

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

Dottorato di ricerca in scienze mediche specialistiche

Ciclo XXVI

Settore Concorsuale di afferenza: 06/D2- Settore scientifico disciplinare MED/14

Settore Scientifico disciplinare: MED/14

TITOLO TESI

“Studio multicentrico sulla prevalenza e sulle principali caratteristiche cliniche e biochimiche nei pazienti in dialisi paratiroidectomizzati in Italia”

Dottorando Conte Carmina

Coordinatore Dottorato

Sandro Mattioli

Relatore

Sandro Mazzaferro

INDICE

1. Introduzione	pag	1
2. Patogenesi dell'Iperparatiroidismo secondario	pag	1
- 2.1 Ruolo del fosforo	pag	2
- 2.2 Ruolo del calcio	pag	3
- 2.3 Ruolo della vitamina D	pag	6
3. Manifestazioni cliniche dell'IPS	pag	8
4. Prevenzione e terapia medica dell'IPS	pag	11
5. Paratiroidectomia: indicazioni, tecniche, controindicazioni	pag	14
6. Studio Sperimentale	pag	18
- 6.1 Introduzione	pag	18
- 6.2 Scopo dello studio	pag	19
- 6.3 Pazienti e Metodi	pag	19
- 6.4 Risultati	pag	21
- 6.5 Discussioni	pag	24
7. Bibliografia	pag	34

1. Introduzione

L'iperparatiroidismo secondario (IPS) rappresenta una delle complicanze più frequenti in corso di insufficienza renale cronica, caratterizzato da iperplasia delle ghiandole paratiroidi e da aumentata sintesi e secrezione di PTH. Le alterazioni del metabolismo minerale quali l'ipocalcemia, l'iperfosforemia e la deficienza della vitamina D rappresentano la classica triade coinvolta nella patogenesi dell'iperparatiroidismo nell'insufficienza renale, in cui la down-regulation dei VDR e dei CaSR svolge un ruolo critico.¹⁻² L'incremento dei livelli sierici di paratormone è comunemente causa di alterazioni a carico del tessuto osseo (osteodistrofia renale). Recentemente, è stato ben evidenziato che l'iperparatiroidismo è causa di una tossicità sistemica, in particolare a livello dell'apparato cardiovascolare, aumentando il rischio di morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari nei pazienti in dialisi, ma anche a livello del sistema endocrino, immunitario, nervoso e sull'eritropoiesi.³⁻⁴ Negli ultimi anni nuovi fattori sono stati identificati nella patogenesi dell'IPS. Molto promettente è la scoperta di un nuovo sistema ormonale, costituito da FGF 23 (fibroblast growth factor 23) e Klotho, che oltre ad essere coinvolto nell'omeostasi del calcio, del fosforo e della vitamina D, sembra avere legami con funzioni più complesse quali quelle dei processi dell'invecchiamento.

2. Patogenesi dell'Iperparatiroidismo secondario

Fisiologicamente, il tessuto paratiroideo non prolifera e rimane in una fase quiescente (fase G0 del ciclo cellulare).⁵⁻² In corso di insufficienza renale cronica l'ipocalcemia, l'iperfosforemia e la deficienza della vitamina D stimolano le cellule paratiroidi a proliferare ed a secernere più paratormone, attraverso meccanismi sia trascrizionali che post-trascrizionali.⁸ Inizialmente ciò determina un'iperplasia diffusa delle paratiroidi caratterizzata da una crescita cellulare di tipo policlonale accompagnata, come precedentemente detto, da una regolazione verso il basso dell'espressione dei CaSR e dei VDR.¹¹⁻¹ Nell'IRC terminale, l'iperplasia delle ghiandole paratiroidi evolve ulteriormente; in queste condizioni si riscontrano anomalie di tipo monoclonale della proliferazione, le quali causano un'iperplasia nodulare delle ghiandole.¹² Le paratiroidi così

evidentemente ingrossate sono caratterizzate da una riduzione significativa dell'espressione dei CaSR e dei VDR.

2.1 Ruolo del fosforo

Il fosforo è coinvolto in numerosi processi cellulari e rappresenta un elemento importante non solo per il tessuto osseo, ma anche per molti altri tessuti. Nel liquido extracellulare, è presente in forma inorganica alla concentrazione di 2,5-4,5 mg/dl; solo il 12% è legato alle proteine plasmatiche. I fosfati sono assorbiti prevalentemente a livello digiunale in modo estremamente efficiente. Basse concentrazioni di fosforo plasmatico stimolano la produzione renale di 1-25diidrossicolecalciferolo, che a sua volta migliora l'efficienza dell'assorbimento intestinale fino all'80-90%.¹⁴

Il ruolo più importante nel bilancio del fosforo è svolto dal rene. Il 90% del fosforo circolante è filtrato dal glomerulo ed è in gran parte riassorbito a livello del tubulo contorto prossimale, cosicché solo un 10-15% viene escreto con le urine (300-1300mg/die). L'assorbimento del fosforo nel tubulo prossimale è mediata da un carrier specifico sodio dipendente. Fisiologicamente, le cellule del tubulo renale conservano la capacità di incrementare il trasporto tubulare del fosforo, con una estrema variabilità in relazione ai diversi segmenti del tubulo stesso.¹⁵ Il fosforo è un importante fattore di regolazione della funzione delle cellule paratiroidi a livello post-trascrizionale, di fatto migliorando la stabilità del PTHmRNA.¹⁹ Elevati livelli sierici di fosforo inducono iperparatiroidismo secondario sia attraverso meccanismi diretti (inibizione della produzione di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) che indirettamente (mediante l'ipocalcemia).¹⁶ Al contrario dell'effetto mitogenico dell'iperfosforemia, la restrizione dietetica di fosforo è in grado di annullare la cascata di segnali di tipo proliferativo indotti dall'uremia, prevenendo la replicazione e quindi l'iperplasia delle cellule paratiroidi.¹⁷ Recentemente, gli effetti opposti di un alto o basso intake di fosforo sull'iperplasia delle paratiroidi sono stati dimostrati nei ratti nefrectomizzati 5/6.¹⁸ Una dieta ad alto contenuto di fosforo aggrava l'iperplasia indotta sia dall'uremia sia dall'aumento dell'espressione di un fattore di crescita, Trasforming Growth Factor-alfa ($\text{TGF}\alpha$). L'immediato ritorno ad una normale espressione del $\text{TGF}\alpha$ in seguito ad una restrizione fosforica, può suggerire che l'ipofosforemia annulla gli effetti

dell'uremia sul tessuto paratiroideo prevenendo l'incremento del TGF α . Parallelamente alle modificazioni dell'espressione del TGF α , un elevato introito di fosforo aumenta l'espressione del recettore del TGF α , l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), mentre una restrizione dietetica riduce l'espressione dell'EGFR. ¹⁸

2.2 Ruolo del calcio

Il Calcio è un elemento essenziale per l'organismo ed è coinvolto in numerosi processi biologici. I livelli sierici di calcio sono regolati da un complesso sistema costituito essenzialmente da tre ormoni (paratormone, vitamina D e Calcitonina) che esplicano la loro azione su rene, osso e intestino. Fisiologicamente, nel liquido extracellulare il calcio è presente per il 50% in forma libera (calcio ionizzato), per il 40% legato a proteine e per il 10% complessato con il citrato e il fosfato. Il calcio legato alle proteine circola per il 90% legato all'albumina e per il 10% alle globuline. Il legame ai gruppi carbossilici dell'albumina è in funzione del pH: nell'acidosi tale legame diminuisce, nell'alcalosi aumenta. La quantità di calcio presente nel sangue e nel liquido extracellulare rappresenta l'1% del calcio totale presente nell'organismo, di questa quota solo lo 0.5% si trova in forma ionizzata e svolge un ruolo importante nelle seguenti funzioni fisiologiche: coagulazione del sangue, mineralizzazione ossea, eccitabilità neuromuscolare, contrazione muscolare, attivazione neuronale, secrezione di ormoni, secondo messaggero per ormoni e fattori di crescita. Il restante 99% si trova nell'osso, dove, oltre ad un ruolo strutturale, costituisce la principale riserva di calcio che può essere rapidamente mobilizzata in condizioni di ipocalcemia. Quando il turnover osseo è in condizioni di equilibrio (cioè viene mantenuta una massa ossea costante), l'escrezione urinaria giornaliera di calcio (dai 75 ai 250mg circa) riflette l'assorbimento netto intestinale. L'assorbimento del calcio a livello intestinale avviene per un 10% passivamente, nei tratti più distali dell'intestino, per la restante quota, a livello duodenale, con un meccanismo di trasporto attivo, saturabile, controllato dall'1-25 diidrossicolecalciferolo. La quantità di calcio nelle urine è piccola se confrontata con quella filtrata dai glomeruli perché l'entità del riassorbimento è elevata. Il 60% del riassorbimento avviene a livello del tubulo contorto prossimale, il 25% a livello dell'ansa di Henle (trasporto passivo paracellulare mediato da canali, scambiatori Na-Ca o

Ca-H) e in misura minore a livello del tubulo distale (trasporto attivo transcellulare mediato da Ca-ATPasi). L'escrezione urinaria di calcio è influenzata dall'escrezione di altri elettroliti; ad esempio è direttamente proporzionale all'escrezione urinaria di sodio.

