

EFFETTI CARDIOVASCOLARI DELL'ATTIVAZIONE DEI VDR E DEI CASR

D. Brancaccio^{1,3}, M. Cozzolino²¹Cattedra di Nefrologia, Università degli Studi, Milano²Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Paolo, Milano³Unità di Nefrologia e Centro Dialisi Simone Martini, Milano**Cardiovascular effects of VDR and CaSR activation**

Cardiovascular complications are the most common cause of death in uremic patients, especially those on chronic dialysis. One of the major findings is massive calcium deposition in the vessel walls. There is general consensus about the correlation between the distribution of vascular calcification and increased risk of death due to cardiovascular disease. An emerging issue is the possible beneficial role of vitamin D receptor (VDR) activation in reducing the morbidity and mortality rates in patients on chronic dialysis, as shown in large, although retrospective, studies.

Still open is the possible role of CaSR activators in ameliorating the clinical course of patients on dialysis, although calcimimetics are able to improve the Ca-P-PTH serum profile and increase the number of patients within the international guidelines parameters. This review has been structured to give the readers an updated opinion on the possible positive impact of VDR and CaSR activators in terms of all-cause and cardiovascular morbidity and mortality in dialysis patients. (G Ital Nefrol 2009; 26 (Suppl. S49): S18-22)

Conflict of interest: DB receives honoraria from Abbott, Amgen, Shire, Glaxo-SmithKline for lectures.

MC receives honoraria from Abbott, Amgen, Roche, Shire for lectures

KEY WORDS:

Uremia,
Vascular
Calcification,
VDR,
CaSR,
Outcomes

PAROLE CHIAVE:

Uremia,
Calcificazioni
vascolari,
VDR,
CaSR,
Mortalità

✉ **Indirizzo degli Autori:**

Prof. Diego Brancaccio
Università degli Studi di Milano
c/o Ospedale San Paolo
Via di Rudini, 8
20142 Milano
e-mail: diego.brancaccio@unimi.it
e-mail: diego.brancaccio@tiscalinet.it

INTRODUZIONE

L'attesa di vita nei pazienti affetti da Insufficienza Renale Cronica (IRC) è limitata, in larga misura, dall'alta morbilità e mortalità di natura cardiovascolare. Lo sviluppo del disordine combinato scheletrico e cardiovascolare (CKD-MBD) è associato a disturbi di: 1) omeostasi Ca-P; 2) metabolismo della Vitamina D; 3) patologia ossea metabolica; 4) calcificazioni vascolari che sinergicamente sono responsabili della elevata mortalità dei soggetti con IRC, soprattutto se dializzati.

Numerosi studi epidemiologici hanno rilevato l'importanza dell'attivazione dei VDR nel condizionare la più lunga sopravvivenza dei soggetti dializzati (1, 2). Infatti, ampi studi retrospettivi hanno dimostrato come l'impiego di ogni attivatore di VDR, ma soprattutto se selettivo, può associarsi ad una ridotta mortalità (3). Tuttavia, poiché questi farmaci vengono somministrati per il controllo dell'iperparatiroidismo secondario, il loro favorevole effetto su morbilità e mortalità è stato inizialmente attribuito al miglior controllo del PTH. Infatti, elevati livelli di PTH sono stati associati a numerosi effetti su cuore e vasi (fibrosi miocardia,

ipertrofia ventricolare sinistra, ridotta contrattilità miocardica, calcificazioni valvolari e vascolari) (4) oltre che effetti metabolici (ridotta sensibilità periferica all'insulina e disturbi del metabolismo lipidico) (5-7) effetti sul sistema emopoietico (ridotta eritropoiesi) (8) ed effetti sul sistema immunologico (9).

Considerando quanto sopra, risulta ovvio pensare che è per effetto del controllo farmacologico del PTH che si può osservare un miglioramento generale di queste anomalie e dunque ad un aumento della sopravvivenza. Ciò è così ma solo in piccola parte, poiché i benefici attribuiti al trattamento con attivatori dei VDR non sono in relazione con i livelli di calcemia, fosforemia e PTH, suggerendo pertanto che i benefici in termini di morbilità e mortalità sono legati alla attivazione dei VDR *per se*.

