

# PREVENZIONE DELLE COMORBILITÀ NELL'UREMICO IN DIALISI: ALTERAZIONI METABOLICHE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

**Fabio Malberti**

Divisione di Nefrologia e Dialisi, Istituti Ospitalieri, Cremona

## Prevention of cardiovascular comorbidities in uremic patients on chronic dialysis: metabolic derangements and cardiovascular risk

Cardiovascular events are the main cause of morbidity and mortality in uremic patients on renal replacement therapy. Traditional cardiovascular risk factors such as dyslipidemia and hypertension as well as risk factors specific to uremia such as calcium and phosphate metabolism derangements are involved in the development and progression of the cardiovascular alterations. In this review the results of prospective randomized trials that evaluated the effects on cardiovascular morbidity and mortality of lowering serum cholesterol and phosphate levels and controlling secondary hyperparathyroidism are critically reexamined. A recent trial of 9270 patients with chronic kidney disease documented a significant reduction of major atherosclerotic events by lowering LDL cholesterol by 39 mg/dL on average with simvastatin plus ezetimibe over nearly 5 years. No significant reduction in mortality rate was documented by lowering serum phosphate levels with sevelamer rather than calcium-containing phosphate binders. Treatment of secondary hyperparathyroidism with cinacalcet plus low-dose vitamin D seems to attenuate the progression of vascular calcification.

Conflict of interest: None

Financial support: None

### KEY WORDS:

Vascular calcification, Cinacalcet, Dyslipidemia, Secondary hyperparathyroidism, Cardiovascular risk, Statins

### PAROLE CHIAVE:

Calcificazioni vascolari, Cinacalcet, Dislipidemia, Iperparatiroidismo secondario, Rischio cardiovascolare, Statine

### Indirizzo degli Autori:

Prof. Fabio Malberti  
Divisione di Nefrologia e Dialisi  
Istituti Ospitalieri  
Largo Priori 1  
26100 Cremona  
e-mail: f.malberti@ospedale.cremona.it

## INTRODUZIONE

Gli eventi cardiovascolari (CV) sono significativamente più frequenti nei pazienti uremici che nella popolazione generale e rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti uremici in dialisi (1). Fattori di rischio tradizionali, quali la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa, e fattori di rischio specifici dell'uremia, quali le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico, sono implicati nello sviluppo e nella progressione delle alterazioni cardiovascolari dei pazienti in dialisi (2). In questa rassegna vengono riesaminati i principali studi randomizzati e controllati che hanno valutato l'impatto del controllo delle alterazioni lipidiche e del metabolismo calcio-fosforico sugli eventi CV nei pazienti in dialisi. In base agli studi più recenti, la riduzione dei livelli di colesterolo LDL e il controllo dell'iperparatiroidismo secondario (IP) con cinacalcet sembrano misure efficaci nel ridurre gli eventi CV e nel rallentare la progressione delle calcificazioni vascolari nei pazienti uremici in dialisi.

## CONTROLLO DEI LIVELLI DI COLESTEROLO LDL ED EVENTI CARDIOVASCOLARI

Numerosi studi e recenti metanalisi hanno documentato che la riduzione dei livelli di colesterolo LDL con il trattamento con statine riduce significativamente l'incidenza di eventi CV in popolazioni con rischio CV elevato o molto elevato (3, 4). La riduzione del rischio è proporzionale alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL ed è uniforme anche quando la popolazione viene suddivisa in vari strati per livelli di colesterolemia basale (4, 5). Non sembra esserci quindi una soglia di colesterolemia al di sotto della quale cessa l'effetto benefico della riduzione dei livelli plasmatici. La riduzione del rischio di eventi CV è di circa il 25% per una riduzione media di colesterolo LDL di 39 mg/dL (1 mmol/L) (4, 5).

