

Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder (CKD-MBD), coinvolgimento cardiovascolare e prognosi

cap 13 CKD-MBD, cardiovascular involvement and prognosis

Antonio Bellasi, MD, PhD^{1,2} ; Michela Mangano¹; Andrea Galassi MD¹; Mario Cozzolino, MD, PhD¹

¹. U.O.C. di Nefrologia, Dialisi, Ospedale Sant'Anna-Como, ASST-Lariana, Como

². Department of Health Sciences, Renal Division,
San Paolo Hospital, University of Milan



A. Bellasi

ABSTRACT

Le alterazioni del metabolismo minerale in corso di insufficienza renale cronica sono di frequente riscontro e si associano a prognosi sfavorevole. Nonostante non sia tuttora chiaro quale sia il *primum movens*, è stato più volte documentato come i livelli sierici di vitamina D, paratormone (PTH), calcio, fosforo e fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF-23) sono alterati, fin dai primi stadi di malattia renale cronica (CKD) e diventano progressivamente più prevalenti al ridursi del filtrato glomerulare (GFR). Recenti studi *in vitro*, suggeriscono che calcio, fosforo e vitamina D possono promuovere la formazione delle calcificazioni vascolari, supportando così l'idea di un legame tra i biomarcatori sierici del metabolismo minerale ed il sistema cardiovascolare.

Le calcificazioni dei vasi riducono, infatti, la distensibilità delle arterie e contribuiscono al danno cardiovascolare ed agli eventi cardiovascolari che rappresentano la prima causa di morte in CKD. In codesta rassegna si riassume l'evidenza corrente sulla fisiopatologia delle alterazioni del metabolismo minerale osseo nell'insufficienza renale cronica (CKD-MBD), così come i trattamenti e le strategie terapeutiche per la suddetta sindrome.

Parole chiave: bilancio calcio e fosforo, paratormone, vitamina D, trattamento di CKD-MBD

ABSTRACT

When renal function declines, bone mineral metabolism abnormalities also known as chronic kidney disease mineral bone metabolism (CKD-MBD), become prevalent. A large body of evidence suggest that these abnormalities that encompass aberrant levels of various laboratory biomarkers, bone metabolism defects and vascular calcification are associated with poor quality of life as well as reduced survival. Although the trigger of CKD-MBD still needs to be elucidated, some laboratory biomarkers maybe unusually elevated since the earliest phases of CKD.

Experimental data suggest that calcium, phosphate, vitamin D and parathyroid hormone (PTH) may induce vascular calcification and corroborate the notion that CKD-MBD is associated with changes in the viscoelastic properties of the arterial wall, cardiac structure and increased risk of cardiovascular events. We herein review the link between CKD-MBD and outcome as well as the available armamentarium to correct CKD-MBD.

keywords: calcium and phosphate balance, parathyroid hormone, vitamin D, CKD-MBD treatment

INTRODUZIONE

Le alterazioni del metabolismo minerale osseo in corso di insufficienza renale cronica (CKD-MBD) sono comuni [1] e si associano ad una bassa qualità di vita così come ad una ridotta aspettativa di vita. [2-4]. Questa sindrome è definita dalla presenza anche non concomitante di una delle seguenti condizioni (i) alterazioni dei comuni parametri di laboratorio, (ii) alterazioni del metabolismo e del tessuto osseo, (iii) presenza di calcificazioni cardiovascolari e dei tessuti molli [5]. Diversi studi epidemiologici indicano che diverse alterazioni di laboratorio che caratterizzano la CKD-MBD diventano progressivamente più prevalenti con la riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR) (Figura 1) [6-7]. Sebbene non sia tuttora chiaro quale sia il *primum movens*, è stato più volte documentato che i livelli sierici di vitamina D, paratormone (PTH), calcio, fosforo e fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF-23) sono abitualmente alterati, fin dai primi stadi di malattia renale cronica (CKD) (Figura 1) [6;7]. Importante è il fatto che, studi di laboratorio documentano come calcio, fosforo e vitamina D possano promuovere la formazione di calcificazioni della tonaca media della parete arteriosa, supportando così l'idea di un plausibile legame tra i biomarcatori sierici e le calcificazioni cardiovascolari e dei tessuti molli ed il rischio di evento cardiovascolare associato alla CKD-MBD [8-9].

Le strategie terapeutiche si basano sull'ottimizzazione della dialisi, sulla gestione del bilancio calcio-fosforo, sulla somministrazione delle diverse forme di vitamina D e su farmaci quali i calciomimetici che regolano la sintesi e secrezione del paratormone (PTH).

In questa rassegna, verranno rivisti i meccanismi principali che legano le alterazioni del metabolismo minerale osseo con il rischio cardiovascolare. Analogamente, verranno riassunte le principali evidenze relative all'impatto delle comuni terapie utilizzate per correggere la CKD-MBD sulla sopravvivenza.