GLI EFFETTI PLEIOTROPICI DELLA VITAMINA D

La Vitamina D è oggi considerata un vero e proprio ormone steroideo che si lega con il proprio recettore

intracellulare così da produrre una differente attivazione genica da parte dei diversi attivatori, configurando in questo modo il concetto di selettività.

A questo riguardo, numerosi sono gli studi epidemiologici e sperimentali che, inizialmente, hanno associato i ridotti livelli di 25OH D e Calcitriolo con il rischio cardiovascolare, la resistenza insulinica, lo stato diabetico, la produzione di renina, l'ipertensione arteriosa e la proteinuria (10-13).

Tra i vari effetti favorevoli della Vitamina D sui fattori di rischio cardio-vascolare, certamente i più interessanti sono quelli che condizionano lo sviluppo di calcificazioni vascolari e l'aterosclerosi. È noto infatti come l'attivazione dei VDR sia in grado di bloccare la sintesi del fattore di mineralizzazione noto come Cbfa1 (RUNX2), qualora venga impiegato il paracalcitolo, così come il BMP-2, il collagene tipo I, l'interleukina 1-β, IL-6 ed il TGF-alfa. Tali favorevoli effetti si sommano inoltre alla stimolazione della sintesi degli inibitori della mineralizzazione dei tessuti molli, quali l'Osteopontina e la Gla-protein (14-19).

Presi nel loro insieme, questi elementi fanno ben capire come l'attivazione dei VDR, soprattutto se selettiva e che dunque non si traduce in un reale aumento della calcemia e fosforemia sierica, possa giocare un ruolo critico nella prevenzione del processo di atero ed arteriosclerosi del soggetto uremico.

Ulteriori nuovi elementi che supportano il favorevole ruolo dell'attivazione dei VDR riguardano il ruolo dei linfociti Th1. È noto, infatti, come essi possano infiltrare la struttura sottoendoteliale in risposta alle lipoproteine ossidate a bassa densità e produrre interferon-γ che a sua volta sopprime i linfociti Th2 ad azione anti-aterogena. L'effetto favorevole dell'attivazione dei VDR consiste dunque nell'arricchimento locale della popolazione linfocitaria Th2 (20, 21).

Altri potenziali meccanismi possibilmente dovuti all'attivazione dei VDR sono correlati al controllo dell'asse Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAA). È noto infatti, come la mancata o ridotta attivazione dei VDR si accompagni ad una maggiore attivazione del sistema RAA, con aumento della pressione arteriosa e della massa ventricolare sinistra, per ipertrofia del cardiomiocita come dimostrato nel topo VDR -/- (22). Per contro, il trattamento con attivatori VDR riporta in

condizioni ottimali l'espressione di renina, i livelli di Pressione arteriosa e l'ipertrofia miocardia (23, 24).

LA CARENZA DI VITAMINA D È COMUNE

La carenza di Vitamina D è assai comune sia nella popolazione generale e particolarmente tra i soggetti uremici. Più precisamente, bassi livelli di 25 OH D3 sierici sono osservabili in più parti delle regioni degli Stati Uniti, nel 71% dei pazienti con IRC allo stadio 3 e più marcatamente (83%) dei pazienti allo stadio 4 dell'insufficienza renale cronica. Nei soggetti sottoposti a trattamento dialitico la quota di pazienti con livelli non adeguati di 25 OH D3 sono la quasi totalità (25).

In accordo con le nuove KDIGO, recentemente pubblicate (26), è consigliabile pertanto procedere alla misurazione dei livelli di 25 OH D3 e dei parametri principali del metabolismo Ca-P come da Tabella I.

Considerando pertanto che la larga parte di pazienti sono carenti di 25 OH D3, ne deriva l'ovvia conclusione che l'attivazione dei VDR dovrebbe essere garantita a tutti i pazienti. Tuttavia è necessario considerare una doppia opzione:

- la terapia sostitutiva ha significato di recupero di una condizione nutrizionale e pertanto è suggeribile un intervento con Vitamina D nativa o Calcidiolo 25 OH D3;
- la vera attivazione dei VDR, che può essere considerata secondo le Linee Guida KDIGO per il controllo della secrezione del PTH, può avvenire col semplice Calcitriolo o con analoghi selettivi quali il Paracalcitolo in considerazione del miglior profilo sierico di calcemia e fosforemia.

