

Effetti metabolici della supplementazione con Colecalciferolo in pazienti con nefrolitiasi calcica e deficit di Vitamina D

Articoli originali

Corrado Vitale¹, Alberto Tricerri¹, Francesca Bermond¹, Laura Fabbrini¹, Cristina Guiotto², Martino Marangella³

¹S.C. Nefrologia e Dialisi, A.O. Ordine Mauriziano di Torino

²S.C. Laboratorio Analisi Cliniche e Microbiologiche, A.O. Ordine Mauriziano di Torino

³Fondazione Scientifica Mauriziana ONLUS



Corrado Vitale

Corrispondenza a:

Dott. Corrado Vitale

S.C. Nefrologia e Dialisi

A.O. Ordine Mauriziano di Torino

Largo Turati, 62

10128 Torino

Tel: 011 5082952

Fax: 011 5082422

e-mail: covitale@mauriziano.it

ABSTRACT

Introduzione. L'ipovitaminosi D è di frequente riscontro, anche fra i pazienti con calcolosi renale. Abbiamo inteso valutare se la somministrazione di colecalciferolo possa indurre effetti indesiderati sul rischio litogeno urinario.

Metodi. Sono stati studiati i profili della calciuria e dello stato di saturazione urinaria per CaOx (β CaOx) e fosfato di calcio (β bsh) in 33 pazienti litiasici (56 ± 17 aa, 12 maschi) affetti da ipovitaminosi D, prima e dopo somministrazione orale di colecalciferolo, prescritto come carico iniziale di 100.000-200.000 UI, seguito da dosi settimanali di 5.000-10.000 UI, o mensili di 25.000-50.000 UI.

Risultati. Durante lo studio, non vi furono variazioni significative dell'escrezione urinaria di azoto, sodio e acidi fissi e dell'assorbimento intestinale di alcali. Dopo l'assunzione di colecalciferolo, la 25(OH)VitD₃ aumentò da $11,8 \pm 5,5$ a $40,2 \pm 12,2$ ng/mL ($p < 0,01$); la 1,25(OH)₂VitD₃ aumentò da $41,6 \pm 17,6$ a $54,0 \pm 16,0$ pg/mL ($p < 0,01$); il PTH diminuì da $75,0 \pm 27,2$ a $56,7 \pm 21,1$ pg/mL ($p < 0,01$); la calciuria di 24h aumentò da $2,7 \pm 1,5$ a $3,6 \pm 1,6$ mg/Kg p.c. ($p < 0,01$), mentre la calciuria fasting non subì variazioni significative. In corso di terapia, vi fu un aumento significativo di β bsh (da $0,9 \pm 0,7$ a $1,3 \pm 1,3$, $p = 0,02$), ma non di β CaOx ($p = ns$).

Prima dell'assunzione di colecalciferolo, 6/33 pazienti (18,2%) mostravano ipercalciuria; dopo terapia, 13/33 pazienti (39,4%) risultarono ipercalciurici ($pX^2 = 0,03$).

Conclusioni. Nei pazienti con nefrolitiasi e ipovitaminosi D, la somministrazione di colecalciferolo può aumentare la calciuria e il rischio di recidive litogene. In questi casi, è opportuno monitorare attentamente il profilo metabolico urinario e modulare conseguentemente le terapie volte a ridurre la soprassaturazione urinaria (idroterapia, dieta, citrato di potassio, tiazidici).

PAROLE CHIAVE: Ipovitaminosi D, Colecalciferolo, Nefrolitiasi, Urolitiasi, Ipercalciuria.

ABSTRACT

Introduction. In this paper we investigated whether cholecalciferol supplementation, prescribed to treat vitamin D deficiency in patients with nephrolithiasis, increased the risk of stone recurrence.

Methods. Calcium excretion and urine supersaturation with calcium oxalate (β CaOx) and brushite (β bsh) were evaluated in 33 kidney stone formers (aged 56 ± 17 ; 12 males), both before and after therapy with cholecalciferol, prescribed as oral bolus of 100.000-200.000 UI, followed by maintenance doses, repeated every week (5.000-10.000 UI) or month (25.000-50.000 UI). During the study, patients followed a dietary regimen which included a daily calcium intake of about 800-1000 mg.

Results. Urinary nitrogen, sodium and ash-acid excretion did not significantly change during the study. After cholecalciferol supplementation, the main results were as follows: both serum calcium and phosphate did not vary significantly; 25(OH)VitD₃ increased from $11,8 \pm 5,5$ to $40,2 \pm 12,2$ ng/mL ($p < 0,01$); 1,25(OH)₂VitD₃ increased from $41,6 \pm 17,6$ to $54,0 \pm 16,0$ pg/mL ($p < 0,01$); PTH decreased from $75,0 \pm 27,2$ to $56,7 \pm 21,1$ pg/mL ($p < 0,01$); daily urinary calcium increased from $2,7 \pm 1,5$ to $3,6 \pm 1,6$ mg/Kg b.w. ($p < 0,01$), whereas fasting urinary calcium did not change significantly.

After therapy, β bsh increased from $0,9 \pm 0,7$ to $1,3 \pm 1,3$ ($p = 0,02$) and β CaOx did not vary significantly.

Before cholecalciferol supplementation, 6/33 patients (18.2%) were hypercalciuric, whereas 13/33 patients (39,4%) showed hypercalciuria after supplementation ($pX^2 = 0,03$).

