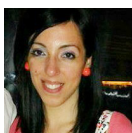


IN DEPTH REVIEW

La Terapia della carenza di Vitamina D nella popolazione generale e nei pazienti con Malattia Renale Cronica



Giusi Rosaria Mozzillo, Bernadette Scognamiglio, Domenico Russo

Nefrologia Medica, Facoltà di Medicina. Università "Federico II", Napoli

Corrispondenza a: Domenico Russo; Nefrologia Medica, Facoltà di Medicina. Università "Federico II", Napoli; Mail: domenicorusso51@hotmail.com

Abstract

La vitamina D è un micronutriente essenziale per la vita le cui funzioni non si limitano alla regolazione dell'omeostasi scheletrica; essa svolge numerosi effetti pleiotropici grazie alla distribuzione ubiquitaria del VDR (Recettore della vitamina D). Il deficit di vitamina D (definito da livelli plasmatici di 25-OH-Vitamina D < 30 ng/ml) rappresenta oggi un problema di salute pubblica mondiale. È dunque essenziale definire dei protocolli di supplementazione della Vitamina D sia nella popolazione generale che nei pazienti con Malattia Renale Cronica e definire delle indicazioni sull'utilizzo delle varie forme di Vitamina D disponibili.

Parole chiave: Deficit di vitamina D, Vitamina D attiva, Vitamina D inattiva

Treatment of vitamin D deficiency in the general population and in patients with chronic kidney disease

Vitamin D is an essential micronutrient for humans. Vitamin D functions are not limited to the regulation of bone; it plays many pleiotropic effects due to ubiquitous distribution of VDR (Vitamin D Receptor). The vitamin D deficiency (defined as plasma levels of 25 - OH - vitamin D < 30 ng / ml) is now a public health problem worldwide. It is therefore essential to define protocols for supplementation of vitamin D in the general population and in patients with Chronic Kidney Disease and indications on the use of different Vitamins D available.

Key words: Native Vitamin D, Vitamin D deficiency

Introduzione

La più importante fonte di vitamina D nell'uomo viene dall'esposizione solare che assicura circa l'80% del fabbisogno individuale di vitamina D, grazie ad una conversione non enzimatica del 7-di-idrocolesterolo cutaneo in colecalciferolo (vitamina D3) da parte dei raggi ultravioletti. Fonti minori, ma anche esse importanti, sono gli alimenti ed i supplementi dietetici (ergocalciferolo o vitamina D2 di prevalente provenienza vegetale). Sia il colecalciferolo sia l'ergocalciferolo vengono metabolizzati dal fegato, con formazione dei rispettivi composti idrossilati: 25(OH)D3 (calcidiolo) e 25(OH)D2 (ergocalcidiolo). La 25(OH)-D3 viene

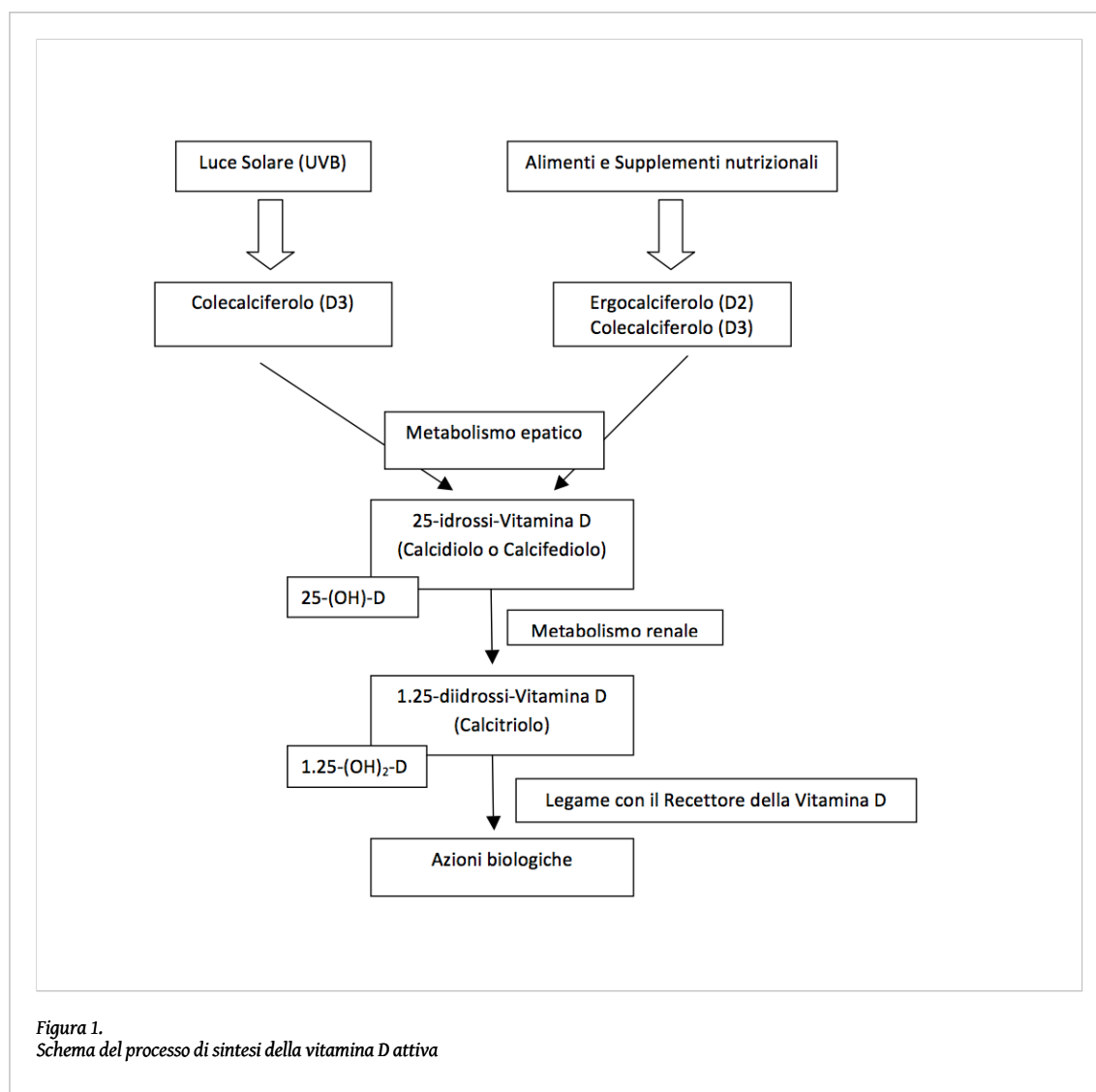
metabolizzata nel rene dall'enzima 25-idrossi-vitaminaD-alfa1idrossilasi (CYP27B1) nella sua forma attiva: 1,25 di idrossicolecalciferolo (calcitriolo). (Figura 1).