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 già a partire dallo stadio 2 della malattia. Considerando dunque che l'attivazione dei VDR, se selettiva, può essere accompagnata da una importante protezione cardiovascolare; è possibile pensare, in futuro, che la somministrazione possa avere luogo nelle fasi precoci della malattia renale, particolarmente se coesiste proteinuria. Sono noti, infatti, recenti *trial* pro-

TABELLA I - DOSAGGI RACCOMANDATI DALLE LINEE GUIDA KDIGO (26)

	IRC Stadio 3	IRC Stadio 4	IRC stadio 5 e 5 Dialisi)
Calcemia e fosforemia	6-12 mesi	3-6 mesi	1-3 mesi
PTH e Fosfatasi Alcalina	Basale	6-12 mesi	3-6 mesi
25 OH D3	Basale e nel corso di supplementazione	Idem	Idem

L'attivazione dei VDR (25OH / 1,25 (OH)2D)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• <u>Studi Sperimentali:</u>• Controllo dell'SRAA• Riduce Angio 2°• Riduce perdita Podocyte• Riduce l'escrezione di Albumina• Riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra | <ul style="list-style-type: none">• <u>Studi Clinici</u>Controllo di:• PA• Resistenza Insulinica• Sindrome metabolica• Diabete• Mortalità• Infiammazione |
|--|---|

Fig. 1 - L'impatto dell'attivazione dei VDR, negli studi sperimentali e negli studi clinici di associazione.

spettici che hanno messo in evidenza come la somministrazione di paracalcitolo si accompagni a riduzione significativa della proteinuria in soggetti nefropatici anche se già in trattamento con ACE-inibitori (27).

ATTIVAZIONE DEI CASR E PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE

L'introduzione dei calciomimetici ha portato, nel corso degli ultimi anni, profonde innovazioni nella gestione dell'iperparatiroidismo secondario del soggetto uremico. La sua introduzione nella pratica clinica inizialmente era diretta ai casi di iperparatiroidismo grave con concomitante ipercalcemia ed iperfosforemia che non rispondevano alla terapia con attivatori dei VDR (spesso non selettivi) od a terapia chelante del fosfato alimentare.

Accanto a questo obiettivo primario, è iniziata una importante serie di ricerche cliniche e sperimentali dirette a chiarire se i calciomimetici avessero un ruolo nel controllo delle calcificazioni vascolari.

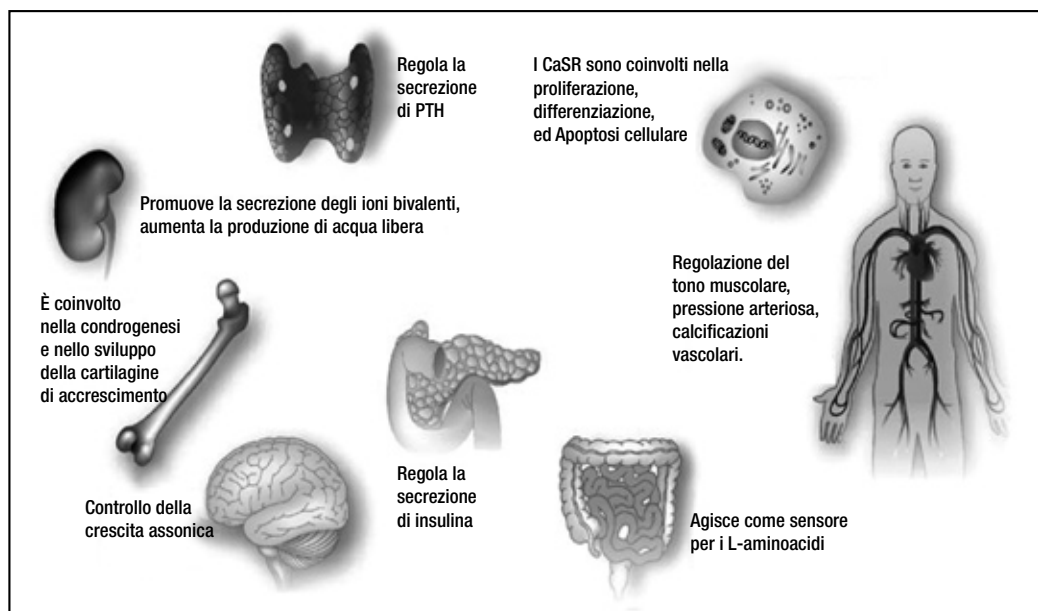
Ivanovski et al. (28) ha dimostrato che il calciomimetico R-568 è in grado di ritardare la deposizione di calcio a livello vascolare ed anche l'aterosclerosi aortica nel modello sperimentale di topo nullo per apolipoproteina E (KO per apoE-/-). Questi dati sono consistenti con l'ipotesi che il miglior controllo della secrezione di PTH è critico nel controllo dell'invecchiamento vascolare accelerato, anche se una diretta attivazione dei CaSR non può essere esclusa.