Conclusions. Cholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency may increase both urinary calcium and urine supersaturation in stone formers. If vitamin D supplements are needed in these patients, a careful monitoring of urine metabolic profile is warranted, in order to customize the metaphylaxis accordingly (hydration, potassium citrate, thiazides).

Keywords: Vitamin D deficiency. Cholecalciferol. Nephrolithiasis. Urolithiasis. Hypercalciuria

INTRODUZIONE

La carenza di vitamina D è oggi diffusa, non soltanto fra i soggetti a rischio, quali ad esempio le persone anziane, con scarsa esposizione alla luce solare, obese o affette da patologie gastroenteriche con malassorbimento (1,2), ma anche fra gli individui giovani, attivi e in buone condizioni generali quali sono molti pazienti affetti da calcolosi renale (3–5). A riguardo di questi ultimi, sussistono alcuni peculiari aspetti metabolici meritevoli di essere considerati.

Negli ipercalciurici, l'assorbimento intestinale del calcio, pur tendenzialmente aumentato rispetto alla norma, può essere insufficiente a compensare le perdite urinarie e quindi favorire l'insorgenza di bilanci calcici negativi (6,7).

Anche uno scarso apporto alimentare di latte e derivati, in passato spesso suggerito, inappropriatamente, ai pazienti con litiasi renale, può nel lungo periodo avere ripercussioni negative sul contenuto minerale osseo (8,9). In effetti, una significativa ricorrenza di osteopenia è stata ripetutamente descritta nei pazienti con nefrolitiasi calcica (10–12), anche fra quelli non affetti da ipercalciuria (13). In taluni contesti, è stato riscontrato un aumentato rischio di fratture (14,15).

È dunque verosimile che una concomitante carenza di vitamina D, di per sé in grado di condizionare negativamente l'assorbimento intestinale del calcio (1), possa accentuare la propensione dei pazienti con calcolosi renale a sviluppare osteopenia. Su questa base, la terapia dell'ipovitaminosi D in questi pazienti avrebbe un solido razionale.

Le informazioni a riguardo degli effetti dei metaboliti della vitamina D sul profilo di rischio litogeno dei pazienti con calcolosi renale non sono univoche.

Alcuni Autori hanno riscontrato nei soggetti litiasici livelli di 25(OH) vitamina D₃ inferiori rispetto ai controlli (3–5), mentre altri non hanno riportato differenze (16,17).

Berlin et al, in una casistica di soli maschi, riportarono una correlazione positiva tra livelli sierici di 25(OH) vitamina D₃ e calciuria (18), non confermata da Eisner e coll (19).

Vi è invece concordanza sul fatto che aumentati livelli ematici di 1,25(OH)₂ vitamina D₃ possano indurre ipercalciuria ed un maggior rischio litogeno (20–23).

In Letteratura vi sono poche informazioni sugli effetti metabolici di una terapia con vitamina D nativa (colecalfiferolo o ergocalciferolo) in pazienti con calcolosi renale.

In teoria, è possibile che la vitamina D nativa, impiegata per correggere uno stato carenziale, dopo attivazione da parte della 25-idrossilasi epatica e dell'1 α -idrossilasi renale, possa attivare l'assorbimento intestinale del calcio e aumentare tanto la calciuria quanto il rischio di nefrolitiasi. Alcuni Autori hanno confermato questa possibilità (5,24,25), ma più numerose sono le segnalazioni secondo le quali i supplementi di vitamina D non inducono necessariamente variazioni significative né della calciuria (26–29), né del rischio litogeno urinario (29–31).

Generalmente, dai lavori disponibili sono ricavabili informazioni per lo più relative alle variazioni della calciuria, e talora di altri promotori ed inibitori della litogenesi, in corso di terapia con vitamina D, ma non al concomitante andamento degli ormoni calciotropi, dei markers del turnover osseo e di importanti modulatori dell'escrezione renale del calcio, quali l'equilibrio acido base e gli intakes dietetici di sodio e proteine animali (32). Di conseguenza, se e quanto la supplementazione di colecalfiferolo di per sé possa aumentare il rischio di recidive nei pazienti con nefrolitiasi resta una questione da approfondire ulteriormente.

Sulla base di queste premesse, abbiamo inteso studiare, in un gruppo di pazienti con nefrolitiasi calcica, gli andamenti della calciuria e del rischio litogeno urinario in corso di assunzione di

colecalfiferolo, valutando nel contempo anche il concomitante profilo di altri modulatori, dietetici e metabolici, dell'escrezione urinaria del calcio.

PAZIENTI E METODI

Sono stati considerati retrospettivamente 33 pazienti ambulatoriali (età 56 ± 17 anni), dei quali 12 maschi (età 46 ± 22 anni) e 21 femmine (62 ± 10 anni), affetti da nefrolitiasi calcica idiopatica, cui fu somministrato colecalfiferolo per os in seguito al riscontro di ipovitaminosi D.

La terapia fu prescritta secondo posologie differenti nei diversi pazienti, come dosi singole settimanali, variabili da 5.000 a 10.000 UI, o mensili, variabili da 25.000 o 50.000 UI, precedute da un carico iniziale di 100.000 o 200.000 UI.

Lo studio è articolato in due fasi: la prima (in seguito definita come "Basale"), riferita al periodo preliminare alla somministrazione del colecalfiferolo; la seconda (definita come "Terapia"), riferita ad un periodo di assunzione continuativa del farmaco per almeno 6 mesi. Sin dalla prima fase di studio, i pazienti avevano ricevuto le nostre abituali indicazioni a seguire una dieta normocalcica (intake medio stimato di calcio: 800-1000 mg/die).

