

CKD-MBD: un caso “resistente”

Maria Polidoro

U.O.S. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Liberatore, Atri (Teramo), AUSL Teramo

CKD-MBD: A “RESISTANT” CASE

Abstract. The following report describes the case of a stage V CKD patient (according to the K/DOQI classification) with secondary hyperparathyroidism and hypocalcemia; the patient’s condition did not improve with hemodialysis treatment or with oral calcium and vitamin D analogue supplements.

Also, parathyroidectomy did not lead to an improvement of the clinical picture; by contrast, an improvement was achieved by contemporary administration of paricalcitol, cholecalciferol, and cinacalcet.

Since the last 10 years the patient was on carbamazepine therapy, a cytochrome P450 inducer able to promote 25-OH vitamin D catabolism and deficiency.

Since the 25-OH vitamin D level was not checked at the first patient’s evaluation, iatrogenic 25-OH vitamin D deficiency couldn’t be assessed.

The present case report highlights how the use of vitamin D analogues together with oral calcium supplementation and sub-total parathyroidectomy were not decisive in this patient. Conversely, the safe use of cinacalcet and 25-OH vitamin D supplements were more effective for controlling the clinical features of secondary hyperparathyroidism.

Key words: CKD-MBD, Carbamazepine, 25 OH vitamin D, Cinacalcet

Conflict of interest: None.

Financial support: None.

Accettato: 26 Maggio 2014



Maria Polidoro

Introduzione

Il controllo della Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) riveste un aspetto determinante per la morbilità, la mortalità e la prognosi della malattia renale cronica (MRC).

Si attua mediante valutazioni radiologiche (Rx scheletro, ricerca di calcificazioni vascolari ecc), ecografiche (ricerca di adenomi paratiroidi) ed umorali (dosaggio plasmatico

di calcio, fosforo, paratormone, fosfatasi alcalina totale ed ossea e della 25(OH)D). Per quanto riguarda la 25(OH)D, a tutt’oggi per i pazienti uremici in emodialisi deve essere ancora validato il valore plasmatico ottimale e la modalità della sua eventuale replezione.

Presentiamo qui un caso di interferenza farmacologica inseritasi nella già complessa clinica della CKD-MBD, producendo un quadro di iperPTH secondario di non consueta resistenza. Questo caso sottolinea come tutti i tools a nostra disposizione compreso il dosaggio della 25(OH)D, per le conoscenze attuali, dovrebbero essere usati sin dalla prima presentazione del paziente affetto da MRC. Tale strumento infatti ci avrebbe permesso di “guardare” il paziente anche da una prospettiva più corretta.

Il caso evidenzia inoltre come la terapia dell’iperparatiroidi-

simo (iperPTH) dovrebbe essere sempre “cl clinicamente ragionata” e ad avviso dell’autore seguire una progressione logica e validata.

Caso clinico

A giugno 2006 viene valutato presso l’ambulatorio Nefrologico del Centro un paziente maschio di razza caucasica, 41 anni di età, che riferisce in anamnesi: all’età di 37 anni asportazione laparotomica di linfangioma cistico retroperitoneale e pelvico; assunzione cronica dall’età di 20 anni di nimesulide (circa 400 mg/settimana) per ricorrenti episodi cefalalgici; dall’età di 29 anni assunzione continuativa di carbamazepina (800 mg/die) per episodi comiziali con assenze atipiche; iperteso dall’età di 35 anni e con fibrillazione atriale cronica dai 40 anni. Il paziente viene inviato all’ambulatorio Nefrologico del Centro per una CKD (V grado K/DOQI) verosimilmente secondaria a nefroangiosclerosi e ad abuso di FANS. La MRC è accompagnata da anemia ed iperPTH ipocalcemico (Tab. I). Sin dalla prima osservazione viene prescritta dieta iposodica ed ipoproteica, con ridotto apporto di fosforo associata a terapia con calcitriolo e calcio carbonato *per os* (Tab. II).

Deve essere notato che all’epoca nel Centro non veniva eseguito dosaggio routinario della 25(OH)D.

