

L'ATTIVAZIONE SELETTIVA DEI VDR: IMPATTO SULLA FISIOPATOLOGIA RENALE

M. Marangella, S. Berutti, L. Fabbrini

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

Selective vitamin D receptor activation: effect on renal physiopathology

The wide distribution of the vitamin D receptor (VDR) suggests that its activators (VDRA) are involved in diverse organ functions including the cardiovascular, immune, and reproductive systems. These actions are likely to be independent of PTH and calcium/phosphorus levels. Earlier studies had shown that calcitriol was able to favorably influence experimental nephritis, remnant kidney glomerulosclerosis, and interstitial fibrosis, mediated through inhibition of inflammatory cytokines. Recently, VDRA were shown to inhibit the renin-angiotensin system (RAS), acting directly on the renin gene promoter. This action is independent of the systemic RAS blockade. VDRA also inhibit other important gene promoters including NF- κ B and p65, which are known to foster inflammation and fibrogenesis. These multiple actions result in a decrease in macrophage infiltration, fibroblast activation, and endothelial mesenchymal transition in the kidney. These findings represent the rationale for the use of VDRA, in association with RAS blocking agents, to counteract the progression of renal injury characterized by inflammation and neofibrogenesis. However, despite promising preliminary results, the human studies available to date do not allow to draw definitive conclusions on this matter. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S49): S23-9)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Vitamin D receptor activator (VDRA), Calcitriol, Paricalcitol, Renin, Cardio-renal syndrome

PAROLE CHIAVE:

Attivatori dei VDR, Calcitriolo, Paracalcitolo, Renina, Sindrome cardiorenale

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Martino Marangella
Direttore S.C. Nefrologia e Dialisi
A.O. Ordine Mauriziano-Torino
Via Magellano, 1
10128 Torino
e-mail: mmarangella@mauriziano.it

INTRODUZIONE

L'ampia distribuzione dei recettori per la Vitamina D (VDR) suggerisce un effetto degli attivatori dei VDR (VDRA), non solo limitato al metabolismo minerale, ma coinvolgente il sistema immunitario, l'apparato riproduttivo, il sistema cardiocircolatorio. Vi sono convincenti dati sperimentali e clinici da cui emerge come questa azione pleiotropica della Vitamina D sia indipendente dai suoi effetti sul PTH e sui livelli di calcio e fosforo.

I meccanismi molecolari che mediano questa azione pleiotropica della Vitamina D si basano sulla interazione fra VDR e componenti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS), non a livello sistemico ma a livello tissutale. Ne consegue un'azione di inibizione degli effetti pro-fibrotici e pro-infiammatori e di danno

endoteliale indotti dalla attivazione del RAS. Poiché questi meccanismi sono implicati anche nella evoluzione del danno funzionale renale, è da aspettarsi che un'attivazione dei VDR, possa esplicare un effetto inibitorio sui processi che favoriscono la insorgenza e la estensione della sclerosi glomerulare e tubulo-interstiziale.

Scopo di questo articolo è quello di descrivere gli effetti reno-protettivi dei VDRA, compresi calcitriolo ed analoghi, a partire dai risultati di studi sperimentali *in vitro* ed *in vivo*, per lo più sul ratto, e di pochi studi sull'uomo. Possiamo anticipare che, mentre le evidenze sperimentali, in particolare con gli studi di biologia e genetica molecolare, hanno già fornito risultati abbastanza robusti, e prodotti da diverse scuole, quelli clinici fin qui pubblicati necessitano di verifica su casistiche più ampie e ben controllate.

VITAMINA D E DANNO RENALE

Cenni Storici

Diversi studi più datati hanno evidenziato un rapporto inverso fra stato Vitaminico D e ipertensione arteriosa e/o attività reninica plasmatica (PRA). Si è notato che l'aumentata esposizione ai raggi UV ha un effetto ipotensivo (1), osservabile sia in normotesi che in pazienti con ipertensione essenziale (2, 3). Inoltre la terapia con calcitriolo ha indotto riduzione della pressione arteriosa di PRA e di angiotensina II in pazienti con iperparatiroidismo (4). Viceversa, l'infusione di PTH è in grado di aumentare la secrezione di renina (5).

