

LA VITAMINA D NATIVA NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

VITAMIN D
UpDates

Sandro Giannini

Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina, Università di Padova

LA VITAMINA D E IL RENE

Il rene è certamente tra gli organi più importanti per quanto concerne il metabolismo del sistema endocrino della vitamina D. È, infatti, noto che il metabolita funzionalmente più attivo di tale sistema, l' $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D (o calcitriolo), viene generato proprio all'interno del tessuto renale, dove è massimamente espresso il citocromo CYP27B1, che presiede alla sintesi dell'enzima 1- α -idrossilasi, capace di convertire il 25(OH) vitamina D, di origine prevalentemente epatica, nel calcitriolo stesso (Fig. 1). Quest'ultimo è il più potente stimolatore del recettore della vitamina D, VDR (Fig. 2), la cui attività dà origine alle più importanti funzioni di questo sistema ormonale all'interno dell'organismo umano¹. Per tale ragione si è sempre ritenuto e si ritiene ancora che la progressiva perdita della funzione renale sia in grado di ridurre la sintesi di calcitriolo. Questa, a sua volta, innesca le complesse alterazioni metaboliche e cliniche che conducono all'insorgenza della condizione nota come CKD - MBD (Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder), responsabile di larga parte delle complicanze scheletriche e vascolari che assai frequentemente affliggono i portatori di insufficienza renale cronica (IRC)². La più vistosa tra le alterazioni provocate dall'alterata funzione del sistema endocrino della vitamina D è l'aumento del paratormone (PTH). Sebbene a quest'ultimo concorra in modo rilevante anche l'aumento della fosforemia, tipico dell'IRC, si è sempre ritenuto che il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario caratteristico dell'IRC dovesse essere trattato con metaboliti attivi della vitamina D (calcitriolo e analoghi)³. Negli ultimi anni, tuttavia, si sono accumulate nuove evidenze scientifiche che hanno condotto a rivedere, almeno in parte, questa visione. Infatti, se è vero che la sintesi renale di calcitriolo si riduce al progressivo diminuire della funzione renale, è oggi noto che la pressoché totale abolizione dell'attivi-

tà 1- α -idrossilasi del rene si verifica quando il GFR (Glomerular Filtration Rate, ml/min) è inferiore a 15. Negli stadi precedenti dell'IRC essa è, almeno in parte, presente ed efficiente (Tab. I). Si è poi reso progressivamente chiaro come l'espressione del citocromo CYP27B1 e la conseguente attività 1- α -idrossilasi sia in realtà presente in tessuti e organi diversi dal rene⁴, rendendo così possibile una significativa quota di sintesi extra-renale di calcitriolo, in gran parte devoluta ad azioni locali, autocrine e paracrine, più che sistemiche, di questo metabolita (Tab. II). Tuttavia, il dato certamente più rilevante è che si è resa sempre più evidente una assai marcata prevalenza di livelli ridotti o assai ridotti di 25(OH) vitamina D, certamente non riconducibile alla perdita di funzione renale. Questa osservazione ha dato vita a una lunga serie di studi, tesi a valutare l'importanza dell'ipovitaminosi D "pre-renale" nella genesi delle svariate complicanze dell'IRC e il possibile ruolo della vitamina D nativa nel trattamento di questa condizione⁵.

L'IPOVITAMINOSI D NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA: PREVALENZA, POSSIBILI COMPLICANZE E TERAPIA

Come detto, negli ultimi dieci anni molti studi si sono concentrati sul ruolo dello stato vitaminico 25(OH) D nei pazienti con IRC. La maggioranza di questi dimostra che i livelli sierici di quest'ormone tendono a decrescere, parallelamente a quanto accade per il calcitriolo, con il progressivo deterioramento della funzione renale⁶. Si stima che, già nei pazienti con IRC stadi 1-2, la prevalenza di valori sierici di 25(OH) vitamina D < 30 ng/ml sia prossima all'80%⁶ e raggiunga quasi l'85% della popolazione con IRC negli stadi terminali. In particolare, è stato evidenziato come valori di 25(OH) vitamina D inferiori a 15 ng/ml siano riscontrabili in circa il 50%