I pazienti sono stati arruolati in modo consecutivo, tra il 2012 e il 2014, secondo i seguenti criteri:

Riscontro di livelli ematici di 25(OH) vitamina D₃ < 20 ng/mL (33), seguito dalla prescrizione di un trattamento con colecalfiferolo.

Conseguimento di livelli plasmatici di 25(OH) VitD₃ ≥ 30 ng/mL in corso di terapia con colecalfiferolo.

Disponibilità, sia all'inizio, sia durante il trattamento con vitamina D, di uno screening metabolico completo, inclusivo della determinazione di ormoni calciotropi, markers di turnover osseo e stato di saturazione urinaria per i sali litogeni.

Sono stati esclusi i pazienti che, durante il periodo di osservazione, hanno iniziato, variato o sospeso terapie con farmaci differenti dal colecalfiferolo e potenzialmente interferenti col metabolismo del calcio (es: diuretici tiazidici, bisfosfonati, ormoni tiroidei, steroidi).

Tutti i pazienti hanno acconsentito all'utilizzo, in forma anonima e per esclusivo uso scientifico, dei propri dati clinico-laboratoristici.

Le indagini bioumorali contenute nello screening metabolico eseguito in Basale e in Terapia sono indicate in Figura 1. Le determinazioni relative alle urine di 24 ore sono state effettuate su campioni raccolti in 2 contenitori separati, preparati con HCl concentrato e Clorexidina quali conservanti. Per le indagini a digiuno sono stati utilizzati campioni di urine emesse nelle due ore successive al termine della raccolta delle 24 ore (34).

Figura 1 - Protocollo di diagnostica biochimica per pazienti con nefrolitiasi calcica recidivante. Determinazioni su sangue e urine (raccolte di 24 ore e campioni di urina del mattino a digiuno).

Protocollo di diagnostica biochimica sierica e urinaria per calcolosi renale e metabolismo minerale.

Siero: Urea, Creatinina, Acido Urico, Sodio, Potassio, Calcio totale e ionizzato, Fosfato, Cloro, Magnesio, pH, Bicarbonato, PTH, 25(OH)Vitamina D₃, 1,25(OH)₂Vitamina D₃, Fosfatasi Alcalina.

Urine di 24 ore: Urea, Creatinina, Acido Urico, Sodio, Potassio, Calcio, Fosfato, Cloro, Magnesio, Ossalato, Citrato, Solfato, pH, Bicarbonato, Ammonio, Acidità Titolabile.

Urine a digiuno: Calcio, Citrato, Creatinina, Desossipiridinolina.
Esame completo urine.

La maggior parte dei parametri sierici ed urinari previsti dal nostro protocollo sono stati misurati mediante metodiche di routine. Ossaluria, solfaturia e fosfaturia sono state determinate con cromatografia ionica; la citraturia, con metodica enzimatica. La fosfatasi alcalina sierica (ALP) è stata considerata come marker di bone formation; la desossipiridinolina urinaria (DPD) come marker di bone resorption.

I livelli di PTH intatto, 25(OH)Vitamina D₃ e 1,25(OH)₂Vitamina D₃ sono stati determinati con metodica immunometrica (Diasorin S.p.A, Saluggia, VC, Italy).

Le variazioni in valore assoluto dei valori degli ormoni calciotropi e della calciuria in corso di terapia, rispetto alle determinazioni basali, sono state riportate come Δ PTH, Δ 25D₃, Δ 1,25D₃ e Δ uCa rispettivamente.

L'escrezione frazionata del calcio è stata calcolata come rapporto fra calciuria e creatininuria, sia sulla raccolta urinaria di 24 ore (Ca/Cr 24h, mg/mg), sia sul campione di urine a digiuno (Ca/Cr fasting, mg/mg).

L'escrezione azotata totale (TNE) è stata calcolata come somma dell'azoto di urea, creatinina, ammonio e acido urico urinari, ed è stata considerata come indicatore dell'apporto dietetico di proteine.

La solfaturia è stata considerata come indicatore di intake dietetico di proteine animali; la sodiuria, come indicatore dell'apporto dietetico di sodio.

L'escrezione acida netta (NAE) è stata calcolata secondo la formula: (Ammoniuria+Acidità Titolabile urinarie – Bicarbonaturia).

L'assorbimento intestinale netto degli alcali (Net GIAlk) è stato calcolato come differenza fra la somma dei cationi (Na+K+Ca+Mg) e degli anioni non combustibili (Cl – 1,8PO₄) urinari (35).

Gli indici di soprassaturazione urinaria per l'ossalato di calcio (β CaOx) e per il fosfato di calcio (β bsh) sono stati calcolati in base ai valori di Na, K, Ca, P, Cl, Mg, ossalato, solfato, citrato, bicarbonato, ammonio e pH urinari, mediante un software dedicato (Lithorisk2[®]). Valori di $\beta > 1$ indicano soprassaturazione, valori < 1 , sottosaturazione. (36)

I risultati sono stati espressi come media \pm DS. I confronti fra le medie sono stati effettuati

mediante test-t per dati appaiati; quelli fra le percentuali, mediante test X^2 . Le differenze sono state considerate statisticamente significative per valori di $p < 0.05$.

