

# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PISA



**Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale**  
**Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica**  
**Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e**  
**Chirurgia**

## Tesi di laurea

**STATUS DELLA VITAMINA D NELLA MALATTIA RENALE  
CRONICA ED EFFETTO DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON  
COLECALCIFEROLO**

Candidato

*Lorenzo Luschi  
Cupisti*

Relatore

*Prof. Adamasco*

A.A 2014/2015

## Ringraziamenti

## INDICE

|   |              |
|---|--------------|
| <b>Abstract.....</b>  | <b>pag 4</b> |
| <b>Introduzione.....</b>  | <b>pag5</b>  |
| <i>La malattia renale cronica.....</i>  | <i>pag5</i>  |
| <i>Disordini del metabolismo minerale osseo ed<br/>Effetto su di esso della vitamina D.....</i> | <i>pag11</i> |
| Rischio cardiocascoiare in pazienti con CKD e<br>Alterazioni del metabolismo minerale.....      | pag13        |
| Gli effetti classici della vitamina D.....  | pag15        |
| <i>Vitamina D forma nativa e attiva preparati<br/>A nostra disposizione.....</i>                | <i>pag18</i> |
| <i>FGF-23 e suo ruolo nella MRC.....</i>  | <i>pag22</i> |
| <i>Effetti pleiotropici della vitamina D.....</i>   | <i>pag24</i> |
| Vitamina D e nefroprotezione.....   | pag26        |
| Razionale dello studio.....   | pag28        |
| <b>Pazienti e metodi.....</b>   | <b>pag29</b> |
| <b>Analisi statistiche.....</b>   | <b>pag30</b> |
| <b>Risultati.....</b>   | <b>pag31</b> |
| <b>Discussione.....</b>   | <b>pag37</b> |
| <b>Conclusioni.....</b>   | <b>pag39</b> |
| <b>Bibliografia.....</b>  | <b>pag40</b> |

## ABSTRACT

Questo studio investiga i fattori legati all' ipovitaminosi D, in una popolazione di 405 pazienti con CKD dagli stadi 2 a 4, che vivono in Italia e che sono seguiti presso La Nefrologia della AOUP .

Nello studio viene anche valutato un sottogruppo di 100 pazienti con ipovitaminosi D, che hanno ricevuto un trattamento per 12 mesi con colecalciferolo alla dose 10000 unità una volta alla settimana

La carenza di vitamina D, ovvero valori al di sotto dei 20 ng/ml, sono stati ritrovati in 269 pazienti (66,4 %), mentre uno stato di insufficienza di vitamina D, ovvero valori tra 21 e 30 ng/ml (oggi viene considerato 30ng/ml il valore necessario di vitamina D per parlare di quantità sufficiente ), è stato ritrovato in 67 pazienti (16,5%).

In pazienti diabetici il deficit della 25(OH)vitD raggiungeva l' 80% dei casi.

Nei pazienti con età superiore ai 65 anni il deficit raggiungeva l' 89 % dei soggetti.

I livelli di 25(OH)vitD erano negativamente correlati a età, PTH, proteinuria, Charlson index; al contrario, una relazione positiva era emersa con i valori di emoglobina.

L' analisi di regressione multipla mostrava che l' età e il PTH sono indipendentemente associati con i livelli di vitamina D, mentre non compariva una relazione tra i livelli della 25(OH)vitD e la funzione renale.

I livelli sierici della 25(OH)vitD non differivano tra soggetti con dieta libera e soggetti che facevano una dieta a basso contenuto di fosfati e proteine.

Dodici mesi di terapia con 10000 unità di colecalciferolo una volta alla settimana aumentavano i valori di idrossivitamina D e abbassavano i livelli sierici di PTH.

In sintesi, lo stato di carenza e insufficienza di vitamina D è presente nella maggior parte dei soggetti (83%) con CKD in Italia; i livelli della 25 (OH)vitD sono maggiormente legati ai livelli sierici di PTH e all' età avanzata piuttosto che ad altri fattori. L' assunzione orale di colecalciferolo migliora i livelli della 25 (OH)vitD e riduce i livelli sierici di PTH, quindi dovrebbe sempre essere raccomandata nei pazienti con CKD e ipovitaminosi D, o quando non fosse disponibile il dosaggio della 25(OH)vitD

**INTRODUZIONE**  
**CAPITOLO 1**  
**LA MALATTIA RENALE CRONICA**

La malattia renale cronica(MRC) ad oggi può essere considerata a tutti gli effetti come la nuova pandemia dell' era moderna e rappresenta, soprattutto per l' aumentato rischio cardiovascolare del paziente nefropatico, un' emergenza sanitaria.

La malattia renale cronica comporta una riduzione irreversibile del filtrato glomerulare renale, che deve essere documentato attraverso misurazioni della clearance della creatinina, (in realtà il gold standard sarebbe la clearance dell' inulina ma che difficilmente viene usata; si possono utilizzare per fare delle stime anche la MDRD e la CKD-EPI) ad intervalli di almeno 3 mesi, anche se sarebbe opportuno prendere come riferimento tempi più lunghi.

Oggi si tiene conto per la stadiazione della MRC, sia del filtrato glomerulare renale, sia degli indici di danno renale, usando soprattutto il rapporto tra albuminuria e creatinuria. I vari stadi della malattia sono descritti nella figura seguente:

| <b>STADIO</b> | <b>DESCRIZIONE</b>                   |
|---------------|--------------------------------------|
| <b>I</b>      | GFR > 90 + evidenza di danno renale  |
| <b>II</b>     | GFR 89-60 + evidenza di danno renale |
| <b>III</b>    | GFR 59-30                            |
| <b>IV</b>     | GFR 29-15                            |
| <b>V</b>      | GFR < 15                             |

**GFR: filtrato glomerulare (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)**

Come si può vedere nell' immagine, i valori del filtrato glomerulare sopra i 60 ml/min sono da considerarsi effettivamente patologici solo in presenza di danno renale e per

questo andrebbero indirizzati dal nefrologo specialista solo se presente proteinuria. In realtà oggi si preferisce usare un' altra classificazione che definisce le classi di rischio dei pazienti ovvero la probabilità che ha la malattia di evolvere verso gli ultimi stadi, vale a dire verso la dialisi.

In questa nuova classificazione si tiene conto non solo del valore del filtrato glomerulare, ma anche del valore della proteinuria, in quanto si è osservato essere fattori predittivi indipendenti.

La proteinuria è espressa tramite il rapporto mg di albuminuria su grammo di creatinuria come si vede nell' immagine seguente:

figura 1:

|   |      |                 |        | Stadio, descrizione e range dell'albuminuria (mg/g) |       |        |          |                        |
|---|------|-----------------|--------|---|-------|--------|----------|------------------------|
|   |      |                 |        | A1  |       | A2     |          | A3                     |
|   |      |                 |        | Ottimale e Normale-alta                             |       | Alta   |          | Molto alta e Nefrosica |
|   |      |                 |        | <10   | 10-29 | 30-299 | 300-1999 | ≥2000                  |
| Stadio, descrizione e range del GFR (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> ) | G1   | Ottimale        | >105   |   |       |        |          |                        |
|   |      |                 | 90-104 |   |       |        |          |                        |
|   | G2   | Medio           | 75-89  |   |       |        |          |                        |
|   |      |                 | 60-74  |   |       |        |          |                        |
|   | G3a  | Medio-Moderato  | 45-59  |   |       |        |          |                        |
|   | G3b  | Moderato-Severo | 30-44  |   |       |        |          |                        |
|   | G4   | Severo          | 15-29  |   |       |        |          |                        |
| G5  | ESRD | <15             |        |   |       |        |          |                        |

E di seguito ecco le rispettive classi di rischio:

Figura 2:

| eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> | Proteinuria                     |                        |                        |
|----------------------------------|---------------------------------|------------------------|------------------------|
|                                  | Normale (<30 mg/g)              | Moderata (30-300 mg/g) | Elevata (>300 mg/g)    |
| ≥ 90                             | Categoria di rischio 0 (no CKD) | Categoria di rischio 1 | Categoria di rischio 3 |
| 60-89.9                          |                                 |                        |                        |
| 45-59.9                          | Categoria di rischio 1          | Categoria di rischio 2 | Categoria di rischio 4 |
| 30-44.9                          | Categoria di rischio 2          | Categoria di rischio 3 |                        |
| 15-29.9                          | Categoria di rischio 3          |                        |                        |

Dall' immagine si vede bene come il filtrato glomerulare e la proteinuria sono da considerarsi come fattori di rischio indipendente per l' evoluzione verso gli stadi finali della malattia.

Una volta che la malattia renale è stata diagnosticata, bisogna andare a vedere se si tratta di una forma reversibile o meno ed eventualmente trattarla.

La malattia renale cronica è comunque un danno irreversibile basato sulla fibrosi e sclerosi dei glomeruli nonché sull' atrofia dei tubuli renali, le cui cause più frequenti sono: il diabete, l' ipertensione arteriosa, le malattie renali come la sindrome del rene policistico a trasmissione autosomica dominante, le malattie autoimmuni e altre di tipo simile, che quindi andrebbero adeguatamente ricercate all' anamnesi e mediante esami di laboratorio.

Il rene svolge una funzione nel mantenimento del bilancio idrico e dell' omeostasi degli elettroliti, per questo che nelle fasi finali della malattia il paziente tende a incontro a un sovraccarico di liquidi, alterazioni dell' equilibrio acido-base, ipocalcemia, iperfosfatemia, iperpotassemia e aumento delle scorie azotate.

L' aumentata ritenzione di liquidi si traduce nella comparsa di ipertensione, edemi, ascite, pericardite, anche se va ricordato che nelle fasi iniziali della malattia il volume urinario tende ad aumentare per via della iperfiltrazione dei nefroni rimanenti in cui si

ha un minor riassorbimento di soluti.

Questo serve a garantire una sufficiente escrezione di metaboliti, ma che comportano una ritenzione maggiore di liquidi nel lume del tubulo renale.

Con la progressiva riduzione del filtrato glomerulare, viene meno anche la quota di idrogenioni introdotti dalla dieta e che provengono prevalentemente dal metabolismo degli amminoacidi contenenti zolfo.

Gli idrogenioni vengono tamponati dai bicarbonati che piano piano si riducono fino a valori di circa 15 meq/l, a questo punto per tamponare la quota di idrogenioni in eccesso viene attivato un riassorbimento dei bicarbonati ossei che mantengono la concentrazione sierica del bicarbonato costante.

La ritenzione dei fosfati nel sangue, produce la loro precipitazione sotto forma di fosfato di calcio nei tessuti, portando quindi ad ipocalcemia con rischio cardiaco e di tetania muscolare.

L' aumento dei fosfati nel sangue deve essere controllato mediante chelanti introdotti con la dieta come sevelamer o chelanti a base di calcio.

Ancora più importante per la prevenzione dell' iperfosforemia è il controllo degli effetti di un iperparatiroidismo secondario mediante vitamina D e suoi derivati.

Nelle fasi avanzate della malattia renale deve essere anche adeguatamente controllato il valore del potassio, infatti si ha un aumento dei valori della concentrazione plasmatica di questo ione che possono portare ad un aumentato rischio di complicanze aritmiche. In emergenza per trattare l' iperpotassemia si può utilizzare il calcio gluconato in fiale da 10 ml al 10% infusa lentamente in 2-3 minuti.

In cronico si utilizzano resine che inibiscono l' assorbimento del potassio a livello gastro intestinale come Kayexelate, bisogna ricordare però che l' innalzamento dei valori sierici di potassio può essere dovuto all' acidosi in questo caso si preferisce somministrare supplementi di bicarbonato di sodio.

Si può somministrare anche soluzione glucosata 50 ml al 50% in quanto si va a stimolare la produzione di insulina che abbassa la concentrazione del potassio.

I composti azotati ritenuti nel plasma del paziente uremico svolgono un ruolo di rilievo nella sintomatologia della sindrome uremica.

Del resto i carboidrati e grassi possono essere ossidati a CO<sub>2</sub> e acqua che sono eliminati attraverso i polmoni e la cute, mentre i cataboliti del metabolismo proteico devono essere eliminati con le urine.

