

Alterazioni del metabolismo calcio-fosforico e calcificazioni vascolari nei pazienti in dialisi

F. Malberti, P. Ravani

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Istituti Ospitalieri, Cremona

Disturbances of mineral metabolism and vascular calcifications in dialysis patients

Vascular calcifications are more frequent in dialysis patients than in the general population or in patients with cardiovascular disease and normal renal function. The reasons for this high incidence are multiple. They include traditional factors such as hypertension, diabetes, dyslipidaemia, and specific factors such as sodium overload, hyperhomocysteinaemia, chronic inflammation, oxidative stress as well as disturbance of mineral metabolism. Specifically, hyperphosphataemia and the elevated calcium (Ca) x phosphate product have been associated with an increased risk for development of vascular calcification and death. Even though a causal relationship between the use of Ca-containing phosphate binders and the development of vascular calcifications has not been documented, treatment with Ca salts can induce hypercalcaemia, increased Ca x phosphate product, and Ca overload. A net intestinal Ca absorption of 180-500 mg has been documented in uraemic patients after a meal containing 1200 mg of Ca. Thus, treatment with Ca salts may induce Ca overload when a patient is dialyzed against a high dialysate Ca (> 1.5 mmol/L) solution, which is known to determine a positive dialysis balance. On the contrary, an overall negative Ca balance can result from the use of a low Ca dialysate (1.25 mmol/L) when the patients do not receive Ca supplements or vitamin D metabolites. Maintaining a normal Ca and phosphate balance remains one of the primary goals in the management of dialysis patients. Control of hyperphosphataemia should be obtained using either Ca and aluminium-free phosphate binders, such as sevelamer, or Ca salts, while avoiding a daily oral elemental Ca intake > 1.5 g. (G Ital Nefrol 2004; 21: 238-44)

KEY WORDS: Vascular calcification, Hyperphosphataemia, Phosphate binders, Calcium balance

PAROLE CHIAVE: Calcificazioni vascolari, Iperfosforemia, Chelanti del fosforo, Bilancio calcico

Commento dell'Editore

Le calcificazioni vascolari nel paziente in dialisi sono la dimostrazione tangibile di rischio per morte o severa morbilità, dall'infarto miocardico all'ischemia agli arti inferiori progressiva fino alla necrosi. La rassegna di Malberti e Ravani schematizza il ruolo dei fattori che accelerano ed aggravano le calcificazioni vascolari nei pazienti in dialisi, mirando a fornire uno schema semplice e pratico che guidi la terapia di tutti i giorni. Se consideriamo come sia importante anche una semplice riduzione di questa complicanza è evidente l'interesse per la lettura di questa rassegna dalla chiara esposizione.

La morbilità e la mortalità cardiovascolare sono sensibilmente più elevate nei pazienti uremici rispetto alla

popolazione generale (1, 2). Nei pazienti in dialisi si riscontrano frequentemente calcificazioni valvolari cardiache e coronariche (1, 3-5). Le calcificazioni vascolari e cardiache si manifestano nei pazienti uremici ad un'età sensibilmente inferiore rispetto alla popolazione generale (6, 7) e si associano ad una riduzione dell'elasticità dell'aorta (8), alterazioni della funzione del ventricolo sinistro, scompenso cardiaco, aritmie, stenosi aortica, infarto miocardico (4, 5, 9-12). Nei pazienti in dialisi l'estensione delle calcificazioni coronariche è 2-5 volte maggiore rispetto a pazienti di pari età affetti da cardiopatia ischemica ma con funzione renale normale (3). Inoltre, nei pazienti uremici la progressione delle calcificazioni vascolari è estremamente rapida (3, 13).

Le cause di questa elevata incidenza di patologia cardiovascolare nei pazienti uremici sono molteplici. Accanto a fattori di rischio tradizionale, quali l'ipertensione arteriosa,

il diabete, la dislipidemia, l'iperomocisteinemia, che sono particolarmente frequenti nei pazienti in dialisi, vi sono fattori specifici legati all'uremia, quali uno stato infiammatorio cronico, lo stress ossidativo, la riduzione di proteine inibenti la calcificazione vascolare (fetuina, matrix GLA-protein, ecc.) e le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico.