La Vitamina D è disponibile in diverse forme:

- nativa con necessità di idrossilazione sia in posizione 25 sia in posizione 1 (colecalfiferolo, ergocalciferolo)
- nativa con necessità di idrossilazione in posizione 1 (25-OH-vitamina D: calcifediolo, oppure detto calcidiolo)
- forme sintetiche non attive con necessità di idrossilazione in posizione 25 (doxercalfiferolo, alfalcaldidiolo),
- attiva naturale (calcitriolo)
- analoghi della forma attiva con catena laterale modificata (paracalcitolo, maxacalcitolo, oxacalcitriolo)

Meccanismo d'azione della vitamina D

Il mantenimento dell'omeostasi calcica rappresenta la funzione principale della vitamina D grazie all'azione su intestino, osso e rene.



Il calcitriolo regola l'assorbimento intestinale di calcio. In assenza di calcitriolo solo il 10-15% del calcio presente nella dieta e solo il 60% circa del fosforo sono assorbiti.

Le funzioni della vitamina D si esplicano attraverso l'attivazione del suo recettore (VDR).

Il VDR si presenta come una singola catena polipeptidica di 427 residui aminoacidici ed è composto da tre domini funzionali: il dominio C-terminale per il legame con la vitamina, la parte di DNA legante e quella amino terminale per i processi di trascrizione [1] (Figura 2).

Il VDR è espresso anche in tessuti non direttamente coinvolti nella regolazione dell'omeostasi calcica; questa caratteristica è alla base dei molteplici effetti "non classici" della vitamina D (effetti pleiotropici).

Il calcitriolo interagisce con il suo recettore a livello degli osteoblasti e stimola l'espressione di RANK-ligando, il quale trasforma i monociti immaturi in osteoclasti maturi, promuovendo la mobilizzazione del calcio e di altri minerali dallo scheletro. Nel rene il calcitriolo stimola il riassorbimento tubulare del calcio [2] [3] (full text).

Oltre al calcitriolo, anche il calcifediolo (25-OH-vitamina D) è un attivatore di VDR. Sebbene l'affinità del calcifediolo per il VDR è 100-200 volte più bassa rispetto a quella del calcitriolo, le sue concentrazioni sono dell'ordine di ng/ml, cioè mille volte più alte rispetto a quelle del calcitriolo (le cui concentrazioni sono dell'ordine di pg/ml). Inoltre la 25-OH-vitamina D è in grado di indurre effetti "non genomici", che si realizzano nel giro di pochi minuti, in quanto non coinvolgono una regolazione diretta dell'espressione dei geni responsivi alla vitamina D [4].

