

La vitamina D nei pazienti con malattia renale cronica

Mario Cozzolino, Francesca Elli, Laura Cappelletti, Paola Ciceri

Dipartimento di Scienze della Salute, U.O. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Università di Milano, Milano

Vitamin D in CKD

Important mineral homeostasis disorders occur from the early stages of chronic kidney disease (CKD), despite patients may be completely asymptomatic. These disorders, affecting the serum levels of calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and vitamin D, have a striking impact on the patient's prognosis as they affect the cardiovascular system. The new term "Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease" (CKD-MBD) was created to define bone disease during CKD as a systemic disorder tightly linked to cardiovascular calcifications and disabilities. Vitamin D deficiency has a main role in the pathogenesis of CKD-MBD through the pleiotropic actions of this hormone. Vitamin D receptors (VDRs) are ubiquitous, and their activation has shown protective effects against the development of secondary hyperparathyroidism as well as anti-hypertensive, anti-inflammatory, anti-fibrotic, immunomodulating, anti-proliferative, anti-diabetic, and anti-proteinuric properties. These mechanisms can explain, at least in part, the influence of vitamin D status for avoiding and delaying cardiovascular disease and CKD progression. These findings strongly support the importance of an early diagnosis of mineral homeostasis disorders in CKD and the need for a correction of vitamin D deficiency to prevent the disabilities and major events related to it.

Keywords: Vitamin D, Chronic Kidney Disease



Mario Cozzolino

Lo squilibrio nell'omeostasi minerale a cui si assiste nella CKD non ha impatto solamente sul sistema scheletrico, ma ha una forte correlazione con lo sviluppo di calcificazioni vascolari e complicanze cardiovascolari, principale causa di morte in questa sottopopolazione.

Alla luce di queste nuove evidenze è stato coniato nel 2006 il termine "Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease", che consente di inserire la patologia ossea in corso di CKD, tradizionalmente denominata osteodistrofia ossea, in un'entità clinico-patologica più complessa.

È definito CKD-MBD un disordine sistemico del metabolismo minerale, causato dall'insufficienza renale cronica, caratterizzato da tre manifestazioni presenti da sole o in associazione:

alterazioni biochimiche di calcemia, fosforemia, PTH e vitamina D; anomalie ossee in termini di turnover, mineralizzazione e volume; e calcificazioni vascolari o in altri tessuti molli (1).

La perdita progressiva della funzionalità renale porta a una riduzione della capacità del rene di eliminare fosforo e di sintetizzare vitamina D attiva (calcitriolo).

Le immediate conseguenze sono l'iperfosforemia e l'ipocalcemia, quest'ultima favorita sia dal ridotto riassorbimento intestinale di calcio secondario al deficit di calcitriolo, sia dall'azione chelante del fosforo che induce la precipitazione di fosfato di calcio.

Tali alterazioni di laboratorio però compaiono tardivamente nel corso della CKD dal momento che il nostro organismo mette in moto dei meccanismi deputati a ristabilire l'omeostasi del calcio-fosforo: già a livelli di eGFR pari a 60-90 ml/min si assiste, su stimolo dell'iperfosforemia, a un aumento dei livelli sierici di FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23, un ormone fosfaturico di sintesi osteoblastica) e successivamente del PTH (eGFR 30-60 ml/min), entrambi deputati ad aumentare l'escrezione renale di fosforo (2). Anche la carenza di vitamina D attiva, direttamente e indirettamente attraverso l'ipocalcemia, rappresenta un importante e indipendente stimolo cronico all'aumento della secrezione del PTH in corso di CKD (3).

Con l'avanzare dell'insufficienza renale l'iperparatiroidismo perde progressivamente il significato fisiologico-protettivo che ha nelle fasi iniziali di malattia e le paratiroidi diventano insensibili ai segnali regolatori. Il deficit di vitamina D ha un ruolo centrale nello sviluppo dell'iperparatiroidismo secondario causando una riduzione a livello delle

Accepted: January 27, 2015

Published online: February 4, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Mario Cozzolino, MD, PhD
Dipartimento di Scienze della Salute
Università di Milano
U.O. Nefrologia e Dialisi
Ospedale San Paolo
Via A. di Rudini, 8
20142 Milano, Italy
mario.cozzolino@unimi.it.