Ruolo delle alterazioni del metabolismo calcio-fosforico

Le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico contribuiscono alle calcificazioni dei tessuti molli, alla progressione delle calcificazioni vascolari e sono predittori significativi di mortalità (6, 9, 13, 14). In particolare, l'iperfosforemia e il prodotto calcio-fosforico (Ca x P) elevato si associano ad un aumentato rischio di calcificazione vascolare e di morte cardiovascolare (4, 6-10, 14, 15). Nello studio di Block (14), effettuato su circa 6400 pazienti in trattamento dialitico negli Stati Uniti, il rischio relativo di morte aumentava significativamente per livelli di fosforemia > 6.5 mg/dL e di prodotto Ca x P > 72, indipendentemente dai livelli di PTH. La forte associazione tra iperfosforemia, elevato prodotto Ca x P e mortalità è stata confermata da uno studio più recente su circa 12.800 pazienti dializzati (14). In questo studio veniva documentata una correlazione lineare tra mortalità, prodotto Ca x P e un aumento del rischio relativo di morte improvvisa e di morte per coronaropatia del 7% e del 6%, rispettivamente, per ogni 10 mg²/dL² di aumento del prodotto Ca x P (14). In un altro studio (4) la probabilità di avere calcificazioni valvolari cardiache era significativamente maggiore nei pazienti con prodotto Ca x P > 55.

La somministrazione di vitamina D aumenta l'assorbimento intestinale di Ca e P e i livelli di calcemia e fosforemia e, di conseguenza, può contribuire all'aumento del prodotto Ca x P. Tuttavia, non vi sono evidenze in letteratura che la terapia con vitamina D, di per sé, possa favorire lo sviluppo di calcificazioni vascolari. Anche se in alcuni studi la presenza di calcificazioni vascolari si associava ad una storia di esposizione al trattamento con vitamina D (7), in altri studi non vi era correlazione positiva tra estensione delle calcificazioni e dose di calcitriolo (6, 8, 16). Al contrario, nei pazienti con funzione renale normale è stata documentata una correlazione inversa tra estensione delle calcificazioni coronariche e livelli di calcitriolo plasmatico (17). Nello studio di Chertow et al (13) non si aveva progressione delle calcificazioni nei pazienti trattati con sevelamer, in cui la dose media di calcitriolo nel corso dello studio veniva aumentata di circa 0.25 µg/settimana, mentre nei pazienti trattati con sali di calcio le calcificazioni progredivano nonostante la riduzione della dose media di calcitriolo di circa 0.25 µg/settimana. In un recente studio giapponese, l'uso di alfacalcidolo (dose mediana 0.5 µg/die) nei pazienti in dialisi risultava associato ad un

minor rischio di mortalità cardiovascolare (18). D'altra parte, il deficit di vitamina D in corso di insufficienza renale sembra favorire l'iperplasia dei miociti e la fibrosi miocardica (19). Questi dati complessivamente indicano che l'uso di metaboliti della vitamina D di per sé non favorisce lo sviluppo e la progressione delle calcificazioni; altri fattori, quali la durata del trattamento dialitico, il prodotto Ca x P e l'iperfosforemia, sembrano più importanti.

Il ruolo diretto dei livelli di paratormone (PTH) sullo sviluppo di calcificazioni vascolari e sulla mortalità dei pazienti in dialisi non è ancora ben definito. Mentre nello studio di Block et al (14) i livelli di PTH non correlavano con la mortalità, in quello di Ganesh et al (15) livelli di PTH > 500 pg/mL si associavano ad un aumento significativo del rischio di morte, e in particolare di morte improvvisa. I dati di quest'ultimo studio supporterebbero il ruolo del PTH come tossina miocardica (20) e fattore di rischio aterosclerotico (19, 21, 22). Nello studio di Raggi et al (16) il grado di calcificazione dell'aorta correlava oltre che con l'età e la durata della dialisi, anche con i livelli di fosforemia e PTH.

Test di verifica

1) Nei pazienti in dialisi sono fattori indipendenti di rischio di sviluppo di calcificazioni vascolari (al netto dell'effetto di altri fattori):

- L'iperfosforemia
- Il prodotto Ca x P elevato
- L'uso di vitamina D
- Tutte le precedenti
- A + B.

2) Il PTH è un fattore indipendente di rischio di morte nei pazienti in dialisi:

- Se è < 100 pg/mL
- Se è > 500 pg/mL
- Non influenza la mortalità
- A + B
- Tra 100 e 500 pg/mL.