Diversi studi randomizzati hanno documentato l'efficacia delle statine nel ridurre il rischio CV anche nei pazienti con insufficienza renale cronica (CKD) in fase iniziale e nei pazienti con trapianto renale (6-

9). Pertanto, ci saremmo aspettati che il trattamento con statine riducesse significativamente la morbilità e la mortalità CV anche in una popolazione a rischio CV molto elevato, come quella dei pazienti in dialisi. Tuttavia, i primi due studi prospettici randomizzati e controllati *versus placebo* effettuati nei pazienti in dialisi non hanno documentato un beneficio significativo dal trattamento con statine (10, 11). Nello studio Aurora, in cui erano stati arruolati 2776 pazienti con età dialitica <2 anni (di cui il 26% diabetici e il 40% con precedenti eventi CV), il trattamento con rosuvastatina (10 mg/die) durante un *follow-up* mediano di 3.8 anni non riduceva significativamente l'*end point* primario (decesso per cause CV o eventi CV), nonostante la riduzione del colesterolo LDL del 43% rispetto ai valori basali (in media pari a 101 mg/dL) (11). Similmente, nello studio 4D, in cui erano stati arruolati 1255 pazienti diabetici in dialisi in media da 8 mesi (di cui il 29% con storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica), il trattamento con atorvastatina (20 mg/die), per 4 anni, nonostante una riduzione media del colesterolo LDL di 39 mg/dL (media basale 125 mg/dL), non riduceva significativamente l'*end point* primario (10). Tuttavia, in un'analisi *post-hoc* dello studio 4D, in cui si ipotizzava un maggiore beneficio delle statine nei pazienti con livelli basali di colesterolo LDL più elevati, si documentava una significativa riduzione (HR 0.69) degli eventi CV fatali e non fatali nei pazienti (n=314) appartenenti al quartile di colesterolo LDL basale più elevato (>145 mg/dL) (12). In questo gruppo di pazienti, il trattamento con atorvastatina riduceva il colesterolo HDL in media a 92 mg/dL (rispetto ai 145 mg/dL del corrispondente gruppo trattato con *placebo*). Nello studio AURORA, il numero di pazienti con colesterolo HDL basale >145 mg/dL era trascurabile (11). Nello studio SHARP (13) 9270 pazienti (di cui il 23% con diabete mellito) con CKD allo stadio 3-5 (di cui 3023 in dialisi) che non avevano una storia pregressa di infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica sono stati randomizzati al trattamento con sinvastatina (20 mg/die) più ezetimibe (10 mg/die) o *placebo*. In un *follow-up* mediano di 4.9 anni, il trattamento riduceva (RR 0.83) significativamente l'incidenza di eventi aterosclerotici maggiori rispetto al *placebo*. Il colesterolo LDL medio basale era di 108 mg/dL e, nel corso dello studio, la differenza di colesterolo LDL tra i 2 gruppi era in media di 33 mg/dL (SE 0.02), con una *compliance* del 68% al quarto anno di *follow-up* (13). L'analisi dei sottogruppi evidenziava un effetto benefico maggiore nei terzili con più elevati livelli di colesterolo totale e di colesterolo LDL. Lo studio SHARP non aveva sufficiente potere per valutare l'effetto

del trattamento sugli eventi aterosclerotici maggiori, separatamente, nei pazienti con CKD in dialisi e non in dialisi (13).

Le recenti Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomandano (livello di evidenza A, cioè elevato) il raggiungimento di livelli di colesterolo LDL <70 mg/dL nei pazienti con rischio CV molto elevato tra i quali rientrano anche i pazienti con CKD allo stadio 3-5 (Tab. I) (14). Queste raccomandazioni si basano sui risultati dei *trial* randomizzati e controllati su più di 170.000 pazienti e sulle più recenti metanalisi (15, 16) che hanno evidenziato una riduzione del rischio CV tanto maggiore quanto maggiore è la riduzione del colesterolo LDL e una riduzione del rischio relativo di morbilità e mortalità CV del 22% per ogni 40 mg di riduzione del colesterolo LDL (14). L'analisi lipidica raccomandata come parametro *target* per la prevenzione e la terapia delle malattie CV è il colesterolo LDL (dosaggio diretto) (evidenza A) (14).