Ad aprile 2007 il paziente deve essere avviato alla terapia sostitutiva mediante emodialisi trisettimanale tradizionale,

TABELLA I - PARAMETRI LABORATORISTICI, VALORI ANNUALI MEDI E DS, NEL PERIODO OSSERVAZIONALE

| Parametro monitorato | Anno 2006 | Anno 2007 | Anno 2008 | Anno 2009 | Anno 2010 | Anno 2011 | Anno 2012 | Anno 2013 | Anno 2014 |
|-----------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Creatinina mg/dl | 6,0 ± 0,3 | 8,5 ± 1,1 | 8,0 ± 1,4 | 8,3 ± 1,7 | 9,0 ± 0,2 | 10,0 ± 1,7 | 9,0 ± 1,3 | 3,6 ± 1,7 | 2,0 ± 0,3 |
| Calcemia totale mg/dl | 7,4 ± 1,1 | 8,1 ± 0,1 | 7,6 ± 0,8 | 7,16 ± 1,5 | 8,3 ± 0,1 | 7,6 ± 0,7 | 7,0 ± 0,1 | 8,8 ± 0,3 | 8,7 ± 0,4 |
| Fosforemia mg/dl | 4,8 ± 0,2 | 4,5 ± 0,6 | 5,5 ± 0,7 | 4,0 ± 0,1 | 6,0 ± 1,3 | 5,5 ± 0,6 | 5,0 ± 0,1 | 3,2 ± 0,2 | 3,4 ± 0,3 |
| Fosfatasi alcalina UI | 124,3 ± 3,1 | 120,5 ± 10,6 | 117,5 ± 2,1 | 112 ± 12,7 | 100,5 ± 7,7 | 107,2 ± 2,8 | 105,5 ± 4,9 | 117,5 ± 18,3 | 120,2 ± 13,0 |
| Vit D 25(OH) ng/ml | | | | | | 5,0 ± 0,2 | 11,3 ± 2,5 | 23,3 ± 3,1 | 26,2 ± 0,1 |
| PTH pg/ml | 540,3 ± 80,2 | 581,8 ± 122,0 | 592,4 ± 92,6 | 858,0 ± 112,7 | 536,0 ± 136,3 | 485,0 ± 62,2 | 269,2 ± 27,9 | 241,2 ± 88,6 | 130,8 ± 7,1 |

- Fosfatasi alcalina v.n. 40 UI-129 UI.

Metodiche di dosaggio del PTH:

- PTH-Duo RIA Scantibodies dall'anno 2006 all'anno 2011 (v.n. 14,0-66,0 pg/ml).

- PTH bio-intatto elettrochemiluminescenza Roche dall'anno 2012 all'anno 2014 (v.n. 15,0-57,0 pg/ml).

TABELLA II - TERAPIA SEGUITA DAL PAZIENTE NEL PERIODO OSSERVAZIONALE

| Presidio terapeutico | Anno 2006 | Anno 2007 | Anno 2008 | Anno 2009 | Anno 2010 | Anno 2011 | Anno 2012 | Anno 2013 | Anno 2014 |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------------------|-----------|----------------------|-----------|
| Vitamina D o suoi analoghi | | | | | | | | | |
| Calcitriolo mcg/die | 0,50 | 0,50→0 | | | | | | | |
| Paracalcitolo mcg/sett. | | 15→30 | 30 | 45 | 45 | 45→0 0→3 →7→14 →15→30 | 30 | | |
| Colecalciferolo UI/die | | | | | | 1500 | 3000 | 1000 | 1000 |
| Chelanti del Fosforo | | | | | | | | | |
| Calcio carbonato g/die | 1,0 | 1,0 | 1,0→0,5 | 1,0 | 2,0 | 2,0→3,0 | 3,0 | | |
| Sevelamer cloridrato mg/die | | 1600 | 1600 | | | | | | |
| Lantanio carbonato mg/die | | | | 1500 | 3000 | | | | |
| Altre terapie | | | | | | | | | |
| Cinacalcet mg/di alterni | | | | | | | 30 | | |
| PTX | | | | | | X | | | |
| Carbamazepina mg/die | | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800 | 800→ →400 →200 | 200 |

con [Ca⁺⁺] nel bagno di dialisi di 1,5 mmol/L. Come da linee guida (1, 2) vengono eseguiti i principali esami strumentali per la valutazione della osteodistrofia (Rx-scheletro ed addome, ecocardiogramma, densitometria ossea total-body), con dimostrazione di assenza di calcificazioni vascolari o cardiache, lievi segni di riassorbimento osseo sottoperiostale alle falangi distali delle mani, e con ridotto tenore calcico a livello di mandibola, bacino e rachide.