Analoghi risultati sono stati raggiunti da Koleganova et al. (29), che ha dimostrato come R-568 (ma non il calcitriolo), abbia un'azione preventiva della deposizione di calcio a livello aortico. Questi dati confermano come i CaSR non siano solo implicati nella regolazione della secrezione di PTH, ma siano anche implicati in altri processi cellulari, la cui ricerca traslazionale potrà dare frutti in un prossimo futuro, connotando i calciomimetici come sostanze ad azione vasculotropica, oltre che a più ampia dimensione fisiopatologia.

Un ulteriore interessante studio sperimentale di Lopez et al. (30), dimostra come nel modello sperimentale del ratto uremico, il trattamento con calcitriolo è seguito da calcificazioni aortiche che vengono attenuate od inibite qualora vi sia co-trattamento con calciomimetico (1.5 mg/kg). Tuttavia va segnalato come la calcificazione indotta da calcitriolo potrebbe essere stata dovuta al diverso dosaggio (250-280 ng/kg/die quando somministrato isolatamente, mentre era di soli 80 ng/kg a giorni alterni quando combinato con cinacalcet).

Quanto sopra riveste una importanza sostanziale poiché il vero obiettivo è quello di sapere se la somministrazione di cinacalcet può condizionare una minore morbilità cardiovascolare e dunque una ridotta mortalità: di questo si occupa attualmente lo studio Evolve, le cui premesse scientifiche sono ben espresse nella recente review di Drueke et al. (31).

Fig. 2 - L'attivazione dei CaSR si esplica in numerosi distretti ed apparati non necessariamente connessi con il metabolismo Ca/P/PTH.



CONCLUSIONI

L'attivazione dei VDR e dei CaSR paratiroidei è una condizione importante ma non sufficiente per affrontare il complesso problema della CKD-MBD dei soggetti affetti da IRC, siano essi in terapia conservativa od in trattamento dialitico. Il reale obiettivo da affrontare è quello della calcificazioni tissutali a livello extra-osseo, poiché è ormai chiarito come il coinvolgimento vascolare, con deposizione di calcio a livello intimale o della tunica media, è comunque un fattore prognostico negativo.

I meccanismi dell'invecchiamento vascolare accelerato sono certamente numerosi: in prima linea l'accumulo di fosfato e l'espansione del pool del calcio, ma anche altri fattori ne sono responsabili quali le lipoproteine a bassa densità, citokine, elevati livelli di glucosio che, nel loro insieme, producono la trasformazione 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 ed aggressivo anche considerando che già dalle prime fasi dell'insufficienza renale sono osservabili depositi di calcio a livello extraosseo e vascolare.