Nella sindrome uremica il paziente mostra alitosi, inappetenza, nausea e vomito che



compaiono in genere quando l' urea supera i 160 – 180 mg/dl.

L' urea è la principale molecola del metabolismo delle proteine, ma non l' unica ed è implicata nell' insorgenza di alcuni sintomi, come cefalea, nausea, vomito e intolleranza al glucosio.

La MRC presuppone conoscenze che vanno oltre le competenze del nefrologo per trattarne e prevenirne le complicanze, soprattutto a livello cardiovascolare e del metabolismo minerale osseo.

Quest' ultimo in particolare risulta avere un ruolo importante, perchè implicato nell' alterazione dei livelli di calcio e fosfato, causandone precipitazione all' interno dei tessuti molli (argomenti trattati in maniera estesa nei capitoli successivi) con rischio cardiaco aumentato: infatti si parla anche di “chronic kidney disease-mineral and bone disorder” CKD-MBD.

La CKD-MBD è una vera e propria patologia in cui si alterano i livelli di calcio, fosfato, vitamina D e paratormone.

L' approccio quindi al paziente con malattia renale cronica è di tipo multidisciplinare e richiede un trattamento di tipo farmacologico e dietetico.

Inoltre è necessario individuare quei pazienti che presentano una progressività della malattia più marcata, applicazione di misure utili a contrastare la progressione, la prevenzione e il trattamento delle complicanze.

Il ruolo della nutrizione nel trattamento conservativo della malattia renale cronica non deve essere sottovalutato.

Infatti con la progressione della malattia verranno ritenuti ioni e molecole tra cui acido urico, urea e altri.

In particolare i prodotti del metabolismo proteico possono essere ridotti con una dieta che riduce l' introito di proteine.

Un adeguato introito dietetico di proteine riveste un ruolo importante nella terapia conservativa, tale riduzione si ottiene con una dieta che fornisca 0,7-0,8 g/kg ( peso ideale) il giorno di proteine ed almeno 30/35 Kcal/kg/die.

Un simile apporto calorico deve essere realizzato aumentando, rispetto al soggetto sano, la percentuale di carboidrati e lipidi presenti nella dieta.

Le proteine devono essere per il 60/75% ad alto valore biologico. Nel paziente con malattia renale cronica non sodio disperdente deve essere anche controllato l' introito di NaCl che deve essere inferiore a 100 mEq /die per garantire un miglior controllo dei valori pressori.

Il controllo dei valori della pressione arteriosa e della proteinuria sono fondamentali nel prevenire complicanze cardiovascolari ma anche per ridurre la progressione del danno renale, il trattamento viene iniziato con somministrazione di diuretici più ACE inibitori. Il doppio blocco con ACE inibitori e sartani in genere non vien utilizzato perché da un miglioramento modesto sui valori pressori e porta più facilmente a sviluppare iperpotassemia.

In caso di valori molto alti di proteinuria può essere utile utilizzare il doppio blocco ma solo in casi selezionati.

I diuretici tiazidici risultano inefficaci per valori di filtrato glomerulare sotto i 30 ml/min, a questi valori sono ancora efficaci i diuretici dell'ansa, come la furosemide, purché somministrati a dosi più alte.

I diuretici tuttavia nella MRC non sono molto utilizzati in quanto tendono ad aumentare i valori azotemici e dell'acido urico, nonché a lungo termine sono in grado ridurre il filtrato glomerulare renale per l'ipovolemia che producono.

Un'altra classe di farmaci molto usati sono i beta-bloccanti che hanno un effetto antipertensivo e cardioprotettivo.

Il rene non va dimenticato che svolge anche un'azione endocrina mediante la riduzione di eritropoietina.

Infatti l'anemia è un segno clinico che ritroviamo nei pazienti con insufficienza renale cronica e che deve essere trattato mediante la somministrazione di eritropoietina ricombinante in modo da raggiungere valori target tra 11,0-12,0 g/dl.

Appare quindi chiaro come la MRC sia una patologia molto complessa e che coinvolge diversi organi e apparati, richiedendo spesso un intervento multi specialistico per riuscire a prevenire e a trattare tutte le possibili complicanze a livello cardiaco, vascolare, infettivo, ematologico e elettrolitico.

## CAPITOLO 2

### DISORDINI DEL METABOLISMO MINERALE-OSSEO ED EFFETTO SU DI ESSO DELLA VITAMINA D

#### Alterazioni del metabolismo minerale in corso CKD

Tratteremo ora degli aspetti riguardanti le alterazioni del metabolismo minerale che sono quelle strettamente implicate nell' utilizzo del colecalciferolo e che quindi derivano da riduzioni dei livelli della vitamina D, anche se in realtà come vedremo la vitamina D ha tutta una serie di effetti pleiotropici(cardio vascolari, sulla proteinuria, sulla resistenza all' insulina, sulla contrazione muscolare, immunologici) che vanno oltre la sola regolazione del metabolismo minerale e che hanno implicazioni importanti nell' outcome dei pazienti con chronic kidney disease (CKD).

Nelle fasi iniziali della CKD i primi parametri ad alterarsi sono quelli della 25 idrossicolecalciferolo e della FGF-23 (fibroblastic grow factor 23), successivamente tende ad aumentare il PTH e infine negli stadi più avanzati della CKD si alterano le concentrazioni di calcio e fosfato.

Nella malattia renale cronica i livelli di calcio e fosfato rimangono normali e solo nelle ultime fasi della malattia renale, quando il parenchima renale è particolarmente ridotto, si assiste a una ritenzione dei fosfati con precipitazione del fosfato di calcio nei tessuti molli.

Queste alterazioni di laboratorio in realtà si verificano solo nelle fasi avanzate della malattia renale, dal momento che il nostro organismo inizia fin da subito a mettere in moto una serie di meccanismi deputati a ristabilire l' omeostasi del calcio e del fosfato. Infatti fino a valori di filtrato glomerulare renale che vanno da 90 a 60ml/min si assiste su stimolo di sovraccarico di fosfati, ad un aumento dei livelli sierici di FGF-23, un ormone fosfaturico di sintesi osteoblastica e, successivamente, del PTH, entrambi deputati ad aumentare l' escrezione renale dei fosfati .

L' FGF-23 è prodotto dal tessuto osseo e normalmente ha una funzione di tipo fosfaturico, nonché di riduzione dei livelli di 1,25-diidrossivitamina e PTH.

Gli effetti di questa fosfatonina sono legati all' interazione con un recettore denominato Klotho, che perde alcuni dei suoi effetti con l' invecchiamento e con il progredire della CKD.

I livelli dell' FGF23 aumentano durante la CKD, andando a ridurre l' attività dell' 1alfa

idrossilasi; la carenza della vitamina D, attivata direttamente e indirettamente attraverso l'ipocalcemia, rappresenta un importante stimolo indipendente sulla secrezione del PTH. Con il progredire della malattia l'iperparatiroidismo perde un po' quel ruolo fisiologico di controllo dell'omeostasi di calcio e fosfato e si svincola dai segnali regolatori che ne limitano la produzione.

Il deficit della vitamina D ha un ruolo centrale nell'iperparatiroidismo, perché la sua riduzione porta ad una minore espressione di recettori per la stessa sulle paratiroidi e inoltre induce una riduzione dei recettori sensibili al calcio plasmatico che fanno sì che l'iperparatiroidismo si svincoli dai normali segnali di regolazione.

Ed è proprio l'iperparatiroidismo, segnato da livelli oltre il limite di paratormone, che attiva una serie di modificazioni importanti sul tessuto osseo, dove l'elevato turn over genera un rilascio incontrollato di calcio e fosfato, che tendono a precipitare in corrispondenza dei tessuti molli e soprattutto nei vasi, dando luogo a metastasi calcifiche, che aumentano il rischio cardiovascolare nei soggetti con CKD senza tralasciare il rischio di frattura vertebrale o femorale, complicanza molto temibile nei pazienti anziani.

A questo proposito sono stati fatti diversi studi che cercavano di correlare i vari livelli di vitamina D con il rischio di frattura a livello del femore.

Nonostante il bisogno di indicare un valore limite oltre il quale il rischio di frattura si riduce significativamente, non ci sono dati univoci. Secondo alcuni la soglia necessaria per ridurre il rischio era più bassa, secondo altri erano necessari valori di almeno 30 ng/ml: le discrepanze sui valori possono essere giustificate dal fatto che il rischio di frattura è legato anche all'assunzione di calcio con la dieta e quindi verosimilmente in soggetti, che assumono quantità di calcio maggiori con la dieta, il valore limite per prevenire il rischio di frattura femorale è più basso.

I recettori della vitamina D sono inoltre presenti a livello muscolare. Pur sapendo ormai da diverso tempo che la vitamina D svolge anche un ruolo sulla funzione muscolare, in realtà i meccanismi con cui essa si verifica e la reale efficacia in termini di miglioramento della condizione clinica in soggetti affetti da miopatie, dolori muscolari da causa incerta, è ancora molto dubbia.

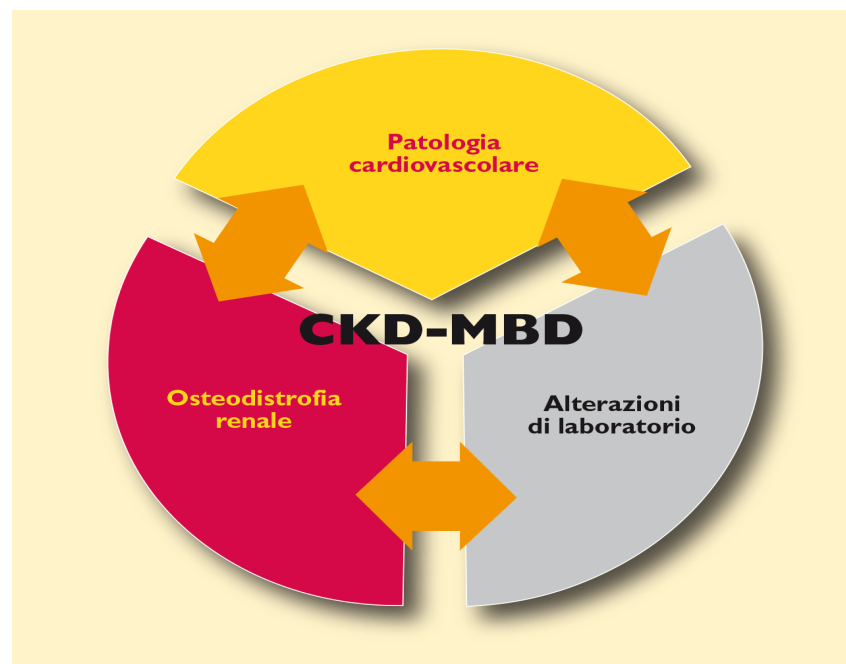
Alcuni studi hanno tentato di valutare gli effetti di un trattamento con vitamina D nei soggetti affetti da fibromialgia e che presentavano un deficit di vitamina D, rispetto a placebo, senza però evidenziare significativi benefici nella qualità di vita, pur mostrando al raggiungimento dei valori di vitamina D target un beneficio sulla

sintomatologia, ma che risultava transitorio e poco incisivo sulla qualità di vita.

Dati più confortanti provengono invece dall' uso della supplementazione vitaminica nel prevenire il rischio cadute nell' anziano.

Infatti il raggiungimento di valori target mediante terapia con colecalciferolo è raccomandata in accordo con società mediche tra cui la società di geriatria americana. Si consiglia l' impiego di supplementazioni di 800/1000 unità al giorno nell' anziano, senza la necessità di ricorrere a controlli periodici sui dosaggi della vitamina D, che mostrava ben pochi effetti collaterali.

#### Rischio cardiovascolare in pazienti con CKD e alterazioni del metabolismo minerale:



Ormai da decenni è conosciuto il ruolo della malattia renale cronica nelle complicanze cardiovascolari, che sopraggiungono nei pazienti affetti dalla malattia; non a caso le principali cause di morte nei soggetti agli ultimi stadi della patologia renale sono le

infezioni e le complicanze cardiovascolari, oltre ai sanguinamenti a livello del tratto gastro intestinale.

