

Conclusioni. La metodica di LDLa rappresenta una terapia valida per pazienti affetti da ARH omozigote. I risultati ottenibili sono favoriti dalla concomitante terapia con statina, garantendo nell'insieme un'adeguata protezione cardiovascolare nel lungo termine.

232 PO INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA E TRATTAMENTO MARS DOPO TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO

Gozzetti F., Coli L., Donati G., Piscaglia F., Ferri A., Montanari M., Bolondi L., Stefani S.

Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Policlinico Universitario S. Orsola, Bologna

Introduzione. Il *Molecular adsorbent recirculating system* (MARS) è stato impiegato in 4 pazienti affetti da insufficienza epatica acuta dopo trapianto di midollo osseo (TMO).

Materiali e Metodi. Le cause di TMO erano: leucemia acuta mieloide in 2 casi, leucemia acuta linfocitica in 1 caso, aplasia midollare in 1 caso. Le cause di insufficienza epatica acuta erano: *graft versus host disease* (GVHD) in 2 casi, tossica in 2 casi.

Risultati. Nel 1° caso, GVHD, sono state eseguite 12 sedute MARS come ponte fino al trapianto di fegato. Nel 2° caso, GVHD, sono state eseguite 4 MARS più terapia medica: la bilirubina si è ridotta da 38 a 7.7 mg/dl. Nel 3° caso, tossicità da farmaci, è stata eseguita terapia medica e 4 MARS: la bilirubina si è ridotta da 51.8 a 11 mg/dl. Nel 4° caso, tossicità da vincristina, è stato somministrato MARS più 2 MARS: la bilirubina si è ridotta da 60 a 11 mg/dl. La sopravvivenza dei pazienti è variata da 6 mesi ad 1 anno. La PA sistolica mediana pre-seduta MARS era 120 mmHg (range 165-100), la PA diastolica era 80 mmHg (100-60), la FC era 80 bpm (113-56). A fine seduta MARS la PA sistolica era 120 mmHg (165-100), la PA diastolica era 70 mmHg (110-60), la FC 80 bpm (99-60). La bilirubinemia a inizio seduta MARS era 34.8 mg/dl (60.9-14.0), a fine MARS 22.4 mg/dl (38.4-10.9). La *reduction rate* della bilirubina era il 35%. L'ammoniemia era 101 µmol/L a inizio seduta MARS (153-47), 56.5 µmol/L (108-30) a fine. La *reduction rate* dell'ammonio era il 44%. L'Hb era 10.9 gr% (12.7-9.1) a inizio MARS, a fine 10.2 gr% (11.6-8.4). Le piastrine erano 69.500/mmc (134.000-11.000) a inizio MARS, 59.500/mmc (124.000-9.000). L'aPTT ratio era 1.02 (1.33-0.86) a inizio MARS, a fine 1.14 (1.48-0.93). Il PT era 82% (95-55) a inizio MARS, 89% (102-70) a fine. Non si sono verificate complicanze trombotiche o emorragiche durante e dopo le sedute con l'impiego di nadroparina calcica 64 UI/kg in bolo unico a inizio MARS.

Conclusioni. I trattamenti MARS di 5 ore sono stati ben tollerati da tutti i pazienti e si sono dimostrati efficaci nel trattamento depurativo dell'insufficienza epatica acuta sia per il recupero della funzione epatica di base sia come trattamento ponte fino al trapianto di fegato.

233 PO TERAPIA AFERETICA DELLA PANCREATITE ACUTA SECONDARIA A DISLIPIDEMIA MISTA

Greco M., Loschiavo C., Carone N., Musola R.

Nefrologia e Dialisi, Ospedale Civile di Legnago, Legnago (VR)

Introduzione. L'ipertrigliceridemia (HTG) (>2000 mg/dl), famigliare o secondaria a: diabete, gravidanza, errata dieta, ipotiroidismo, farmaci, aumenta l'incidenza di eventi cardiovascolari, pancreatite acuta, dolore addominale, epatosplenomegalia, eruzioni xantomatose, retinopatia, neuropatia periferica, perdita della memoria/demenza.

Scopi. Valutare la possibilità di arrestare l'evoluzione della patologia acuta infiammatoria verso la necrosi eliminando rapidamente i componenti principali etiopatogenetici di natura dismetabolica e, conseguentemente, incidere significativamente sui tempi di ospedalizzazione e recupero del paziente.

Pazienti e Metodi. Si sono studiati n. 4 pazienti affetti da pancreatite acuta (PA) secondaria a dislipidemia mista che, non essendo trattabili farmacologicamente, sono stati sottoposti ad un ciclo di filtrazione a cascata (FC). Tutti furono sottoposti a due sedute aferetiche nell'arco temporale di 72 ore utilizzando l'apparecchiatura Diapac[®] e filtri Plasmafflo[®] + Rheofilter[®] dell'Asahi con un volume di plasma trattato per seduta di 3000 mL. La durata media per seduta fu di 150 m' con accesso vascolare vena/vena mediante aghi da 17G e flusso sangue medio di 25-30cc/m'.

Risultati. La concentrazione plasmatica media dei TG subirono un abbattimento medio dell'82±11%, passando dai livelli iniziali di 2513±380 mg/dl pre-afesi ai livelli post-afesi di 380±186; parimenti i livelli medi di C-TOT si ridussero dai 745±117 mg/dl pre-LDL ai 261±54 post-LDL, pari al 64±12%. Contestualmente si assistette ad una brusca riduzione degli indici di flogosi espressi dal calo medio della PCR dell'87±8% e, secondariamente, degli enzimi pancreatici. Sul piano clinico si osservò una netta regressione della sintomatologia con notevole riduzione dei tempi di ospedalizzazione.

Conclusioni. L'applicazione della metodica in pazienti con Pancreatite Acuta, secondaria a patologia dismetabolica non trattabile farmacologicamente, si è dimostrata sicura ed efficace e di facile applicabilità, a fronte di una rapida risoluzione delle noxe patogenetiche con conseguente riduzione dei tempi di ricovero e, se tempestivamente applicata, del rischio di una evoluzione necrotica della pancreatite stessa.

METABOLISMO MINERALE

234 CO LB** LE MICROVESCICOLE DERIVATE DA CELLULE PROGENITRICI ENDOTELIALI INCREMENTANO LA NEOANGIOGENESI IN UN MODELLO MURINO DI ISCHEMIA DELL'ARTO POSTERIORE

Ranghino A., Grange C., Vitillo L., Cantaluppi V., Biancone L., Segoloni G.P., Camussi G.

Medicina Interna, Università di Torino, Torino

Introduzione. È noto che le cellule staminali (SCs) e le EPCs contribuiscono alla neoangiogenesi dopo danno ischemico. Si ipotizza che le SCs inducano la rigenerazione delle cellule danneggiate attraverso il rilascio di fattori paracrini. Recentemente abbiamo dimostrato che le microvescicole (MVs) derivate dalle cellule progenitrici endoteliali (EPCs) attivano il processo angiogenetico nelle cellule endoteliali umane trasferendo mRNA dalle EPCs previa incorporazione delle MVs. In questo studio abbiamo valutato se le MVs derivate dalle EPCs stimolano l'angiogenesi migliorando la rigenerazione tissutale in un modello murino di ischemia dell'arto posteriore (HII).

Animali e Metodi. In 3 gruppi (5/gruppo) di topi SCID sono state somministrate ev rispettivamente 100 µg/proteine di MVs, MVs inattivate con RNasi e veicolo (CTL) subito dopo la recisione dell'arteria femorale sinistra. Gli animali sono stati sacrificati 7 giorni dopo l'intervento (T7). La densità capillare (CD) è stata valutata in sezioni di muscolo del polpaccio con anticorpi anti-CD31. L'entità di danno/rigenerazione muscolare a T7 è stata valutata con morfometria e analisi western blot con anticorpi anti-eNOS, miogenin, Akt e p-Akt. La perfusione dell'arto è stata valutata con laser doppler.

Risultati. L'analisi quantitativa ha mostrato una CD nelle sezioni di muscolo ischemico significativamente incrementata nel gruppo trattato con MVs rispetto al gruppo CTL (24.4±11.2 vs 10.5±5.4; p<0.001); l'inattivazione delle MVs con RNasi inibisce l'effetto indotto dalle MVs (14.7±3.4 vs 10.5±5.4; ns). La CD è risultata inoltre incrementata nel gruppo trattato con MVs rispetto al gruppo CTL anche nell'arto non ischemico (14.6±7.8 vs 8.2±2.8; p<0.01). Lo studio morfologico e funzionale ha mostrato un incremento della perfusione nell'arto ischemico degli animali trattati con MVs.

Discussione. I risultati dello studio dimostrano che il trattamento con MVs derivate da EPCs migliorano la neovascolarizzazione nei tessuti ischemici. L'inattivazione del RNA veicolato dalle MVs inibisce l'angiogenesi suggerendo che l'effetto biologico delle MVs sui tessuti danneggiati sia dovuto al trasferimento di RNA.

235 CO LA RAPAMICINA (RAPA) ALTERA L'OMEOSTASI DEL FOSFORO MODULANDO L'ESPRESSIONE DI KLOTHO

Tataranni T., Colucci G., Biondi G., Mangino M., Pertosa G., Simone S., Schena F.P., Grandaliano G.

Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università A. Moro, Bari

Introduzione. Il trattamento con RAPA è associato ad alterazioni dell'omeostasi calcio/fosforo nei pazienti trapiantati di rene ma i meccanismi alla base di tali effetti non sono ancora conosciuti. Scopo del presente studio è stato quello di analizzare l'effetto della RAPA sui livelli di fosforemia e sull'*handling* renale del fosfato. Al fine di individuarne il meccanismo molecolare, è stato studiato l'effetto del farmaco sull'espressione di klotho, un importante co-fattore del FGF-23 a livello tubulare.