Accanto ad un processo di sovrassaturazione di calcio e fosfato inorganico, che giustificano una deposizione passiva nei tessuti molli, la sfida attuale è quella di capire i meccanismi biologici che concorrono all'invecchiamento vascolare accelerato. Questo spiega perché la ricerca si è orientata nel capire se e come l'attivazione dei VDR o dei CaSR può modulare la biologia della deposizione di calcio a livello vascolare (Fetuna-A, MGP, Osteoprotegerina, Pirofosfati od altro) e contenerne dunque le temibili conseguenze sul piano clinico. Sarà es-

senziale pertanto che, accanto a più approfonditi studi di biologia molecolare, si affrontino *trial* prospettici con affidabili marker surrogati o, meglio, valutazioni di *outcome* di morbilità e mortalità cardiovascolare.

RIASSUNTO

Le complicazioni cardiovascolari rappresentano le maggiori cause di morte dei pazienti uremici, particolarmente se trattati con dialisi cronica. A ciò concorre la progressiva deposizione di calcio nelle pareti arteriosi, ed ormai vi è generale consenso che vi sia una stretta correlazione tra l'estensione e la tipologia delle calcificazioni vascolari e la probabilità di morte per cause cardiovascolari. Il ruolo dell'attivazione dei VDR, soprattutto se selettiva, può condurre a una ridotta quota di morbilità e mortalità dei soggetti con insufficienza renale come evidenziato in numerosi ed ampi studi clinici pur se retrospettivi. Rimane ancora aperto il ruolo dell'attivazione dei CaSR nei soggetti uremici pur considerando i benefici effetti sui parametri consigliati dalle linee-guida KDIGO che i calcio-mimetici possono produrre. Questa revisione è strutturata per fornire una opinione aggiornata sull'impiego dei farmaci attivatori dei VDR e dei CaSR nei soggetti uremici e quali i possibili effetti soprattutto in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare e dunque di attesa di vita.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

DB riceve onorari da Abbott, Amgen, Shire, GlaxoSmithKline per letture.

MC riceve onorari da Abbott, Amgen, Roche, Shire per letture.

BIBLIOGRAFIA

1. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-56.
2. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115-25. Epub 2005 Feb 23.
3. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al.; Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858-65. Epub 2006 Oct 4.
4. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S, et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 335-40.
5. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism* 2000; 49: 1501-5.
6. Gadallah MF, el-Shahawy M, Andrews G, et al. Factors modulating cytosolic calcium. Role in lipid metabolism and cardiovascular morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 29-36.
7. Wareham NJ, Byrne CD, Carr C, Day NE, Boucher BJ, Hales CN. Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: a possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality. *Metabolism* 1997; 46: 1171-7.
8. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171-5.
9. Massry SG, Alexiewicz JM, Gaciong Z, Klinger M. Secondary hyperparathyroidism and the immune system in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 1991; 11: 186-201.
10. 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.
11. Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: F526-33. Epub 2003 Nov 4.
12. Oelzner P, Franke S, Müller A, Hein G, Stein G. Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 841-7.
13. Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813-8.
14. Bellows CG, Reimers SM, Heersche JN. Expression of mRNAs for type-I collagen, bone sialoprotein, osteocalcin and osteopontin at different stages of osteoblastic differentiation and their regulation by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Cell Tissue Res* 1999; 297: 249-59.
15. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med* 2002; 196: 1047-55.
16. Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High-density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002; 91: 570-6.
17. Boström K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91: 1800-9.
18. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003; 63: 1003-11.
19. Jono S, Peinado C, Giachelli CM. Phosphorylation of osteopontin is required for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J Biol Chem* 2000; 275: 20197-203.
20. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol* 2002; 168: 1181-9.
21. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* 2002; 195: 603-16.
22. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 228: E125-32. Epub 2004 Sep 14.
23. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (43): 16810-5. Epub 2007 Oct 17.
24. 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.
25. 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. Epub 2004 Sep 22.
26. 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.
27. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (4): 647-52.
28. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE-/-) mice. *Atherosclerosis* 2009; 205: 55-62. Epub 2008 Nov 18.
29. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schmitt CP, Gross ML. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodelling in uremia. *Kidney Int* 2009; 75: 60-71. Epub 2008 Oct 1.
30. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcification in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 795-804. Epub 2006 Feb 8.
31. Drüeke TB. Cinacalcet treatment in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: effects and open issues. *Ther Apher Dial* 2008; 12 (Suppl. 1): S2-12.