3) Nello studio di Chertow et al (Kidney Int 2002; 62: 245-52) la progressione delle calcificazioni vascolari:

- Era significativamente maggiore nel gruppo trattato con sali di Ca rispetto al gruppo trattato con sevelamer
- Si aveva solo nei pazienti trattati con vitamina D
- All'interno del gruppo trattato con chelanti contenenti Ca era maggiore nei pazienti che assumevano Ca carbonato rispetto a quelli trattati con Ca acetato
- Tutte le precedenti sono vere
- Tutte le precedenti sono false.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Ruolo dell'apporto orale di calcio e del bilancio calcico

L'idea di un rapporto di causalità tra apporto di sali di calcio e calcificazioni vascolari è sicuramente attraente, tuttavia i risultati evidenziati dai vari studi meritano un'attenta valutazione e un'interpretazione prudente. Anche se diversi studi hanno evidenziato il ruolo rilevante dell'elevato prodotto Ca x P nel processo di calcificazione vascolare, l'impatto del sovraccarico di Ca di per sé non è così chiaro. Sebbene nei pazienti con calcificazioni vascolari sia stato documentato un introito giornaliero di Ca, sotto forma di chelanti del fosforo, doppio rispetto ai pazienti che non avevano calcificazioni (6), la correlazione tra apporto di Ca con i chelanti e sviluppo di calcificazioni non sembra così diretta (23, 24). In particolare, è difficile distinguere l'effetto cumulativo dei chelanti contenenti Ca da quello dell'anzianità dialitica, che risulta essere il fattore maggiormente associato allo sviluppo di calcificazioni vascolari (6, 8, 16, 25).

Nello studio di Chertow et al (13) la sostituzione dei sali di calcio con sevelamer ha ridotto significativamente il rischio di progressione delle calcificazioni cardiovascolari durante un anno di follow up. Tuttavia, non è chiaro se l'effetto benefico del sevelamer sia dovuto al minor sovraccarico di Ca o al suo effetto ipolipemizzante. Infatti nei pazienti trattati con sevelamer i livelli di colesterolo LDL si riducevano del 30% e il colesterolo HDL aumentava del 18% (13). La progressione delle calcificazioni vascolari è infatti più rapida nei pazienti uremici con ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL (26). In pazienti non uremici la riduzione del colesterolo LDL si associa a riduzione della progressione delle calcificazioni vascolari (27).

Anche se non vi sono ancora studi che dimostrino una sicura relazione causale tra apporto di Ca con i chelanti e sviluppo di calcificazioni vascolari, è tuttavia evidente che un elevato apporto orale di Ca può indurre ipercalcemia, elevazione del prodotto Ca x P, e un bilancio calcico positivo, specie se associato a terapia con metaboliti della vitamina D (28-32).

Nei pazienti uremici trattati con Ca carbonato e Ca acetato l'assorbimento intestinale netto di Ca, valutato misurando l'escrezione fecale dopo pasto a contenuto noto di Ca, è in media del 28-30%, con ampie variazioni individuali (range 15-44%) (31, 33). Mai et al (31) hanno documentato che, somministrando 2.5 g di Ca carbonato associati ad un pasto contenente circa 200 mg di Ca (apporto complessivo di Ca di 1200 mg), l'assorbimento intestinale netto nei pazienti uremici variava da 180 a 500 mg. È evidente che con tale apporto il bilancio calcico complessivo di un paziente in dialisi è fortemente positivo se il trattamento dialitico viene effettuato con una concentrazione di Ca nel dialisato (> 1.5 mmol/L) che non consente la rimozione dialitica di Ca.

Vari studi hanno dimostrato che il bilancio intradialitico, sia in emodialisi sia in CAPD, è positivo usando soluzioni

contenenti 1.75 mmol/L di Ca (30, 34-40). In emodialisi l'uso di soluzioni contenenti 1.75 mmol/L di Ca determina un rapido incremento della calcemia ionizzata e soppressione del PTH (41). È intuitivo che il rapido passaggio di Ca dal dialisato al sangue associato a soppressione del PTH e ad alcalosi può favorire la deposizione di Ca nei vasi e nei tessuti molli anziché nell'osso. Il bilancio intradialitico di Ca, sia in emodialisi sia in CAPD, è invece negativo con soluzioni contenenti 1.25 mmol/L di Ca (34, 35, 37-40, 42-45). In emodialisi l'uso di soluzioni contenenti 1,25 mmol/L di Ca determina una riduzione intradialitica della calcemia ionizzata e aumento del PTH (34, 42-45). Con l'uso di una bassa concentrazione di Ca nel dialisato si corre il rischio di bilanci calcici complessivi negativi se il paziente non viene trattato con sali di Ca e/o metaboliti della vitamina D. In conclusione, anche se non vi sono studi clinici che evidenzino maggiori rischi di calcificazioni vascolari nei pazienti trattati con soluzioni dialitiche ad alto contenuto di Ca, è sconsigliabile l'uso di soluzioni con concentrazioni di Ca > 1.5 mmol/L.