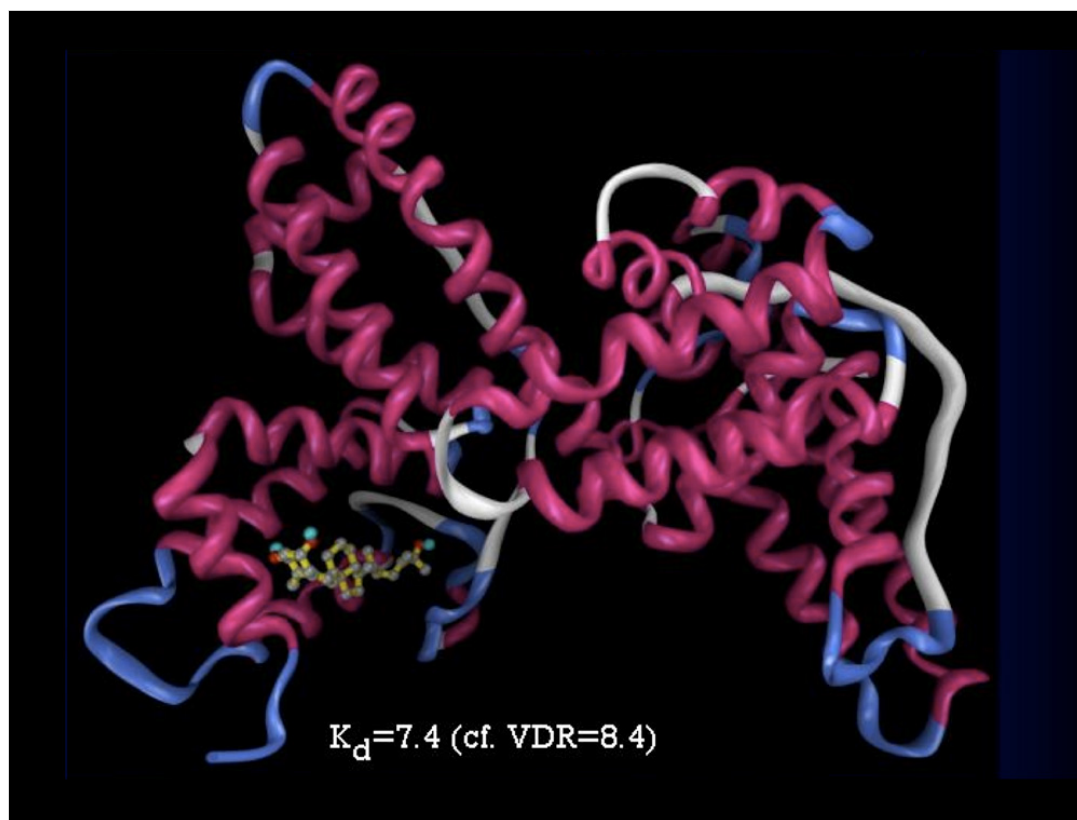


Figura 2.
Il recettore della vitamina D (VDR)
[D Binding Protein Complexed with 1,25-D]

Il deficit di vitamina D: cause

La prevalenza del deficit di vitamina D nella popolazione generale varia a seconda della razza, dell'esposizione solare, della presenza di fattori di rischio quali diabete mellito, obesità ed altre comorbidità (2). Su scala mondiale si stima che circa un miliardo di persone presenti una insufficienza di vitamina D (definita da livelli di 25-OH-vitamina D < 15 ng/ml) oppure una carenza di vitamina D (definita da livelli di 25-OH-vitamina D < 30 ng/ml). Oltre il 50% della popolazione anziana europea e americana, comprendente sia maschi che femmine, presenta una palese carenza o insufficienza di vitamina D [5]. In Italia, specialmente nei mesi invernali, la carenza di vitamina D è presente nel 70% delle donne anziane. Nonostante la latitudine del nostro Paese è stato riportato che la popolazione italiana è tra quelle con i più bassi livelli di vitamina D in Europa [6]. Il problema non risparmia i maschi in età senile, anche se in questa categoria, esso è ad insorgenza più tardiva. La carenza di vitamina D non è tuttavia esclusiva degli anziani: è stata descritta in circa 1/3 delle donne italiane in età pre-menopausale, specie se obese [7].

L'inadeguata esposizione solare rappresenta la causa principale di deficit di Vitamina D [8] (full text) [9] (full text) [10] (full text). Indossare fattori solari protettivi riduce la sintesi di Vitamina D anche più del 95% [11]. Soggetti con colore più scuro di pelle hanno una naturale protezione dai raggi ultravioletti e richiedono un tempo di esposizione al sole da tre a cinque volte maggiore per produrre la stessa quota di vitamina D di soggetti con pelle più chiara [12] [13] (full text).

Esiste una correlazione inversa tra livelli sierici di 25-OH-vitamina D e body mass index; infatti, l'obesità si associa ad un deficit di vitamina D [14] (full text). Esistono tuttavia altre molteplici cause di deficit di vitamina D [5] [6] [7] [8] (full text) [9] (full text) [10] (full text): sindromi da malassorbimento; interventi di chirurgia bariatrica; sindrome nefrosica (a causa della perdita con le urine della vitamin D-binding protein, la principale proteina che trasporta in circolo la vitamina D); farmaci anticonvulsivanti; farmaci antivirali; malattie infiammatorie croniche di tipo granulomatoso; iperparatiroidismo primario.