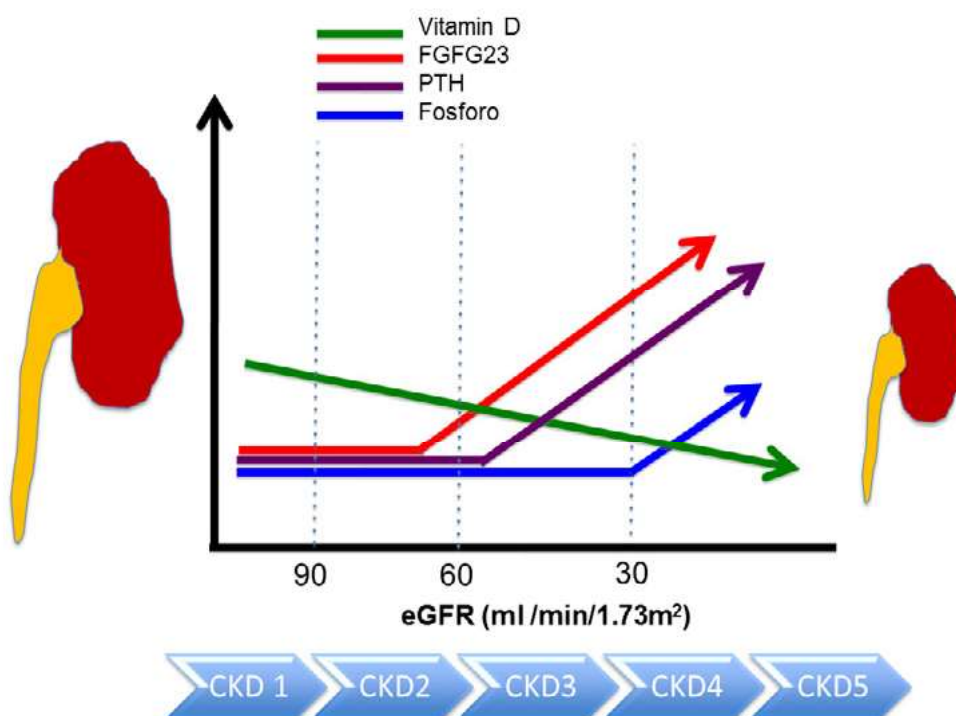


Fig. 1

CKD-MBD: IL PARADIGMA FOSFOROCENTRICO E CONSEGUENZE CLINICHE

Un'ampia ed estesa serie di studi clinici suggerisce l'esistenza di diversi meccanismi finalizzati al controllo dell'omeostasi del fosforo e del metabolismo minerale. PTH, fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23) e altre fosfatine, tra cui il fattore di crescita dei fibroblasti 7 (FGF7) e l'1,25(OH)₂D, rientrano, infatti, tra i fattori più studiati che regolano assorbimento ed eliminazione intestinale e renale di fosforo [10;12;13].

Nella malattia ed insufficienza renale cronica (CKD), la quantità in eccesso di fosforo che viene filtrata ogni giorno si riduce parallelamente alla riduzione di GFR (Figura 2). In conseguenza di ciò, il riassorbimento di fosforo a livello dei tubuli prossimali dei nefroni residui si riduce per mantenere un bilancio neutro ed evitare l'accumulo di questo catione e la comparsa di iperfosforemia. Nonostante i meccanismi siano stati chiariti solamente in parte, l'FGF23 ed il suo agonista co-recettore Klotho regolano il riassorbimento tubulare prossimale di fosforo, mediante l'inibizione del co-trasportatore NaPi2 α [10;12]. Inoltre, l'attivazione dell'asse FGF23/Klotho induce tanto l'assorbimento tubulare renale di calcio quanto l'inibizione del 1,25-OH₂-idrossilasi e l'attivazione della 24-OH-idrossilasi, che sono gli enzimi chiave responsabili rispettivamente dell'attivazione e dell'inattivazione della vitamina D. Il risultato finale dell'attivazione dell'asse FGF23/Klotho è un aumento dell'escrezione di fosforo per singolo nefrone ed una riduzione dell'assorbimento intestinale di fosforo. Tutto questo è ottenuto al costo di una ridotta attivazione di vitamina D ed un incremento dei livelli circolanti di paratormone (PTH) [10;12]. Con il progredire del deficit della funzione renale, infatti, l'elevato apporto di fosforo ed il deficit di vitamina D promuovono l'iperplasia delle ghiandole paratiroidi ed il quadro di iperparatiroidismo secondario [17] (Figura 2) che caratterizza la maggior parte dei soggetti affetti da insufficienza renale cronica. In sostanza, la scienza di base e i dati clinici sostengono l'ipotesi che il corpo umano abbia differenti meccanismi adattativi finalizzati al controllo e alla regolazione dell'assorbimento e dell'escrezione di fosforo, per mantenere un bilancio fosforico neutro. Tuttavia, in condizioni in cui si ha una riduzione della massa e della funzione renale, questi meccanismi adattativi possono trasformarsi in meccanismi maladattativi, che possono potenzialmente mediare un sorprendente deterioramento e un aumento del rischio cardiovascolare, entrambi evidenziati in pazienti con malattia renale cronica (CKD).

CKD-MBD può esitare in una serie di conseguenze cliniche. Dati provenienti dal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) riguardanti pazienti in trattamento emodialitico cronico, documentano un sostanziale rischio di mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause, nei soggetti che presentano livelli sierici di calcio (>10 mg/dl), di fosforo (>7 mg/dl) e di PTH (> 600pg/ml) [8;19]. Nonostante i meccanismi che associano il metabolismo minerale osseo ad un outcome sfavorevole sono ancora largamente speculativi, è plausibile considerare che sia le complicanze scheletriche che extrascheletriche dell'alterato metabolismo osseo contribuiscano al terribile rischio a cui i pazienti con CKD sono esposti. Le complicanze ossee della CKD-MBD sono rappresentate dalle diverse forme di osteodistrofia (ROD) e fratture scheletriche, mentre le complicanze extra-scheletriche includono le calcificazioni cardiovascolari e dei tessuti molli e l'ipertrofia del ventricolo sinistro (LVH) [9;20;21]. Altre complicanze cliniche che sono state associate alla CKD-MBD sono: (i) disturbi endocrini, (ii) alterazioni del sistema immunitario, (iii) cambiamenti neuro-comportamentali e (iv) alterazioni dell'eritropoiesi [22;24].

