

Intervista a Sandro Mazzaferro



Sandro Mazzaferro, MD
Professore Associato
di Nefrologia
"Sapienza" Università di Roma
sandro.mazzaferro@uniroma1.it

Nel centro ove presti attività qual è la percentuale di pazienti monitorati per CKD-MBD stadio 3-5 e quali markers biologici usi a tal fine?

Nel nostro centro esiste da molti anni un ambulatorio nefrologico nel quale vengono seguiti diverse centinaia di pazienti con tutti i tipi di patologia renale. La percentuale dei soggetti con CKD stadio 3-5 non dialisi può essere stimata, percentualmente, al 65% circa. Tutti i pazienti vengono controllati per i comuni marcatori del metabolismo minerale (quali Ca, P, FA, PTH) e della infiammazione (VES, PCR, Fibrinogeno, omocisteina) a cadenze regolari, da 1 a 4 volte l'anno, secondo lo stadio di malattia.

Nel centro ove presti attività pratici il dosaggio della 25(OH)D e/o della 1,25(OH)₂D3? Se sì, in quale tipo di paziente e in quale percentuale? Se no, perché ritieni di non doverla praticare?

Nel nostro centro il dosaggio dei due metaboliti della vitamina D viene eseguito da molti anni per motivi di ricerca. Da almeno 4-5 anni esiste la possibilità di dosaggio anche per i pazienti ambulatoriali. Il dosaggio nei nefropatici viene effettuato almeno una volta per completare l'inquadramento dell'iperparatiroidismo e per decidere le scelte terapeutiche.

Applichi la correzione di 25(OH)D in caso di carenza? Perché, con quale protocollo e in quale tipo di paziente?

In caso di livelli molto bassi di 25-idrossivitamina D in pazienti a rischio (anziani, insufficienza renale cronica avanzata, malassorbimento o malnutrizione), viene somministrata terapia con colecalciferolo o con 25-idrossicolecalciferolo. Le dosi di partenza sono sempre basse e vengono adeguate in base al livello ematico conseguito.

Nel centro ove presti attività in quale percentuale o in quali casi clinici particolari pratici la biopsia ossea?

Abbiamo la possibilità di effettuare la biopsia ossea e di ottenere una adeguata valutazione istologica da molti anni. Attualmente l'indicazione alla biopsia è su base clinica, ed è pertanto limitata ai pochi casi che presentano problematiche diagnostiche (fratture patologiche inspiegate, esposizione a tossici ecc).

Nel centro ove presti attività in quale percentuale e in quali stadi di CKD usi indagini strumentali per la ricerca delle calcificazioni vascolari? Quali indagini utilizzi?

Nel nostro centro abbiamo la possibilità di ricercare le calcificazioni vascolari con le tecniche ecografiche e radiologiche (radiografie standard e CT multi-slice). Tuttavia, mentre l'esame Doppler e le radiografie standard vengono eseguite nella gran parte dei pazienti in dialisi, la TC multislice viene richiesta solo per i pazienti che rientrano in protocolli di ricerca. Nella fase conservativa della malattia renale la ricerca delle calcificazioni viene fatta in una percentuale inferiore di casi (circa il 40%) mediante Rx standard, mentre è più elevata la percentuale di casi che esegue il Doppler (60-70%).

Nel centro ove presti attività qual è la percentuale di pazienti in trattamento sostitutivo che resta nel range di normalità (secondo le linee guida SIN) per Ca, P e PTH,?

La percentuale di pazienti in dialisi che rientra nei target K/DOQI per Ca, P e PTH è rispettivamente pari al 50%, 50% e 30% circa.

Nel centro ove presti attività qual è la percentuale dei vari chelanti usati per ricercare il controllo del Ca-P nei pazienti in trattamento sostitutivo (anche in off-label treatment)?

Nel nostro centro prescriviamo tutti i tipi di chelanti, partendo in genere da piccole dosi di prodotti contenenti calcio e aggiungendo o sostituendo con Sevelamer o Carbonato di Lantanio in base alla situazione clinica.

