

La cardiopatia ischemica nel paziente in trattamento emodialitico: esperienza di un singolo centro

Coronary artery disease in dialysed patients: a single centre experience

Summary

Cardiovascular disease (CVD) and coronary artery diseases (CADs) are the main cause of mortality (44-60%) and morbidity in dialysed (HDpts) and kidney-transplanted patients (KTpts). Our retrospective study aimed to evaluate the efficacy of percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafts (CABG) in candidate HDpts and KTpts. We also investigated risk factors for CAD and CVD mortality in our population. We enrolled 256 haemodialysed patients (HDpt) who attended our centre from January 2001 to December 2005 (174 Male, 88 Female; 67 ± 15 years). Twenty-one subjects (19 M, 2 F; 64.2 years, 69 ± 71 months of dialysis) underwent a CABG (13) and PTCA (8) owing to angina or myocardial infarction or due to having several risk factors which required invasive evaluation (1 HDpt). Revascularization was achieved in 90% of patients who received PCI; the mortality rate was 12% at 3 months and 37% at 5 years respectively. Revascularization was achieved in 100% of patients who received CABG; the mortality rate was 23% at 3 months and 46% at 5 years respectively. Seven (14%) of the 49 HDpts screened for KT received coronary angiography. Two patients successfully underwent a CABG and no deaths were observed in this group. Only high serum levels of homocysteinaemia and parathormone related with CAD requiring invasive correction occurred in our population. Nine of the 21 treated patients died during the follow up. The dialysis time before revascularization procedures and the time which passed between clinical symptoms or the suspicion of acute coronary syndrome and revascularization procedures were significantly associated to mortality rate.

Our study shows that precise early cardiac assessment in HDpts is essential in order to reduce CAD and CV mortality, especially as far as life expectancy after kidney transplantation is concerned.

David P, Navino C, De Leo M. Coronary artery disease in dialysed patients: a single centre experience. *Trends Med* 2008; 8(3):177-182.

© 2008 Pharma Project Group srl

Paola David, Carlo Navino, Martino De Leo

SCO Nefrologia - Dialisi

Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità

Novara

Key words:

cardiovascular disease

dialysis

coronary artery bypass

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) ed in particolare la cardiopatia ischemica (CI) costituiscono la più frequente causa di morte in Italia ed in tutti i paesi occidentali¹. Rappresentano la principale causa di morte anche nei pazienti sottoposti a dialisi cronica rendendo conto del 44-60% della mortalità complessiva². In particolare l'infarto miocardio acuto (IMA) è la maggiore singola causa di morte stimata in circa il 22%. In questi pazienti la mortalità per malattia cardiovascolare è da 5 a 10 volte più elevata rispetto alla popolazione generale³. Tutto questo è in parte spiegato anche dall'elevata prevalenza di un danno cardiaco già prima dell'inizio della terapia sostitutiva; infatti un aumentato rischio cardiovascolare si ha anche per lievi riduzioni della funzione renale indipendentemente dalla presenza di altri fat-

 **Paola David**

SCO Nefrologia - Dialisi

Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità

Largo Bellini

28100 Novara

tori di rischio. E' evidente quindi quanto sia importante non solo una diagnosi precoce, considerando anche l'elevata prevalenza di ischemia silente, ma anche il riconoscimento e il trattamento delle cause predisponenti la patologia ischemica. In aggiunta ai fattori di rischio tradizionali quali età, sesso, familiarità, diabete, ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra, dislipidemia, fumo, nella popolazione degli uremici in dialisi sono infatti presenti fattori diversi che amplificano il rischio cardiovascolare quali anemia, iperparatiroidismo, iperomocisteinemia, solfati, infiammazione cronica, ipoalbuminemia, sleep-apnea, metilariginina asimmetrica (ADMA), catecolamine, isoprene^{4,5}.