Nei mesi successivi non ottenendo alcun miglioramento dell'iperPTH la terapia viene progressivamente variata, aggiungendo al calcio carbonato un chelante del fosforo (sevelamer 1600 mg/die) assunto con scarsa compliance, e sostituendo il calcitriolo con paracalcitolo a dose progressivamente crescente (Tab. II).

Nonostante il progressivo aumento del dosaggio del paracalcitolo attuato già dal 2007 (Tab. II), nell'aprile del 2011, per il persistere dell'iperPTH, accompagnato dall'evidenza ecografica d'iperplasia della paratiroide inferiore sx (Ø 0,7 cm) con negatività scintigrafica di paratiroidi ectopiche, e dalla comparsa di una tipica lesione osteodistrofica in regione tarsale del piede dx (Fig. 1), con limitazione funzionale alla deambulazione, il paziente viene inviato a paratiroidectomia (PTX) 7/8 cui segue sospensione della somministrazione di paracalcitolo (Tab. II). Risale solo a quest'epoca il primo dosaggio plasmatico della 25(OH)D, con evidenza di una sua grave carenza (5 ng/ml) e sempre a tal periodo risale conseguentemente la prima prescrizione di colecalciferolo *per os*, alla dose di cari-



Fig. 1 - Febbraio 2011: tipica lesione osteodistrofica della regione tarsale del piede destro.

co di 100.000 UI, seguita da 50.000 UI/mese.

Poiché la PTX produce solo una breve (settimane) riduzione dei valori di PTH sierico (Fig. 2), sempre in presenza di una calcemia totale tendenzialmente bassa (8,0 mg/dl) e di una fosforemia intorno a 5,0 mg/dl, nel maggio 2011 viene ripresa la somministrazione di paracalcitolo a dosaggio progressivamente crescente (Tab. II). Nel gennaio 2012 per il persistere di elevati valori di PTH (Fig. 2) accompagnati da mancato significativo miglioramento della lesione osteodistrofica, in assenza dell'evidenza di altre formazioni adenomatose paratiroidee all'ecografia, nonostante il valore della calcemia, viene aggiunto cinacalcet a dosaggio basso (30 mg a giorni alterni), aumentando la posologia di colecalciferolo (da 50.000 a 100.000 UI/mese) e continuando la restante terapia (paracalcitolo e calcio carbonato) (Tab. II).

Con tale schema terapeutico si ottiene la riduzione con stabilizzazione dei valori di PTH (Fig. 2), un peggioramento dell'ipocalcemia (7,0 mg/dl) e la persistenza di uno stato carenziale di 25(OH)D (11,3 ng/ml) (Tab. I). Gli altri parametri clinico-strumentali mostrano presenza di placca calcifica dell'anulus mitralico, riduzione a circa 1/3 della lesione osteodistrofica al piede dx, con possibilità per il paziente di deambulare senza presidio ortopedico.

Naturalmente in tutto questo arco temporale il paziente non ha mai sospeso l'assunzione di carbamazepina (800 mg/die), ottenendo dosaggi plasmatici nel range terapeutico e dal 2012 ha iniziato terapia con cumarolico, per la prevenzione dei cardioembolismi per la FA cronica.

