

EFFETTO DEL CALCITRIOLO E DEL PARACALCITOLE SUL RAPPORTO PTH-(1-84)/FRAMMENTI C-TERMINALI NEI PAZIENTI IN DIALISI

Malberti F¹, Ravani P²
¹Divisione di Nefrologia e Dialisi, Istituti Ospitalieri di Cremona, Cremona (Italy); ²Department of Medicine - University of Calgary, Calgary (Canada)

Introduzione. I kit commerciali per il PTH intatto misurano sia la molecola intera del PTH (PTH 1-84)[CAP] sia i grossi frammenti C-terminali. Questi grossi frammenti sono sostanzialmente costituiti dal frammento 7-84 (CIP), che, a livello osseo, ha un'azione antagonista al CAP. Alcuni studi hanno documentato che il Paracalcitolo (P) ha un minor effetto soppressivo sul turn-over osseo rispetto al Calcitriolo (CT) a parità di riduzione dei livelli di PTH. Scopo dello studio è confrontare l'effetto del P e CT sui livelli plasmatici di CAP e CIP, e sul rapporto CAP/CIP. Eventuali differenze potrebbero riflettere un diverso effetto dei due metaboliti a livello osseo.

Metodi. Sono stati arruolati 63 pazienti in trattamento dialitico (età 58±15; età dialitica 12 mesi, IQR 36) con livelli di CAP > 75 pg/ml, non in terapia con vitamina D o analoghi. I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi in base alla terapia prescritta: CT (3 µg/settimana), P (10 µg/settimana) o nessuna terapia con metaboliti della vitamina D (No D). I pazienti venivano valutati basalmente e dopo 20 settimane circa di follow-up. Il CAP veniva misurato con metodo IRMA (Scantibodies), il CIP era ottenuto sottraendo il valore del CAP dalla misurazione del PTH totale (Scantibodies). La fosfatasi alcalina ossea (bAP) era misurata con metodo immunoenzimatico (METRA BAP, vn: 15-42 U/l).

Risultati. Il trattamento con CT e P aumentava significativamente la calcemia e riduceva significativamente il CAP, il CIP, il rapporto CAP/CIP e le bAP.

al basale), che il dosaggio utilizzato (4658 mg/die vs 5005 mg/die al basale). Aumentava, invece, la percentuale di pazienti trattati con sali di Ca (32% vs 21% basale) e il dosaggio medio utilizzato (2161 mg/die vs 1852 mg/die basale). L'utilizzo di chelanti a base di Al si riduceva a fine studio (21% vs 28% basale), risultando comunque più alto rispetto alla popolazione generale.

Conclusioni. I dati della coorte italiana, analogamente ai risultati generali dello studio, mostrano che il trattamento con cinacalcet aumenta la percentuale di pazienti che raggiunge i target KDOQI per PTH, Ca, P e CaxP. Lo studio ECHO conferma l'efficacia del cinacalcet anche nella pratica clinica quotidiana, in accordo con i dati degli studi randomizzati di fase III.

L'analisi multivariata evidenziava che i principali predittori dei livelli di CAP e CIP a fine studio erano i livelli basali di CAP e CIP, la variazione della calcemia e la terapia con CT o P (vs No D). Gli effetti del CT e P erano simili (p = 0.407). La variazione della calcemia durante lo studio e il rapporto CAP/CIP basale erano invece gli unici predittori del rapporto CAP/CIP alla fine del follow-up.

Conclusioni. 1) Il trattamento con P determina un aumento della calcemia e una riduzione del CAP, del CIP, del rapporto CAP/CIP e delle bAP non differente da quello ottenuto con il CT; 2) Le variazioni del rapporto CAP/CIP dipendono dalla variazione della calcemia piuttosto che dal tipo di analogo della vitamina D usato.

	No D (n= 25)		CT (n= 15)		P (n= 23)	
	inizio	fine	inizio	fine	inizio	fine
Ca mg/dl	8.9±0.6	8.9±0.6	8.6±0.9	9.0±0.5 #	9.1±0.7	9.6±0.8 *
P mg/dl	5.2±1.0	5.2±1.2	4.7±1.4	5.1±1.5	5.7±1.3	5.7±1.3
CAP pg/ml	238±190	261±199	316±139	183±129 *	350±155	173±122 *
CIP pg/ml	157±88	180±83	229±147	157±124 §	196±90	142±95 §
CAP/CIP	1.7±0.9	1.5±0.9	1.8±1.3	1.3±0.7 #	2.0±1.0	1.3±0.7 §
bAP U/l	35±16	35±19	39±22	29±15 #	35±19	27±19 §

Paired t tests: * = p < 0.001; § = p < 0.01; # = p < 0.05

(segue)

PO

EFFETTI DEL TRATTAMENTO CON ANALOGHI DELLA VITAMINA D (AVITD) SULL'ANDAMENTO DELLA FETUINA: DUE CASE INDEX (CI) E DATI PRELIMINARI SU 10 PAZIENTI

Manenti L, Lusenti T, Stefani A, Lindner G, Borgatti P
Sc Nefrologia ed Emodialisi, Asmreggio Emilia

Introduzione. I livelli circolanti di Fetuina A in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) si sono dimostrati ridotti quando confrontati con la popolazione generale.

La Fetuina A è ritenuta un inibitore dei processi di calcificazione e quindi una sua riduzione può comportare un aumentato rischio di calcificazione vascolare. Modelli animali hanno dimostrato che dopo 72 h dalla somministrazione di elevate dosi di Vitamina D i livelli di Fetuina A subiscono una riduzione di circa il 70%.

Metodi. Studio1: Due CI naive per terapia con aVit D iniziavano paracalcitolo 15 ug/ settimana; venivano dosati i livelli circolanti di Fetuina A pre e post terapia (a 7 gg) e successivamente ogni 30 gg.

Studio 2: Sono stati dosati i valori circolanti di Fetuina A in tutti i pazienti a cui venivano introdotti ex-novo o variati quantitativamente gli aVit D presso il nostro centro; i dosaggi di Fetuina A e PCRhs venivano effettuati prima del cambiamento terapeutico, dopo 7gg e a 30gg.