### **Controllo delle alterazioni del metabolismo calcio-fosforico ed eventi cardiovascolari**

Molti studi epidemiologici hanno documentato un'associazione tra alterazioni del metabolismo calcio-fosforico e mortalità nei pazienti in dialisi. In particolare, aggiustando l'analisi statistica per i più importanti fattori di rischio CV, il rischio di mortalità aumenta con l'aumentare dei livelli di fosforemia, calcemia e paratormone (PTH) (17-21). Tra le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico, la fosforemia sembra essere il predittore più potente e

**TABELLA I - CLASSIFICAZIONE DEI PAZIENTI CON RISCHIO CARDIOVASCOLARE MOLTO ELEVATO E LIVELLI TARGET DI COLESTEROLO LDL, SECONDO LE LINEE GUIDA ESC/EAS (EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY) (14)**

**Livelli target di colesterolo LDL <70 mg/dL nei pazienti con rischio molto elevato, definiti dalla presenza di una delle seguenti patologie:**

- Malattia CV documentata con metodi invasivi o non invasivi (coronarografia, RM, ecocardiogramma stress, scintigrafia cardiaca, placche carotidee all'ecografia), precedente IMA, s. coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica, altre procedure di rivascolarizzazione arteriosa, ictus ischemico, arteriopatia periferica
- Diabete mellito tipo 2, diabete mellito tipo 1 con danno d'organo (quale la presenza di microalbuminuria)
- Pazienti con CKD (eGFR < 60 mL 7 min/1.73 m<sup>2</sup>)
- Score di rischio CV a 10 anni >10%

si calcola che ogni incremento di 1 mg/dL comporti un aumento del rischio di mortalità del 18% (22).

### Controllo della fosforemia

Nonostante numerosi studi epidemiologici abbiano evidenziato l'associazione tra fosforemia e mortalità, non vi sono studi randomizzati e controllati che abbiano valutato l'effetto della riduzione della fosforemia sulla mortalità. L'unico studio randomizzato che ha esaminato l'impatto sulla mortalità di un intervento con farmaci attivi sul metabolismo Ca-P è lo studio DCOR (23). Il presupposto dello studio era che il sovraccarico di Ca attraverso i chelanti del P potesse accelerare la progressione delle calcificazioni vascolari e, quindi, aumentare il rischio di mortalità. Lo studio aveva randomizzato 2103 dializzati al trattamento con sali di Ca (Ca acetato nel 70% e Ca carbonato nel 30% dei pazienti) o sevelamer, ma solo 1068 pazienti completavano lo studio (*follow-up* medio 20 mesi). Il DCOR non dimostrava differenze significative di mortalità tra i 2 gruppi (15 decessi per 100 pazienti-anno nel gruppo sevelamer vs 16.1 per 100 pazienti anno nel gruppo sali di Ca). Tuttavia, il rischio di mortalità risultava significativamente inferiore (RR 0.77) nel sottogruppo dei pazienti anziani (età >65 anni) trattati con sevelamer (analisi pre-specificata). Per l'elevato *dropout* (47% e 51% rispettivamente nei gruppi sevelamer e Ca), la mancanza dell'*intention-to-treat-analysis* e il possibile *bias* derivante dal mancato *follow-up* dei numerosi pazienti fuoriusciti, lo studio è stato giudicato di bassa qualità (24).

Diversi studi randomizzati e controllati hanno, invece, valutato l'effetto di diverse terapie che influenzano il metabolismo Ca-P su *outcome* surrogati quali la progressione e lo sviluppo delle calcificazioni vascolari. Le calcificazioni vascolari e valvolari cardiache sono particolarmente frequenti nei pazienti con CKD (25-28). Fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione delle calcificazioni vascolari nei pazienti in dialisi sono l'età anagrafica e dialitica, la presenza di diabete, l'iperfosforemia, il sovraccarico di calcio e i livelli persistentemente elevati di paratormone (PTH) (27-33). Nei pazienti in dialisi, come nella popolazione generale, le calcificazioni cardiovascolari si associano alla morbilità e alla mortalità CV (29-35).