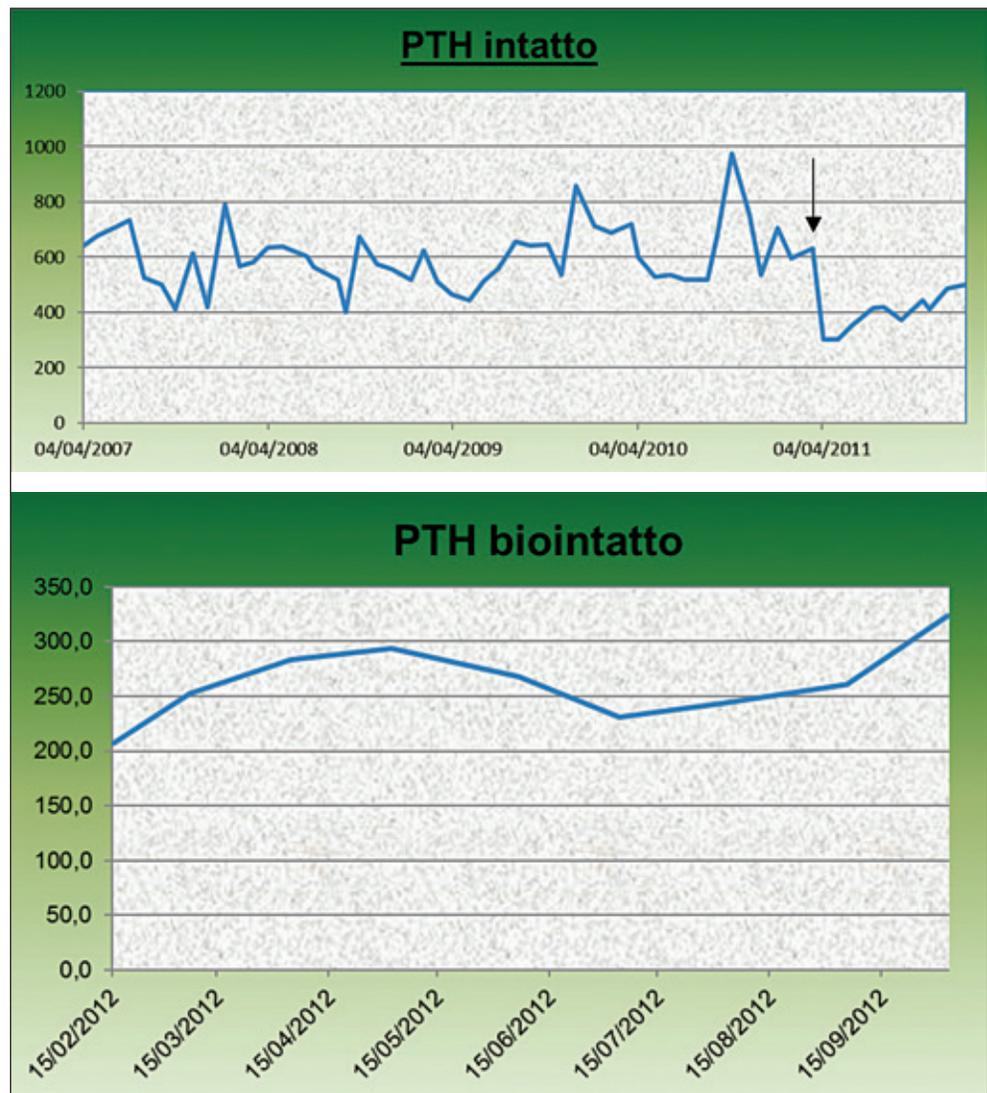
Alla fine del 2012 il paziente è stato sottoposto a trapianto renale complicato dalla formazione di un ematoma perirenale

che ha necessitato di poliemostrafusione, la ripresa funzionale del rene è stata lenta. Attualmente persiste CKD grado III K/DOQI, con scomparsa della lesione ossea al piede dx (Fig. 3), buon equilibrio del metabolismo minerale, non assume supplementi di calcio, non analoghi della vitamina D, né cinacalcet ma continua l'assunzione di colecalciferolo alla dose di 1000 UI/die oltre ad un dosaggio ridotto di carbamazepina (200 mg/die) (Tab. II) Come riportato in Tabella I persiste movimento del PTH e la 25(OH)D è intorno a 26 ng/ml, con calcemia e fosforemia ampiamente nei range di normalità.