In lavori più recenti è stato evidenziato l'effetto reno-protettivo del calcitriolo e del 22-oxacalcitriolo (OCT) nella nefrite sperimentale da anti-Thy1 nel ratto (6, 7) e nella glomerulosclerosi indotta da nefrectomia subtotale (8). Nel primo caso gli Autori osservavano una riduzione della proliferazione e della sclerosi mesangiale e, di conseguenza, della proteinuria, nei ratti protetti da OCT o da calcitriolo. Vi era una riduzione di collagene tipo I e IV a livello di proteina e di mRNA, il tutto mediato da un effetto di inibizione di TGF- β 1 attribuito alla Vitamina D (6). Panichi et al. (7), riportavano anche una riduzione di proteinuria e di escrezione di IL-6, associati a riduzione del volume del glomerulo e dell'infiltrazione monocitaria, mentre la risposta apoptotica della fase riparativa veniva rimodulata. Risultati analoghi erano riportati con l'uso di OCT in ratti resi uremici con nefrectomia parziale: riduzione della albuminuria, minore incremento della creatinina sierica conseguenti ad un minore danno istologico in termini di cellularità, volume e sclerosi del glomerulo (8). Già in questi lavori veniva sottolineato come gli effetti favorevoli dei VDRA non fossero correlati a modificazioni del metabolismo minerale, ma piuttosto ad effetti anti-infiammatori ed anti-proliferativi della Vitamina D.

Solo i lavori più recenti hanno meglio chiarito i meccanismi molecolari che mediano gli effetti favorevoli dei VDRA sulla progressione del danno renale. Questi meccanismi comprendono:

- 1) Azione dei VDRA come antagonisti del RAS.
- 2) Azione di inibizione di fattori pro-fibrotici renali.
- 3) Azione anti-infiammatoria.

La misura di questa azione combinata di argine al danno tissutale renale è data dalla riduzione della proteinuria e dal rallentamento della progressione dell'IRC.

VDRA E RAS

Gli studi recenti hanno ampiamente documentato l'azione antagonista della attivazione dei VDR rispetto ai diversi componenti del RAS. Per un migliore inquadramento del problema può tornare utile un breve riferimento al ruolo del RAS nella progressione del danno renale.

RAS E DANNO RENALE

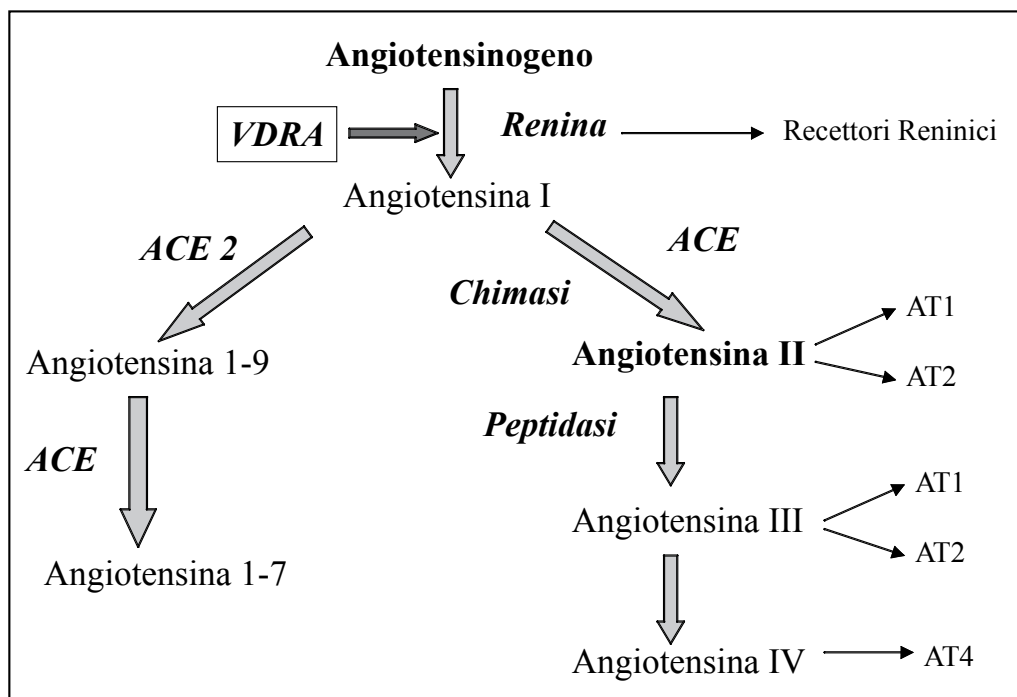
Indipendentemente dal danno renale primario, la progressione delle nefropatie è favorita da processi di infiammazione seguiti da glomerulosclerosi e da fibrosi e atrofia tubulo-interstiziale. L'attivazione del RAS svolge un ruolo causale cruciale in questo scenario, intervenendo a diversi livelli. È oggi assodato che il RAS è un sistema molto complesso, in cui oltre agli attori classici che operano al livello sistemico, ve ne sono altri, molto importanti, che operano a livello locale, in diversi tessuti, compreso il rene (Fig. 1). Un'ottima messa a punto dell'argomento è disponibile in bibliografia (9).

