

PARACALCITOLO: UN ALLEATO IN PIÙ CONTRO L'ALBUMINURIA NEL PAZIENTE DIABETICO?



Dr. Andrea Galassi

Unità di Nefrologia
AO Desio – Vimercate
Desio
e-mail: andrea-galassi@libero.it

Che il diabete rappresenti oggi la principale causa di ESRD nel mondo occidentale non costituisce di certo una sorpresa per la comunità nefrologica. Siamo altrettanto consapevoli dell'importanza che l'albuminuria ha conquistato in veste di fattore patogenetico nella progressione della nefropatia diabetica, oltre che di fattore di rischio cardiovascolare e di mortalità. In caso di albuminuria, controllati i fattori di rischio tradizionali, siamo oggi concordi nell'impostare una terapia con ARB e/o ACE-I, salvo effetti collaterali, nella speranza di osservare un miglioramento o, almeno, una stabilizzazione dei valori dell'al-

buminuria, al fine di rallentare la progressione della nefropatia diabetica in ESRD (1). Benché la strada con ACE-I e ARB sembri solidamente tracciata, non sono rari incertezze e incidenti di percorso (per esempio, scarsa compliance, intolleranze ad ACE-I/ARB, iperpotassiemia, eccessiva riduzione del GFR). La sfida contro l'albuminuria non è per nulla vinta dal Nefrologo di oggi, che richiede nuove prospettive per comprendere meglio i meccanismi e per elaborare nuove terapie.

La vitamina D ha raggiunto una posizione di spicco in tale scenario. Il suo recettore (VDR) è espresso ubiquitariamente in diversi organi e linee cellulari e partecipa alla regolazione di circa il 3% del genoma (2). I meccanismi con cui l'attivazione del VDR potrebbe ridurre l'albuminuria sono molteplici. Il VDR interviene nella regolazione della sintesi della renina, dell'insulino-resistenza, dei processi antifibrotici e antiproliferativi e dell'infiltrazione dei macrofagi, a loro volta coinvolti nella degenerazione glomerulare. Inoltre, la vitamina D partecipa direttamente alla regolazione della pressione arteriosa, come suggerito da studi di associazione tra deficit di 25 OH vitamina D e ipertensione e come successivamente dimostrato da studi condotti su topi *knock out* per i VDR (3). Tra i diversi attivatori del VDR (VDRAs) disponibili, i VDRAs selettivi offrono il potenziale vantaggio di una maggiore potenza d'azione con minori effetti collaterali (ipercalcemia, ipercalcemia e calcificazioni vascolari). È stato recentemente osservato come gli attivatori del VDR (VDRAs, VDR Activators) possano ridurre l'albuminuria ma senza una numerosità campionaria e un *follow-up* sufficienti per tracciare conclusioni definitive (4).

Lo studio VITAL, di recente pubblicazione, è stato progettato per superare questi limiti metodologici grazie al disegno randomizzato, placebo-controllato e in doppio cieco. Tale studio ha indagato sull'effetto antiproteinurico di un VDRA selettivo, il paracalcitolo, a 24 settimane, in pazienti con diabete mellito di tipo II, albuminurici, in IRC allo stadio 1-4 e già in trattamento con ACE-I e/o ARB (5). I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: placebo, paracalcitolo 1 mcg/die e paracalcitolo 2 mcg/die. Durante lo studio, non erano consentite variazioni nelle dosi di ACE-I/ARB. L'analisi è stata condotta in modalità intention to treat su 272 pazienti (88 placebo, 92 paracalcitolo 1 mcg/die, 92 paracalcitolo 2 mcg/die). Rispetto al placebo, il paracalcitolo alla dose di 2 mcg/die è risultato associato a una riduzione dell'UACR (-20% vs -3%, $p = 0.053$), a una riduzione significativa dell'albuminuria/24 ore (-34% vs -9%, $p = 0.009$) e a un tasso maggiore di pazienti con una riduzione dell'UACR pari ad almeno il 15% (55% vs 40%, $p = 0.038$). Alla dose inferiore, 1 mcg/die, il paracalcitolo non ha, invece, mostrato un effetto significativo rispetto al placebo né sull'UACR né sull'albuminuria delle 24 ore, anche se, alla sua sospensione, si è assistito a un aumento del 20% dell'UACR. Inoltre, la terapia con 2 mcg/die di paracalcitolo è risultata associata a una riduzione dell'eGFR lieve ma significativa rispetto al placebo e a una riduzione della pressione sistolica anch'essa significativa rispetto al placebo. Deve essere, comunque, considerato che 1) la riduzione dell'eGFR potrebbe non corrispondere a una variazione del mGFR per un'alterazione nel metabolismo della creatinina indotta dal paracalcitolo, così come già osservato per il calcitriolo, 2) la regressione multivariata ha evidenziato un effetto diretto del paracalcitolo sull'UACR superiore rispetto a quello della variazione pressoria e 3) i dosaggi effettuati potrebbero non rappresentare la reale attività del SRRA.

La grande novità dello studio VITAL è, inoltre, l'effetto del paracalcitolo in termini anti-proteinurici, soprattutto nei pazienti che consumavano più sodio (sodiuria/24 ore più elevata), vale a dire in coloro i quali la terapia con ACE-I e/o ARB è, in genere, poco efficace. Sulla base dello studio VITAL, il paracalcitolo si è dimostrato sicuro ed efficace, con una modalità dose-dipendente, nel controllo dell'albuminuria nei pazienti diabetici, in aggiunta alla terapia con ACE-I e/o ARB. Futuri studi potranno delineare meglio i meccanismi di questo nuovo approccio terapeutico e tracciarne l'efficacia sugli *hard end-point* di maggiore interesse nefrologico.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2007; 49 (2 Suppl. 2): S12-154.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Eng J Med 2007; 357 (3): 266-81.
3. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89-90 (1-5): 387-92.
4. Alborzi P, Patl NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. Hypertension 2008; 52 (2): 249-55.
5. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet 2010; 376 (9752): 1543-51.