L'osteodistrofia renale (ROD) si riferisce ad una serie di condizioni patologiche dell'osseo caratterizzate da anomalie del turnover, della mineralizzazione e del volume dell'osseo, secondari ad alterazioni della sintesi e/o secrezione di vitamina D e PTH [20]. In accordo con l'anormalità prevalente, l'osteodistrofia si caratterizza in cinque diversi tipi di lesione ossea: (1) Osteite fibrosa e (2) osteodistrofia mista caratterizzate da un alto turnover osseo, (3) Osteomalacia, (4) malattia ossea indotta da alluminio e (5) malattia ossea adinamica caratterizzate da un basso turnover osseo [20]. Le condizioni ad alto turnover sono caratterizzate da un rapido ricambio osseo favorito da alti livelli di PTH e da un'alterata mineralizzazione. Per contro, le condizioni a basso turnover sono caratte-

rizzate da bassi livelli di PTH o dalla presenza di alluminio nel sito di mineralizzazione ossea [20]. L'osteodistrofia contribuisce ad aumentare il rischio di deformità e fratture ossee, descritte nelle popolazioni affette da CKD, oltre che comportarsi come verosimile fattore di rischio modificabile [25]. Le calcificazioni cardiovascolari e l'ipertrofia ventricolare sinistra rappresentano la più preoccupante complicanza extra-scheletrica delle anomalie minerali ossee. Diversi studi clinici evidenziano come presenza e estensione delle calcificazioni cardiovascolari predicano, indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolari, la prognosi sia nella popolazione generale che nei pazienti in dialisi [9]. La prevalenza delle calcificazioni extrascheletriche tra i soggetti in trattamento dialitico cronico raggiunge il 60-80%. Oltre a rappresentare un marker di patologia, le calcificazioni vascolari si associano a numerosi altri marcatori di patologia cardiovascolare quali alterazioni dell'elasticità della parete arteriosa, aumento della pressione arteriosa aortica, allungamento del tratto QT all'elettrocardiogramma (ECG) ed alterazioni della perfusione miocardica [9]. Una molteplicità di fattori è associata con le calcificazioni cardiovascolari nei pazienti in dialisi (tempo in dialisi, tossine uremiche, storia di diabete, infiammazione); in ogni caso, le anomalie nel metabolismo minerale osseo e verosimilmente alcuni degli attuali trattamenti giocano certamente un ruolo critico [9;26].

Sebbene sia ancora da chiarire il legame tra FGF23 e calcificazioni vascolari, diversi studi clinici e sperimentali hanno mostrato che FGF23 induce ipertrofia ventricolare sinistra e predice una prognosi infausta in soggetti con CKD [21; 27].

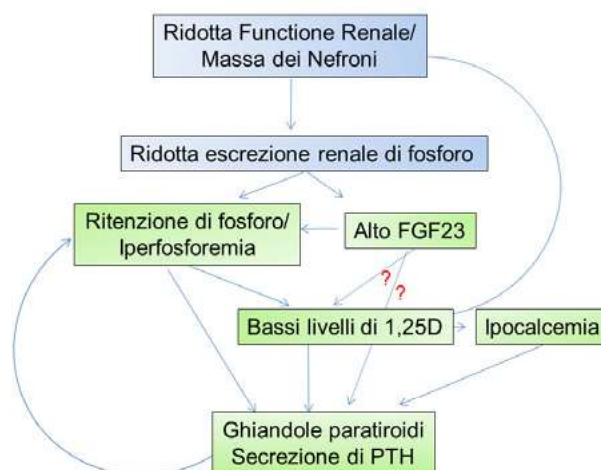


Fig. 2

STRATEGIE DI TRATTAMENTO IN CKD-MBD ED IMPATTO CLINICO

Da anni le diverse linee guida sulla gestione della CKD-MBD suggeriscono la correzione dei biomarcatori sierici della CKD-MBD (calcemia, fosforemia, PTH e vitamina D), con la specifica intenzione di migliorare le complicanze e la prognosi dei soggetti con CKD-MBD. Tuttavia, malgrado gli sforzi fatti, non sono mai stati identificati con metodologia rigorosa i range di normalità (e quindi gli obiettivi terapeutici) di calcio (Ca²⁺), fosforo (P), vitamina D e paratormone (PTH) nei differenti stadi di malattia renale cronica. La maggior parte degli studi clinici randomizzati (RCT) condotti in questo ambito sono stati, infatti, disegnati per valutare la sicurezza e l'efficacia delle diverse opzioni terapeutiche della CKD-MBD per il controllo di parametri surrogati non validato (esempio i livelli di Ca²⁺, P, PTH, vitamina D e/o la riduzione della progressione della calcificazione vascolare) e non per valutarne l'impatto su endpoint clinici "hard" (quali eventi cardiovascolari e morte).

Per di più, l'evidenza in merito all'associazione tra miglioramento della sopravvivenza e terapie specifiche per CKD-MBD è tuttora scarsa, principalmente basata su studi osservazionali. Tali limitazioni ed incertezze sono sempre da tenere in considerazione quando si discute di terapie in CKD-MBD. Oltre al trattamento sostitutivo le strategie terapeutiche disponibili per CKD-MBD si basano su: (i) terapia nutrizionale (ii) chelanti del fosforo; (iii) vitamina D e (iv) calciomimetici:

Trattamento sostitutivo: per quanto riguarda la CKD-MBD, la tossina di interesse rimossa dalla dialisi è il fosforo. La clearance dialitica del fosforo è limitata da: (a) presenza di aloni di idratazione che aumenta il diametro molecolare e riduce la clearance dialitica del fosforo; (b) distribuzione intracellulare di fosforo che porta ad una cinetica multicompartimentale; (c) il 5% del fosforo circolante è legato a sali di sodio, calcio e magnesio [28]. Una sessione standard di 4 ore di bicarbonato dialisi rimuove approssimativamente 800-1000 mg di fosforo [29]. Il lento movimento intercompartimentale determina una rapida caduta dei livelli sierici di fosforo nel corso delle prime due ore di dialisi, seguita da un improvviso incremento (più del 30% del valore finale) verso la fine della seduta dialitica e da un significativo rialzo sierico post-dialitico[30]. È stato suggerito che sarebbero necessarie 38 ore settimanali di dialisi standard per raggiungere un bilancio neutro di fosforo, senza l'ausilio dei chelanti del fosforo [28; 29]. Una breve dialisi quotidiana così come l'incremento del tempo di dialisi fino a 6-8 ore, sono altre strategie per migliorare la rimozione di fosforo. Le tecniche convettive sono, infine, più efficaci rispetto alla bicarbonato dialisi standard per la clearance del fosforo. [28; 29]. Nella dialisi peritoneale, la clearance di fosforo è sostanzialmente più bassa (2.700 + 1000 g/settimana) rispetto all'emodialisi ed è influenzata tanto dalle caratteristiche di trasporto di membrana peritoneale quanto dalla schema e dalla tecnica di dialisi peritoneale adottata [29]. In sintesi, la clearance dialitica del fosforo rappresenta un obiettivo difficile e non ancora completamente soddisfatto dalle diverse metodiche in nostro possesso. Attualmente, l'aumento del tempo e della frequenza della seduta dialitica e la preferenza dell'emodiafiltrazione (HDF) potrebbero aumentare la clearance di fosforo in emodialisi, rispetto alla dialisi standard in bicarbonato. La prescrizione di dialisi peritoneale, condotta da un'attenta valutazione del trasporto di membrana, è similmente richiesta per aumentare la clearance di P nei pazienti in dialisi peritoneale.

Terapia nutrizionale: Un apporto bilanciato di calorie, proteine, Ca²⁺ e P⁻ è importante nella popolazione generale tanto quanto nei pazienti con CKD. L'apporto giornaliero di Ca²⁺ elementare raccomandato dall'Istituto Nazionale di Sanità USA (NIH) per individui con normale funzionalità renale è di 1,0 g per uomini e donne di età compresa tra i 19 e i 70 anni, mentre un apporto lievemente più elevato, di 1,2 g/die, è consigliato negli individui più anziani, suggerendo di non eccedere oltre i 2,5 g/die tra i 19-50 anni e 2,0 g/die in soggetti oltre i 50 anni di età (National Institute of Health: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium-HealthProfessional/>). Al contrario, le linee guida Kidney Disease Outcomes Quality Initiative rilasciate dal National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) raccomandano, nei pazienti con CKD in stadio 3-5, di ridurre l'apporto giornaliero di calcio elemento a meno di 2,0 g comprendendo sia il Ca²⁺ elementare proveniente dal cibo che dai chelanti del fosforo contenenti calcio. Mentre non sono disponibili specifiche raccomandazioni per i soggetti con funzione renale normale, per i pazienti affetti da malattia renale cronica le linee guida NKF-KDOQI suggeriscono di limitare l'apporto giornaliero di fosforo a 0,8-1,0 g [31].

È importante sottolineare che il raggiungimento dei targets di calcio e fosforo, non deve essere ottenuto a scapito del bilancio calorico. A questo riguardo, le linee guida K/DOQI suggeriscono di prescrivere un intake calorico di 35 kCal/kg in individui di età inferiore a 60 anni, e di 30-35 kCal/kg in individui di età superiore a 60 anni [32]. Controllare l'apporto nutrizionale di P a partire dai primi stadi di CKD potrebbe essere fondamentale prevenire il CKD-MBD [28]. Tuttavia, la mancanza di studi clinici randomizzati controllati e le difficoltà nell'aderenza e compliance al trattamento nutrizionale riscontrate nella pratica clinica fanno spesso ritenere questo trattamento di seconda scelta.

I chelanti del fosforo sono considerati la pietra angolare per il controllo del bilancio fosforico. Tuttavia, come accennato in precedenza, l'impatto dei chelanti del fosforo su qualità e quantità di vita non è mai stata testata rispetto al placebo in studi clinici randomizzati (RCTs). Studi osservazionali hanno

mostrato una miglior sopravvivenza in pazienti in pre-dialisi e in dialisi che ricevevano chelanti del fosforo, indipendentemente dalla case-mix e dalle caratteristiche del chelante [33]. Le linee guida del *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, suggeriscono l'utilizzo dei chelanti del fosforo nei pazienti iperfosforemici, per mantenere i livelli di P nell'intervallo di normalità negli stadi 3-5 di CKD e quanto più vicini all'intervallo di normalità per pazienti in dialisi [34]. Sebbene siano oggi disponibili diverse classi di chelanti del fosforo, la scelta migliore per ciascun individuo rimane incerta. Quando si prescrive un chelante del fosforo, è opinione diffusa che sia utile considerare le seguenti caratteristiche: (1) presenza di sali di calcio o di alluminio nella composizione chimica del chelante (2) effetti clinici additivi alla chelazione del fosforo (3) capacità chelante del fosforo, (4) numero di pillole prescritte, (5) tollerabilità del chelante. Le attuali linee guida raccomandano di non somministrare alluminio nei pazienti in stadio 3-5 di CKD [34] e di limitare l'apporto di calcio elementare con i chelanti del fosforo a 1 g/die [31], specialmente se in presenza di ipercalcemia, costanti bassi livelli di PTH e/o calcificazioni vascolari [34]. Esistono diversi chelanti del fosforo privi di alluminio e privi di calcio che sono disponibili sul mercato (Sevelamer carbonato, Sevelamer HCL, Lantanio carbonato, Magnesio carbonato, PA21 e Citrati ferrico). Sevelamer e Lantanio ma non i sali di calcio hanno portato ad una significativa riduzione dei livelli di FGF23 in pazienti con CKD in pre-dialisi normo-fosforemici [35;36]. Sevelamer è stato ripetutamente associato ad un miglior profilo antinfiammatorio rispetto ai chelanti a base di calcio, e ad una lieve attività di chelante del colesterolo [37]. Il magnesio sta guadagnando consensi come chelante del fosforo ed è disponibile sul mercato in formulazione con calcio acetato. Calcio acetato-magnesio carbonato è risultato non inferiore a Sevelamer HCl nel controllo dei livelli sierici di fosforo [38].