Alcuni punti meritano di essere ricordati:

- 1) La produzione di angiotensina II (Ang II) non è solo ACE dipendente, ma dipende anche da ACE2, espressa soprattutto nelle cellule endoteliali, comprese quelle renali e da chimasi, responsabili di un'importante quota di Ang II a livello cardiaco e vasale.
- 2) Ang II agisce su recettori (AT_1 e AT_2) espressi in modo differente a livello renale. La maggior parte degli effetti fisiologici di Ang II sono mediati dagli AT_1 mentre il ruolo degli AT_2 è meno chiaro, ma sembrano promuovere il rilascio di NO e attivare NF-kB, un fattore di trascrizione pro-infiammatorio.
- 3) Il catabolismo di Ang II ad opera di peptidasi, produce fra gli altri Angio IV che ha recettori specifici (AT_4) ben espressi a livello endoteliale renale.
- 4) Esiste un RAS locale che opera in modo indipendente dal RAS sistemico. RAS locale è ben espresso a livello tubulare prossimale. La sua stimolazione è promossa dal danno renale, dall'iperglicemia, dalla proteinuria, dal deficit di calcitriolo.
- 5) Gli ACE-inibitori (ACE-i) non riducono in modo significativo Angio II intra-renale, poiché si ritiene che questa sia compartimentalizzata.
- 6) La renina ha dei recettori propri, ben espressi a livello renale, la cui interazione con i VDR ha molti effetti potenziali.

Ang II ha diversi effetti sulle cellule renali, il cui

Fig. 1 - Schema del sistema renina angiotensina in cui sono riportati, insieme a quelli classici, i fattori che mediano i molteplici effetti del RAS sia a livello sistemico che locale.



elenco è riportato in Tabella I.

È da ribadire che la renina può avere degli effetti pro-infiammatori e fibrogenici, recettore mediati, ed indipendenti dalla produzione sistemica o locale di Ang II (10).

Emerge pertanto che il RAS ha un importante ruolo causale nella progressione del danno renale, e questo giustifica la diffusione e l'efficacia dei farmaci bloccanti il RAS nella gestione dell'IRC. Tuttavia l'efficacia di ACE-i e di anti-recettoriali (ARB) può essere limitata da due fattori:

- 1) l'esistenza di un RAS locale, ben espresso a livello renale e non influenzato dai farmaci;
- 2) l'azione diretta della renina, i cui livelli aumentano enormemente in caso di ACE inibizione, su recettori propri anch'essi espressi a livello renale.

Si ritiene che molta parte degli effetti favorevoli dei VDR derivino dalla capacità di questi di agire direttamente sulla produzione di renina con un meccanismo distinto, ma sinergico, con quello dei bloccanti del RAS.

VDR COME ANTAGONISTI DEL RAS

Abbiamo già ricordato come alcuni dati epidemiologici e clinici avessero indicato la Vitamina D, in particolare il calcitriolo, come un antagonista del RAS. I lavori più recenti hanno consentito di meglio chiarire i meccanismi ed i mediatori molecolari di questo effetto.