Risultati. Studio 1. I due CI hanno documentato una importante riduzione dei valori della Fetuina A ad una settimana dalla introduzione del paracalcitolo e.v (rispettivamente da 0.4 a 0.21 g/l e da 0.3 a 0.6 g/l). Nel tempo entrambi hanno documentato un rialzo dei valori di Fetuina A circolante che a 3 mesi erano superiori a quelli basali (1.2 e 0.47 mg/ml rispettivamente). Alla successiva sospensione del paracalcitolo, avvenuta per entrambi per ottimale controllo dell'iperparatiroidismo e presenza di persistente iperfosforemia i valori di Fetuina A rientravano ai valori basali iniziali (rispettivamente 0.42 e 0.32 mg/ml).

Studio 2. 10 pazienti incrementavano la dose di aVitD (6 naive e 4 incrementi); i valori medi pre-post di Fetuina A circolante passavano da 0.38 mg/ml a 0.25 mg/ml. Ad un mese i valori medi mostravano un parziale recupero (0.3 mg/ml) con valori di PCRhs invariata.

Nei 6 pazienti che riducevano (3 paz) o sospendevano (3 paz) la terapia con aVitD i valori di Fetuina A passavano da 0.57 a 0.39 mg/ml mantenendosi a 30 gg sullo stesso valore con PCRhs invariata.

Conclusioni. A nostra conoscenza nessuno studio ha mai documentato *in vivo* l'effetto degli aVitD sulla Fetuina A circolante. Entrambi i nostri studi preliminari confermano che la terapia con aVitD è in grado, come aspettato dai dati su animale, di condizionare ne-

(sigla)

PO

IMPATTO DEL PARATORMONE SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA NEL PAZIENTE CON TRAPIANTO DI RENE

Massimetti C¹, Catalano A², Napoletano P¹, Muratore MT³, Feriozzi S¹

¹Reparto di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Belcolle, Viterbo; ²Airri Medical, Ambulatorio Moc per la Prevenzione, Diagnosi e Cura dell'osteoporosi, Azienda Asl Viterbo, Viterbo; ³Laboratorio, Ospedale Belcolle, Viterbo

Introduzione. La patologia ossea è una delle più frequenti complicanze del trapianto renale (RTx). Tra i principali fattori che contribuiscono alla perdita di massa ossea nel post trapianto vi sono l'impiego degli steroidi e l'iperparatiroidismo secondario persistente o di nuova insorgenza. Al momento tuttavia non vi sono dati univoci circa le reali conseguenze degli elevati livelli di paratormone (PTH) sulla densità minerale ossea (BMD).

Scopo dello studio. Valutare se vi fosse una correlazione tra i livelli di PTH e i dati di BMD in un gruppo di pazienti (pz) con RTx.

Pazienti e metodi. Sono stati studiati 62 pz, 42 m/20 f, con età media di 49±10 anni, età del RTx 81±71 mesi, numero di pz in terapia steroidea 49/62. Tutti i pz venivano valutati per livelli di CaT, PO4, PTH, fosfatasi alcalina totale (t-FA), isoenzima osseo della FA (b-FA) e valori di ClCr (MDRD). Tutti i pz venivano sottoposti ad assorbimetria raggi x a doppia energia (DEXA) su colonna lombare (A-P) e collo femorale. Dallo studio venivano esclusi i pz con età RTx < 12 mesi e ClCr < 15 ml/min/m².

Risultati. I livelli di PTH erano correlati con: età del RTx (r=.36, p<.01), ClCr (r=-.32, p<.01), CaT (r=-.27, p<.05), PO4 (r=.39, p<.01), t-FA (r=.33, p<.05), b-FA (r=.36, p<.01), BMD lombare (r=-.35; p<.01) e femorale (r=-.33, p<.01). I livelli di b-ALP erano correlati con i livelli di PTH ma non con i valori di BMD. Tutti i pz venivano suddivisi in 2 gruppi sulla base dei livelli di PTH, normali o elevati. I valori di normalità per il PTH venivano stabiliti in base a due criteri, il primo sulla base dei valori di normalità per il nostro laboratorio (v.n. 15-68 pg/ml) ed il secondo in base ai valori di ClCr così come suggerito dalle linee guida K/DOQI (ClCr 30-59 ml/min/m², PTH 35-70 pg/ml; ClCr 15-29 ml/min/m², PTH 70-110 pg/ml). Entrambi i gruppi di pz con PTH elevato, tanto con il primo quanto con il secondo criterio, raffrontati con i pz con valori di PTH nella norma avevano valori di BMD più bassi, anche se questa differenza non raggiungeva la significatività statistica, mentre nei pz con valori di PTH elevati i livelli di t-FA e b-FA erano significativamente più elevati. Inoltre i pz con osteopenia (definita come T score tra -1 e < -2.5) o osteoporosi (definita come T score > -2.5) avevano livelli di PTH più alti dei pz con T score normale (T score < -1). Non vi erano differenze tra il BMD dei pz trattati o no con steroidi.

Conclusioni. I livelli di PTH sono elevati in una discreta percentuale di pz anche con buona funzione renale, oltre il 50% nella nostra popolazione. I quadri osteopenici-osteoporotici

(segue)

gativamente i livelli di Fetuina A dopo 7 gg. Inoltre è interessante sottolineare come, sia a 30 gg di terapia che a distanza di 90 gg (nei 2 CI) la Fetuina A non solo rientri ai valori pre-terapia ma tenda a raggiungere valori superiori. Tale sorprendente dato troverebbe ulteriore conferma nella flessione dei valori di Fetuina A dopo riduzione/sospensione della terapia con aVitD.

In conclusione i nostri dati preliminari documenterebbero un effetto negativo della terapia con aVitD sui valori di Fetuina A circolante nel breve termine, ma sembrerebbe che successivamente gli aVitD determinino un recupero dei valori di Fetuina A con probabile conseguente effetto protettivo nei confronti delle calcificazioni vascolari.

sono estremamente frequenti, interessando il 68% dei nostri pz con RTx, e sono associati all'incremento dei livelli di PTH. Sebbene al momento non vi sia comune accordo su quali debbano essere i livelli di PTH da ritenersi "ottimali" nel pz con RTx, il loro aumento sembra giocare un ruolo importante nel determinare la riduzione del BMD nel pz con RTx. I nostri risultati suggeriscono la necessità di individuare altri marker del turnover osseo, oltre il PTH e la b-FA, che possano aiutarci nel monitorare la patologia ossea nel pz con RTx.