La supplementazione di vitamina D nella popolazione generale

Si suggerisce, per i soggetti adulti con deficit di 25-OH-vitamina D, un trattamento con 50.000 IU a settimana di colecalciferolo (Vitamina D3) per 8 settimane oppure un equivalente di 6.000 IU /die per ottenere livelli ematici di 25-OH-vitamina D > 30 ng/ml, seguiti da una terapia di mantenimento con 1.500–2.000 IU/die.

Nei pazienti obesi, pazienti con sindrome da malassorbimento e pazienti che assumono farmaci che interferiscono con il metabolismo della vitamina D è suggerita una dose da due a tre volte più alta (fino a 6.000-10.000 IU/die) di colecalciferolo per trattare il deficit e per mantenere livelli di 25-OH-vitamina D > 30 ng/ml, con terapia poi di mantenimento di 3.000–6.000 IU/die [15].

È stato osservato che è più importante l'apporto di colecalciferolo rispetto a quello di calcio e che la somministrazione di quest'ultimo è in grado di ridurre in maniera efficace il rischio di frattura soltanto se viene garantito un adeguato livello plasmatico di vitamina D [16].

La farmacocinetica del colecalciferolo ne consente la somministrazione di boli settimanali (5.000-10.000 IU), mensili (25.000-50.000 IU), trimestrali (100.000-300.000 IU) o annuali (300.000-600.000 IU) con potenziali benefici in termini di praticabilità e di aderenza al trattamento [17].

La somministrazione di colecalciferolo è del tutto sicura, dato che solo la quantità necessaria all'organismo viene idrossilata in 25-OH-vitamina D e quindi trasformata nell'ormone attivo (calcitriolo). Pertanto, anche se il colecalciferolo tende ad accumularsi nel tessuto adiposo e di conseguenza la sua emivita biologica è molto lunga, il rischio di ipercalcemia è bassissimo a meno di errori posologici [18] (full text). Si raccomanda di non superare 2.000 UI/die di colecalciferolo, che può essere prescritto anche senza aver prima controllato i livelli sierici di vitamina D e non richiede neppure controllo della calcemia [19].

L'uso di metaboliti già idrossilati in posizione 1 (calcitriolo, alfacalcidiolo) può esporre invece al rischio di sovradosaggio ed intossicazione. La prevenzione del deficit di vitamina D con i metaboliti attivi è giustificata solo per i casi in cui esiste una grave compromissione della fisiologica attività 1-alfa-idrossilasica renale (insufficienza renale) o di ridotta stimolazione da parte del paratormone (ipoparatiroidismo) o di gravi condizioni di malassorbimento intestinale, come quello post-chirurgico, che possono richiedere un ulteriore potenziamento dell'assorbimento intestinale di calcio [20].

Le varie forme di vitamina D disponibili sono riassunte nella Tabella 1.

La supplementazione di vitamina D nella malattia renale cronica (MRC)

Alti livelli di PTH e di FGF23 possono alterare il metabolismo della vitamina D in corso di MRC [21] [22]. L'iperparatiroidismo secondario ed elevate concentrazioni di FGF23 aumentano, infatti, il catabolismo della 25-OH-vitamina D attraverso l'attivazione della 24-idrossilasi. FGF23 ha, inoltre, un'azione opposta sulla 1- α -idrossilasi dei monociti-macrofagi (inibizione) e delle cellule paratiroidi (induzione). Non è noto se FGF23 possa avere un effetto inibitorio sull'attività 1- α -idrossilasica periferica, anche se si può ipotizzare che il marcato aumento della mortalità associato con elevati livelli di FGF23 possa essere in relazione con il loro effetto sul metabolismo della vitamina D [23] (full text).

Il deficit di 25-OH-vitamina D è molto frequente in dialisi. La prevalenza media di livelli <30 ng/ml si assesta sul 86% in emodialisi e sul 91% in dialisi peritoneale [24].