TABELLA I - AZIONE CLASSICHE E NON CLASSICHE DI ANGIO II

Ormone vasoattivo
Sintesi di aldosterone
Trasporto tubulare
Iperfiltrazione glomerulare per effetto diretto e indiretto (aumento di TGF-β1)
Proteinuria (effetto emodinamico, aumento di VEGF)
Trasformazione epitelio-mesenchimale (EMT)
Release di radicali liberi (attivazione di AT ₁)
Aumentata fibrogenesi mediata da TGF-β1
Azione pro-infiammatoria mediata da RANTES, NF-κB
Effetti di crescita su cellule mesangiali, endoteliali e fibroblasti

La prima dimostrazione di un *feedback* negativo fra calcitriolo e RAS è venuta da studi su ratti *knockout* per i VDR (VDR -/-) (11). Sono state fatte in questi animali le seguenti osservazioni:

- 1) Valori tre volte superiori rispetto ai ratti *wild type* (WT) della renina renale, sia in termini di mRNA che di proteina. Quest'ultima è espressa soprattutto a livello di arteria afferente. Si associa anche un aumento dei livelli plasmatici di Ang II.
- 2) I ratti sviluppano ipertensione ed ipertrofia ventricolare sx. Tuttavia conservano una normale

regolazione renale di acqua e sali.

- 3) Nei ratti WT il calcitriolo sopprime l'espressione renale di renina, mentre la sua inibizione, indotta da aumento dello stronzio nella dieta, ne aumenta i livelli nel rene.
- 4) Gli effetti sulla renina sono indipendenti dalla ipocalcemia, in quanto la sua normalizzazione con dieta, non riduce la renina.
- 5) In cellule in coltura, simili a quelle juxta-glomerulari, il calcitriolo sopprime in modo diretto mRNA della renina. L'effetto è VDR dipendente e si esplica attraverso un'azione sul promoter del DNA reninico.

Studi successivi hanno evidenziato come gli stessi effetti anti-reninici siano osservati nei ratti 5/6 nefrectomizzati dopo paracalcitolo (12). La sua somministrazione ha, infatti, indotto i seguenti effetti:

- 1) Marcata riduzione della proteinuria.
- 2) Riduzione della sclerosi glomerulare e tubulo-interstiziale.
- 3) Riduzione a livello di mRNA e di proteina di molti fattori implicati nella patogenesi del danno tissutale renale, fra cui la renina, i recettori AT1, VEGF, TGF- β .
- 4) In particolare il VEGF risulta molto espresso nei podociti e nelle cellule tubulari. I suoi elevati livelli correlano con la proteinuria e con il deterioramento della funzione renale (13).
- 5) Gli effetti sono indipendenti dal RAS a livello sistemico, e dalla calcemia, in quanto le dosi di paracalcitolo utilizzate non sono ipercalcemizzanti.

Sia il calcitriolo che il paracalcitolo agiscono sul RAS renale attraverso un meccanismo genico che inibisce la trascrizione della renina. È stato anche dimostrato che il calcitriolo sopprime la trascrizione genica bloccando l'attività del CRE (cAMP responsive element) nella zona promoter del gene (14). Inoltre, in un lavoro molto recente, si è visto che topi transgenici VDR -/- in cui hVDR sono inseriti nelle cellule dell'apparato JG, hanno calcemia e PTH simili, ma una netta riduzione di mRNA per la renina. I risultati sono assunti a dimostrazione che la soppressione reninica indotta dai VDRA è indipendente dal loro effetto su calcemia e PTH (15).

È evidente da quanto fin qui esposto che l'azione anti-reninica dei VDRA, diretta e soprattutto a livello locale, può risultare particolarmente utile nelle iperreninemie in corso di terapia con ACE-i o ARB. Questi ultimi, al contrario dei VDRA, non riducono l'espressione renale di TGF- β e questo offre un vantaggio potenziale nella terapia di associazione come si dirà sotto.