Pazienti e Metodi. Sono stati arruolati 60 pazienti trapiantati di cui 10 trattati con RAPA e 50 con Ciclosporina. I due gruppi presentavano livelli comparabili di PTH. La fosforemia (P_{PO4}), la fosfatemia (U_{PO4}), la creatinemia (P_{Cr}) e la creatinuria (U_{Cr}) sono state determinate con metodiche standard di laboratorio. La frazione escreta del fosforo (FEP_{PO4}) è stata calcolata con la formula: FEP_{PO4}(%)=U_{PO4}×P_{Cr}×100/P_{PO4}×U_{Cr}. La capacità tubulare massima per il fosforo (TmP/GFR) è stata calcolata con il nomogramma di Walton e Bijvoet. *In vitro*, una linea di cellule tubulari (HK2) è stata stimolata con RAPA e un inibitore di AKT a diverse dosi e tempi. L'espressione genica di klotho è stata valutata mediante QRT-PCR, la fosforilazione di AKT mediante western blotting.

Risultati. I livelli di fosforemia risultavano significativamente più bassi nel gruppo RAPA (2.5±0.1 vs CsA 3.0±0.1 mg/dl, p=0.007). Lo stesso gruppo presentava un aumento della FEP_{PO4} (RAPA 15.6±1.1, CsA 9.8±0.9; p=0.004) ed una riduzione significativa della TmP/GFR (RAPA 3.1±0.1, CsA 3.8±0.2, p=0.03). La RAPA era in grado di indurre *in vitro* l'espressione genica di klotho in maniera tempo e dose-dipendente, con una significatività statistica a 24h (basale 0.95±0.005; RAPA 5ng/mL 1.27±0.13, p=0.02; RAPA 15ng/mL 1.30±0.12UR, p=0.03). In tali cellule il farmaco attivava il complesso mTORC2, come dimostrato dall'aumentata fosforilazione in Ser473 di AKT (RAPA 5ng/mL 300±17% rispetto al basale, p=0.04). L'inibizione di AKT riduceva l'espressione di klotho indotta dalla RAPA.

Conclusioni. I nostri dati dimostrano che la RAPA influenza l'omeostasi del fosforo attraverso il controllo dell'espressione di klotho e che tale evento dipende dall'attivazione di mTORC2.

236 CO
BOLI ENDOVENOSI DI PARACALCITOLE NEL TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO: QUALE EFFETTO SUI LIVELLI CIRCOLANTI DI FETUINA-A?

Manenti L., Lusenti T., Mattei S., Corradini M., Stefani A., Pasquali S.
 Nefrologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Introduzione. La fetuina-A circolante è uno dei diversi indicatori utilizzati nello studio del processo di calcificazione vascolare del paziente dializzato perché potenzialmente in grado di proteggere dalle calcificazioni vascolari favorendo la formazione di un complesso circolante che sequestra il Ca-PO₄.

Recentemente è stato documentato che la somministrazione di Vitamina D causa la riduzione del 70% dei livelli circolanti di fetuina-A nel topo, fenomeno dovuto probabilmente alla formazione del complesso circolante Ca-PO₄-Fetuina, con conseguente consumo di fetuina-A circolante.

Negli ultimi anni alcuni studi si sono focalizzati sul potenziale ruolo protettivo degli analoghi della vitamina D sul sistema cardiovascolare a mezzo della attivazione selettiva dei recettori della Vitamina D (VDR). Nell'uomo non è mai stato effettuato uno studio longitudinale che valuti l'effetto della somministrazione di vitamina D, o di suoi analoghi, a dosaggi terapeutici per iperparatiroidismo sul livello circolante di fetuina-A.

Scopo di questo studio era testare l'effetto nel tempo della somministrazione di paracalcitolo e.v. in pazienti che iniziavano trattamento per iperparatiroidismo sui livelli circolanti di fetuina-A.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 10 pazienti, consecutivamente osservati presso il nostro centro, affetti da iperparatiroidismo e naïve per terapie con Vitamina D. Ai pazienti veniva prescritta terapia con paracalcitolo 5µg dopo ogni sessione emodialitica (15 µg/settimana) e venivano dosati i livelli circolanti di fetuina-A, calcemia, fosforemia, PTH, prima della prima somministrazione di paracalcitolo (t0), dopo una settimana (t1), dopo 4 settimane (t4) e dopo 8 settimane (t8). Veniva anche dosata la PCR ad alta sensibilità (hsPCR) per escludere interferenze dello stato infiammatorio del paziente sui valori di fetuina-A.

Risultati. Tutti i pazienti hanno completato lo studio. I valori basali e successivi sono riportati in Tabella I. Si otteneva riduzione del PTH con aumento medio del prodotto CaxPO₄. Sorprendentemente paracalcitolo ha determinato un significativo aumento dei livelli di fetuina-A dopo 8 settimane (valore medio t0-t8:38.8-99.3 ng/mL; p<0.01) (Fig. 1) in assenza di significative alterazioni dei valori di hsPCR.

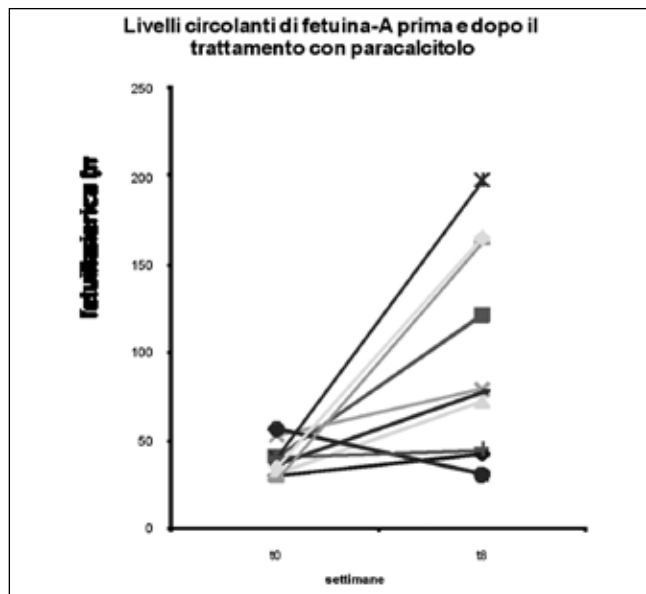


Fig. 1

Conclusioni. L'andamento longitudinale della fetuina-A dopo somministrazione nell'uomo di un potenziale trigger di calcificazione vascolare quali sono gli analoghi della vitamina D è stato per la prima volta monitorato. Diversamente da quanto atteso sulla base dei dati sul topo, la somministrazione di paracalcitolo, ai dosaggi utilizzati per controllare l'iperparatiroidismo, non induce riduzioni significative dei valori circolanti di fetuina-A. Al contrario tali livelli incrementano nel tempo in modo significativo, lasciando intuire un meccanismo protettivo di difesa dalle calcificazioni vascolari innescato dallo stesso paracalcitolo mediante una stimolata sintesi di fetuina-A. Tale dato necessita di ulteriori riscontri, ma qualora trovasse conferma potrebbe spiegare in parte il ruolo cardioprotettivo dell'attivazione dei recettori della Vitamina D.

Tabella I. Valori ematochimici prima (t0) e dopo (t 1,4,8) la somministrazione di paracalcitolo 15µg/settimana in 10 pazienti emodializzati consecutivi naïve per paracalcitolo. (*p<0.05 t0 vs t8; **p<0.01 t0 vs t8)

Pt	Ca * PO ₄ (mg/dL)				PTH (pg/mL)				Fetuina-A (ng/mL)				hs-cRP (mg/dL)			
	t0	t1	t4	t8	t0	t1	t4	t8	t0	t1	t4	t8	t0	t1	t4	t8
1	67.2	78.3	59.5	66.6	416	269	212	68	30.3	16.9	28.4	42.3	2.2	2.1	2.3	2.1
2	65.6	76.6	69.3	89.6	415	212	353	126	40.2	21.6	21.3	122	0.7	1	0.8	0.6
3	20.2	21.6	52.6	42.8	207	182	146	147	30.8	32.1	37.5	71.8	10.82	6.47	0.49	0.2
4	56.4	54.9	50.8	65.3	574	644	538	498	52.8	44.7	66.7	79.1	0.33	0.2	0.21	0.3
5	47.0	62.1	57.6	78.1	646	563	640	530	39.7	39.5	47.2	198	2.12	2.09	1.78	2
6	67.6	62.7	57.8	53.2	305	472	412	703	56.6	41.7	45	30.7	0.08	0.05	0.04	2.84
7	62.3	62.3	60.2	37.8	715	709	433	549	40.7	52.4	32.2	44.7	0.18	0.07	0.1	0.11
8	35.9	33.3	50.2	52.5	518	449	526	361	36.3	43.5	31	77.9	0.44	0.32	0.38	0.41
9	70.7	58.9	46.1	72.3	640	1197	332	408	27	40.8	31.8	162	2.57	5.21	1.13	2.01
10	57.3	51.3	59.2	42.1	725	794	575	372	34	37	173	165	0.25	0.21	0.48	0.24
media	55.0	56.2	56.3	60.0	516.1	549.1	416.7	376*	38.84	37.02	51.41	99.35**	1.969	1.772	0.771	1.081

237 CO
COMBINED EFFECTS OF ASCORBIC ACID AND PHOSPHATE ON VSMCs CALCIFICATION

Cozzolino M., Ciceri P., Volpi E., Brancaccio D.
 Renal Division, University of Milan, Milano

Introduction. Vascular calcification is a relevant complication in chronic kidney disease leading to increase in cardiovascular disease mortality. Vascular calcification is characterized by a passive deposition of calcium phosphate and an active transformation of vascular smooth muscle cells (VSMCs) in osteoblastic-like cells. In order to evaluate the mechanism of vascular calcification, we tried to set up a reproducible model on rat VSMCs.