Anche nel trapianto renale la mortalità per patologie cardiovascolari è molto più elevata rispetto alla popolazione generale, soprattutto nelle fasce d'età più giovani. In particolare l'IMA costituisce la principale causa di mortalità cardiovascolare rendendo conto fino al 50% dei decessi⁶. Secondo Kasinske⁷ circa il 13% dei pazienti che arrivano al trapianto sono portatori di patologia cardiovascolare; la durata del tempo di permanenza in lista d'attesa condiziona pesantemente non solo la sopravvivenza del graft ma anche quella del paziente⁸. Inoltre la durata del trattamento sostitutivo appare un fattore di rischio indipendente di mortalità e morbilità cardiovascolare nel post trapianto⁹. Questi dati suggeriscono che un'efficace prevenzione della patologia cardiovascolare richiede la riduzione della permanenza del paziente in trattamento dialitico accelerando il più possibile il tempo per completare l'immissione in lista ma parimenti eseguendo un attento e approfondito screening. I test non invasivi vengono impiegati come esami di 1° livello nei pazienti asintomatici con una storia di cardiopatia ischemica o ad alto rischio cardiovascolare, ma da questi non si possono trarre giudizi certi e definitivi per cui la coronarografia diventa spesso irrinunciabile¹⁰. Le nuove metodiche (RM o TC) per la valutazione della coronaropatia mancano ancora di dati certi per poterle considerare ideali nella valutazione.

I due principali trattamenti di rivascularizzazione sono rappresentati dalla angioplastica percutanea (PTCA) e dal by pass aorto coronarico (CABG). I dati presenti in letteratura riportano che la PTCA nei pazienti in dialisi ha successo nel 56-96% dei casi ma è gravata da

un elevato grado di restenosi (60-81%)¹¹. Il posizionamento di stent ha elevato fino al 90% il successo della procedura e ridotto la percentuale di restenosi al 31-36%. Per quanto riguarda il by pass aorto coronarico la mortalità perioperatoria è molto maggiore nei pazienti in dialisi rispetto ai soggetti non nefropatici, così come la mortalità a 1 e 5 anni¹². La necessità di intervenire in urgenza, un'età superiore a 70 anni e la presenza di uno scompenso cardiocircolatorio sono fattori predittivi di aumentato rischio.

Scopo del nostro lavoro è stato valutare la percentuale di successo della PTCA e del CABG, la percentuale di occlusione di CABG e di restenosi della PTCA, la mortalità e l'incidenza di complicanze maggiori nei pazienti in emodialisi e l'influenza dei fattori di rischio noti.

Materiali e metodi

Abbiamo studiato 265 pazienti emodializzati afferenti alla S.C.O. di Nefrologia e Dialisi dell'Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità di Novara dal Gennaio 2001 al Dicembre 2005. Di questi 174 erano maschi (65,6%) e 91 femmine. L'età anagrafica media era 67 ± 15 anni (17-95 anni). Sessantaquattro pazienti risultavano essere diabetici (24%), 217 ipertesi (81%), 60 coronaropatici (22%) di cui il 55% già pre dialisi. Sono stati considerati coronaropatici quei pazienti per i quali era stata posta diagnosi strumentale di cardiopatia ischemica ad indagini eseguite per screening pre trapianto o per comparsa di sintomatologia suggestiva. Nell'ambito dei cardiopatici il 52% era di sesso maschile, il 36% era diabetico, il 90% iperteso. Di questi 60 coronaropatici 26 sono stati trattati con terapia medica, 19 con CABG, 11 con PTCA, 4 con duplice intervento (CABG e successiva PTCA). Nell'ambito dei coronaropatici il 70% era in terapia con chelanti del fosforo (sevelamer e calcio carbonato), vs. il 66% dei non coronaropatici, l'80% con vitamina D per os o ev vs. il 62% dei non coronaropatici e il 61% con terapia combinata di vitamina D e chelanti del fosforo vs. il 54% dei non coronaropatici.

In questo gruppo abbiamo in particolare studiato i 21 pazienti sottoposti a rivascularizzazione coronarica chirurgica (13) e endovascolare (8) nell'intervallo gennaio 2001-dicembre 2005. Di questi pazienti 9 (42%) avevano una diagnosi di cardiopatia ischemica precedente