VDRA E FIBROSI RENALE

L'effetto anti-fibrogenico dei VDRA è stato studiato sperimentalmente nel modello di ostruzione ureterale monolaterale (UUO) nel ratto (16). La UUO induce una nefropatia che evolve in fibrosi tubulo-interstiziale, iniziata e forse anche causata da alterazioni della cellula tubulare renale. Si ipotizza che la perdita o la sotto regolazione dei VDR nelle cellule tubulari indotta dalla UUO, possa spiegare, almeno in parte, il processo di neo-fibrogenesi che porta alla distruzione del tessuto renale. Infatti, la riduzione dei VDR è causa di una serie di conseguenze, elencate sotto, cui il paracalcitolo si può opporre, spesso in modo dose-dipendente. La relativa *up-regulation* dei VDR blocca o attenua il processo di EMT (*epithelial to mesenchymal transition*) che svolge un ruolo chiave nella evoluzione fibrotica interstiziale. Il lavoro di Tan et al. (16), mostra che i meccanismi con cui questo avviene sono molteplici:

- ripristino della espressione di VDR;
- riequilibrio del rapporto E-caderina/ α actina, ridotto dalla UUO;
- inibizione dell'espressione di TGF- β e del suo recettore tipo I e conseguente inibizione di EMT;
- inibizione della espressione di Snai, proteina che inibisce la trascrizione della caderina;
- riduzione della proliferazione cellulare e dell'apoptosi, ma solo ad alte dosi.

La conclusione degli Autori è che, poiché molti dei meccanismi della fibrogenesi da UUO sono comuni alla fibrosi interstiziale che accompagna quasi tutte le nefropatie uremiche, è ipotizzabile che gli effetti benefici del paracalcitolo possano esplicitarsi anche in queste ultime.

VDRA ED INFIAMMAZIONE

È nota da tempo l'azione immunomodulante ed anti-infiammatoria svolta dal calcitriolo. L'ormone riduce l'attivazione delle cellule T (17), inibisce la produzione di IL-2 e IFN- γ , regola l'attività delle APC (*antigen presenting cells*), inclusi macrofagi e cellule dendritiche, riduce l'espressione di proteine pro-infiammatorie quali IL-1, IL-6, TNF- α (18). Questi effetti possono svolgere un ruolo importante nella inibizione nella infiammazione che accompagna le nefropatie croniche.

Lavori recenti hanno ribadito l'importanza dei VDR nello svolgersi delle azioni benefiche dei VDRA. Queste azioni si esplicano, almeno in parte, attraverso una inibizione di NF-kB. NF-kB è un fattore di trascrizione che agisce sul promoter di molti geni *target*, fra cui citochine e chemochine. La sua azione è regolata da un inibitore (I κ B) con cui forma un eterodimero

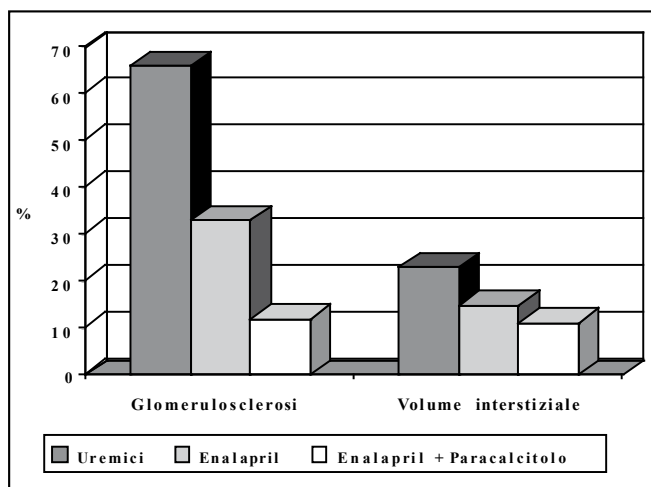


Fig. 2 - Riduzione del grado di glomerulosclerosi e di fibrosi interstiziale indotta da Enalapril e dalla associazione Enalapril + Paracalcitolo in ratti uremici (nefrectomia 5/6).

confinato nel citoplasma. L'esposizione di I κ B a fattori pro-infiammatori (fattori di crescita, citochine, ormoni) causa una sua degradazione fosforilativa, che libera NF- κ B, ne consente la translocazione a livello nucleare ove dimerizza con p65 e agisce a livello del *promoter* del gene *target*.

Alcuni lavori sperimentali hanno dimostrato che NF- κ B è il *target* dell'effetto anti-infiammatorio dei VDRA. Si è visto, in fibroblasti embrionali di topo, che l'ablazione dei VDR aumenta l'espressione di NF- κ B sia basale che indotta da TNF- α . I fibroblasti VDR -/- rispondono a stimoli infiammatori con una maggiore produzione di citochine. La transfezione di queste cellule con hVDR sopprime l'attività di trascrizione di NF- κ B e normalizza la risposta infiammatoria (19).