Materials and Methods. Rat VSMCs were cultured in different conditions and challenged with inorganic phosphate (Pi) to induce calcification. Calcium deposition was evaluated by an histological analysis (Alizarin Red staining) and quantified by colorimetric method (o-cresolphthaleine complexone).

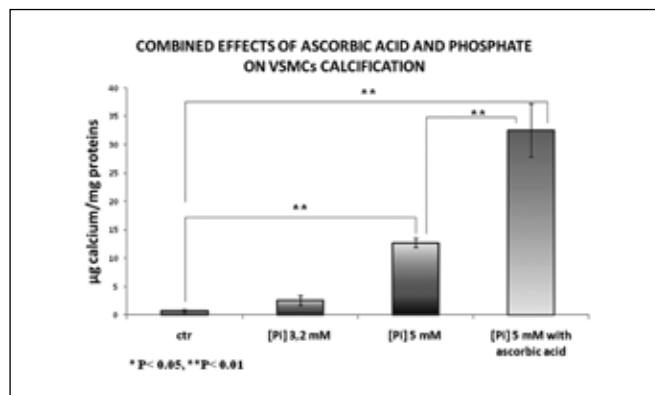
Results. We tried different experimental conditions to induce VSMCs mineraliza-

tion at different time-points, changing both serum percentage in the calcification medium and Pi concentration. The calcification conditions were: 10 days of challenge with 5 mM Pi in 15% serum medium. In these mineralizing conditions, rat VSMCs showed positive staining with Alizarin Red compared to control cells. At the same time, we observed a significant increase in calcium levels from 0.7±0.3 to 12.8±0.8 µg Ca⁺⁺/mg protein. A challenge with 5mM Pi was necessary since no calcification was detectable with Pi 3.2 mM. Addition of phosphonoformic acid (PFA), an inhibitor of cellular Pi intake, resulted in a complete prevention of Pi-induced calcification of rat VSMCs. Adding ascorbic acid (50 µg/mL) to calcification medium enhanced vascular calcification after challenge with Pi 5 mM (from 12.8±0.8 to 32.5±4.7 µg Ca⁺⁺/mg protein).

Conclusions. In this study, a reproducible model of vascular calcification on rat VSMCs has been optimized. In our model, the Pi dependence of vascular calcification has been demonstrated by the dose response effect of Pi and by the complete prevention of calcium deposition by PFA. Moreover, we found a combined effect of ascorbic acid and Pi in inducing calcium deposition in rat VSMCs. This effect is probably due to the role of ascorbic acid as cofactor in intracellular

collagene biosynthesis, alkaline phosphatase activity, and extracellular calcium deposition in osteoblasts and osteoblastic-like cells.

[Pi], mM	Ca ⁺⁺ µg/mg prot	SE
Control	0,7	0,33
3.2	2.58	0,91
5	12.74	0,85
5 with ascorbic acid	32.53	4,74



238 CO RIDOTTI LIVELLI DI VITAMINA 25(OH)D IN DIALISI PERITONEALE ED EMODIALISI: VALUTAZIONE COMPARATIVA E ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO

Amici G., Caberlotto A., Calzavara P., Cascone C.
Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Treviso, Treviso

Introduzione. Le più recenti linee guida KDIGO sulla CKD-MBD consigliano il monitoraggio dei livelli di vitamina 25(OH)D nella popolazione con insufficienza renale cronica per identificare e trattare gli stati carenziali. In numerosi lavori viene riportato un deficit in dialisi peritoneale (DP) a causa delle perdite dialitiche di DBP ma questo problema specifico non viene considerato nelle linee guida.

Materiali e Metodi. La vitamina 25(OH)D totale nel siero è stata dosata con il metodo LIAISON DiaSorin in 29 pazienti in DP (APD 18, CAPD 11) e 40 pazienti in HD (BD 28, HDF 12). Il matching tra i due gruppi è stato curato per peso corporeo (DP 70.8±12.2 vs HD 67.2±13.2 kg, p=ns), età anagrafica (DP 65.9±16.6 vs HD 65.1±13.9 anni, p=ns), sesso (M/F DP 20/9 vs HD 23/17, p=ns) e diabete mellito (DP 7/22 vs HD 15/25, p=ns). L'analisi statistica è stata eseguita con il software JMP SAS.

Risultati. I due gruppi (DP ed HD) differivano per: durata della dialisi mediana DP 2.6 (0.2-8.0) vs HD 4.3 (0.3-50.6) anni (p=0.0023), terapia con vit. D, 59 trattati: PD 28/1 vs HD 31/9 (p=0.0369), *Defined Daily Dose* (ATC WHO) mediana settimanale dei trattati 1.75 (0-14): PD 1.75 vs HD 1.75 (p=ns), 8 trattati con paracalcitolo: DP 2/27 vs HD 6/34 (p=ns), terapia chelante (sevelamer, lantano, alluminio, calcio) DP vs HD p=ns, 5 trattati con cinacalcet: PD 4/25 vs HD 1/39 (p=ns), albuminemia DP 3.7±0.4 vs HD 3.9±0.4 g/dL (p=0.0409), Ca totale siero DP 9.2±0.8 vs HD 9.2±0.7 mg/dL (p=ns), Pi siero DP 5.1±1.4 vs HD 5.1±1.1 mg/dL (p=ns), ALP siero DP 85.5±36.9 vs HD 86.6±40.6 U/L (p=ns), PTH siero DP 240±183 vs HD 251±213 ng/mL (p=ns), 25(OH)D PD 16.0±8.6 vs HD 51.8±31.3 nmol/L (p<0.001), APD 15.8±8.9, CAPD 16.4±8.4, HD 54.5±31.5, HDF 45.6±31.5, (p<0.001). All'analisi di regressione lineare multipla 25(OH)D siero (Rsq=0.652) risulta dipendente da: tipo di dialisi (F=38.4, p<0.001), età dialitica (F=7.5, p=0.008), diabete (F=7.1, p=0.010), non significativi: sesso, età e terapia con vit.D.

Conclusioni. DP ed HD differiscono marcatamente come patrimonio circolante di vitamina 25(OH)D e tale dato dovrebbe essere considerato nelle indicazioni alla terapia della CKD-MBD in dialisi; altri fattori da tenere in considerazione per rischio carenziale di vitamina D nei pazienti sono il tempo di dialisi e il diabete mellito.

239 CO UTILITÀ NEL DOSAGGIO DEI LIVELLI SIERICI DI FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF-23) NELLA FORMA C-TERMINALE E INTATTA IN PAZIENTI DIALIZZATI

Olivi L.¹, Jongbloed F.¹, Cozzolino M.¹, Galassi A.¹, Mehmeti F.¹, Chiarelli G.¹, Cusi D.¹, Brancaccio D.¹, Gallieni M.²
¹UO Nefrologia e Dialisi, AO San Paolo, Milano; ²UO Nefrologia e Dialisi, AO San Carlo Borromeo, Milano

Introduzione. Nel corso dell'ultima decade, sono state studiate nuove molecole

che intervengono nella fisiologia dell'omeostasi del fosforo e nella patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario (IPTS) nei pazienti con insufficienza renale. Tra queste, quella che sembra rivestire maggiore interesse, come fattore centrale nella patogenesi dell'IPTS, è il *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF-23). Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'utilità nel dosaggio dei livelli sierici di FGF-23 nei pazienti in dialisi.

Materiali e Metodi. In un gruppo composto da 77 pazienti (62 in emodialisi e 15 in dialisi peritoneale) sono stati misurati i livelli di calcio, fosforo, PTH, 25-idrossivitamin D (25D), 1-25D, FGF23 (molecola intatta e frammento c-terminale) e successivamente sono state analizzate le correlazioni tra tutti questi fattori.

Risultati. È stata individuata una correlazione significativa tra i livelli del frammento di FGF-23 c-terminale e 1,25D, 25D e PTH (rispettivamente, p = 0.048, 0.019 e 0.013). I livelli sierici della molecola intatta di FGF-23 mostravano un'associazione con i livelli di fosforo (p=0.044) e di 25D (p=0.021). Contrariamente a dati presenti in letteratura, non è stata trovata alcuna correlazione tra FGF-23 e mortalità a 2 anni per tutte le cause.

Conclusioni. La misurazione del frammento c-terminale o della molecola intatta di FGF-23 non è chiaramente indicativa degli effetti sul metabolismo di PTH, fosforo e vitamina D. I metodi di determinazione delle due molecole hanno una buona correlazione, ma il dosaggio della molecola intatta non si è rivelato superiore nel definire le interazioni tra i fattori coinvolti nella patogenesi delle alterazioni del metabolismo minerale. In conclusione, il dosaggio dei livelli sierici di FGF-23 con i kit da noi utilizzati nei pazienti dializzati affetti da IPTS non sembrerebbe essere per il momento clinicamente utile come pratica di "routine".