Tabella 1. Tabella riassuntiva delle diverse forme di vitamina D disponibili

| | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Vitamina D Nativa | |
| vitamina D2 | Ergocalciferolo |
| vitamina D3 | Colecalciferolo (D BASE) |
| Vitamina D nutrizionale | |
| 25-OH D3 | Calcidiolo o Calcifediolo (DIDROGYL) |
| Vitamina D attiva (VDRA) | |
| 1 α , 25-(OH)2 D3 | Calcitriolo |
| 1 α -OH D3 | Alfacalcidiolo (DEDIOL) |
| 1 α -OH D2 | Doxercalciferolo (Hectorol) |
| 22-oxa-1, 25(OH)2 D3 | Oxacalcitriolo (OCT) o Maxicalcitol |
| 1,25(OH)2-26, 27-F6-D3 | Falecalcitriolo |
| 19-Nor-1, 25(OH)2 D2 | Paracalcitolo |

È stata riportata un'associazione tra bassi livelli di 25-OH-vitamina D ed aumentato rischio di mortalità. La metanalisi di Pilz [25] ha incluso 10 studi di cui 7 condotti in pazienti dializzati. Un aumento di 10 ng/ml nei valori di 25-OH-vitamina D era associato ad una riduzione del rischio di mortalità del 14%. Tuttavia, l'ipotesi che la Vitamina D sia efficace in termini di sopravvivenza nei pazienti uremici si fonda ancora oggi puramente su studi di associazione e non di intervento. Tuttavia anche in assenza di trial clinici controllati o di grandi studi prospettici le Linee Guida KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) hanno raccomandato il raggiungimento di un target di 25(OH)D plasmatica di 30 ng/ml nei pazienti in trattamento dialitico [26].

A) Vitamina D nativa

In pazienti con MRC negli stadi 3 e 4 la supplementazione con colecalciferolo ed ergocalciferolo (vitamina D nativa) è in grado di incrementare i livelli di 25-OH-vitamina D e di calcitriolo e di sopprimere, ma non normalizzare, la concentrazione sierica di PTH.

Dallo stadio 4 della MRC la capacità delle vitamine D native nel correggere il PTH è ridotta se comparata con quella presente negli stadi più precoci di MRC. I supplementi risultano inefficaci nel sopprimere il PTH alle dosi usuali nei pazienti con MRC stadio 5, sebbene siano comunque efficaci nel prevenire l'osteomalacia [27] (full text).

Il razionale per la supplementazione con vitamina D nativa in dialisi è basato su diverse considerazioni. La vitamina D nativa attraverso l'attivazione da parte delle 1- α -idrossilasi extrarenali, svolge numerose azioni pleiotropiche autocrino-paracrine, correggendo l'iperparatiroidismo secondario. La 1- α -idrossilasi è presente, oltre che a livello renale, anche in numerosi altri tessuti, il che suggerisce il ruolo importante del supplemento con vitamina D nativa. Studi su pazienti in emodialisi hanno evidenziato che i livelli di vitamina D attiva (calcitriolo) aumentano dopo supplementi nutrizionali di vitamina D inattiva, suggerendo che anche nella MRC avanzata esiste un'attività 1- α -idrossilasica tale da influenzare i livelli sierici di vitamina D attiva [28] (full text). L'esistenza di un'attività 1- α -idrossilasica fu suggerita dalle osservazioni della presenza di calcitriolo anche in pazienti anefrici.

Se si postula la presenza di una 1- α -idrossilasi periferica, che viene regolata in modo diverso dalla 1- α -idrossilasi renale nei pazienti con MRC, aumentano le probabilità che somministrando forme inattive della vitamina D si possano ridurre le conseguenze negative di un deficit di vitamina D, pur in assenza di attività della 1- α -idrossilasi renale [29] (full text).

In pazienti in emodialisi che ricevevano supplementi di colecalciferolo, si registravano livelli plasmatici più alti di 25-OH-vitamina D, di calcitriolo, di albumina e allo stesso tempo si riducevano PTH, BNP e massa ventricolare sinistra [30] (full text). La supplementazione con colecalciferolo riduceva i livelli sierici di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8 e TNF-alfa) in pazienti in emodialisi [31] (full text).

La dose minima, efficace e sicura di supplemento di vitamina D è significativamente influenzata dalla quantità di sintesi cutanea di vitamina D. Tuttavia, è difficile stimare la quantità di sintesi cutanea di vitamina D in un dato paziente, in quanto richiede conoscenza della durata dell'esposizione solare, del colore della pelle, della superficie di pelle esposta. Essa può anche essere influenzata dall'età e dalla CKD stessa, con dati che indicano che i pazienti sottoposti a dialisi e gli anziani hanno livelli più bassi di generazione di vitamina D per una data esposizione ai raggi UV [24].

Altro fattore da prendere in considerazione è rappresentato dalle eventuali perdite di vitamina D nel paziente. I pazienti in dialisi peritoneale e quelli con proteinuria elevata sembrano avere un aumento delle perdite di vitamina D, ma quantificare tali perdite individualmente non è cosa pratica [24].