In un lavoro successivo, nel modello UUO, è stato confermato che il paracalcitolo riduce l'espressione di RANTES (una chemochina pro-infiammatoria) e TNF- α e l'infiltrazione monocito-macrofagica conseguente. Questo effetto a livello molecolare consiste nella induzione di VDR, da cui accoppiamento VDR/p65, inibizione della interazione NF- κ B/p65, con effetto inibente sul *promoter* del gene RANTES (20).

Del tutto recente è un lavoro in cui si evidenzia come il calcitriolo è in grado di attenuare la espressione di angiotensinogeno indotta in cellule renali dal glucosio in elevate concentrazioni con un analogo meccanismo di blocco di NF- κ B (21).

TERAPIA CON VDRA NELLE NEFROPATIE EVOLUTIVE

I molti e convincenti dati sperimentali degli anni recenti hanno evidenziato quali siano i potenziali effetti

favorevoli del VDRA sul danno renale evolutivo. L'azione di antagonismo rispetto al RAS, associata ad effetti anti-infiammatori e di modulazione della risposta immunitaria, giustificano l'attesa di risultati positivi della terapia con questi farmaci anche sul piano clinico.

Purtroppo ad oggi non disponiamo di risultati altrettanto robusti rispetto a quelli sperimentali. Alcuni *trial* controllati condotti nella IRC e nella nefropatia diabetica nel ratto sembrano aprire buone prospettive. I dati ad oggi disponibili nell'uomo si riferiscono a casistiche poco numerose o ad analisi *post hoc* di studi con altri *endpoint*.

RISULTATI NEL RATTO

Ricordiamo gli studi già citati in cui sia il calcitriolo che il paracalcitolo hanno mostrato effetti favorevoli su istopatologia e funzione renale nella nefropatia indotta da nefrectomia 5/6 e nelle nefriti sperimentali (6-8).

Gli studi più recenti hanno cercato di evidenziare se l'associazione di paracalcitolo a farmaci bloccanti il RAS sia in grado di aggiungere benefici nella gestione della IRC.

L'associazione terapeutica enalapril + paracalcitolo (E+P) nel ratto uremico (nefrectomia 5/6) è stata confrontata con la terapia con solo enalapril (E), con i seguenti risultati:

- buon controllo della pressione arteriosa, sovrapponibile fra E ed E+P;
- minore aumento della creatinina sierica, da cui un minore effetto sul PTH, paragonabile nei due gruppi;
- riduzione di proteinuria non diversa fra E ed E+P;
- riduzione percentuale di glomeruli sclerotici e di volume interstiziale tendenzialmente maggiore nei ratti trattati con E+P (Fig. 2).

Questi risultati favorevoli derivavano da una minore infiltrazione macrofagica con minore produzione di TGF- β e del suo recettore. Gli Autori sottolineano che, almeno sul piano istologico, l'associazione fra ACE-i e VDRA sembra vantaggiosa rispetto a terapia con soli ACE-i (22).

In un lavoro analogo nel ratto reso diabetico da streptozocina, Zhang et al. (23), hanno evidenziato che l'associazione fra un ARB (Losartan, L) + Paracalcitolo (P) protegge il rene da nefropatia diabetica. Queste conclusioni sono sostenute dai seguenti risultati:

- sia L da solo che L+P mantengono il rapporto Alb/Cr urinari su livelli controllo;
- le alterazioni dei podociti e lo spessore della membrana basale glomerulare si riducono con L+P; l'espressione delle proteine di membrana (nefrina, α -actina) tende a normalizzarsi;
- il grado di glomerulosclerosi ed i livelli di fibronectina

fina si riducono con L+P;

- si conferma che l'aumento di TGF- β e MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*) dei ratti diabetici si riduce dopo L+P;
- vi è una riduzione di Ang II intra-renale e di renina, solo con L+P, mentre L da solo induce un aumento di renina e di Ang II renale.

Si conclude che l'effetto di maggiore protezione ottenuto con L+P è dovuto in massima parte all'azione anti-reninica ed anti Ang II a livello renale. Gli Autori hanno di recente pubblicato analoghi risultati con l'uso di Doxercalciferolo (24).