240 CO IL FOSFORO DEGLI ADDITIVI: UN PERICOLO SUBDOLO PER I NEFROPATICI CRONICI

Cupisti A.¹, Benini O.², D'Alessandro C.¹, Barsotti G.¹, Gianfaldoni D.²
¹Medicina Interna, Università di Pisa, Pisa; ²Patologia Animale, Profilassi Igiene Alimenti, Università di Pisa, Pisa

Introduzione. La restrizione dietetica di fosforo è uno dei cardini del trattamento dei nefropatici cronici, ma nei pazienti in emodialisi è di difficile applicazione anche per l'aumentata richiesta proteica. Inoltre, una quota aggiuntiva di fosforo può derivare dagli additivi alimentari, e questo rappresenta un carico spesso misconosciuto e comunque non quantificato, assorbibile al 100%, e di sempre più ampia diffusione nella moderna industria alimentare.

Scopo dello studio. In questo studio abbiamo misurato il contenuto di fosforo di alcuni alimenti, comuni fonti di proteine, con o senza la dichiarazione della presenza di additivi contenenti fosforo.

Materiali e Metodi. Il contenuto di materia secca, azoto totale, proteine (N x6.25), fosforo totale e fosforo libero è stato determinato in 60 campioni di prosciutto cotto, petto di tacchino e petto di pollo: 30 prodotti con la dicitura o la sigla indicanti l'esistenza di fosforo aggiunto, e 30 prodotti senza.

Risultati. Il contenuto totale di fosforo (290±40 vs 185±23 mg/100 g, p<0.001) e di fosforo libero (164±25 vs 100±19 mg/100g, p<0.001) erano più alti nei lotti addizionati rispetto a quelli senza additivi, ma non c'era alcuna differenza per la materia secca (27.2±2.0 vs 26.7±1.9 g/100g) e l'azoto (3.15±0.40 vs 3.19±0.40 g/100g); pertanto la quantità di fosforo per grammo di proteine risultava molto più elevata nei cibi contenenti polifosfati (15.3±3.2 vs 9.2±0.7 mg/g, p<0.001).

Conclusioni. I risultati evidenziano che gli alimenti proteici con additivi contengono in media il 70% di fosforo in più rispetto ai corrispondenti prodotti non addizionati, a parità d'apporto proteico, con un extra-apporto medio di fosforo additivato di oltre 100 mg per 100 g di alimento. Questo carico di fosforo "nascosto" peggiora il bilancio del fosforo e annulla o riduce l'effetto dei chelanti del fosforo, aumentandone la richiesta e quindi i costi. È quindi necessario che i nefropatici imparino a riconoscere e ad evitare gli alimenti additivati con polifosfati, e che le Autorità Nazionali e Internazionali emanino normative specifiche in materia di etichettatura dei cibi perché venga resa obbligatoria e chiara la dichiarazione del contenuto di fosforo naturale e aggiunto nell'alimento.

241 POD PASSAGGIO DA DIALISI LOW-FLUX AD EMODIAFILTRAZIONE ON-LINE POST DILUZIONALE: EFFETTI A LUNGO TERMINE SUI LIVELLI SIERICI DI CALCIO, FOSFORO E PARATORMONE INTATTO. UNO STUDIO PROSPETTICO

Movilli E., Camerini C., Gaggia P., Jeannin G., Zubani R., Poiatti P., Faberi E., Cancarini G.
Nefrologia e Dialisi, Spedali Civili, Brescia

Introduzione. Uno stretto controllo dei livelli di fosforo è fondamentale per prevenire la stimolazione del paratormone. La dialisi *low-flux* (Lf-HD) non è in grado di raggiungere questo obiettivo. La emodiafiltrazione on-line (Ol-HDF), combinando elevati livelli di diffusione e convezione, potrebbe risultare più efficace. Abbiamo valutato prospetticamente l'effetto del passaggio da Lf-HD ad Ol-HDF sulle concentrazioni sieriche di calcio (Ca), fosforo (PO₄), e paratormone intatto (PTHint).

Metodi. Valutazione di 6 mesi di Lf-HD (Periodo 1) e 6 mesi di OL-HDF (Periodo 2) sulle concentrazioni di Ca, PO₄, PTHint, in 30 pazienti (26 uomini, età 57±13 anni) in HD da 12-108 mesi. Altre variabili erano: Peso corporeo (PC), eKt/V, albumina (sAlb), sodiemia (Na), potassiemia (K), pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD). La terapia chelante (calcio carbonato e/o sevelamer) ed i supplementi di vitamina D erano somministrati secondo le linee guida K/DOQI durante il Periodo 1, e mantenute invariate nel periodo 2. Il flusso ematico, la durata del trattamento, il flusso del dialisato e il Ca nel dialisato erano mantenuti costanti. La OL-HDF era effettuata usando una membrana High flux della stessa superficie e tipologia di quella usata nella Lf-HD. Il volume scambiato ammontava a 19.9±2.1 L/sessione. I dati sono espressi come media±SD. Il test di Student per dati appaiati è stato usato per l'analisi statistica.

Risultati. Il confronto delle concentrazioni di Ca, PO₄, PTHint nei due periodi è illustrato nella Tabella. Non si osservava nessuna variazione nei livelli di Ca, mentre si verificava una significativa riduzione dei livelli di PO₄ (-21%) e di PTHint (-38%) dopo il passaggio ad OL-HDF (Periodo 2). Il eKt/V aumentava significativamente nel periodo 2. Non si osservavano variazioni di PC, PAS, PAD, Na, K, sAlb in entrambi i periodi.

	Periodo 1 (6 mesi)			Periodo 2 (6 mesi)		
	inizio	fine	p	inizio	fine	p
Ca (mg/dl)	8.9±0.9	9.1±0.7	NS	9.1±0.7	8.9±0.6	NS
PO ₄ (mg/dl)	5.3±0.7	5.1±1.0	NS	5.1±1.0	4.0±0.7	<0.0001
PTHint (ng/ml)	319±163	307±167	NS	307±167	194±98	<0.0001
Kt/V	1.20±0.08	1.21±0.08	NS	1.21±0.08	1.34±0.11	<0.0001

Conclusioni. Il passaggio da Lf-HD ad OL-HDF determina una significativa riduzione delle concentrazioni sieriche di PO₄ e PTHint, senza cambiamenti significativi della calcemia. Ciò indica che la OL-HDF potrebbe essere utile nel controllo a lungo termine delle alterazioni del metabolismo minerale dei pazienti in dialisi.

242 POD

LIVELLI SIERICI DI FGF23 E 1,25 VITAMINA D (1,25D), CONFRONTO TRA IRC E TRAPIANTO RENALE

Pasquali M.¹, Mazzaferro S.¹, Rotondi S.¹, Tartaglione L.¹, Pirrò G.¹, Conte C.¹, Muci M.L.¹, Citterio F.¹, Gargiulo A.², Pugliese F.¹

¹Scienze Cliniche, Università di Roma "Sapienza", Roma; ²Centro Trapianti, Università "Sacro Cuore", Roma

Le alterazioni metaboliche che caratterizzano l'insufficienza renale cronica si associano ad un graduale sviluppo di iperparatiroidismo secondario (IPS). Al contrario nei pazienti trapiantati renali (Tx), con il recupero della funzione renale, si assiste ad un miglioramento dell'IPS. Noi ipotizziamo che questi due quadri clinici riflettano un'alterazione dell'equilibrio metabolico che è in fase di crescita nell'insufficienza renale cronica ed in una fase di rallentamento nel trapianto renale. Differenti livelli sierici di FGF23 potrebbero spiegare i diversi livelli di P (più basso nel Tx) e di 1,25D (più alto nel Tx). Per investigare questa ipotesi abbiamo confrontato i parametri biochimici di IPS (Ca, P, Fraz.Escr. P, PTH, 25D, 1,25D, FGF23) in due gruppi di pazienti, confrontabili per età e Clearance della creatinina, affetti rispettivamente da IRC (50 pz, 59±14 aa; ClCr 61.5±25 mL/min) e Tx (50 pz, 54±10 aa; ClCr 62.6±23 mL/min). Le due popolazioni sono risultate differenti per Ca (IRC 9.5±0.5 mg/dL vs Tx 10±0.8 mg/dL, p<.0001), P (IRC 3,4±0,57 mg/dL vs Tx 3.0 ±0.65 mg/dL, p<.001) e Fraz.Escr. P (IRC 0.20 ± 0.1% vs Tx 0.3 ± 0.1%, p<.0001) a fronte di uguali livelli di PTH (IRC 54.3±26.5 pg/mL vs Tx 61.6±45.6 pg/mL, p=ns). Lo stato vitaminico D riflesso dai livelli di 25D non è risultato differente (IRC 25±11 ng/mL vs Tx 25±11 ng/mL, p=ns), ma i livelli di 1,25D sono risultati più elevati nel Tx (IRC 22±11 pg/mL vs Tx 41±15 pg/mL, p<.0001). A sorpresa i livelli di FGF23 sono risultati più bassi ma non differenti nel Tx (IRC 66±45.3 pg/mL vs Tx 53.2±27.8 pg/mL, p=ns). In proposito è interessante notare che i livelli di 1,25D sono risultati inversamente correlati con FGF23 nella IRC (r=-.340, p<.02) ma non nel Tx (r=-.202, p=ns). Questi dati suggeriscono che, a parità di substrato, l'1alpha-idrossilasi ha una maggiore attività nel Tx rispetto all'IRC. L'FGF23, sebbene certamente coinvolto, non sembra essere il fattore chiave e pertanto è possibile che altri fattori siano coinvolti nella regolazione dell'1alpha-idrossilasi (es. sintesi renale di Klotho, frammenti circolanti di PTH, farmaci immunosoppressivi, ecc).