Corrispondenza

SANDRO GIANNINI

sandro.giannini@unipd.it

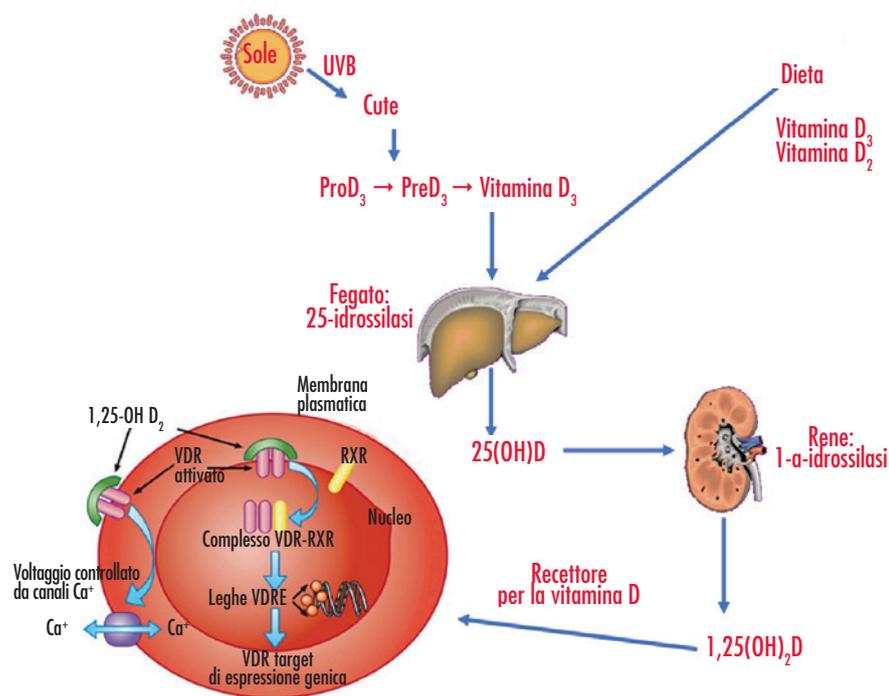


FIGURA 1.
Il sistema endocrino della vitamina D.

dei soggetti con IRC stadi 4-5. Dati del tutto simili indicano che bassi valori vitaminici D, prevalentemente tendenti alla deficienza di 25 (OH) vitamina D, sono presenti anche dopo trapianto di rene⁷. Non è del tutto chiara la ragione di questa elevatissima prevalenza di ipovitaminosi D. È possibile che, come nella popolazione

generale, una insufficiente esposizione solare possa spiegare almeno in parte questo fenomeno. È stato infatti dimostrato che l'esposizione a raggi UVB di soggetti con IRC in stadio terminale sia in grado di aumentare in modo significativo i livelli sierici di 25 (OH) D⁸. D'altra parte, è anche evidente come l'escursione stagionale degli stessi

L'attivazione del recettore della vitamina D conduce a:

- azioni genomiche
- azioni non-genomiche – assorbimento intestinale rapido
- funzione endocrina – sistemica
- funzioni paracrine/auto-crine – locali

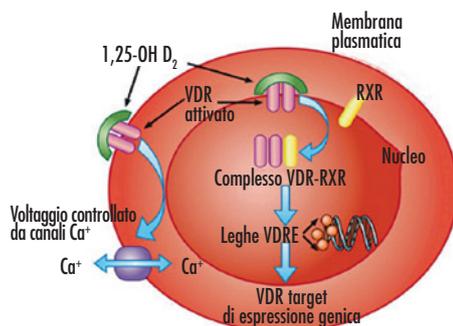


FIGURA 2.
Recettore della vitamina D e sua attivazione.

livelli ematici in questi pazienti sia, nel complesso, assai modesta. Infatti, uno studio ha dimostrato come la prevalenza di severa deficienza vitaminica D fosse del 96% nei mesi invernali e si riducesse solo all'86% durante i mesi estivi in una popolazione di soggetti in emodialisi⁹. Questo dato non sorprende, considerato che i suddetti pazienti sono gravati da una consistente morbidità, che poco è compatibile con una adeguata esposizione solare durante i mesi caldi.