l'ingresso in dialisi. I pazienti sono stati sottoposti a CABG oppure a PTCA in accordo con la valutazione clinico-strumentale effettuata. L'indicazione clinica alla procedura terapeutica è stata un quadro di angina instabile o IMA in 20 pazienti, mentre in 1 paziente è stata successiva al riscontro di una patologia coronarica durante gli accertamenti per l'inserimento in lista di trapianto renale. Tutti i pazienti del gruppo PTCA hanno avuto un contemporaneo o successivo impianto di stent, in un solo caso medicato con sirolimus. Diciannove pazienti erano di sesso maschile e 2 di sesso femminile. L'età anagrafica media alla presentazione dei sintomi era di 64,2 anni (9,7 DS); l'età dialitica media alla presentazione dei sintomi era di 69 ± 71 mesi. Il tempo medio di osservazione è stato di 44 mesi. Il 100% dei pazienti era iperteso in terapia farmacologica. Il 30% dei pazienti del gruppo CABG e 1 solo paziente del gruppo PTCA erano diabetici insulino dipendenti. I vasi coronarici interessati dalle procedure di rivascolarizzazione sono stati 4 in 2 pazienti, 3 in 7 pazienti, 2 in 4 pazienti, 1 in 8 pazienti. Nell'ambito dei fattori di rischio noti abbiamo preso in considerazione i seguenti: diabete, anemia, paratormone, colesterolo, omocisteina, proteina C reattiva, albuminemia e l'andamento del KT/V. I valori di riferimento del paratormone intatto presso il nostro Laboratorio erano: 5,0-39,0 pg/ml. Abbiamo inoltre valutato la percentuale di successo di entrambe le metodiche (CABG e PTCA), la percentuale di occlusione dei by pass e di restenosi nella PTCA, la mortalità perioperatoria a 1-3-5 anni dalla procedura di rivascolarizzazione e l'incidenza di complicanze maggiori. Per l'analisi statistica del confronto delle

Tabella 1. Mortalità per tipo di trattamento.

	3 mesi	5 anni
CABG		
Mortalità %	23	46
PTCA		
Mortalità %	12	37

medie è stato utilizzato il test t di Student e il chi quadro.

Risultati

La percentuale di successo della PTCA nei pazienti studiati è stata del 90% con un tasso di restenosi a 1 anno del 45%. Non ci sono state complicanze durante la procedura. Tutti gli interventi di by pass effettuati hanno consentito la rivascolarizzazione prevista. Nel 17% dei casi si è però verificata l'occlusione del graft nel corso del periodo di osservazione. Si è verificata una sola complicanza maggiore (infezione polmonare-shock settico) in 1 paziente che ne ha determinato il decesso. Per 2 pazienti si è reso necessario il trattamento emofiltraivo veno-venoso continuo (CVVH) nel post intervento a causa di una importante instabilità emodinamica. Tutti gli altri hanno effettuato emodialisi bicarbonato.

La mortalità cardiovascolare nell'ambito dei 265 pazienti presi in esame è risultata del 23%, l'età dialitica media dei deceduti di 71 mesi \pm 8. La mortalità perioperatoria a 1-3 mesi post CABG è stata del 23%; a 5 anni del 46% in linea con i dati presenti in letteratura.

Tabella 2. Parametri clinici significativi nel confronto tra coronaropatici e non coronaropatici.

	Non coronaropatici n° 205	Coronaropatici n° 60	P
Albumina g/dL	3,9 \pm 0,4	3,9 \pm 0,6	n.s.
Colesterolo LDL mg/dL	103 \pm 32	101 \pm 26	n.s.
Emoglobina g/dL	11 \pm 0,8	11,2 \pm 0,9	n.s.
Omocisteina micromoli/L	31,5 \pm 13,5	36,4 \pm 15,4	0,05
PCR mg/dL	1,31 \pm 2	1,48 \pm 1,3	n.s.
PTH attivo pg/ml	126 \pm 157	172 \pm 160	0,05
Ca x P	47,7 \pm 11,5	47,8 \pm 12,9	n.s.
Fosforo mg/dL	5,2 \pm 1,3	5 \pm 1,2	n.s.
KT/V	1,41 \pm 0,26	1,47 \pm 0,68	n.s.

Tabella 3. Parametri significativi nel confronto tra sopravvissuti e deceduti.

	Età Dialitica (mesi)	Diagnosi / Procedura (giorni)
Sopravvissuti	43 ± 20	13 ± 20
Deceduti	69 ± 25	129 ± 140
p	0,05	0,05

La mortalità periprocedura di PTCA a 1-3 mesi è stata del 12%; a 5 anni del 37%.

La prevalenza della cardiopatia ischemica nei pazienti diabetici è risultata del 22% nei non diabetici del 18,9%.