Il rischio di tossicità con dosi di colecalciferolo inferiori a 10.000 U/die è molto improbabile nei pazienti con qualsiasi livello di deficit. In pazienti con MRC non in dialisi la supplementazione con colecalciferolo alla dose di 1.000 UI/die è sicura ed efficace nel ripristinare i livelli plasmatici di vitamina D [32]. A tre mesi il 76.5% dei pazienti raggiungeva livelli di 25-OH-vitamina D \geq 30 ng/ml e l'89.7% di essi raggiungeva il target a sei mesi. Inoltre la supplementazione di colecalciferolo comportava una riduzione dei livelli sierici di PTH ed un incremento dei livelli sierici di calcio corretto. Tre mesi di trattamento con colecalciferolo non normalizzavano i valori plasmatici di 25-OH-vitamina D in alcuni pazienti con concentrazioni basali molto bassi. Il valore di vitamina D al baseline era il principale fattore determinante la non risposta al trattamento con Vitamina D a tre mesi. Questi pazienti dovevano essere trattati con supplementazione di Vitamina D per più di sei mesi.

Per quanto riguarda il deficit di 25-OH-vitamina D, le linee guida KDIGO suggeriscono di iniziare la supplementazione con ergocalciferolo 50.000 UI/settimana nei pazienti con MRC 3-5 in presenza di livelli di 25-OH-vitamina D < 30 ng/ml. Studi di equivalenza suggeriscono che 50.000 UI/settimana di ergocalciferolo corrispondono a 5.000-15.000 UI/settimana di colecalciferolo.

B) Vitamina D attiva nel paziente con MRC

Il calcitriolo ha rappresentato lo standard della terapia dell'iperparatiroidismo secondario per più di venti anni [33] (full text). La somministrazione di calcitriolo può causare un aumento della calcemia e, talvolta, un peggioramento dell'iperfosforemia e una condizione di basso turnover osseo, specialmente nei pazienti in dialisi [34]. Questi aspetti sfavorevoli della terapia con calcitriolo hanno portato allo sviluppo di forme attive della vitamina D che, pur essendo in grado di attivare il VDR, hanno un effetto ipercalcemizzante inferiore [29] (full text).

Il paracalcitolo (19-Nor-1,25-diidrossivitamina D₂) è un attivatore selettivo dei VDR paratiroidici (VDRA) che ha mostrato grande efficacia nella soppressione del PTH. La efficacia terapeutica è associata ad una minore incidenza di ipercalcemia e iperfosforemia.

La terapia con forme attive di vitamina D è stata associata con un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti in dialisi, essendo in grado di ridurre la mortalità per cause cardiovascolari, infettive e neoplastiche [27] (full text) [29] (full text) [35] (full text) [36] [37] (full text) [38].

In pazienti in dialisi il paracalcitolo ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto al calcitriolo. In 14.967 emodializzati il paracalcitolo ed il doxercalciferolo riducevano la mortalità per tutte le cause in misura maggiore rispetto al calcitriolo [39] [40] (full text) sopravvivenza è stata riportata nei pazienti dializzati trattati con paracalcitolo rispetto al calcitriolo; lo switch da calcitriolo a paracalcitolo confermava la ridotta mortalità [41] (full text).

La ragione della più alta mortalità osservata nei pazienti in trattamento con calcitriolo rispetto a quelli in trattamento con paracalcitolo non è ancora perfettamente chiara.

La migliore sopravvivenza osservata con le forme attive della vitamina D è risultata essere indipendente dalle variazioni dei livelli sierici di calcio, fosforo o PTH, e potrebbe essere collegata agli effetti pleiotropici della vitamina D. Alcuni effetti della vitamina D vanno oltre il controllo del metabolismo osseo e minerale e possono estendersi ad altre condizioni patologiche importanti nel corso della MRC. I pazienti con MRC che ricevevano il paracalcitolo avevano una riduzione della proteinuria pari a quella dei pazienti trattati con un ACE inibitore o un antagonista recettoriale dell'angiotensina II [41] (full text). L'azione "antiprotei-

nurica” del paracalcitolo potrebbe influire sulla progressione della malattia renale [41] (full text) [11].

L'effetto della vitamina D sulla progressione potrebbe essere anche mediato attraverso la riduzione dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), che è regolato dalla vitamina D. Una minore attività del SRAA ridurrebbe il processo di sclerosi glomerulare e la ipertrofia dei podociti. L'azione protettiva della vitamina D potrebbe essere mediata dalla sua azione su l'espressione di TGF- β , l'espressione di MCP-1 ed il reclutamento di cellule macrofagiche e di linfociti T effettori; tutti fattori che possono influenzare la progressione della CKD [11].

I VDR sono presenti anche a livello miocardico, svolgendo un ruolo nella genesi dell'ipertrofia ventricolare sinistra [11]. Nei pazienti in dialisi è stato osservato un miglioramento della sopravvivenza dopo terapia con attivatori del VDR [41] (full text). Attraverso l'attivazione dei VDR nei differenti tessuti, gli analoghi attivi della vitamina D hanno un impatto sulle calcificazioni vascolari, sull'aterosclerosi e sull'infiammazione in modo indipendente dagli effetti sul calcio, sul fosforo e sul PTH [11].