Il Calcio è un importante fattore di regolazione nella progressione dell'iperparatiroidismo secondario. E' noto che una riduzione dei livelli calcemici aumenta i livelli di PTH attraverso vari meccanismi: rapidamente mediante la liberazione del PTH preformato presente nei granuli citoplasmatici; nell'arco di ore, per l'azione su alcune proteine che sintetizzano l'mRNA del PTH, con successivo aumento della sintesi di pre-proPTH; ed infine, entro alcuni giorni-settimane, per aumento della proliferazione delle cellule paratiroidi. In corso di insufficienza renale cronica, l'ipocalcemia è conseguente alla ridotta sintesi di calcitriolo, secondaria all'aumentata concentrazione dei fosfati a livello intracellulare; ciò infatti ridurrebbe l'attività dell' 1α -idrossilasi renale a livello delle cellule del tubulo prossimale e la produzione di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, prima di ogni iperfosforemia. Altri fattori successivamente coinvolti quali concause di ipocalcemia, sono l'alterazione del set point del calcio ed il diretto effetto modulatore dell' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sulla secrezione del PTH. Il calcio extracellulare attiva i recettori di membrana sensibili al calcio (CaSR), famiglia di recettori accoppiati a proteine G, caratterizzati da un'ampia porzione extracellulare, un dominio transmembrana ed una relativamente lunga coda intracitoplasmatica, presenti non solo a livello delle ghiandole paratiroidi, ma anche in numerosi e differenti tessuti quali tiroide, intestino, rene, osso, cervello, cute, pancreas e cuore. Gli agonisti del recettore si legano a siti specifici presenti nel dominio extracellulare determinando una modificazione conformazionale del recettore stesso e l'attivazione di una cascata di reazioni enzimatiche che danno luogo alla inibizione della secrezione di PTH. In condizioni normali, il CaSR viene attivato solo parzialmente e agisce da freno sulla sintesi di PTH.²⁰ L'ipocalcemia determina una inibizione dell'attivazione e dell'espressione del CaSR, promovendo la sintesi e la secrezione di PTH. Al contrario, l'ipercalcemia attiva il CaSR sopprimendo rapidamente l'iperparatiroidismo secondario. Recenti studi hanno sottolineato il ruolo importante svolto dal CaSR nel determinismo dell'iperplasia delle ghiandole paratiroidi.²¹ L'aumento dell'intake di calcio è in grado di

controllare l'iperplasia delle paratiroidi nei ratti nefrectomizzati 5/6, riducendo la crescita cellulare e l'espressione sia del TGF α che dell'EGFR. Al contrario, un ridotto intake di calcio può indurre iperplasia delle paratiroidi, evitando l'aumento dell'espressione sia del TGF α che dell'EGFR.

2.3 Ruolo della vitamina D

Significativi sono i progressi fatti di recente nella comprensione della fisiologia e fisiopatologia della vitamina D. E' noto che questa vitamina, sintetizzata dalle cellule della cute come 7-deidrocolesterolo, viene dapprima trasformata dai raggi UV in colecalciferolo e poi, trasportata in circolo da una specifica proteina, subisce una prima idrossilazione a livello epatico (25idrossivitaminad) ed una seconda trasformazione nella forma attiva (1-25diidrossicolecalciferolo o calcitriolo) a livello renale. L'1alfa-idrossilazione renale è responsabile della fine regolazione che garantisce il ristretto range di concentrazione normale del calcitriolo, i cui livelli risultano significativamente inferiori rispetto al suo precursore, notoriamente molto meno attivo. Poiché la vitamina D è completamente sintetizzata dall'organismo, è considerata a tutti gli effetti un ormone. Nella regolazione di questo sistema ormonale, un ruolo molto importante è svolto dai meccanismi di trasporto e dall'interazione con il recettore specifico. Il trasporto della vitamina D è regolato da due proteine: la vitamina D binding protein (DBP) e la megalina. La DBP è una glicoproteina presente in circolo ad una concentrazione in eccesso rispetto all'ormone; infatti solo il 5% dei potenziali siti di legame accolgono la vitamina D ed i suoi metaboliti. La megalina, invece, localizzata a livello del tubulo prossimale, riassorbe il complesso 25(OH)D-DBP filtrato a livello renale ed inoltre favorisce l'attivazione di 25(OH)D da parte dell'1alfa-idrossilasi. E' pertanto possibile ipotizzare che una riduzione dell'attività della megalina, ad esempio nelle patologie interstiziali, possa essere causa di una ridotta sintesi di calcitriolo.

L'1,25(OH)₂D₃ esplica le sue azioni attraverso l'interazione con un recettore specifico, il recettore della vitamina D (VDR), che fa parte di una superfamiglia di recettori ormonali nucleari deputati a modulare l'espressione genica delle cellule bersaglio.²⁴ Tale legame è influenzato da altri fattori, come l'interazione con il recettore dell'acido retinoico, presenza

di cofattori attivanti e corepressori. Il VDR è localizzato su organi classicamente coinvolti nel metabolismo minerale, quali osso, intestino, rene e paratiroidi . Gli effetti biologici sono costituiti da: soppressione della sintesi e crescita delle cellule paratiroidee, aumento dell'assorbimento intestinale di calcio, stimolazione del riassorbimento di calcio a livello del tubulo distale, stimolazione degli osteoblasti e dell'osteoclastogenesi. La localizzazione dei VDR su diversi organi bersaglio quali mammella, colon, fegato, prostata, cute, muscoli, pancreas, organi riproduttivi, sistema immunitario, tessuto nervoso ed emopoietico ha sottolineato la capacità della vitamina D di determinare effetti biologici pleiotropici di tipo antiproliferativo e prodifferenziativo. La vitamina D rappresenta quindi un ormone che agisce su numerose cellule target con effetti biologici eterogenici che vanno sicuramente oltre quelli classici sul metabolismo minerale. In corso di insufficienza renale, l'incapacità di sintetizzare $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ è dovuta alla riduzione dell' 1α -idrossilazione di $25(\text{OH})\text{D}$ nelle cellule tubulari che si verifica prima dell'aumento dei livelli di PTH. ²² La concentrazione ematica di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ comincia a ridursi già per valori di filtrato glomerulare inferiori a 70 ml/min. Dunque, vi è una predisposizione a sviluppare iperparatiroidismo secondario perfino nelle fasi precoci di IRC.²³ Poiché la vitamina D sensibilizza le paratiroidi alle variazioni di calcio, è possibile che un suo deficit nelle fasi precoci di insufficienza renale può contribuire allo sviluppo di IPS anche in assenza di una evidente ipocalcemia. I livelli sierici di $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sono direttamente correlati a quelli del $25(\text{OH})\text{D}$ nei pazienti con IRC, ma non nei soggetti sani. Pertanto, l'attività dell' 1α idrossilasi renale nell'IRC sembra essere substrato-dipendente ed è depressa da bassi livelli ematici di $25(\text{OH})\text{D}$. ²⁵⁻²⁶⁻²⁷

3. Manifestazioni cliniche dell'IPS

Le complicanze cliniche dell'iperparatiroidismo secondario si esplicano sia a livello osseo che sistemico. Le anomalie a carico del tessuto osseo sono alla base di varie tipologie di osteodistrofia renale che comprendono: osteite fibroso cistica (una patologia dovuta a un turnover troppo elevato); malattia adinamica dell'osso oppure osteomalacia (patologie associate a un basso turnover); oppure osteopatia mista (che racchiude in sé i

caratteri delle patologie a turnover sia elevato che basso). Quadri di osteopenia e/o osteoporosi sono presenti nelle singole patologie ossee, ma il loro ruolo nello scenario complesso dell'osteodistrofia renale è ancora da definire. L'osteite fibroso cistica, rappresenta la lesione caratteristica dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti affetti da IRC. I caratteri principali di questo tipo di osteopatia comprendono: aumento dell'attività di osteoclasti e osteoblasti; ampie aree di riassorbimento mediate dagli osteoclasti che può manifestare un carattere di tipo dissecante o lacunare; quantità significative di tessuto osteoide a copertura dell'osso trabecolare; ipocalcificazione dell'osso; evidenza di fibrosi del midollo osseo. L'osteomalacia è caratterizzata da un incremento nella sintesi della matrice, ma anche da una carenza di mineralizzazione e da un decremento della differenziazione degli osteoblasti. L'osteopatia adinamica è caratterizzata da una carente attività sia degli osteoclasti che degli osteoblasti; da un ridotto accumulo di tessuto osteoide al di sopra dell'osso trabecolare e da una carente calcificazione dell'osso. L'osteopatia mista infine è caratterizzata da un alto turnover osseo in aggiunta ad un difetto di mineralizzazione. La gravità dell'osteodistrofia renale è in relazione alla durata e alla gravità dell'insufficienza renale. In genere i sintomi, peraltro non specifici di un particolare tipo istologico, compaiono in pazienti con insufficienza renale avanzata, ma le alterazioni biochimiche sono già manifeste per gradi modesti di insufficienza renale. I sintomi clinici, sono molteplici e riguardano per lo più l'apparato muscolo scheletrico.²⁸⁻²⁹ Il paziente lamenta, in genere, dolori ossei da mettere in relazione all'interessamento delle fibre nervose amieliniche presenti nell'osso. I distretti più frequentemente interessati sono: il rachide, le ginocchia, gli arti inferiori. I dolori possono con il tempo rendere inabile il paziente. Possono verificarsi fratture patologiche, la rottura spontanea dei tendini, in particolare del muscolo quadricipite e delle dita. Deformità ossee e/o ritardo della crescita, in rapporto all'età in cui si manifesta l'osteodistrofia. Nell'osteite fibrosa avanzata si ha una notevole perdita di altezza dovuta in gran parte a microfratture dei corpi vertebrali. La miopatia è un sintomo importante e diffuso che si concretizza nella debolezza muscolare, non sempre facilmente valutabile quando coesiste dolore osseo. I muscoli più frequentemente interessati sono quelli prossimali (cingolo scapolare e pelvico), raramente