La percentuale di diabetici è risultata significativamente più elevata nei coronaropatici (36%) rispetto ai non coronaropatici (22%) ($p=0,001$). Nel confronto tra le medie di albumina, colesterolo LDL, emoglobina, omocisteina, PCR, PTH, fosforemia, prodotto calcio fosforo e Kt/V nei due gruppi (coronaropatici e non), una significatività di valenza statistica è stata raggiunta per quanto riguarda la differenza di omocisteina ($36,4 \pm 15,4$ vs $31,5 \pm 13,5$) e paratormone (172 ± 160 vs 126 ± 157). Gli altri valori non differiscono significativamente nei due gruppi. E' però significativamente più elevata nell'ambito dei coronaropatici la percentuale di pazienti in terapia con chelanti del fosforo e vitamina D rispetto a quella dei non coronaropatici.

Dopo un tempo medio di osservazione dall'evento di 44 mesi, dei 21 pazienti trattati in questo periodo 12 sono sopravvissuti e 9 sono deceduti.

Tra il gruppo di pazienti sopravvissuti e quello dei deceduti è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa riguardo il tempo trascorso in trattamento emodialitico (43 ± 20 vs 69 ± 25 mesi; $p < 0,05$) e il tempo intercorso fra la diagnosi e la procedura terapeutica (13 ± 20 vs 129 ± 140 giorni; $p < 0,05$).

La sopravvivenza a lungo termine è risultata migliore ma non in modo significativo nel gruppo PTCA rispetto al gruppo CABG (62% vs 53%).

Abbiamo infine valutato quante coronarografie sono state eseguite per immissione in lista trapianto. Su 49 pazienti studiati nel suddetto periodo in 7 (14%) si è resa necessaria l'esecuzione di coronarografia per evento ischemico acuto o per riscontro di scintigrafia miocardica da stress sospetta per lesione ischemica. In 3 pazienti (42%) la coronarografia è risultata

positiva con necessità di CABG successivo in 2 pazienti.

In 1 paziente non è stata invece posta indicazione chirurgica per la perifericità della lesione e il ridotto calibro del vaso interessato (porzione distale dell'arteria circonflessa).

Conclusioni

La malattia cardiovascolare è attualmente la principale causa di mortalità e morbilità del paziente dializzato e del trapiantato di rene.

Grazie ai miglioramenti della tecnica chirurgica, delle conoscenze immunologiche e della terapia immunosoppressiva il trapianto renale è divenuto il trattamento di scelta per i pazienti con insufficienza renale terminale. Infatti i dati della letteratura mostrano chiaramente che il trapianto offre una migliore qualità di vita, una maggiore sopravvivenza e un rapporto costo/beneficio più favorevole rispetto alla terapia dialitica. L'aspettativa di vita dei trapiantati, tuttavia, è ancora notevolmente inferiore rispetto alla popolazione generale di pari età. La morte con rene funzionante è infatti la causa principale di perdita tardiva del rene trapiantato e in questo ambito la malattia cardiovascolare rende conto del 40% dei decessi. Questi dati impongono pertanto un costante monitoraggio della situazione cardiaca, già compromessa all'avvio della dialisi, dei fattori di rischio cardiovascolare e un tempestivo intervento terapeutico.

Come ampiamente riportato in letteratura anche i nostri dati confermano che nell'uremico il diabete rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare.

La percentuale di diabetici tra i nostri pazienti coronaropatici è significativamente più elevata (36%) che tra i non coronaropatici (22%). La malattia coronarica è spesso presente nei pazienti diabetici affetti da insufficienza renale ancor prima di iniziare il trattamento dialitico, anche in assenza di sintomatologia suggestiva per cardiopatia ischemica. Inoltre l'asso-

ciazione tra diabete mellito ed uremia è sinergica nel peggiorare la degenerazione aterosclerotica, la calcificazione dei vasi coronarici e quindi l'evoluzione della cardiopatia ischemica.