Dati preliminari mostrano una tendenza favorevole verso la riduzione della progressione delle calcificazioni vascolari e la riduzione di spessore delle intima-media della parete arteriosa, nei pazienti in emodialisi che ricevono sali di magnesio [39]. I composti a base di ferro, oltre a ridurre il carico di fosforo alimentare, possono migliorare l'anemia sideropenica [40]. In modelli sperimentali, PA 21 (os-si-idrossido sucroferrico), ha mostrato effetti protettivi contro la calcificazione vascolare [41]. Anche se gli effetti additivi dei chelanti del fosforo appaiono interessanti, i dati clinici sono ancora insufficienti per raccomandare l'utilizzo di un chelante del fosforo rispetto ad un altro. La capacità di chelare il fosforo (PBC) rappresenta i mg di fosforo legati ad 1 g di un certo chelante di fosforo [42].

La più alta e la più bassa PBC sono osservate, rispettivamente, nel Lantanio (135 mg di fosforo per 1 g di Lantanio) e nel Sevelamer (63 mg di fosforo legati a 2.4 g di Sevelamer carbonato) [42]. Un grammo di calcio elementare, somministrato come calcio carbonato, lega almeno 111 mg di fosforo [42], mentre 3 pastiglie di calcio acetato-magnesio carbonato legano 138 mg di fosforo fornendo circa 330 mg di calcio elementare [42]. Non sono riportati dati riguardo ai composti a base di ferro. Il numero di pillole è un altro aspetto da considerare nei pazienti affetti da CKD, essendo uno dei principali fattori di non-aderenza alla terapia. I chelanti del fosforo incidono significativamente sul carico di pillole. Dati internazionali documentano un numero medio di pillole prescritte per i chelanti del fosforo tra 3.9 e 7.4 [43], osservando un minor numero di pastiglie nei pazienti che ricevono chelanti del fosforo aventi la più alta PBC. La tollerabilità è un'altra caratteristica chiave dei chelanti del fosforo, che influisce sull'aderenza e sulla compliance dei pazienti alla terapia e, di conseguenza, sull'efficacia. In sostanza, la prescrizione dei chelanti del fosforo deve adattarsi il più possibile alle caratteristiche dei pazienti, e all'apporto di fosforo, così come alla tolleranza soggettiva nei confronti dei composti e alle abitudini sociali. La vitamina D è un farmaco di uso consolidato per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (SHPT) nell'insufficienza renale cronica [34]. Esistono diverse forme di vitamina D così come esistono analoghi della vitamina D. In considerazione della complessità di questo trattamento, che dovrebbe avere come obiettivo il ripristino ed il mantenimento di adeguati livelli di 25(OH)D ed la prevenzione dell'iperparatiroidismo secondario e le sue conseguenze cliniche, si ritiene che sia le forme attive che le forme native della vitamina D possano avere un ruolo nella CKD-MBD. Sotto questo aspetto, studi osservazionali documentano una miglior sopravvivenza per tutte le cause nei pazienti in dialisi che ricevono vitamina D rispetto a quelli che non la ricevono [44]. Inoltre, gli effetti pleiotropici dati dall'attivazione dei recettori per la vitamina D (VDRA) potrebbero fornire protezione renale e cardiovascolare, sebbene ulteriori sforzi siano necessari per stabilire il reale beneficio associato a queste molecole.

Sono attualmente disponibili tre molecole nutrizionali per la correzione del deficit di 25(OH)D: due pro-farmaci, colecalciferolo ed ergocalciferolo (che richiedono l'enzima 25- α -idrossilasi epatica per essere convertiti in 25(OH)D3 o 25(OH)D2) e calcifediolo (già disponibile come 25(OH)D3). Manca ancora un consenso generale riguardo ai livelli di 25(OH)D auspicabili da raggiungere e mantenere per prevenire o trattare SHPT e migliorare la sopravvivenza nei pazienti in CKD. Le attuali linee guida sulla gestione del CKD-MBD suggeriscono di mantenere i livelli di 25(OH)D > 30 ng/ml. Tuttavia, almeno per i pazienti con CKD in pre-dialisi, il trattamento con colecalciferolo, ergocalciferolo e calcifediolo dovrebbe essere interrotto in presenza di livelli di 25(OH)D > 100 ng/ml e/o con livelli sierici di calcio persistentemente > 10.5 mg/dl. È stato postulato che il colecalciferolo potrebbe essere più efficace nel raggiungere i targets di 25(OH)D rispetto all'ergocalciferolo [16]. Tuttavia, il miglior regime di trattamento per correggere il deficit di 25(OH)D, resta ancora sconosciuto e sono state proposte diversi schemi di trattamento con colecalciferolo o ergocalciferolo [16]. A partire dai primi stadi di CKD (stadi 3b-4), calcitriolo e VDRA sono attualmente consigliati per controllare i livelli di PTH, in assenza di deficit di 25(OH)D, ipercalcemia o iperfosforemia [34;45]. Sono attualmente disponibili sul mercato vari VDRA (doxercalciferolo, paracalcitolo) e altri sono in fase di sviluppo clinico. Sebbene siano stati ripetutamente osservati effetti antiproteinurici associati all'uso di vitamina D [16;46], i risultati degli studi clinici di intervento (RCT) sulla protezione cardiovascolare con VDRA rispetto al placebo non confermano questo ottimismo [46]. Al contrario, gli studi di intervento [47;48] hanno fallito nell'identificare qualsiasi azione protettiva del paracalcitolo contro l'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) nei pazienti con SHPT.