quelli distali. Il paziente lamenta difficoltà a salire le scale. Le artralgie esordiscono acutamente con dolore, arrossamento e tumefazione, per deposizione di cristalli di idrossiapatite a livello articolare e periarticolare. Le sedi più frequentemente interessate sono le articolazioni della mano, del polso, della spalla, del gomito e delle ginocchia. In aggiunta il paziente iperparatiroideo può presentare disturbi legati ad aumento del prodotto calcio-fosforo (v.n 35-40mg/dl) e cioè insorgenza di calcificazioni extrascheletriche a livello della congiuntiva (sindrome degli occhi rossi), del derma (prurito), viscerali (microcristalli amorfi a livello del muscolo cardiaco, polmoni, reni, pancreas), vascolari (tunica media arteriosa). I pazienti uremici hanno drammaticamente un'alta incidenza di morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari rispetto alla popolazione generale. Negli ultimi 10 anni, numerosi studi hanno messo in evidenza che le calcificazioni vascolari rappresentano la causa principale di malattie cardiovascolari nei pazienti in dialisi. Infatti, alterati livelli di calcemia, fosforemia e PTH giocano un ruolo critico nella patogenesi degli eventi cardiovascolari. In relazione ai vari tipi e alla localizzazione, le calcificazioni vascolari hanno un valore clinico e un impatto differente sulla mortalità cardiovascolare, sia incrementando e complicando il processo di aterosclerosi coronarica, che alterando l'elasticità delle arterie principali, contribuendo in tal modo alla disfunzione cardiaca.³⁰⁻³¹ Le calcificazioni intimali (aterosclerotiche) si localizzano nelle sedi in cui vi sono alterazioni strutturali e funzionali dell'endotelio, infiltrati di macrofagi e cellule muscolari lisce tipici dell'aterosclerosi, e si presentano con una distribuzione irregolare.³² L'aterosclerosi è un processo complesso che può complicarsi con ulcerazioni o emorragie della placca fino all'occlusione del lume vasale, determinando come manifestazioni cliniche l'ischemia tissutale e l'infarto (calcificazioni aortiche o coronariche).³³⁻³⁴⁻³⁶ Le calcificazioni della tonaca media, note anche come sclerosi di Mönckeberg, sono caratterizzate da diffusi depositi minerali che coinvolgono l'intero albero arterioso sebbene colpiscano tipicamente le arterie elastiche. Si tratta di lesioni che si osservano frequentemente durante l'invecchiamento, ma sono particolarmente evidenti nei soggetti affetti da disordini metabolici, come la sindrome metabolica, il diabete o IRC. Differentemente dalle calcificazioni intimali, quelle della tonaca media sono responsabili

dell'irrigidimento della parete arteriosa e della progressiva perdita dell'efficienza vasale in termini di compliance e distensibilità. Le conseguenze cliniche sono quindi lo sviluppo di ipertensione arteriosa sistolica, riduzione della pressione diastolica e ipertrofia ventricolare sinistra che si traducono in una insufficienza ventricolare sinistra e in una ipoperfusione coronaria.³⁵⁻³⁷ La calciflossi rappresenta una grave forma sistemica di precipitazione di fosfato di calcio nei tessuti molli che interessa la tonaca media delle arterie di piccolo e di medio calibro associato a fibrosi endovascolare, trombosi e necrosi nel tessuto adiposo sottocutaneo e che porta alla formazione di noduli dolenti sottocutanei e placche di colore rossastro o violaceo che clinicamente possono provocare dolore intenso e progredire verso fenomeni ischemici e necrosi dei tessuti interessati. Le lesioni ulcerative inoltre possono infettarsi e causare setticemia fino alla morte.³⁸

4. Prevenzione e terapia medica dell'IPS

Poiché le anomalie che conducono all'iperparatiroidismo secondario iniziano già quando la funzione renale è solo modestamente depressa, la prevenzione delle lesioni ossee dovrebbe iniziare precocemente così da impedire che la malattia ossea diventi conclamata e l'iperplasia paratiroidea sia solo parzialmente reversibile. La terapia preventiva riguarda i pazienti generalmente in fase conservativa, con livelli di PTH poco aumentati o ai limiti alti della norma. I cardini della prevenzione sono : 1. controllo dell'iperfosforemia; 2. mantenimento di normali livelli di calcemia; 3. uso di metaboliti della vitamina D; 4. controllo dell'iperplasia paratiroidea.

Il controllo dell'iperfosforemia, oltre che essere una misura utile nella prevenzione e terapia dell'iperparatiroidismo secondario, ha un ruolo importante nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari del paziente uremico. Studi hanno dimostrato, che esiste una correlazione tra livelli di fosforemia e mortalità e tra fosforemia e sviluppo di patologia cardiovascolare. Pertanto è consigliabile mantenere i livelli inferiori a 5mg/dl. L'iperfosforemia non può essere semplicemente controllata con una dieta ipofosforica che esporrebbe il paziente in terapia sostitutiva al rischio di una sindrome da malnutrizione non bilanciata da un adeguato apporto calorico. E' per questo indispensabile la

somministrazione di chelanti del fosforo in grado di ridurre l'assorbimento solamente a livello intestinale, senza però alcun effetto sul fosforo di origine sistemica, cioè quello che viene rilasciato dal tessuto osseo. I principali chelanti disponibili sono: sali di calcio (calcio carbonato e calcio acetato), sevelamer, sali di alluminio e carbonato di lantanio. In presenza di iperfosforemia non controllabile, è possibile utilizzare una terapia chelante combinata.

Il mantenimento della calcemia ai livelli normali è indispensabile per evitare la stimolazione delle ghiandole paratiroidi e per up-regolare la densità dei recettori per la vitamina D sulla ghiandola paratiroidea. Nei pazienti con iperparatiroidismo medio-severo è addirittura necessario mantenere livelli stabili di calcemia nel range medio-alto per l'alterata secrezione del PTH. Questo obiettivo si raggiunge con la somministrazione supplementare di calcio per via orale. L'uso di metaboliti della vitamina D è importante al fine di prevenire l'insorgenza della patologia e al fine di migliorare i segni clinici, istologici e radiologici dell'iperparatiroidismo. Il composto di più largo impiego è il calcitriolo che rappresenta l'ormone carente, patogeneticamente coinvolto nello sviluppo dell'IPS. Tuttavia anche l'1alfa-idrossicolecalciferolo è efficace (richiede la sola 25idrossilazione epatica per divenire calcitriolo) e per la sua natura di pro-farmaco, potrebbe avere un effetto meno ipercalcemizzante. Il calcitriolo può essere assunto per via orale o endovenosa. Rispetto alla via per os, quella e.v. potrebbe essere meno ipercalcemizzante mancando l'azione diretta sulle cellule della parete gastrointestinale. Il controllo della calcemia e fosforemia e l'uso di dosi non elevate di calcitriolo, sono in genere sufficienti ad ottenere livelli adeguati di PTH nei pazienti con iperparatiroidismo lieve-moderato. Nei casi di iperparatiroidismo medio-severo è opportuno iniziare direttamente con un trattamento intermittente ad alte dosi. La maggiore efficacia di questo trattamento rispetto a quello continuo sarebbe dovuta al raggiungimento di picchi plasmatici più elevati con maggior saturazione dei recettori paratiroidi per il calcitriolo. Sono stati identificati numerosi analoghi del calcitriolo capaci di inibire la secrezione di PTH e dare meno effetti avversi. Tra questi troviamo il paracalcitolo e il doxecalcalciferolo.³⁹ Studi hanno dimostrato che la mortalità per causa cardiovascolare è simile nei pazienti

trattati con paracalcitolo e.v e con doxecalCIFerolo e.v, ma minore rispetto ai pazienti trattati con calcitriolo e.v., con un aumento della sopravvivenza. ⁴⁰⁻⁴¹ La scoperta di un recettore per il calcio sulle ghiandole paratiroidi (CaSR) e l'identificazione di sostanze, quali i calciomimetici, in grado di attivare questo recettore a livello del dominio transmembrana, inibendo la secrezione di PTH, senza aumentare i livelli di calcio e riducendo i livelli di fosforo, hanno dato nuovo impulso ed aperto nuove possibilità terapeutiche al trattamento dell'iperparatiroidismo nel paziente uremico. Il calciomimetico interagisce in modo allosterico con il recettore per il calcio presente sulle paratiroidi, aumentando la sensibilità del recettore al calcio sierico. In condizioni di ipocalcemia, oppure quando la densità recettoriale di CaSR è bassa, i calciomimetici amplificano il segnale inibitorio operato dal calcio e limitano il rilascio di PTH dalle vescicole. È importante sottolineare che la sola interazione del recettore con i calciomimetici non è in grado di attivare CaSR, è in ogni caso necessaria la presenza di calcio che interagisca con il proprio sito recettoriale. L'attivazione dei CaSR provoca una rapida riduzione dei livelli plasmatici di PTH, inizialmente come risultato della ridotta secrezione dell'ormone e poi come conseguenza della diminuzione della sintesi di PTH. Alcune segnalazioni sperimentali suggeriscono che il calciomimetico possa indurre anche una regressione del volume ghiandolare delle paratiroidi ⁴³.

