

EFFETTI CARDIOPROTETTIVI DELLA VITAMINA D NEI PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA ALLO STADIO 3-5 NON IN DIALISI

Mario Cozzolino, Florjan Mehmeti, Francesca Bonelli, Chiara Ronga, Claudio Musetti, Elena Missaglia, Andrea Stucchi, Francesca Colombo, Marta Tavecchia, Paola Cuoccio, Irene Brenna, Elisa Volpi, Paola Ciceri, Daniele Cusi

U.O. Nefrologia e Dialisi, A.O. San Paolo, Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi, Milano.

Cardioprotective effect of vitamin D in nondialyzed patients with stage 3-5 CKD

Epidemiological and observational data indicate that there is a close relationship between progressive renal dysfunction in chronic kidney disease (CKD), cardiovascular disease, and mortality. In addition, deficits in vitamin D (25-hydroxyvitamin D) and vitamin D receptor (VDR) activation play a crucial role in adversely affecting cardiovascular health in CKD patients. Even in patients with mild CKD, renal dysfunction is associated with cardiovascular events. Modulation of vitamin D levels results in correlative regulatory effects on mineral homeostasis, hypertension, and vascular calcification. The use of VDR activators such as paricalcitol to treat these and other parameters outside of cardiovascular and renal disease not only results in enhanced patient health but significantly reduces the mortality risk in CKD patients.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Calcimimetic, CKD, Paricalcitol, PTH, Vitamin D

PAROLE CHIAVE:

Calcimimetico, Malattia renale cronica, Paracalcitolo, Paratormone, Vitamina D

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Mario Cozzolino
U.O. Nefrologia e Dialisi,
A.O. San Paolo
Cattedra di Nefrologia
Università degli Studi
Via A. di Rudini 8
20142 Milano
e-mail: mariocozzolino@hotmail.com
mario.cozzolino@unimi.it

INTRODUZIONE

Una delle complicanze più frequenti nel corso di una malattia renale cronica (*Chronic Kidney Disease*, CKD) allo stadio 3 e 4 è rappresentata dall'iperparatiroidismo secondario (IPTS). Le calcificazioni vascolari e la patologia cardiovascolare sono spesso presenti nei soggetti affetti da CKD e rappresentano la prima causa di mortalità nei pazienti in dialisi, cosicché la prevenzione e la terapia dell'IPTS e delle alterazioni del metabolismo minerale rappresentano due passaggi chiave nel trattamento dei pazienti con CKD allo stadio 3-5 non in dialisi.

Il trattamento classico dell'IPTS, nei pazienti affetti da CKD, con calcitriolo e chelanti del fosforo a base di sali di calcio ha portato a un aumento della deposizione di calcio-fosfato nei tessuti molli. Per i pazienti in dialisi, studi recenti hanno documentato come i nuovi chelanti del fosforo non contenenti né calcio né alluminio (sevelamer, lantanio carbonato), gli attivatori selettivi del recettore della vitamina D, VDRAs (paracalcitolo), meno ipercalcemizzanti e iperfosforemizzanti, e i calcimimetici (cinacalcet) siano efficaci nel trattamen-

to dell'IPTS e potenzialmente utili nella prevenzione dei processi di calcificazione extrascheletrica

PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE CON CKD

Negli ultimi anni, molti studi hanno evidenziato che la CKD è una patologia comune, associata a un alto rischio di morbilità e mortalità. Le complicanze cardiovascolari sono la principale causa di morte nei pazienti con CKD, superando il 50% delle morti totali dei pazienti affetti da CKD (1). Sulla base di queste evidenze, è stato suggerito che il profilo del rischio cardiovascolare dei pazienti con CKD sia diverso da quello della popolazione generale e che derivi da una complessa e peculiare interazione tra i diversi fattori di rischio. Infatti, i fattori di rischio tradizionali come l'ipertensione, l'età, il fumo, il diabete e la dislipidemia non sono in grado di spiegare completamente l'alta frequenza di patologie cardiovascolari in pazienti con CKD, per cui altri fattori sono probabilmente responsabili dell'elevata mortalità dei pazienti uremici (Fig. 1).