Calciomimetici: cinacalcet è l'unico calciomimetico attualmente adottato nella pratica clinica. In quanto attivatore del recettore sensibile al calcio (CaSR), cinacalcet inibisce l'espressione genica, la sintesi e la secrezione di PTH [18], ed è indicato nel trattamento dell'SHPT nei pazienti in dialisi [34]. Diversi studi paragonano l'efficacia del cinacalcet più basse dosi di vitamina D vs vitamina D a dosi variabili nel controllo di SHPT nei pazienti in emodialisi [16]. L'uso di cinacalcet si accompagna ad un profilo biochimico sostanzialmente diverso rispetto a quello che si realizza con l'utilizzo delle diverse forme di vitamina D. Mentre l'ipercalcemia e l'iperfosforemia sono comuni con l'utilizzo di calcitriolo e paracalcitolo, l'utilizzo di cinacalcet pone il rischio di ipocalcemia [16]. Lo studio ADVANCE analizzò l'impatto sulla progressione delle calcificazioni delle arterie coronarie (CAC), aorta toracica e valvole cardiache di un regime composito con calciomimetico e basse dosi di vitamina D rispetto alla sola vitamina D a dosi variabili per il controllo di SHPT [49]. Sebbene l'obiettivo primario fosse al limite della significatività statistica (valore-p per la progressione del CAC: 0.07), l'analisi dell'obiettivo secondario ed una analisi successiva *post hoc*, suggerirono un effetto protettivo del cinacalcet sulle calcificazioni vascolari [49]. L'effetto protettivo sembra essere più pronunciato in presenza di calcificazioni delle valvole cardiache o calcificazioni coronariche più severe e tra i pazienti trattati con basse dosi di vitamina D, come richiesto dal protocollo dello studio [49;51].

La promessa del cinacalcet non è stata confermata dallo studio Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE). Infatti, l'uso del cinacalcet, in aggiunta alle altre terapie convenzionali per CKD-MBD, non è stato associato ad una riduzione statisticamente significativa del rischio dell'endpoint composito di morte, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile, scompenso cardiaco, o eventi vascolari periferici (rischio relativo nel gruppo con cinacalcet rispetto al gruppo con placebo, 0.93; intervallo di confidenza 95%, da 0.85 a 1.02; P=0.11) [52]. Tuttavia, l'alto tasso di drop-out, così come la disponibilità commerciale del cinacalcet nel gruppo di controllo, può aver attenuato il segnale di sopravvivenza [53]. Inoltre, l'obiettivo secondario e le analisi seguenti suggeriscono che l'uso del cinacalcet può essere associato ad un aumento della sopravvivenza nei pazienti di età superiore ai 65 anni [54], ad una riduzione dell'incidenza di paratiroidectomia [52], degli eventi cardiovascolari non aterosclerotici [55], fratture [56] e calcifilassi [57]. Infine, è stato osservato un aumento della sopravvivenza tra i pazienti che assumono cinacalcet e che al follow-up registrano una riduzione del 30% o più dei livelli di FGF23 [27]. Nonostante i risultati incoraggianti, tutti questi segnali rappresentano delle ipotesi di lavoro da verificare in ulteriori studi clinici.

BISOGNI INSODDISFATTI E PROSPETTIVE FUTURE

Sebbene siamo lontani dall'aver determinato i livelli ottimali di fosforo, calcio, PTH e vitamina D, gli studi clinici a nostra disposizione suggeriscono che la CKD-MBD sia presente nella maggioranza dei pazienti con CKD [1;58]. Negli Stati Uniti, si stima una prevalenza di CKD-MBD che si aggira tra i 2 fino ai 5 milioni di individui [59]. In Europa, l'86% dei pazienti in dialisi cronica riceve un trattamento per CKD-MBD [1]. Il costo associato alla CKD-MBD è considerevole, ed è stato calcolato che negli USA 52-122 miliardi di dollari della spesa annuale per la salute sono destinati agli squilibri del metabolismo minerale ed alle conseguenze cliniche associati [59]. In linea teorica, la correzione della CKD-MBD, potrebbe migliorare la sopravvivenza e forse anche ridurre la spesa corrente associata al trattamento dei pazienti affetti da CKD nei vari stadi della malattia. Tuttavia, le numerose limitazioni dei presidi terapeutici a nostra disposizione e la mancanza di dati clinici che dimostrino in modo inconfutabile il legame tra le anomalie metaboliche del metabolismo osseo e le alterazioni cardiovascolari rilevabili nei pazienti con CKD-MBD, lasciano irrisolti numerosi quesiti sulla gestione della CKD-MBD e rappresentano una sfida per il futuro e la base per l'implementazione di ulteriori studi in questo ambito [59].

Diversi nuovi farmaci sono in corso di sviluppo clinico [60] per personalizzare il trattamento dei pazienti con CKD-MBD e migliorare efficacia ed aderenza alle varie strategie terapeutiche. Nel prossimo futuro saranno disponibili nuove terapie mirate, come ad esempio attivatori del recettore della vitamina D (VDR) selettivi, nuovi modulatori del CaSR, farmaci in grado di inibire il co-trasportatore intestinale sodio-fosforo, chelanti del fosforo più potenti, anticorpi contro FGF23 e farmaci che inibiscono la progressione della calcificazione vascolare [60]. Tuttavia, saranno richiesti ulteriori sforzi futuri per definire se questi nuovi farmaci permettono un miglior controllo della CKD-MBD e migliorano la qualità e quantità di vita dei soggetti con anomalie del metabolismo minerale.

CONCLUSIONI

La consapevolezza delle implicazioni cliniche del CKD-MBD ha generato grande interesse nella gestione farmacologica di questa sindrome. I dispositivi terapeutici sono migliorati e continueranno a migliorare nel prossimo futuro. Le attuali strategie terapeutiche per CKD-MBD sono rappresentate dall'attento utilizzo della dialisi, dalla nutrizione, dai chelanti del fosforo, vitamina D e calciomimetici. Tuttavia, un considerevole numero di soggetti affetti da CKD sperimenta ancora oggi un controllo non ottimale dei livelli sierici di calcio, fosforo, vitamina D, PTH, FGF23 e/o sviluppa osteodistrofia renale e calcificazioni vascolari. Tutto ciò può contribuire a spiegare l'enorme rischio di morte osservato in questa popolazione.