PO

STATO VITAMINICO D E LIVELLI CIRCOLANTI DI FGF23 NELLA IRC E NEL TX

Mazzaferro S¹, Pasquali M¹, Citterio F², Gargiulo A², Conte C¹, Fassino V¹, Mandanici G¹, Rotondi S¹, Tartaglione L¹, Pugliese F¹
Dip. Scienze Cliniche, Sapienza Università, Roma¹; ²Centro Trapianti, Università Sacro Cuore, Roma

La storia della progressione della malattia renale cronica si associa con il progressivo sviluppo di una condizione di iperparatiroidismo secondario (IPS). Al contrario nel paziente Tx il recupero della funzione renale si associa ad un miglioramento dell'IPS, con tendenza, nel tempo, a migliorare. Con queste premesse la nostra ipotesi è che l'equilibrio metabolico raggiunto nelle due condizioni cliniche sia differente, essendo il primo una situazione in fase crescita ed il secondo in fase di rallentamento. In particolare potrebbe essere differente il ruolo dell'FGF23, che nella sua azione di regolazione della fosforemia agisce anche modulando la sintesi dell'1,25 D. Per investigare questa ipotesi abbiamo confrontato i marcatori biochimici di IPS (Ca, P, PTH, 25D, 1,25D, FGF23, BALP) tra due gruppi di pazienti rispettivamente affetti da IRC e portatori di Tx, avendo cura che fossero confrontabili in particolare per due parametri: Clearance della creatinina ed età. Sono stati valutati 30 pz con IRC (59±12 anni; Ccr 60±23 ml/min) e 30 pz Tx (56±9 anni; Ccr 60±22 ml/min). Come mostrato in tabella le due popolazioni sono risultate differenti per i livelli di Ca (ridotti nella IRC) e P (aumentati nella IRC), a fronte di uguali livelli di PTH e BALP. Anche lo stato vitaminico D (riflesso dai livelli di 25 D) è risultato identico nei due gruppi, a fronte di livelli di 1,25D nettamente più alti nel Tx. A sorpresa, in queste due condizioni metaboliche, i valori di FGF23 non sono risultati significativamente differenti (anche se inferiori nel Tx). In proposito è interessante notare che i livelli di 1,25D sono risultati correlati con FGF23 nella IRC (r=-.359, p<.05) ma non nel Tx (r=-.202, p=ns). Questi dati suggeriscono che, a fronte di livelli paragonabili di CCr e PTH, nella IRC e nel Tx vi è una differente regolazione della sintesi di 1,25D, che, a parità di substrato, risulta molto più alti nel Tx. È pertanto ipotizzabile una più efficace attività della 1αOHasi renale, non necessariamente legata a livelli più bassi di FGF23. È pertanto possibile che altri fattori, oltre il PTH e l'FGF23, siano coinvolti in questa attivazione enzimatica.

(segue)

POD

RISULTATI PRELIMINARI DAL REGISTRO ITALIANO DEI PAZIENTI PARATIROIDECTOMIZZATI

Mazzaferro S¹, Gruppo di Studio Metabolismo Minerale², Partecipanti Centri Dialisi³
¹Dipartimento Scienze Cliniche, Università Sapienza Roma; ²Sin; ³Centri italiani

I pazienti in dialisi con iperparatiroidismo secondario resistente alla terapia medica vengono in molti casi sottoposti a paratiroidectomia, che dovrebbe curare definitivamente la malattia. Tuttavia non è raro osservare recidive o eccessiva soppressione con osso adinamico. Il paziente è dunque esposto al rischio di fasi di turnover osseo alto o basso a fronte di terapie mediche aggressive. Poiché questi casi sono in numero limitato in ogni Centro, sono pochi i dati disponibili relativi al quadro clinico, morbilità e mortalità. Il nostro Gruppo di Studio ha pertanto promosso un censimento di questi pazienti su tutto il territorio nazionale, da completare nel corso del 2009, con l'obiettivo di valutarne la prevalenza e le principali caratteristiche cliniche e biochimiche. I risultati forniranno inoltre la base per uno studio multicentrico più articolato. La raccolta avviene tramite invio di un foglio elettronico contenente i dati dei pazienti che hanno in anamnesi un intervento di paratiroidectomia. Al momento attuale 47 nefrologi hanno fornito dati di 82 Centri Dialisi di tutta Italia, relativi a 6059 dializzati dei quali 282 paratiroidectomizzati (pari al 4.6%). La prevalenza risulta diversa nella emodialisi (271/5380; 5%) rispetto alla dialisi peritoneale (11/679; 1.6%; p<0.001). Questi pazienti hanno in media 57±12 anni, sono in prevalenza femmine (F = 150; M=132) ed in dialisi da 14±7 anni. L'8.8% (25/282) ha diabete, il 34% (98/282) ha dislipidemia, il 16% sindrome ischemica periferica, il 15% ha avuto IMA ed il 7% soffre di scompenso cardiaco. La PA è in media 125±20 mmHg di Sistolica e 74±11 mmHg di Diastolica, con necessità di terapia nel 43% (121/282). Il tipo più frequente di PTX è subtotale (53%), seguito dalla Totale (43%) e dalla totale con autotrapianto (4%). La numerosità degli interventi è più alta negli anni tra il 2001 e il 2005 con il 49% dei casi. L'intervento chirurgico data in media 7.2±5.4 anni indietro, quando il paziente aveva ricevuto dialisi da circa 7.8±4.9 anni. In pochi casi (9%) la PTX precede l'inizio della dialisi. In questi pazienti il PTH è in media di 199±305 pg/ml, con Ca di 8.7±0.7 e P di 4.9±1.2 mg/dl. L'89% ha bisogno di terapia chelante (70% a base di Ca; 49% con Sevelamer; 13.5% a base di Al; 9.5% a base di La); il 59% di vitamina D (68% calcitriolo orale, 8% calcitriolo i.v., 22% paricalcitol), e l'11% di calcio mimetico. Rispetto ai target K/DOQI, il 62% ha PTH basso ed il 23% alto; i casi con Calcemia <8.5 mg/dl sono il 44% e quelli con Calcemia >9.5 il 14%; infine il 15% ha P<3.5 mg/dl ed il 32% ha valori >5.5. In conclusione i dati raccolti suggeriscono che i pazienti paratiroidectomizzati, rispetto ad una ipotetica popolazione dialitica standard, sono relativamente pochi (<5%), principalmente in emodialisi e non diabetici, più spesso di sesso femminile e con età relativamente giovane ma da più tempo in dialisi. Sebbene i valori medi di PTH, Ca e P siano nel range raccomandato K/DOQI, la percentuale dei casi a target è molto bassa per il PTH (15%) ed allineata alla popolazione dialitica generale per il Ca (42%) e per il P (53%).