Test di verifica

4) Il trattamento con sevelamer rispetto al trattamento con chelanti contenenti Ca si associa a:

- Minor progressione delle calcificazioni vascolari
- Riduzione dei livelli di colesterolo LDL
- Minor incidenza di ipercalcemia
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

5) Quale delle seguenti affermazioni è errata in merito all'assorbimento intestinale di Ca nel paziente dializzato?

- È < al 15% se non assume vitamina D
- Aumenta con l'uso di vitamina D
- È variabile dal 15 al 40%
- Può essere tale da dare bilanci complessivi di Ca positivi se non si usano soluzioni dialitiche a basso contenuto di Ca (1.25 mmol/L)
- Aumenta con l'aumento dell'apporto orale di calcio.

6) Il bilancio intradialitico di Ca in un paziente anurico trattato con CAPD con soluzioni contenenti 1.75 mmol/L di Ca è:

- Positivo
- Negativo
- Positivo solo se il paziente ha un'ultrafiltrazione trascurabile
- Positivo solo se il paziente è ipocalcémico
- Negativo solo se il paziente è ipocalcémico.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

TABELLA I - CONCENTRAZIONI DI CALCIO E ALLUMINIO NEI LIQUIDI DI DIALISI E LIVELLI PLASMATICI DI CALCIO, FOSFORO, PRODOTTO Ca x P, PTH E ALLUMINIO RACCOMANDATI DALLE LINEE GUIDA ITALIANE (SIN) (47) ED AMERICANE (K/DOQI) (48)

	SIN	K/DOQI
Calcemia mg/dL	9.2-10.4	8.4-9.5
Fosforemia, mg/dL	3.4-5.5	3.5-5.5
Ca x P, mg ² /dL ²	30-55	< 55
PTH intatto, pg/ml	120-250	150-300
Alluminemia, mg/L	< 20	< 20
Ca dialisato (HD), mmol/L	1.50	1.25
Ca dialisato (DP), mmol/L	1.25-1.75	1.25
Al dialisato, mg/L	< 5	< 10

HD = emodialisi, DP = dialisi peritoneale

TABELLA II - CONTROLLO DELLA FOSFOREMIA NEI PAZIENTI IN DIALISI

- Moderata restrizione dell'apporto dietetico di fosforo (900-1200 mg/die)
- Uso di chelanti del fosforo (evitare chelanti contenenti alluminio)
 - Calcio carbonato *
 - Calcio acetato *
 - Sevelamer *
 - Magnesio carbonato
- Dose dialitica adeguata:
 - Emodialisi:
 - Kt/V urea > 1.2
 - eventualmente dialisi "lunga" (durata seduta > 4 ore) o più frequente
 - Dialisi peritoneale:
 - Kt/V urea > 2.1
 - eventualmente dialisi continua invece che intermittente

* sono considerati chelanti di prima scelta da soli o in associazione sia dalle linee guida italiane (47) sia da quelle americane (48)

Livelli target e strategia terapeutica per ridurre il rischio di calcificazioni vascolari

L'importanza di controllare l'iperfosforemia e l'eccessiva elevazione del prodotto Ca x P ha un consenso generale. I livelli di fosforemia e di prodotto Ca x P considerati accettabili fino a pochi anni fa si sono rivelati inappropriati per ridurre il rischio di calcificazioni vascolari (46). Nella Tabella I sono riportati i livelli ottimali suggeriti dalle recenti linee guida italiane (47) e nordamericane (48).