Discussione

La sintesi di calcitriolo nelle cellule di alcuni tessuti extrarenali ne suggerisce oltre il ruolo endocrino nel metabolismo minerale, un ruolo autocrino/paracrino nei sistemi cellulari capaci di produrlo (3, 4). La sintesi di calcitriolo è regolata dal citocromo P450 e necessita di un adeguato patrimonio di 25(OH)D: l'enzima 1- α -OH-idrossilasi (CYP27B1) converte la 25(OH)D in 1-25(OH) $_2$ D, la 25(OH)D ed il calcitriolo in eccesso vengono trasformati in metaboliti inattivi attraverso una ulteriore idrossilazione in posizione 24 (CYP24A1) (5, 6). Parte della letteratura scientifica afferma che la carenza di 25(OH)D è comune nei pazienti affetti da CKD sin dallo stadio III ed è presente nella quasi totalità della popolazione uremica in terapia emodialitica (7, 8). Ancora si può leggere che tale deficit si associa ad aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare sia nei pazienti incidenti in dialisi (9) sia nella popolazione generale (10, 11). A tutt'oggi però mancano studi definitivi per cui la questione resta ancora aperta. Comunque

Fig. 2 - Profilo PTH intatto espresso in pg/ml, riferito al periodo di terapia emodialitica da aprile 2007 a dicembre 2012. PTH-DUO RIA Scantibodies dall'anno 2007 all'anno 2011 v.n. 14,0-66,0 pg/ml. PTH bio-intatto elettochemilumiscenza Roche nell'anno 2012 v.n. 15,0-57,0 pg/ml. PTX (indicata dalla freccia) nell'aprile 2011.



nella popolazione affetta da CKD già in emodialisi alcune linee guida (per es., KDIGO (1)) oltre a raccomandarne il dosaggio routinario, ne raccomandano, ove necessario, anche la replezione utilizzando le medesime strategie di trattamento usate nella popolazione generale. A nostra conoscenza comunque, nella letteratura scientifica non c'è ancora univocità di vedute sui livelli ematici ottimali, su quelli in cui la somministrazione è necessaria, né sui reali effetti cardiovascolari (12-15).

In particolare non vi è accordo sulla necessità di concentrazioni di 25(OH)D ≥ 30 ng/ml (13), mentre altri autori ritengono che i potenziali benefici connessi a concentrazioni >30 ng/ml superino i possibili rischi (12, 14, 15). Nei casi di severa carenza della 25(OH)D è ritenuta necessaria una dose di carico iniziale, seguita da dosi giornaliere variabili, prevalentemente comprese fra 800 UI/die e 2000 UI/die, somministrabili in equivalenti dosaggi settimanali o mensili (12). La via orale è preferibile, limitando l'uso della via parenterale alle gravi sindromi di malassorbimento (12). Per i pazienti affetti da CKD in stadio V non è ben definito il fabbisogno, sebbene dosi di

calciferolo pari a 400 UI/die si possano considerare utili per contrastarne la carenza derivante prevalentemente dalle necessarie limitazioni dietetiche (16).

Presso il nostro Centro il dosaggio della 25(OH)D si è reso disponibile dal marzo 2011, quando abbiamo cominciato il suo monitoraggio nei pazienti con cadenza semestrale. In accordo con i dati della letteratura (7, 8) nessuno dei pazienti uremici in terapia emodialitica nel Centro ha presentato livelli di 25(OH)D uguali o superiori a 30 ng/ml, il 20% ha presentato valori intorno a 25 ng/ml, il 70% livelli intorno a 10 ng/ml, e il 10% valori intorno a 5 ng/ml. Il caso clinico considerato si è inserito nel gruppo con deficit più severo, proprio a causa della lunga esposizione (oltre un decennio) alla carbamazepina. È pertanto verosimile che il paziente presentasse, già prima dell'esordio della MRC, un deficit di 25(OH)D secondario alla cronica assunzione del farmaco, per le alterazioni da questo prodotte sul metabolismo minerale.

Diversi lavori scientifici hanno dimostrato l'effetto a lungo termine di farmaci antiepilettici sul metabolismo osseo (17, 18),



Fig. 3 - Gennaio 2014: scomparsa della lesione al piede destro.

con aumentato rischio di fratture ossee, problematica plurifattoriale ascrivibile certamente alle convulsioni, alla ridotta attività fisica, alla ipotonia e/o ipotrofia delle masse muscolari, alla coesistenza di un deterioramento cognitivo spesso presente, alla scarsa esposizione alla luce solare e a deficit nutrizionali.