	IRC	Tx	p<
N°	30	30	
Età, aa	59±12	56±9	ns
ClCr, ml/min	60±23	60±22	ns
Ca, mg/dl	9,5±0,5	9,9±1,0	.05
P, mg/dl	3,5±0,6	3,0±0,6	.002
PTH, pg/ml	56±29	63±45	ns
BALP, U/l	21±10	17±10	ns
25 D, ng/ml	25±11	25±11	ns
1,25 D, pg/ml	22±11	41±15	.0001
FGF23, pg/ml	71±50	54±31	0.1 ns

POD

POLITICHE TERAPEUTICHE E RISULTATI NELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO (IPS) IN ITALIA: I DATI DELLO STUDIO FARO

Mazzaferro S¹, Brancaccio D², Cannella G³, Messa P⁴, Faro GS⁵
¹Dip. Scienze Cliniche, Sapienza Università, Roma; ²Nefrologia, Ospedale S.Paolo, Milano; ³Nefrologia, Ospedale S.Martino, Genova; ⁴Nefrologia, Ospedale Maggiore, Milano; ⁵Sin, Italia

Per valutare se ed in che modo la disponibilità di nuovi farmaci ha modificato l'approccio terapeutico ed i risultati conseguiti nella terapia dell'IPS, abbiamo effettuato uno studio multicentrico su 28 Centri Dialisi rappresentativi dell'Italia. I dati delle politiche terapeutiche in tutti i pazienti dei centri coinvolti, sono stati raccolti, entro una settimana, mediante un questionario specifico distribuito ogni 6 mesi, per 4 volte (da aprile 2006 ad ottobre 2007). Sono stati analizzati 2637 pazienti diversi (63%M; anni 65±14; dialisi da 4.8±6 anni). I dati medi in ciascun rilievo indicano una riduzione progressiva del PTH (310±292; 287±252; 286±248; 279±250 pg/ml; p<0.001) ed una stabilità del Ca (in media 9.0±0.7 mg/dl) e del P (in media 5.0±1.3 mg/dl). Nel corso delle quattro rilevazioni è aumentata la percentuale dei pazienti a target K-DOQI per PTH (da 27 a 31, 31 e 32%; p<0.001), Ca (da 50, a 53, 56 e 56%; p<0.001) e CaxP (da 78, a 81, 82 e 80%; p<0.003) ma non quella dei casi a target per P (in media 56%). L'uso della vitamina D è aumentato dal 50 al 58% (p<0.001) con un significativo cambiamento di strategia: calcitriolo orale dal 63 al 44% (p<0.001); calcitriolo e.v dal 17 all'11% (p<0.001); paricalcitol dal 20 al 37% (p<0.001). Anche l'uso del Calcimimetico è aumentato (dal 6 all'11%; p<0.001). Le dosi medie impiegate per questi farmaci sono risultate stabili per calcitriolo (sia orale che e.v.) e calcimimetico ed in riduzione per il paricalcitol (da 19 ad 11 ug/sett; p<0.001). La percentuale di prescrizione dei chelanti non ha subito variazioni (45% a base di Ca; 40% sevelamer; 20% a base di Al). In particolare la percentuale di pazienti con PTH basso (<150) è rimasta invariata e pari al circa il 33%, con stabilità dei casi trattati con vitamina D e/o Calcimimetico (circa il 30%). Tuttavia anche in questi pazienti la strategia è cambiata: meno calcitriolo orale (dall'88 al 64%; p<0.001), stabilità del calcitriolo e.v. (5%) ed aumento del paricalcitol (dal 4 al 20%; p<0.001) e del calcimimetico (dal 2 al 5%; p<0.001). In conclusione si registra una maggiore attenzione alla terapia dell'IPS, con un miglior controllo del PTH e del Ca ma non del P. Tuttavia la percentuale dei casi fuori target rimane comunque elevata, indicando la necessità di nuove strategie.

POD

SUL RUOLO DELL'IPOVITAMINOSI D NELLA PATOGENESI DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (IRC) E NEL TRAPIANTO (TX)

Pasquali M¹, Mazzaferro S¹, Taggi F², Muci M¹, Citterio F³, Gargiulo A³, Baldinelli M¹, Pirrò G¹, Rotondi S¹, Tartaglione L¹, Pugliese F¹
¹Dip. Scienze Cliniche, Sapienza Università, Roma; ²Ist. Superiore Sanità, Roma; ³Centro Trapianti, Università Sacro Cuore, Roma

Per valutare se la carenza di vitamina D ha un impatto clinico differente sull'IPS nella IRC e nel Tx, abbiamo valutato i livelli di 25D e di 1,25D in 111 nefropatici cronici (età: 63±15 aa CCr: 40±24 ml/min) e 136 Tx (età: 50±11 aa CCr 54±21 ml/min). I livelli medi dei due metaboliti sono risultati più bassi nella IRC (25D= 19±13 ng/ml; 1,25D= 26±14 pg/ml) rispetto al Tx (rispettivamente 25±14 ng/ml e 44±24 pg/ml; p<.0001 per entrambe) a fronte di livelli confrontabili di PTH (89±103 vs 81±111 pg/ml; p=ns). Ca e P, mediamente compresi nella norma, erano rispettivamente più basso (9.1±0.7 vs 9.7±0.8 mg/dl, p<.0001) e più alto (3.7±0.7 vs 3.3±0.8 mg/dl, p<.0001) nella IRC. Una carenza di Vitamina D (25D<30 ng/ml) era presente in 91 IRC (82%) e 94 Tx (67%; p<.03). Tale carenza è risultata associata a bassi livelli di 1,25D nel 43% (39/91) degli IRC e nel 12%

(12/94) dei Tx (p<.0001). Abbiamo quindi considerato solo i casi carenti di vitamina D, separandoli in base alla contemporanea presenza di livelli di 1,25D ridotti (R, <19,5 pg/ml) o normali (N, >19,5 pg/ml). La tabella mostra che gli IRC 25D carenti e con livelli di 1,25D ridotti avevano PTH più alto rispetto a quelli con 1,25D normale. I fattori che potenzialmente concorrono a tale aumento sono rappresentati dalle differenze riscontrate per CCr, Ca e P, ma anche da una più grave carenza di 25D. Per contro nei Tx 25D carenti i livelli ridotti di 1,25D non si associano ad un aumento del PTH né a differenze del 25D. Tuttavia in questi pazienti è possibile evidenziare differenze di CCr, Ca e P simili a quanto osservato nella IRC.