Ganesh e collaboratori hanno riportato che i pazienti con iperfosforemia hanno un rischio cardiovascolare aumentato del 41%, con una probabilità di morte improvvisa superiore al 20%¹³. L'iperfosforemia, un aumentato prodotto calcio-fosforo e l'iperparatiroidismo sono implicati nella patogenesi delle calcificazioni cardiovascolari che correlano alla gravità dell'aterosclerosi e della coronaropatia. Oltre ad un meccanismo chimico-fisico, la precipitazione di sali di calcio nelle pareti vasali può avvenire anche tramite meccanismi più complessi. L'iperfosforemia può infatti indurre un'iperplasia delle cellule muscolari di parete e loro trasformazione in cellule con caratteristiche di osteoblasti e conseguente deposizione di idrossiapatite con un processo simile a quello di ossificazione¹⁴.

Recenti osservazioni sembrano dimostrare che un miglior controllo della fosforemia e la riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio riducano il grado di progressione delle calcificazioni vascolari nell'aorta e nelle coronarie¹⁵. Dai nostri dati risulta che il paratormone è significativamente più elevato nei coronaropatici e potrebbe incidere sfavorevolmente sulla sopravvivenza di questi pazienti. Il fosforo e il prodotto calcio fosforo non risultano invece significativamente diversi nei due gruppi probabilmente perchè i cardiopatici erano trattati con chelanti e vitamina D in percentuale maggiore. Resta quindi fondamentale un buon controllo della fosforemia fin dagli stadi iniziali dell'insufficienza renale cronica con la riduzione dell'apporto dietetico di fosforo, un uso attento della vitamina D e l'utilizzo in dialisi di chelanti privi di calcio e alluminio.

I livelli plasmatici di omocisteina sono molto elevati nell'uremia e, secondo alcuni studi, si associano ad aumentata morbilità cardiovascolare. Nei nostri pazienti coronaropatici tali valori sono risultati significativamente più elevati rispetto ai non coronaropatici. L'iperomocisteina può determinare disfunzione endoteliale, proliferazione delle cellule muscolari lisce, aggregazione piastrinica, attivazione dei fattori della coagulazione con effetto protrombotico. La terapia con acido folico e vitamina B12 riduce i livelli circolanti di omocisteina,

ma non esiste ancora una sicura dimostrazione di effetti favorevoli sulla morbilità e mortalità cardiovascolare negli uremici.

Il problema della rivascolarizzazione coronarica, chirurgica o endovascolare, nell'insufficienza renale cronica è ancora oggetto di discussione. Sebbene nel tempo i risultati siano migliorati alcuni reports segnalano ancora una morbilità ed una mortalità tali da rivalutare il rapporto costo-beneficio di procedure così invasive nei pazienti uremici.

Nel nostro studio la mortalità periprocedura, sia a 3 mesi che a 5 anni è stata superiore per i pazienti trattati con CABG (23% - 46%) che con PTCA (12%-37%); la minore mortalità osservata in quest'ultimo gruppo potrebbe essere indice di una selezione della casistica nel senso che questi pazienti potrebbero aver avuto una patologia ischemica di minor gravità e/o essere stati trattati più precocemente. Queste percentuali però restano notevolmente più elevate se paragonate ai dati relativi alla popolazione non uremica. Il più ampio studio in questo ambito è stato l'ARTS (arterial revascularization Therapies study) che ha coinvolto 1205 pazienti trattati con stent o bypass. Ad un anno dall'intervento tra il gruppo sottoposto a stent ed il gruppo sottoposto a bypass non sono state descritte differenze significative per quanto riguarda i tassi di mortalità, ma questi sono rispettivamente il 2, 5% e il 2,8%¹⁶. La dialisi e l'uremia hanno una notevole importanza nel determinare questa differenza sulla sopravvivenza, in quanto il maggior tempo trascorso in emodialisi è un indice prognostico sfavorevole sulla sopravvivenza stessa.

Un altro dato significativo è quello relativo al tempo intercorso fra la diagnosi e l'intervento di rivascolarizzazione: i pazienti deceduti hanno atteso in media 3-4 mesi in più del gruppo dei sopravvissuti dal momento della prima diagnosi. Sicuramente quindi l'intervallo di tempo fra la diagnosi e la decisione di intervenire deve essere il minore possibile data l'evoluitività della patologia in oggetto.

Una certa maggiore cautela va poi posta nel selezionare i soggetti da destinare all'intervento valutando l'età anagrafica, le condizioni comorbide e l'anzianità dialitica.

Nei pazienti dializzati inoltre le procedure cardiache andrebbero sempre condotte in condizioni di elettività; la necessità di intervenire in condizioni di emergenza e la presenza di uno scompenso cardiocircolatorio sono infatti pre-

dittivi di aumentato rischio a breve termine in molte casistiche¹⁷.