RISULTATI

Nelle tabelle che seguiranno, i parametri rilevati prima dell'inizio della terapia con il colecalciferolo sono stati riportati nella colonna "Basale"; quelli rilevati in corso di terapia, nella colonna "Terapia".

Rispetto al Basale, in Terapia non furono riscontrate variazioni significative relativamente alla clearance della creatinina, al peso corporeo e agli indicatori nutrizionali (TNE, NAE, solfaturia, sodiuria, Net GIAlk) (Tabella 1).

I profili di calcemia, fosforemia, marker di turnover osseo e ormoni calciotropi sono riportati in Tabella 2.

Tabella 1. Dati funzionali renali e indicatori dietetici

| | Basale | Terapia | p |
|---------------------------|-------------|-------------|------|
| Clear Creatinina (mL/min) | 93 ± 25 | 87 ± 29 | 0,21 |
| Peso (Kg) | 67,1 ± 15,2 | 67,2 ± 14,5 | 0,60 |
| TNE (mmol/24h) | 779 ± 255 | 758 ± 335 | 0,69 |
| NAE (mmol/24h) | 50,1 ± 20,0 | 52,8 ± 24,2 | 0,59 |
| Solfaturia (mmol/24h) | 16,4 ± 6,4 | 16,6 ± 10 | 0,90 |
| Sodiuria (mmol/24h) | 174 ± 86 | 188 ± 84 | 0,49 |
| Net GIAlk (mEq/24h) | 53 ± 32 | 50 ± 28 | 0,52 |

Tabella 2. Ormoni calciotropi e markers di bone turnover

| | Basale | Terapia | p |
|---|-------------|-------------|--------|
| Calcemia (mg/dL) | 9,5 ± 0,5 | 9,6 ± 0,5 | 0,32 |
| Fosforemia (mg/dL) | 3,2 ± 0,5 | 3,3 ± 0,5 | 0,30 |
| 25(OH) VitD ₃ (ng/mL) | 11,8 ± 5,5 | 40,2 ± 12,2 | < 0,01 |
| 1,25(OH) ₂ VitD ₃ (pg/mL) | 41,6 ± 17,6 | 54,0 ± 16,0 | < 0,01 |
| PTH (pg/mL) | 75,0 ± 27,2 | 56,7 ± 21,1 | < 0,01 |
| ALP (U/L) | 194 ± 44 | 188 ± 55 | 0,39 |
| DPD (nmol/mmol creat) | 7,3 ± 2,6 | 6,5 ± 2,4 | 0,02 |

Rispetto al Basale, in Terapia non vi furono variazioni significative di calcemia, fosforemia e ALP sierica, mentre vi fu una lieve riduzione della DPD urinaria ($p = 0,02$).

Parallelamente all'incremento significativo dei livelli di 25(OH) vitamina D₃, in Terapia vi fu anche un aumento dei livelli plasmatici di 1,25(OH)₂ vitamina D₃ ($p < 0,01$), con una correlazione positiva statisticamente significativa tra le variazioni dei due metaboliti, espressa dall'equazione seguente:

$$\Delta 1,25D_3 = - 6,16 + 0,65 \times \Delta 25D_3. (p < 0,01).$$

In Terapia, i livelli del PTH mostrarono una significativa riduzione rispetto al Basale, con una correlazione inversa tra Δ PTH e Δ 25D₃, qui di seguito indicata:

$$\Delta\text{PTH} = 12,04 - 1,07 \times \Delta 25\text{D}_3. (p < 0,01).$$

I valori di escrezione urinaria del calcio e dei principali modulatori del rischio litogeno urinario sono indicati in Tabella 3. In Terapia, la calciuria di 24 ore aumentò in modo significativo rispetto al Basale, mentre Ca/Cr fasting non subì variazioni di rilievo ($p = \text{ns}$). Conseguentemente, il rapporto tra Ca/Cr 24h e Ca/Cr fasting aumentò significativamente rispetto al Basale ($2,12 \pm 1,17$ vs $1,54 \pm 0,79$ $p = 0,01$).

Tabella 3. Biochimica urinaria e rischio litogeno

| | Basale | Terapia | p |
|-------------------------------------|-------------|-------------|--------|
| Calciuria 24h (<i>mmol/24h</i>) | 4,2 ± 1,9 | 5,8 ± 2,5 | < 0,01 |
| Calciuria 24h (<i>mg/Kg p.c.</i>) | 2,7 ± 1,5 | 3,6 ± 1,6 | < 0,01 |
| Ca/Cr 24h (<i>mg/mg</i>) | 0,17 ± 0,11 | 0,24 ± 0,14 | < 0,01 |
| Ca/Cr fasting (<i>mg/mg</i>) | 0,12 ± 0,07 | 0,12 ± 0,08 | 0,59 |
| Fosfaturia (<i>mmol/24h</i>) | 20,6 ± 8,7 | 23,6 ± 10,7 | 0,08 |
| Ossaluria (<i>mmol/24h</i>) | 0,34 ± 0,12 | 0,31 ± 0,14 | 0,16 |
| Citraturia (<i>mmol/24h</i>) | 2,2 ± 1,2 | 2,2 ± 1,5 | 0,85 |
| Magnesiuria (<i>mmol/24h</i>) | 3,5 ± 1,3 | 3,9 ± 1,4 | 0,07 |
| pH urine | 6,0 ± 0,6 | 6,2 ± 0,6 | 0,32 |
| Diuresi (<i>mL/24h</i>) | 2.295 ± 593 | 2.498 ± 740 | 0,12 |
| β CaOx | 3,8 ± 3,1 | 4,2 ± 3,4 | 0,55 |
| β bsh | 0,9 ± 0,7 | 1,3 ± 1,3 | 0,02 |

Non emersero correlazioni significative di Δ uCa né con Δ 25D₃, né con Δ 1,25D₃ ($p = \text{ns}$). Ossaluria e fosfaturia non subirono significative variazioni in Terapia ($p = \text{ns}$), così come non vi furono variazioni relativamente a citrato, magnesio, pH e volume urinario ($p = \text{ns}$).