Pertanto la carenza di vitamina D risulta più frequente e più facilmente associata a livelli ridotti di 1,25D nella IRC rispetto al Tx. Tale carenza, specie se grave, concorre in questi pazienti alla riduzione di 1,25D ed all'aumento del PTH. Per contro nel Tx la carenza di vitamina D sembra meglio tollerata ed anche in caso di contemporanea riduzione di 1,25D non comporta necessariamente un aumento del PTH. Questo differente equilibrio raggiunto nelle due condizioni cliniche può essere ipoteticamente spiegato con la presenza di livelli circolanti diversi di altri mediatori (per es. fosfatoinine) oppure una diversa attivazione della 1 α OHasi intracellulare extrarenale.

	IRC con carenza 25D			N°	Tx con carenza 25D		
	1,25D R	1,25D N	P<		1,25D R	1,25D N	P<
N°	39	52		12	82		
Età	66±15	62±15	n.s.	Età	51±14	51±10	n.s.
ClCr	25±14	48±23	.0001	ClCr	35±12	58±19	.0001
Ca	8.8±0.7	9.3±0.6	.0001	Ca	8.7±0.8	9.8±0.8	.0001
P	4.3±1.1	3.3±0.6	.0001	P	4.0±0.8	3.1±0.7	.0001
PTH	141±144	78±67	0.007	PTH	88±86	80±93	n.s.
BALP	32±17	28±13	n.s.	BALP	32±30	21±19	n.s.
25 D	11±6	17±6	.0001	25 D	15±7	19±7	n.s.
1,25 D	12±5	34±17	.0001	1,25 D	14±3	46±22	.0001

(segue)

CO

VARIAZIONE DELL'ESPRESSIONE DEI TRASPORTATORI DEL CALCIO NELLA CORTECCIA RENALE IN UN MODELLO ANIMALE DI IPERTENSIONE ESSENZIALE

Petrazzuolo O¹, Mugione A¹, Mainolfi C¹, Liguoro M¹, Ferrari P², Bianchi G³, Capasso G¹
¹Cattedra di Nefrologia Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale Magrassi Seconda Università degli Studi di Napoli; ²Centro di Ricerche Praxis di Milano; ³Ospedale S. Raffaele, Milano

Ipercalciuria e calcolosi renale sono state osservate in corso di ipertensione arteriosa sia nell'uomo che nei modelli sperimentali. Il nostro studio mira ad identificare i difetti molecolari alla base di tale associazione e a determinare l'implicazione renale nella genesi dell'ipercalciuria, attraverso lo studio di cellule del tubulo contorto distale (TCD), sito della regolazione dell'escrezione del calcio. Nel TCD il trasporto del calcio è per il 100% transcellulare e sodio indipendente. A livello della membrana apicale il riassorbimento del calcio nella cellula tubulare avviene secondo gradiente elettrochimico, attraverso i canali del calcio epiteliali (TRPV5). La concentrazione citoplasmatica del calcio è controllata dalla calbindina (D28K), mentre il passaggio nell'interstizio avviene grazie alla presenza, a livello della membrana basolaterale, dello scambiatore 3Na⁺-Ca²⁺(NCX-1) e della pompa calcio ATPasi (PMCA1b). Ratti di 3 mesi spontaneamente ipertesi (MHS), caratterizzati da una maggiore escrezione urinaria di calcio (p<.0001) e da assenza di calcoli, sono stati confrontati con il ceppo normoteso (MNS). Esperimenti di Real Time PCR condotti su corteccia renale hanno dimostrato che negli MHS rispetto al gruppo di controllo MNS, è presente una significativa riduzione dei livelli di mRNA nelle cellule del TCD dei TRPV5 (p<.0396), della D28K (D28K) (p<.0008), della PMCA1b (p<.0003), mentre nessuna variazione è stata dimostrata per l'NCX1. Tali dati trovano conferma in esperimenti di Western Blot che hanno evidenziato una ridotta espressione della PMCA1b (p=0.02) e della D28K (p=0.04). Il ruolo della D28K è stato confermato da studi di immunostochimica e immunofluorescenza che mostrano una diminuzione della proteina nel citosol delle cellule del TCD nei ratti MHS. Mediante Western Blot è stata anche rilevata una diminuzione dell'espressione dell'AQP2 (p=0.03) che potrebbe spiegare l'aumento del volume urinario registrato negli MHS (p<.0001).

In base a tali risultati, è possibile ipotizzare che l'ipercalciuria nei ratti MHS sia dovuta ad una down-regulation dei trasportatori deputati al riassorbimento del calcio nel TCD e che l'aumento del volume urinario impedisca la formazione di calcoli a livello tubulare.

NA

IL CINACALCET NELLA TERAPIA DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO (IPP): UN CASO

Petrilli M¹, Riggio R¹, Massa R², Panzironi G², Bianchini G¹
¹Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università La Sapienza, Roma; ²Dipartimento Di Scienze Radiologiche, Università La Sapienza, Roma

Introduzione. Il Cinacalcet è stato proposto come terapia medica nei pazienti con IPP in cui la paratiroidectomia (PTX) è sconsigliabile. Descriviamo un paz trattato 11 mesi con il Cinacalcet a dosi nettamente inferiori a quelle utilizzate.