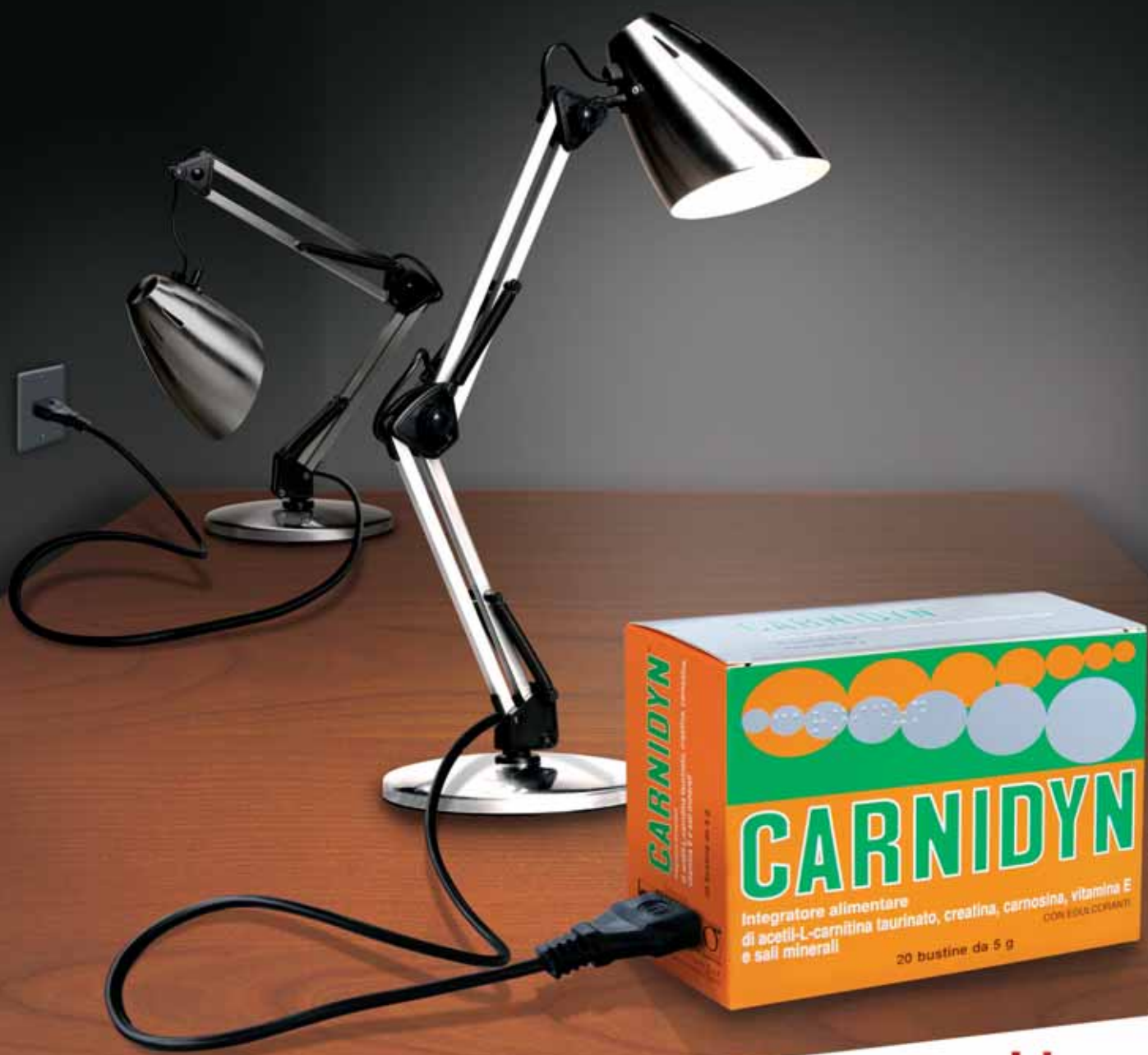
Un atteggiamento aggressivo mirato alla correzione dei fattori di rischio dell'aterosclerosi, ad una diagnosi precoce ed un tempestivo trattamento della cardiopatia ischemica sono le linee da seguire in questi pazienti. La diagnosi precoce del danno coronarico nel paziente uremico infine riveste un ruolo importante sia per la possibilità di intervenire in modo elettivo che per agevolare il processo decisionale di trapiantabilità considerando che la durata del trattamento sostitutivo appare un fattore di rischio

indipendente di mortalità e morbilità cardiovascolare nel post trapianto¹⁸.