Il controllo della fosforemia ha senz'altro un ruolo centrale nella strategia terapeutica atta ad ottenere questi target. Nella Tabella II sono riepilogate le misure da adottare per controllare l'iperfosforemia. La restrizione dell'apporto dietetico è una misura importante anche se, da sola, in genere insufficiente ad ottenere un buon controllo della fosforemia. È raccomandabile una restrizione dell'apporto dietetico a 800-1200 mg/die (47, 48), cui corrisponde inevitabilmente una restrizione dell'apporto proteico. Il latte, i derivati del latte, le proteine animali, i legumi, la frutta secca, il cioccolato ed alcune bevande (Coca-Cola, birra, vino) sono gli alimenti più ricchi in fosforo. La restrizione deve riguardare soprattutto quegli alimenti che hanno un elevato contenuto di fosforo per grammo di peso o di proteine, quali il latte e i formaggi (circa 500 mg di P per 100 g di peso e 15-25 mg di P per g di proteine). Rufino et al hanno documentato che con un apporto fosforico medio di 1 g/die l'apporto proteico medio è di 1-1.2 g/kg/die, corrispondente all'apporto proteico minimo consigliato ai pazienti in emodialisi per mantenere il bilancio azotato positivo (47, 49).

La quantità di P rimossa settimanalmente con l'emodialisi trisettimanale tradizionale o con la dialisi peritoneale è inferiore alla quantità di P assorbita per via intestinale, nel caso in cui il paziente abbia un apporto proteico adeguato. Pertanto, nella maggior parte dei pazienti in dialisi è necessario utilizzare anche i chelanti per controllare l'iperfosforemia. Una maggiore rimozione dialitica di P può essere ottenuta con emodialisi più lunghe o più frequenti oppure con metodiche che abbiano una elevata quota convettiva, quali l'emodiafiltrazione (45, 50, 51). Un controllo ottimale della fosforemia senza necessità di utilizzare chelanti è stata riportata in un'elevata percentuale di pazienti trattati con emodialisi quotidiana (45, 50).

I chelanti più utilizzati nel trattamento dell'iperfosforemia sono quelli contenenti calcio.

Il calcio carbonato e il calcio acetato hanno il vantaggio, oltre che di ridurre la fosforemia, di aumentare l'assorbimento intestinale di calcio (e quindi di correggere la tendenza all'ipocalcemia), di migliorare l'acidosi metabolica, di essere poco costosi e ben tollerati. Il dosaggio richiesto per controllare l'iperfosforemia varia da 2 a 10 g/die. L'effetto collaterale più frequente del calcio carbonato è l'ipercalcemia, la cui frequenza varia dal 15 al 50%, ed è dose-relata. Il calcio acetato ha un contenuto di calcio del 25%, rispetto al 40% del calcio carbonato, e chela due volte più efficacemente del calcio carbonato a parità di calcio somministrato (31). Il che indica che a parità di fosforo chelato, si ha un minor assorbimento intestinale di calcio. Tuttavia, dal punto di vista clinico la frequenza d'ipercalcemia non sembra diversa usando calcio acetato o carbonato. L'ipercalcemia può essere controllata riducendo la concentrazione di calcio nel dialisato a 1.25 mmol/L. Un recente studio ha documentato che, in una larga casistica di pazienti in emodialisi trattati con una concentra-

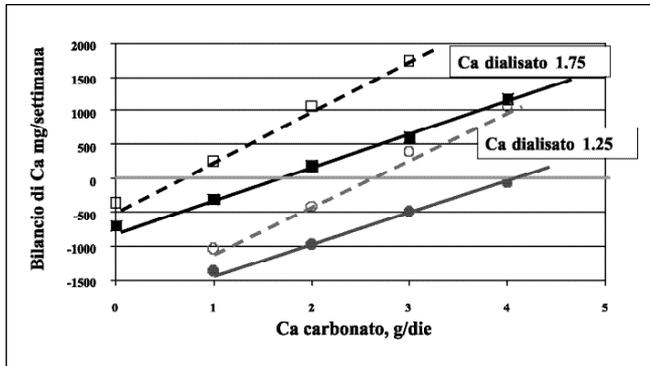


Fig. 1 - Bilancio settimanale complessivo di Ca in un paziente in trattamento con CAPD (2 L x 4) in relazione alla concentrazione di Ca nel dialisato (quadrati = 1.75 mmol/L, cerchi = 1.25 mmol/L), alla percentuale di Ca assorbita dall'intestino (linea piena = 15%, linea tratteggiata = 25%) e alla dose di Ca carbonato assunta. È stato ipotizzato un apporto dietetico di Ca di 0.5 g/die e un'ultrafiltrazione peritoneale di 1 L/die. Per il bilancio peritoneale sono stati considerati i dati medi riportati in letteratura (36-40).