Caso Clinico. Un paziente di 71 aa, diabetico da 30 aa, con nefropatia diabetica 4° stadio si ricoverava per anoressia, astenia intensa, profonda depressione, stipsi. Il Ca⁺⁺ era 1.48 mMol (VN 1.7-1.33); il P= 4 mg; il PTH 557.3 pg/ml (10.6-54); la Fosfatasi alcalina (FA) 337 U (80-275); la creatinina =3mg; cl creat=20 ml. La scintigrafia con Sesta-MIBI e l'ECD delle paratiroidi confermarono la diagnosi di IPP. Una tracheostomia e una serie di autotrapianti cutanei, necessari per la guarigione di una ferita post-laringectomia, sconsigliavano la PTX. Si trattava il paziente con Cinacalcet, alla dose iniziale di 30 mg/die, in monosomministrazione, e CaCO₃ (1gr/die). Dopo 2 giorni il Ca⁺⁺ era 1.17 mMol, (-21 % rispetto al basale) e il farmaco veniva prima ridotto a 30 mg a giorni alterni e poi a 15 mg/die, in monosomministrazione. In pochi giorni i sintomi scomparivano. Il Cinacalcet veniva assunto per 11 mesi durante i quali il Ca⁺⁺ oscillava tra 1.21 e 1.23 mMol/l e il PTH tra 354 (a 3 mesi) e 248 (a 7 mesi). Gli ultimi esami mostravano: Ca⁺⁺ = 1.17; PTH = 870; FA = 907. Non si verificava nessun effetto collaterale.

Discussione. La PTX rimane la terapia di elezione dell'IPP ma una terapia medica sarebbe utile nei casi in cui la PTX è sconsigliabile. I dati iniziali lasciano sperare che il cinacalcet possa svolgere tale ruolo. Il farmaco determina una riduzione del PTH consistente ma fugace (poche ore) per cui deve essere somministrato due volte al di. Le dosi variano da 30 a 50 mg x 2. In pazienti con GFR >50 ml è stato descritto un aumento non significativo della FA dopo 52 settimane. Noi abbiamo trattato con il Cinacalcet un paziente particolarmente complesso a causa di una concomitante nefropatia diabetica al 4° stadio ottenendo una riduzione così spiccata del Ca⁺⁺ (meno 21% dopo 2 gg) da costringerci ad utilizzare dosi molto inferiori rispetto a quelle consigliate (15 mg/die versus 60-100 mg) ed in monosomministrazione per evitare l'ipocalcemia. Questa dose ha mantenuto la normocalcemia ed il pieno benessere senza nessun effetto collaterale durante tutto il periodo di osservazione dimostrando che qualche paziente può avere una particolare sensibilità al farmaco. Per spiegare l'aumento della FA (da 337 a 907 U) e del PTH (da 557 a 870) verificatisi alla fine del trattamento si possono fare due ipotesi: che siano legati alla monosomministrazione del farmaco oppure alla ridotta sintesi di 1,25(OH)2D3 provocata dalla contemporanea presenza dell'IRC.

Conclusioni. Il caso descritto dimostra che qualche paziente ha una particolare sensibilità al cinacalcet. A nostro avviso questa osservazione ci deve indurre a iniziare la titolazione del farmaco a dosi più basse rispetto a quelle utilizzate finora per evitare l'ipocalcemia. Rimane da chiarire il ruolo svolto dalla monosomministrazione del cinacalcet e dall'IRC nei confronti dell'aumento della FA e del PTH.

PO

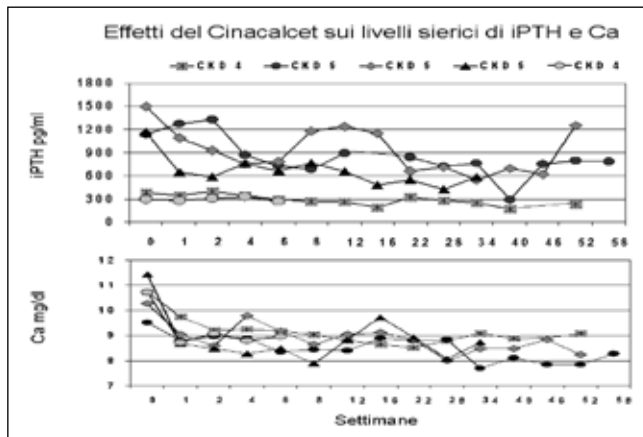
IL CINACALCET PUÒ EVITARE LA PARATIROIDECTOMIA NEI PAZIENTI NON-DIALIZZATI CON SEVERO IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

Pontoriero G, Tentori F, Limardo M, Libardi S, Locatelli F, Dipartimento di Nefrologia Dialisi e Trapianto, Ospedale A. Manzoni, Lecco

Introduzione ed Obiettivi. Il Cinacalcet consente di migliorare il controllo dell'iperparatiroidismo secondario (IPTS) e riduce il ricorso alla paratiroidectomia (PTX) nei pazienti dializzati. Vi sono tuttavia ancora incertezze sul suo uso nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) in terapia conservativa, soprattutto per il suo rischio di ipocalcemia. Lo scopo di questo studio pilota è di valutare se il Cinacalcet può evitare la PTX nei pazienti con CKD in trattamento conservativo e severo IPTS refrattario alla terapia medica convenzionale.

Metodi. Cinque pazienti con CKD (tre stadio 5 e due stadio 4) sono stati trattati con Cinacalcet ad un dosaggio di 30 e 90 mg/die e monitorati regolarmente per 6 - 58 settimane. Al basale nessun paziente assumeva vitamina D e/o chelanti del fosforo a base di calcio ma questi farmaci sono stati associati al Cinacalcet, all'occorrenza, in base ai livelli sierici di calcio (Ca), fosforo (P) e paratormone intatto (iPTH).

Risultati. Nei pazienti con CKD 5 i livelli basali di Ca, P e iPTH variavano fra 9.7 - 11.5 mg/dl, 3.3 - 5.3 mg/dl, 1130 - 1500 pg/ml. Nei pazienti con CKD 4 i livelli basali di Ca, P ed iPTH erano, in uno, 10.7 mg/dl, 2.5 mg/dl e 384 pg/ml e, nell'altro, 10.7 mg/dl, 3.3 mg/dl e 299 pg/ml. Il Cinacalcet ha marcatamente ridotto i livelli sierici di PTH e Ca (figura) ed è stato ben tollerato lungo tutto lo studio. Nessun paziente ha richiesto l'interruzione del Cinacalcet per ipocalcemia e la frequenza di livelli di Ca inferiori ad 8.4 mg/dl è stata del 23%. I livelli di P si mantenevano mediamente entro i limiti stabiliti dalle K/DOQI per la CKD stadio 4 e 5.