L'uso di prodotti a base di alluminio anche per brevi periodi viene sempre scoraggiato (meglio incrementare la dialisi). Non ricorriamo all'uso off-label.

Nel centro ove presti attività qual è la percentuale di pazienti in CKD 3-5 sottoposta a dieta ipoproteica per il controllo della iperfosforemia?

La prescrizione della dieta ipoproteica viene fatta in genere nei pazienti che hanno insufficienza renale cronica avanzata (CKD 4-5) nei quali vi sia evidenza di una eccessiva assunzione di proteine valutata in base ai parametri biochimici standard. In generale circa il 25% dei soggetti con clearance <30 mL/min riceve la prescrizione di una dieta normo-ipoproteica.

Nel centro ove presti attività quale percentuale di pazienti in trattamento sostitutivo che assumono vit-D o analoghi, calciomimetico, o entrambi?

Circa il 60% assume qualunque tipo di vitamina D, mentre il paricalcitol e il cinacalcet vengono impiegati in percentuali inferiori al 20%.

L'iperfosforemia è oramai considerata al pari di altri fattori di rischio noti, come un "killer" per il paziente uremico. Esistono evidenze sulla capacità di questo elemento nell'indurre meccanismi di variazione fenotipica a livello della cellula muscolare liscia verso cellule capaci di creare matrice ossea e quindi deposizione di fosfato di calcio... È il solo fosfato capace di tutto ciò o sono implicati altri mediatori in questo processo. Quale ruolo gioca/no nel processo di ossificazione vascolare? Quali altre novità ci possiamo attendere dalla ricerca in un prossimo futuro?

È ormai accettato che l'aumento del fosforo intracitoplasmatico nelle cellule muscolari lisce della parete vasale è in grado di indurre un cambiamento fenotipico importante, in seguito al quale queste cellule producono collagene anziché actina o miosina. Questo fenomeno viene ovviamente considerato strettamente correlato alla successiva calcificazione dello strato medio della parete vasale, un fenomeno assai frequente negli uremici. Tuttavia nello strato medio vasale sede di calcificazione è possibile riscontrare anche altre sostanze che hanno effetto inibitorio dei processi di calcificazione, quali, ad esempio, fetuina, osteoprotegerina e matrix-gla-protein. Queste sostanze potrebbero essere state presenti in quantità insufficienti al momento della calcificazione, ovvero essere precipitate nel vaso in un estremo tentativo di inibire il processo patologico. Comunque il ruolo fun-

zionale di ciascuna di esse deve essere ancora definito, mentre la loro lista è destinata ad allungarsi. È ipotizzabile che la modifica farmacologica della concentrazione ematica o tissutale di queste sostanze possa impedire o far regredire le calcificazioni vascolari.

Del cosiddetto effetto "pleiotropico" della vit-D e dei suoi analoghi, quanto e cosa è applicabile alla CKD-MBD?

Per effetto pleiotropico della vitamina D possiamo intendere tutti quelli non direttamente connessi con il metabolismo minerale. In generale la forma attiva della vitamina D, il calcitriolo, è considerato responsabile di un effetto modulatore dei processi di proliferazione e differenziazione cellulare. In tal senso la funzione biologica della vitamina D può essere chiamata in causa per una lunga serie di patologie che vanno dal cancro, al diabete, alle malattie immunitarie e a quelle cardiovascolari. È pertanto possibile che la carenza di vitamina D tipica dell'uremico, non sia solamente responsabile degli squilibri calcio-fosforici e della osteodistrofia renale, ma possa invece avere un ruolo più generale sulla elevata morbilità e mortalità di questi pazienti. Tuttavia non si deve dimenticare che l'uremia è una sindrome complessa, caratterizzata da numerosi squilibri metabolici che potrebbero di fatto annullare il potenziale effetto benefico delle terapie sostitutive con vitamina D. È pertanto indispensabile attendere i risultati dei trials clinici randomizzati in corso, prima di fare deduzioni e scelte terapeutiche non codificate.

