



Intervista ad Antonio Bellasi

Dr. Antonio Bellasi
antonio.bellasi@aosp.bo.it

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

Nel Centro sottoponiamo tutti i pazienti a screening per alterazioni bioumorali ascrivibili a CKD-MBD. Nello specifico controlliamo PTH, calcio, fosforo, vitamina 25 OH.

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?

Dosiamo in tutti i pazienti i livelli di 25(OH)D. La frequenza con cui questo marker viene controllato dipende dalle condizioni cliniche del paziente (stadio CKD, eventuali stati carenziali). Il dosaggio di 1,25(OH)₂ vitamina D non viene invece effettuato routinariamente ad eccezione di alcuni pazienti: iperparatiroidismo di cattivo controllo, nefrolitiasi.

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

Sì, colecalciferolo (Dibase 10.000 UI 20-25 gocce alla settimana) oppure calcidiolo 400 UI a giorni alterni (Didrogyll 5 gocce a giorni alterni) per cicli di 2-3 mesi. Al termine ricontrollo calcemia, fosforemia, PTH e livelli di VitD25(OH) per eventuale nuovo ciclo.

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

Non viene praticata.

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?

Tutti i pazienti incidenti in dialisi vengono studiati mediante lastra dell'addome in proiezione latero-laterale secondo la tecnica di Kauppila (Kauppila et al. Atherosclerosis 1997). Il monitoraggio è successivamente effettuato circa su base annua.

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

Normofosfatemici: 46,6%
Normocalcemici: 74,4%
iPTH nel range di normalità: 50,7%.

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

Chelanti a base di calcio: 48,8%;
SevelamerHCl: 8,3%;
Lantano Carbonato: 3,5%.

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 dieta ipoproteica e ipofosforica viene consigliata a tutti i pazienti a meno che non vi siano chiari segni di malnutrizione.

Nel Centro ove presti attività quale percentuale di pazienti in trattamento sostitutivo che assumono VitD o analoghi, calciomimetico, o entrambi?

Paracalcitolo ev 7,1%;
Calcitriolo ev 2,3%;
Calcitriolo os 19,0%;
Cinecalcet os 16,7%.

Il fenomeno detto “epidemiologia inversa” tipico del paziente con CKD in trattamento sostitutivo, non vede rispettata la classica relazione tra ipertensione arteriosa ed eventi cardiovascolari. Quale spiegazione per tale fenomeno e quale ruolo gioca nella CKD-MBD?

Ritengo che le potenziali spiegazioni possano essere diverse: spesso questi dati epidemiologici non aggiustano per la funzione cardiaca e per la rigidità arteriosa. Mentre il primo fattore potrebbe giustificare la relazione inversa tra pressione sistolica e mortalità, il secondo fattore potrebbe giustificare la relazione inversa tra pressione diastolica e mortalità.

Le calcificazioni vascolari – evento davvero comune nel paziente con CKD – sono associate a un elevato rischio di mortalità in dialisi ma non esistono studi d'intervento che dimostrino chiaramente che la loro riduzione migliori la sopravvivenza. Come va interpretato tale apparente paradosso?

Nonostante non vi siano studi di intervento che dimostrino in modo conclusivo che la riduzione della progressione delle calcificazioni vascolari migliora la sopravvivenza tra i soggetti in dialisi, è altrettanto vero che esistono dati suggestivi in tal senso. Il dato forse più interessante è rappresentato dall'analisi secondaria dello studio RIND (Block et al, *Kidney Int* 2007). Lo studio RIND (Renagel in New Dialysis patients) è uno studio randomizzato e controllato, che ha dimostrato che il trattamento con SevelamerHCl riduce la progressione delle calcificazioni coronariche rispetto ai sali di calcio in pazienti incidenti in dialisi (Block et al, *Kidney Int* 2005). Un'analisi secondaria dello studio (Block et al, *Kidney Int* 2007) ha dimostrato che i pazienti trattati con SevelamerHCl avevano una sopravvivenza al follow-up superiore ai pazienti trattati con sali di calcio. Anche se non si può affermare con certezza, appare plausibile che il miglioramento della prognosi possa essere attribuibile alla riduzione della progressione delle calcificazioni coronariche.

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/giocano nel processo di ossificazione vascolare? Quali altre novità ci possiamo attendere dalla ricerca in un prossimo futuro?