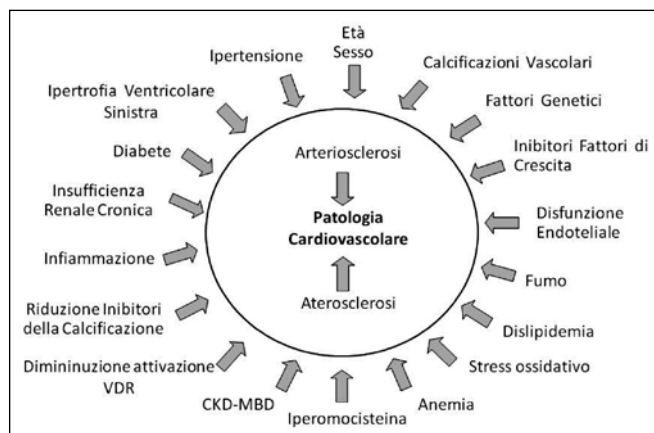


Fig. 1 - Fattori di rischio cardiovascolare in un paziente con CKD.

Tra i fattori di rischio cardiovascolare peculiari della CKD ci sono la disfunzione endoteliale, l'anemia, l'alterazione dell'equilibrio acido-base e la microinfiammazione. I fattori di rischio non tradizionali che hanno avuto particolare risalto negli ultimi anni sono quelli legati ai disordini del metabolismo minerale e osseo, che sono stati indicati come fattori di rischio maggiori per la morbilità e la mortalità cardiovascolare dei pazienti con CKD (2).

Tradizionalmente, la patologia ossea e del metabolismo minerale veniva indicata con la denominazione di "osteodistrofia renale" limitando all'osso l'espressione di tale disturbo della malattia renale cronica. Tuttavia, negli ultimi anni, un crescente numero di evidenze ha mostrato che tali disturbi hanno un interessamento di tipo sistemico e si associano a calcificazioni cardiovascolari, ad alterazioni dell'elasticità arteriosa e alla mortalità sia cardiovascolare che per tutte le altre cause (2). Per questo motivo, la "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (K/DIGO) ha raccomandato di integrare in un'unica entità clinica le anomalie del metabolismo osseo e minerale e le calcificazioni extrascheletriche, e tale entità è stata denominata CKD-MBD o *Mineral Bone Disorder* (CKD-MBD; Disordine del metabolismo minerale e osseo).

La CKD-MBD è determinata prevalentemente da tre fattori quali l'ipocalcemia, l'iperfosforemia e il deficit di $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Lo squilibrio nei livelli di fosforo e vitamina D, in parte per via indiretta attraverso l'ipocalcemia, stimola le cellule paratiroidi a proliferare (3), inducendo un'iperplasia delle ghiandole paratiroidi con conseguente aumentata sintesi e secrezione di PTH (9, 10). Inoltre, calcio e $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regolano la trascrizione del gene del PTH riducendo i propri recettori presenti sulle ghiandole paratiroidi, riduzione che le rende resistenti alla soppressione della secrezione di PTH da parte di calcio e $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (8). Gli alti livelli di PTH inducono la sindrome tipica

della CKD-MBD, caratterizzata da disturbi a livello cardiovascolare (ipertrofia ventricolare sinistra e insufficienza cardiaca congestizia) e osseo, causando un aumento della mortalità (4, 5).

Tra le cause della CKD-MBD, un ruolo fondamentale è rivestito dalla carenza di vitamina D, tipica dell'insufficienza renale: infatti, la vitamina D è un vero e proprio ormone steroideo che si lega con il proprio recettore intracellulare, così da indurre una particolare attivazione genica, configurando, in questo modo, il concetto di selettività ormone-recettore.

La vitamina D è un ormone essenziale per un vasto numero di processi fisiologici, tra i quali la regolazione della secrezione del PTH, e ha ricevuto grande attenzione negli ultimi anni in relazione all'associazione, nella popolazione generale, tra livelli subottimali e un aumento del rischio per malattie cardiovascolari, autoimmuni e alcuni tipi di neoplasie. A questo riguardo, numerosi sono gli studi epidemiologici e sperimentali che, inizialmente, hanno associato i ridotti livelli di 25OHD e calcitriolo con il rischio cardiovascolare, la resistenza insulinica, lo stato diabetico, la produzione di renina, l'ipertensione arteriosa e la proteinuria (6, 7). Tra i vari effetti favorevoli della vitamina D sui fattori di rischio cardiovascolare, certamente i più interessanti sono quelli che condizionano lo sviluppo di calcificazioni vascolari e l'aterosclerosi.