243 POD

NEI PAZIENTI CON IRC IL RAPPORTO P/CREATININA SU CAMPIONE ESTEMPORANEO DELLE URINE PUÒ ESSERE UTILIZZATO PER LA VALUTAZIONE DELLA FOSFATURIA DELLE 24 ORE?

David S., Alam Eddine R., Pioli S., Blanco V., Gambaretto C., Bertolini R.
Nefrologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma

L'indicazione a una dieta ipofosforica già negli stadi intermedi della IRC emerge dall'evidenza di un precoce aumento di PTH e FGF23, i cui livelli sono associati alla mortalità e alla progressione della malattia. In questi stadi, in cui la fosforemia è ancora normale e non correlata ai livelli degli ormoni, la dieta ipofosforica ritarda la comparsa di iperPTH e riduce i livelli di FGF23. Attualmente solo la fosfatemia può essere utilizzata per valutare la compliance dietetica del paziente,

ma la sua applicazione richiede la raccolta delle urine delle 24h. Nel paziente senza IR e a dieta libera, il rapporto P/creatinina nel primo campione del mattino (spot) non sembra adeguato per valutare l'escrezione di P.

Obiettivo Valutare se nei pazienti con IRC, a dieta ipoproteica e con ridotto apporto di P, il rapporto P/creatinina spot è equivalente a quello delle 24 ore.

Metodi. Sono stati selezionati 495 campioni urinari delle 24h di pazienti con IRC allo stadio 3-4, a dieta con 0.8 g/kg di proteine, senza cibi ricchi di fosforo, età media 69±11 aa. Di questi, 178 (35.9%) sono stati scartati perché la raccolta, valutata in base all'escrezione attesa di creatinina (± 30%) era imprecisa. Nei restanti 378 e in corrispondenti campioni spot è stato misurato il rapporto P/creatinina.

Risultati. La P/creat media delle 24h e del campione spot erano rispettivamente 0.51±0.12 e 0.52±0.14 mg/mg. Confronti tra i due campioni: con la Deming regression per la stima del bias sistematico la slope è 0.868 e l'intercetta vicina a zero (0.059) (Fig.), indicando che il bias tra le due misurazioni è minimo; coeff di Pearson: p<.00001. Test di Bland e Altman: media delle differenze = -0.009(±0.104)mg/mg; 95% limits of agreement = -0.212/0.195.

Conclusioni. L'intervallo tra i limiti di agreements indica che i due campioni non sono esattamente equivalenti e le urine delle 24h restano il gold standard per il calcolo della fosfatemia. Tuttavia la scarsa accuratezza della raccolta urine osservata vanifica i risultati ottenibili e rende clinicamente accettabili i limiti di agreement per uno screening preliminare della compliance dietetica col campione spot, cui far seguire eventualmente raccolte urinarie complete ripetute per una più precisa definizione della fosfatemia totale.

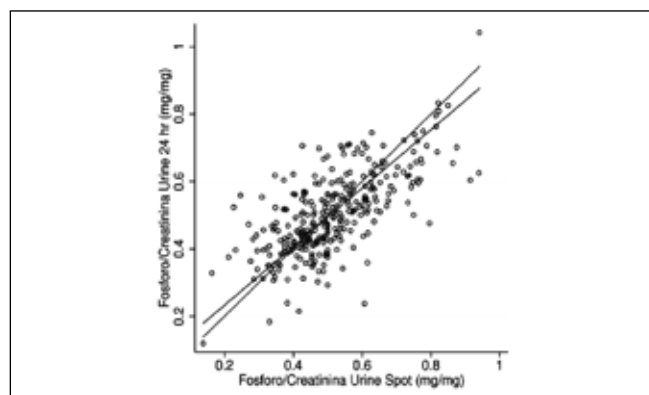


Fig.

244 PO

ASSOCIATION BETWEEN VASCULAR STIFFNESS AND AORTIC CALCIFICATION SCORE IN A COHORT OF INCIDENT PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Chiarelli G.¹, Stucchi A.¹, Mehemeti F.¹, Levin A.², Cozzolino M.¹, Cusi D.¹

¹Nefrologia e Dialisi, AO San Paolo, Milano, Italy; ²Nephrology and Dialysis Unit, Saint Paul's Hospital, Vancouver, BC, Canada

Introduction. Vascular calcifications, increased vascular stiffness and mineral metabolism abnormalities are highly prevalent in dialysis patients and associated with poor outcomes. Data regarding ESRD patients at time of dialysis initiation are relatively limited.

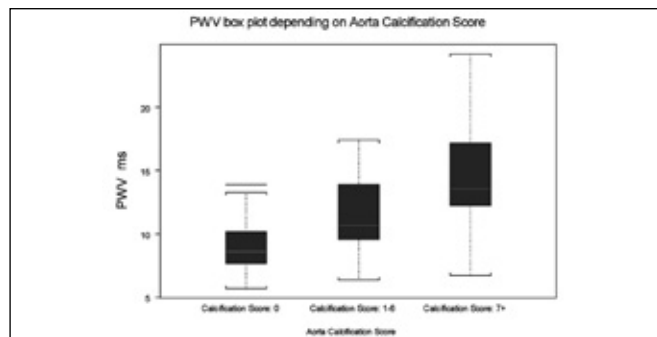
In this study we describe a cohort of incident peritoneal dialysis patients in regards to vascular stiffness, aortic vascular calcification, mineral metabolism abnormalities, peritoneal membrane characteristics and initial adequacy results.

Materials and Methods. A total of 49 patients were studied in the first week of PD training in 2 peritoneal dialysis programs in Vancouver. Semi-quantitative aorta calcification scores were calculated using plain lateral abdominal X-rays. Carotid-femoral PWV and AIX were measured by SphygmoCor technology. PET and initial adequacy were performed on the same day 4 weeks after starting PD. Laboratory results were accrued at dialysis commencement.

Results. The cohort included racially diverse group of adults (49% Caucasian, 65% male, mean age 59±16 years), 35% were diabetic and 24% had known cardiovascular disease at dialysis commencement. Mean serum phosphate was 1.8±0.5 mmol/L, mean calcium 2.23±0.27 mmol/L and median intact PTH was 24.5 pmol/L (IQR range 20.5-36.7). 56% of all patients demonstrated some degree of aortic calcification at the starting of dialysis. Dividing tertiles of PWV, factors such as age, diabetes and pulse pressure were associated to higher vascular stiffness. Furthermore reduced arterial compliance was found to be associated to increased calcification scores (p <.00001). Interestingly, within the 3 tertiles of PWV, higher PTH levels were associated with the lowest PWV. No other significant associations were found between calcification score or arterial stiffness and laboratory, demographic or clinical characteristics.

Conclusions. In incident PD patients, 56% demonstrated some degree of aortic calcification. The aortic calcification score was strongly associated with the de-

gree of arterial stiffness measured. Further analysis are needed to better explore the association of higher PTH levels and lower vascular stiffness. Furthermore, prospective data will be needed to associate these findings with clinical outcomes.



245 PO
EFFETTI CLINICI DEL TRATTAMENTO CON SEVELAMER CLORIDRATO IN PAZIENTI AFFETTI DA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA STADIO III° - IV° CON SEGNI E SINTOMI CONCLAMATI DI IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO: RISULTATI PRELIMINARI

Di Lullo L., Floccari F., Polito P.
 Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.Giovanni Evangelista, Tivoli (RM)

Introduzione. Le complicanze cardiovascolari, lo stato infiammatorio cronico e lo stato di Iperparatiroidismo secondario (con iperfosforemia), rappresentano le comorbidità di più frequente riscontro nei pazienti affetti da IRC sin dai primi stadi di malattia. L' FGF23 si è rivelato un nuovo biomarker utile per monitorare e valutare l'efficacia di trattamenti farmacologici utilizzati per prevenire gli eventi metabolici che conducono al dismetabolismo calcio - fosforo. Abbiamo quindi studiato l'efficacia del sevelamer cloridrato su pazienti affetti da IRC in fase pre-dialitica con iperPTH secondario, valutando parametri di laboratorio ed ecocardiografici.

Metodi. Sono stati arruolati nello studio 170 pazienti affetti da IRC in stadio III° - IV° NKF (100M/70F, età media 50.7±4.3 anni, 100/170 [58.8%] dei quali affetti da anemia secondaria al momento della prima visita). Tutti i pazienti affetti da anemia secondaria sono stati poi divisi in 2 gruppi e trattati con EPO-alfa o Darbepoetina per 12 mesi prima di entrare nello studio. L'efficacia della terapia con 1600 mg/die di sevelamer cloridrato è stata valutata tramite misurazione (a 6 e, in proiezione, a 12 mesi) di parametri di laboratorio (FGF23, PCR, P, Ca) e parametri ecocardiografici (FE, LVEDV, score di Wilkins per la valutazione delle calcificazioni mitraliche).

Risultati. Dopo 6 mesi di trattamento con sevelamer cloridrato si è assistito ad una riduzione media del 15.2% (p<0.0001) della fosforemia (mg/dL), del 19.1% dei livelli sierici di FGF23 (RU/mL) e della PCR (mg/dL) (p<0.0001), il tutto associato ad una riduzione media pari al 79.3 % dello Score di Wilkins (p<0.0001); contemporaneamente si è ottenuto anche un aumento medio pari al 3.1% della EF ed una riduzione media del 2% in termini di LVEDV. Non si sono osservate differenze significative nei 2 gruppi di pazienti con e senza anemia secondaria.

