

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL
DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

*UTILITATEA DIAGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ A
VITAMINEI D ÎN TULBURĂRILE METABOLISMULUI
MINERAL-OSOS ASOCIATE BOLII CRONICE DE RINICHI*
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător științific:

Prof. Univ. Dr. GABRIEL MIRCESCU

Student doctorand:

CORINA CHIRIAC

2024

Cuprinsul tezei

Cuprinsul tezei	4
Lista cu lucrări științifice publicate	7
Lista cu abrevieri și simboluri	8
Introducere	10
1. Tulburările metabolismului mineral-osos asociate Bolii cronice de rinichi (TMO-BCR).....	13
1.1. TMO-BCR: definiție, diagnostic și prevalență	13
1.2. Patogenia TMO-BCR	15
1.2.1. Mecanismele anomaliilor biochimice	15
1.2.2. Mecanismele calcificărilor vasculare	19
1.3. Impactul TMO-BCR asupra morbi-mortalității.....	23
2. Intervenții terapeutice pentru corecția TMO-BCR.....	27
2.1. Obiective terapeutice	27
2.2. Surse, metabolism și acțiuni ale vitaminei D	28
2.2.1. Acțiuni clasice	30
2.2.2. Acțiuni pleiotrope	32
2.3. Derivați terapeutici ai vitaminei D	33
2.3.1. Vitamina D nativă.....	34
2.3.2. Activatorii receptorilor vitaminei D.....	36
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	40
4. Metodologie generală	43
5. Studiul 1: Deficitul vitaminei D, marker-ii turnover-ului osos și calcificările arteriale la pacienții cu BCR în pre-dializă	45
5.1. Introducere	45
5.2. Material și metode	47
<i>Obiective</i>	47
<i>Tipul și desfășurarea studiului</i>	47

<i>Criterii de selecție</i>	48
<i>Parametrii studiului</i>	49
<i>Subiecți</i>	52
<i>Analiza datelor</i>	53
5.3. Rezultate	56
5.3.1. Prevalența deficitului de vitamină D și determinanții acestuia	56
5.3.2. Deficitul de vitamina D și marker-ii turnover-ului osos.....	58
5.3.3. Evaluarea relațiilor dintre deficitul de vitamina D și parametrii subclinici de calcificare arterială.....	58
5.4. Discuții	63
5.4.1. Deficitul vitaminei D și predictorii săi	65
5.4.2. Deficitul vitaminei D și marker-ii turnover-ului osos.....	68
5.4.3. Deficitul vitaminei D și calcificările arteriale	69
5.5. Concluzii	75
6. Studiul 2: Vitamina D nativă sau activă pentru corecția tulburărilor de metabolism mineral-osos la pacienții cu BCR în pre-dializă?	77
6.1. Introducere	77
6.2. Material și metode	79
<i>Obiective</i>	79
<i>Tipul și desfășurarea studiului</i>	80
<i>Criterii de selecție</i>	83
<i>Parametrii studiului</i>	84
<i>Subiecți</i>	88
<i>Analiza datelor</i>	90
6.3. Rezultate	91
6.3.1. Parametri primari de eficiență	91
6.3.2. Parametri secundari de eficiență	94
<i>Efectele asupra parathormonului seric</i>	94
<i>Efectele asupra calcidiolului seric</i>	94
<i>Efectele asupra fosfatazei alcaline totale</i>	98
<i>Efectele asupra parametrilor de funcționalitate arterială</i>	99
6.3.3. Parametri primari de siguranță	99
6.3.4. Parametri secundari de siguranță	100
6.4. Discuții	102

6.4.1. Influența tratamentului cu vitamine D asupra parametrilor biochimici ai metabolismului mineral	102
6.4.2. Influența tratamentului cu vitamine D asupra parametrilor de funcționalitate arterială	105
6.4.3. Influența tratamentului cu vitamine D asupra parametrilor de siguranță terapeutică	107
6.5. Concluzii	110
Concluzii și contribuții personale.....	112
Bibliografie.....	116
ANEXE.....	132

Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Vitamina D este esențială pentru organismul uman, fiind implicată, prin exercitarea acțiunilor sale endocrine, în homeostazia metabolismului mineral și osos, dar cu efecte și la alte niveluri, cum ar fi modularea sistemului imun, proliferarea și diferențierea celulară sau asupra sistemului cardiovascular, prin acțiuni paracrine (1). În cercetarea prezentă focalizarea a fost asupra deficitului de vitamină D: ce înseamnă, care sunt implicațiile deficitului de vitamină D și care este atitudinea terapeutică corectă a deficitului de vitamină D la pacienții cu Boală cronică de rinichi (BCR).

Tulburările metabolismului mineral-osos asociate BCR (TMO-BCR) reprezintă o categorie de complicații ce apar invariabil și relativ devreme în evoluția BCR și care înglobează anomalii biochimice, osoase și calcificări ectopice (2). TMO-BCR reprezintă un factor de risc cardiovascular (CV) non-tradițional, cu impact asupra morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară, relație mediată prin creșterea FGF23, prin hiperparatiroidismul secundar (HPTS), hipovitaminoză D și calcificările vasculare (3). În același timp, anomaliile osoase sunt asociate cu o frecvență mai mare a fracturilor, ceea ce crește riscul de deces.

Introducerea conceptului de TMO-BCR a permis progrese în înțelegerea patogeniei. De exemplu, au fost sugerate relații între nivelurile calcidiolului și marker-i ai turnover-ului osos, deși în continuare tipul leziunii osoase poate fi stabilit cu precizie doar prin biopsie osoasă. Mai mult, datele care susțin utilitatea relației nivel calcidiol - marker-i ai turnover-ului osos sunt limitate.