In generale chi soffre di malattia renale cronica ha un rischio cardiovascolare aumentato.

Sapendo che nei pazienti che soffrono di malattia renale cronica vi sono già delle condizioni che favoriscono l'instaurarsi di un eventi patologici cardiovascolari come anemia, ipertensione, disturbi dell'equilibrio acido base, esiste un meccanismo diretto dovuto all'iperfosforemia e all'aumento del PTH, nonché anche all'FGF-23 che tende a provocare l'insorgenza di queste metastasi calcifiche a livello dei vasi, questa sindrome viene oggi indicata come CKD-MBD.

L'aumento del fosforo intracellulare indurrebbe anche la trasformazione delle cellule muscolari lisce in osteoblastiche che producono osteocalcina e ne faciliterebbe la calcificazione .

La calcificazione può avvenire a livello dello media oppure a livello dell'intima sotto forma di placche aterosclerotiche ,oppure attraverso l'interessamento delle valvole.

La perdita di elasticità dei vasi arteriosi sarebbe alla base dello sviluppo dell'ipertrofia ventricolare sinistra con aumento del rischio cardiovascolare.

Le metastasi calcifiche a livello aortico e coronarico, ma anche a livello delle arterie degli arti inferiori con rischio di AOPC, insieme al rischio di frattura sono due fattori importanti sull'outcome dei pazienti. Per questo che sono stati messi a disposizione delle metodiche per la ricerca delle calcificazioni come la TAC multislide, che dovrebbe essere la metodica più sensibile per la ricerca delle metastasi a livello coronarico e a livello dell'aorta .Tuttavia a causa del notevole costo sia economico sia in termini di radiazioni per il paziente, si preferisce utilizzare altre metodiche, comunque molto efficaci, ma più facilmente applicabili .

Fra queste abbiamo la radiografia del torace in proiezione latero- laterale, che riesce ad evidenziare con elevata sensibilità le calcificazioni a livello della parete anteriore e posteriore dell'aorta, mentre per le calcificazioni a livello valvolare si usa l'ecocardiografia.

Ovviamente vanno dosati calcio, fosfato, PTH, fosfatasi alcalina e 25 idrossivitamina D a seconda dello stadio della malattia

-paziente stadio 3 di CKD il calcio e fosfato andrebbero dosati ogni 6-12 mesi ,mentre il PTH e la fosfatasi alcalina insieme alla vitamina D andrebbero richiesti solo in base ai valori basali.

-paziente stadio 4 di CKD calcio e fosfato ogni 3 -6 mesi, PTH e fosfatasi alcalina ogni 6-12 mesi ,mentre la vitamina D andrebbe dosata in riferimento al basale

-pz stadio 5 di CKD calcio e fosfato ogni 1- 3 mesi ,PTH ogni 3-6 mesi , e vitamina D sempre sui basali.

I livelli target da raggiungere per calcio e fosfato sono quelli indicati dal laboratorio possiamo usare i chelanti nelle fasi iniziali di iperfosforemia, mentre per il PTH tendiamo ad accettare anche livelli un pochino più alti del normale sulla base dell' azione fosfaturica dello stesso.

Il dosaggio dell' FGF-23 sta assumendo una crescente importanza nei meccanismi patogenetici del danno cardiaco: non a caso si ritiene che possa essere l' aumento di questo fattore di crescita ad agire su cuore e sistema vascolare. Malgrado ciò ad oggi non è ancora raccomandato il suo dosaggio.

#### Gli effetti classici della vitamina e il suo ruolo nell' iperparatiroidismo :

Prima di andare a parlare in dettaglio degli effetti della vitamina D, valutiamo quello che è il regolamento della concentrazione del calcio e fosfato e come intervengono su di esso il PTH e il calcitriolo.

Per quanto riguarda la riduzione della concentrazione plasmatica di calcio ionizzato (v.n 4,5 a 5,5 mg/dl), il laboratorio fornisce le misure di tutte le forme molecolari del calcio; circa il 50% di calcio è presente in forma ionizzata e questa è la quota fisiologicamente importante.

In genere comunque è sufficiente misurare la concentrazione plasmatica di calcio totale, poiché i suoi cambiamenti sono associati ad alterazioni concomitanti della forma ionizzata.

Tuttavia un' eccezione frequente si verifica in pazienti con ipoalbuminemia, in cui la riduzione dello ione all' albumina determina una diminuzione della concentrazione plasmatica totale del calcio senza andare a ridurre la forma ionizzata.

Per correggere questo errore, si dovrebbe aumentare la concentrazione plasmatica di calcio di 0,8 mg/dl per ogni riduzione della concentrazione dell' albumina di 1 g/dl.

La riduzione del calcio ionizzato attiva il rilascio da parte dell' ipofisi del PTH: questo è uno dei fattori principali per la produzione dell' 1,25-diidrossicolecalciferolo. Infatti il PTH agisce a livello dei tubuli prossimali renali inducendo la produzione della forma attiva della vitamina D; contemporaneamente il PTH però a livello renale, in particolare

al livello del tubulo prossimale, oltre che attivare l' 1 alfa idrossilasi riduce anche il riassorbimento del fosfato. Presenta dunque un effetto fosfaturico, mentre nelle porzioni distali del nefrone aumenta l' assorbimento del calcio.

Il PTH agisce anche a livello osseo in presenza di una minima quantità di vitamina D favorendo il riassorbimento osseo.

Il calcitriolo ha come effetto l' aumento della disponibilità di calcio e fosfato, sia per la formazione di nuovo tessuto osseo, sia per la prevenzione dell' ipocalcemia sintomatica e dell' ipofosfatemia.

Ciò si realizza principalmente mediante l' aumentato riassorbimento a livello osseo e intestinale (induce l' espressione dei canali del calcio apicali TRPV6 e TRPV5 e di proteine citoplasmatiche leganti il calciocalbindina, PMCA Ib che promuovono il trasporto transcellulare di calcio e di proteine baso laterali che ne permettono la sua espulsione nel torrente circolatorio) e mediante riassorbimento di calcio a livello renale, tramite la stimolazione del riassorbimento di calcio a livello del tubulo distale si promuove così la sintesi di proteine transmembrana e citoplasmatiche in esso coinvolte (TRPV5, calbindina, pompa Ca ATP asi -PMCA Ib), e potenziando l' effetto riassorbitivo del paratormone).

La vitamina D attiva regola inoltre il turnover osseo, rappresentando un elemento cruciale per la sua formazione e mineralizzazione e quindi per l' omeostasi minerale .

Modula inoltre la sintesi osteoblastica di proteine di matrice ossea quali osteopontina e osteocalcina, e stimola gli osteoblasti a produrre il RANK-L che andrà a legarsi sul suo recettore presente sugli osteoclasti immaturi attivandoli .

Il calcitriolo agisce sulla concentrazione plasmatica di calcio andandosi a legare sui recettori presenti sulle ghiandole paratiroidi e riducendo il rilascio del PTH con un meccanismo sia a breve che a lungo termine .

Questa modulazione previene l' eccessivo rilascio di PTH ed è ciò che viene a mancare durante la CKD, dove i bassi livelli di vitamina D non sopprimono la secrezione di PTH e possono portare alla formazione di un iperparatiroidismo secondario.

Il “primum movens” nella malattia renale cronica è comunque una ritenzione di fosfati che attiva il PTH, la cui regolazione da parte della vitamina D viene a mancare perché troppo bassa.

Oltre ai loro singoli effetti, entrambi, gli ormoni possono interagire per rendere possibile una regolazione separata del bilancio del calcio e fosfato.

Per esempio, nel caso di una riduzione del calcio plasmatico viene indotta direttamente



la produzione di PTH e quindi calcitriolo, il PTH aumenta il riassorbimento di calcio e fosfato a livello osseo e l'escrezione urinaria di fosfato, mentre il calcitriolo incrementa l'assorbimento intestinale del fosfato di calcio.

Entrambi gli ormoni riducono l'escrezione di calcio a livello urinario e quindi la sua concentrazione plasmatica aumenta mentre il livello di fosfato rimane quasi invariato.

La concentrazione plasmatica di fosfato, misurata in laboratorio come concentrazione di fosforo inorganico nel plasma, vale a dire la concentrazione del fosforo presente nei fosfati inorganici è di 2,5 -4,5 mg/dl.

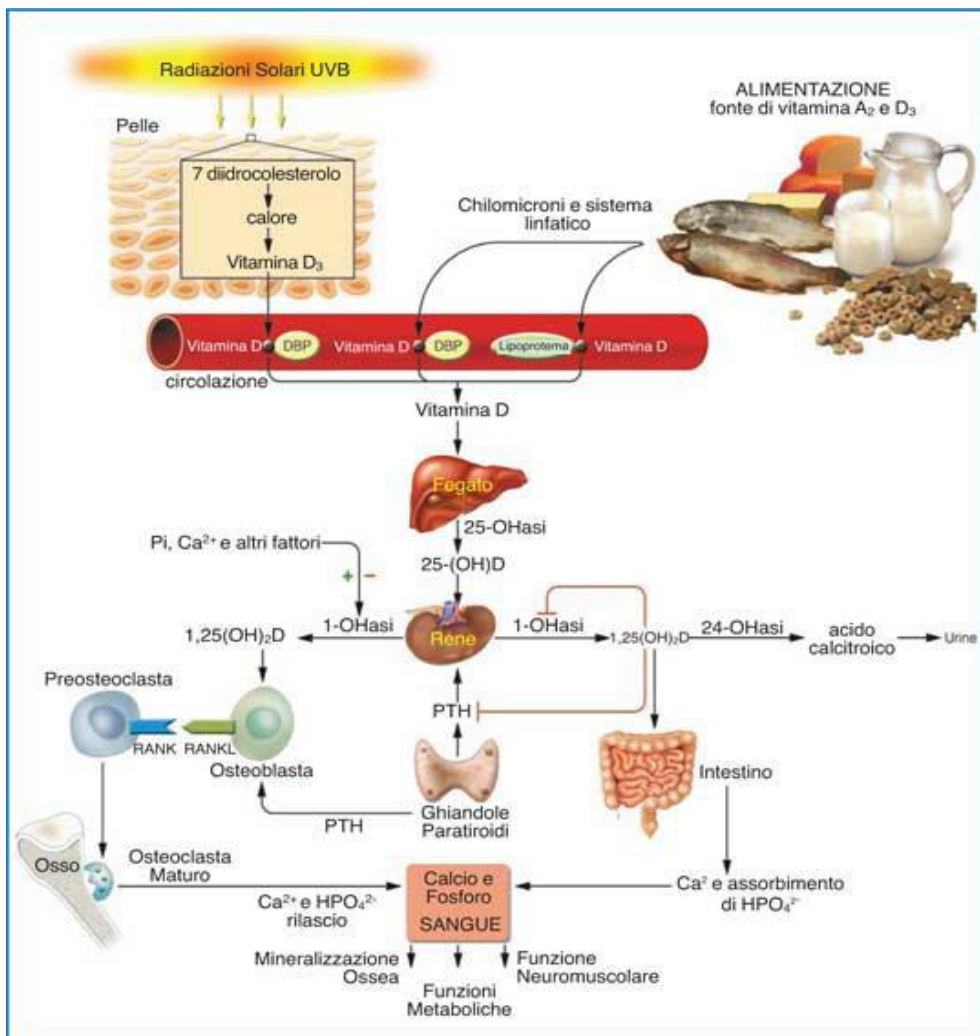
In caso di restrizione di fosfato nella dieta oppure in presenza di ipofosfatemia, la sintesi di calcitriolo viene stimolata direttamente aumentando così l'assorbimento di fosfato di calcio dall'intestino.

Il conseguente aumento della concentrazione plasmatica di calcio e un effetto inibitorio del calcitriolo sopprimono il PTH; questo induce una riduzione dell'escrezione urinaria di fosfato e si ottiene quindi un aumento dei fosfati a scapito di un lieve aumento della concentrazione del calcio.

