

# Vitamina D e dialisi peritoneale. Non solo controllo dell'iperparatiroidismo

Roberto Russo

U.O. di Nefrologia Universitaria, Azienda Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

## VITAMIN D AND PERITONEAL DIALYSIS: NOT ONLY AGAINST HYPERPARATHYROIDISM

**Abstract.** Vitamin D deficiency is highly prevalent in peritoneal dialysis (PD) patients. The administration of active vitamin D, or vitamin D analogs, in PD may have significant pleiotropic effects. Specifically, the improvement of the bactericidal response could decrease the risk of peritonitis, the antiproteinuric effect could preserve the residual renal function, the reduction of the peritoneal protein loss could decrease the risk of malnutrition, and the antifibrotic effect could reduce the risk of sclerosing encapsulating peritonitis.

**Key words:** Vitamin D, Peritoneal dialysis, Pleiotropic effects

**Conflict of interest:** None.

**Financial support:** None.

Accettato: 28 Novembre 2014



Roberto Russo

La carenza di vitamina D è frequente in dialisi. I pazienti in dialisi peritoneale (PD) presentano livelli di 25-OHD<sub>3</sub> più bassi rispetto ai pazienti in emodialisi e la perdita di vitamina D con il dialisato effluente rappresenta una delle cause principali. La vitamina D attiva e gli analoghi sintetici sono efficaci nel ridurre i livelli sierici di PTH. Rimane aperta la questione se i cosiddetti effetti pleiotropici della vitamina D possano essere significativi in PD.

L'incidenza di peritonite, la maggiore complicanza infettiva della PD, sembra ridursi nei pazienti che assumono vitamina D attiva per via orale. Kerschbaum et al. (1) hanno raccolto i dati di 726 pazienti in PD e hanno rilevato, all'analisi multivariata, che il rischio di peritonite si riduce del 57% nei pazienti trattati con vitamina D. La spiegazione può risiedere nell'effetto immunomodulatore della vitamina D. Questa vitamina, infatti, svolge un ruolo nella funzione antimicrobica dei macrofagi isolati dai pazienti in PD (2). I macrofagi peritoneali trattati con 1-25 di-idrossicalciferolo aumentano la produzione di superossido e l'attività battericida, mentre l'attivazione del peptide antimicrobico intracellulare catelicidina, nei monociti e nei macrofagi, è vitamina D-dipendente (3). Rudnicki et al. (4) hanno esaminato gli effetti dei differenti dosaggi orali di calcitriolo sulla riduzione del rischio di peritonite, non trovando differenze tra i pazienti che assumono 0.25 mcg o più rispetto a quelli che ricevono meno di 0.25 mcg. Il potenziamento dell'effetto battericida osservato da Rudnicki non è dose-dipendente.

L'effetto della vitamina D sulla riduzione della proteinuria nei pazienti con malattia renale cronica è stato ampiamente dimostrato. Coronel et al. riportano una riduzione della proteinuria nei pazienti in PD trattati con paracalcitolo (5). In uno studio successivo, gli stessi Autori rilevano che la riduzione della proteinuria (21.9%) è associata a una riduzione delle perdite proteiche peritoneali (15.4%) e a un aumento dell'ultrafiltrazione peritoneale (15.8%). Questi interessanti dati non sono associati a un cambio della permeabilità peritoneale, così come dimostrato dall'assenza di modifiche del D/P della creatinina (6). Recentemente, Sánchez-Álvarez et al. hanno dimostrato che un trattamento di 6 mesi con paracalcitolo si associa a una riduzione della proteinuria del 20%, ma, diversamente da quanto sostenuto da Coronel, non si associa a variazioni della perdita proteica peritoneale (7). Gli effetti antiinfiammatori e di modulazione del sistema del RAAS, descritti per il paracalcitolo, potrebbero esserne i responsabili.

Il trattamento prolungato con la dialisi peritoneale causa modificazioni morfologiche e funzionali del peritoneo, che includono una marcata fibrosi peritoneale e un massivo accumulo di collagene nella zona submesoteliale. Braun et al. (8) hanno analizzato 72 biopsie peritoneali trovando un'elevata espressione di recettori per la vitamina D nel peritoneo di pazienti con peritonite sclerosante incapsulante (SEP). Il trattamento con 22-oxacalcitriolo, un analogo della vitamina D, sopprime la progressione dell'ispessimento peritoneale e del deposito di collagene in un modello murino di fibrosi peritoneale (9). L'effetto antifibrotico del 22-oxacalcitriolo è dose-dipendente ed è associato ad alcuni effetti collaterali come l'ipercalcemia. I miofibroblasti giocano un ruolo centrale nella fibrosi peritone-