zione di calcio nel dialisato di 1.25 mmol/L, la sostituzione dei sali di calcio (calcio carbonato o acetato) con sevelamer ha ridotto significativamente la progressione delle calcificazioni cardiovascolari durante un anno di follow up (13). Le dosi medie di Ca carbonato e Ca acetato utilizzate nello studio erano rispettivamente di 4.6 ± 2.1 e 3.9 ± 2 g/die, mentre i pazienti trattati con sevelamer assumevano una dose di 6.5 ± 2.9 g/die. Anche nel sottogruppo di pazienti trattati con Ca acetato nonostante un apporto di Ca elementare non particolarmente elevato (1.2 ± 0.5 g/die) si aveva una significativa progressione delle calcificazioni coronariche (52). In base a questi risultati e alla segnalazione di una stretta associazione tra uso di sali di calcio e presenza di calcificazioni vascolari (6, 8), le recenti linee guida americane raccomandano di limitare l'uso di sali di Ca in modo da evitare un apporto di Ca con i chelanti superiore a 1.5 g/die (corrispondente a circa 4 g di Ca carbonato o a 6 g di Ca acetato) (48). I chelanti contenenti Ca andrebbero sospesi in caso di ipercalcemia o di livelli di PTH soppressi (48).

Il sevelamer ha un'efficacia chelante pari a quella del calcio acetato, ma ha il vantaggio di dare una minor incidenza d'ipercalcemia e di ridurre i livelli plasmatici di LDL colesterolo e di aumentare l'HDL colesterolo (13, 48). Anche il carbonato e l'idrossido di magnesio sono chelanti efficaci, ma possono causare ipermagnesiemia. Il loro uso richiede una riduzione della concentrazione di magnesio nella soluzione dialitica a 0.375-0.5 mmol/L (= 0.9-1.2 mg/dL). Effetto collaterale dei sali di magnesio è l'aumento della peristalsi intestinale, con comparsa di diarrea, dolori addominali, meteorismo. Abitualmente dosi fino a 1-2 g/die sono ben tollerate.

In sintesi, la strategia terapeutica dovrebbe porsi come obiettivo primario il controllo dell'iperfosforemia, che ha

un ruolo importante di per sé nell'attivare il processo di calcificazione vascolare favorendo la trasformazione in senso osteoblastico dei miociti presenti nella parete vascolare (53, 54). Il controllo della fosforemia dovrebbe essere ricercato evitando un eccessivo sovraccarico di Ca. Pertanto, l'apporto orale di Ca (dieta + chelanti) andrebbe limitato a 1.5-2 g/die (48). In caso di concomitante terapia con metaboliti della vitamina D, l'apporto orale giornaliero di Ca andrebbe ulteriormente ridotto. Inoltre, andrebbero evitate, in emodialisi, soluzioni dialitiche con concentrazioni di Ca > 1.5 mmol/L, che inducono un bilancio calcico positivo e un rapido incremento della calcemia ionizzata durante la seduta dialitica (30, 34-36, 41-43).

Nella Figura 1 è riportato il bilancio calcico complessivo settimanale di un paziente trattato con CAPD in relazione alla concentrazione di Ca nel liquido di dialisi, alla dose di Ca carbonato somministrata e alla percentuale di assorbimento intestinale di Ca. È stato ipotizzato un apporto dietetico di Ca di 0.5 g/die e un'ultrafiltrazione giornaliera di 1 L. È evidente come il bilancio totale di Ca sia francamente positivo con soluzioni contenenti 1.75 mmol/L di Ca, anche se si usano basse dosi di sali di Ca. Al contrario, con soluzioni contenenti 1.25 mmol/L di Ca, il bilancio può essere francamente negativo se non si usano sali di Ca, anche se l'assorbimento intestinale è pari al 25% dell'apporto orale di Ca.

L'allarme sollevato recentemente dalla letteratura sui potenziali danni da sovraccarico di Ca, rischia di far adottare al nefrologo una strategia terapeutica che comporta il rischio opposto, quello cioè di bilanci complessivi di Ca negativi. Pertanto, soprattutto ai fini della morbilità a lungo termine, non è sufficiente avere come obiettivo il raggiungimento di livelli "target" di calcemia, fosforemia e PTH, ma è anche necessario valutare gli eventuali effetti negativi in termini di sovraccarico o deplezione calcica che possono derivare dalla strategia terapeutica adottata.