Il meccanismo di induzione delle calcificazioni appare molto più complesso di quanto ipotizzato fin qui. Sono, infatti, numerosi i fattori identificati in grado di indurre o peggiorare le calcificazioni vascolari. Tra i fattori più studiati vi è sicuramente la MGP, una proteina attivata dalla vitamina K in grado di inibire le calcificazioni vascolari. A tale riguardo, è in corso uno studio “VITAVASC study” sponsorizzato dalla ERA-EDTA per valutare l'impatto della supplementazione di vitamina K sulla prognosi dei pazienti in emodialisi cronica.

PTH e CKD-MBD: quanto artefice o quanto vittima? Ad esempio la carenza di vitamina D (o meglio la riduzione della attivazione dei suoi recettori nucleari) è sicuramente un evento che precede l'iperparatiroidismo secondario. Quale di questi due giocatori è in “fuori giuoco” per lo sviluppo della patologia ossea dell'uremico e a quale dei due – se possibile – si può imputare un predominio sullo sviluppo di CKD-MBD?

Ritengo che si tratti di una domanda ad oggi senza risposta. Dati di epidemiologia sembrano giustificare l'ipotesi che il paratormone sia allo stesso tempo “vittima” e “carnefice”. La carenza di vitamina D induce iperparatiroidismo secondario ma ritengo che siano numerose le evidenze a sostegno di un ruolo indipendente del paratormone sulla prognosi dei pazienti in dialisi (Kalantar-Zadeh, *Kidney Int* 2006).

Dopo oltre un trentennio di osservazioni, esperienze, studi e ricerche, la fisiopatologia dell'iperparatiroidismo secondario non è ancora del tutto chiarita. Calcio, fosforo, recettori della vit-D o recettori sensibili del calcio, ormoni fosfatotropi e forse l'esistenza di un recettore cellulare del fosforo, sono tutti “in carriera” assieme al primo attore il PTH (almeno nella cronologia storica): si è in grado di prevedere un ordine e chiarimento delle cose o dobbiamo ancora e solo predire?

Ritengo che la scoperta del FGF-23 abbia riproposto una visione fosforo-centrica della patogenesi dell'iperparatiroidismo. Tuttavia, non penso che oggi abbiamo evidenze sufficienti per affermare con certezza quali siano l'ordine e il peso relativo dei vari attori implicati nella patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario.

FGF23. È stato detto che nell'uremico avrebbe le carte in regola per diventare un indicatore di esposizione al fosforo... come l'Hb glicata nel diabetico. Cosa ci dobbiamo/possiamo aspettare dall'entrata nell'uso clinico di tale marker?



L'aspettativa maggiore è di avere un marker affidabile che ci informi sull'esposizione nel medio termine a un bilancio fosforico positivo di un singolo paziente.

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

I dati in nostro possesso dimostrano come l'*adynamic bone disease* sia un'entità tangibile nella nostra realtà clinica. Si stima infatti che il 60% circa dei pazienti a target KDOQI di paratormone presenti lesioni istologiche compatibili con un quadro di *adynamic* o *low bone turnover disease* (Ferreira et al, *JASN* 2008).

È pensabile che ci ritroveremo a curare la proteinuria con una "semplice" vitamina (la D o i suoi analoghi)?

No, la vitamina D può essere considerata una terapia da aggiungere alla terapia standard.

Perché supplementare con calcifediolo e calcitriolo i pazienti in CKD 3-5, con carenza di 25(OH)D?

Abbiamo oggi numerosi studi di associazione che dimostrano come i bassi livelli di 25(OH)D si associano a prognosi peggiore e a insorgenza di patologia CV. Seb-

bene ci manchi uno studio RCT, penso che sia plausibile pensare che la correzione della carenza di 25OH sia auspicabile per contribuire a correggere le anomalie del metabolismo minerale.

Calcimimetici. Potenti, affidabili, indispensabili: quando come e perché?

Potenti e affidabili. Tuttavia, ritengo che il loro impiego (in associazione con basse dosi di vitamina D) sia da riservare ai pazienti con iPTH superiore a 300 pg/ml come suggerito dallo studio OPTIMA (Messa et al, *JASN* 2008). Questa strategia, oltre a garantire un buon controllo dei parametri bioumorali del metabolismo minerale, potrebbe avere qualche vantaggio nel ridurre la progressione delle calcificazioni vascolari (Raggi et al, *NDT* 2010).

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?

Penso che la ragione sia da ricercare soprattutto nella scarsa compliance alla terapia consigliata.