Conclusioni. Le linee guida K/DOQI raccomandano la PTX nei pazienti con severo IPTS associato ad ipercalcemia. La nostra esperienza suggerisce che anche nei pazienti in trattamento conservativo il Cinacalcet può tenere sotto controllo un severo IPTS ipercalcemico che altrimenti avrebbe richiesto il ricorso alla paratiroidectomia. Sono necessari studi di più ampio respiro per chiarire il profilo rischio-beneficio del Cinacalcet in questa popolazione di pazienti.

(segue)

NA

CALCIFILASSI ESITATA IN GUARIGIONE DOPO TERAPIA CON TIOSOLFATO

Rachad AA, Murtas C, Iannuzzella F, Pioli S, Corbani V, Palmisano A, Mattei S, David S Nefrologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Parma

La calcifilassi è una malattia vascolare rara, caratterizzata da necrosi tissutale ischemica e ulcerazioni cutanee per trombosi arteriolare calcifica ed è associata a elevata mortalità (60-80%). La patogenesi non chiarita sembra correlata alle alterazioni del metabolismo Ca-P, e sono descritte guarigioni ottenute con varie terapie, tra cui il tiosolfato di sodio.

Si riporta il caso di un uomo di 41 anni, iperteso in terapia con ACEi, ricoverato per lesioni cutanee nodulari eritematose sulla superficie mediale delle gambe, diagnosticate come flebite e riscontro inatteso di insufficienza renale. 10 anni prima creatinina 1.1 mg/dl e rene dx ipoplasico. Nel sospetto di una collagenosi perforante il dermatologo esegue biopsia cutanea. Es. di laboratorio: creatinina 6.3 mg/dl, azotemia 440 mg/dl, Ca 8.7 mg/dl, P 7.4 mg/dl, Hb 9.8 g/dl, GB 12.000 (N=78%, E=2%), PCR 32.3 mg/l (vn<5 mg/l), albuminemia 2.6 g/dl, alfa2 globuline 19.4%, fosfatasi alcalina 146 U/l, (F.A. ossea 36 mcg/l). C3 e C4 nei limiti. ANA, Rf test, ANCA e crioglobuline negativi. Le lesioni, molto dolenti, iniziano a ulcerarsi ed estendersi, con necrosi dei tessuti molli. Per ulteriore aumento della fosforemia e della creatinina inizia terapia dialitica e trattamento con CaCO₃ e sevelamer. Al Doppler arterioso e all'es. Rx: calcificazioni arteriose agli arti inferiori con riduzione del calibro vasale. Per il riscontro di valori di PTH straordinariamente elevati (> 7000 pg/ml), ma senza segni Rx di malattia ad alto turnover, inizia Cinacalcet a dosi crescenti fino a 120 mg/die. FGF 23 = 1960 pg/ml, 25(OH) vitamina D = 13 nmol/l. La diagnosi di calcifilassi viene confermata dall'esito della biopsia cutanea. La terapia determina la riduzione del PTH a 1712 pg/ml, con normalizzazione di Ca e P, ma non ha effetto sulle lesioni cutanee che progrediscono.

Si procede quindi a PTX totale (iperplasia nodulare all'istologia) per la gravità del quadro clinico, seguita da calcitriolo e basse dosi di CaCO₃ per ipocalcemia. Per la persistenza delle gravi lesioni cutanee inizia Tiosolfato di sodio a dosi di 15 g. ev. dopo ogni dialisi, per 6 mesi. Il farmaco è ben tollerato, con Bicarbonatemia predialitica di 20±1.5 mEq/l. Dopo 5 mesi si osserva la completa guarigione delle lesioni cutanee, con persistenza però a 12 mesi di calcificazioni vascolari alle arterie degli arti inferiori, delle braccia e delle mani, asimmetriche ma di entità immobilitata.

Non evidenziate calcificazioni dell'aorta addominale né delle coronarie, sulla base della TAC e della valutazione del Calcium Score con TAC multislice (Agatston score = 4).

Conclusioni. L'inusuale gravità dell'iperPTH non associato a danno osseo rilevante fa sospettare un'aumentata resistenza ossea, forse legata al grave deficit di vitamina D. L'assenza di calcificazioni coronariche e aortiche, a fronte di calcificazioni diffuse delle a. muscolari apporta un contributo stimolante alla interpretazione della patogenesi delle calcificazioni vascolari. Il successo clinico associato all'uso del Tiosolfato non ne conferma la capacità di ridurre le calcificazioni delle arterie di medio calibro. La terapia della calcifilassi deve essere personalizzata data la genesi verosimilmente multifattoriale della malattia.

PO

METABOLISMO MINERALE NEL CAMPANIA SURVEY

Savino FA¹, Avella F², Barbato A³, Capuano M⁴, Coppola S⁵, De Simone W⁶, De Blasio A⁷, D'Amaro E⁸, Guastafiero P⁹, Iacono G⁹, Jovane C¹⁰, Matarese D¹¹, Miranda I¹², Morrone LFP¹³, Scafarto A¹²

¹Dialisi Capodichino, Napoli; ²Nefrologia, Ospedale di Nola, Napoli; ³Sean, Aversa, Caserta; ⁴Nefrologia, Ospedale Dei Pellegrini, Napoli; ⁵Nefrologia, Ospedale Piedimonte Matese, Caserta; ⁶Nefrologia, Ospedale di Avellino, Avellino; ⁷Nefrologia, Ospedale Sant'Angelo dei Lombardi; ⁸Centro Moscati, Portici, Napoli; ⁹Nefrologia, Ospedali Rizzoli, Ischia, Napoli; ¹⁰Cedial, Casagiove, Caserta; ¹¹Diam, Maddaloni, Caserta; ¹²Nefrologia, Policlinico Federico II, Napoli; ¹³Nefrologia, Ospedale Rummo, Benevento.

Il controllo del metabolismo minerale non è ottimale malgrado le attuali conoscenze sulla fisiopatologia dell'iperparatiroidismo secondario e la disponibilità di farmaci molto efficaci, come chelanti del fosforo, cinacalcet, e analoghi della vitamina D. Lo studio DOPPS, ha mostrato che i parametri del metabolismo minerale sono nel range di normalità solo in una modesta percentuale di pazienti. Il mancato controllo di PTH, calcio e fosforo si associa ad elevata mortalità e morbilità. In questo studio viene valutato il metabolismo minerale in pazienti dializzati nella regione Campania.