5. Paratiroidectomia: indicazioni, tipologia di intervento chirurgico, controindicazioni, risultati.

Nei pazienti con iperparatiroidismo severo che non presentano una significativa riduzione del PTH superiore al 50% dopo circa 3 mesi di terapia o se si manifestano effetti collaterali precoci, è necessario considerare la necessità di ricorrere alla paratiroidectomia. L'indicazione alla paratiroidectomia si basa, dunque, sulla diagnosi clinica di resistenza al trattamento medico evidenziato da una serie di segni e sintomi rappresentati dall'ipercalcemia persistente, dalla presenza di calcificazione ectopiche progressive, da una malattia ossea rapidamente evolutiva, dalla calcificassi, da una massa paratiroidea superiore ad 1 cm di diametro. Inoltre, da valori di PTH estremamente elevati, un prodotto

Ca-P persistentemente alterato, fosfatasi alcaline consensualmente elevate. La paratiroidectomia è indicata non solo in pazienti con PTH particolarmente aumentato, ma anche in coloro che presentano PTH solo modestamente elevato ma in presenza di fattori di rischio. Le tecniche chirurgiche possibili includono la paratiroidectomia subtotale, la paratiroidectomia totale e la paratiroidectomia totale con autotrapianto di frammenti ghiandolari in sede sottocutanea nell'avambraccio o nel ventre del muscolo sternocleidomastoideo. La paratiroidectomia subtotale consiste nell'asportazione di 3 ghiandole paratiroidi e 5/6 della ghiandola lasciata in situ. Questa tecnica è, in genere, da preferire nei pazienti in attesa di trapianto renale poiché potenzialmente non rende il paziente paratiroidoprivo nel lungo termine. La paratiroidectomia totale consiste nell'asportazione di tutto il tessuto patologico, con il vantaggio innegabile di evitare le recidive al prezzo però di un ipoparatiroidismo secondario permanente e con un impatto negativo sul processo di mineralizzazione ossea. Tuttavia, alcuni autori sostengono che, anche quando tutte le ghiandole paratiroidi sono state rimosse, rimangono alcune isole di tessuto paratiroidi le quali, sotto lo stimolo dell'IRC, continuano a produrre PTH.⁴⁵ Pertanto, nei pazienti in cui non è in programma un trapianto renale, con IRC di più lunga durata e con compromissione marcata e simmetrica di tutte le ghiandole, può essere preso in considerazione questo tipo di intervento. L'obiettivo della paratiroidectomia totale con autotrapianto è quello di garantire attraverso l'attività paratiroidica residua il processo di mineralizzazione ossea ed, in particolare, di assicurare ai pazienti sottoposti a trapianto renale una condizione di euparatiroidismo. Questa tecnica non è scevra da svantaggi rappresentati da un lato dalle recidive (precoci, da mancato reperimento di tutte le ghiandole paratiroidi o insufficiente exeresi del tessuto patologico, tardive, determinate dalla qualità del tessuto lasciato in situ o innestato) e dall'altro, dall'ipoparatiroidismo legato al mancato funzionamento del tessuto residuo o innestato. I presupposti che portarono all'introduzione nella pratica clinica della paratiroidectomia con autotrapianto erano rappresentati, in primo luogo dalla facilità con cui il tessuto paratiroidi in piccoli frammenti attecchiva e rimaneva vitale in un ventre muscolare, in seconda istanza che, nell'eventualità di una recidiva il suo controllo potesse essere effettuato con un semplice

intervento in anestesia locale. Infatti, in caso di recidiva di malattia dopo paratiroidectomia subtotale, la riesplorazione chirurgica del collo deve essere effettuata obbligatoriamente in anestesia generale ed è accompagnata da un aumentato rischio di lesioni al nervo laringeo ricorrente.⁴⁶ Tuttavia studi randomizzati che comparavano la PTX subtotale rispetto alla totale con autotrapianto non hanno evidenziato differenze significative in termini di efficacia e recidiva tra le due metodiche. Recenti studi retrospettivi hanno dimostrato una più bassa percentuale di recidiva di iperparatiroidismo secondario, tra 0-4%, a lungo termine, nei pazienti dializzati sottoposti a paratiroidectomia totale, rispetto alla paratiroidectomia totale con autotrapianto. Inoltre, questi pazienti non sviluppavano ipoparatiroidismo post-chirurgico né una condizione di osso adinamico come ci si aspetterebbe. Una probabile spiegazione dell'assenza di eventi avversi seri potrebbe essere dovuta al fatto che la timectomia non era stata effettuata in modo regolare. Embriologicamente, la ghiandola paratiroidea inferiore ed il timo derivano dall'endoderma della terza tasca faringea, pertanto è possibile che in alcuni casi di paratiroidectomia totale frammenti di tessuto residuo o ghiandole soprannumerarie possono essere localizzate nel timo prevenendo lo sviluppo di ipoparatiroidismo e le sue conseguenze.^{47 56 57} Attualmente, non esistono comunque reali elementi obiettivi che dimostrino la superiorità dell'una o dell'altra tecnica. Una precisa conoscenza dell'anatomia delle paratiroidi è pertanto indispensabile per una loro esatta localizzazione in fase diagnostico-strumentale e per un successivo efficace intervento chirurgico. Da studi autoptici risulta che l'84% degli individui ha 4 paratiroidi, il 3% solo 3 ghiandole identificabili e il 13% presenta 5 o più paratiroidi.⁴⁴ Le ghiandole soprannumerarie rappresentano spesso la causa del fallimento dell'intervento chirurgico. Comunque, ciò che è certo è che le ghiandole con iperplasia nodulare vanno incontro, sia lasciate in situ, sia innestate, ad un maggior numero di recidive rispetto alle ghiandole con iperplasia diffusa. La valutazione intraoperatoria del PTH consente la conferma del riconoscimento e dell'asportazione della ghiandola patologica. I campioni ematici vengono prelevati da un'arteria periferica subito prima dell'asportazione di ciascuna paratiroide, 10, 20 e 30 minuti dopo l'avvenuta asportazione. In letteratura si considera indicativa di raggiunta radicalità una diminuzione dei valori di

PTH a 10 minuti dalla rimozione della ghiandola affetta pari ad almeno il 50% rispetto al valore più elevato ottenuto prima della rimozione della ghiandola. Le controindicazioni alla paratiroidectomia sono rappresentate da grave artropatia cervicale e dalla coesistenza di condizioni di rischio chirurgico elevato.

I dati attualmente disponibili in letteratura testimoniano l'efficacia del trattamento chirurgico in termini di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a paratiroidectomia rispetto ai pazienti dializzati non paratiroidectomizzati. È stato tuttavia evidenziato un aumento del rischio di mortalità (3,1%) nell'immediato periodo postoperatorio molto probabilmente legato ad un intrinseco fattore di rischio della popolazione dei pazienti uremici. Tipicamente, l'eccesso di fosforo, l'esposizione cronica ad elevate dosi di chelanti a base di calcio, l'ipercalcemia persistente, sono tutti fattori che possono aver giocato un ruolo nell'aumentare il rischio di mortalità, in particolare per gli eventi cardiovascolari. È possibile dunque che al momento della paratiroidectomia i pazienti presentino già una considerevole compromissione vascolare. Inoltre, la paratiroidectomia determina nell'immediato una hungry bone sindrome, in cui la precipitosa riduzione dei livelli di calcemia necessita di alte dosi calcio per il mantenimento dell'omeostasi contribuendo ad aumentare il rischio di morte che, tuttavia, si riduce gradualmente nel lungo termine.^{48-49- 51-52} Uno studio epidemiologico italiano condotto su una popolazione di dializzati della Lombardia, ha mostrato una prevalenza della paratiroidectomia pari al 4,5%. Dallo studio è emerso che i pazienti sottoposti a paratiroidectomia erano più frequentemente donne, suggerendo la maggiore suscettibilità all'iperattività delle paratiroidi in relazione all'assetto ormonale; raramente diabetici, in quanto l'iperglicemia ed il deficit di insulina inibiscono il rilascio di PTH esponendo il paziente ad una condizione di osso adinamico; giovani e prevalentemente in dialisi peritoneale, suggerendo una possibile relazione tra modalità di trattamento e progressione dell'iperparatiroidismo secondario.⁵⁰ L'iperparatiroidismo persistente anche dopo il trapianto renale è legato essenzialmente all'età dialitica. In letteratura la prevalenza della paratiroidectomia post-trapianto è compresa tra 0,6% e 5,6%, gravata da un rischio di permanente declino della funzione renale. La differenza più significativa tra pazienti trapiantati con e senza riduzione della

funzione renale sembra essere direttamente correlata con la % di declino del PTH dopo paratiroidectomia rispetto ai livelli pre-intervento. Le variazioni della concentrazione sierica di PTH rappresentano un importante fattore influenzante la ulteriormente la funzione renale. ⁵³⁻⁵⁴