Conclusioni. Il sevelamer cloridrato, un chelante del fosforo che non contiene calcio, alluminio e magnesio, si è dimostrato efficace nel controllo di parametri che sono alla base dell'aumentata incidenza di mortalità cardiovascolare dei pazienti nefropatici. I nostri dati, seppur preliminari, confermano i dati della letteratura per quanto concerne il controllo della fosforemia e spostano l'attenzione anche sul ruolo giocato nel controllo dei biomarker indici di infiammazione (PCR) e di iperPTH secondario (FGF23), nonché sull'impatto ottenuto in termini di performance cardiovascolare.

246 PO
BILANCIO DEL CALCIO IN EMODIALISI: IMPORTANZA DEL FATTORE GIBBS-DONNAN

Bosticardo G.M., Schillaci E., Maroni S., Berto I.M., Bergia R.
 Nefrologia e Dialisi, Asl BI, Biella

Introduzione. Risulta aperto il dibattito sulla concentrazione ottimale di Ca_D per i potenziali rischi acuti di una concentrazione troppo bassa in emodialisi, a fronte del rischio di favorire le calcificazioni vascolari.

Materiali e Metodi. Abbiamo confrontato nello stesso paziente i bilanci di massa del calcio (CMB) in due dialisi consecutive, con Ca_D=1.5 e Ca_D=1.25, campionando in/out al filtro, sul sangue e sul bagno, ad inizio e fine dialisi, determinando calcio totale e ionizzato. CMB è stato determinato mediante la concentrazione integrale (C_{int}) che evita la raccolta del dialisato:

$$Eq1 \quad \epsilon = \frac{t}{\ln} \left(\frac{Ca^{++}_{p_{wout}}}{Ca^{++}_{p_{win}}} \right)$$

$$Eq2 \quad C_{int} Ca^{++} = \epsilon * Ca^{++}_{p_{wout}} * (1 - \exp^{-\epsilon}) /$$

$$Eq3 \quad diff_D CMB = (int Ca^{++}_{Dout} - int Ca^{++}_{Din}) * Q_{Din} * t$$

$$Eq4 \quad conv_D CMB = int Ca^{++}_{Dout} * Q_f * t$$

$$Eq5 \quad global_D CMB = diff_D CMB + conv_D CMB$$

$$Eq6 \quad diff_B CMB = (int Ca^{++}_{p_{wout}} - int Ca^{++}_{p_{win}}) * Q_{pwin} * t$$

$$Eq7 \quad conv_B CMB = (C_{int} Ca^{++}_{p_{wout}} / 1,12) * Q_f * t$$

$$Eq8 \quad global_B CMB = diff_B CMB + conv_B CMB$$

Risultati. La percentuale media di calcio ionizzato rispetto al calcio totale è stata=53.9±0.02 sui campioni ematici e 86.7±0.02 sul bagno.

Tabella I

		Ca _D =1.5mmol/L			Ca _D =1.25mmol/L			
		Unità	Iniziale	Finale	Integrale	Iniziale	Finale	Integrale
in	Ca	mEq/L	4.6	4.8	4.699	4.3	4.5	4.399
out	Ca	mEq/L	4.7	5.0	4.849	4.2	4.6	4.397
in	DCa	mEq/L	3.0	3.0	3.000	2.4	2.4	2.400
out	DCa	mEq/L	2.8	2.8	2.800	2.5	2.5	2.500
in	Ca ⁺⁺	mmol/L	1.21	1.22	1.215	1.17	1.14	1.155
out	Ca ⁺⁺	mmol/L	1.34	1.37	1.355	1.20	1.21	1.205
in	DCa ⁺⁺	mmol/L	1.31	1.27	1.290	1.10	1.09	1.095
out	DCa ⁺⁺	mmol/L	1.20	1.22	1.210	1.09	1.05	1.070

Con Ca_D=1.5 ad incremento sul lato ematico (da 1.21 a 1.34) corrisponde un consensuale decremento opposto sul bagno (da 1.31 a 1.20) per transfer dal dialisato al sangue; il trend si mantiene a fine dialisi. Con Ca_D=1.25 nonostante un gradiente apparentemente positivo tra sangue e bagno (1.17 vs 1.10), la variazione di concentrazione indica ancora transfer di calcio dal bagno al sangue (effetto Gibbs-Donnan).

I dati del CMB (Tab. II) indicano bilanci diffusivi sul versante ematico e del bagno non collimanti, a causa del *buffer-pool* periosteo (CMB *blood-side* sottostimato, *dialysate-side* attendibile). Con Ca_D=1,5 il bilancio diffusivo *dialysate-side* è negativo (-282.5mg) confermando un transfer di calcio verso il sangue; i bilanci convettivi *blood-side* e *dialysate-side* collimano quasi perfettamente, considerando il fattore Gibbs-Donnan (Eq 7). Con Ca_D=1.25 il bilancio diffusivo *dialysate-side* è debolmente negativo (-86.08) con maggiore sottrazione convettiva (calo ponderale 2.7Kg rispetto a 1.4Kg).

Tabella II

Ca _D =1.5mmol/L	Blood-side	Dialysate-side
Diffusivo	182.29	-282.5
Convettivo	-67.75	67.76
Globale	114.55	-214.79
Ca _D =1.25mmol/L	Blood-side	Dialysate-side
Diffusivo	62.60	-86.08
Convettivo	-116.20	117.72
Globale	-53.6	31.64

Conclusioni. Il rischio che la concentrazione ionizzata nel bagno pari a circa 1.1 mmol/L con Ca_D=1.25 (86%), competendo con una concentrazione ematica maggiore (circa 1.2mmol/L) possa determinare una sottrazione di calcio per diffusione attraverso la membrana non è risultato confermato. L'effetto Gibbs-Donnan legato alle proteine plasmatiche giustifica questo comportamento apparentemente paradossale.

247 PO
CALCIFICAZIONI VASCOLARI E LIVELLI PLASMATICI DI PIROFOSFATO INORGANICO NEI PAZIENTI IN DIALISI PERITONEALE

Chiarelli G.¹, Stucchi A.², Mehemeti F.³, Levin A.², Riser B.L.³, Cozzolino M.¹, Cusi D.¹, Gallieni M.⁴

¹Nefrologia e Dialisi, AO San Paolo, Milano, Italy; ²Nephrology and Dialysis Unit, Saint Paul's Hospital, Vancouver, BC, Canada; ³Physiology and Biophysics, Rosalind Franklin University of Medicine and Science, North Chicago, Usa; ⁴Nefrologia e Dialisi, AO San Carlo, Milano, Italy

Introduzione. Nei soggetti con malattia renale cronica le calcificazioni vascolari sono frequenti e fortemente associate ad eventi cardiovascolari. Numerose evidenze sperimentali indicano che il pirofosfato inorganico (PPI) inibisce lo sviluppo di calcificazioni vascolari, ma il suo ruolo nel paziente in dialisi rimane poco studiato. Uno studio sui pazienti in emodialisi ha dimostrato livelli plasmatici ridotti di PPI rispetto ai soggetti normali.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato i livelli plasmatici di PPI in una coorte di 50 pazienti in dialisi peritoneale (DP), in relazione alle calcificazioni vascolari valutate con metodi non invasivi. Sono state misurate le calcificazioni dell'aorta addominale tramite una radiografia laterale dell'addome e la stiffness vascolare per mezzo dell'*applanation tonometry* (SphygmoCor), misurando la *Pulse Wave Velocity* (PWV) carotido-femorale. Sono stati raccolti dati riguardanti gli esami ematici di routine, l'adeguatezza dialitica e le caratteristiche di trasporto peritoneale tramite PET test.

Risultati. La nostra coorte è risultata così composta: età media 56±16 anni (56%

di sesso maschile), 72% in APD, il 21% aveva una nefropatia diabetica. I pazienti arruolati non hanno mostrato livelli plasmatici di PPI differenti rispetto ad un gruppo di controllo (rispettivamente 2.6 μM e 2.8 μM , $p=0.94$). Nel 50 % dei pazienti erano presenti calcificazioni vascolari alla radiografia dell'addome. Nessuna associazione è stata trovata tra PPI e calcificazioni dell'aorta addominale ($p=0.69$) e tra PPI e PWV ($p=0.05$). Una forte associazione è stata rilevata tra PPI e calcemia ($p=0.0003$), al contrario nessuna associazione è stata trovata con i livelli di fosforemia. Inoltre la bassa permeabilità peritoneale è risultata essere associata a più alti livelli di PPI plasmatico ($p=0.038$).

Conclusioni. Abbiamo per la prima volta studiato il pirofosfato inorganico in una popolazione di pazienti in DP. A differenza di quanto dimostrato per i pazienti in emodialisi, nessuna differenza è stata trovata per quel che riguarda i livelli di PPI tra pazienti e soggetti sani. L'associazione tra PPI e calcemia potrebbe suggerire un possibile meccanismo protettivo nei confronti dell'ipercalemia, mentre quella tra PPI e bassa permeabilità peritoneale indicherebbe l'importanza della clearance dialitica del PPI nel determinarne i livelli plasmatici.

248 PO IPOVITAMINOSI D E K IN PAZIENTI EMO-DIALIZZATI CON ALTA PREVALENZA DI FRATTURE VERTEBRALI E CALCIFICAZIONI VASCOLARI: STUDIO PRELIMINARE

Fusaro M.¹, D'Angelo A.², Naso A.³, Plebani M.⁴, Zaninotto M.⁴, Vajente N.⁴, Artusi C.⁴, Calò L.⁵, Miozzo D.², Gallieni M.⁶
¹Clinica Medica 1° Policlinico Universitario, Padova; ²Clinica Nefrologica, Policlinico Universitario, Padova; ³Nefrologia e Dialisi, Ospedale Giustiniano, Padova; ⁴Laboratorio di Medicina, Ospedale Giustiniano, Padova; ⁵Clinica Medica, 4° Policlinico Universitario, Padova; ⁶Nefrologia e Dialisi, San Carlo Borromeo, Milano

Introduzione. Il deficit di vitamina D è comune nel dializzato; meno investigato lo status della vitamina K nonostante le sue importanti implicazioni con il metabolismo osseo (*Bone Gla Protein*: BGP-Vitamina K dip) e le calcificazioni vascolari (*CV*, *Matrix Gla Protein*: MGP-Vitamina K dip).