Le complicanze di questa condizione così diffusa restano, a oggi, meno chiare. Non molti sono ancora gli studi tesi a dimostrare le relazioni causa-effetto tra ipovitaminosi 25 (OH) D e morbidità nei pazienti con IRC. Tuttavia, molti interessanti spunti con buona evidenza scientifica sono emersi negli ultimi anni. La fragilità ossea e le fratture a essa correlate sono una condizione assai comune nell'IRC. Esse sono secondarie a una serie di alterazioni del tessuto osseo, che costituiscono la base dell'osteodistrofia renale e che comprendono la frequente coesistenza di gradi diversi di osteomalacia, malattia ossea ad alto turnover e malattia adinamica dell'osso. L'iperparatiroidismo secondario è certamente una caratteristica distintiva delle prime due forme e non è, quindi, sorprendente che una parte significativa dei lavori scientifici si sia concentrata sul ruolo di bassi livelli di 25 (OH) vitamina D nella genesi di questa condizione. Seppure non esistano studi robusti in grado di dimostrare la capacità della terapia con vitamina D nativa di ridurre il rischio di fratture in corso di IRC, dati recenti ne indicano un chiaro ruolo nella patogenesi e nella correzione delle principali alterazioni metaboliche che a esse sottendono. In soggetti trapiantati di rene, i livelli sierici di 25(OH)D, molto bassi nella maggioranza della popolazione in studio, costituivano il fattore maggiormente predittivo per livelli alti di paratormone, essendo quest'ultimi correlati ad un elevato rischio di fratture vertebrali in questi pazienti⁷. Peraltro, sempre in questa tipologia di pazienti, diversi lavori hanno dimostrato come la terapia con colecalciferolo, seppure a dosaggi diversi, fosse in grado di ridurre in modo ampio e significativo il paratormone sierico¹⁰. Risultati anche più interessanti provengono da uno studio randomizzato e controllato in doppio cieco, in cui pazienti con IRC stadi 3-4 e con livelli sierici di 25 (OH) vitamina D < 20 ng/ml venivano trattati con colecalciferolo 300.000 UI per due volte a distanza di 8 settimane o con placebo. Al termine dello studio, dopo 16

TABELLA I.

Stadiazione dell'insufficienza renale cronica.

STADIO	DESCRIZIONE	GFR (ML/MIN)
1	Danno renale con GFR normale o aumentato	≥ 90
2	Danno renale con lieve riduzione del GFR	60-89
3	Danno renale con moderata riduzione del GFR	30-59
4	Danno renale con severa riduzione del GFR	15-29
5-5D	Insufficienza completa (D = Dialisi)	< 15

TABELLA II.Principali organi e tessuti che esprimono mRNA per il CYP27B1 (sintesi di 1- α -drossilasi).

Adipe	Ovaio
Cartilagine	Pancreas
Cellule neoplastiche	Paratiroidi
Cervello	Pelle
Cuore	Placenta
Fegato	Polmone
Ghiandola Mammaria	Prostata
Intestino	Rene
Linfociti	Surrene
Midollo Osseo	Testicolo
Muscolo	Tiroide
Osso	Utero

settimane di follow-up, i soggetti trattati con colecalciferolo dimostravano una piena normalizzazione dei livelli sierici di 25 (OH) vitamina D. Il dato certamente più rilevante, tuttavia, è quello di una riduzione di circa il 25% dei valori di PTH, elevato in condizioni basali, e del 30% e 18% circa della fosfatasi alcalina ossea e di cross-laps del piridinio, noti per essere attendibili marcatori di rimodellamento osseo. Questi risultati consentono di postulare un effetto positivo del colecalciferolo in termini di morbilità ossea nei pazienti con IRC¹¹. In entrambi gli studi citati, come negli altri che qui per brevità non trovano spazio, non si è osservata alcuna modificazione significativa e clinicamente rilevante dei valori di calcemia e funzione renale, con caratteristiche di safety, dunque, del tutto rassicuranti per questa terapia.