6. Studio Sperimentale

6.1 Introduzione

L'IPS è una complicanza molto frequente nei pazienti in emodialisi ed è associata ad una elevata morbilità e mortalità per eventi cardiovascolari. Nonostante i recenti progressi nell'ambito della terapia medica, la paratiroidectomia si rende comunque necessaria in un certo numero di pazienti in dialisi o che hanno ricevuto un trapianto renale, per la persistenza di un iperparatiroidismo secondario non responsivo alla terapia medica. Il trattamento chirurgico viene infatti considerato una terapia alla quale ricorrere solo in caso di insuccesso della terapia medica. ⁵⁵ Al contrario è stato documentato un miglior impatto sulla mortalità quando la paratiroidectomia veniva effettuata precocemente. Inoltre, la recente introduzione, con le linee guida internazionali K/DOQI, di ranges sempre più ristretti di normalità per i livelli sierici di PTH, calcio e fosforo ha da un lato definito meglio il controllo del metabolismo minerale ma dall'altro ha reso ancora più difficile soddisfare i nuovi intervalli suggeriti. Numerosi studi osservazionali hanno sottolineato sia l'alta prevalenza dei casi che non soddisfano i targets indicati che la bassa prevalenza dei casi che li raggiungono. La maggior parte degli studi disponibili sono di tipo retrospettivo e si basano essenzialmente su dati di registro, privi di riscontri biochimici e radiologici. Pertanto, ad oggi non è ancora chiaro perché i pazienti paratiroidectomizzati siano caratterizzati da una migliore sopravvivenza rispetto alla popolazione dialitica non paratiroidectomizzata. Un aspetto clinico particolare della paratiroidectomia è dato dalla relativamente bassa prevalenza, per cui ogni singolo Centro di Nefrologia e Dialisi, per quanto grande, è in grado di osservare solamente pochi casi nella loro completa evoluzione e variabilità clinica. Per lo stesso motivo, anche gli studi prospettici sono di difficile realizzazione. Per la conoscenza della variabilità clinica dei pazienti che hanno ricevuto un

trattamento chirurgico di paratiroidectomia occorre pertanto ricorrere anzitutto a studi osservazionali multicentrici.

6.2 Scopo dello studio

Questo studio nasce dall'idea di creare una sorta di registro nazionale di pazienti paratiroidectomizzati proprio per riconoscerne le caratteristiche cliniche peculiari, se presenti. Con il patrocinio della Società Italiana di Nefrologia e del Gruppo di Studio sul Metabolismo Minerale, abbiamo coordinato una raccolta di dati specificamente concentrata sui pazienti paratiroidectomizzati, con lo scopo di determinare la reale prevalenza della paratiroidectomia nei pazienti dializzati in Italia e verificare la maggiore o minore aderenza ai targets ematochimici proposti dalle linee guida internazionali K/DOQI. Più in generale lo studio, chiamato “**CA**lcifications and **VE**rtebral Fractures in Parathyroidectomy or **CAVE** PTX”, prevede la ricerca di fratture vertebrali e calcificazioni vascolari mediante esame radiologico ed un follow-up di due anni per definire la mortalità dei pazienti inclusi nello studio. Al momento attuale riportiamo i dati preliminari sulla prevalenza e le caratteristiche cliniche generali dei pazienti finora arruolati.

6.3 Pazienti e Metodi

Per la raccolta dei dati abbiamo messo a punto un foglio elettronico che è stato inviato ai Centri dialisi italiani contattati e che avevano dato disponibilità a partecipare. I criteri di inclusione dei pazienti nello studio sono stati: età > 18 anni; anamnesi positiva per paratiroidectomia; trattamento dialitico sostitutivo (emodialisi o dialisi peritoneale). I dati sono stati inseriti nel foglio elettronico da un medico referente per ciascun centro e poi centralizzati. E' stato chiesto di inserire i dati dei soli pazienti dializzati paratiroidectomizzati che rispettavano i criteri di inclusione. Per poter identificare in modo anonimo i pazienti arruolati, è stato creato un codice alfanumerico specifico del centro e dei singoli pazienti. I dati raccolti in questa fase comprendevano: le generalità del paziente; la presenza di principali comorbidità; la data ed il tipo paratiroidectomia a cui erano stati sottoposti; alcuni parametri biochimici della comune routine diagnostica, in particolare i valori medi dell'ultimo semestre di PTH e fosfatasi alcalina; valori medi dell'ultimo trimestre di calcemia, fosforemia, emoglobina; indici aspecifici di flogosi quali VES, PCR,

Fibrinogeno; albuminemia e ferritina. Per quanto riguarda la terapia, veniva richiesto di specificare le terapie in corso per il controllo dell'IPS (vitamina D, calciomimetico, chelanti del fosforo) e per l'anemia, indicando il tipo di eritropoietina e la dose somministrata. Il gruppo di controllo è stato accuratamente selezionato nell'ambito della popolazione di pazienti emodializzati non paratiroidectomizzati afferenti ai Centri dialisi nazionali per alcune ben definite caratteristiche cliniche (età, sesso ed età dialitica). L'analisi statistica dei dati raccolti è stata effettuata valutando oltre la statistica descrittiva, le differenze tra i gruppi mediante test t di Student e test χ^2 . La prevalenza delle paratiroidectomie è stata calcolata come n° dei pazienti paratiroidectomizzati sul totale pazienti dializzati afferenti ai centri partecipanti.

6.4 Risultati

Il nostro studio ha ricevuto contributi da 149 centri dialisi italiani, su un totale di 670, pari al 22%. La popolazione dialitica dalla quale sono stati ottenuti i casi di paratiroidectomia è risultata pari a 12515 pazienti. Cinquecentoventotto, pari al 4,22%, avevano effettuato un intervento di paratiroidectomia in media 7 ± 6 anni prima della attuale rilevazione (Tabella 1). La prevalenza dell'intervento nelle varie regioni oscillava tra lo 0,8% in Trentino Alto Adige ed il 7,4% in Liguria (Figura1). Le caratteristiche cliniche della popolazione studiata sono riportate nella tabella 2. I pazienti avevano un'età media di 58 ± 13 anni con un'età dialitica di 15 ± 8 anni; erano prevalentemente donne (56%); il 7% era diabetico. Un precedente trapianto era stato effettuato nel 28% dei casi. Le cause di insufficienza renale (tabella 3) erano rappresentate per il 22% da una glomerulonefrite primitiva o secondaria biopsicamente documentata, per il 21% da una probabile glomerulonefrite (senza biopsia), il 12% da nefropatia tubulo-interstiziale (con o senza biopsia), il 10% da nefroangiosclerosi, un 10% dal rene policistico, il 13% da nefropatia non specificate, mentre nel 12% la causa non era stata definita. Nell'ambito delle patologie associate, il 45% era risultato iperteso, il 13% aveva avuto un infarto miocardico acuto, il 14% aveva una sindrome ischemica periferica, il 6% uno scompenso cardiaco; il 32% era dislipidemico (tabella 4). Per quanto riguarda i principali parametri biochimici, il PTH era in media 182 ± 292 pg/ml, la calcemia $8,8\pm 0,8$ mg/dl e la fosforemia $4,9\pm 1,3$ mg/dl. I

dettagli sono riportati nella tabella 5. In relazione alle modalità di trattamento sostitutivo, l'88% dei pazienti effettuava l'emodialisi mentre il 12% la dialisi peritoneale; la prevalenza della PTX era pari a 4,5% e 1,9% rispettivamente in emodialisi ed in dialisi peritoneale (tabella 6). Dal confronto delle caratteristiche cliniche tra i PTX in emodialisi ed in dialisi peritoneale, sono risultate significativamente diverse l'età dialitica (14 ± 8 anni in emodialisi, 7 ± 5 anni in dialisi peritoneale), il controllo dei valori pressori sia sistolici che diastolici (PAS = 125 ± 21 in emodialisi vs 135 ± 13 mmHg in dialisi peritoneale; $p < 0.01$; PAD = 81 ± 9 in peritoneale vs 72 ± 12 mmHg in emodialisi; $p < 0.0001$) ed il BMI (27 ± 5 in peritoneale, 24 ± 4 in emodialisi; $p < 0.0001$) (tabella 7).

Il gruppo di controllo era costituito da 457 pazienti; non vi erano, ovviamente, differenze per età e sesso, tuttavia il gruppo di controllo era significativamente più giovane in termini di età dialitica (15 ± 8 vs 12 ± 13 ; $p < 0.001$) e con un più basso BMI (25 ± 4 vs 24 ± 5 ; $p < 0.001$) rispetto al gruppo dei paratiroidectomizzati. (tabella 8)

Quanto ai parametri biochimici, sono emerse differenze tra i livelli medi di PTH (182 ± 292 pg/ml vs 334 ± 294 pg/ml), di calcemia ($8,8 \pm 0,8$ mg/dl vs $9,0 \pm 0,7$ mg/dl) e di fosforo ($4,9 \pm 1,3$ mg/dl vs $5,1 \pm 1,3$ mg/dl) più elevati nel gruppo di controllo (tabella 9). In relazione alla terapia per l'IPS, il 61% dei PTX ed il 64% dei controlli assumevano vitamina D; il 13% vs il 35% il calciomimetico, mentre l'88% vs il 75% facevano terapia chelante (tabella 10). Abbiamo quindi condotto una più attenta analisi delle caratteristiche biochimiche dei pazienti prendendo in considerazione i range raccomandati dalle linee guida internazionali K/DOQI per i livelli di PTH. Abbiamo pertanto considerato tre gruppi differenti, compresi nei seguenti range di PTH: basso (< 150 pg/ml), ottimale (tra 150 and 300 pg/ml) ed elevato (> 300 pg/ml). I valori medi di PTH e calcemia sono risultati significativamente diversi (più alti) tra casi e controlli nei due gruppi con PTH basso (PTX = 40 ± 39 vs controllo = 92 ± 42 pg/ml; $p < 0.0001$) e PTH alto (PTX = 630 ± 417 vs controllo 577 ± 331 ; $p < 0.05$)