paratiroidi dei suoi specifici recettori (VDRs-Vitamin D Receptors) e dei recettori sensibili al calcio (CaSR). Si riducono così gli stimoli inibitori sulla secrezione del PTH e si altera il set-point per il calcio con diminuzione della sensibilità paratiroidea al calcio ionizzato. Indirettamente, inoltre, tramite l'ipocalcemia, la carenza di vitamina D porta a un aumento dell'espressione di fattori di crescita promuovendo l'iperplasia e l'ipertrofia delle paratiroidi. Si instaura quindi un circolo vizioso nel quale da un lato l'iperfosforemia e la carenza di vitamina D aggravano nel tempo la resistenza delle paratiroidi all'azione inibitrice della vitamina D stessa, dall'altro la sintesi di quest'ultima viene ulteriormente compromessa dalla riduzione di parenchima renale funzionante e dall'azione inibitrice dell'FGF-23 sulla 1α -idrossilasi, deputata alla sintesi di vitamina D attiva. Nelle fasi avanzate di CKD si assiste quindi a un aumento del riassorbimento osseo, mediato dall'iperparatiroidismo secondario, che porta a una ridotta densità minerale ossea complessiva e ad alterazioni strutturali dell'apparato scheletrico con conseguente notevole compromissione della qualità di vita di questi pazienti in termini di rischio di fratture ossee e disabilità (4). Un sistema osteoscheletrico così compromesso e caratterizzato da un alterato turnover non riesce più ad agire come sistema tampone e si assiste allo sviluppo di ipercalcemia e iperfosforemia (5). La conseguenza più grave di questo squilibrio del metabolismo minerale è il deposito del calcio e del fosforo in eccesso a livello dei tessuti molli e in particolare nei vasi sanguigni con drammatici risvolti dal punto di vista dell'aumento della frequenza di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Il deficit di vitamina D coinvolge sia la sua forma attiva, la 1-25 OH vitamina D (calcitriolo), che ha un'affinità molto maggiore per il VDR rispetto ai precursori, sia la vitamina D nativa (ergocalciferolo e calciferolo) e la 25 OH vitamina D (calcifediolo).

Il calcifediolo ha una concentrazione ematica e un'emivita plasmatica notevolmente maggiori rispetto al calcitriolo (15-18 gg vs 3-7 gg) ed è la sua concentrazione sierica ad essere tenuta in considerazione come parametro per stabilire lo stato complessivo di vitamina D di un individuo.

Non c'è un valore soglia universalmente riconosciuto che stabilisca i livelli di sufficienza di vitamina D, però diversi studi definiscono come carenza valori al di sotto dei 20 ng/ml (50 nmol/L), con valori normali al di sopra dei 30 ng/ml (75 nmol/L) (6).

Nella terapia di supplementazione del paziente nefropatico sono da considerare due approcci.

Il primo è la supplementazione con vitamina D nativa o con 25 OH vitamina D che ha un significato di recupero dello stato nutrizionale. Nel paziente con CKD, portatore di numerose anomalie della sintesi e del catabolismo della forma attiva di vitamina D sia renale che extrarenale, la somministrazione di vitamina D nativa non è sufficiente a normalizzare i livelli sierici di calcitriolo a meno di non utilizzare dosaggi così elevati da risultare dannosi. Livelli di 25 OH vitamina D ≥ 150

ng/ml risultano tossici e associati con calcificazioni vascolari e dei tessuti molli. Piccoli studi sulla supplementazione con vitamina D nativa sono stati effettuati per lo più sulla popolazione generale, ma anche in pazienti con CKD, e hanno mostrato un miglioramento del metabolismo minerale, riduzione del PTH, miglioramento dei parametri infiammatori, e del metabolismo glucidico; una metanalisi per lo più comprendente soggetti anziani la associa inoltre con la riduzione di mortalità da tutte le cause. Mancano dei trials randomizzati a conferma di questi risultati e soprattutto che prendano in considerazione gli outcomes cardiovascolari (7).

La supplementazione con calcitriolo o suoi analoghi rappresenta il secondo approccio terapeutico ed è fondamentale per normalizzare i livelli di vitamina D attiva sia in maniera diretta, sia perché favorisce la sintesi endogena di calcitriolo a livello renale e periferico. Infatti il calcitriolo è indispensabile per il riassorbimento del calcifediolo urinario tramite la megalina e quindi per la sua attivazione renale e un suo deficit porterebbe a un ulteriore peggioramento dello stato carenziale di vitamina D. Anche a livello periferico il calcitriolo risulta fondamentale per la sua stessa sintesi: è infatti un importante stimolo per potenziare l'internalizzazione della 25 OH vitamina D all'interno dei macrofagi, cellule dendritiche e cheratinociti, tutte cellule dotate di una propria 1α -idrossilasi (5).

Il calcitriolo ha però tra i suoi effetti secondari la comparsa di ipercalcemia e iperfosforemia, con peggioramento della progressione delle calcificazioni vascolari. L'utilizzo degli attivatori selettivi dei VDRs (VDRAs, per es. paracalcitolo) hanno invece un minor effetto sull'aumento del calcio e fosforo sierici; infatti agiscono soprattutto a livello paratiroideo migliorando l'iperparatiroidismo secondario e l'ipertrofia delle paratiroidi, mentre il loro effetto a livello del riassorbimento intestinale di calcio e fosforo e sulla loro mobilitazione ossea è molto ridotto. Rispetto al calcitriolo questi nuovi analoghi hanno sicuramente un margine terapeutico maggiore (6).