Adynamic bone disease: una (relativamente) nuova entità classificativa o una patologia emergente? Sovrastimata o snobbata?

Per osteopatia adinamica intendiamo quella condizione morfologica dell'osso caratterizzata dalla netta riduzione della cellularità ossea, con conseguente riduzione dei processi di rimodellamento e quindi anche con rallentamento dei processi di riparazione delle fratture. Si ritiene inoltre che al ritardato processo di guarigione delle fratture si associ anche una ridotta capacità tampone del tessuto osseo nei riguardi degli ioni minerali. Si pensa che questo esponga l'organismo a più significative oscillazioni dei livelli circolanti di calcio e fosforo in rapporto ai normali carichi dietetici o per effetto di riduzioni anche modeste della disfunzione renale. Esistono studi di associazione tra osso adinamico e calcificazioni vascolari nell'uremia, ma non vi è sicura evidenza eziopatologica. Occorre pertanto prudenza sia nel sovrastimare che nello "snobbare" questo tipo di alterato trofismo osseo, il cui riconoscimento, è utile ricordarlo, si basa su di un

esame diagnostico molto poco praticato dai nefrologi: la biopsia ossea.

Nonostante tutto (linee guida comprese, SIN, K/DOKI, KDIGO) nella maggioranza dei casi i target terapeutici per calcio, fosforo e PTH non vengono centrati e soprattutto mantenuti. Quale commento ti stimola tale insufficiente raggiungimento?

Già dopo pochi anni dalla introduzione (salutare!) delle linee guida K/DOQI, è emersa la difficoltà di controllare adeguatamente i livelli di Ca, P e PTH negli uremici, anche a fronte di rinnovati sforzi terapeutici con farmaci nuovi e costosi. Occorre pertanto chiedersi in che misura è opportuno insistere. I dati epidemiologici e quelli sperimentali indicano che è opportuno, ma restano ancora da acquisire i dati clinici (di trials randomizzati e controllati) necessari a farci riconoscere in quali pazienti e in quali condizioni è prevedibile ottenere il massimo vantaggio da questo tipo di sforzi terapeutici. Nel frattempo una buona dose di buon senso clinico sembra indispensabile nella gestione quotidiana di pazienti tanto delicati.

Commento conclusivo

La recente categorizzazione degli stadi di insufficienza renale cronica in base al solo valore della creatinemia, ha mostrato una prevalenza di nefropatici molto più alta

del previsto, tanto da far parlare di “epidemia”. Altro elemento rilevante e inatteso è l’elevata prevalenza di mortalità dei nefropatici con il progredire del danno renale, tanto che, nel corso della malattia, si ritiene molto più alta la probabilità di morte che non quella di raggiungere lo stadio terminale dialitico. Questa elevata mortalità è in buona parte riferita a patologie cardiovascolari, nella cui patogenesi rientrano certamente le alterazioni del metabolismo minerale. La rilevanza clinica è ritenuta oggi tanto importante da far identificare una nuova sindrome clinica, la CKD-MBD. Nell’insieme vi è adeguata giustificazione a porre la massima attenzione a questa sindrome, innanzitutto cercando di riportare nella norma le più comuni alterazioni biochimiche che la distinguono. Non ci si deve tuttavia attendere, con facile entusiasmo, che la correzione dei livelli di Calcio, Fosforo e Paratormone (i tre marcatori più diffusi) comporti un pronto effetto benefico sui nostri pazienti. Quella che stiamo vivendo deve essere considerata una nuova fase nella comprensione di processi patologici governati da meccanismi patogenetici molto complessi. Le più recenti scoperte sul ruolo della fosforemia aprono nuovi orizzonti terapeutici, ad esempio, sulla opportunità/necessità di prescrivere diete ipoproteiche e/o chelanti del fosforo fin dagli stadi iniziali della malattia renale, ovvero sulla opportunità e/o modalità di curare la precoce carenza di vitamina D. In tal senso qualcosa è stato fatto in termini di migliorata conoscenza, molto resta ancora da fare per “curare adeguatamente” la CKD-MBD.