Nel corso della malattia renale cronica, si assiste a una progressiva riduzione della produzione di vitamina D che, associata all'ipocalcemia e all'iperfosforemia tipiche della CKD, induce una sintesi e una secrezione di PTH aumentate, l'iperplasia delle ghiandole paratiroidi e uno squilibrio a carico degli ioni bivalenti (8, 9).

Nonostante gli intensi studi, i meccanismi che sono alla base dell'aumentata mortalità cardiovascolare dei pazienti uremici non sono noti; tuttavia, si può assumere che l'imputato principale sia la deposizione di calcio a livello vascolare, che è stata identificata come un sicuro predittore di mortalità (2).

Da tutto ciò si evince che il mantenimento dei livelli ottimali di PTH, fosforo e calcio sierici sia da considerare la base per scelte terapeutiche appropriate.

TERAPIA DELLA PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE CON CKD: RUOLO DELL'ATTIVAZIONE DEI VDR

Man mano che l'insufficienza renale progredisce, aumenta il numero di pazienti con bassi livelli di calcitriolo circolanti ed elevati livelli di PTH. Il deficit di calcitriolo innesca 2 eventi principali: 1) la riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio con conseguente ipocalcemia; 2) un ridotto controllo genomico sul pre-PTHmRNA; entrambi questi eventi rappresentano

uno stimolo importante alla sintesi e alla secrezione del PTH. Inoltre, negli stadi 3 e 4 della CKD, esiste la peggiore combinazione di eventi, poiché gli aumentati livelli di fosforo serici possono essere un ulteriore stimolo per la secrezione di PTH, indipendentemente dall'effetto dei bassi livelli di vitamina D.

In questa condizione, l'acidosi metabolica è, inoltre, capace di ridurre ulteriormente l'attività dell'1-alfa-idrossilasi e di rendere l'osso più sensibile nei confronti del PTH. Un'altra condizione che può essere alla base dell'aumentata sintesi di PTH nei pazienti uremici è la carenza di 25OH-idrossivitamina D (25OHD), che può essere presente anche in pazienti con una funzione renale normale (10). In questi casi, in teoria, si apre la possibilità di usare il 25OHD nella terapia di un particolare sottogruppo di pazienti uremici affetti da iperparatiroidismo secondario. Tuttavia, Gallieni et al. (11) hanno dimostrato che il calcitriolo è essenziale nel potenziare l'uptake del 25OHD all'interno dei monociti, suggerendo, quindi, che entrambi, il 25OHD e il calcitriolo, devono essere dati in combinazione nei casi di pazienti uremici con deficit di 25OHD. Questa affermazione si basa anche sull'osservazione che il calcitriolo potenzia l'espressione della megalina a livello tubulare (12), essenziale per il passaggio del 25OHD ultrafiltrato all'1-alfa-idrossilasi nel tubulo renale prossimale.

È noto che, quando decresce il filtrato glomerulare (GFR), si riduce anche l'1-alfa idrossilasi renale e, di conseguenza, diminuiscono i livelli sierici di 1.25-dihydroxivitamina D. Un elemento di considerazione ulteriore è, tuttavia, fondato sulla storia naturale dell'insufficienza renale che prevede, accanto alla progressione del danno renale, anche l'insorgenza e la progressione del danno cardiaco (13). Questo evento si osserva piuttosto precocemente, a partire dallo stadio 2 della CKD (GFR 60-90 mL/min), quando ancora non si sono verificate variazioni dei livelli di fosforemia e calcemia (14). Recenti studi hanno valorizzato il ruolo dei VDR a livello cardiovascolare, dimostrando che la loro attività si esplica con diversi meccanismi, modificando le resistenze a livello della parete arteriosa, riducendo la trombogenicità e aumentando il rilassamento basale e la rigenerazione endoteliale. La vitamina D è, quindi, coinvolta nella modulazione e nel mantenimento della struttura cellulare cardiaca e della sua funzione, mentre, a livello renale, riduce l'espressione, la sintesi e la secrezione di renina, rivestendo un ruolo protettivo aggiuntivo nei confronti del rischio cardiovascolare (15).

I meccanismi dell'invecchiamento vascolare accelerato sono certamente numerosi: in prima linea vi sono l'accumulo di fosfato e l'espansione del pool del calcio, ma anche altri fattori ne sono responsabili, come lipoproteine a bassa densità, citokine ed elevati livelli di glucosio che, nel loro insieme, producono la trasfor-

mazione delle cellule muscolari lisce in linee osteoblastiche. Sul piano clinico si ritiene che, ovunque sia il deposito di calcio vascolare, l'approccio terapeutico debba essere costante e aggressivo.