In 4 studi randomizzati è stato valutato l'effetto del controllo della fosforemia con 2 diversi chelanti del P (sevelamer vs sali di Ca) sulla progressione delle calcificazioni vascolari (36-39). In tutti gli studi le calcificazioni vascolari venivano valutate misurando lo *score* di Ca coronarico (CAC) con TAC *multislice* o *electron-beam CT* durante un *follow-up* di 12-18 mesi (Tab. II); mentre i primi due studi pubblicati (*Treat To Goal*, o TTG, e RIND) (36, 37) documentavano un

rallentamento della progressione delle calcificazioni vascolari con sevelamer rispetto al trattamento con Ca carbonato o acetato, i due studi seguenti (CARE-2, BRIC) (38, 39) non hanno evidenziato differenze significative tra i 2 trattamenti (Tab. II). Nel TTG, in cui venivano randomizzati 200 pazienti emodializzati prevalenti, il trattamento con sevelamer (in media 6.5 g/die) determinava una riduzione media del colesterolo LDL del 31% e manteneva stabile il CAC *score*, che, invece, aumentava significativamente (aumento della mediana del 25%) con il trattamento con Ca (dose media dei sali di Ca 4.3 g/die) a parità di controllo della fosforemia (36). Lo studio era gravato da un *dropout* elevato (37% nel gruppo trattato con sevelamer e 31% nel gruppo trattato con Ca). Nello studio RIND (37), in cui 127 pazienti emodializzati incidenti venivano randomizzati a sevelamer o a chelanti contenenti Ca, il CAC *score* dopo un anno di *follow-up* (*outcome* primario) aumentava maggiormente nei pazienti trattati con Ca (25.3% vs 13.4% con sevelamer), ma la differenza non era statisticamente significativa ( $p=0.06$ ). Tuttavia, l'incremento mediano dello *score* a 18 mesi era significativamente maggiore nel gruppo trattato con Ca (aumento di 127 punti vs 11 punti rispetto al basale:  $667\pm 1248$  e  $648\pm 1499$ , rispettivamente). La mortalità (*outcome* secondario) era significativamente inferiore nei pazienti trattati con sevelamer (5.3 per 100 pazienti-anno vs 10.6) (37). Nello studio CARE-2 (38), i pazienti emodializzati, randomizzati a sevelamer o a sali di Ca, ricevevano anche atorvastatina in modo da mantenere il colesterolo LDL <70 mg/dL. Dopo 1 anno di *follow-up* (*dropout* del 30% e del 43% rispettivamente con sevelamer e Ca), non vi erano differenze nei livelli di fosforemia e colesterolo LDL tra i 2 gruppi e la progressione delle calcificazioni era sovrapponibile (30% e 29%). La progressione delle calcificazioni in questo studio risultava maggiore rispetto a quella riportata nel TTG (36), verosimilmente per l'arruolamento di pazienti con maggiori fattori di rischio CV. Lo studio BRIC (39) aveva come *outcome* primario il rimodellamento osseo. L'ipotesi alla base dello studio era che la terapia con Ca potesse indurre una soppressione del *turnover* osseo e, come conseguenza del sovraccarico di Ca, una maggiore quota di Ca si sarebbe deposta nei vasi. Lo studio non ha dimostrato né differenze significative nel *turnover* osseo né una differente progressione del CAC *score* (aumento annuale del 27% e del 26%, rispettivamente) tra il trattamento con Ca ( $n=49$ ) e quello con sevelamer ( $n=52$ ). Grossi limiti dello studio erano il *dropout* elevato (>50%), l'uso di una concentrazione di Ca nel dialisato elevata (1.75 mmol/L), tale da indurre un sovraccarico di Ca anche nel gruppo che non assumeva chelanti contenenti Ca, e le numerose variazioni terapeutiche effettuate sulla base dell'esito della biopsia ossea (39).