La carbamazepina, infatti, come altri farmaci antiepilettici induttori del citocromo P450, è in grado di aumentare il metabolismo della vitamina D, esaltandone in particolare il catabolismo e la produzione di metaboliti inattivi, determinando nel lungo termine una grave deficienza di 25(OH)D (19-21) con diversi quadri patologici documentati a livello osseo: osteoporosi, osteomalacia, ridotto tenore calcico ed elevato turnover osseo (17). Per i pazienti in terapia con carbamazepina è consigliata una profilassi dello stato carenziale con dosaggi variabili da 400 UI/die a 2000 UI/die (17).

Nel caso considerato, nonostante la iniziale presenza dell'associazione tra MRC e cronica assunzione di carbamazepina, la carenza di 25(OH)D non è stata cercata sin dalla prima osservazione, né è stata prevista una terapia profilattica per la sua possibile carenza iatrogenica. Solo dal 2011 data del primo dosaggio plasmatico della 25(OH)D di fronte all'evidenza di una sua carenza si è prescritto colecalciferolo *per os* a dosi crescenti. Da notare che nella soluzione di questo caso il dosaggio della 25(OH)D plasmatica è stato cruciale perché ci ha permesso prima di evidenziarne lo stato carenziale, poi la sua persistenza dopo trattamento con dosi non adeguate della stessa vitamina. Infine, questo caso ci ha permesso di dimostrare la ovvia mancata utilità di farmaci come il calcitriolo ed il paracalcitolo in assenza di uno stato di replezione di 25(OH)D, così come resta dubbia l'utilità del cinacalcet, nella correzione di un quadro clinico di iperPTH secondario non solo a MRC ma dovuto in larga

parte agli effetti iatrogenici della terapia antiepilettica.

Attualmente il paziente è portatore di trapianto renale e presenta deficit funzionale con CKD grado III K/DOQI. Il metabolismo minerale è in buon equilibrio con valori di calcemia e fosforemia normali, il PTH presenta valori in decremento ma ancora elevati (135,8 pg/ml al dosaggio di marzo 2014), la concentrazione sierica 25(OH)D è aumentata (26 ng/ml) ma non ancora a sufficienza, per l'interruzione della sua assunzione per alcuni mesi a causa delle complicanze post-trapianto. Infine, il paziente assume colecalciferolo 1000 UI/die ed è stato avviato alla riduzione posologica della carbamazepina (200 mg/die) finalizzata alla sua sospensione, avendo questo farmaco indotto interferenze metaboliche anche con i farmaci immunosoppressori (Tab. II).

Conclusioni

Il caso clinico presentato sottolinea come la carenza di 25(OH)D non dovuta esclusivamente alla MRC, ma su base iatrogenica, possa essere un fattore cruciale per la correzione di un quadro di iperPTH resistente. Ancora, il caso evidenzia come l'uso di calcitriolo e paracalcitolo in presenza di uno stato carenziale di 25(OH)D non abbia ovviamente mostrato effetti correttivi e come la PTX non sia stata risolutiva. Viceversa l'uso prudente di analoghi della vitamina D e del cinacalcet associato alla replezione con colecalciferolo abbia permesso il riequilibrio metabolico, senza indurre effetti collaterali e/o indesiderati, in particolare episodi convulsivi legati al pericolo di ipocalcemia. Il caso ci conferma l'utilità di valutare all'unisono i vari parametri biochimici e strumentali utili per il controllo della CKD-MBD e di correlarli sempre alle notizie anamnestiche.

La possibile correlazione tra assunzione cronica di un anti epilettico, la carenza di 25(OH)D e un quadro di iperPTH secondario resistente agli usuali presidi terapeutici "nefrologici" avrebbe permesso un anticipato inquadramento etiopatogenetico del caso e di conseguenza una più precoce somministrazione della corretta associazione di preparati di vitamina D avviando il paziente al compenso definitivo e ad una risoluzione anticipata del caso.