**TABELLA I - EFFETTI PLEIOTROPICI POTENZIALI DELLA VITAMINA D IN DIALISI PERITONEALE**

## Effetto antifibrotico

- ↓ rischio di peritonite sclerosante

## Riduzione della perdita proteica

- ↓ rischio di malnutrizione

## Effetto battericida

- ↓ rischio di peritonite

## Effetto antiproteinurico

- conservazione della funzione renale residua

ale e il 22-oxalacitriolo potrebbe agire riducendo il numero dei miofibroblasti  $\alpha$ -SMA-positivi, che sono i maggiori produttori peritoneali di collagene (10). Infine, Kang et al. hanno valutato la capacità del paracalcitolo di prevenire la transizione epitelio-mesenchimale (EMT) (11). Il paracalcitolo riduce, *in vitro*, da parte di cellule mesoteliali umane in coltura, l'espressione dei marker di EMT, attraverso la soppressione del *TGF- $\beta$ 1/Smad signaling*, mentre, nel ratto, in un modello sperimentale di peritonite sclerosante, riduce lo spessore peritoneale e la fibrosi.

Gli effetti pleiotropici della vitamina D, in PD, potrebbero migliorare la sopravvivenza dei pazienti e della tecnica dialitica. In particolare, il potenziamento dell'azione battericida potrebbe ridurre il rischio di peritonite, l'effetto antiproteinurico potrebbe preservare la funzione renale residua, la riduzione della perdita proteica peritoneale potrebbe ridurre il rischio di malnutrizione e l'effetto antifibrotico potrebbe ridurre il rischio di peritonite sclerosante incapsulante (Tab. I). *Trial* clinici sono necessari per confermare queste ipotesi suggestive.

## Riassunto

Il deficit di vitamina D è molto frequente nei pazienti in dialisi peritoneale (PD). La somministrazione di vitamina D attiva o di analoghi potrebbe avere degli effetti pleiotropici significativi nei pazienti in PD. In particolare, un potenziamento dell'attività battericida potrebbe ridurre il rischio di peritonite, l'effetto antiproteinurico potrebbe mantenere la funzione renale residua, la riduzione della perdita proteica peritoneale potrebbe ridurre il rischio di malnutrizione e l'effetto antifibrotico potrebbe ridurre il rischio di peritonite sclerosante incapsulante.

**Parole chiave:** Vitamina D, Dialisi peritoneale, Effetti pleiotropici

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

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

### Indirizzo dell'Autore:

Dr. Roberto Russo  
 U.O. di Nefrologia  
 Azienda Ospedaliero-Universitaria  
 Consorziiale Policlinico di Bari  
 Piazza G. Cesare 11  
 70124 Bari  
 roberto.russo@policlinico.ba.it

## Bibliografia

1. Kerschbaum J, Vychytil A, Lhotta K, et al. Treatment with oral active vitamin D is associated with decreased risk of peritonitis and improved survival in patients on peritoneal dialysis. *Plos One* 2013; 8: e67836.
2. Cohen ML, Douvdevani A, Chaimovitz C, Shany S. Regulation of TNF- $\alpha$  by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human macrophages from CAPD patients. *Kidney Int* 2001; 59: 69-75.
3. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311: 1770-3.
4. Rudnicki M, Kerschbaum J, Hausdorfer J, Mayer G, König P. Risk factors for peritoneal dialysis-associated peritonitis: the role of oral active vitamin D. *Perit Dial Int* 2010; 30: 541-8.
5. Coronel F, Rodriguez-Cubillo B, Cigarran S, Gomis A. Effects of paricalcitol on hyperparathyroidism and proteinuria in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2011; 27: 130-3.
6. Coronel F, Cigarran S, Gomis A, et al. Changes in peritoneal membrane permeability and proteinuria in patients on peritoneal dialysis after treatment with paricalcitol – a preliminary study. *Clin Nephrol* 2012; 78: 93-9.
7. Sánchez-Álvarez JE, Rodríguez-Suárez C, Coronel-Aguilar D, et al. Paricalcitol reduces proteinuria but does not modify peritoneal protein loss in patients on peritoneal dialysis. *Nefrologia* 2013; 33: 70-6.
8. Braun N, Fritz P, Biegger D, et al. Difference in the expression of hormone receptors and fibrotic markers in the human peritoneum-Implications for therapeutic targets to prevent encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2011; 31: 291-300.
9. Hirose M, Nishino T, Obata Y, et al. 22-Oxalacitriol prevents progression of peritoneal fibrosis in a mouse model. *Perit Dial Int* 2013; 33 (2): 132-42.
10. Li Y, Spataro BC, Yang J, Dai C, Liu Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression. *Kidney Int* 2005; 68: 1500-10.
11. Kang SH, Kim SO, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Paricalcitol ameliorates epithelial-to-mesenchymal transition in the peritoneal mesothelium. *Nephron Exp Nephrol* 2014; 126: 1-7.