Diversi studi clinici hanno riscontrato un'associazione tra supplementazione con vitamina D attiva o VDRAs e riduzione di mortalità da tutte le cause in pazienti con CKD in dialisi e non; almeno nei pazienti in dialisi la supplementazione di calcitriolo è stata correlata con un miglioramento della struttura e funzionalità miocardica. Il confronto in termini di sopravvivenza tra calcitriolo e VDRAs è stato effettuato in pazienti in dialisi: un grande studio controllato ha messo in evidenza un vantaggio in termini di sopravvivenza dei pazienti che ricevevano paracalcitolo iv rispetto al calcitriolo iv; lo stesso si è verificato nei pazienti che sono stati "switchati" dalla terapia con calcitriolo a quella con paracalcitolo (7). Osservazioni simili sono state fatte per pazienti con CKD stadio III-V, ma c'è necessità di ulteriori studi per avere delle evidenze esaustive (8). Il paracalcitolo ad alte dosi (2 mcg) è stato inoltre associato nello studio VITAL a una riduzione dell'albuminuria in pazienti con DM (Diabete Mellito) tipo II.

La supplementazione di vitamina D attiva non sostitu-

isce comunque quella con vitamina D nativa che rimane fondamentale per fornire il substrato per la sintesi del calcitriolo sia attraverso l'1 α -idrossilasi renale sia attraverso le 1 α -idrossilasi periferiche garantendo inoltre l'attivazione paracrina dei VDRs a livello locale (9).

L'approccio da tenere per la supplementazione del deficit di vitamina D nel paziente nefropatico dovrebbe dunque essere quello della terapia combinata con vitamina D nativa e attiva. Studi preliminari su ratti nefrectomizzati per 5/6 hanno dimostrato un vantaggio in termini di outcomes cardiovascolari e miglioramento della funzione renale nel gruppo in trattamento con basse dosi di paracalcitolo e vitamina D nativa rispetto a quelli in monoterapia. Risulta importante inoltre tenere comunque in considerazione che i livelli sufficienti di vitamina D a cui si ha un'ottimizzazione della funzione vascolare hanno una finestra stretta.

In conclusione, la vitamina D ha un ruolo centrale nella patogenesi della CKD-MBD e nella protezione da eventi cardiovascolari nel paziente nefropatico. In primo luogo il deficit di vitamina D in corso di CKD è coinvolto nella patogenesi dell'iperparatiroidismo secondario e, di conseguenza, nello sviluppo delle calcificazioni vascolari. Le calcificazioni vascolari, accelerate e progressive nel paziente nefropatico, rappresentano la complicità più grave dell'iperparatiroidismo secondario per il loro impatto prognostico negativo in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare. La carenza di vitamina D ha inoltre un ruolo come fattore di rischio cardiovascolare non classico nella malattia renale cronica indipendentemente dal suo coinvolgimento nella formazione delle calcificazioni vascolari. I meccanismi coinvolti nella sua azione cardioprotettiva e allo stesso tempo nefroprotettiva sono numerosi comprendendo l'inibizione della proliferazione cellulare, della fibrosi, dei fenomeni infiammatori, della proteinuria e importanti proprietà anti-diabetiche e anti-ipertensive. Alla luce di queste osservazioni, risulta chiaro che il mantenimento di adeguati livelli sierici di vitamina D sia un elemento imprescindibile nella terapia della CKD.

Disclosures

Financial support: No financial support was received for this submission.

Conflict of interest: None of the authors has conflict of interest with this submission.

Bibliografia

1. Vervloet MG, Massy ZA, Brandenburg VM, Mazzaferro S, Cozzolino M, Ureña-Torres P, Bover J, Goldsmith D; CKD-MBD Working Group of ERA-EDTA. Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):427-36.
2. Cozzolino M, Ureña-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, Larsson TE, Massy ZA, Mazzaferro S; CKD-MBD Working Group of ERA-EDTA. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(10):1815-20.
3. Cozzolino M, Ketteler M, Martin KJ, Sharma A, Goldsmith D, Khan S. Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(4):899-905.
4. Galassi A, Bellasi A, Auricchio S, Papagni S, Cozzolino M. Which vitamin D in CKD-MBD? The time of burning questions. *Biomed Res Int.* 2013;2013:864012.
5. Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson TE, Massy ZA, Cozzolino M. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(2):339-49.
6. M Cozzolino, M Kettler, D Zehnder. The vitaminD: a crosstalk between the heart and kidney; *Eur J Heart Fail.* 2010;12(10):1031-41.
7. 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(5):446-56.
8. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9752):1543-51.
9. Dusso A, Arcidiacono MV. La carbamazepina antagonizza la soppressione di vitamina D-mediata dell'iperparatiroidismo secondario: patogenesi e possibilità terapeutiche. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche* 2014;26(4):354-8.