### CAPITOLO 3 VITAMINA D FORMA NATIVA E ATTIVA PREPARATI A NOSTRA DISPOSIZIONE

Adesso andiamo a conoscere le varie forme di vitamina D e i processi enzimatici a cui va incontro.

Figura 4:



La figura in alto mostra come le azioni della vitamina D sono da attribuire al suo metabolita attivo l' 1,25 diidrossicalciferolo denominato anche calcitriolo, che viene formato a partire dal colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) mediante una serie di processi

enzimatici.

Anche la vitamina D<sub>2</sub>, l' ergocalciferolo, viene sottoposta alle medesime trasformazioni fino alla forma attiva.

Entrambe possono essere assunte con la dieta: il colecalciferolo è contenuto nei prodotti di origine animale, soprattutto latticini, salmone, mentre l' ergocalciferolo è contenuto nei vegetali perché deriva dalla trasformazione dell' ergosterolo e questo tipo di reazione avviene solo nelle piante.

Bisogna dire però che la quota di colecalciferolo assunta con la dieta è solamente il 20% delle quota necessaria all' organismo. Infatti la parte principale, l' 80% per cento del colecalciferolo, è prodotto a partire dal 7 -deidrocolesterolo tramite l' esposizione ai raggi ultravioletti con lunghezze d' onda specifiche tra 290 e 315 nm che sono presenti solo a determinate ore e altitudini e in certi periodi dell' anno. E' per questo che la quota prodotta nei mesi invernali è praticamente trascurabile.

Infatti questo tipo di osservazioni verranno tutte confermate nel nostro studio valutando come la prevalenza della carenza sia evidente soprattutto nei mesi invernali, mentre i livelli massimi siano raggiunti a luglio e agosto.

Inoltre appare evidente come, a parità di latitudini e temperature e periodi dell' anno, la produzione del colecalciferolo sia ridotta del 30% nel soggetto anziano e che anche lo spessore cutaneo e quindi l' obesità del paziente influiscano sulla quota prodotta dall' esposizione ai raggi solari così che questa si può ridurre anche del 97 % nei soggetti anziani e sovrappeso.

La quota assunta con la dieta, essendo fortemente liposolubile, viene facilmente assorbita a livello del duodeno e da lì tramite i linfatici, si distribuisce a livello del tessuto adiposo; da qui piccole quantità vengono rilasciate in circolo e idrossilate a livello epatico dall' enzima 25-idrossilasi, per formare il 25-idrossicolecalciferolo o calcifediolo.

Il 25-idrossicolecalciferolo è il metabolita principale che rimane in circolo; per tale motivo è anche ritenuto il marker biochimico più attendibile per stimare lo stato di carenza di vitamina D nei pazienti.

Il 25-idrossicolecalciferolo viene convertito a carico di altri tessuti(essendo a livello ubiquitario sta assumendo importanza per i suoi potenziali effetti a livello sistemico), ma principalmente a livello dei tubuli prossimali renali, dove tramite un trasportatore chiamato megalina, dopo che è stato filtrato viene portato nelle cellule tubulari renali, dove l' 1 alfa idrossilasi converte il calcifediolo a calcitriolo. La parte che non viene

filtrata a livello renale si lega alla vitamin D binding protein e in parte all' albumina per essere convertita a calcitriolo in altri tessuti. L' idrossilazione a livello renale viene mantenuta fino agli ultimi stadi della CKD: infatti a meno che non si tratti di pazienti in dialisi non è consigliata la somministrazione della forma attiva della vitamina D al fine di prevenire eventuali intossicazioni.

Il calcitriolo esercita un' azione a feed back su se stesso, riducendo la concentrazione del PTH e stimolando l' enzima CYP24A1 che converte il calcifediolo nella forma inattiva che viene eliminata poi con la bile.

I recettori a cui si lega il calcitriolo sono ubiquitari e sono localizzati a livello nucleare, dove attivano direttamente la trascrizione di specifiche sequenze geniche, oppure va a legarsi a dei recettori presenti sulla membrana, attivando secondi messaggeri come AMP ciclico e diacilglicerolo.

A nostra disposizione abbiamo tre forme di vitamina D nativa :il calcifediolo e i suoi due precursori, l' ergocalciferolo e il colecalciferolo(Dibase) e poi abbiamo la forma attiva che è il calcitriolo (rocaltrol).

In diversi studi, l' ergocalciferolo è risultato però meno efficace del colecalciferolo nel raggiungimento dei valori target del 25 idrossivitamina D, questo sembra dovuto alla maggiore affinità per la vitamin binding protein e per una maggiore attivazione del recettore da parte dell' 1,25-didrossicolecalciferolo rispetto all' 1,25-diidrossiergocalciferolo.

Per tale motivo si ritiene che 50000 UI di ergocalciferolo corrispondano a circa 15 000-5 000 UI di colecalciferolo. Ci sono studi che stanno paragonando l' efficacia dei due pro- farmaci in soggetti con CKD: sembra che i pro-farmaci a differenza del calcifediolo abbiano meno probabilità di dare ipercalcemia.

Bisogna comunque stare sempre attenti a condizioni che possono aumentare l' attività delle 1 alfa idrossilasi extrarenali, come linfomi a cellule B e sarcoidosi, mentre in soggetti cirrotici l' attività di idrossilazione in posizione 25 è conservata, per cui è giustificato l' utilizzo dei pro-farmaci.

Oggi, le linee guida giustificano l' utilizzo della vitamina D negli stadi pre-dialitici della CKD, ma secondo altri autori bisogna estendere l' indicazione al raggiungimento dei valori target di vitamina D anche in soggetti con end stage of renal disease (ESRD).

Le linee guida consigliano l' utilizzo del colecalciferolo per la prevenzione e per il trattamento del deficit di vitamina D nel soggetto anziano, la quota da assumere però non è facile da stabilire in quanto il fabbisogno giornaliero di vitamina D varia da

paziente a paziente e può variare tra le 1200 UI fino a 2500 il giorno soprattutto nei soggetti più anziani e sovrappeso. Per questo motivo la terapia deve essere effettuata in maniera empirica ricorrendo al monitoraggio dei valori sierici della 25(OH)vitD.

La dose di colecalciferolo da somministrare in pazienti senza MRC secondo le linee guida deve tenere conto dei valori iniziali riscontrati con gli esami del sangue, iniziando con una dose cumulativa da somministrare in diverse settimane per rifornire i depositi, per chi ha valori inferiori a 20 ng/ml si somministra fino a 600 000 UI in due mesi circa a 10 000 UI il die e poi si mantiene una dose giornaliera tra le 1000 e 2000 UI.

Mentre nei pazienti con malattia renale cronica dal 3 fino al 5 stadio anche se non esiste un migliore schema terapeutico, uno di quelli che può essere utilizzato è quello di Nigwekar.

Questo schema consiste nell' iniziare con 10 000 UI una volta alla settimana per 8 settimane, andare nuovamente a valutare i valori della vitamina D e se ancora non adeguati somministrare nuovamente colecalciferolo a 15 000 UI una volta la settimana. Una volta raggiunto il valore adeguato procedere con una dose di mantenimento a 1000 /2000UI il giorno.

Il colecalciferolo può essere acquistato come dibase in diverse preparazioni:

-10 000 U/ml in gocce per os con flacone da 10ml

-25 000 U/2,5ml in flacone monodose da 2,5

-50 000 U/2,5 ml in flacone monodose

-100 000 U/ml soluzione iniettabile in fiale

L' espressione ubiquitaria dell' 1 alfa idrossilasi ha aperto speranze sulla possibilità di sfruttare gli effetti pleiotropici della vitamina D negli emodializzati, Anche se allo stato attuale deve essere ancora dimostrata la possibilità da parte della vitamina D di esprimere i suoi effetti pleiotropici in quest' ultimi.

Risposte potrebbero già giungere dallo studio italiano NUTRIVITA che attualmente è in fase di randomizzazione e che sta valutando l' effetto del calcifediolo a confronto con placebo nel ridurre il rischio di ictus e di infarto del miocardio non fatale nei soggetti dializzati.

Oggi sono molto utilizzati anche vitamin D receptor activator (VDRA) sempre per il trattamento dell' iperparatiroidismo secondario in pazienti con insufficienza renale cronica; tuttavia le dosi a volte necessarie per ridurre l' IPS sono molto elevate e possono associarsi alla comparsa di ipercalcemia e iperfosforemia con ricadute sui tessuti molli che vanno incontro a calcificazioni.

Sono stati sviluppati VRDA capaci di legarsi selettivamente a livello delle paratiroidi in modo da inibire il PTH con un effetto sull'omeostasi calcio e fosfato minore rispetto al calcitriolo.

Sono oggi disponibili (paracalcitolo(Zemplar) e doxercalciferolo): ovviamente anche questi hanno suscitato interesse al fine di sfruttare i loro effetti pleiotropici.

Lo Zemplar è somministrato sotto forma di compresse da 1 mcg di paracalcitolo o da 2 mcg di paracalcitolo. La dose da somministrare è di 1 mcg il giorno se valori di PTH sono inferiori a 500 pg/ml oppure 2 mcg se superiori, la dose giornaliera può essere raddoppiata se somministrata a giorni alterni.

## CAPITOLO 4

### FGF-23 E SUO RUOLO NELLA CKD

Il ruolo di FGF-23 nel rischio cardiovascolare in soggetti con CKD ha acquisito negli anni un ruolo sempre più importante ed oggi si ritiene che nei soggetti affetti da malattia renale cronica il rischio cardiaco non sia tanto dovuto all' ipertensione o all' anemia che si ritrovano spesso in soggetti con CKD ma piuttosto alle interazioni tra FGF-23 e cuore.

L' FGF-23, come già accennato, è un fattore di crescita polipeptidico con diverse funzioni tra cui :angiogenesi, mitogenesi, migrazione cellulare, riparazione, differenziazione cellulare.

Esistono 3 gruppi di FGF23 in base al meccanismo d' azione: canonico, intracellulare e ormone simile.

L' FGF- 23 che a noi interessa ha un effetto ormone sensibile: per svolgere la sua funzione necessita però di un cofattore noto come alfa Klotho per mediare i suoi effetti tramite il recettore di FGF.

L' FGF viene prodotto a partire prevalentemente dagli osteociti e osteoblasti, anche però nei nuclei ipotalamici e nei ventricoli laterali dell' encefalo.

Il target principale è il recettore a livello del tubulo renale tramite l' interazione con klotho, dove agisce inibendo il riassorbimento del fosforo a livello prossimale , l' FGF- 23 esercita anche un ruolo di soppressione sull' 1,25 diidrossicolecalciferolo e anche sul PTH tramite una azione a feed-back.

Nella CKD assistiamo a dire il vero alla contemporanea presenza di elevati livelli di FGF-23 e PTH: questo sembra in contrasto con quanto appena detto, ma in realtà si può spiegare con il fatto che durante la CKD si assiste a una riduzione dei livelli dell' co-recettore alfa Klotho, che renderebbe le ghiandole paratiroidi insensibili all' FGF-23. Il principale regolatore dell' FGF-23 risulta essere comunque il calcitriolo tramite un azione a feed back negativo, dove l' aumento del calcitriolo stimolerebbe la produzione dell' FGF-23, il quale a sua volta andrebbe a sopprimere i livelli di vitaminaD.

La malattia renale cronica è insieme all' invecchiamento uno dei principali fattori che producono elevati livelli di FGF-23.

Questo sembra essere dovuto ad un aumentata produzione della fosfatina da parte del

tessuto osseo; nella malattia renale cronica nel sangue l' FGF-23 lo ritroviamo nella sua forma attiva non clivata e quindi sembrerebbe piuttosto una sua ridotta degradazione più che una sua ridotta escrezione a determinare elevati livelli di FGF.

Va ricordato che l' aumento dell' FGF-23 nelle fasi iniziali della malattia renale è comunque fisiologico, perché tramite il suo effetto fosfaturico mantiene la concentrazione plasmatica del fosforo bassa.

Esiste dunque una correlazione tra eventi cardiovascolari e livelli di FGF-23, legati agli effetti di questo sull' ipertrofia ventricolare sinistra, sull' irrigidimento delle arterie , sullo stato di infiammazione generalizzato.