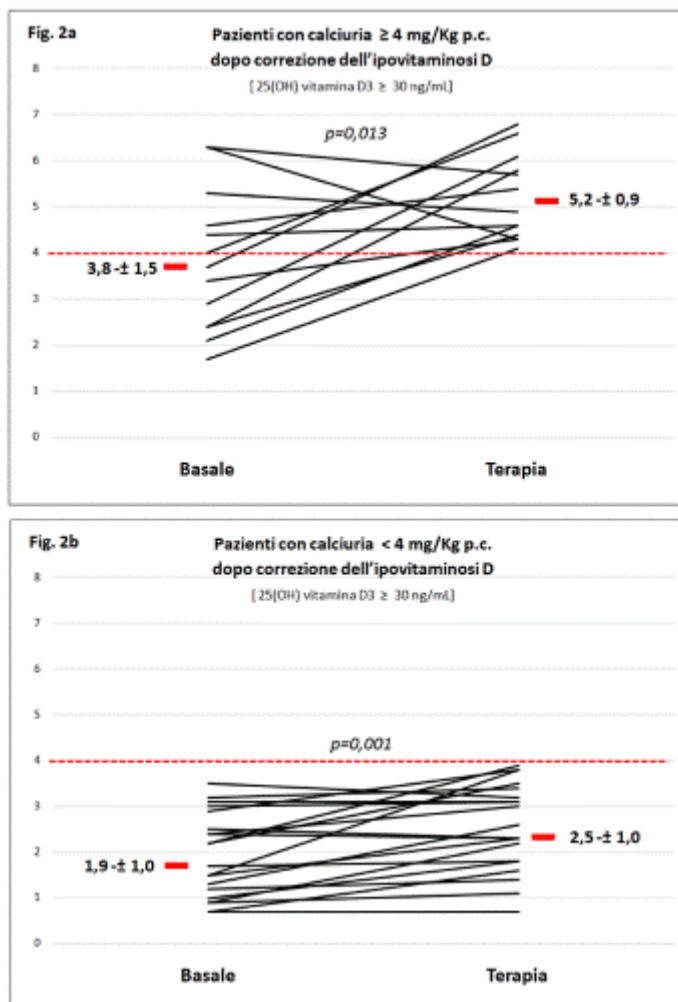
In Terapia, βCaOx non ebbe variazioni significative ($p = \text{n.s.}$), mentre βbsh aumentò del 44% ($p = 0,02$).

In base ai valori di calciuria, i pazienti furono considerati ipercalcicurici (calciuria ≥ 4 mg/kg) o normocalciurici (calciuria < 4 mg/kg) (7). In Basale, 6 pazienti su 33 (18.2%) risultarono ipercalcicurici.

Dei 27 pazienti definibili come normocalciurici in Basale, 7 svilupparono poi ipercalcicurici in Terapia. Pertanto, complessivamente 13 pazienti su 33 (39.4%) risultarono ipercalcicurici in Terapia, con una prevalenza significativamente aumentata rispetto al Basale ($p\chi^2 = 0,03$).

Limitatamente al gruppo di 20 pazienti normocalciurici in entrambe le fasi dello studio, in Terapia fu comunque osservabile un aumento significativo della calciuria rispetto al Basale ($2,5 \pm 1,0$ vs $1,9 \pm 0,9$ mg/Kg; $p < 0,01$) (Figura 2), associato ad un aumento di βbsh ($1,2 \pm 1,0$ vs $0,8 \pm 0,7$; $p = 0,01$), ma non di βCaOx ($3,6 \pm 2,4$ vs $3,0 \pm 1,8$; $p = \text{ns}$).

Figura 2 - Profili individuali della calciuria in 33 pazienti con nefrolitiasi calcica trattati con colecalciferolo per ipovitaminosi D. In Basale, tutti i pazienti mostravano livelli sierici di 25(OH) vitamina D3 < 20 ng/mL; in Terapia, tutti i pazienti avevano conseguito livelli sierici di 25(OH) vitamina D3 ≥ 30 ng/mL. Nel riquadro 2a, sono riportati i 13 pazienti che in corso di terapia con colecalciferolo hanno presentato valori di calciuria ≥ 4 mg/Kg pc; nel riquadro 2b, sono indicati i 20 pazienti con valori di calciuria persistentemente < 4 mg/Kg pc nel corso dello studio.



DISCUSSIONE

Nei pazienti con calcolosi renale, alcuni Autori hanno riscontrato una significativa ricorrenza di ipovitaminosi D (3–5). Inoltre, fra le donne in menopausa, insieme ad elevate frequenze di ipovitaminosi D e osteoporosi (1), vi sono anche maggiori incidenze di ipercalciuria e di nefrolitiasi, rispetto alle donne in età fertile (37, 38).