RISULTATI NELL'UOMO

Disponiamo ad oggi dei risultati di due lavori in cui è stato valutato l'effetto del paracalcitolo nei pazienti con insufficienza renale in vario stadio.

Il lavoro di Agarwal et al. (25), descrive i risultati di un'analisi *post hoc* condotta su pazienti randomizzati ad assumere paracalcitolo o placebo. Dopo 24 settimane di *follow-up*, su un totale di 220 pazienti arruolati con IRC stadio 3-4, il paracalcitolo orale (107 pazienti) indusse riduzione della proteinuria, misurata con *dipstick*, nel 51% dei casi in confronto con il 25% osservato nei 113 pazienti con placebo ($p=0.004$). L'effetto anti-proteinurico era indipendente da età, sesso, diabete o terapia con ARB o ACE-i.

In un *trial* doppio cieco di breve durata progettato in modo specifico per la valutazione dell'effetto renoprotettivo dei VDRA (26), furono arruolati 24 pazienti e randomizzati per placebo (8), paracalcitolo per os 1 $\mu\text{g}/\text{die}$ (8) e 2 $\mu\text{g}/\text{die}$ (8). Dopo un mese di *follow-up* si ebbero i seguenti risultati:

- nessuno effetto sulla funzione endoteliale, studiata con test di vasodilatazione indotta;
- nessuno effetto sulla pressione arteriosa;
- modesto ma non significativo miglioramento di eGFR;
- effetto anti-infiammatorio documentato da una netta e pronta riduzione di PCR;
- azione anti-proteinurica non significativa, ma tendenzialmente importante.

I risultati erano del tutto indipendenti dall'andamento pressorio e dai valori di PTH. Gli Autori sottolineano il buon risultato su proteinuria e indicatori di infiammazione, pur ammettendo i limiti del lavoro in termini di numerosità e durata dello studio.

CONCLUSIONI

Le prime osservazioni degli effetti favorevoli della Vitamina D evidenziavano nell'animale una significa-

tiva riduzione di infiammazione e sclerosi tissutali. I meccanismi di azione di questi effetti sono stati progressivamente chiariti ed hanno dato contenuto al generico assunto degli effetti pleiotropici dei VDRA. Sappiamo oggi che, attraverso la regolazione dei VDR, i metaboliti attivi della Vitamina D₃ agiscono in senso inibitorio su diversi fronti, incluso il RAS, soprattutto quello attivo a livello tissutale, la produzione di chemochine e citochine e la risposta delle strutture renali alla iperglicemia.

I meccanismi di azione sono stati chiariti e livello genetico e molecolare, ed è stato chiarito che molte delle azioni dei VDRA hanno come bersaglio NF-kB e p65 importanti fattori di trascrizione per diversi geni implicati nei processi di infiammazione e di fibrosi. Gli effetti favorevoli derivanti dall'attivazione dei VDR, si traducono in una ridotta espressione di cito e chemochine, da cui una inibizione della infiltrazione di cellule monocito-macrofagiche, della attivazione fibroblastica e della transizione endotelio-mesenchimale.

Quanto sopra è derivato dai risultati di brillanti studi *in vitro* ed *in vivo* condotti per lo più su ratti, in particolari su ratti knockout per VDR. In questi studi il calcitriolo ed i suoi analoghi, paracalcitolo e doxercalciferolo, hanno mostrato di avere effetti sovrapposibili. Questo dato non è tuttavia di definitiva acquisizione in quanto un lavoro ha riportato un aggravamento della fibrosi perivascolare con aumento di fattori di crescita di tessuto connettivo indotto dal paracalcitolo ed attribuito al peggioramento del deficit di calcitriolo conseguente alla terapia (27). Non è stata qui studiata l'espressione dei VDR nei trattati e non, e non risulta pertanto chiaro il meccanismo del peggioramento osservato.

Questa mole di lavori sperimentali costituiscono il razionale per l'impiego terapeutico dei VDRA, da ritenersi a mio parere, farmaci sinergici dell'azione dei bloccanti del RAS. Purtroppo i pochi studi fin qui pubblicati non consentono un giudizio definitivo sull'argomento, per il quale dovremo attendere i risultati di studi controllati, con maggiore arruolamento e di più lunga durata.