In particolare l' FGF-23 è implicato nell' ipertrofia ventricolare sinistra anche se ci sono ancora dubbi a riguardo .

In uno studio di Faul et Al su cardiomiociti murini veniva osservato come elevati livelli di FGF-23 inducevano ipertrofia nelle cellule; questa attivazione di FGF-23 dei suoi recettori avveniva in assenza dell' corecettore alfa Klotho, che infatti non era presente sui cardiomiociti, i cui livelli risultano ridotti in corso di CKD.

Tuttavia un altro esperimento sempre su cardiomiociti murini in assenza di Klotho non mostrò alcun effetto ipertrofico sulle cellule: quindi è ancora aperto il dibattito se l' effetto di FGF-23 sia effettivamente presente in maniera diretta sui cardiomiociti o sia solo legato alle condizioni dell' esperimento.

Un altro effetto indiretto di FGF23 sul cuore sembra essere legato alla riduzione dei livelli di Klotho solubile in circolo che hanno un effetto cardioprotettivo.

Un altro meccanismo con cui FGF23 sembra agire, favorendo il rimodellamento cardiaco verso l' ipertrofia, è legato all' azione dell' enzima ACEII, espresso prevalentemente a livello cardiaco e renale e che normalmente agisce sull' angiotensina II, trasformandola nella sua forma inattiva, l' angiotensina I-VII che quindi non può legarsi al recettore dell' angiotensina II prevenendo gli effetti di rimodellamento cardiaco di questa.

E' stato osservato che elevati valori di FGF23 inibivano l' enzima ACEII rendendo quindi l' angiotensina II più libera di agire sui suoi recettori.

In un esperimento recente l' FGF23 è stato implicato anche nell' origine dell' ipertensione e nella ritenzione idrica nei soggetti con CKD. L' esperimento dimostrava come la fosfatonina agiva andando a favorire il riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale , rispetto ai casi in cui invece l' FGF23 non era presente.



## CAPITOLO 5

### EFFETTI PLEIOTROPICI DELLA VITAMINA D

#### Potenziati effetti pleiotropici della vitamina D :

In alcuni studi che però mancano ancora di forti evidenze è stato osservato un effetto nella vitamina D nel contrastare l' ipertrofia cardiaca, inibendo l' apoptosi e la proliferazione cardiomiocitaria; questa agisce anche sul turn over della matrice extracellulare a favore dei fattori antifibrotici (metalloproteinasi) contro i fattori profibrotici (collagene di tipo I e III).

Inoltre la vitamina D ha un importante effetto anti aterosclerotico perché agisce anche sulla funzione endoteliale attraverso un' abolizione della migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni, riducendo la formazione delle cellule schiumose nonché di ridurre le molecole di adesione sulla superficie endoteliale.

La vitamina D ha anche effetti immunomodulatori che ridurrebbero la sintesi del TNFalfa che induce uno stato di micro infiammazione sistemica tipica delle malattie croniche e che agisce provocando danno cardiaco.

Non a caso polimorfismi dei geni VR sono associati alla maggiore suscettibilità verso malattie autoimmuni.

Un ' ultima precisazione riguarda l' effetto cardioprotettivo della vitamina D sulla ipertensione, in quanto stimolerebbe la secrezione del peptide natriuretico atriale di tipo A, oltre a modificare il tono di contrazione delle cellule muscolari lisce della tonaca media .

A sostegno di questi effetti cardioprotettivi ci sono studi che mostrano come il rischio cardiovascolare sia maggiore in soggetti con scompenso, in cui i livelli più bassi di vitamina D sono associati ad un maggior rischio di complicanze e ospedalizzazioni.

A dimostrazione degli effetti a livello cardiaco della vitamina D, sono stati paragonati in uno studio pubblicato nel settembre del 2013 gli effetti del calcitriolo rispetto al paracalcitolo, che è un analogo della vitamina D, sui cardiomiociti murini H9c2 per vedere se il trattamento influisse sulla funzione delle cellule cardiache.

Il metodo usato consiste nel misurare gli effetti della vitamina D<sub>3</sub> e paracalcitolo su H9c2 esaminando diverse caratteristiche di funzionamento delle cellule. La vitalità

cellulare è stata misurata con il test di attività enzimatica mitocondriale e conta cellulare; la morfologia cellulare è stata valutata mediante microscopia ottica prima e dopo colorazione con ematossilina-eosina; la formazione di AMP ciclico, secondo messaggero intracellulare, è stata misurata mediante ELISA; la calcificazione cellulare è stata valutata mediante microscopia ottica dopo colorazione di von Kossa

I risultati erano i seguenti:

Per quanto riguarda la vitalità cellulare dei cardiomiociti, misurata in termini di attività enzimatica sia con il calcitriolo che con paricalcitol, si assisteva ad un aumento di quest' ultima rispetto alle cellule non trattate, mentre la vitamina D3 mostrava effetti proliferativi solo ad alte concentrazioni.

Per quanto concerne gli effetti sulla morfologia cellulare sia il calcitriolo che il paricalcitol non mostravano di modificare le dimensioni delle cellule solo a concentrazioni alte 300nM il paracalcitolo induceva una significativa ipertrofia (in circa il 40% rispetto al controllo), mentre la vitamina D3 alle stesse concentrazioni induce solo un lieve aumento della dimensione.

Per quanto riguardava invece le calcificazioni e l' aumento dell' AMP ciclico, la vitamina D3 aumentava i livelli di AMP ciclico nelle cellule che invece diminuivano con l' uso del paricalcitol, inoltre nelle cellule trattate con la vitamina D3 si assisteva anche ad un aumento delle calcificazioni.

In conclusione entrambe le molecole aumentavano la funzionalità delle cellule ciò avveniva attraverso vie differenti, perché il calcitriolo aumentava l' AMP ciclico per indurre la proliferazione cellulare e portando a calcificazione, mentre il paricalcitol ne induceva l' ipertrofia.

Quando abbiamo parlato dei fattori di rischio più importanti nella mortalità dei soggetti con CKD, oltre al rischio cardiovascolare, avevamo accennato anche alle infezioni ;ora negli ultimi anni si è parlato molto di come i livelli sierici di vitamina D potessero essere implicati nella risposta immunitaria dell'organismo.

Partendo dalla premessa che questo è un campo ancora tutto da esplorare ,sono stati scoperti recettori per la vitamina D sulle cellule del sistema immunitario: in particolare si ritiene che la vitamina D possa svolgere un ruolo sia nella risposta innata sia in quella adattativa.

Nell' immunità innata sembra che favorisca la produzione di alcune molecole come la beta defensina 2, che regola soprattutto l' attività macrofagica tramite Toll-like receptor. Nell' immunità adattativa l' attivazione del recettore della vitamina D sembrerebbe

ridurre la maturazione delle cellule dendritiche e inibire la processazione dell' antigene, mentre favorirebbe la produzione delle citochine da parte dei linfociti th 2 e inibire quelle dei th 1 e th 17.

In un trial clinico sono stati paragonati gli effetti in alcuni soggetti dell' assunzione di 4000 unità il giorno di colecalciferolo rispetto al placebo, valutandone il numero di ricoveri in un anno per infezioni delle vie aeree.

In questo studio eseguito a doppio cieco in soggetti a rischio di infezioni delle vie respiratorie, i risultati mostravano una maggiore probabilità di non contrarre alcuna infezione per il tempo dello studio che era un anno nei soggetti che avevano assunto la vitamina D rispetto al placebo: non solo il numero di ricoveri ospedalieri per infezioni del tratto aereo erano inferiori in maniera significativa nel gruppo trattato con vitamina D, ma lo studio mise anche in evidenza una maggiore propensione del gruppo trattato ad avere un maggiore intervallo libero dall' episodio infettivo.

La vitamina D svolge anche un ruolo nel metabolismo glucidico, in particolare rende più sensibile i tessuti all' azione dell' insulina non a caso i soggetti che hanno valori bassi di colecalciferolo sono anche quelli che hanno maggiore probabilità di sviluppare diabete.

A questo proposito è stato condotto uno studio a Malaga in Spagna che prendeva un gruppo di pazienti obesi a cui venivano effettuati i test per il diabete e per il dosaggio della 25(OH)vitD, è stato osservato che i pazienti obesi che avevano miglior controllo sul metabolismo glucidico erano quelli con i valori più alti di vitamina D.

Questo studio che contava 124 pazienti non definisce in maniera conclusiva il ruolo della vitamina D nel rischio infettivo, ma quanto meno apre le porte a nuove possibili applicazioni del trattamento con vitamina D, o comunque una supplementazione dovrebbe essere nell' anziano quasi sempre raccomandata.

#### Vitamina D e nefroprotezione:

L' effetto della vitamina D sulla funzione renale come fattore indipendente dalla CKD, è stato dimostrato dal fatto che i podociti dell' epitelio viscerale del glomerulo possiedono i recettori per la vitamina D. Questa osservazione è stata confermata dal fatto che in vitro il calcitriolo induce l' espressione della nefrina, una proteina strutturale che preserva l' integrità della barriera glomerulare.

Il calcitriolo riduce la proteinuria perché probabilmente lo stesso agisce inducendo l'

espressione anche della megalina, che oltre ad aumentare il riassorbimento dell' albumina, faciliterebbe anche il riassorbimento stesso del calcifediolo inducendone l' ulteriore idrossilazione oppure la messa in circolo, per essere comunque convertito a livello di altri tessuti che esprimono l' 1 alfa idrossilasi.

Uno studio abbastanza recente il VITAL study (Selective VITamin D receptor activation for reduction of ALbuminuria in patients with type 2 of diabets), effettuato su una coorte di pazienti al 3 e 4 stadio di CKD con diabete mellito di tipo II ,ha mostrato l' efficacia nel ridurre i livelli di albuminuria mediante una combinazione di terapia con paricalcitol e terapia standard anti RAAS.

Studi fatti in vitro hanno cercato anche di capire se il calcitriolo e klotho potessero avere anche un ruolo antifibrotico, che rappresenta insieme all' atrofia il processo che porta alla riduzione del VFG in buona parte delle malattie renali e soprattutto nella CKD.

Nello studio in vitro sono state prese colture di cellule appartenenti al rene di maiale e sono stati aggiunti calcitriolo, klotho, PTH e colecalciferolo per valutarne l' effetto anti fibrotico .Per fare ciò sono stati usati anticorpi anti fibronectina e contro il recettore del TGF-beta1, che è una delle principali molecole implicate nel rimodellamento del parenchima renale.

Le uniche che hanno mostrato efficacia nel ridurre la fibrosi sono state calcitriolo e klotho mediante la soppressione dei livelli TGF beta 1.

## CAPITOLO 6 RAZIONALE DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio era dimostrare l' elevata prevalenza del deficit di vitamina D nel gruppo di pazienti analizzato, mostrare come i fattori più determinanti dei valori sierici di vitamina D sono: l' età, l' esposizione della cute ai raggi solari durante i periodi estivi, ma che sono implicati anche altri fattori più o meno importanti tra cui: l' obesità, diabete, perdita di proteine con le urine e altri che insieme fanno sì che si riscontri nella popolazione anziana una netta prevalenza del deficit di vitamina D.

Purtroppo nei soggetti anziani, nonostante la forte prevalenza del deficit di vitamina D la terapia con colecalciferolo anche dove sarebbe raccomandata o non viene prescritta oppure se prescritta il paziente ha scarsa compliance alla terapia.

Siamo andati anche a valutare se erano presenti differenze nei valori sierici della vitamina D fra i pazienti che facevano una dieta libera rispetto a pazienti con dieta ipoproteica.

Andremo a dimostrare anche come la prevalenza dell' ipovitaminosi D e i valori sierici della vitamina nei pazienti appartenenti a stadi diversi della MRC, siano in realtà molto simili.

Altro scopo dello studio era valutare gli effetti della terapia con colecalciferolo a 10 000 U per os una volta la settimana per 12 mesi in un sottogruppo di 100 pazienti.

## PAZIENTI E METODI

In questo studio sono stati reclutati pazienti di età superiore ai 18 anni che erano in condizioni cliniche stabili e affetti da CKD di grado 2-4.