L'introduzione di terapie mirate può promuovere l'aderenza del paziente e semplificare i regimi di trattamento. Tuttavia, sarà necessario produrre ulteriori studi clinici per dimostrare l'impatto della correzione della CKD-MBD sulla morbilità e mortalità cardiovascolare e per tutte le cause dei soggetti affetti dal CKD-MBD.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernandez-Martin JL, Carrero JJ, Benedik M, Bos WJ, Covic A, Ferreira A, Floege J, Goldsmith D, Gorriz JL, Ketteler M, Kramar R, Locatelli F, London G, Martin PY, Memmos D, Nagy J, Naves-Diaz M, Pavlovic D, Rodriguez-Garcia M, Rutkowski B, Teplan V, Tielemans C, Verbeelen D, Wuthrich RP, Martinez-Cambor P, Cabezas-Rodriguez I, Sanchez-Alvarez JE, Cannata-Andia JB: Cosmos: The dialysis scenario of ckd-mbd in europe. *Nephrol Dial Transplant* 2012
2. Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, Corradini M, Di Nicolo P, Malmusi G, Santoro A: Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:883-891.
3. 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;15:2208-2218.
4. Bellasi A, Cozzolino M, Adragao T, Di Iorio B, Russo D: Phosphate binders in moderate chronic kidney disease: Where do we stand? *J Nephrol* 2013;0.
5. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from kidney disease: Improving global outcomes (kdigo). *Kidney Int* 2006;69:1945-1953.
6. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, Appleby D, Nessel L, Bellovich K, Chen J, Hamm L, Gadegbeku C, Horwitz E, Townsend RR, Anderson CA, Lash JP, Hsu CY, Leonard MB, Wolf M: Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1370-1378.
7. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, Poster D, Wuthrich RP, Russmann S, Serra AL: Secreted klotho and fgf23 in chronic kidney disease stage 1 to 5: A sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:352-359.
8. Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, Locatelli F, Gorriz JL, Rutkowski B, Ferreira A, Bos WJ, Covic A, Rodriguez-Garcia M, Sanchez JE, Rodriguez-Puyol D, Cannata-Andia JB: Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: The cosmos study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1542-1551.
9. Bellasi A, Raggi P: Vascular imaging in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:382-388.
10. Wolf M: Forging forward with 10 burning questions on fgf23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1427-1435.
11. Kestenbaum B, Bellasi A: Con: Phosphate binders in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015
12. Kuro-o M: Klotho, phosphate and fgf-23 in ageing and disturbed mineral metabolism. *Nature reviews Nephrology* 2013;9:650-660.
13. Bellasi A, Kooienga L, Block GA: Phosphate binders: New products and challenges. *Hemodial Int* 2006;10:225-234.
14. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA: The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in ckd. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008;19:1092-1105.
15. Di Iorio BR, Torraca S, Sirico ML, Di Micco L: Urinary phosphate excretion and fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2012
16. Galassi A, Bellasi A, Auricchio S, Papagni S, Cozzolino M: Which vitamin d in ckd-mbd? The time of burning questions. *BioMed Research International* 2013;2013:10.
17. Saliba W, El-Haddad B: Secondary hyperparathyroidism: Pathophysiology and treatment. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 2009;22:574-581.
18. McCann LM, Beto J: Roles of calcium-sensing receptor and vitamin d receptor in the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2010;20:141-150.
19. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK: Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and pth: The dialysis outcomes and practice patterns study (dopps). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008;52:519-530.
20. Elder G: Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *Journal of bone and mineral research : the official*

journal of the American Society for Bone and Mineral Research 2002;17:2094-2105.

21. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutierrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro OM, Kusek JW, Keane MG, Wolf M: Fgf23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-4408.

22. Capuano A, Serio V, Pota A, Memoli B, Andreucci VE: Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patients. *Journal of nephrology* 2009;22:59-68.

23. Cogan MG, Covey CM, Arief AI, Wisniewski A, Clark OH, Lazarowitz V, Leach W: Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *The American journal of medicine* 1978;65:963-970.

24. Mak RH, Bettinelli A, Turner C, Haycock GB, Chantler C: The influence of hyperparathyroidism on glucose metabolism in uremia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1985;60:229-233.

25. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, Pisoni RL: High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney international* 2014;85:166-173.

26. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, Lok CE, Fitchett D, Tsuyuki RT: Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013

27. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Wheeler DC, Stolina M, Dehmel B, Goodman WG, Floege J: Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis: The evaluation of cinacalcet hcl therapy to lower cardiovascular events (evolve) trial. *Circulation* 2015;132:27-39.

28. Galassi A, Cupisti A, Santoro A, Cozzolino M: Phosphate balance in esrd: Diet, dialysis and binders against the low evident masked pool. *Journal of nephrology* 2015;28:415-429.

29. Kuhlmann MK: Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood purification* 2010;29:137-144.

30. Gotch FA, Panlilio F, Sergeeva O, Rosales L,

Folden T, Kaysen G, Levin N: Effective diffusion volume flow rates (qe) for urea, creatinine, and inorganic phosphorous (qeu, qecr, qeip) during hemodialysis. *Seminars in dialysis* 2003;16:474-476.

31. K/doqi clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201.

32. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/doqi, national kidney foundation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000;35:S1-140.

33. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, Ketteler M, Ferreira A, Covic A, Rutkowski B, Memmos D, Bos WJ, Teplan V, Nagy J, Tielemans C, Verbeelen D, Goldsmith D, Kramar R, Martin PY, Wuthrich RP, Pavlovic D, Benedik M, Sanchez JE, Martinez-Cambor P, Naves-Diaz M, Carrero JJ, Zoccali C: Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney international* 2013;84:998-1008.