Pe de altă parte, progresele în terapia TMO-BCR au fost mult mai mici. Dintre componentele TMO-BCR, ameliorarea HPTS constituie una din strategiile terapeutice centrale. În acest scop, ghidurile propun o abordare terapeutică graduală, începând cu corecția deficitului nutrițional de vitamină D cu derivați naturali ai vitaminei D, continuând, în absența obținerii corecției, cu activatori ai receptorilor vitaminei D (2). Însă, efectele asupra HPTS ale derivaților naturali ai vitaminei D au mecanisme esențial diferite de cele ale activatorilor receptorilor vitaminei D.

Derivații nativi furnizează calciferol, substratul pentru hidroxilarea succesivă, hepatică și renală, prin care se formează calcitriol, forma activă endocrină a vitaminei D. Corectarea deficitului nutrițional de calciferol are eficiență terapeutică asupra corectării HPTS atât timp

cât există activitate suficientă a hidroxilazei renale, adică, în majoritatea cazurilor, până atunci când eRFG este mai mare de 15mL/min.

Activatorii receptorilor vitaminei D nu necesită hidroxilare renală. În plus, unii pot avea activitate selectivă, inhibând preferențial paratiroida. Cu alte cuvinte, au două avantaje față de derivații naturali: (i) pot fi activi și atunci când eRFG este mai mic de 10-15mL/min și (ii) riscul de a produce hipercalcemie și hiperfosfatemie este mai mic. Costul terapiei este însă mult mai mare.

Este posibil ca și hidroxilarea extrarenală să contribuie la formarea de calcitriol activ endocrin, iar calcidiolul produs ca urmare a suplimentării nutriționale cu colecalciferol poate stimula receptorii paratiroidieni pentru vitamină D, reducând nivelul PTH. Ca atare, este posibil ca suplimentarea cu derivați nativi ai vitaminei D să permită corectarea HPTS chiar atunci când există deficit de hidroxilază renală, la pacienți cu eRFG mai mic de 10-15mL/min, dar studiile asupra acestui efect sunt non-concluzive.

Ipotezele acestei lucrări sunt:

1. La pacienții cu BCR avansată nedializați există o relație între marker-i turnover-ului osos și nivelurile calcidiolului;
2. Deficitul de vitamină D poate contribui la apariția leziunilor arterelor (arterio-, ateroscleroză).
3. Corectarea deficitului nutrițional de vitamină D poate reduce nivelul PTH asemănător cu activatorii receptorilor vitaminei D, la pacienți cu BCR avansată nedializați cu hiperparatiroidism secundar.

În consecință, **obiectivele principale** ale lucrării de față au fost:

1. Evaluarea prevalenței deficitului de vitamină D și a determinanților acestuia, ca și a relațiilor deficitului de vitamină D cu marker-i ai turnover-ului osos și cu marker-i subclinici ai calcificărilor vasculare.
2. Evaluarea eficienței controlului terapeutic al parametrilor TMO-BCR și siguranța terapeutică a tratamentului cu vitamina D nativă (colecalciferol) comparativ cu un activator al receptorilor vitaminei D (paricalcitol).

Metodologie generală

Pentru testarea ipotezelor propuse, au fost realizate două studii.

Studiul 1.

- Observațional, multicentric
- 128 de pacienți, împărțiți în funcție de nivelul seric al 25(OH)D:
 - <15 ng/mL (n = 81);
 - ≥ 15 ng/mL (n = 47).
- Criterii de selecție:
 - Includere: BCR (<60 mL/min/1.73m² și/sau raport albumină/creatinină în urină >30 mg/g, ambele preexistente cu cel puțin 3 luni anterior includerii în studiu).
 - Excludere: necesitate de inițiere a tratamentului substitutiv renal anticipată în următoarele 12 luni, neoplazii, infecții active, tratament anterior cu derivați ai vitaminei D.
- Parametri principali
 - Asociați TMO-BCR: calciu seric, fosfat seric, fosfataza serică totală, 25(OH)D, PTH;
 - Asociați leziunilor arterelor: IMT, scor Kaupilla, CAVI.
- Analiza statistică (realizată cu ajutorul programelor Analyse-it Medical Edition și IBM SPSS Statistics 20):
 - Comparații între grupuri: Student t, ANOVA, Kruskal-Wallis, Pearson's Chi²;
 - Relații între parametri: Kendall τ ; modele de regresie bivariată și multivariată.

Studiul 2.

- Intervențional, randomizat, multicentric.
- Subiecți:
 - Control (colecalfiferol, 1000 UI/zi), n=23;
 - Intervenție (paricalcitol 1 sau 2 mcg/zi), n=24.
- Primari. Mediana diferențelor dintre valorile de la sfârșitul studiului și cele de la includere în studiu pentru:

- Parathormon (Δ iPTH₆₋₀), calcidiol [Δ 25(OH)D₆₋₀] și fosfataza alcalină totală (Δ FAlc₆₋₀) (i.e. variația concentrațiilor serice), dintre parametrii biochimici,
- CAVI (Δ CAVI₆₋₀) și ABI (Δ ABI₆₋₀), dintre parametrii de funcționalitate arterială.
- Parametri de siguranță
 - Incidența episoadelor de hipercalcemie (>10.5 mg/dL), de hiperfosfatemie (>5 mg/dL),
 - Variația eRFG la 6 luni față de valoarea inițială (Δ eRFG₆₋₀).
- Criterii de selecție:
 - Includere:
 - BCR (<60 mL/min/1.73m² și/sau raport albumină/creatinină în urină >30 mg/g, ambele preexistente cu cel puțin 3 luni anterior includerii în studiu).
 - iPTH crescut peste limita superioară a valorii normale de referință a laboratorului (>75 pg/mL).
 - Excludere: necesitate de inițiere a tratamentului substitutiv renal anticipată în următoarele 12 luni, neoplazii, infecții active, tratament anterior cu derivați ai vitaminei D.
- Analiza statistică (realizată cu ajutorul programului IBM SPSS Statistics 20):
 - Comparații între și intra-grupuri: Student t, ANOVA, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, Pearson's Chi².