Materiali e Metodi. Obiettivi dello studio: Valutare in pazienti in HD la prevalenza del deficit di vitamina D e K. (gruppo di controllo sani comparativo), la presenza di Fratture Vertebrali (FV) e di CV.

68 pazienti (pz), 49M e 19F, età media 66.62 (\pm SD 11.3), HD: trisettimanale, Età Dialitica media (mesi). 68.14 \pm 56.14.

Presenza di FV attraverso Morfometria Vertebrale (MV: D5-L4) con metodica quantitativa computerizzata (MorphoXpress).

Presenza di Calcificazioni Vascolari (CV) attraverso Rx-colonna vertebrale in L-L.

Misurati parametri biomorali del metabolismo minerale osseo-vascolare, BGP tot e decarbossilata (ucBGP), MGP tot e decarbossilata (ucBGP).

FV intesa come una riduzione di una delle altezze del corpo vertebrale >20% o Borderline (B): riduzione compresa tra il 15 e il 20%.

Risultati. Rispetto ai controlli: deficit di 25(OH)D (98%, 60% carenti-38% insufficienti); deficit Vitamina K1 32.08%; aumento BGP tot e ucBGP, aumento MGP tot e diminuzione della ucMGP.

Prevalenza FV 57.35%+B: 27.94%. Le FV erano associate a: età anagrafica ($p=0.028$), P ($p=0.0445$) e BGP tot ($p=0.0420$).

Prevalenza CV 84%. Le CV erano associate a: età anagrafica ($p=0.0205$), Ca ($p=0.0192$) e ucMGP (0.0453).

Conclusioni. Importante ipovitaminosi D e K con alta prevalenza di FV e CV in emodializzati con parametri biomorali del metabolismo minerale osseo nei target delle KDOQI. Vitamina K importante nuovo biomarker di *bone-vascular axis* nel pz con Insufficienza Renale Cronica.

249 PO CHRONIC KIDNEY DISEASE PROGRESSION AND MORTALITY IN MODERATE KIDNEY DYSFUNCTION ACCORDING TO SERUM PHOSPHOROUS LEVELS

Bellasi A.^{1,2}, Mandreoli M.^{1,2}, Baldrati L.^{1,2}, Rigotti A.², Corradini M.², Russo G.², Santoro A.^{1,2} on behalf of the P.I.R.P. Nephrologists Group

¹UOC di Nefrologia, Dialisi ed Iperensione, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ²The P.I.R.P. Progetto P.I.R.P. Nephrologists Group

Background. The impact of serum phosphate abnormalities on Chronic Kidney Disease (CKD) progression and mortality among patients with moderate kidney failure is still far from being established.

Methods. We determined the association of baseline phosphatemia with the composite end-point of dialysis inception or all-cause mortality. We utilized the patient's records from the "Prevenzione Insufficienza Renale Progressiva" (PIRP) database, a large project sponsored by the Emilia-Romagna Institute of Health aimed at optimizing CKD patients care. We identified all patients who underwent a glomerular filtration rate (GFR) and serum phosphorous assessment between 2004 and 2007. The patients were followed up to 4 years. Survival analyses estimated the relationship between serum phosphorous at baseline and outcomes.

Results. A total of 1716 female and male subjects with CKD stage 3-5 were identified and classified according to quartiles of serum phosphorous at baseline.

Elevated serum phosphorous was significantly associated with diabetes mellitus, but inversely associated with GFR, age and male gender (p -trends <0.001). A graded increase in the risk of commencing dialysis or dying was noted across quartiles of serum phosphorous (log-rank test $p<0.001$, Fig. 1). This association remained significant even after adjustment for traditional cardiovascular risk factors and CKD stage (Fig. 2). Indeed, patients in the highest serum phosphorous quartile (>4.3 mg/dL) experienced a 117% increase in the risk of occurrence of the composite end-point when compared to patients with serum levels of phosphorous of 3.3-3.8 mg/dL (HR 2.17; 95% CI 1.62-2.93; $p<0.001$).

Conclusions. These analyses lend support to the hypothesis that phosphorous abnormalities could bear a negative impact on the residual renal function and prognosis in patients with moderate renal function impairment.

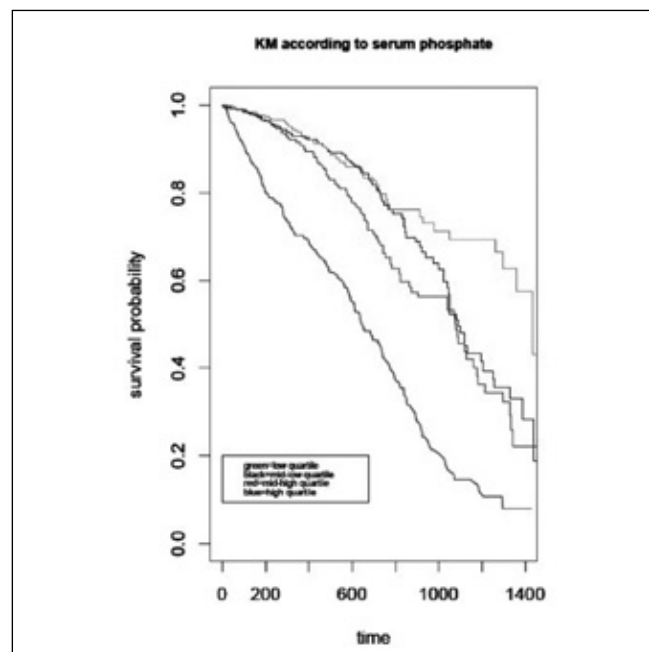


Fig. 1 - Kaplan Meier survival estimates according to quartile of serum phosphorous

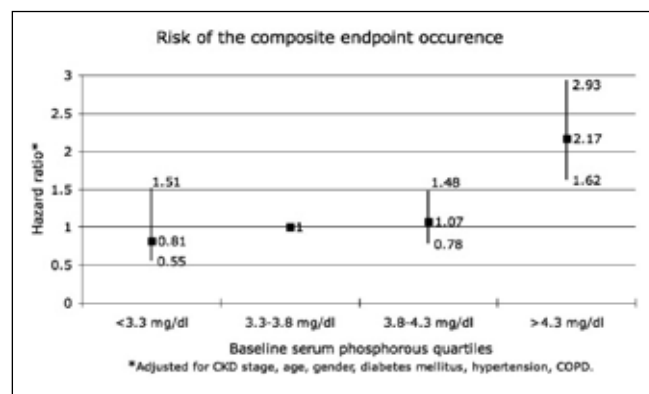


Fig. 2 - Cox survival analysis according to quartile of serum phosphorous at baseline

250 PO CALCIFICAZIONI DELLA MEDIA IN GIOVANI SOGGETTI CON INSUFFICIENZA RENALE SEVERA NON ANCORA IN DIALISI

Marinelli A.

Nefrologia e Dialisi, Ospedale Riuniti di Anzio, Anzio (RM)

Introduzione. Nei soggetti giovani le calcificazioni della media si associano al diabete e all'età dialitica e aumentano il rischio di mortalità cardiovascolare.

Non è noto al momento se nell'insufficienza renale avanzata queste lesioni siano presenti o meno.

Scopo del lavoro è stato di studiare con metodo ultrasonografico, la presenza di calcificazioni della media (AMC) e dell'intima (AIC) in giovani soggetti con insufficienza renale cronica severa non ancora in dialisi.

L'ecografia infatti, anche se non utilizzata in tale senso, permette una chiara distinzione tra i due tipi di lesione oltre a consentire una identificazione delle calcificazioni della media in uno stadio iniziale (deposizione lineare di calcio già evidenziabili per segmenti di 2-3 mm).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 44 soggetti con età compresa tra i 25 e i 55 anni; 25 con insufficienza renale cronica (MDRD 14 ± 5 mL/min) e 19 controlli comparabili per età e sesso.

L'esame è stato condotto con scansioni longitudinali e trasversali delle arterie femorali comuni e superficiali (sino al canale degli adduttori).

La patologia di base dei pazienti era così costituita: nefroangiosclerosi (4), Diabete (4 con tipo I, 1 con tipo II), ADPKD (5), S. di Alport (1), GSFS (2), GNF ad IgA (1), pielonefrite cronica (3), eziologia sconosciuta (4).

Risultati. I soggetti nefropatici risultavano ipertesi (22/25 pz, $p < 0.001$) e con valori significativamente più alti di fosforemia (4.8 ± 0.9 mg/dL vs 3.6 ± 0.4 ; $p < 0.001$) e di PTHi (318 ± 258 pg/mL vs 70 ± 40 ; $p < 0.001$).

Le calcificazioni vascolari (AMC+AIC) erano presenti nel 44% dei pazienti e nel 10% dei controlli ($p < 0.05$); la presenza di AIC era maggiore nei nefropatici anche se non in modo significativo (6 nei soggetti con IRC, 2 nel gruppo di controllo), al contrario, le calcificazioni della media si osservavano esclusivamente nei soggetti con IRC (7 casi - $p < 0.05$).