Molti studi hanno recentemente dimostrato che i pazienti affetti da insufficienza renale cronica, anche nelle fasi precoci della loro malattia, possono già presentare calcificazioni vascolari e, quindi, essere soggetti a coronaropatie, vasculopatia periferica, ipertrofia cardiaca e *outcomes* infausti (16, 17). Il carico di fosforo è considerato il maggiore responsabile delle calcificazioni vascolari attraverso la stimolazione del *Core binding factor alpha 1* (Cbfa 1), un fattore in grado di mutare il fenotipo delle cellule muscolari lisce vascolari in cellule simil-osteoblastiche (18). La valutazione preliminare dei livelli sierici della 25-idrossivitamina D e la loro eventuale conseguente correzione mediante l'utilizzo dell'ergocalciferolo per ridurre i livelli di PTH e per promuovere il fronte di mineralizzazione ossea e la deposizione del calcio nelle ossa, godono di un consenso generale (19). Mentre non esiste alcuno studio che indichi una maggiore appropriatezza circa l'uso del 25 OH D3 nei pazienti con CKD, parecchi studi mostrano l'effetto positivo del calcitriolo, del doxycalciferolo e del paracalcitolo sulla soppressione del PTH in pazienti con CKD moderata (20, 21). La supplementazione con calcitriolo in fase precoce nei pazienti con CKD trova supporto in recenti evidenze che indicano che, in fase 3 e 4, la prevalenza dei pazienti con bassi livelli di calcitriolo ed elevato PTH è alta (22).

Comunque sia, considerato che anche modeste elevazioni dei valori di PTH (per esempio, >60 pg/mL) sono associate a una significativa perdita ossea nei pazienti in fase 3 e 4 della CKD, è consigliabile mantenere i livelli di PTH all'interno del normale *range* non solo per prevenire la perdita ossea e l'iperplasia paratiroidea, ma anche per controllare i possibili effetti negativi del deficit di vitamina D sull'apparato cardiovascolare.

La sintesi di PTH e la proliferazione delle cellule paratiroidee sono controllate e subordinate all'attivazione dei recettori della vitamina D (VDR) (23). Ciò diventa evidente in caso di insufficienza renale quando, a causa dei bassi livelli di vitamina D circolante, si ha una diminuzione del numero di VDR a livello paratiroideo con il conseguente aumento della sintesi di PTH e iperplasia paratiroidea (24). Dato il meccanismo d'azione della vitamina D, sono stati sviluppati dei farmaci con azione di attivazione dei VDR quali, per esempio, il calcitriolo e il paracalcitolo che, inibendo specifici fattori di crescita, sono in grado di controllare la proliferazione delle cellule paratiroidee.

Il paracalcitolo è il farmaco più interessante di questa classe per la riduzione dell'effetto iperfosforemico

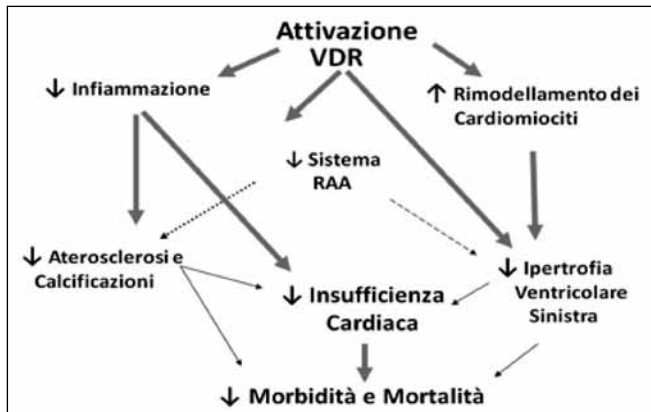


Fig. 2 - Azione cardioprotettiva dell'attivazione dei VDR nella CKD.

e ipercalcemizzante presente nel calcitriolo, probabilmente dovuto alla diminuzione dell'assorbimento di calcio e fosforo a livello intestinale (25). L'utilità degli attivatori dei VDR è dimostrata in studi retrospettivi dove viene dimostrato che il trattamento con questi farmaci riduce la mortalità per tutte le cause (26, 27) e migliora la morbilità (28) (Fig. 2).

