

SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

Nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), la prevalenza dell'ipovitaminosi D è maggiore rispetto alla popolazione generale e rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo per lo sviluppo di iperparatiroidismo secondario (SHPT) (1). Secondo le linee guida internazionali, tale *deficit* deve essere corretto con le stesse modalità utilizzate nella popolazione generale. Tuttavia, la terapia con colecalciferolo, ergocalciferolo e calcifediolo a rilascio immediato non è sempre efficace nel controllare l'SHPT nei pazienti affetti da IRC e, nella pratica clinica, quando questa supplementazione risulta inefficace, viene iniziata la terapia con attivatori del recettore della vitamina D (VDRA) come il calcitriolo o il paracalcitolo. L'utilizzo dei VDRA è in grado di controllare il PTH, ma alcuni studi clinici hanno dimostrato un maggiore rischio di ipercalcemia. Inoltre è noto che essi determinano un aumento dei livelli di fosfatemia e *fibroblast growth factor* 23 (FGF-23). Questi elementi contribuiscono allo sviluppo di calcificazioni vascolari, che incidono sulla morbilità e mortalità nell'IRC. Per queste ragioni, **nell'ultimo aggiornamento del *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) è stato sconsigliato l'utilizzo routinario dei VDRA nei pazienti affetti da IRC in stadio 3-4** (2).

Nel 2016 Sprague *et al* hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di un nuovo preparato a base di **calcifediolo a rilascio modificato** (ERC) su **429 pazienti con IRC** (eGFR compreso tra 60 e 15 mL/min/1.73 m²) e insufficienza vitaminica D (25OHD < 30 ng/mL) (3). I soggetti erano stati stratificati sulla base dell'eGFR e **randomizzati, in doppio cieco**, con un rapporto 2:1, a ricevere **per 26 settimane** rispettivamente ERC (n = 285) o *placebo* (n = 144). L'*end-point* primario era la percentuale di soggetti che mostravano una riduzione del PTH > 30% rispetto al basale ed è stato ottenuto nel 33.5% del gruppo ERC vs 7.5% del gruppo *placebo*, indipendentemente dai livelli di funzione renale basale. Nello stesso anno il farmaco ha ottenuto l'approvazione da parte della *Food and Drug Administration* ed è stato commercializzato negli USA.

Sulla base del precedente studio e di un successivo studio clinico condotto l'anno seguente dallo stesso gruppo (4), Strugnell *et al* hanno recentemente pubblicato un'**analisi secondaria**, sulla stessa popolazione, focalizzandosi sul *turn-over* osseo e su alcuni parametri del metabolismo fosfo-calcico (5). Gli autori hanno riportato solo i dati dei pazienti che avevano concluso lo studio (354/429), confrontandoli in base ai livelli di 25OHD ottenuti al termine del trattamento con ERC, suddivisi in quintili:

- livelli di 25OHD post-trattamento erano associati positivamente con l'età e negativamente con il peso e l'indice di massa corporea, ma non con il grado di funzione renale;
- i livelli di 1-25(OH)₂D aumentavano gradualmente e proporzionalmente con i livelli di 25OHD post trattamento, in assenza di un aumento di 24-25(OH)₂D;
- a livelli più alti di 25OHD corrispondevano livelli progressivamente più bassi di PTH e dei marcatori di *turn-over* scheletrico (CTX, P1NP, fosfatasi alcalina sia totale che isoenzima osseo);
- non vi erano variazioni significative di calcemia, fosfatemia, eGFR, FGF-23 e calciuria (effettuata su urine *spot*), sebbene calcemia e fosfatemia presentassero un progressivo aumento.

Conclusioni

Secondo gli autori, **la riduzione del PTH e dei marcatori di *turn-over* osseo si verifica** con valori di 25OHD ben al di sopra del *target* consigliato dalle linee guida internazionali (KDIGO e IOM) e **non prima che la 25OHD raggiunga i 50.8 ng/mL**. La normalizzazione del PTH non si osserva nemmeno con il livello massimo raggiunto di 25OHD (92.5 ng/mL). Questo potrebbe rappresentare **un meccanismo di protezione dell'organismo per evitare** un'eccessiva soppressione del PTH e l'istaurarsi di un "**osso adinamico**". I valori di PTH raggiunti con i livelli più alti di 25OHD potrebbero diventare il *target* più appropriato in pazienti affetti da IRC con filtrato renale compreso tra 60 e 15 mL/min/ 1.73 m².



Commento

Lo studio, ben eseguito e molto interessante, mostra come il calcifediolo a lento rilascio, per valori plasmatici di $25\text{OHD} > 50.8 \text{ ng/mL}$ (*range* di sicurezza 30-100 ng/mL) abbia effettivamente determinato una riduzione dei valori di PTH ($> 30\%$) senza un aumento significativo di calcemia e fosfatemia.

Non è chiaro se la trasformazione da 25OHD a $1-25(\text{OH})_2\text{D}$ avvenga primariamente nel rene o altrove, ma è importante sapere che è presente anche con valori di filtrato renale ridotto.

Tuttavia, per considerare il trattamento completamente sicuro ed efficace, al momento mancano valutazioni a medio-lungo termine sulla riduzione delle complicanze in questi pazienti.

Bibliografia

1. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients* [2018, 10: E546](#).
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* [2017, 7: 1-59](#).
3. Sprague SM, Crawford PW, Melnick JZ, et al. Use of extended-release calcifediol to treat secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Am J Nephrol* [2016, 44: 316-25](#).
4. Sprague SM, Strugnell SA, Bishop CW. Extended-release calcifediol for secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab* [2017, 12: 289-301](#).
5. Strugnell SA, et al. Rationale for raising current clinical practice guideline target for serum 25-hydroxyvitamin D in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* [2019, 49: 284-93](#).