La carenza vitaminica D è stata, peraltro, implicata nella genesi di altre possibili complicanze dell'IRC. Seppure in questo contesto

manchino ancora evidenze sufficientemente robuste da supportare appieno l'impiego della vitamina D nativa in corso di IRC, alcuni dati scientifici interessanti sono già disponibili. È noto che, in questi pazienti, la proteinuria residua dopo terapia massimale con bloccanti del sistema renina-angiotensina costituisce un fattore di rischio indipendente per la progressione dell'IRC e per l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Un recente studio prospettico e controllato in soggetti con IRC in fase predialitica e ipovitaminosi D ha dimostrato che la proteinuria si riduceva significativamente e del 41% in soggetti trattati con colecalciferolo (666 UI/die per 6 mesi), mentre nessuna variazione si osservava in soggetti non trattati. Nel caso di pazienti affetti da IRC stadi 3-4 e con livelli sierici di 25 (OH) vitamina D < 20 ng/ml, trattati con colecalciferolo 300.000 UI per due volte a distanza di 8 settimane o con placebo, la funzione vascolare, stimata come variazione del flusso endotelio-dipendente nell'arteria brachiale e della "pulse-wave velocity" carotido-femorale, migliorava in modo significativo nei soggetti trattati, ma non nel gruppo placebo¹².

Seppure non vi siano dati sufficienti per trarre conclusioni realistiche e altri studi siano ancora necessari, la letteratura disponibile sembra suggerire che bassi livelli di 25 (OH) vitamina D possano anche correlarsi al peggioramento dell'anemia e alla progressione della disfunzione renale in pazienti con IRC⁵.

CONCLUSIONI

Diverse e robuste evidenze indicano con crescente forza che la carenza di 25 (OH) vitamina D (e non solo quella di calcitriolo) può essere responsabile di molte delle conseguenze cliniche dell'IRC. La sfida dei prossimi anni sarà certamente quella di dimostrare in modo definitivo l'ampiezza e l'importanza della terapia con vitamina D nativa anche in questa complessa e frequente condizione clinica.

Bibliografia

- Pike JW, Christakos S. *Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46:815-43.
- Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, et al. *The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (CKD-MBD): advances in pathophysiology*. *Bone* 2017;100:80-6.
- Goldsmith DJA, Massy ZA, Brandenburg V. *The uses and abuses of vitamin D compounds in chronic kidney disease mineral bone disease (CKD-MBD)*. *Semin Nephrol* 2014;34:660-8.
- Norman AV. *From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health*. *Am J Clin Nutr* 2008;88:491S-9.
- Giannini S, Mazzaferro S, Minisola S, et al. *Raising awareness on the therapeutic role of colecalciferol in CKD: a multidisciplinary-based opinion*. *Endocrine* 2018;59:242-59.
- Ureña-Torres P, Metzger M, Haymann JP, et al; NephroTest Study Group. *Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD*. *Am J Kidney Dis* 2011;58:544-53.
- Giannini S, Sella S, Silva Netto F, et al. *Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency*. *J Bone Miner Res* 2010;25:841-8.
- Krause R, Roth HJ, Kaase H, et al. *Vitamin D status in chronic kidney disease - UVB irradiation is superior to oral supplementation*. *Anticancer Res* 2016;36:1397-401.
- Chang JH, Ro H, Kim S, et al. *Study on the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in hemodialysis patients with consideration of seasonal variation in vitamin D levels*. *Atherosclerosis* 2012;220:563-8.
- Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, et al. *Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients*. *Kidney Int* 2009;75:646-51.
- Yadav AK, Kumar V, Kumar V, et al. *The effect of vitamin D supplementation on bone metabolic markers in chronic kidney disease*. *J Bone Miner Res* 2017.
- Kumar V, Yadav AK, Lal A, et al. *A randomized trial of vitamin D supplementation on vascular function in CKD*. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:3100-8.