Non è dunque infrequente che, nella pratica clinica, ci si trovi a valutare le indicazioni al trattamento di stati carenziali di Vitamina D in pazienti affetti da calcolosi renale, o con un aumentato rischio di sviluppare questa malattia.

A questo proposito, le opinioni non sono univoche (5, 25, 26–31). Di fatto, sino ad oggi nessun Autore ha espressamente sconsigliato la somministrazione di vitamina D nativa ai pazienti litiasici con gravi stati carenziali, verosimilmente anche in considerazione dei potenziali effetti benefici di carattere generale (39).

Tuttavia, nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP) della maggior parte delle

preparazioni farmaceutiche a base di colecalciferolo, fra le controindicazioni figurano l'ipercalcemia, l'ipercalciuria e la calcolosi renale.

La controindicazione all'uso della vitamina D in presenza di ipercalcemia è comprensibile, giacché quest'ultima è fra i sintomi più comuni del sovradosaggio di vitamina D (40).

Per quanto concerne invece l'ipercalciuria e la calcolosi renale, appare importante definire con maggior chiarezza quale sia il profilo di sicurezza della somministrazione in queste categorie di pazienti.

Nel caso del colecalciferolo non sono stati segnalati significativi rischi di ipercalcemia neppure per dosaggi di molto superiori a quelli impiegati negli abituali schemi terapeutici, coerenti con il fabbisogno medio stimato per fasce di età (33).

Di conseguenza, per il nefrologo, l'interesse clinico più concreto è quello di dirimere se una terapia con vitamina D nativa, mirata al ripristino di normali livelli sierici di 25(OH) vitamina D, possa avere effetti avversi sul rischio litogeno urinario di pazienti con calcolosi renale.

Pertanto, in questo studio abbiamo analizzato i profili di escrezione renale del calcio e la soprassaturazione urinaria per i sali litogeni in pazienti con calcolosi calcica idiopatica, cui era stata prescritta una terapia con colecalciferolo per correggere un'ipovitaminosi D.

Nel tentativo di separare gli effetti del colecalciferolo da quelli di altri fattori in grado di modulare l'escrezione urinaria del calcio, abbiamo analizzato anche i profili di alcuni ormoni calciotropi, di marker di turnover osseo e dell'equilibrio acido-base e di indicatori di intake dietetico di proteine animali e sale.

Ancorché condotto su una limitata casistica e in modo retrospettivo, per quanto riguarda la caratterizzazione metabolica, questo studio appare ad oggi fra i più completi sull'argomento.

I criteri di arruolamento richiedevano che ciascun paziente, partendo da una condizione di "vitamin D deficiency" (livelli di 25(OH) vitamina D₃ < 20 ng/mL), in seguito all'assunzione di colecalciferolo avesse raggiunto livelli di 25(OH) VitD₃ ≥30 ng/mL, ritenuti ottimali (33).

In Terapia, i livelli plasmatici medi di 25(OH) vitamina D₃ mostrarono un aumento di circa 4 volte rispetto al Basale (Tabella 2)(vedi sopra). Il consensuale incremento dei valori di 1,25(OH)₂vitamina D₃, con una correlazione lineare tra $\Delta 1,25D_3$ e $\Delta 25D_3$ altamente significativa ($p < 0,01$), appare coerente con il fatto che il calcifediolo costituisce il substrato metabolico per la sintesi del calcitriolo.

In assenza di significative variazioni della calcemia, la correlazione inversa tra ΔPTH e $\Delta 25D_3$, altamente significativa ($p < 0,01$), potrebbe essere l'espressione di un effetto del calcifediolo sulle paratiroidi di tipo diretto (41,42), oltre che mediato dall'aumentata sintesi di calcitriolo.

La significativa riduzione della DPD urinaria rispetto al Basale ($p = 0,02$), senza concomitanti variazioni di ALP ($p = ns$), indica una minor attivazione del bone resorption.

La calciuria di 24 ore aumentò significativamente in Terapia ($p < 0,01$), di circa il 33% rispetto al Basale (Tabella 3). Il dato è confermato ove si considerino esclusivamente i 20 pazienti che non hanno mai manifestato ipercalciuria in alcuna fase dello studio: anche in questo caso, l'aumento medio della calciuria in Terapia risultò di circa il 32%rispetto al Basale (Figura 2) (vedi sopra).

Tabella 3. Biochimica urinaria e rischio litogeno

| | Basale | Terapia | p |
|-------------------------------------|-------------|-------------|--------|
| Calciuria 24h(<i>mmol/24h</i>) | 4,2 ± 1,9 | 5,8 ± 2,5 | < 0,01 |
| Calciuria 24h (<i>mg/Kg p.c.</i>) | 2,7 ± 1,5 | 3,6 ± 1,6 | < 0,01 |
| Ca/Cr 24h (<i>mg/mg</i>) | 0,17 ± 0,11 | 0,24 ± 0,14 | < 0,01 |
| Ca/Cr fasting (<i>mg/mg</i>) | 0,12 ± 0,07 | 0,12 ± 0,08 | 0,59 |
| Fosfaturia (<i>mmol/24h</i>) | 20,6 ± 8,7 | 23,6 ± 10,7 | 0,08 |
| Ossaluria (<i>mmol/24h</i>) | 0,34 ± 0,12 | 0,31 ± 0,14 | 0,16 |
| Citraturia (<i>mmol/24h</i>) | 2,2 ± 1,2 | 2,2 ± 1,5 | 0,85 |
| Magnesiuria (<i>mmol/24h</i>) | 3,5 ± 1,3 | 3,9 ± 1,4 | 0,07 |
| pH urine | 6,0 ± 0,6 | 6,2 ± 0,6 | 0,32 |
| Diuresi (<i>mL/24h</i>) | 2.295 ± 593 | 2.498 ± 740 | 0,12 |
| β CaOx | 3,8 ± 3,1 | 4,2 ± 3,4 | 0,55 |
| β bsh | 0,9 ± 0,7 | 1,3 ± 1,3 | 0,02 |