**TABELLA II** - STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO VALUTATO LA PROGRESSIONE DELLE CALCIFICAZIONI CORONARICHE (CAC) NEI PAZIENTI IN DIALISI

	<b>TTG, 2002 (36)</b>	<b>RIND (2005) (37)</b>	<b>CARE-2 (2008) (38)</b>	<b>BRIC (2008) (39)</b>
N° paz. randomizzati	200	127	203	101
Età media	57	58	59	47
Terapia dose media/die	Sevelamer 6.5 g vs Ca acetato 4.6 g (USA) Ca carbonato 3.9 g (Europa)	Sevelamer 8 g vs Ca acetato/carbonato (2.3 g di Ca elemento)	Sevelamer 7.3g + atorvastatina 28 mg vs Ca acetato 5.5 g + atorvastatina 33 mg	Sevelamer <12 g vs Ca carbonato (<2 g di Ca elemento)
N° paz. con dati valutabili	62/70	45/47	68/58	27/16
Dropout %	38/30	27/30	32/42	46/68
Modalità valutazione CAC e metodo	EBCT Agatston	EBCT Agatston	EBCT Agatston	MSTC Agatston
Score di arruolamento	>30	Nessuno	>30	>30
CAC score basale	1712/1125	648/667	889/1069	767/1263
CAC fine studio	1666/1276	735/836	1116/1297	976/1602
Durata follow-up	12	18	12	12
Progressione annuale del CAC score, %	3.0/13.4	13.4/25.3	29/30	27.1/26.8
Ca, mg/dL	9.5/9.7 (p<0.01)	9.1/9.6 (p<0.05)	9.0/9.4 (p<0.05)	1.27/1.23*
P, mg/dL	5.1/5.1	5.2/5.1	5.4/5.0	5.8/6.0
PTH, pg/mL	224/138	298/243 (p<0.05)	434/316 (p<0.05)	498/326 (p<0.02)
Colesterolo LDL, mg/dL	65/103 (p<0.01)	60/81 (p<0.05)	62/69	74/91 (p<0.05)

EBCT: *electron-beam CT*; CT: *tomografia computerizzata*; MSTC: *multislice CT*; Progressione annuale del CAC: (CAC score finale-CAC score basale)/CAC score basale/anni di intervallo tra CT inizio e fine

I risultati discrepanti di questi 4 studi hanno portato gli esperti a dubitare del fatto che l'uso di chelanti del P a base di Ca possa avere un ruolo preminente nella progressione delle calcificazioni vascolari nei pazienti in dialisi (24, 40). Nelle Linee Guida KDIGO, pertanto, si "raccomanda" di limitare (genericamente) la dose dei chelanti contenenti Ca in presenza di ipercalcemia (evidenza B, moderata) e si "consiglia" di limitare (genericamente) la dose dei chelanti contenenti Ca nei pazienti con calcificazioni vascolari e/o livelli di PTH persistentemente soppressi (evidenza C, bassa) (24). Nelle Linee Guida non viene specificata la dose limite di apporto giornaliero di Ca per os per un paziente in dialisi in assenza di adeguati studi sull'assorbimento intestinale di Ca e sul bilancio complessivo di Ca (24).

## CONTROLLO DEI LIVELLI DI PTH

Alcuni Autori hanno documentato che la riduzione del PTH dopo un intervento di paratiroidectomia diminuisce la progressione delle calcificazioni vascolari nei pazienti con CKD (41). Diversi studi negli animali