Studiul 1: Deficitul vitaminei D, marker-ii turnover-ului osos și calcificările arteriale la pacienții cu BCR în pre-dializă

Introducere

Nivelul inadecvat al vitaminei D este o problemă de sănătate publică la nivel mondial, însă definiția insuficienței și a deficitului vitaminei D rămân subiecte de controversă în lumea medicală (4–6). Datele din literatură raportează prevalențe mari ale deficitului de vitamină D la nivel global, cu diferențe importante în raportări date de factori geografici, climatici, dar și de factori populaționali, cum ar fi sexul, vârsta, etnia sau contextul socio-economic (7–11).

Pentru pacienții cu BCR, prevalența deficitului de vitamină D este mai mare (12), ajungând la 20-30% la categoriile de BCR G4-G5 (13), independent de ceilalți determinanți ai acestuia. Această diferență este în directă legătură cu prezența BCR și poate fi explicată prin mai multe categorii de cauze precum deficitul de substrat (colecalfiferol) sau mecanisme intrinsec legate de BCR, precum complicațiile TMO-BCR (14,15).

Studii asupra populației generale sugerează o legătură între deficitul de vitamina D și riscul cardiovascular (CV), însă fără a fi confirmată în studii intervenționale (16). Această relație este și mai strânsă în BCR, secundar TMO-BCR, respectiv a calcificărilor vasculare.

În România, până în prezent, un singur studiu a adresat problema statusului vitaminei D, în populația generală (17). În ceea ce privește riscul CV la pacienții cu BCR și deficit al vitaminei D, un singur studiu românesc a evaluat relațiile dintre acesta și marker-ii subclinici de afectare cardiovasculară, identificând deficitul vitaminei D ca predictor independent numai al reducerii indicelui gleznă-braț (ABI) dintr-o serie de parametri subclinici de afectare cardiovasculară evaluați (18).

Material și metode

Obiective

1. Evaluarea prevalenței deficitului de vitamina D și identificarea determinanților săi la pacienți cu BCR în pre-dializă
2. Evaluarea efectelor deficitului de vitamina D asupra marker-ilor turnover-ului osos
3. Evaluarea relațiilor dintre deficitul de vitamina D și parametrii subclinici de calcificare arterială la nivelul intimei, respectiv al mediei

Tipul și desfășurarea studiului

Studiu transversal, prospectiv, care a înrolat pacienți din două centre terțiare de nefrologie din sudul țării.

Perioada de înrolare a fost de 10 luni (între august 2010 - iunie 2011). De la semnarea consimțământului de participare și confirmarea eligibilității au fost demarate procedurile studiului și programate vizitele V1 și V2, pentru colectarea datelor, astfel:

- Vizita 1 (V1): datele generale, istoricul pacientului, cele clinice și de laborator;
- Vizita 2 (V2): datele paraclinice ce au implicat măsurători ale parametrilor vasculari.

Au fost în total 187 de pacienți considerați eligibili din care 151 au fost de acord cu participarea la studiu. Treisprezece nu s-au prezentat la V1 conform programării, 6 nu s-au prezentat la V2, iar 4 și-au retras acordul de participare la studiu.

Lotul final de studiu a fost constituit din 128 de pacienți, împărțiți în funcție de nivelul seric al 25(OH)D: <15 ng/mL - subiecți cu deficit de vitamina D, grupați în lotul cu același nume ($n = 81$), respectiv ≥ 15 ng/mL, în lotul cu nivel suficient ($n = 47$) (**Figura 5.1**).

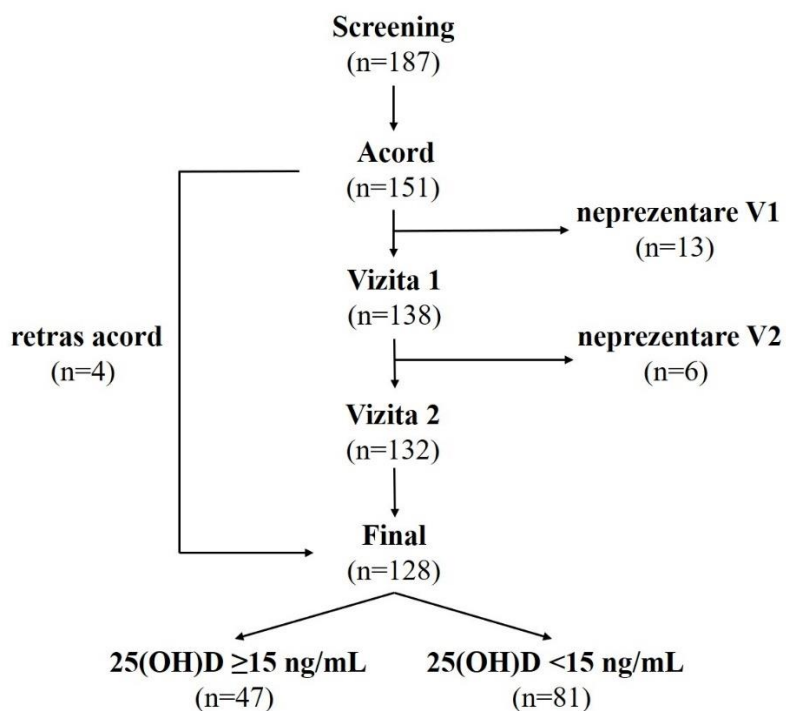


Figura 5.1. Schema studiului 1

Criteriile de selecție se regăsesc în metodologia generală a cercetării.

Parametrii studiului

Date generale: date de identificare (nume, prenume), date demografice (vârstă, sex).

Date din istoricul medical:

- boala renală primară, categoria G de BCR (G3-G5) pe baza formulei CKD-EPI 2009;
- prezența și vechimea comorbidităților cardiovasculare: hipertensiunea arterială (HTA), diabetul zaharat (DZ), respectiv boală vasculară în teritoriul coronarian (BCI), cerebral (BCerV) sau al circulației periferice (BAP).
- tratament medicamentos în curs.

Date clinice:

- înălțimea, greutatea, calculul indicelui de masă corporală (IMC);
- presiunea arterială (PA) sistolică și diastolică, cu calculul PA medii (PAM).