La ricerca scientifica nel campo della genetica, della biologia molecolare e della fisiologia cardiovascolare contribuirà moltissimo alla più precisa valutazione del rischio coronarico nel prossimo futuro. C'è una grande aspettativa dagli studi sui polimorfismi e sulle anomalie dei geni del metabolismo lipidico e della regolazione pressoria, sulla funzione endoteliale, sull'instabilità della placca aterosclerotica, sull'infiammazione ed i suoi parametri e sull'ossidazione delle lipoproteine. **TIM**

Bibliografia

1. **Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al;** for the WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90:583-612.
2. **National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease:** controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl. 3):S1-S199.
3. **Racki S, Zaputovic L, Vujcic B, et al.** Cardiovascular risk factors and disease strongly predict hemodialysis treatment outcome in maintenance hemodialysis patients. *Croat Med J* 2005; 46:936-941.
4. **Vandana M, Sarnak MJ, Greene T, et al.** Relationship between homocysteine and mortality in Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2006; 113:1572-1577
5. **Rattazzi M, Puato M, Faggini E, et al.** New markers of accelerated atherosclerosis in end stage renal disease. *J Nephrol* 2003; 16:11-20.
6. **Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al.** Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57:307-313.
7. **Kasiske BL, Guizarro C, Massy ZA, et al.** Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:158-165.
8. **Meier-Kriesche H-U, Kaplan B.** Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplantation outcomes. *Transplantation* 2002; 74:1377-1381.
9. **Ponticelli C, Villa M, Cesana B, et al.** Risk factors for late kidney allograft failure. *Kidney Int* 2002; 62:1848-1854.
10. **Braun WE, Marwick TH.** Coronary artery disease in renal transplant recipients. *Cleve Clin J Med* 1994; 61:370-385.
11. **Le Feuvre C.** Angioplasty and stenting in patients with renal disease. *Heart* 2000; 83:7-8.
12. **Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF.** The renal patient with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1343-1353.
13. **Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al.** Association of elevated serum phosphate, calcium x phosphate product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2131-2138.
14. **Moe SM.** Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix protein. *Kidney Int.* 2002; 61:638-647.
15. **Chertow GM, Burke SK, Raggi P, et al.** Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 245-252
16. **Legrand VM, Serruys PW, Unger F, et al.** Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) Investigators. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Circulation* 2004; 109:1114-1120.
17. **Franga DL, Kratz JM, Crumbley AJ, et al.** Early and long-term results of coronary artery bypass grafting in dialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:813-818.
18. **Cosio FG, Alamir A, Yim S, et al.** Patient survival after renal transplantation: The impact of dialysis pretransplant. *Kidney Int* 1998; 53:767-772.




biofutura
Gruppo Sigma-Cel

CARNIDYN®

L'ENERGIA C'É

Affaticamento da lavoro studio stress e cambio di stagione

CARNIDYN

INTEGRATORE ALIMENTARE

di acetil-L-carnitina taurinato, creatina, carnosina, vitamina E e sali minerali CON EDULCORANTI

CARNIDYN è un integratore alimentare utile nei casi di ridotto apporto o aumentato fabbisogno come avviene, ad esempio, negli stati astenici.

CARNIDYN è una formulazione a base di **acetil-L-carnitina taurinato**, **creatina**, **carnosina**, vitamina E e sali minerali in grado di sostenere l'attività metabolica delle cellule muscolari.

L'affaticamento psicofisico da lavoro, lo studio, lo stress, l'aumentata attività fisica, l'eccessiva sudorazione, gli stati convalescenziali, di debilitazione organica e riabilitativi portano spesso ad un generale stato di astenia.

I componenti di **CARNIDYN** apportano un ottimo supporto metabolico che favorisce il recupero della capacità energetica delle cellule muscolari.

L'astenia e le situazioni che ne sono la causa sono spesso accompagnate da accumulo di radicali liberi e metaboliti tossici nella cellula.