Riassunto

Nel caso clinico descritto viene valutato un paziente affetto da CKD (grado V K/DOQI), con iperparatiroidismo ipocalcémico non migliorato dall'avvio della terapia emodialitica, dall'uso di supplementi di calcio carbonato e di un analogo della vitamina D. Anche la successiva paratiroidectomia non induce il controllo del quadro clinico, che viene raggiunto con la contemporanea somministrazione di paracalcitolo, colecalciferolo e cinacalcet. Il paziente già da oltre un decennio seguiva terapia con carbamazepina, un induttore del citocromo P450, che aumenta il metabolismo della vitamina 25(OH)D esaltandone in particolare il catabolismo e determinando nel lungo termine una grave deficienza di 25(OH)D. Il mancato dosaggio della 25(OH)D, alla presentazione del paziente e nei successivi primi 5 anni del periodo di cura, non

ha permesso di porre la diagnosi di grave carenza iatrogenica di 25(OH)D, verosimilmente presente già prima dell'esordio clinico della malattia renale cronica. Inoltre il caso presentato ci ha permesso di evidenziare come l'uso di analoghi sintetici della vitamina D, associati alla supplementazione di calcio ed alla paratiroidectomia subtotale non siano stati risolutivi; al contrario l'uso prudente del cinacalcet e una dose appropriata di 25(OH)D abbiano permesso il controllo del quadro senza effetti indesiderati.

Parole chiave: CKD-MBD, Carbamazepina, 25(OH) vitamina D, Cinacalcet

Dichiarazione di conflitto di interessi: L'Autore dichiara di non avere conflitti di interesse.

Contributi economici agli Autori: L'Autore dichiara di non aver ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

Ringraziamenti

Si ringraziano, per la revisione critica e per i preziosi consigli ricevuti nella stesura del lavoro, il Dr. Giuseppe Vezzoli dell'Unità di Nefrologia e Dialisi dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, e il Dr. Marco Lombardi della U.O. di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.M. Annunziata e del Mugello, Azienda Sanitaria di Firenze.

Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Maria Polidoro
Ospedale San Liberatore
Via Del Risorgimento
64032 Atri (TE)
maria.polidoro@inwind.it
maria.polidoro@aslteramo.it

Bibliografia

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009; 76(Suppl 113): S1-S130.
- Linee guida osteodistrofia renale. *G Ital Nefrol.* 2003; 20(Suppl 24): S83-S95.
- Hewison M, Burke F, Evans KN, et al. Extra-renal 25-idroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 316-321.
- Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1535-1541.
- DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev.* 2008; 66(Suppl 2): S73-S87.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 266-281.
- Gonzales EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol.* 2004; 24(5): 503-510.
- Levin A, Bakris GL, Molich M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007; 71(1): 31-38. [Erratum in *Kidney Int.* 2009; 75(11): 1237].
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72(8): 1004-1013.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117(4): 503-511.
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1629-1637.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S; Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMMS). Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo.* 2011; 63(3): 129-147.
- Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, Eds. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine. ISBN: 0-309-16395-1, 482 pages. National Academics Press 2010.
- Francucci CM, Ceccoli L. Vitamina D: controversie infinite. *AME News* 2012.
- Holik MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96: 1911-1930.
- Mazzaferro S, Cozzolino M, Marangella M, Strippoli GF, Messa P. Utilizzo della vitamina D e analoghi, dei chelanti del fosforo e dei calciomimetici nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario e della patologia ossea nelle nefropatie croniche: Linee Guida. *G Ital Nefrol.* 2007; 24(Suppl 37): S107-S124.
- Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Semin Pediat Neurol.* 2007; 14: 196-200.
- Tsiropoulos I, Andersen M, Nymark T, Lauritsen J, Gaist D, Hallas J. Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: a case-control study. *Epilepsia.* 2008; 49(12): 2092-2099.
- Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure.* 2008; 17: 181-186.
- Mintzer S, Boppana P, Toguri J, De Santis A. Epilepsia, Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia.* 2006; 47: 510-515.
- Carbone LD, Johnson KC, Robbins J, et al. Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's Health Initiative (WHI). *J Bone Miner Res.* 2010; 25(4): 873-881.