Datele paraclinice:

- parametri sangvini: de rutină, de metabolism mineral-osos, de inflamație.
- parametri urinari: creatinina și albumina urinare (g/L), albuminuria (raport albumină urinară/creatinină urinară, mg/g).
- parametri vascolari (de boală arterială):
 - ai aterosclerozei: grosime intimă-medie (IMT, *intima-media thickness*). Valori ale $IMT > 0.08$ cm au fost considerate crescute;
 - ai calcificărilor vasculare: scor de calcificare aortică (ScAo, scorul Kauppila). Valori ale $ScAo \geq 1$ au fost considerate patologice;
 - ai rigidității vasculare: indicele vascular cord-glezna (CAVI, *cardio-ankle vascular index*). O valoare CAVI > 9 a semnalat prezența rigidității arteriale (arterioscleroză), una ≤ 8 a semnalat elasticitate arterială normală, iar valorile între 8 - 9 au fost considerate borderline (19).

Rezultate

Prevalența deficitului de vitamină D și determinanții acestuia

Deficitul vitaminei D a avut o prevalență de 63%, iar mediana nivelului calcidiolului seric a fost de 12.8 ng/mL în tot lotul studiat.

Tabel 5.2. Factori asociați cu deficitul 25(OH)D

	Bivariată	0	Multivariată†			
	Kendall's τ (95% IC)		Sig.	B \pm SE	Beta (95% IC)	Sig.
Vârsta (ani)	-0.17 (-0.28; -0.06)		0.005	-0.51 \pm 0.21	0.60 (0.40; 0.91)	0.02
Sex (F/M)*	2.18 (1.02; 4.65)		0.04	0.97 \pm 0.44	2.65 (1.11; 6.30)	0.04
Diabet zaharat (Da/Nu)*	3.4 (1.3; 8.8)		0.01	0.63 \pm 0.58	1.87 (0.60; 6.63)	0.06
eRFG (mL/min)	0.08 (-0.04; 0.21)		0.18			
RAC (mg/g)	-0.13 (-0.25; 0.00)		0.03			
Calciu seric (mg/dL)	-0.04 (-0.16; 0.08)		0.49			
Fosfat (mg/dL)	-0.08 (-0.20; 0.03)		0.18			
Parathormon (pg/mL)	-0.12 (-0.23; -0.01)		0.05	-0.004 \pm 0.00	1.00 (0.99; 1.00)	0.02
PCR (mg/L)	-0.21 (-0.33; -0.10)		0.001	-0.39 \pm 0.22	0.68 (0.44; 1.04)	0.07

*Odds ratio

†Model de regresie logistică binară 25(OH)D <15 vs. \geq 15 ng/mL

Nagelkerke R^2 0.27; $p=0.000$; testul Hosmer and Lemeshow Test $p=0.45$

Variabile introduse în pasul 1: Vârsta; Sex (M/F); Diabet zaharat (D/N); Proteina C reactivă; Parathormon; Raport albumină/creatinină urinară (RAC).

În modelul de analiză bivariată, vârsta înaintată, sexul feminin, prezența DZ și valorile mai mari ale PCR au fost corelate cu valori <15 ng/mL ale calcidiolului. Dintre parametrii de metabolism fosfocalcic, PTH a fost singurul care a influențat nivelul vitaminei D. Nivelul eRFG nu a influențat nivelul vitaminei D serice, spre deosebire de albuminurie, care s-a corelat negativ cu deficitul vitaminei D (**Tabel 5.2.**).

Predictori independenți ai deficitului de vitamina D au rămas vârsta înaintată și sexul feminin (dintre cei generali) și nivelul mai mare al PTH (dintre cei de metabolism fosfocalcic) după analiza multivariată (**Tabel 5.2.**).

Deficitul de vitamina D și marker-ii turnover-ului osos

În modelul de regresie bivariată, un nivel seric mai mare al FAlc s-a corelat cu vârsta mai mică, cu niveluri mai mari ale fosfatului și ale PTH, precum și cu un nivel mai mic al calcidiolului. În modelul de regresie multiplă, doar PTH-ul a rămas predictor independent al FAlc. (**Tabel 5.3.**).

Pe de altă parte, PTH-ul a fost predictor independent al deficitului vitaminei D, fiind invers corelat cu nivelul ei seric (**Tabel 5.2.**). Ca atare, un nivel mai mare al FAlc a fost independent asociat cu un nivel mai mare al PTH seric, dar și cu un nivel redus al

calcidiolului, ceea ce poate fi sugestiv pentru un turnover osos crescut, indus de deficitul vitaminei D.

Tabel 5.3. Determinanți ai fosfatazei alcaline totale

	Bivariată	Multivariată†				
	Kendall's τ (95% IC)	0	Sig.	B \pm SE	Beta (95.0% IC)	Sig.
Vârstă (ani)	-0.19 (-0.3; -0.08)		0.00	-0.03 \pm 0.09	-0.03 (-0.21; 0.14)	0.70
Calciu seric (mg/dL)	-0.01 (-0.13; 0.11)		0.84			
Fosfat (mg/dL)	0.15 (0.02; 0.274)		0.02			
PTH (pg/mL)	0.14 (0.01; 0.27)		0.02	0.20 \pm 0.09	0.20 (0.03; 0.37)	0.02
25(OH)D (ng/mL)	-0.16 (-0.27; -0.05)		0.01	-0.15 \pm 0.09	-0.15 (-0.33; 0.02)	0.09

† Model de regresie liniară; R²=0.05; p=0.02
 Variabilă dependentă: fosfataza alcalină totală serică
 Predictorii: Vârstă; Calciu seric total; Fosfat; PTH; 25(OH)D
 Toate variabilele au fost transformate, pentru acuratețea analizei statistice.

Evaluarea relațiilor dintre deficitul de vitamina D și parametrii subclinici de calcificare arterială

Fiecare dintre parametrii cardiovasculari, clinici și paraclinici (cu excepția CAVI) s-au corelat semnificativ și negativ cu deficitul de vitamină D (Tabel 5.4.).