In pazienti con MRC allo stadio 3 e 4 la relazione tra l'uso di attivatori del VDR e la sopravvivenza è stata studiata in pochi studi osservazionali. L'uso di attivatori del VDR per via orale è associato ad una sopravvivenza significativamente maggiore e ad un minor rischio di iniziare il trattamento dialitico [27] (full text). Anche nei pazienti non in dialisi gli episodi di ipercalcemia e/o iperfosfatemia sono risultati più frequenti nei pazienti trattati con calcitriolo confrontati con i pazienti trattati con paracalcitolo [27] (full text).

Associazione vitamina D nativa e vitamina D attiva nella MRC

La terapia di associazione con vitamina D nativa e attiva viene spesso utilizzata in pazienti dializzati con livelli di 25(OH) vitamina D < 30 ng/ml e concomitante iperparatiroidismo secondario.

Jean G. [42] (full text) ha trattato per 6 mesi 149 emodializzati con calcifediolo a dosaggi calibrati sui suoi livelli plasmatici; il 66% dei pazienti era anche in trattamento con alfacalcidiolo. La supplementazione giornaliera di calcifediolo in dose variabile da 10 a 30 mcg correggeva buona parte del deficit di vitamina D senza alcuna evidente tossicità. Si osservava un incremento della percentuale di pazienti con livelli di calcio e fosforo sierici nei range raccomandati dalla linee guida KDOQI; i livelli di PTH si riducevano e la fosfatasi alcalina ossea mostrava tendenza a normalizzarsi, portando ad una riduzione della somministrazione di alfacalcidiolo. Pazienti emodializzati, di cui 40 in terapia anche con alfacalcidiolo o calcitriolo, ricevevano 20.000 UI/settimana di colecalciferolo per 9 mesi [42] (full text). Al termine dei 9 mesi i livelli di 25(OH) vitamina D aumentavano significativamente da 6.78 ± 3.84 ng/ml a 31.79 ± 10.86 ng/ml. Tuttavia il 42% dei pazienti non raggiungeva il target di 25-OH-vitamina D > 30 ng/ml. Si osservava un trend significativo verso l'aumento della calcemia pur in assenza di variazioni significative della fosforemia e del PTH.

Matias PJ [30] (full text) ha trattato 158 emodializzati per un anno con colecalciferolo a dosaggi crescenti in funzione della 25-OH-vitamina D basale. Il 44% dei pazienti era in terapia con paracalcitolo alla dose media di 7.2 ± 4.5 mcg/settimana. La supplementazione con colecalciferolo, oltre ad aumentare i livelli di 25-OH-vitamina D, induceva anche un aumento significativo nei livelli di calcitriolo. Tuttavia, i livelli di calcitriolo non aumentavano nei pazienti trattati simultaneamente con paracalcitolo e colecalciferolo. Questa osservazione suggerisce che la terapia con Vitamina D attiva potrebbe inibire l'attività delle 1-alpha-idrossilasi extrarenali, limitando gli effetti autocrino-paracrini della Vitamina D nativa.

Dopo un anno di supplementazione con colecalciferolo si osservavano una lieve riduzione nei livelli di PTH (da 233 a 208 pg/ml, $p < 0.001$), una diminuzione delle prescrizioni e delle dosi di paracalcitolo, delle dosi di EPO, del grado di ipertrofia ventricolare sinistra e di infiammazione [30] (full text).

Conclusioni

- Bassi livelli di 25-OH-vitamina D sono associati ad un aumentato rischio di progressione della MRC e di mortalità.
- Il trattamento con vitamina D attiva si associa a significativa riduzione dei livelli di PTH ed ad una maggiore sopravvivenza.
- La terapia con calcitriolo è stata associata ad un più frequente riscontro di ipercalcemia.
- Il colecalciferolo è risultato più efficace dell'ergocalciferolo nel raggiungere livelli di 25-OH-vitamina D > 30 ng/ml.

Suggerimenti

- Negli stadi 2 o 3 della MRC, se il PTH è elevato, dovrebbe essere valutato lo stato della vitamina D mediante misurazione dei livelli di 25-OH-vitamina D. Se questi risultano < 30 ng/ml il trattamento deve essere effettuato secondo le linee guida attuali, che raccomandano la somministrazione di un preparato di vitamina D nativa in dose sufficiente ad aumentare i livelli di 25-OH-vitamina D (> 30 ng/ml).
- Nella MRC avanzata, indipendentemente dall'uso di vitamina D attiva, spesso è presente carenza di 25-OH-vitamina D, talvolta anche severa. In questi casi la monoterapia con D2 o D3 in pazienti con $GFR < 50$ ml/min/1.73m² può non essere sufficiente a mantenere adeguati i livelli ematici di vitamina D.
- La supplementazione con vitamina D nativa in presenza di 25(OH)D < 30 ng/ml è consigliabile nei pazienti in dialisi

Osservazioni

Molte domande rimangono ancora senza risposta:

- I livelli di 25-OH-vitamina D devono essere misurati in tutti i pazienti con MRC? oppure si può procedere direttamente con la supplementazione, assumendo che la maggior parte dei pazienti è carente?
- Quanta vitamina D nativa dobbiamo supplementare nei pazienti in trattamento dialitico?
- Si possono trarre benefici dalla combinazione della terapia nutrizionale con vitamina D nativa e quella con vitamina D attiva?