Lo studio è retrospettivo e rispecchia la pratica clinica (real world) dei centri partecipanti. Sono stati raccolti i dati relativi all'anno 2008 (periodo gennaio-dicembre) pertinenti a pazienti prevalenti in trattamento dialitico extracorporeo presso strutture pubbliche e private. Dati censiti sono stati: età, sesso, durata della dialisi, tipo di dialisi, paratiroidectomia, biochimica generale, calcemia, fosforemia, PTH, prodotto calcio -fosforico, emoglobina, terapia con chelanti del fosforo, vitamina D o analoghi (VDRA), calcimimetico. I target delle linee guida K-DOQI sono stati utilizzati come riferimento per l'adeguatezza del controllo del metabolismo minerale. I dati mensili delle variabili di laboratorio sono stati mediati ed usati per l'analisi statistica.

Sono stati raccolti dati di 698 pazienti (39% donne, 61% maschi) in dialisi standard (81%) presso strutture pubbliche (25%) e private (75%). Dei pazienti censiti 6 erano stati sottoposti a paratiroidectomia. Nel corso del periodo di osservazione non sono state rilevate modificazioni significative della terapia farmacologica: chelanti con alluminio (13%), sevelamer (49%), calcio carbonato (3%), lantanio (6%), calcitriolo (25%), paracalcitolo (25%), cinacalcet (13%); associazione cinacalcet+VDRA (13%). Non sono state rilevate differenze significative nelle scelte terapeutiche dell'iperparatiroidismo nei pazienti dializzati in centri pubblici e privati. Alla fine del periodo di osservazione, i parametri del metabolismo minerale erano: PTH (basso: 24%; normale: 43%; alto: 33%); fosforo (basso: 34%; normale: 35%; alto: 31%); calcio (basso: 24%; normale: 43%; alto: 33%).

(segue)

I pazienti a target con 3 parametri (PTH, calcemia, fosforemia) non superavano il 10% della coorte. I dati del presente studio indicano un più largo uso di paracalcitolo, una prescrizione molto bassa di calcio carbonato, un persistente uso di chelanti con alluminio rispetto a quanto riportato in altre casistiche. Clinicamente rilevante il riscontro di terapia di associazione tra cinacalcet e VDRA. I valori raggiunti nei parametri del metabolismo minerale indicano che malgrado le maggiori conoscenze sulla fisiopatologia dell'iperparatiroidismo e la disponibilità di nuovi farmaci, il controllo del metabolismo minerale rimane tuttora non ottimale.

NA

IPERPARATIROIDISMO GRAVE IN CORSO DI TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA (rnGH) IN ADOLESCENTE EMODIALIZZATO

Storari A, Bortot A

Nefrologia, Dipartimento Specialistico, A.O. Universitaria S. Anna, Ferrara

Riportiamo il caso di un ragazzo di 17 anni in emodialisi dal gennaio 2006. Dati anamnestici: a 11 anni avvio dialisi peritoneale per uremia secondaria a GSF5, sottoposto a trapianto renale da cadavere dopo 8 mesi. Recidiva della nefropatia di base, avvio terapia emodialitica a 14 anni e successivo espianto del rene Tx. Si è sempre mantenuto un buon controllo ematico del calcio, fosforo e PTH. Come terapia chelante, viene usato anche idrossido di alluminio, per scarsa compliance del paziente. Nel luglio 2007 il PTH è aumentato a 603 pg/ml. Nel novembre 2007, il paziente inizia terapia con rnGH (4.2 UI sc/6gg/sett) per ridotta crescita staturale: dosaggio GH - IGF 1- IGF BP3 - LH-FSH - testosterone totale nella norma. In concomitanza con l'inizio della terapia con rnGH, si assiste ad un ulteriore aumento del PTH (1054 pg/ml nel gennaio 2008, con Ca⁺⁺ 2,47 mMol/l e P 5.4 mg/dl). Viene mantenuta terapia con chelanti del fosforo e vitamina D. Nel luglio 2008 compaiono valgismo alle ginocchia e forte dolore invalidante alla deambulazione. Del tutto negative l'ecografia del collo, la scintigrafia paratiroidea e la TC mediastinica. Il PTH si incrementa sino a 2021 pg/ml. Viene avviata terapia con cinacalcet, in associazione al calcitriolo per os e al paracalcitolo a fine dialisi, mentre sono sospesi i chelanti a base di alluminio (alluminemia pari a 20 g/dl). I valori medi di Ca⁺⁺ e P sono rispettivamente 2.26 mMol/l e 5.3 mg/dl. Nonostante la terapia e il buon controllo Ca/P, non si ottiene riduzione del PTH. La sintomatologia algica alla deambulazione peggiora e compaiono deformazioni ossee con epifisiolisi delle teste femorali. Nel settembre 2008, dopo 10 mesi dall'inizio, la terapia con rnGH viene sospesa. L'accrescimento staturale conseguito è di 8 cm. Si osserva solo allora una progressiva riduzione del PTH sino a valori di 156 pg/ml con un buon equilibrio calcio-fosforico. Attualmente, i valori medi sono: Ca⁺⁺ 2.03 mMol/l, P 4.8 mg/dl, PTH 211 pg/ml. La terapia è: paracalcitolo 15µg/sett, cinacalcet 60 mg/die, calcitriolo 0.50µg/sett, calcicarbonato 3g/sett, sevelamer 1600mg/die.

Discussione. Il trattamento con rnGH è utile per la crescita corporea, ma può peggiorare severamente il quadro osseo. Le linee guida europee per gli adolescenti con IRC suggeriscono, come raccomandazione, che il trattamento con rnGH non sia avviato in pazienti con severo iperPTH e/o severa ODR, perché potrebbe favorire deformità delle ossa lunghe a causa dell'aggravamento dell'iperPTH e della mancata ossificazione della matrice osteoide. Anche nel nostro caso, come riferito da altri autori, l'avvio di terapia con rnGH si è accompagnato ad elevati incrementi di PTH. Il successo delle terapie per la correzione dell'iperPTH si è ottenuto solo dopo la sospensione della terapia ormonale. A nostro parere il trattamento con rnGH è utile, ma occorre tener presente la necessità di iniziare il trattamento solo dopo un buon controllo del PTH per non aggravare l'osteopatia uremica e prevenire le deformità scheletriche.