Tabel 5.4. Relațiile dintre 25(OH)D și parametrii cardiovasculari investigați

	Kendall's τ	95% IC	0	Sig.
Antecedente CV	-0.20	0.30 -0.09		0.007
IMT	-0.17	0.29 -0.04		0.01
ScAo	-0.19	0.31 -0.08		0.005
CAVI	-0.08	0.19 0.04		0.24

CV: cardiovasculare; IMT: grosime intimă-medie; ScAo: scor de calcificare aortică; CAVI: indice vasculari cord-gleză

Grosimea intimă-medie carotidiană (IMT)

A avut mediana în limite normale în tot lotul (0.08 cm), însă a fost mai mare în grupul celor cu deficit de vitamina D (0.08 versus 0.06, p=0.03). În analiza bivariată, valoarea IMT-ului s-a asociat direct cu vârsta, IMC, prezența diabetului și nivelul CRP și indirect cu nivelul vitaminei D. Niciunul dintre ceilalți parametri cu potențial patogen în formarea sau calcificările plăcilor de aterom nu s-a asociat cu valoarea IMT. După ajustare, vârsta a rămas singurul predictor independent pentru valoarea IMT (Tabel 5.6.).

Scorul de calcificare aortică (ScAo)

A fost anormal (≥ 1) în 57% din participanții la studiu. Un ScAo mai mare a fost direct corelat cu vârsta, DZ, valoarea PCR, respectiv invers corelat cu nivelul 25(OH)D, la testarea asocierii prin analiza bivariată.

În analiza multivariată, doar vârsta înaintată și nivelul mai mic de 25(OH)D s-au menținut ca predictori independenți ai unui ScAo mai mare (**Tabel 5.6**). Ca atare, se poate deduce că deficitul vitaminei D pare să favorizeze apariția calcificărilor vasculare punctiforme intime din cadrul plăcilor de aterom.

Indicele vascular cord-gleză (CAVI)

Aproximativ jumătate din participanții la studiu au avut valori CAVI patologice. Deși cei din lotul cu deficit au avut CAVI mai mare decât cei din lotul fără deficit (10.5 versus 9.9), diferența dintre ele nu a fost semnificativă ($p=0.27$). Analiza bivariată a identificat asocieri slabe cu vârsta mai înaintată și nivelul mai redus de 25(OH)D. La testarea într-un model de regresie logistică, doar vârsta mai mare și-a menținut semnificația statistică (**Tabel 5.6**).

Testarea asocierii dintre parametrii de boală arterială a relevat corelație semnificativă a CAVI cu scorul de calcificare aortică (Kendall τ 0.28; $p<0.000$), ceea ce sugerează o relație între gradul calcificărilor plăcilor de aterom, dependentă de nivelul de deficit al vitaminei D, și rigiditatea arterială.

Tabel 5.6. Determinanții grosimii intimă-medie, ai scorului de calcificare aortică și ai indicelui vascular cord-gleznă

	B±SE	Exp(B) (95% CI)	Sig.
Grosime intimă-medie			
Vârstă (ani)	0.03± 0.01	0.52 (0.02; 0.04)	0.000
Indice masă corporală (kg/m ²)	0.02±0.01	0.13 (0.00; 0.05)	0.10
Diabet zaharat	0.22±0.18	0.10 (-0.13; 0.58)	0.22
Proteină C reactivă (mg/L)	0.01±0.00	0.11 (0.00; 0.01)	0.14
25(OH)D (ng/mL)	-0.01±0.01	-0.04 (-0.03; 0.02)	0.57
Constantă	-2.55±0.46	(-3.47; -1.64)	0.000
Model de regresie liniară; R ² ajustat 0.36; p=0.000			
Variabila dependentă: grosime intimă-medie			
Scor de calcificare aortică		Estimates (95% CI)	
Vârstă (ani)		0.15 (0.10; 0.20)	<0.000
Diabet zaharat		-0.16 (-2.0; 1.67)	0.86
Proteina C reactivă (mg/L)		-0.01 (-0.01; 0.05)	0.58
25(OH)D (ng/mL)		-0.14 (-0.26; -0.03)	0.01
Constantă		-3.32 (-6.85; 0.20)	0.06
Model de regresie liniară: R ² ajustat 0.30; p <0.0001			
Variabila dependentă: scor de calcificare aortică			
Indice vascular cord-gleznă			
	B±SE	Exp(B) (95% CI)	Sig.
Vârstă	0.09±0.02	1.10 (1.06; 1.14)	0.000
Indice masă corporală (kg/m ²)	-0.03±0.05	0.97 (0.88; 1.06)	0.47
25(OH)D (ng/mL)	-0.01±0.04	1.00 (0.92; 1.08)	0.99
Constantă	-2.00±2.36	0.14	0.40
În fiecare model au fost introduse variabile semnificativ corelate cu variabila dependentă (Tabel 5.5.)			
Model de regresie logistică bivariată CAVI >9 vs. ≤9			
Nagelkerke R ² 0.45; p=0.000; Hosmer and Lemeshow Test p=0.21			

Studiul 2: Vitamina D nativă sau activă pentru corecția tulburărilor de metabolism mineral-osos la pacienții cu BCR în pre-dializă?

Introducere

Debutul TMO-BCR depinde de nivelul funcției rinichiului, măsurat prin eRFG, acestea apărând relativ precoce, cel mai devreme la un eRFG sub 60mL/min în cazul FGF23 și Klotho (corespunzător categoriei G2) (3). În ceea ce privește anomaliile biochimice accesibile măsurătorilor din practica medicală uzuală curentă, hipovitaminoza D (i.e. deficitul formei active a vitaminei D) se instalează relativ concomitent cu creșterea parathormonului seric, respectiv când eRFG scade sub 60-45 mL/min (corespunzător categoriei G2-G3a) (3,20), ultimele biologic evidente fiind hipocalcemia, la eRFG sub 30 mL/min, și hiperfosfatemia, la eRFG sub 30-20 mL/min (20,21). Aceste modificări apar inițial în mod compensator scăderii funcției renale, pentru menținerea în limite normale a homeostaziei minerale, ulterior fiind depășite, devenind maladaptative și cu o evoluție naturală spre agravare, progresiv și paralel cu declinul funcției renale.