Sono stati esclusi pazienti con patologie acute, con neoplasie, o quelli che nei tre mesi precedenti erano stati ricoverati, affetti da malattie infiammatorie sistemiche, insufficienza epatica, patologie pancreatiche, ipercalcemia, iperfosfatemia, pazienti con trapianto di rene o con infiammazioni della vie urinarie e chi aveva livelli sierici di PTH superiori ai 500 pg/ml. Sono stati esclusi anche i pazienti portatori di trapianto renale e che assumevano vitamina D in forma nativa o attiva o analoghi della vitamina D (calcefediolo, colecalciferolo, ergocalciferolo, calcitriolo, paracalcitolo). Il campione analizzato comprende 405 pazienti di cui 260 maschi (età  $68,3 \pm 12,3$  anni) e 145 femmine (età  $68,9 \pm 13$  anni)

Sono stati misurati oltre che i valori circolanti di 25 (OH) vitD anche il PTH, calcio, fosforo, albumina, emoglobina, acido urico e creatinina sierica, elettroliti e assetto lipidico. Sono stati ricavati anche l'indice di Charlson e il BMI.

Sono stati selezionati cento pazienti che avevano una ipovitaminosi D (con valori inferiori a 30 ng/ml) sono stati sottoposti a trattamento con 10000 unità di colecalciferolo per os una volta alla settimana per 12 mesi. Il tempo di dodici mesi è stato scelto per evitare bias di selezione, legati alla stagionalità del prelievo che avrebbe potuto inficiare il risultato, in quanto la vitamina D è maggiormente prodotta nei mesi estivi e in inverno la produzione si riduce drasticamente.

I livelli sierici di 25 (OH) vitD sono stati misurati mediante il metodo della cromatografia liquida ad alta prestazione HPLC-UV tecnica, che consente di separare due o più componenti di un solvente mediante l'equilibrio di affinità tra una fase stazionaria posta all'interno della colonna cromatografica e una fase mobile che fluisce attraverso di essa. Alla fine della colonna è applicato un rilevatore e un calcolatore che permettono di analizzare e identificare la molecola in uscita.

I livelli di 1,84 PTH sono stati misurati tramite metodi di seconda generazione, mentre tutti gli altri parametri sono stati misurati secondo i metodi di routine che si usano in laboratorio; il filtrato glomerulare è stato stimato tramite la formula a 4 variabile della modification of diet in renal disease (MDRD).

## ANALISI STATISTICHE

L'analisi descrittiva dei risultati è stata espressa come Media  $\pm$  deviazione standard.

Le analisi statistiche sono eseguite mediante il test "t" di Student sia per i dati appaiati e non appaiati.

Il livello di significatività del test è la probabilità massima con cui accettiamo l'errore di tipo I, ovvero di rifiutare un'ipotesi quando invece dovrebbe essere accettata, vale a dire con alfa 5% noi siamo sicuri di aver preso la decisione giusta con una probabilità al 95%.

Sono state usate anche analisi a regressione semplice e multipla per stabilire se esiste una relazione fra due variabili, ovvero se la variabilità di una variabile indipendente influenza quella dell'altra (variabile dipendente).

Valori di  $p < 0.05$  sono stati considerati come statisticamente significativi.

## RISULTATI

La tabella 1 mostra le caratteristiche demografiche e di laboratorio dell' intero gruppo di pazienti, suddivisi per stadi di CKD.

Sull' intero campione di pazienti i livelli sierici della 25 (OH)vit D sono risultati  $17,5 \pm 11,2$  ng/ml . Non sono state riscontrate differenze tra maschi e femmine ( $18,2 \pm 11,0$  ng/ml e  $16,4 \pm 11,6$  ng/ml, rispettivamente).

Una carenza di vitamina, quindi valori sotto 20 ng/ml era il dato di più frequente riscontro; infatti era presente in 269 pazienti (66,4%), mentre valori indicativi di insufficienza, compresi tra 20 e 30 ng/ml, sono stati riscontrati in 67 pazienti (16,5%). In totale i soggetti che non avevano livelli adeguati di vitamina D erano 82,9 % dei pazienti con CKD.

La figura 5 mostra invece i livelli di carenza secondo i terzili di età, dove negli ultimi due terzili la prevalenza risulta maggiore e se si i soggetti di età superiore ai 65 anni il 90% ha una carenza o insufficienza di vitamina D (figura5).

I livelli sierici 25 (OH)vit D, come si osserva nella figura 6, erano più alti durante i periodi estivi.

Nella tabella 2 invece sono mostrate le caratteristiche dei pazienti studiati sulla base dei valori sierici della 25 (OH)vit D.

I livelli sierici medi della idrossivitamina D risultavano più bassi nei soggetti diabetici rispetto a quelli non diabetici ( $13,6 \pm 9,5$  vs  $19,4 \pm 11,5$  ng/ml  $p < 0,001$  rispettivamente); di conseguenza anche la prevalenza dell' ipovitaminosi D risultava maggiore nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (79,8 % vs 60,5%  $p < 0,01$ ).

Duecentoventicinque pazienti erano in trattamento con dieta ipoproteica ( $< 0,8$  g/kg di proteine) e ipofosforica, quindi con un presumibile apporto di vitamina D all' incirca di 0,1-0,6 mcg/d. 180 pazienti invece non avevano nessuna restrizione dietetica, con apporto giornaliero medio stimato di circa 1,3 mcg/die, variabile da 0,3 a 4 mcg/d a seconda del contenuto di alimenti come latticini e altri di natura simile, che possono contenere maggiori quantità di vitamina D. Questi due gruppi non mostravano differenze significative riguardo ai livelli di 25(OH) vitD ( $16,5 \pm 10,2$  vs  $18,2 \pm 11,8$  ng/ml).

Allo stesso modo non sono emerse differenze nei valori sierici e nella prevalenza del



deficit fra i 170 pazienti con dieta a 0,8 g/kg/die e 55 pazienti con dieta a 0,6 g/kg (16,9±10,5 ng/ml 17,1±9,8 ng/ml rispettivamente) e ( 73% vs 65% rispettivamente).

I valori della 25(OH)vitD erano correlati anche al grado di proteinuria, probabilmente dovuta alla escrezione di vitamin D binding proteine

Le analisi di correlazione univariate mostravano una relazione inversa tra valori di 25 (OH)vit D e l' età ( $r = -0,259$   $p < 0,001$ ) e PTH ( $r = -0,312$   $p < 0,001$ ) e Charlson index ( $r = -0,236$   $p < 0,001$ ); al contrario invece era presente una relazione positiva con i valori emoglobina ( $r = 0,210$   $p < 0,001$ ).

Nei 76 pazienti con valori di proteinuria  $>300$  mg/dl si evidenzia una relazione inversa con i livelli sierici di 25(OH)vit D ( $r = -0,315$   $p < 0,05$ ).

In un' analisi a regressione multipla solo l' età ( $R^2 = 0,014$ ) e il PTH ( $R^2 = 0,060$ ) erano indipendentemente associati con livelli sierici di 25 (OH) vit D ( $R^2 = 0,015$ ) (tabella 3).

I 100 pazienti a cui è stata somministrata la vitamina D a 10000 unità una volta alla settimana per os di colecalciferolo per 12 mesi (la distanza tra una misurazione dei livelli di vitamina D e l' altra di 12 mesi permette di evitare proprio un bias di selezione legato alla stagionalità del prelievo), hanno evidenziato un raddoppiamento dei livelli sierici di 25(OH)vitD con la prevalenza che dal 76 % era scesa al 33%, una piccola ma significativa riduzione dei livelli sierici PTH soprattutto nello stadio 3b ( $139 \pm 66$  vs  $117 \pm 57$  pg/ml  $p < 0,05$ ), nonostante una piccola riduzione dei livelli di eGFR. Non è stato osservato alcun cambiamento nei livelli di calcio e fosfato. (tabella 4)

Tabella 1 : caratteristiche demografiche e di laboratorio di tutti i pazienti analizzati nello studio

| <b>CKD stage (n)</b> | <b>4 (70)</b> | <b>3b (158)</b> | <b>3a (111)</b> | <b>2 (65)</b> |
|----------------------|---------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Età ,anni            | 71 ± 11.8     | 70.7 ± 12.1     | 68.7 ± 11.2     | 60.5 ± 13.6   |
| 25OHD ng/ml          | 16.1 ± 10.9   | 16 ± 10.3       | 19.1 ± 12.7     | 20.2 ± 11.6   |
| iPTH, pg/ml          | 174 ± 128     | 108 ± 63        | 82.2 ± 50.3     | 70.4 ± 48.3   |
| sCalcio, mg/dl       | 9.4 ± 0.5     | 9.4 ± 0.5       | 9.4 ± 0.9       | 9.5 ± 0.8     |
| sFosfato, mg/dl      | 3.6 ± 0.5     | 3.3 ± 0.6       | 3.2 ± 0.6       | 3.0 ± 0.6     |
| sUrea, mg/dl         | 93.4 ± 31.5   | 73 ± 20.2       | 54.8 ± 16       | 42 ± 14.1     |

|                                       |             |             |             |             |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| sCreatinina ,<br>mg/dl                | 2.3 ± 0.5   | 1.8 ± 0.3   | 1.4 ± 0.2   | 1.1 ± 0.2   |
| eGFR,<br>ml/min*1.73m <sup>2</sup>    | 23.4 ± 3.9  | 37 ± 4.4    | 51.7 ± 6.6  | 70.3 ± 11.1 |
| uUrea, g/die                          | 15.6 ± 4    | 19.2 ± 5.4  | 21 ± 6.6    | 21.6 ± 6.5  |
| nPCR, g/Kg/d                          | 0.8 ± 0.1   | 0.9 ± 0.2   | 1.0 ± 0.3   | 1.0 ± 0.3   |
| uCreatinina,<br>mg/die                | 1034 ± 303  | 1233 ± 384  | 1269 ± 423  | 1359 ± 404  |
| CrCl, ml/min                          | 27.7 ± 7.3  | 46.7 ± 12.3 | 66 ± 17.4   | 89.6 ± 23   |
| uProteine,<br>g/die                   | 2.1 ± 2.2   | 1.3 ± 1.8   | 1.7 ± 2.2   | 1.5 ± 1.2   |
| sAcido urico,<br>mg/dl                | 8.9 ± 17.1  | 6.3 ± 1.5   | 6.4 ± 1.5   | 5.7 ± 1.5   |
| sBicarbonati,<br>mmol/l               | 24 ± 4.4    | 25.4 ± 3.1  | 26.2 ± 3.7  | 27.7 ± 3.8  |
| T.<br>Colesterolo,<br>mg/dl           | 183 ± 40.7  | 178 ± 37.6  | 189 ± 47.9  | 197 ± 47.7  |
| HDL<br>colesterolo,<br>mg/dl          | 54.8 ± 32.7 | 50.2 ± 16   | 51.6 ± 16.3 | 58 ± 17.3   |
| LDL<br>colesterolo,<br>mg/dl          | 100 ± 37.4  | 101 ± 33.4  | 111 ± 34.7  | 115 ± 34.4  |
| Trigliceridi,<br>mg/dl                | 144 ± 83.3  | 142 ± 74.1  | 142 ± 66.5  | 124 ± 70    |
| sProteine,<br>g/dl                    | 7.2 ± 0.6   | 7.2 ± 0.5   | 7.2 ± 0.8   | 7.1 ± 0.8   |
| sAlbumina,<br>g/dl                    | 4.1 ± 0.3   | 4.1 ± 0.3   | 4.1 ± 0.5   | 4.2 ± 0.5   |
| emoglobina,<br>g/dl                   | 12 ± 1.3    | 13 ± 1.9    | 13.8 ± 2.2  | 14.4 ± 1.9  |
| ematocrito, %                         | 37 ± 3.9    | 39.7 ± 5.3  | 41.4 ± 6.2  | 43 ± 5.4    |
| uSodio,<br>mmol/die                   | 136 ± 34.1  | 123 ± 54.1  | 149 ± 57.5  | 153 ± 59.5  |
| Peso<br>corporeo, Kg                  | 74.3 ± 14.5 | 77.8 ± 13.4 | 79.6 ± 14.3 | 73.6 ± 14   |
| altezza, m                            | 1.66 ± 0.1  | 1.67 ± 0.1  | 1.69 ± 0.2  | 1.68 ± 0.2  |
| Body mass<br>index, Kg/m <sup>2</sup> | 27 ± 6.2    | 28.2 ± 4.5  | 28.1 ± 4.4  | 25.9 ± 4.4  |
| PAS, mmHg                             | 137 ± 15.4  | 141 ± 16.9  | 136 ± 19.8  | 135 ± 19.8  |
| PAD, mmHg                             | 77.7 ± 10.1 | 78.5 ± 10.3 | 79.2 ± 12.3 | 78.6 ± 11.8 |
| Pulse PA,<br>mmHg                     | 59.3 ± 13.3 | 61.7 ± 16.6 | 56.7 ± 14.7 | 56.6 ± 14.5 |