Il paracalcitolo ha una finestra terapeutica più ampia dei suoi predecessori e il suo utilizzo nei pazienti con CKD in fase 3 e 4 ha il suo razionale nell'efficacia di questo farmaco nella soppressione dei livelli di PTH con un minimo effetto sui livelli di calcio e fosforo.

CONCLUSIONI

I pazienti affetti da CKD presentano ridotti livelli di vitamina D in una percentuale elevata di casi, specialmente man mano che progrediscono verso lo stadio 5 della malattia. La terapia tradizionale si è focalizzata per anni sull'utilizzo della vitamina D attiva e dei suoi derivati per il trattamento delle alterazioni del metabolismo minerale legate all'iperparatiroidismo secondario.

Tra gli attivatori del recettore della vitamina D, il paracalcitolo possiede numerosi effetti pleiotropici in diversi sistemi cellulari e, in particolare, sembra giocare un ruolo fondamentale nella protezione del sistema cardiovascolare, attraverso effetti diretti e indiretti sui fattori di rischio tradizionali e non.

RIASSUNTO

L'iperparatiroidismo secondario (IPTS) è una delle complicanze più frequenti nel corso di una malattia renale cronica allo stadio 3-5 non in dialisi. L'incremento dei livelli sierici di PTH è, inoltre, responsabile di una serie di conseguenze cliniche a lungo termine il cui target primario è lo scheletro. Oltre a ciò, si aggiunge una tossicità sistemica dell'IPTS a carico dell'apparato cardiovascolare, che spiega l'aumentato rischio di morbilità e di mortalità cardiovascolari dei pazienti con malattia renale cronica (CKD). Per questo motivo, la "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (K/DIGO) ha raccomandato di integrare in un'unica entità clinica le anomalie del metabolismo osseo e minerale e le calcificazioni extrascheletriche, e tale entità è stata denominata CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder). La sintesi di PTH e la proliferazione delle cellule paratiroidiche sono controllate e subordinate all'attivazione dei recettori della vitamina D (VDR). Dato il meccanismo d'azione della vitamina D, sono stati sviluppati dei farmaci con azione di attivazione dei VDR quali, per esempio, il calcitriolo e il paracalcitolo. In questo ambito, il paracalcitolo orale si pone come farmaco di prima scelta nella prevenzione e nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario nei pazienti con CKD allo stadio 3-5 non in dialisi.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-47.
2. Van Biesen W, De Bacquer D, Verbeke F, Delanghe J, Lameire N, Vanholder R. The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years. *Eur Heart J* 2007; 28: 478-83.
3. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
4. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9.
5. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-36.

6. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2511-6.
7. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Galassi A, Slatopolsky E, Dusso A. Pathogenesis of parathyroid hyperplasia in renal failure. *J Nephrol* 2005; 18: 5-8.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-130.
9. Silver J. Molecular mechanism of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 15): S2-7.
10. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999; 73: S14-9.
11. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 187-92.
12. Gallieni M, Kamimura S, Ahmed A, et al. Kinetics of monocyte 1 alpha-hydroxylase in renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268: F746-53.
13. Liu W, Yu WR, Carling T, et al. Regulation of gp330/megalyn expression by vitamin A and D. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 100-7.
14. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (19): 1527-39.
15. Cozzolino M, Gallieni M, Brancaccio D, Arcidiacono T, Bianchi G, Vezzoli G. Vitamin D retains an important role in the pathogenesis and management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Nephrol* 2006; 19: 566-77.
16. Mazzaferro S. Ruolo dell'attivazione dei VDR nella CKD-MBD. *Journal of Clinical Medicine* 2009; 8: 4-5.
17. Raggi P, Boulay A, Chasin-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patient. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695-701.
18. London GM, Guérin AP, Marchais, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-40.
19. Ducy P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. *Osf2/Cbfa1*: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell* 1997; 89: 747-54.
20. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24: 503-10.
21. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, et al. Doxercaliferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 877-90.
22. Coyne D, Acharya M, Qiu P, et al. Paracalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 263-76.
23. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: result of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8.
24. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9.
25. Szabo A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 1989; 35: 1049-56.
26. Slatopolsky E, Cozzolino M, Finch JL. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)₂D₂ and 1 alpha-hydroxyvitamin D₂ on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int* 2002; 62 (4): 1277-84.
27. Dobrez DG, Mathers A, Amdahl M, Marx SE, Melnick JZ, Sprague SM. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (5): 1174-81.