Test di verifica

7) Quale delle seguenti affermazioni è vera:

- Le calcificazioni vascolari si sviluppano solo se c'è un bilancio calcio positivo
- I trial randomizzati hanno documentato che il sevelamer riduce la mortalità cardiovascolare rispetto ai chelanti contenenti Ca
- Le calcificazioni vascolari erano poco frequenti nei pazienti in dialisi prima dell'introduzione nella pratica clinica dei chelanti contenenti Ca
- l'insorgenza di ipercalcemia è più frequente nei pazienti trattati con chelanti contenenti Ca rispetto a quelli trattati con sevelamer
- Le calcificazioni vascolari non correlano con il prodotto Ca x P.

8) L'uso, in emodialisi, di concentrazioni di Ca nel

dialisato di 1.75 mmol/L determina:

- a. Bilanci intradialitici in pari
- b. Bilanci intradialitici positivi associati ad aumento intradialitico della calcemia ionizzata
- c. Incremento delle calcificazioni vascolari
- d. B + C
- e. Nessuna delle precedenti.

9) Paziente in CAPD anurico, normocalcémico, con ultrafiltrazione giornaliera di 1 L, trattato con una concentrazione di Ca nel dialisato di 1.75 mmol/L; quale delle seguenti affermazioni è corretta?

- a. Il paziente ha un bilancio calcico complessivo negativo a prescindere dalla terapia con chelanti contenenti Ca e vitamina D
- b. Il paziente ha un sovraccarico di Ca se è trattato con Ca carbonato (3 g/die) a prescindere dall'uso di vitamina D
- c. Il paziente ha un sovraccarico di Ca se è trattato con vitamina D a prescindere dall'uso di sali di Ca
- d. Il bilancio calcico dialitico del paziente è negativo
- e. Il paziente ha un sovraccarico di Ca a prescindere dalla terapia con chelanti contenenti Ca e vitamina D.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italia.org/gin e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Riassunto

Le calcificazioni vascolari sono più frequenti e compaiono più precocemente nei pazienti in dialisi rispetto alla popolazione generale sana o con coronaropatia, ma con funzione renale normale. Nel paziente uremico lo sviluppo delle calcificazioni vascolari è favorito oltre che dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, anche da fat-

tori di rischio peculiari, quali l'iperomocisteinemia, lo stress ossidativo, lo stato infiammatorio cronico e le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico. In particolare, l'iperfosforemia e il prodotto calcio-fosforico elevato si associano ad un aumentato rischio di calcificazioni vascolari e di morte cardiovascolare. Anche se non vi sono ancora studi che dimostrino una sicura relazione causale tra apporto di Ca con i chelanti del fosforo e sviluppo di calcificazioni vascolari, è tuttavia documentato che un elevato apporto orale di Ca può indurre ipercalcemia, elevazione del prodotto Ca x P, e un bilancio calcico positivo, specie se si usano metaboliti della vitamina D. Nei pazienti uremici è stato documentato un assorbimento intestinale netto di Ca di 180-500 mg dopo un pasto contenente 1200 mg di Ca. Pertanto, nei pazienti trattati con elevate dosi di chelanti del fosforo contenenti Ca, vi è un concreto rischio di sovraccarico di Ca se si usano soluzioni dialitiche con elevata concentrazione di Ca (> 1.5 mmol/L), che inducono bilanci intradialitici positivi. Al contrario, con soluzioni dialitiche contenenti 1.25 mmol/L di Ca, il bilancio complessivo di Ca può essere francamente negativo se non si usano sali di Ca o metaboliti della vitamina D. Per ridurre il rischio di calcificazioni vascolari è prioritario mantenere i livelli di fosforemia nel range indicato dalle recenti linee guida nazionali e internazionali, usando sia il sevelamer sia i chelanti del fosforo contenenti Ca, evitando tuttavia un apporto orale complessivo di Ca superiore a 1.5 g/die.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Fabio Malberti
Divisione di Nefrologia e Dialisi
Istituti Ospitalieri
Largo Priori, 1
26100 Cremona
e-mail: nefrologiacr@virgilio.it

Bibliografia

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(suppl): S112-9.
2. Bloembergen WE. Cardiac disease in chronic uremia: epidemiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 185-93.
3. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
4. Huting J. Mitral valve calcification as an index of ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 1994; 105: 383-8.
5. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S, et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 335-40.
6. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
7. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, et al. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 931-6.
8. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-21.
9. London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 778-83.
10. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA et al. Myocardial calcification