Poiché in Terapia, rispetto al Basale, non vi furono variazioni significative dei parametri correlati alla dieta, si può inferire che i pazienti abbiano mantenuto un regime alimentare sostanzialmente stabile nel tempo, in particolare per quanto riguarda i principali fattori nutrizionali in grado di modulare l'escrezione renale del calcio.

Considerando inoltre che Ca/Cr fasting non si modificò nel corso dello studio, mentre il rapporto tra Ca/Cr24h e Ca/Cr fasting aumentò in modo significativo rispetto al Basale ($p < 0.01$), l'incremento della calciuria in Terapia può essere interpretato come l'effetto di un aumentato assorbimento intestinale del calcio indotto dal colecalciferolo.

L'assenza di una correlazione diretta di ΔuCa sia con $\Delta 25D_3$, sia con $\Delta 1,25D_3$, non esclude questa interpretazione. Infatti, è verosimile che l'aumento della calciuria osservato in Terapia non consegua soltanto all'effetto diretto degli aumentati livelli dei metaboliti attivi della vitamina D sull'assorbimento intestinale del calcio, ma risenta anche delle concomitanti modulazioni dell'attività paratiroidea e del bone turnover (43).

Considerando la percentuale di soggetti ipercalciurici durante Terapia (39,4%) essa appare in linea con quanto riportato in Letteratura relativamente ai soggetti con nefrolitiasi calcica idiopatica (7). Per confronto, l'incidenza di ipercalciuria riscontrata nel Basale appare decisamente modesta (18.2%). Questo suggerisce che, in alcuni pazienti, la normalizzazione dei livelli di 25(OH) vitamina D₃ abbia fatto emergere una preesistente condizione di ipercalciuria assorbitiva, prima mascherata dall'ipovitaminosi D.

L'aumento della calciuria in Terapia si è accompagnato ad un significativo aumento di βbsh, ma non di βCaOx. Poiché la soprassaturazione urinaria è frutto di complesse interazioni biochimiche, è possibile che i lievi aumenti, seppur non significativi, di fosfaturia ($p = 0.08$) e pH urinario abbiano contribuito ad aumentare la propensione alla cristallizzazione del fosfato di calcio. Di converso, la lieve riduzione, non significativa, dell'ossaluria in corso di terapia potrebbe aver smorzato l'effetto dell'aumento della calciuria rispetto al rischio litogeno rispetto all'ossalato di calcio.

CONCLUSIONI

In pazienti con nefrolitiasi idiopatica, l'ipovitaminosi D può ridurre la capacità di assorbimento intestinale del calcio e, conseguentemente, la sua escrezione urinaria, inducendo parallelamente

un'attivazione paratiroidea secondaria ed un aumento del bone resorption. Al diminuire dell'escrezione urinaria del calcio, può far seguito, in talune circostanze, anche una riduzione del rischio litogeno per il fosfato di calcio.

Tuttavia, ad esempio in condizioni di insufficiente apporto alimentare di calcio, questo riassetto metabolico potrebbe favorire l'insorgenza di bilanci minerali negativi e accentuare la predisposizione dei soggetti litiasici a manifestare osteopenia.

La supplementazione di colecalciferolo, volta al ripristino di fisiologici livelli circolanti di 25(OH) vitamina D₃, pare dunque raccomandabile anche nei soggetti con calcolosi renale, nella consapevolezza che ciò possa accompagnarsi ad un aumento dell'escrezione urinaria del calcio, ed eventualmente del rischio litogeno urinario, rispetto ad una precedente condizione di carenza vitaminica.

Pertanto, ove si somministri colecalciferolo in soggetti affetti da calcolosi renale e ipovitaminosi D, è opportuno sorvegliare attentamente il profilo di rischio litogeno urinario e potenziare secondo necessità le consuete misure di profilassi (idroterapia, dieta controllata, citrato di potassio, tiazidici) (32).