Tabella 2: caratteristiche dei pazienti sulla base dei valori 25 idrossicolecalciferolo

| <b>25-hydroxyvitamin D (ng/ml)</b> | <b>&lt;20</b> | <b>20-29</b> | <b>≥30</b>  |
|------------------------------------|---------------|--------------|-------------|
| Età,aa                             | 70.1 ± 11.8   | 68.9 ± 11.2  | 61.7 ± 14.4 |
| 25OHD, ng/ml                       | 11 ± 4.6      | 24.1 ± 2.6   | 37.4 ± 6.8  |
| iPTH, pg/ml                        | 121.5 ± 87.7  | 84.4 ± 52.5  | 68 ± 50.8   |
| sCalcio, mg/dl                     | 9.4 ± 0.5     | 9.5 ± 0.5    | 9.5 ± 0.5   |
| sFosfato, mg/dl                    | 3.3 ± 0.6     | 3.2 ± 0.6    | 3.1 ± 0.6   |
| sUrea, mg/dl                       | 70 ± 26.4     | 62 ± 21.6    | 58 ± 26     |
| sCreatinina, mg/dl                 | 1.7 ± 0.6     | 1.6 ± 0.6    | 1.6 ± 0.5   |
| eGFR, ml/min*1.73m <sup>2</sup>    | 42.3 ± 15.1   | 46.8 ± 16.2  | 48.8 ± 16.3 |
| CrClearance, ml/min                | 51.7 ± 23.3   | 57 ± 23.5    | 70 ± 27.8   |
| uCreatinina, mg/die                | 1162 ± 370    | 1262 ± 376   | 1385 ± 430  |
| uProteine, g/die                   | 1.9 ± 2.2     | 0.6 ± 0.5    | 0.8 ± 0.6   |
| uSodio, mmol/die                   | 140 ± 55.2    | 119 ± 34.3   | 150 ± 60.7  |
| uUrea, g/die                       | 19 ± 6        | 19.1 ± 5.5   | 21.2 ± 6.4  |
| nPCR, g/Kg/die                     | 0.9 ± 0.2     | 0.9 ± 0.2    | 1.0 ± 0.3   |
| sBicarbonati, mmol/L               | 25.5 ± 3.5    | 26.4 ± 3.7   | 25.5 ± 2.8  |
| Acido urico, mg/dl                 | 7 ± 8.9       | 5.8 ± 1.4    | 6.4 ± 1.2   |
| Colesterolo, mg/dl                 | 186 ± 45.4    | 182 ± 34.5   | 183 ± 37.4  |
| HDL                                | 51.3 ± 18.3   | 55 ± 26.6    | 54.3 ± 13.2 |

|                        |             |             |             |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| colesterolo, mg/dl     |             |             |             |
| LDL colesterolo, mg/dl | 104 ± 35.5  | 110 ± 31.4  | 108 ± 33.1  |
| Trigliceridi, mg/dl    | 149 ± 79.1  | 116.4 ± 56  | 130 ± 62.2  |
| sProteine, g/dl        | 7.1 ± 0.5   | 7.1 ± 0.4   | 7.3 ± 0.5   |
| sAlbumina, g/dl        | 4.1 ± 0.4   | 4.2 ± 0.4   | 4.2 ± 0.3   |
| emoglobina, g/dl       | 13 ± 1.8    | 13.3 ± 1.7  | 14 ± 1.9    |
| ematocrito, %          | 39.6 ± 5.1  | 40.1 ± 4.9  | 42.1 ± 5.3  |
| Peso, Kg               | 77.5 ± 14   | 75.9 ± 12.9 | 76.4 ± 12.7 |
| Altezza, m             | 1.67 ± 0.1  | 1.68 ± 0.1  | 1.69 ± 0.2  |
| BMI, Kg/m <sup>2</sup> | 27.9 ± 5.1  | 26.9 ± 3.5  | 26.6 ± 3.3  |
| PAS, mmHg              | 139 ± 17.5  | 138 ± 16.7  | 133 ± 15.3  |
| PAD, mmHg              | 78.6 ± 10.6 | 78.6 ± 10.2 | 78.6 ± 10.4 |
| Pulse BP, mmHg         | 60 ± 15.5   | 59.6 ± 15.6 | 54.1 ± 13.1 |

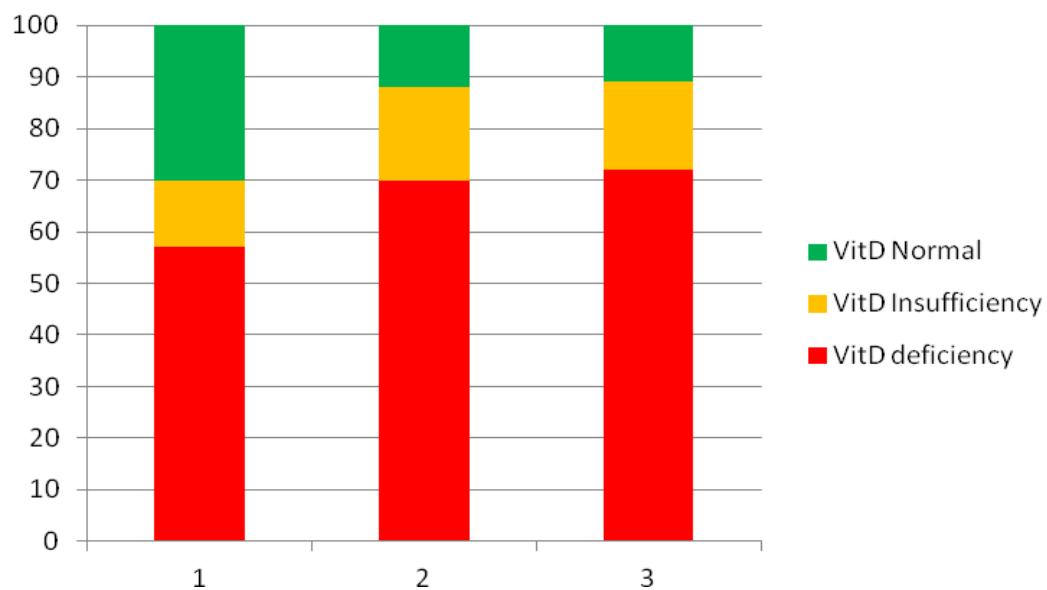
Tabella 3: analisi a regressione multipla tra variabili indipendenti e i valori sierici di 25 idrossi vitamina D

| Variabile indipendente | Coefficiente di regressione | Errore Standard | Livello di probabilità |
|------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------------|
| Intercetta             | 20,741                      | 7,381           | 0,005                  |
| Età                    | -0,120                      | 0,051           | 0,019                  |
| Hb (g/dl)              | 0,769                       | 0,395           | 0,053                  |
| PTH (pg/ml)            | -0,032                      | 0,009           | 0,001                  |
| sUrea (mg/dl)          | -0,027                      | 0,027           | 0,328                  |

Tabella 4 : Valori basali e a distanza di 12 mesi dopo trattamento con 10 000 unità di colecalciferolo la settimana (p<0.05)

| Pazienti, n=100                   | basale       | 12 mesi        |
|-----------------------------------|--------------|----------------|
| 25-(OH)vitamin D, ng/ml           | 12.3 ± 5.9   | 22.4 ± 8.9 *** |
| PTH, pg/ml                        | 134.5 ± 79.8 | 118 ± 82.2 *   |
| sCalcio, mg/dl                    | 9.4 ± 0.5    | 9.5 ± 0.4      |
| sFosfato, mg/dl                   | 3.3 ± 0.6    | 3.4 ± 0.7      |
| sUrea, mg/dl                      | 71.8 ± 24.8  | 76.9 ± 28.3    |
| eGFR, ml/min *1.73 m <sub>2</sub> | 40.3 ± 15.1  | 37.6 ± 16.9 *  |
| sAlbumina, g/dl                   | 4.0 ± 0.4    | 4.1 ± 0.4      |
| emoglobina, g/dl                  | 12.9 ± 1.6   | 12.9 ± 1.6     |

Figura 5: mostra la prevalenza del deficit di vitamina D secondo terzili di età  
 Terzile 1: 54.3±10.2 (23-65) aa ; terzile 2: 70.8±3.0 (66-75) aa; terzile 3: 80.4±3.4 (76-89) aa



## DISCUSSIONE

Lo studio conferma ciò che già sapevamo dalla letteratura, ovvero la grande prevalenza dell' ipovitaminosi D nei pazienti affetti da malattia renale cronica che vivono in toscana.

Sebbene per lo studio siano stati selezionati pazienti affetti da MRC dal secondo fino al quarto stadio tutti residenti in Toscana, ciò non determina l'esclusività a tale regione della conclusione cui siamo giunti, poichè queste considerazioni valgono anche per altre regioni e paesi.

In particolare, prendendo in considerazione soltanto soggetti con età maggiore di 65 anni, la prevalenza del deficit di vitamina D può raggiungere valori fino al 90 %.

Dallo studio è emersa anche una correlazione negativa tra i valori della vitamina D e il Charlson index, in accordo con il fatto che bassi livelli di vitamina D si associano ad un maggiore rischio di morbilità e mortalità.

Non sono emerse differenze statisticamente significative sui valori della vitamina D nei vari stadi della malattia renale cronica e ciò suggerisce che questa non sia una dei fattori più determinati.

Rispetto a quanto afferma la letteratura, che descrive una maggiore prevalenza del deficit nelle donne rispetto agli uomini, questo non si è osservato nello studio; infine una correlazione negativa è emersa tra livelli di vitamina D e proteinuria, questo potrebbe spiegarsi con il fatto che si verifica una perdita della proteina legante la vitamina D che trasporta la maggior parte del calcifediolo.

Si è anche rilevata una netta prevalenza del deficit di vitamina D nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici .

Sembra anche esserci una relazione tra i valori di emoglobina ed ematocrito e i livelli di vitamina D: questo sembrerebbe in accordo con altri studi in cui è stato rilevato che deficienze della 25 (OH)vit D e 1,25-(OH)vit D sono correlate con bassi valori di emoglobina.

D' altra parte i meccanismi di questa relazione non sono ancora chiari e la possibilità che una correzione dei valori di vitamina D possa migliorare lo stato di anemia dei pazienti è ancora da dimostrare.

Sembra invece che i livelli di vitamina D non risentano del tipo di dieta che assume il

paziente.

Questo fatto potrebbe apparire strano, dal momento che nei soggetti che svolgono una dieta ipoproteica e ipofosforica il contenuto alimentare di colecalciferolo si abbassa; comunque nel nostro studio non sono state evidenziate differenze significative nei livelli di vitamina D tra il gruppo di soggetti con dieta libera, quelli con dieta a 0,8 g/kg di proteine e quelli che facevano la 0,6 g/kg, spiegabile forse con il fatto che la dieta contribuisce in maniera minore al fabbisogno di colecalciferolo.

I livelli di vitamina D (figura 6) sono differenti a seconda del periodo di effettuazione del prelievo: si dimostra quindi come la quota più importante di vitamina D derivi direttamente dall'esposizione solare in particolare durante la stagione estiva.