(tabella 11). Non vi era invece differenza nei valori medi di PTH, Ca e P nei gruppi con PTH ottimale. Tuttavia, nell'ambito dei gruppi di PTH considerati, la prevalenza dei casi appartenenti al gruppo PTX o controllo è risultata differente. Infatti la percentuale di

pazienti con PTH troppo basso è risultata più elevata nei pazienti chirurgici rispetto al resto della popolazione (64 vs 23%; $p < 0.0001$), mentre la percentuale dei casi con PTH troppo alto è risultata significativamente più alta nel gruppo di controllo (38% vs 19%; $p < 0.003$), come mostrato nella tabella 12. Poiché il livello di PTH conseguito, oltre che essere espressione dell'esito della chirurgia, può rappresentare il risultato della terapia medica, abbiamo esaminato il tipo di terapia dell'IPS separatamente nei tre gruppi di PTH, basso, ottimale od elevato. Complessivamente, dei 328 pazienti PTX con valori di $PTH < 150$ pg/ml, il 55% assumeva un qualche tipo di vitamina D, prevalentemente nella formulazione di calcitriolo per os (87%); degli 86 pazienti con PTH compreso tra 150-300 pg/ml il 77% assumeva vitamina D di cui il calcitriolo per os rappresentava il 58% ed il paracalcitolo e.v. il 35%; infine, dei 98 casi con $PTH > 300$ pg/ml, il 68% era in terapia con vitamina D, costituita dal calcitriolo os nel 42% e dal paracalcitolo e.v. nel 54% dei casi. Indipendentemente dai ranges di PTH conseguiti, la gran parte dei pazienti assumeva terapia chelante ed in particolare l'86% nell'intervallo di $PTH < 150$ pg/ml, il 92% nell'intervallo 150-300 pg/ml, l'88% nel range $PTH > 300$ pg/ml. Quanto al calcio mimetico, lo assumeva solamente il 2% dei casi con PTH basso, mentre per i casi a target o con PTH elevato la percentuale saliva al 16% dei casi (tabella 13). Infine, rispetto alla tipologia di intervento chirurgico, la tecnica più frequentemente adottata è stata quella subtotale (55%), seguita dalla totale (38%) e dalla totale con autotrapianto (4,7%) (tabella 14). E si può notare che nei casi di PTX totale, la maggiore probabilità di esito è rappresentata dal raggiungimento di valori bassi di PTH (80%) seguito dai livelli ottimali (12%) e da quelli elevati (8%). Nei casi sottoposti a PTX subtotale o totale con autotrapianto le percentuali di raggiungimento dei targets di PTH non sono invece risultati sostanzialmente differenti (rispettivamente 55% basso, 20% ottimale e 25% elevato; contro 50% basso, 20% ottimale e 35% elevato; $p = n.s$) (tabella 15).

6.5 Discussione

Il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti in dialisi rappresenta una grande sfida per il clinico e per il chirurgo, poiché la persistenza delle alterazioni del metabolismo minerale ad essa associata rappresenta un importante fattore di rischio di

mortalità per tutti i pazienti nefropatici che ne risulano affetti. Nonostante i considerevoli progressi effettuati nell'ambito della terapia medica, permane una percentuale fortunatamente bassa di casi nei quali questa è inefficace ed occorre procedere con la paratiroidectomia. Ciò è certamente legato alla mancanza di farmaci invariabilmente efficaci ma anche ad una insufficiente terapia di prevenzione, variabilmente attuata nei pazienti, fin dalle fasi precoci della malattia.

Dai dati a nostra disposizione emerge che la paratiroidectomia ha una prevalenza fortunatamente bassa, pari al 4,22%. È interessante notare che la prevalenza è diversa nelle varie regioni ad indicare l'importanza delle diverse strategie terapeutiche nella scelta della chirurgia. Il confronto tra tipo di dialisi e intervento di PTX, consente di rilevare che solo l'1,9% dei pazienti in dialisi peritoneale è sottoposta a PTX, un risultato già ottenuto da altri (per es Malberti) e che ha dato origine all'idea che questo tipo di dialisi possa essere in qualche modo protettiva. In effetti è comunemente riconosciuto che i pazienti in dialisi peritoneale hanno valori di PTH mediamente più bassi rispetto a quelli dei pazienti in emodialisi, ma non deve sfuggire la loro età dialitica nettamente più bassa (la dialisi peritoneale ha una durata limitata, legata alla perdita di efficienza del peritoneo) che ci autorizza ad ipotizzare che non sia passato abbastanza tempo per rendere grave l'IPS. Rispetto alla popolazione di controllo i pazienti sottoposti all'intervento sono risultati con una minor anzianità dialitica, il che sta ad indicare come la gravità dell'IPS risulti legata alla durata della malattia renale, e che anche durante la fase di terapia sostitutiva non è garantito un adeguato controllo metabolico. L'età dialitica media molto alta dei pazienti PTX (15 anni!) suggerisce comunque che l'impatto della chirurgia sulla mortalità non sia negativo, come indicato dagli studi sulla sopravvivenza dei pazienti sottoposti a questo tipo di chirurgia (48-49- 51-52). I soggetti PTX del nostro studio sono risultati prevalentemente di sesso femminile e con più elevato BMI. Poiché nelle popolazioni dialitiche in generale vi è una prevalenza assoluta di maschi, risulta confermato dai nostri dati che le femmine sono a maggior rischio di sviluppare un IPS grave, tale da richiedere la chirurgia (per es. Malberti). Quanto alla differenza di BMI, che sembra favorire i PTX, questa può essere riferito alla sostanziale differenza di età tra i gruppi. Si può infine notare, in generale, la

bassa prevalenza di diabete mellito nei PTX (7%) contro una media del 15-20 % nei dializzati in generale, dato che in linea con l'idea di un ruolo protettivo del diabete rispetto allo sviluppo di IPS. Certamente importante da sottolineare è il valore medio nettamente più basso di PTH ma anche di Ca registrato nella popolazione operata. Ciò depone per una importante efficacia dell'intervento con possibile rischio di ipoparatiroidismo e di tendenza, quindi ad ipocalcemia. In effetti la terapia medica dell'IPS nei PTX registra l'impiego di vitamina D nel 61% dei casi, con prevalente uso della formulazione orale (70%) per la quale è prevedibile un maggiore effetto di incremento calcemico. L'importante uso di chelanti (88%) suggerisce che la chirurgia non aiuta molto nel controllo della fosforemia e che il nefrologo si avvale spesso (67%) dei prodotti a base di Ca, probabilmente per la necessità di incrementare i livelli calcemici in presenza di bassi valori di PTH. In generale, l'elevata prevalenza di queste terapie indica che la terapia chirurgica da sola non consente di ottenere un adeguato controllo metabolico dell'IPS. In proposito risulta molto utile l'esame dei risultati nei gruppi ottenuti sulla base dei valori di PTH bassi, ottimali o elevati. Nei casi con PTH basso si deve notare la netta differenza dei valori medi di PTH (40 vs 93) ad indicare una maggiore presenza di casi con valori molto bassi, indicativi di vero e proprio ipoparatiroidismo iatrogeno. In linea con questo dato è il riscontro di valori calcemici mediamente più bassi nei PTX. Negli altri gruppi di PTH i valori medi sono risultati confrontabili, ad eccezione della fosforemia, più elevata nei PTX con PTH a target, un risultato che potrebbe essere legato a differenti strategie terapeutiche, da noi non considerate in questa valutazione. I dati di prevalenza indicano come nei pazienti PTX si abbia una elevata prevalenza di casi con PTH basso ovvero una bassa prevalenza di casi con PTH elevato, rispetto alla popolazione di controllo. Entrambe i dati confermano che la PTX è associata in un numero abbastanza limitato di casi con un buon controllo dei livelli di PTH (Mazzafferro). Il risultato clinico prevalente dopo PTX è dunque rappresentato da bassi valori di PTH. Questo risultato è influenzato almeno in parte dalla tipologia dell'intervento chirurgico, dato che la prevalenza di livelli bassi di PTH è massima nei casi sottoposti a PTX totale. E' questo il motivo per il quale la PTX totale non viene in genere raccomandata dai nefrologi. Si conferma invece la non sostanziale

differenza di risultato, in termini di livelli raggiunti di PTH, per le due altre tecniche chirurgiche, subtotale e totale con autotrapianto. Si può comunque considerare che almeno in parte il cattivo controllo metabolico possa dipendere da terapie mediche non ottimali, con l'uso di vitamine D molto attive o anche del calcio mimetico in pazienti con PTH basso. Infine, con un 19% di casi di PTH >300 la possibilità di recidiva della malattia anche dopo chirurgia risulta non trascurabile.

In conclusione, la PTX rappresenta una terapia impiegata abbastanza di rado nei pazienti in dialisi, associata ad una correzione metabolica caratterizzata dal prevalere di bassi livelli di PTH, con tendenza alla ipocalcemia. La terapia medica rimane comunque necessaria anche dopo l'intervento, sia per correggere la tendenza alla ipocalcemia che per sopprimere un PTH ancora vivace. Non è garantito un miglior controllo della fosforemia. Rimane da dimostrare che questo quadro metabolico in generale non considerato ottimale dai nefrologi, si associ effettivamente con una minore mortalità, come suggerito da alcuni studi epidemiologici.