BIBLIOGRAFIA

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disor* 2017;18:153-65.
2. Hilger J, Friedel A, Herr R et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition* 2014;111:23-45.
3. Giron-Prieto MS, Cano-Garcia MC, Arrabal-Polo MA et al. Analysis of vitamin D deficiency in calcium stone-forming patients. *Int Urol Nephrol* 2016;48:1243-6.
4. Ticinesi A, Nouvenne A, Ferraro PM et al. Idiopathic Calcium Nephrolithiasis and Hypovitaminosis D: a Case-Control Study. *Urology*. 2016 Jan;87:40-5.
5. Johri N, Jaeger P, Ferraro PM et al. Vitamin D deficiency is prevalent among idiopathic stone formers, but does correction pose any risk? *Urolithiasis* 2017 Dec;45(6):535-43.
6. Pak CYC. Pathophysiology of calcium nephrolithiasis. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The kidney: physiology and pathophysiology*. New York: Raven Press, 1992; 2461-80.
7. Worcester EM and Coe FL. New Insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol* 2008 Mar;28(2):120-32.
8. Fuss M, Peppersack T, Van Geel J et al. Involvement of low-calcium diet in the reduced bone mineral content of idiopathic renal stone formers. *Calcif Tissue Int* 1990;Jan 46(1):9-13.
9. Trinchieri A, Nespoli R, Ostini F et al. A study of dietary calcium and other nutrients in idiopathic renal calcium stone formers with low bone mineral content. *J Urol* 1998;159:654-7.
10. Pietschmann F, Breslau NA and Pak CY. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1992;12:1383-8.
11. Giannini S, Nobile M, Sella S and Dalle Carbonare L. Bone disease in primary hypercalciuria. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:229-48.
12. Letavernier E, Traxer O, Daudon M et al. Determinants of osteopenia in male renal-stone-disease patients with idiopathic hypercalciuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1149-54.
13. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP et al. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Miner Res* 1994;9(10):1525-32.
14. Taylor EN, Feskanich D, Paik JM and Curhan GC. Nephrolithiasis and risk of incident bone fracture. *J Urol* 2016 (May);195:1-5.
15. Lauderdale DS, Thisted RA, Wen M and Favus MJ. Bone mineral density and fracture among prevalent kidney stone cases in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Bone Miner Res* 2001;16(10):1893-8.
16. Tang J, McFann KK and Chonchol MB. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:4385-9.
17. Taylor EN, Hoofnagle AN and Curhan GC. Calcium and phosphorus regulatory hormones and risk of incident symptomatic kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:667-75.
18. Berlin T, Bjorkhem I, Collste L et al. Relation between hypercalciuria and vitamin D3-status in patients with urolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 1982;16:269-73.
19. Eisner BH, Thavaseelan S, Sheth S et al. Relationship between serum vitamin D and 24-h urine calcium in patients with nephrolithiasis. *Urology* 2012;80:1007-10.
20. Giannini S, Nobile M, Castrignano R et al. Possible link between vitamin D and hyperoxaluria in patients with renal stone disease. *ClinSci (Lond)* 1993;84:51-4.
21. Jarrar K, Amasheh RA, Graef V and Weidner W. Relationship between 1,25-dihydroxyvitamin-D, calcium and uric acid in urinary stone formers. *Urol Int* 1996;56:16-20.
22. Coe FL, Parks JH, Evan AP and Worcester E. Pathogenesis and treatment of nephrolithiasis. In: Alpern R, Hebert S, eds. *Seldin and Giebisch's The Kidney*, Elsevier Inc; 2007:1945-77.
23. Shakhssalim N, Gilani KR, Parvin M et al. An assessment of parathyroid hormone, calcitonin, 1,25 (OH)₂ vitamin D₃, estradiol and testosterone in men with active calcium stone disease and evaluation of its biochemical risk factors. *Urol Res* 2011;39(1):1-7.
24. Kaplan RA, Haussler MR, Deftos LJ et al. The role of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest* 1977;59(5):756-60.
25. Malihi Z, Wu Z, Stewart AW et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1039–51.
26. Vieth R, Chan PC and MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D₃ intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):288-94.
27. Aloia JF, Patel M, Dimaano R et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1952-8.
28. Leaf DE, Korets R, Taylor EN et al: Effect of vitamin D repletion on urinary calcium excretion among kidney stone formers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(5):829-34.
29. Ferroni MC, Rycyna KJ, Averch TD and Semins MJ. Vitamin D repletion in kidney stone formers: a randomized controlled trial. *J Urol* 2017;197:1079-83.
30. Nguyen S, Baggerly L, French C et al. 25-Hydroxyvitamin D in the range of 20 to 100 ng/mL and incidence of kidney stones. *Am J Public Health* 2014;104:1783-7.

31. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G and Curhan GC. Vitamin D Intake and the risk of incident kidney stones. *J Urol* 2017;vol.197:405-10.
32. Sakhaee K, Maalouf NM and Sinnott B. Kidney Stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1847-60.
33. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30.
34. Vitale C, Marangella M, Cosseddu D et al. Clinical and biochemical patterns of presentation in monolateral and bilateral calcium nephrolithiasis. *Clin Nephrol* 1997;47(1):23-7.
35. Oh MS. A new method for estimating G-I absorption of alkali. *Kidney Int* 1989; Vol. 36:915-7.
36. Marangella M, Daniele PG, Ronzani M et al. Urine saturation with calcium salts in normal subjects and idiopathic calcium stone formers estimated by an improved computer model system. *Urol Res* 1985;13:189-93.
37. Kramer HJM, Grosdtein F, Stampfer MJ and Curhan G. Menopause and postmenopausal hormone use and risk of incident kidney stones. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1272-7.
38. Maalouf NM, Sato AH, Welch BJ et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med* 2010;170:1678-85.
39. Wacker M and Holick MF. Vitamin D – Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. Review. *Nutrients* 2013;5:111-48.
40. Tebben PJ, Singh RJ and Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 2016;37(5):521-47.
41. Ritter CS, Armbrecht HJ, Slatopolsky E and Brown AJ. 25-Hydroxyvitamin D₃ suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney Int* 2006;70:654-9.
42. Al-Aly Z, Qazi RA, González EA et al. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50(1):59-68.
43. Christakos S, Dhawan P, Porta A et al. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347(1-2): 25-9.