I componenti di **CARNIDYN** sono in grado di favorirne l'eliminazione e, addirittura, di prevenirne la formazione.

L'astenia è spesso accompagnata da denutrizione o malnutrizione.

I componenti di **CARNIDYN** restituiscono all'organismo i fattori metabolici essenziali per il corretto funzionamento dei processi di produzione dell'energia.

L'**acetil-L-carnitina taurinato** è una molecola che, per le sue particolari caratteristiche fisico-chimiche, consente un efficiente assorbimento ed il trasporto all'interno della cellula di due fondamentali fattori metabolici:

L'**acetil-L-carnitina** è una sostanza indispensabile nei meccanismi di produzione di energia. Il suo ruolo fondamentale nei processi di utilizzazione dei grassi e degli zuccheri ne fanno il metabolita di elezione in tutti i casi di carenza energetica. Una carenza di **acetil-L-carnitina** è stata riscontrata in tutte le situazioni legate all'astenia; la taurina è un aminoacido normalmente presente nelle cellule che svolge un ruolo essenziale nei meccanismi di contrazione muscolare e nella trasmissione degli impulsi neuro-motori.

La **creatina** gioca un ruolo essenziale nella determinazione dello stato bioenergetico delle cellule muscolari contrattili. Il suo apporto fornisce un substrato fondamentale per i meccanismi di recupero del trofismo muscolare e della capacità di produrre lavoro.

La **carnosina** è una sostanza normalmente presente nel muscolo che presenta una spiccata attività antiossidante. La sua presenza incrementa l'efficienza delle fibre muscolari diminuendo la formazione di acido lattico.

La vitamina E è un potente antiossidante naturale che contrasta la formazione di radicali liberi e protegge dal danno cellulare derivante dallo stress metabolico.

Potassio, **magnesio**, **zinco** e **selenio** svolgono ruoli fondamentali in molte attività enzimatiche legate alla prestazione muscolare e la loro supplementazione è indispensabile in tutte le situazioni fisiopatologiche che causano l'astenia.



Indicazioni

CARNIDYN è indicato per integrare il ridotto apporto o l'aumentato fabbisogno di sostanze metaboliche essenziali per il corretto funzionamento delle cellule muscolari.

Modalità d'uso

La dose raccomandata è di una o due bustine al giorno, sciolte in un bicchiere di acqua.

Indicazione delle caratteristiche nutrizionali

Con edulcoranti, senza conservanti.

Avvertenze

Non superare le dosi giornaliere raccomandate.

Gli integratori non vanno intesi come sostituto di una dieta variata. In caso di uso prolungato (oltre le 6-8 settimane) è necessario il parere del medico.

Il prodotto è controindicato nei casi di patologia renale, in gravidanza e al di sotto dei 12 anni.

Tenere fuori dalla portata dei bambini al di sotto dei 3 anni.

Attenzione: il prodotto contiene tracce di soia.

Contiene una fonte di fenilalanina.

Norme di conservazione

Conservare il prodotto in luogo fresco ed asciutto ad una temperatura non superiore a 25°C.

Etichetta nutrizionale

Valore medio	Contenuto per bustina (5,00 g)	% R.D.A. (**)
Valore energetico	10 kcal 42 kJ	
Proteine	0,00 g	
Carboidrati	0,92 g	
di cui: zuccheri	0,50 g	
amido	0,20 g	
polialcoli	0,00 g	
Grassi	0,00 g	
Creatina base anidra	1300,00 mg	
pari a Creatina monoidrata	1500,00 mg	
Acetil-L-carnitina taurinato	150,00 mg	
Potassio	100,00 mg	
Magnesio	100,00 mg	33%
L-carnosina	50,00 mg	
Vitamina E (*)	15,00 mg	150%
Zinco	7,50 mg	50%
Selenio	0,02 mg	
Sodio	0,00 g	

(*) Nella composizione della Vitamina E sono presenti come coadiuvanti gelatina di pesce e maltodestrina.

(**) Razione giornaliera raccomandata.

Distribuito da

BIOFUTURA PHARMA S.p.A.

Via Pontina km 30,400 - Pomezia - Roma

Prodotto da

E-Pharma Trento S.p.A - Via Provina, 2-38040 Ravina - Trento

CARNIDYN

è un marchio di proprietà BIOFUTURA PHARMA S.p.A.


biofutura