Tabella 1: Centri dialisi italiani partecipanti allo studio

Totale centri con PTX senza PTX	149 126 23
Totale dializzati	12515
Totale PTX	528

Prevalenza PTX	4,2%
----------------	------

Figura 1: Prevalenza PTX per regione



Tabella 2: Caratteristiche cliniche dei pazienti PTX

PTX	528
-----	-----

età (aa)	58 ± 13
età dialitica (aa)	15 ± 8
Femmine	56 %
Maschi	44 %
PAS (mmHg)	126 ± 21
PAD (mmHg)	73 ± 12
BMI (Kg/m ²)	25 ± 4
Precedente TX	28 %
Diabete	7 %
Terapia antiipertensiva	45 %
Terapia con eritropoietina	80 %

Tabella 3: Cause di IRC nei PTX

GNC (biopsia)	22 %
Probabile GNC (no biopsia)	21 %
NTI (con/senza biopsia)	12 %
Nefroangiosclerosi	10 %
ADPKD	10 %
Altro	13 %
Ndd	12 %

Tabella 4: Patologie associate nei PTX

Diabete	7 %
Ipertensione arteriosa	45 %

Scompenso cardiac	6 %
IMA	13 %
Sindrome ischemica periferica	14 %
Dislipidemia	32 %

Tabella 5: Caratteristiche biochimiche dei pazienti PTX

PTH (pg/ml)	182 ± 292
Ca (mg/dl)	8,8 ± 0,8
P (mg/dl)	4,9 ± 1,3
Albumina (g/dl)	3,9 ± 0,5
Fosfatasi alcalina (90-270 U/l)	240 ± 210
Hb (g/dl)	11 ± 1
PCR (mg/dl)	3 ± 4
VES (mm/h)	32 ± 24
Fibrinogeno (mg/dl)	390 ± 106
Ferritina (ng/ml)	341 ± 337

Tabella 6: Prevalenza PTX in Emodialisi e Dialisi Peritoneale

	Emodialisi	Peritoneale
Dializzati totali	10990	1525
n° PTX	498	29
% PTX	4,5	1,9 %

Tabella 7: Caratteristiche cliniche dei pazienti PTX in Emodialisi e Dialisi Peritoneale

	Emodialisi	Peritoneale	p <
N° PTX (%)	498 (4,5%)	29 (1,9%)	
età (aa)	58 ± 12	57 ± 13	n.s.
età dialitica (aa)	14 ± 8	7 ± 5	.0001
Femmine	54 %	75 %	.004
Maschi	45 %	25 %	.004
PAS (mmHg)	125 ± 21	135 ± 13	.01
PAD (mmHg)	72 ± 12	81 ± 9,1	.0001
BMI (Kg/m ²)	24 ± 4	27 ± 5	.0001
Precedente TX	8 %	24 %	.004
Diabete	7 %	11 %	n.s.

**Tabella 8: Confronto tra pazienti PTX e controllo.
Caratteristiche cliniche**

	PTX	Controllo	p<.
totale pazienti	528	437	
età (aa)	58 ± 13	58 ± 17	.0001
età dialitica (aa)	15 ± 8	12 ± 13	.0001
Femmine	56 %	47 %	n.s.
Maschi	44 %	36 %	n.s.
BMI	25 ± 4	24 ± 5	.0001

**Tabella 9: Confronto tra pazienti PTX e controllo.
Caratteristiche biochimiche**

	PTX	Controllo	p<.
PTH (pg/ml)	182 ± 292	334 ± 294	.0001

Ca (mg/dl)	8,8 ± 0,8	9,0 ± 0,7	.0001
P (mg/dl)	4,9 ± 1,3	5,1 ± 1,3	.05

Tabella 10: Prevalenza dei differenti tipi di terapie

	PTX	Controllo
Vitamina D	61 %	64 %
Calcitriolo os	70 %	63 %
Calcitriolo e.v.	6 %	17 %
Paracalcitolo	22 %	20 %
Altra	2 %	
Calciomimetico	13 %	35 %
Chelante	88 %	75 %
Sali di calcio	67 %	47 %
Sevelamer	50 %	41 %
Carbonato di lantanio	11 %	41 %
Idrossido di alluminio	15 %	11 %

Tabella 11: Caratteristiche biochimiche negli intervalli di PTH a target e non rispetto ai ranges K/DOQI nei PTX e nel Controllo

	PTX	Controllo	PTX	Controllo	PTX	Controllo
PTH	<i>< 150</i>		<i>150 – 300</i>		<i>>300</i>	

PTH, mg/dl	40 ± 39	93 ± 42 *	216 ± 40	223 ± 41	630 ± 417	577 ± 331#
Ca, mg/dl	8,6 ± 0,8	9,0 ± 0,9 *	8,9 ± 0,7	9,0 ± 0,7	9,2 ± 0,8	9,1 ± 0,7*
P, mg/dl	4,8 ± 1,3	4,9 ± 1,5	4,9 ± 1,3	4,8 ± 1,2*	5,1 ± 1,3	5,5 ± 1,3*

PTX vs Controllo #p.<.05 * p<.0001

Tabella 12: Casi con PTH a target e non rispetto ai ranges K/DOQI nei PTX e nel gruppo di controllo

	PTX	Controllo	PTX	Controllo	PTX	Controllo
PTH, pg/ml	<i>< 150</i>		<i>150 – 300</i>		<i>>300</i>	
%	64	23	17	35	19	38
M, DS	40 ± 39	93 ± 42 *	216 ± 40	223 ± 41°	630 ± 417	577 ± 331°

PTX vs Controllo * p<.0001, °p<.003

Tabella 13: Percentuali dei casi e terapia con PTH a target e non rispetto ai ranges K/DOQI nei PTX

PTH pg/ml	< 150	150 – 300	>300
pz %	64 %	17 %	19 %
Vitamina D	55 %	77 %	68 %

calcitriolo os	87 %	58 %	42 %
calcitriolo e.v.	3 %	8 %	12 %
paracalcitolo e.v	6 %	35 %	54 %
Calciomimetico	2 %	16%	16%
Chelante	86 %	92 %	88 %
Sali calcio	77 %	53 %	46 %
Sevelamer	49 %	48 %	50 %
Carbonato di Lantanio	10 %	11 %	12 %
Idrossido di alluminio	16 %	14 %	13 %

Tabella 14: **tipologia di intervento**

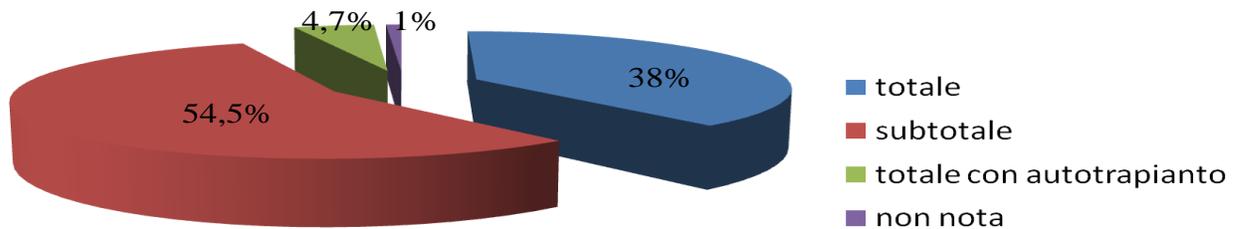
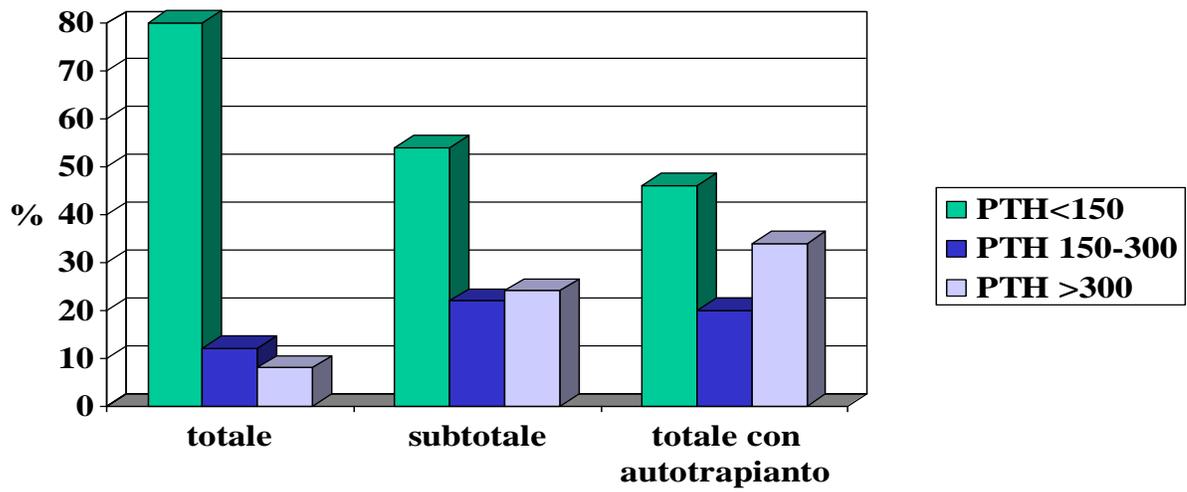