Bibliografia

[1] Mazzaferro S, Pasquali M, Tartaglione L et al. [Pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the role of FGF23 and Klotho]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2009 Nov-Dec;26 Suppl 49:S11-7

[2] Holick MF Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine* 2007 Jul 19;357(3):266-81

[3] Liu PT, Stenger S, Li H et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science (New York, N.Y.)* 2006 Mar 24;311(5768):1770-3 (full text)

[4] Dusso AS, Tokumoto M Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney international* 2011 Apr;79(7):715-29

- [5] Ravani P, Malberti F, Tripepi G et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney international* 2009 Jan;75(1):88-95
- [6] van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* (London, England) 1995 Jul 22;346(8969):207-10
- [7] Adami S, Bertoldo F, Braga V et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* 2009 Sep;45(3):423-6
- [8] Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *The American journal of clinical nutrition* 2008 Dec;88(6):1519-27 (full text)
- [9] Holick MF, Chen TC Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition* 2008 Apr;87(4):1080S-6S (full text)
- [10] Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A et al. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008 Jan 15;105(2):668-73 (full text)
- [11] Saab G, Young DO, Gincherman Y et al. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron. Clinical practice* 2007;105(3):c132-8
- [12] Clemens TL, Adams JS, Henderson SL et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* (London, England) 1982 Jan 9;1(8263):74-6
- [13] Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ et al. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *The Journal of nutrition* 2008 Aug;138(8):1482-90 (full text)
- [14] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition* 2000 Sep;72(3):690-3 (full text)
- [15] Chapuy MC, Schott AM, Garnero P et al. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. EPIDOS Study Group. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1996 Mar;81(3):1129-33
- [16] Tang BM, Eslick GD, Nowson C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* (London, England) 2007 Aug 25;370(9588):657-66
- [17] Chel V, Wijnhoven HA, Smit JH et al. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2008 May;19(5):663-71
- [18] Vieth R Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American journal of clinical nutrition* 1999 May;69(5):842-56 (full text)
- [19] Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S et al. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 1998;8(3):222-30
- [20] Holick MF Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Seminars in dialysis* 2005 Jul-Aug;18(4):266-75
- [21] Dusso A, González EA, Martin KJ et al. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 2011 Aug;25(4):647-75
- [22] Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R et al. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Jul;60(1):139-56
- [23] Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2008 Aug 7;359(6):584-92 (full text)
- [24] Singer RF Vitamin D in dialysis: defining deficiency and rationale for supplementation. *Seminars in dialysis* 2013 Jan-Feb;26(1):40-6
- [25] Pilz S, Iodice S, Zittermann A et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011 Sep;58(3):374-82
- [26] Massart A, Debelle FD, Racapé J et al. Biochemical parameters after cholecalciferol repletion in hemodialysis: results From the VitaDial randomized trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014 Nov;64(5):696-705
- [27] Sprague SM, Coyne D Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 Mar;5(3):512-8 (full text)
- [28] Melamed ML, Thadhani RI Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012 Feb;7(2):358-65 (full text)
- [29] Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP Clinical outcomes with active versus nutritional vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009 Sep;4(9):1529-39 (full text)
- [30] Matias PJ, Jorge C, Ferreira C et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010 May;5(5):905-11 (full text)
- [31] Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J et al. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010 Feb;21(2):353-61 (full text)
- [32] Kim SM, Choi HJ, Lee JP et al. Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation* 2014 Jan;24(1):20-5
- [33] Abe M, Okada K, Soma M et al. Mineral metabolic abnormalities and mortality in dialysis patients. *Nutrients* 2013 Mar 22;5(3):1002-23 (full text)
- [34] Maxwell DR, Benjamin DM, Donahay SL et al. Calcitriol in dialysis patients. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1978 May;23(5):515-9

[35] Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition* 2007 Jun;85(6):1586-91 (full text)

[36] Naves-Díaz M, Alvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney international* 2008 Oct;74(8):1070-8

[37] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008 Jan 29;117(4):503-11 (full text)

[38] Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM et al. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2009 Jul-Aug;15(5):438-49

[39] Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney international* 2006 Nov;70(10):1858-65

[40] Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Apr;16(4):1115-25 (full text)

[41] De Nicola L, Conte G, Russo D et al. Antiproteinuric effect of add-on paricalcitol in CKD patients under maximal tolerated inhibition of renin-angiotensin system: a prospective observational study. *BMC nephrology* 2012 Nov 20;13:150 (full text)

[42] Jean G, Terrat JC, Vanel T et al. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008 Nov;23(11):3670-6 (full text)