Importanța recunoașterii și tratamentului TMO-BCR rezidă în impactul lor asupra morbi-mortalității cardiovasculare la populația cu BCR, această categorie de complicații fiind recunoscută de către cardiologi și inclusă în categoria de factori de risc cardiovascular non-tradiționali (22).

În lumina acestor date, devine evidentă responsabilitatea medicului nefrolog de a adresa corect terapeutic TMO-BCR, în încercarea de a întârzia apariția acestor complicații și de a le ameliora severitatea și consecințele clinice, mai ales pe cele cu impact pe termen lung.

Cel mai recent ghid KDIGO propune abordarea pas-cu-pas a corecției tulburărilor metabolismului mineral, dintre cele mai importante fiind tratamentul HPTS (2). Inițierea tratamentului este recomandată secundar documentării tendinței crescătoare a iPTH, iar tratamentul propus constă în corecția factorilor modificabili care influențează sinteza și secreția iPTH: deficitul vitaminei D native, hipocalcemie, hiperfosfatemie sau aportul alimentar crescut de fosfați. Pentru pacienții cu BCR G3a-G5 în predializă nu este recomandat tratamentul cu vitamina D activă sau analogi ai vitaminei D, aceștia fiind rezervați celor cu categorii G4-G5 și HPTS sever și progresiv, rațiunea fiind riscul de dezvoltare a hipercalcemiei în condițiile unui beneficiu clinic contestat (2,23).

Câteva aspecte merită menționate: recomandările de mai sus au nivel 2C, lăsând la latitudinea medicului curant să aleagă abordarea terapeutică considerată cea mai potrivită, iar limitele care definesc hiperparatiroidismul, nivelul său de la care este recomandată inițierea tratamentului și tipul de tratament ales rămân destul de laxe.

Este bine-cunoscut că suplimentarea cu derivați nativi ai vitaminei D corectează deficitul nutrițional de colecalciferol, rămânând însă controversat dacă prin aceasta sunt corecți și alți parametri ai metabolismului mineral, de interes fiind mai ales efectul asupra HPTS. Raționamentul prin care derivații nativi ai vitaminei D pot ameliora HPTS constă în furnizarea substratului țesuturilor extrarenale, la nivelul cărora există 1α -hidroxilază și care pot sintetiza forma activă a vitaminei D. În același timp, eficacitatea ARVD este incontestabilă în ceea ce privește corecția anomaliilor biochimice (mai ales a HPTS și, într-o măsură mai mică, a deficitului de vitamina D activă), însă beneficiile non-endocrine ale administrării lor rămân sub puterea slabă a asociațiilor din studii observaționale.

Așadar, impactul tratamentului cu vitamina D nativă sau ARVD asupra manifestărilor TMO-BCR rămâne neclar. În acest context, studiul prezent și-a propus evaluarea comparativă pe termen mediu a efectelor asupra unor anomalii biochimice și asupra unor parametri de boală arterială (din cadrul TMO-BCR) ale unui tratament cu un preparat de vitamina D nativă comparativ cu un activator selectiv al receptorilor vitaminei D, la pacienți cu BCR în predializă. Modificările ghidului ante-menționate adâncesc problematicile tratamentului cu compuși ai vitaminei D, ceea ce nu poate decât să confere valoare suplimentară rezultatelor acestui studiu. Acesta este primul studiu clinic din România care a avut acest scop.

Material și metode

Obiective

1. Evaluarea eficienței terapeutice prin efectul asupra:
 - componentelor biochimice din cadrul TMO-BCR: parathormon seric (iPTH), calcidiol seric [25(OH)D], fosfatază alcalină totală (FAlc),
 - parametrilor de funcționalitate arterială: indice vascular cord-braț (CAVI) și indice gleznă-braț (ABI),
2. Evaluarea siguranței terapeutice, prin efectul asupra calcemiei, fosfatemiei și ratei de filtrare glomerulară (eRFG).

Pentru îndeplinirea acestor obiective au fost stabiliți parametri primari și secundari de eficiență, respectiv de siguranță terapeutică, detaliați în cadrul metodologiei generale.

Tipul și desfășurarea studiului

Studiu prospectiv, intervențional, randomizat deschis, cu comparator activ, care a înrolat pacienții internați în două centre terțiare de nefrologie din sudul țării.

Durata desfășurării studiului a fost de 6 luni, cu o perioadă prealabilă de înrolare de 19 luni (martie 2010 - septembrie 2011). Studiul a fost organizat în două etape:

1. Etapa de screening - includerea subiecților eligibili și randomizarea 1:1, stratificat după categoria G de BCR, în funcție de eRFG (G3-G5);

2. Intervenția terapeutică (6 luni) - administrarea unuia dintre cei doi compuși:

- Colecalciferol, în doză fixă de 1000 UI/zi,
- Paricalcitol, în doză de 1 sau 2 mcg/zi în funcție de nivelul bazal al iPTH: <500 pg/mL - 1 mcg/zi, respectiv ≥ 500 pg/mL - 2 mcg/zi.

După alocarea tratamentului, subiecții și parametrii de interes au fost evaluați periodic, cu frecvențe diferite, conform protocolului de studiu.

Ținta de reducere a iPTH considerată sigură a fost de 30-60% din valoarea bazală, caz în care doza de paricalcitol a fost menținută. Ea a fost adaptată în funcțiile de controlul parametrilor de siguranță (calcemie și fosfatemie) și de nivelul iPTH.