Tabella 15: Percentuali delle tipologie di PTX nei ranges PTH secondo K/DOQI



7. Bibliografia

1. Cozzolino M, Galassi A, Gallieni M and Brancaccio D. Pathogenesis and Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: The Role of Paricalcitol. *Current Vascular Pharmacology*, 2008, 6, 148-153
2. Silver J, Bar Sela S, Naveh-Many T. Regulation of parathyroid cell proliferation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 97: 2534-40
3. Cozzolino M, Dusso A, Slatopolsky E. Role of calciumxphosphate product and bone associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2511-6
4. Cozzolino M, Gallieni M and Brancaccio D, et al. Vitamina D retains an important role in the pathogenesis and management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Nephrol* 2006; 19: 566-57
5. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9.
6. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Galassi A, Slatopolsky E, Dusso A. Pathogenesis of parathyroid hyperplasia in renal failure. *J Nephrol* 2005; 18: 5
7. Denda M, Finch J, Slatopolsky E. Phosphorus accelerated the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 596-602
8. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68(2): 429-436.
9. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular calcium-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575-80
10. Merke J, Hugel U, Zlotkowski A et al. Diminished parathyroid 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in experimental uremia. *Kidney Int* 1987; 32: 350-33
11. Naveh Many T, Rahaminov R, Silver J: Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure: the effect of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 327-33
12. Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K, Haba T, Otsuka S, Ichimori T, et al. Expression of Prad1/cyclin D1, retinoblastoma gene product, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure vs. primary adenoma. *Kidney Int* 1999, 55: 1375-1383.
13. Gotch F. calcium and phosphorus kinetics in haemodialysis therapy. *Contr Nephrol* 2008; 161:210-4
14. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal man. *J Clin Invest* 1989; 83: 1494-9.
15. Messa PG. Impact of calcium disorders on risks and comorbidities. *Contr Nephrol* 2008; 161: 215-21
16. Cozzolino M, Galassi A, Pasho S et al. Preventive measures and new pharmacological approaches of calcium and phosphate disorders. *Contr Nephrol* 2008; 161: 234-9

17. Wang Q, Palnitkar S, Parfitt AM. Parathyroid cell proliferation in normal human parathyroid tissue: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 343-349.
18. Cozzolino M, Lu Y, Finch J, Slatopolsky E, Dusso AS. p21WAF1 and TGF- α mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium. *Kidney Int* 2001; 60: 2109-2117.
19. Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. RNA-Protein binding and post-transcriptional regulation of parathyroid hormone gene expression by calcium and phosphate. *J Biol Chem* 1998; 273: 5253-5259.
20. Brown EM. Calcium receptor and regulation of parathyroid hormone secretion. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1: 307-315.
21. Ho C, Conner DA, Pollak MR, Ladd DJ, Kifor O, Warren HB, et al. A mouse model of human familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Nat Genet* 1995; 1389-394.
22. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 3: 22-28
23. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure, implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 162-169
24. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamina D *Am J Physiol* 1999 277 Review
25. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawagishi T, et al. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in non dialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1019-1027.
26. Messa P, Vallone C, Meoni G, Geatti O, Turrin D, Passoni N, et al. Direct in vivo assessment of parathyroid hormone calcium relationship curve in renal patients. *Kidney Int* 1994; 46; 1713-1720.
27. Papapoulos SE, Clemens TL, Fraher LJ, Gleed J, O'Riordan JL. Metabolites of vitamin D in human vitamin D deficiency. Effect of vitamin d or 1,25-dihydroxycolecalciferol. *Lancet* 1980; 2: 612-615.
28. Drueke TB: The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* (1995),48:259-272
29. Llach F, Yudd M: Pathogenic, Clinical and Therapeutics Aspects of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* (1998),32(suppl2):S3-S12
30. Gerard London Cardiovascular Calcification in Uremic Patients: Clinical Impact on Cardiovascular Function. *J Am Nephrol* 14: S305-S309, 2003
31. Kerstin Amann Media calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1599-1605, 2008
32. Rebecca C. Johnson, Jane A. Leopold and Joseph Loscalzo Vascular Calcification: Pathobiological Mechanism and Clinical Implication *Cir Res.* 2006;99;1044

33. Mustafa Arici and John Walls End-stage Renal Disease, atherosclerosis and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? *Kidney International* 59 (2001), pp.407-414
34. Peter W.F. Wilson, Leena I., Kauppila, Christopher J.O' Donnell, Douglas P. Kiel, Marian Hannan, Joseph M. Polak and L. Adrienne Abdominal Aortic calcific Deposits are an Important Predictor of Vascular Morbidity and Mortality *Circulation* 2001; 103; 1529-1534
35. Jorge B. Cannata-Andia, Minerva Rodríguez-García, Natalia Carrillo- López, Manuel Naves-Díaz, and Bernardino Díaz- López Vascular Calcification: Pathogenesis, Management, and Impact on Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 17: S267-S273, 2006
36. Jacques Blacher, Alain P. Guerin, Bruno Pannier, Sylvain J. Marchais, Gérard M. Arterial Calcification, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End- Stage Renal Disease. *Hypertension* 2001;38:938-942
37. Gérard M. London, Alain P. Guerin, Bruno Pannier, Sylvain J. Marchais and Hasan Adda Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all- cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18:1734-1740
38. David T. Janigan, MD, David J. Hirsch, MD, Gerald A. Klassen, MD, and Allan S. MacDonald, MD Calcified Subcutaneous Arterioles With Infarcts of the Subcutis and Skin Calciphylaxis in Chronic Renal Failure. *Am J of Kidney Diseases*, Vol 35, No 4 (April), 2000
39. Sprague SM et al. Paracalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Intern* 2003;63:1483-90
40. Teng M et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paracalcitol or calcitriol therapy. *New Engl J Med* 2003; 349:446-56.
41. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patient receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70: 1858-65
42. Drueke, T. et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007 22:1828-1839;doi:10.1093/ndt/gfm177
43. M Taniguchi et al *Kidney International* (2006)70,363-370
44. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R: Surgical anatomy of human parathyroid glands *Surgey* 1984;95:14-21
45. Ogg CS: Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism . *Br.Med.J.*:4:331-4,1967
46. Patow CA, Norton JA et al. Vocal cord paralysis and reoperative parathyroidectomy. A study prospective. *Ann Surg* 1986, 203:282-285
47. Schlosser K, Fernandez ED, et al. Comparison of total parathyroidectomy without autotransplantation and without thymectomy vs total parathyroidectomy with autotransplantation and thymectomy for secondary hyperparathyroidism: TOPAR PILOT-trial 2207, 8:22
48. Kestenbaum B et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *KI*, 66(2004),pp2010-2016

49. Headley CM. Hungry bone syndrome following parathyroidectomy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 25:283-289, 1998
50. Malberti F, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiological study. *JASN* 12: 1242-1248. 2001
51. Slinin Y, Foley R. Clinical epidemiology of parathyroidectomy in hemodialysis patients: the USRDS waves 1,3 and 4 study. *Hypertension* 2007; 11:62-71
52. Foley R et al. The fall and rise of parathyroidectomy in US hemodialysis patients, 1992 to 2002. *JASN* 16:210-218, 2005
53. Scwarz A et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *NDT* 2007, 22: 584-591
54. Evenepoel P et al. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *NDT* 2007, 22; 1730-1737
55. Yoshihiro Tominaga, Nobuaki Uno. Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. *World Journal of Surgery* 2009: 33-2335-2342
56. Puccini M, Miccoli P et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease: clinical and laboratory long-term follow-up. *Biomedical Pharmacotherapy* 64 (2010) 359-362
57. Chan Hilda Wai-han et al. Prospective study on dialysis patients after total parathyroidectomy without autoimplant. *Nephrology* 15 (2009) 441-447
- Mario Cozzolino, Markus Ketteler, Kevin J. Martin, Amit Sharma, David Goldsmith e Samina Khan. La terapia a base di paracalcitolo o di cinacalcet influenza i marker di malattia minerale ossea nei pazienti in emodialisi con iperparatiroidismo secondario: i risultati dello studio IMPACT-SHPT *Nephrol. Dial. Transplant.* (2014) 29 (4): 899-905
58. John Wagner, Kenar D. Jhaveri, Lisa Rosen, Suzanne Sunday, Anna T. Mathew e Steven Fishbane. Aumento delle fratture ossee nei pazienti anziani in trattamento emodialitico negli Stati Uniti *Nephrol. Dial. Transplant.* (2014) 29 (1): 146-151
59. Nan Chen, Xiongfei Wu, Xiaoqiang Ding, Changlin Mei, Ping Fu, Gengru Jiang, Xuemei Li, Jianghua Chen, Bicheng Liu, Yan La, Fanfan Hou, Zhaohui Ni, Junzhou Fu, Changying Xing, Xueqing Yu, Chaoxing Huang, Li Zuo, Li Wang, John Hunter, Maureen Dillon, Melissa Plone e John Neylan. Il sevelamer carbonato riduce efficacemente il fosforo nel siero dei pazienti in emodialisi: studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e con titolazione della dose *Nephrol. Dial. Transplant.* (2014) 29 (1): 152-160
60. Marcello Rattazzi, Elisa Bertacco, Antonio Del Vecchio, Massimo Puato, Elisabetta Faggin e Paolo Pauletto. Calcificazione della valvola aortica nella malattia renale cronica – Review *Nephrol. Dial. Transplant.* (2013) 28 (12): 2968-2976
61. Ahmed A. Waheed, Fernando Pedraza, Oliver Lenz e Tamara Isakova. Il controllo del fosforo nei pazienti con malattia renale cronica terminale: ostacoli e opportunità – Review *Nephrol. Dial. Transplant.* (2013) 28 (12): 2961-2968