34. 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:S1-130.

35. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, Carvalho AB, Jorgetti V, Canziani ME, Moyses RM: Early control of pth and fgf23 in normophosphatemic ckd patients: A new target in ckd-mbd therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:286-291.

36. Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casas ML, Galan A, Martinez-Calero A, Navas V, Rodriguez M, Ortiz A: Lanthanum carbonate reduces fgf23 in chronic kidney disease stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2567-2571.

37. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Post J, Grosjean F, Woodward M, Striker GE: Effects of sevelamer on hba1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012;7:934-942.

38. De Francisco AL, Leidig M, Covic AC, Ketteler M, Benedyk-Lorens E, Mircescu GM, Scholz C, Ponce P, Passlick-Deetjen J: Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: A controlled randomized study (calmag study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3707-3717.

39. Galassi A, Cozzolino M: Magnesium: A renewed player of vascular ageing in diabetic ckd pa-

tients? *Clinical kidney journal* 2014;7:93-96.

40. Block GA, Fishbane S, Rodriguez M, Smits G, Shemesh S, Pergola PE, Wolf M, Chertow GM: A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with ckd stages 3-5. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015;65:728-736.

41. Phan O, Maillard M, Malluche HH, Stehle JC, Funk F, Burnier M: Effects of sucroferric oxyhydroxide compared to lanthanum carbonate and sevelamer carbonate on phosphate homeostasis and vascular calcifications in a rat model of chronic kidney failure. *BioMed research international* 2015;2015:515606.

42. Daugirdas JT, Finn WF, Emmett M, Chertow GM: The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial* 2011;24:41-49.

43. Fissell RB, Karaboyas A, Bieber BA, Sen A, Li Y, Lopes AA, Akiba T, Bommer J, Ethier J, Jadoul M, Pisoni RL, Robinson BM, Tentori F: Phosphate binder pill burden, patient-reported non-adherence, and mineral bone disorder markers: Findings from the dopps. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis 2015*

44. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-456.

45. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Jr., Mehrotra R, Navaneethan SD: Vitamin d supplementation in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50-62.

46. Bellasi A, Galassi A, Salvi P, Cozzolino M: Paricalcitol and cardiorenal outcome: From the impact study to clinical practice. *Blood Purif* 2013;36:12-16.

47. Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, Lo G, Lai KN, Lo WK, Lam CW, Yu CM: Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in ckd--the opera trial. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:175-186.

48. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, Bhan I, Agarwal R, Zoccali C, Wanner C, Lloyd-Jones D, Cannata J, Thompson BT, Andress D, Zhang W, Packham D, Singh B, Zehnder D, Shah A, Pachika A, Manning WJ, Solomon SD: Vitamin d therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: The primo randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674-684.

49. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, Moustafa M, Goodman WG, Lopez N, Downey G, Dehmel B, Floege J: 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;26:1327-1339.

50. Urena-Torres PA, Floege J, Hawley CM, Pedagogos E, Goodman WG, Petavy F, Reiner M, Raggi P: Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the advance study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:146-152.

51. Bellasi A, Reiner M, Petavy F, Goodman W, Floege J, Raggi P: Presence of valvular calcification predicts the response to cinacalcet: Data from the advance study. *The Journal of heart valve disease* 2013;22:391-399.

52. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke TB, Floege J, Goodman WG, Herzog CA, Kubo Y, London GM, Mahaffey KW, Mix TC, Moe SM, Trotman ML, Wheeler DC, Parfrey PS: Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-2494.

53. Locatelli F, Messa P, Bellasi A, Cozzolino M, Di Luca M, Garibotto G, Gesualdo L, Malberti F, Massimetti C, Mazzaferro S, Mereu MC, Morosetti M, Morrone LF, Panuccio V, Rapisarda F, Russo D, Schinella D: What can we learn from a statistically inconclusive trial? Consensus conference on the evolve study results. *G Ital Nefrol* 2013;30

54. Parfrey PS, Drueke TB, Block GA, Correa-Rotter R, Floege J, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Moe SM, Wheeler DC, Kubo Y, Dehmel B, Goodman WG, Chertow GM: The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: The evaluation of cinacalcet hcl therapy to lower cardiovascular events (evolve) trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:791-799.

55. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Dehmel B, Drueke TB, Floege J, Kubo Y, Mahaffey KW, Goodman WG, Moe SM, Trotman ML, Abdalla S, Chertow GM, Herzog CA: Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: The evaluation of cinacalcet hcl therapy to lower cardiovascular events (evolve) trial. *Journal of the American Heart Association* 2014;3:e001363.

56. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Floege J, Herzog CA, London GM, Mahaffey KW, Wheeler DC, Dehmel B, Goodman WG, Drueke TB: Effects of cinacalcet on fracture events in patients receiving hemodialysis: The evolve trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1466-

1475.

57. Floege J, Kubo Y, Floege A, Chertow GM, Parfrey PS: The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: The evolve trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:800-807.

58. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL: Prevalence of abnormal serum vitamin d, pth, calcium, and phospho-

rus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-38.

59. Joy SV: Clinical pearls and strategies to optimize patient outcomes. *J Am Acad Nurse Pract* 2007;19:15-20.

60. Cozzolino M, Tomlinson J, Walsh L, Bellasi A: Emerging drugs for secondary hyperparathyroidism. *Expert opinion on emerging drugs* 2015;20:197-208.

CORRISPONDENZA A:

Antonio Bellasi

MD, PhD, UOC di Nefrologia e Dialisi Ospedale Sant'Anna- Como, ASST-Lariana

Via Ravona 20 - 22020 - San Fermo della battaglia (CO), Italy

Tel 031.585.9966

Email antonio.bellasi@asst-lariana.it