Analizzando successivamente il paziente con IRC, le calcificazioni dell'intima si associavano esclusivamente all'età anagrafica (49 ± 4 aa vs 39 ± 8 , $p < 0.01$), le calcificazioni della media alla presenza di diabete (5/7 casi - $p < 0.001$).

Conclusioni. Seppure condotto su una piccola casistica, questo studio evidenzia come, nonostante la presenza di alterazioni dei parametri del metabolismo osseo, lo sviluppo di calcificazioni della media nei soggetti giovani con insufficienza renale avanzata sia legata principalmente al diabete.

251 PO TRATTAMENTO DELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO CON PARACALCITOLE ORALE IN UN GRUPPO DI PAZIENTI IN DIALISI: ESPERIENZA DI UN CENTRO DIALISI

Grimaldi C., Becherelli P., Mannarino A.

Nefrologia e Dialisi, S.G. di Dio, Firenze

Introduzione. Le alterazioni del metabolismo minerale e osseo si manifestano frequentemente nella malattia renale cronica e sono, in questi pazienti, una causa importante di morbidità e mortalità cardiovascolare.

Il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (SHPT) nei pazienti in emodialisi (HD) comunemente si avvale della somministrazione per via endovenosa di vitamina D, sia calcitriolo (CI) che paracalcitolo (PC).

Recentemente si è reso disponibile la formulazione orale del paracalcitolo.

In questo studio abbiamo voluto valutare l'efficacia del paracalcitolo somministrato per via orale (cp) nel mantenimento della correzione dell'iperparatiroidismo in pazienti in dialisi (HD) che già effettuavano terapia con Paracalcitolo per via parenterale.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 37 pazienti con una età > 18 anni (età media 79 ± 14) ed in trattamento emodialitico da almeno 3 mesi. I criteri di inclusione sono stati:

--- valori di PTH ben controllati, secondo le linee guida K/DOQI.

--- somministrazione di basse dosi settimanali di paracalcitolo EV (5.2 ± 1.06 mcg/settimana)

Le compresse di paracalcitolo venivano somministrate al termine della seduta emodialitica, mantenendo la precedente dose/settimanale. La correzione degli altri parametri (calcemia, fosforemia) veniva effettuata nel modo usuale.

Risultati. Il follow-up medio dei 37 pazienti arruolati è stato di 4.25 ± 2.12 mesi. Dopo un transitorio incremento dei livelli di PTH sierico: 260 vs 360 pg/mL ($p = 0.009$) e riduzione della calcemia Ca 9 vs $8,8$ mg/dL ($p = 0.037$), fra il tempo 0 ed il 1° mese di terapia, abbiamo osservato nei mesi seguenti una stabilizzazione di tutti i parametri entro i range consigliati dalle linee guida. Nessuna variazione statisticamente significativa si è osservata nella fosforemia sierica. La dose media di PC è stata di $4.68 (\pm 0.12)$ mcg la settimana ed è rimasta stabile nel tempo. La stima economica di tale variazioni ha dimostrato una riduzione della spesa, siamo passati da €33 a €28 settimanale, utilizzando la formulazione orale.

Il farmaco è stato ben tollerato.

Conclusioni. Noi pensiamo che l'utilizzo del paracalcitolo per via orale possa permetterci di mantenere nel tempo il controllo dell'iperparatiroidismo, utilizzando

do dosi settimanali del farmaco simili a quelle utilizzate per via parenterale con un minimo, ma comunque non trascurabile, risparmio economico.

252 PO CALCIFILASSI INDOTTA DA PARACALCITOLE

Li Cavoli G.¹, Tortorici C.¹, Giammarresi C.¹, Schillaci O.¹, Cutaia I.¹, Parrino I.¹, Rotolo U.¹, Piloni M.²¹Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Civico e Di Cristina", Palermo; ²Dialisi, Ausl 7, Sirai Carbonia (CI)

La Calcifilassi associata all'ESRD ha una prognosi assai sfavorevole ed una mortalità elevata. La arteriopatologia uremica calcifica è caratterizzata da necrosi cutanea e gangrena secondaria alla trombosi ed alla calcificazione di arteriole dermo-epidermiche. Riportiamo 2 casi di calcifilassi indotta dalla terapia con paracalcitolo in pazienti in trattamento emodialitico cronico con severo iperparatiroidismo

1) Nel 1997 una donna di 75 anni iniziò l'emodialisi. Nel 2002, nonostante la terapia standard, il PTH aumentò progressivamente (2.500 pg/mL) con normalità dei livelli di calcemia, fosforemia e FA. La paziente rifiutò la paratiroidectomia. Calcitriolo ev, Sevelamer p.o. e trattamento emodialitico 5 volte la settimana vennero applicati senza favorevole risultato. Nel 2006 venne sospeso il Calcitriolo e.v. ed inserito in terapia il paracalcitolo e.v. ed il cinacalcet p.o. Per gli importanti effetti collaterali, il cinacalcet venne ben presto sospeso. Dopo 2 mesi di trattamento con paracalcitolo, il PTH si ridusse a 1.200 pg/mL con miglioramento nel dolore osseo e nel prurito. Nel 2007 comparve necrosi cutanea ad entrambe le gambe con normali livelli di calcemia, fosforemia e FA. Venne sospesa la terapia con paracalcitolo e nei 2 mesi successivi le lesioni cutanee gradualmente migliorarono sino ad una eccellente guarigione. Il PTH tuttavia gradualmente risalì a 2.500 pg/mL/2) Un uomo di 52 anni iniziò l'emodialisi nel 1999. In quel periodo presentava normali valori di PTH, calcio, fosforo e FA. Gli venne prescritto calcio carbonato e calcitriolo po. Nel 2002 egli sviluppò lesioni cutanee violacee con ulcerazioni, necrosi e formazione di escare nella mano sinistra, distalmente alla FAV. I parametri di laboratorio erano ancora nella norma. Venne effettuata una biopsia cutanea che mostrò calcificazione della media in sede arteriolare, necrosi ischemica sottocutanea e depositi di calcio. L'eparina sodica intradialitica venne sostituita con LMWH. La sua mano sinistra gradualmente guarì completamente. Nel 2006 il PTH aumentò a 828 pg/mL e venne iniziato il cinacalcet senza alcun miglioramento. Nel 2008 per gli elevati livelli di PTH (1421 pg/mL) venne sospeso il calcitriolo p.o. ed iniziato il paracalcitolo e.v. Due mesi dopo il Paziente presentò la stessa lesione necrotica nella stessa mano sinistra, come presentata in precedenza. Ancora nella norma i valori di calcio, fosforo e FA. Dopo la sospensione del paracalcitolo, le lesioni cutanee gradualmente migliorarono ed infine guarirono completamente. Nel 2009 il paziente venne sottoposto a paratiroidectomia con esito favorevole.

L'uso del paracalcitolo potrebbe aumentare l'incidenza di calcifilassi nonostante i normali valori di calcemia, fosforemia e FA. I meccanismi patogenetici della calcifilassi sono in parte sconosciuti; possiamo quindi presumere che in pazienti in trattamento emodialitico, le cellule muscolari lisce, esposte ad alte concentrazioni di fosfato inorganico, possano trasformarsi in cellule simil-osteoblastiche. L'incremento della FA e l'espressione di Runx2 ed osterix nelle cellule muscolari lisce della parte vasale, possono indicare la trasformazione osteogenica. Le nostre osservazioni empiriche indicano che il paracalcitolo, anche se con una minore azione ipercalcemizzante ed iperfosforemizzante, possa indurre calcifilassi.

253 PO CORRELAZIONE TRA SIEROLOGIA DEL METABOLISMO FOSFO-CALCICO E CALCIFICAZIONI VASCOLARI IN PAZIENTI EMODIALIZZATI

Gabbriellini C., Belluardo M., Giuntini G., Caponetti R., Pasquali M., Massanti L., Conti P.

Nefrologia e Dialisi, Azienda Usl 9 Grosseto, Grosseto

Introduzione. La patologia cardiovascolare è la prima causa di morte nei pz dializzati ed è strettamente correlata alle calcificazioni dei vasi cardiaci. Bellasi A. et al hanno mostrato nei pazienti in emodialisi una correlazione diretta tra le calcificazioni coronariche misurate con TAC e le calcificazioni dell'aorta addominale secondo lo score di Kauppila (0-24 con 0=assenza calcificazioni e 24=totale calcificazione dell'aorta prelobare L1-L4) che utilizza la semplice Rx diretta latero-laterale dell'addome.

Materiali e Metodi. In 61 pazienti emodializzati cronici stabilizzati in trattamento da almeno 6 mesi (M/F=39/22, età media 69.6 anni, età dialitica media 56.5 mesi) abbiamo calcolato lo score di Kauppila e lo abbiamo correlato con dati anagrafici, dialitici e sierici nella ricerca di una correlazione tra calcificazioni dell'aorta addominale (e quindi, per esteso, dei vasi coronarici) ed i valori di alcuni parametri sierici, in particolare del metabolismo fosfo-calcico.

Risultati. Abbiamo evidenziato solo una significativa correlazione diretta tra score di Kauppila ed età anagrafica ($R = 0.47$) ed una modesta correlazione diretta tra score ed età dialitica ($R = 0.24$), PTH ($R = 0.21$, ma con $r^2 = 0.04$) e fosfatasi alcalina ($R = 0.21$, ma con $r^2 = 0.05$). Nessuna correlazione è stata evidenziata tra score di Kauppila e calcemia, fosfatemia, prodotto calcio-fosforo, magnesemia, Proteina-C-Reattiva, pH, bicarbonatemia.