Au fost evaluați inițial în total 195 de pacienți, din care 157 au îndeplinit criteriile de prezență a BCR. Doar 76 și-au dat acordul pentru participarea la studiu. Dintre cei 76, 48 au avut valori ale iPTH consistente definiția HPTS (i.e. iPTH >75 pg/mL), fiind selectați pentru randomizare 1:1 pentru administrarea colecalciferolului (lot VitD), respectiv paricalcitolului (lot ARVD). Pe parcursul desfășurării studiului, un subiect din lotul VitD a fost exclus. Analiza statistică pentru evaluarea comparativă a eficienței și siguranței terapeutice a celor doi compuși a inclus 23 subiecți care au primit colecalciferol, respectiv 24 subiecți care au primit paricalcitol (**Figura 6.1.**)

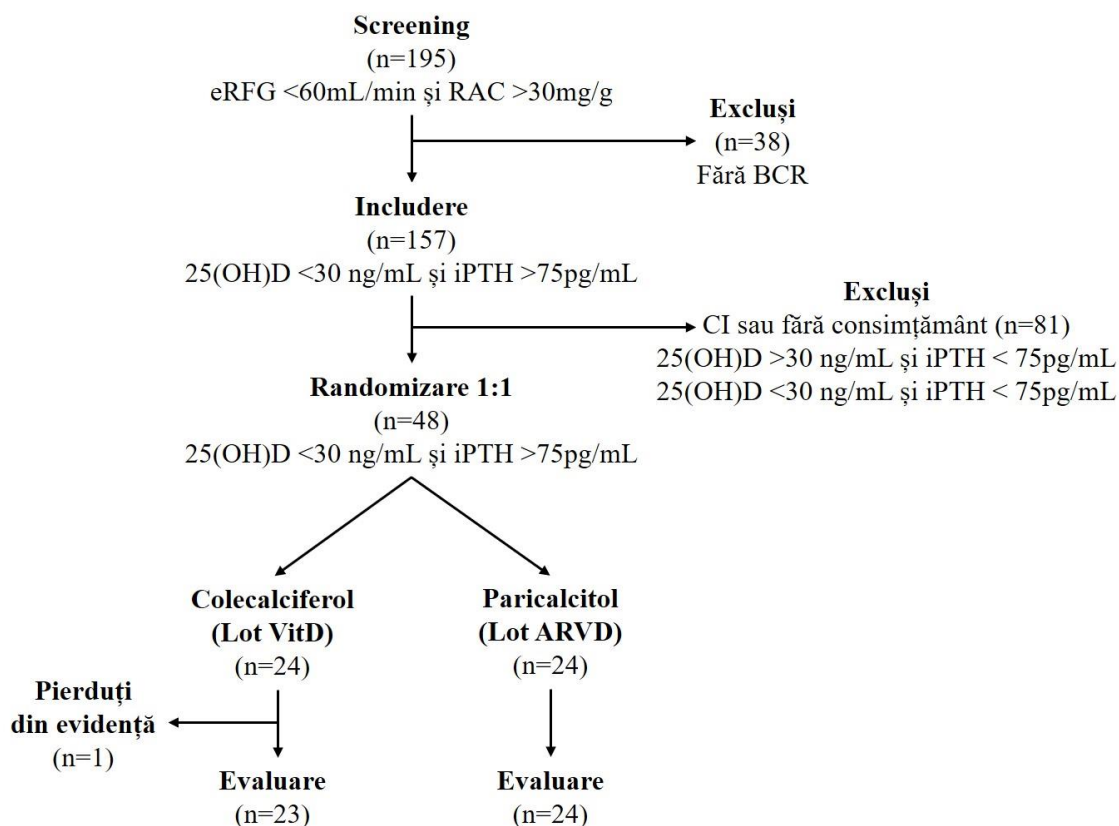


Figura 6.1. Schema studiului 2 (RAC: raport albumină/creatinină urinară; CI: contraindicație; ARVD: activator selectiv al receptorului vitaminei D)

Criteria de selecție se regăsesc în metodologia generală a cercetării

Parametrii studiului

Date generale: date de identificare (nume, prenume), date demografice (vârsta, sex).

Date din istoricul medical:

- boala renală primară, durata BCR, categoria G de BCR (G3-G5) calculat pe baza formulei MDRD4;
- prezența și vechimea comorbidităților cardiovasculare: HTA, DZ, boala aterosclerotică;
- medicație concomitentă;
- fumat.

Date clinice:

- înălțimea, greutatea, calculul indicelui de masă corporală (IMC);
- presiunea arterială (PA) sistolică și diastolică, cu calculul PA medii (PAM).

Date paraclinice:

- parametri sangvini: de rutină, de metabolism mineral-osos, de inflamație.
- parametri urinari: proteina și albumina urinare (g/L), creatinina urinară (g/L), fosfaturie, calciurie, uree urinară (g/L),
- parametri de funcționalitate arterială:
 - CAVI; o valoare >9 a semnat prezența rigidității arteriale (arterioscleroză), una ≤ 8 a semnat elasticitate arterială normală, iar valorile între 8-9 au fost considerate borderline (19,24).
 - indice gleznă-braț (ABI, *ankle-brachial index*); valori normale ABI sunt considerate între 0.9-1.3. Valori <0.9 au fost considerate indicator de ateroscleroză (25), iar cele >1.3, de arterioscleroză (26).

Rezultate

Parametri primari de eficiență

După intervenția terapeutică, variația iPTH în lotul care a primit colecalciferol a fost pozitivă, reflectând creștere, pe când cea din lotul care a primit paricalcitol a fost negativă, reflectând reducerea nivelului seric. Diferența de variație a iPTH între cele două grupuri a fost semnificativă ($p=0.008$) (**Tabel 6.2.**, **Figura 6.1.**). În lotul tratat cu paricalcitol a existat o tendință de scădere, pe când în cel tratat cu colecalciferol, una de creștere a iPTH. Diferența între grupuri în variația PTH a devenit semnificativă statistic la finalul studiului.

Aceste rezultate sugerează existența unei diferențe de eficiență între cele două preparate asupra hiperparatiroidismului secundar din cadrul BCR, care necesită o perioadă mai lungă de timp pentru a deveni evidentă (în cazul acestui studiu, 6 luni) (**Figura 6.1.**).