uremici hanno evidenziato che il trattamento con calciomimetici previene lo sviluppo delle calcificazioni vascolari, aumentando l'espressione dei recettori del Ca a livello vascolare e migliorando il controllo dei livelli plasmatici di Ca, P e PTH (42-44). Sulla base di questi presupposti è stato disegnato lo studio ADVANCE (45), in cui 360 pazienti emodializzati affetti da iperparatiroidismo secondario (livelli di PTH >300 pg/mL e calcemia >8.4 mg/dL o livelli di PTH tra 150 e 300 pg/mL con CaxP >50 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> in terapia con vitamina D) e con calcificazioni coronariche (CAC score >30) sono stati randomizzati al trattamento per 1 anno con cinacalcet associato a basse dosi di vitamina D (metaboliti attivi della vitamina D a dosi non superiori all'equivalente di 2 µg x 3/settimana di paracalcitolo) o al trattamento con dosi flessibili di metaboliti attivi della vitamina D (controlli). L'obiettivo terapeutico era di mantenere il PTH <300 pg/mL, mentre, per il controllo della fosforemia, erano consentiti solo chelanti contenenti Ca. L'outcome primario era la variazione del CAC score rispetto al basale valutato con metodo Agatston, mentre la valutazione volumetrica del CAC score e la valutazione delle variazioni delle calcifica-

zioni aortiche e valvolari cardiache rientravano negli *outcome* secondari. La mediana del CAC score basale era di 695 e di 590 e aumentava del 24% e del 31%, rispettivamente, nel gruppo trattato con cinacalcet o con vitamina D ( $p=0.073$ ). L'incremento del volume di CAC era significativamente maggiore nei controlli (30% vs 22%,  $p=0.009$ ). Anche l'incremento delle calcificazioni valvolari aortiche e mitraliche era significativamente inferiore nei pazienti trattati con cinacalcet (45). Il PTH basale mediano era simile nei 2 gruppi (412 pg/mL cinacalcet e 417 pg/mL controlli) e si riduceva maggiormente nei pazienti trattati con cinacalcet (-132 pg/mL vs -65 pg/mL,  $p<0.018$ ). La calcemia mediana si riduceva significativamente nei pazienti trattati con cinacalcet mentre non variava significativamente nei controlli (cinacalcet da 9.4 a 8.8 mg/dL, controlli da 9.3 a 9.5 mg/dL). La fosforemia non era differente nei 2 gruppi durante lo studio. Nei pazienti trattati con cinacalcet la dose mediana del farmaco era di 30 mg/die e la dose mediana di paracalcitolo a fine studio era di 6 microg/settimana (rispetto a 12 nel gruppo di controllo). La dose mediana di Ca elementare somministrata con i chelanti era di circa 1 g/die nei 2 gruppi. L'analisi multivariata evidenzia che erano predittori significativi di progressione del CAC score il trattamento (la progressione era del 14.3% inferiore nei pazienti trattati con cinacalcet), il CAC score basale e la fosforemia basale. In conclusione, i dati dello studio ADVANCE indicano che, nei pazienti dializzati affetti da iperparatiroidismo secondario, il trattamento con cinacalcet associato a basse dosi di vitamina D rallenta la progressione delle calcificazioni coronariche e valvolari aortiche. Tuttavia, l'impatto del trattamento sugli eventi e sulla mortalità CV andrà valutato e verificato con studi su casistiche più numerose, come quello dello studio EVOLVE, attualmente in corso (46).

## CONCLUSIONI

I pazienti uremici in dialisi hanno morbilità e mortalità CV elevate. L'intervento terapeutico su alcuni fattori di rischio CV, quali la dislipidemia e le alterazioni del metabolismo Ca-P, sembra essere una via promettente per migliorare l'*outcome*. La riduzione del colesterolo LDL, specialmente nei pazienti con livelli elevati, con l'obiettivo di un *target* <70 mg/dL, sembra poter avere un impatto significativo sugli eventi CV nei pazienti con rischio CV molto elevato, quali i pazienti uremici (13, 14). Anche se gli studi randomizzati che hanno confrontato l'impatto dell'uso di diversi tipi di chelanti del P non hanno dato

risultati univoci, vi è accordo sulla necessità di evitare il sovraccarico di Ca, limitando l'apporto di Ca con i chelanti e utilizzando un bagno di dialisi con bassa concentrazione di Ca (24, 47, 48). Il trattamento dell'IP con cinacalcet associato a basse dosi di vitamina D, riducendo contemporaneamente i livelli di PTH, calcemia e fosforemia, sembra essere un approccio promettente per rallentare la progressione delle calcificazioni vascolari e la morbilità CV.