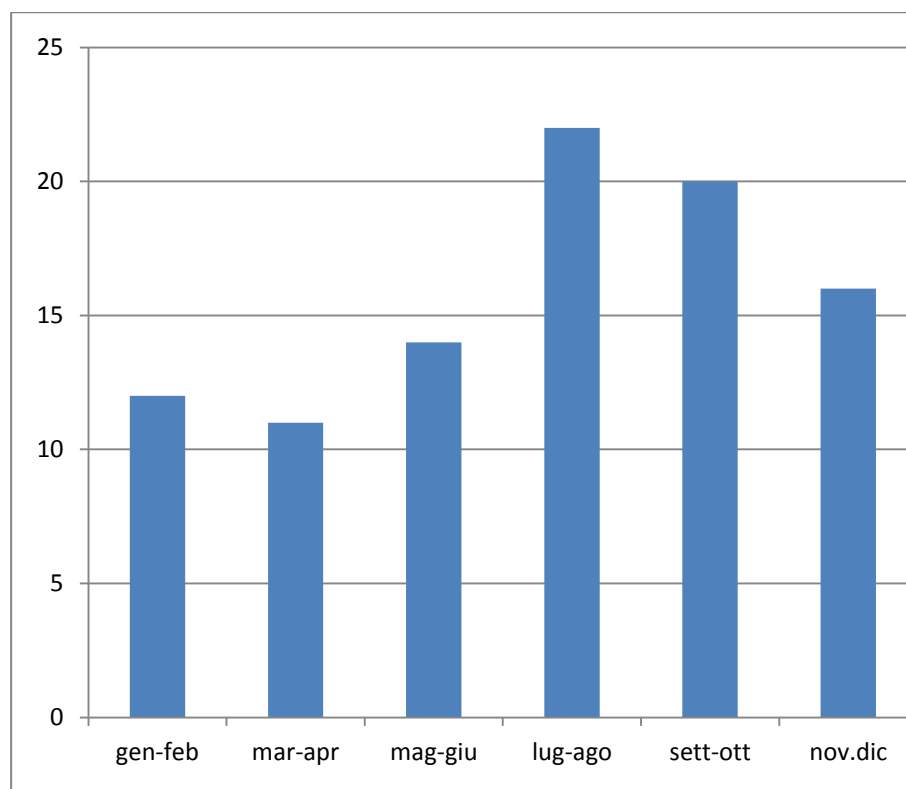
Nei pazienti che sono stati trattati con colecalciferolo per 12 mesi, i valori sierici della vitamina D sono aumentati in maniera significativa.

Dalle analisi a regressione multipla emerge che dall'età e dal PTH dipendono rispettivamente l'12% e il 3,2% della variazione della idrossivitamina D.

Ad oggi non esiste uno schema di trattamento con colecalciferolo migliore degli altri, il nostro trattamento si è dimostrato efficace nel raddoppiare i livelli sierici e di non modificare i livelli di calcio e fosfato: questo risultato è importante perché in seguito a un trattamento con il colecalciferolo si sarebbe potuto verificare un aumento del calcio plasmatico e del fosfato con incremento del rischio di calcificazioni extra scheletriche. L'effetto maggiore sui livelli sierici di paratormone era nello stadio 3b, mentre l'effetto si riduce negli stadi 4-5 della malattia. La riduzione dell'efficacia del colecalciferolo negli stadi avanzati della MRC deriva da una ridotta funzione della 1 alfa idrossilasi, per questa ragione negli ultimi stadi della malattia è necessario somministrare la forma attiva della vitamina D ovvero il calcitriolo(Rocaltrol).

Quindi il trattamento con 10000UI la settimana di colecalciferolo essendo efficace e anche sicuro dovrebbe essere fin da subito raccomandato in tutti pazienti anziani con MRC e soprattutto se sono diabetici e hanno proteinuria.

Figura 6: valori di vitamina D espressi in ng/ml nei vari periodi dell' anno





## CONCLUSIONI

Possiamo quindi ritenere che il trattamento con colecalciferolo a 10000 unità una volta la settimana dovrebbe essere raccomandato a tutti i pazienti, che risultano affetti dalla malattia renale cronica, in particolare andrebbe intrapreso subito fin dai primi stadi della malattia in modo da correggere i valori di 25(OH)vitD e del PTH.

Una somministrazione come quella da noi utilizzata richiede un monitoraggio meno stretto, rispetto a una somministrazione con dosi iniziali molto alte anche se il colecalciferolo difficilmente dà effetti collaterali, rendendone ancora più indicata la somministrazione.

Va comunque ricordato che la riduzione dei livelli di PTH non dimostra ancora la capacità di attenuare gli effetti dell'iperparatiroidismo secondario.

In futuro forse saremo anche in grado di dimostrare un legame tra la correzione dei valori della vitamina D e una minore incidenza di infezioni e complicanze cardiovascolari nei pazienti con CKD.

Questo potrà avvenire tramite regolazione del bilancio del calcio e fosfato e tramite una azione diretta della vitamina D sugli organi colpiti dalla malattia (come cuore e reni), e sul sistema immunitario.

Nella parte introduttiva ho parlato di quello che è stato fatto proprio per valutare gli effetti sia del calcitriolo che degli analoghi sulla risposta immunitaria e sulla funzione cardiaca, ma si tratta di studi solo a livello sperimentale, effettuati in vitro e che devono ancora essere molto approfonditi.

Sicuramente nei prossimi anni vedremo come evolverà il ruolo della vitamina D e quale sarà la funzione di alcune molecole come la FGF-23, che sta sempre acquisendo una maggiore rilevanza nell'insorgenza del rischio cardiovascolare in pazienti con MRC.

Essendo la malattia renale cronica un condizione morbosa molto frequente nella popolazione, riuscire ad agire attraverso un controllo dell' metabolismo minerale osseo e attraverso un azione diretta sul rischio cardiaco e infettivo avrebbe sicuramente un impatto importante sia sulla riduzione della mortalità sia sulla riduzione del numero di ricoveri.

Quindi, data la forte prevalenza del deficit nel nostro paese (ma non solo) e nei soggetti anziani, in particolar modo di età superiore a 65 anni, il trattamento con colecalciferolo

dovrebbe essere sempre raccomandato negli stadi iniziali della malattia, anche se non fosse possibile effettuare una misurazione dei livelli sierici di questo ormone.

## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. 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; 71:31-38 275
2. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, Salusky IB, Mao SS, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3:1144–1151.
3. Krassilnikova M, Ostrow K, Bader A, Heeger P, Mehrotra A. Low Dietary Intake of Vitamin D and Vitamin D Deficiency in Hemodialysis Patients. *J Nephrol Ther*. 2014 May 15;4(3). pii: 166.
- 4 .Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;
- 5..Santoro D,Gitto L,Ferraro A,Satta E,Saviva V,Bellinghieri G.Vitamin D Status and mortality Risk,in patientes with chronic kidney disease. *Ren fail* 2011;33(2):184/191
- 6 .Zheng Z,Shi H,jia J,Li D,Lin S.Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: A meta- analis of 20 observational study.*BMC nephrol*.2013;25:14:199
- 7 .Guessous I,Mc Clellan W,Kleim D.Comparizon of serum vitamin D levels ,status,and determinates in population with and without chronic kidney disease not requiring renal dialysis:A 24 h urine collection population based stady.*J REN NUTR* 2014.
- 8.Figueiredo -dias V,Cuppari L,Gracias Lopez -MG The Carvalho ,Dribe Sa,Kamimura

Ma.

Risk factors for hypovitaminosis D in non dialyzed chronic kidney disease patient J REN NUTR 2012.

9 .Mariani LH,white MT, Shults J. Increasing use of vitamin D supplementation in the Chronic renal insufficiency cohortn Study. J Ren Nutr 2014;

11.Cuppari L, Garcia-Lopes MG.Hypovitaminosis D in chronic Kidney disease patients prevalence and treatment.J Ren Nutr 2009

12.Lucisano S,Buemi M, Passantino A, Aloisi C, Cernaro V ; Santoro D. New insights on the role of vitamin D in the progression of renal damage.Kidney Blood Press Res 2013.

13.Piccoli GB,Deagostini MC,Vigotti FN,Ferraris M,Moro I;Consiglio V,Scognamiglio S,Mongilardi E,Clari R;Aroasio E ,Versino E, Porpiglia F. WHICH low protein diet for which CKD patient?  
An observational, personalized approach.nutrition 2014

14.AparicioM,Bellizzi V,Chauveau P,Cupisti A,Ecdet T,Fouque D,Garneata L,Lin S,Mitch W,Teplan V, Yu X,zakar G. Do ketoanalogues Still have a role delaying Dialysis Initiation in CKD Predialysis Patients? Semin Dial 2013 .

15.De Ville j,Thorp ML,Tobin L,Gray E,johnson ES ,Smith DH.Effect of ergocalciferol supplementation on serum PTH and serum 25 hydroxyvitamin D in chronic Kidney disease .Nephrology (Carlton) 2006

16 .Chandra P,Binongo JN;Ziegler TR,et al Cholecalciferol therapy and vitamin D insufficiency in patients ,with chronic Kidney disease :a randomized controlled pilot study.Endocr Pract ,2008

17 .Kim SM,Choi HJ ,Lee JP, Kim DK,Oh YK,Kim YS,Lim CS,Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with colecalciferol in Patients with Chronic Kidney disease journal of renal nutrition .Vol 24 .No 1 2014.

18 .Al Aly Z, Qazi RA ;Gonz -Alez EA,Zeringue A,Martin KJ .Changes in serum 25 hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD .Am j Kidney Dis 2007.

19.La Cura dell' IRC (Nephromeet) Biagio Raffaele Di Iorio ,Pio Morrone LF,Tarchini R,Catizone L,Fagugli RM,Cappelli G,Quintaliani G,Brugnano R,De Nicola L,Bellizzi V,Oldrizzi L,Minuto L,Meola M,Cupisti A,Di Micco L,Laurino S,Pota A,Sorrentino F, Sirico ML,Torraca S, Russo D,Mazzaferro S.

20.Mario Gozzolino ,Vitamina D nella malattia renale cronica ,(nephromeet)

21.Andrea Galassi ,Vitamina D nativa e 7 $\alpha$  attiva in dialisi ,Giornale di tecniche nefrologiche e dialitiche;2013

22.S. Adami,E.Romagnoli,V Carnevale ,A.Scillitani,A.Giusti,M.Rossini,D. Gatti,R.Nuti,S.Minisola.

Linee Guida su prevenzione e trattamento ipovitaminosi D con colecalciferolo

23.I .Ezumba;LD Quareles ,CP Kovesdy. FGF 23 e cuore ,3 dicembre 2014.

24.Lucisano S,Medici A,Cernaro V,Lupica R,Trimboli D,Santoro D,Romeo A,Costantino G,Montalto G,Buemi M. Azione antifibrotica della vitamina D e Klotho in vitro.

25.Ting Jia ,Peter Stenrinkel,Bengt Lindhohn. La triade malefica di perdita di massa muscolare ,osteoporosi e calcificazione vascolare richiede l' urgente sviluppo di strategie terapeutiche(nephromeet)

26 Francesco Paolo Schena,Francesco Paolo Selvaggi,Loreto Gesualdo,Michele Battagli2008 .Malattie dei Reni e delle vie Urinarie 4<sup>a</sup> edizione ,McGRAW-Hill.

27 Bergman P,Norlin AC,Hansen S,Bjorkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized

and placebo-controlled trial.

28 Jacopo j.v Branca,Marrucci Gabriele,Stefania Pacini ,Ruggiero M,Gulisano M,Amato M,Aterini S

Effetti del paracalcitolo e della vitamina D su cardiomiociti murini 2013 nephromeet.

29 G. Garibotto-R. Pontremoli Manuale di nefrologia

30 Rafiq R.,Aleva FE,Schrumpf JA, Heijdra YF,Taube C, Daniels JM, Lips P, Bet PM, Hiemstra PS, Vander ven AJ, den heijer M, de jongh RT. Prvention and exacerbation in pazients with COPD and vitaminD deficiency through vitamin D supplementation :a study protocol

31 Sistema nazionale per le linee guida “ Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica dell’ adulto”