RIASSUNTO

L'ampia distribuzione dei recettori per la Vitamina D (VDR) suggerisce un effetto degli attivatori VDRA, non limitato al metabolismo minerale, ma un'azione pleiotropica, indipendente da PTH e calcio-fosforo, coinvolgente il sistema immunitario, l'apparato riproduttivo, il sistema cardiocircolatorio. In studi meno recenti era stato evidenziato come il calcitriolo esplicasse effetti favorevoli in nefriti sperimentali e nel remnant kidney

indotto nel ratto. La riduzione della glomerulosclerosi e del danno tubulare si associava a ridotta espressione di citochine infiammatorie. Gli studi più recenti, di biologia e genetica molecolare, hanno confermato gli effetti benefici dei VDRA sul rene, con un meccanismo di inibizione sul sistema renina-angiotensina (RAS), sulla infiammazione e sulla neo-fibrogenesi. L'azione anti-RAS consiste nell'inibizione dell'espressione della renina nelle cellule dell'apparato juxta-glomerulare. Inoltre, i VDRA hanno come bersaglio NF- κ B e p65, importanti fattori di trascrizione per diversi geni implicati nei processi di infiammazione e di fibrosi. Questi effetti si traducono in una inibizione della infiltrazione di cellule monocito-macrofagiche, della attivazione fibroblasti-

ca e della transizione endotelio-mesenchimale. Questi studi costituiscono la base razionale per l'impiego di VDRA, specie in associazione con bloccanti del RAS, nelle nefropatie evolutive in cui infiammazione e neo-fibrogenesi sono causa della progressione del danno. Gli studi sull'uomo ad oggi disponibili, pur promettenti nell'aver evidenziato miglioramento di infiammazione, proteinuria e funzione renale, non consentono un giudizio definitivo sulla materia.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
- Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30: 1289-94.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-7.
- Park CW, Oh YS, Shin YS, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 73-81.
- Smith JM, Mouw DR, Vander AJ. Effect of parathyroid hormone on renin secretion. *Proc Soc Ex Biol Med* 1983; 172: 482-7.
- Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M, et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; 158: 1733-41.
- Panichi V, Migliori M, Taccola D, et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int* 2001; 60: 87-95.
- Hirata M, Makibayashi K, Katsumata K, et al. 22-Oxalcitriol prevents progressive glomerulosclerosis without adversely affecting calcium and phosphorus metabolism in subtotal nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2132-7.
- Rüster C, Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2985-91. Epub 2006 Oct 11.
- Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; 69: 105-13.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
- Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008; 74: 1394-402. Epub 2008 Aug 27.
- Liu E, Morimoto M, Kitajima S, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in kidney leads to progressive impairment of glomerular functions. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1094-104. Epub 2007 Jun 6.
- Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282: 29821-30. Epub 2007 Aug 9.
- Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int* 2008; 74: 1577-81. Epub 2008 Oct 1.
- Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3382-93. Epub 2006 Nov 2.
- Bhalla AK, Amento EP, Serog B, Glimcher LH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T cell activation. *J Immunol* 1984; 133: 1748-54.
- van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 93-101. Epub 2005 Jul 19.
- Szeto FL, Sun J, Kong J, et al. Involvement of the vitamin D receptor in the regulation of NF- κ B activity in fibroblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 563-6. Epub 2006 Dec 23.
- Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF- κ B signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1741-52. Epub 2008 Jun 4.
- Deb DK, Chen Y, Zhang Z, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- κ B pathway. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1212-8. Epub 2009 Feb 4.
- Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1796-806. Epub 2007 May 18.
- Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Li YC. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 15896-901. Epub 2008 Oct 6.
- Zhang Y, Deb DK, Kong J, et al. Long-term therapeutic effect of Vitamin D analog doxercalciferol on diabetic nephropathy: strong synergism with AT1 receptor antagonist. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297: F791-801. Epub 2009 Jun 17.
- Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823-8.
- Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249-55. Epub 2008 Jul 7.
- Repo JM, Rantala IS, Honkanen TT, et al. Paricalcitol aggravates perivascular fibrosis in rats with renal insufficiency and low calcitriol. *Kidney Int* 2007; 72: 977-84. Epub 2007 Aug 1.