## RIASSUNTO

*Le complicanze cardiovascolari sono la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti uremici in dialisi. Fattori di rischio tradizionali, quali la dislipidemia e l'ipertensione arteriosa, e fattori di rischio specifici dell'uremia, quali le alterazioni del metabolismo calcio-fosforico, sono implicati nello sviluppo e nella progressione delle alterazioni cardiovascolari dei pazienti in dialisi. In questa rassegna vengono criticamente riesaminati gli studi randomizzati che hanno valutato l'impatto del trattamento dell'ipercolesterolemia, dell'iperfosforemia e dell'iperparatiroidismo secondario sugli eventi cardiovascolari e sulla progressione delle calcificazioni vascolari nei pazienti in dialisi. In un recente studio prospettico randomizzato su 9270 pazienti, la riduzione dei livelli plasmatici di LDL colesterolo di 39 mg/dL con sinvastatina ed ezetimibe riduceva significativamente gli eventi cardiovascolari maggiori in un follow-up di circa 5 anni. Il controllo dell'iperfosforemia con sevelamer non riduceva significativamente la mortalità rispetto al trattamento con chelanti contenenti calcio. Il controllo dell'iperparatiroidismo secondario con cinacalcet associato a basse dosi di metaboliti attivi della vitamina D sembra essere una misura terapeutica efficace nel rallentare la progressione delle calcificazioni vascolari nei pazienti in dialisi.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl. 3): S112-9.
2. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 11-7.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
4. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: A meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-25.
5. Genser B, Marz W. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: A meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 393-404.
6. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 361: 2024-31.
7. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Int Med* 2003; 138: 98-104.
8. Chonchol M, Cook T, Kjekshus J, Pedersen TR, Lindendorf J. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 373-82.
9. Kendrick J, Shlipak MG, Targher G, et al. Effect of lovastatin on primary prevention of cardiovascular events in mild CKD and kidney function loss: A post hoc analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 42-9.
10. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
11. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.
12. Marz W, Genser B, Drechsler C, et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1316-25.
13. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.
14. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
15. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
16. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
17. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-18.
18. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1788-93.
19. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005; 67: 1179-87.
20. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70: 771-80.
21. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006; 70: 351-7.
22. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1119-27.
23. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1130-7.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 76 (113): S1-130.
25. Kramer H, Toto R, Peshock R, et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 507-13.
26. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
27. 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.
28. 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.
29. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
30. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-40.
31. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
32. Sigris MK, Taal MW, Bungay P, et al. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1241-8.
33. Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438-41.
34. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 315-24.
35. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guercio AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 158-65.
36. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52.
37. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815-24.

38. Quinibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. CARE-2 Investigators. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952-65.
39. Barreto DV, Barreto FC, De Carvalho AB, et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification: results from the BRiC study. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: 273-83.
40. McCullough PA, Chinnaiyan KM. Annual progression of coronary calcification in trials of preventive therapies. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2064-70.
41. Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, et al. Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 464-9.
42. Kawata T, Nagano N, Obi M, et al. Cinacalcet suppresses calcification of the aorta and heart in uremic rats. *Kidney Int* 2008; 74: 1270-7.
43. Joki N, Nikolov IG, Caudrillier A, et al. Effects of calcimimetic on vascular calcification and atherosclerosis in uremic mice. *Bone* 2009; 45: S30-4.
44. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, et al. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009; 75: 60-71.
45. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1327-39.
46. Chertow GM, Pupim LB, Block GA, et al. Evaluation of cinacalcet therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 898-905.
47. Brushinsky DA. Clinical application of calcium modeling in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 10-3.
48. Bosticardo G, Malberti F, Basile C, et al. Optimizing the dialysate calcium concentration in bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (6): 2489-96.