- and cardiac in chronic renal failure. *Am J Med* 1988; 85: 651-7
11. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siskovic DS. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142-7.
 12. Wong ND Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2000; 86: 495-8.
 13. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
 14. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
 15. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-8.
 16. Raggi P, Bulay A, Chasan-Taber S. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
 17. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755-60.
 18. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 alpha-hydroxy-vitamin D3 users in a hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2004; 19: 179-84.
 19. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383-92.
 20. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1814-9.
 21. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, et al. High resolution B mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820-6.
 22. Nishizawa Y, Shoji T, Kawagishi T, Morii H. Atherosclerosis in uremia: possible role of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. *Kidney Int* 1997; 52: S90-2.
 23. Fournier A. CaCO₃ dose and risk of arterial calcification. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1075.
 24. Block GA, Uribarri J, Coladonato JA, et al. How should hyperphosphatemia be managed in dialysis patients. *Semin Dial* 2002; 15: 315-28.
 25. Moe SM, O'Neil KD, Fineberg N, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1152-8.
 26. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, et al. Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients in chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001, 38: 64-9.
 27. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: A prospective evaluation. *Circulation* 2002; 106: 1077-82.
 28. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 1986; 315: 157-62.
 29. Hercz G, Kraut JA, Andress DA, et al. Use of calcium carbonate as a phosphate binder in dialysis patients. *Min Electrolyte Metab* 1986; 12: 314-9.
 30. Malberti F, Surian M, Minetti L. Dialysate calcium concentration decrease exacerbates secondary hyperparathyroidism in dialysis patients given calcium carbonate as a phosphate binder. *J Nephrol* 1991; 2: 75-81.
 31. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Shiller L, Fordtran JS. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 1989; 36: 690-5.
 32. Quarles D, Yohay D, Carroll B. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 1994; 45: 1710-21.
 33. Ramirez A, Emmett M, White MG, et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1986; 30: 753-9.
 34. Argiles A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C. Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 1993; 43: 630-40.
 35. Argiles A. Points to remember when selecting dialysate calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 451-4.
 36. Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. *Nephron* 1996; 72: 530-5.
 37. Pagliari B, Baretta A, De Cristofaro V, et al. Short-term effects of low-calcium dialysis solutions on calcium mass transfer, ionized calcium and parathyroid hormone in CAPD patients. *Perit Dial Int* 1991; 11: 326-9.
 38. Piraino B, Bernardini J, Holley J, Johnston JR, Perlmutter JA, Martis L. Calcium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 2.5 mEq/L calcium dialysate. *Clin Nephrol* 1992; 37: 48-51.
 39. Bender FH, Bernardini J, Piraino B. Calcium mass transfer with dialysate containing 1.25 and 1.75 mmol/L calcium in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 367-71.
 40. Malberti F. La concentrazione di calcio nelle soluzioni per dialisi peritoneale nel trattamento dell'osteodistrofia uremica. *G Ital Nefrol* 1999, 16: 415-21.
 41. Bellazzi R, Romanini D, Bacchella L, et al. Acute effects of repetitive hemodialysis on circulating immunoreactive parathyroid hormone levels in uremic patients undergoing vitamin D (calcitriol) therapy. *Nephron* 1991; 57: 273-82.
 42. Malberti F, Corradi B, Tetta C, Imbasciati E. Calcium balance and serum ionized calcium fluctuations in on-line hemodiafiltration in relation to ultrafiltration rate and dialysate calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1759-64.
 43. Malberti F, Ravani P. The choice of the dialysate calcium concentration in the management of patients in hemodialysis and hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl 7): S37-40.
 44. Argiles A, Mourad G. How do we have to use the calcium in the dialysate to optimize the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13, (suppl 3): S62-4.
 45. Al-Hejaili F, Kortas C, Leitch R, et al. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2322-8.
 46. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226-37.
 47. Messa P. Linee guida osteodistrofia renale. *G Ital Nefrol* 2003; 20 (suppl 24): S83-95.
 48. Massry SG, Coburn JW. K/DOQI Clinical practice guideline for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (S3): S62-102.
 49. Rufino M, De Bonis E, Martin M, et al. Is it possible to control hyperphosphatemia with diet without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 3): S3: S65-7.
 50. Mucci I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399-404.
 51. Pedrini LA. On-line hemodiafiltration: technique and efficiency. *J Nephrol* 2003; 16 (suppl 7): S57-63.
 52. Chertow GM, Raggi P, McCarthy JT, et al. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 23: 307-14.
 53. Jono S, McKee MD, Murray CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-7.
 54. Moe SM, O'Neill KD, Duan D, et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61: 638-47.