Creșterea mediană a nivelului de 25(OH)D față de nivelul bazal a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu colecalciferol la fiecare vizită ($p<0.001$) (**Tabel 6.2**, **Figura 6.2.**). Rezultatele sugerează o eficiență superioară a preparatului nativ de vitamină D în ameliorarea statusului vitaminei D, comparativ cu ARVD.

La finalul studiului, cei care au primit paricalcitol au avut o reducere semnificativă a medianei FAlc comparativ cu cei care au primit colecalciferol, ceea ce este cu atât mai remarcabil cu cât mediana nivelului bazal al fosfatazei alcaline a fost semnificativ mai mare în

grupul ARVD. Practic, tratamentul cu paricalcitol nu doar că a anulat această diferență, ci a redus suplimentar nivelul seric al fosfatazei alcaline totale (**Tabel 6.2, Figura 6.3.**).

Tabel 6.2. Variația parametrilor principali ai studiului după intervenția terapeutică

Parametru	Grup	Baseline (Bs)	Final studiu (EOS)	Diferență EOS - Bs	p
iPTH (pg/mL)	VitD	80.8* (68.2; 95.4)	110.0 (64.5; 170)	13.3 (-8.1; 24.0)	0.008
	ARVD	161.0 (106.6; 294.3)	137.5 (85.4; 217)	-35.2 (-65.5; -12.6)	
25(OH)D (ng/mL)	VitD	11.6 (8.7; 15)	25.8* (22.9; 34.2)	15.5 (13.3; 17.1)	<0.001
	ARVD	15.7 (12.8; 18.2)	15.2 (9; 20.5)	0.4 (-5.4; 2.9)	
FAlc (UI/L)	VitD	68* (61; 101)	59 (49; 75)	-16 (-23; -9)	0.02
	ARVD	95.5 (78; 126)	69 (47; 81)	-29 (-51; -14)	
CAVI	VitD	9.7 (9.4; 10.8)	9.7 (9.0; 10.3)	-0.1 (-0.6; 0.2)	0.9
	ARVD	11.1 (10.2; 12.1)	10.3 (9.5; 12)	-0.15 (-0.3; 0)	
ABI	VitD	1.1 (1.1; 1.2)	1.1 (1.0; 1.2)	0.01 (-0.04; 0.05)	0.2
	ARVD	1.2 (1.1; 1.2)	1.1 (1.0; 1.2)	-0.02 (-0.07; 0.01)	
eRFG (mL/min)	VitD	30 (25.4; 37.2)	29 (18; 41)	-2 (-5; 0)	0.3
	ARVD	25 (21.9; 33.9)	22 (14; 32)	-4 (-6; -2)	
RAC (mg/g)	VitD	47 (101; 582)*	38 (24; 198)	-5 (-39; 20)	0.6
	ARVD	286 (322; 1452)	207 (32; 550)	-19 (-202; 30)	

Datele sunt prezentate ca mediană și 95%CI; *diferență semnificativă ($p < 0.05$) bazal - sfârșitul studiului; p: comparație diferențelor mediane (EOS - Bs) între loturi

iPTH: parathormon seric intact; 25(OH)D: calcidiol seric; FAlc: fosfatază alcalină totală; CAVI: indice vascular cord-glezni; ABI: indice gleznă-braț; eRFG: rată estimată de filtrare glomerulară; RAC: raport albumină/creatinină urinară (mg/g); ARVD - lotul activator receptor vitamină D (paricalcitol); VitD - lotul colecalciferol

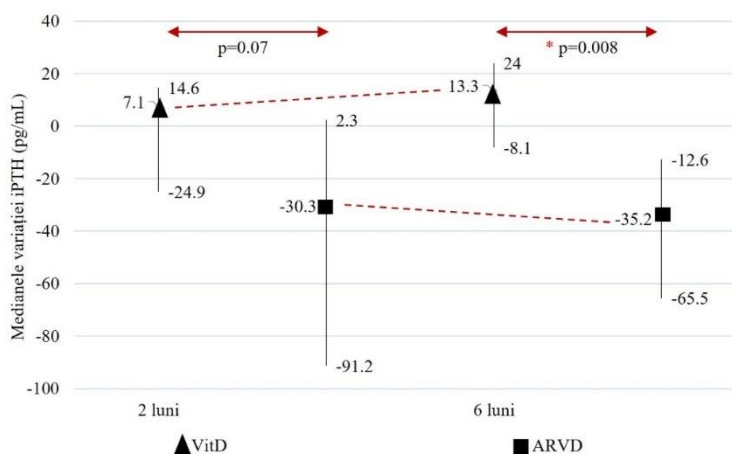


Figura 6.1. Variația parathormonului seric la 2 luni și la finalul intervenției terapeutice

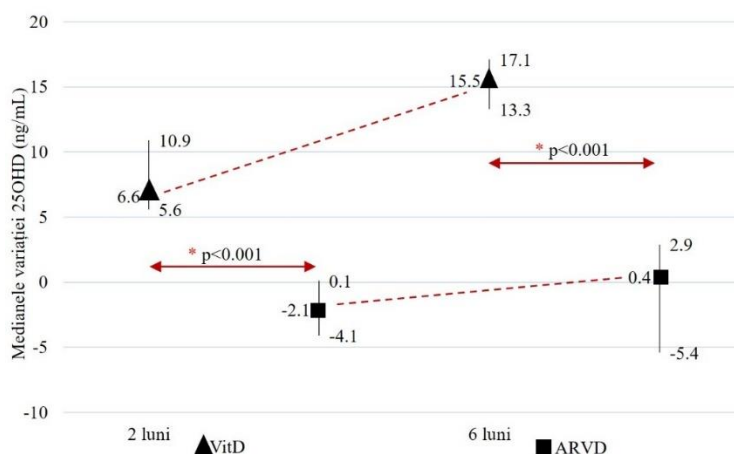


Figura 6.2. Variația calcidiolului seric la 2 luni și la finalul intervenției terapeutice

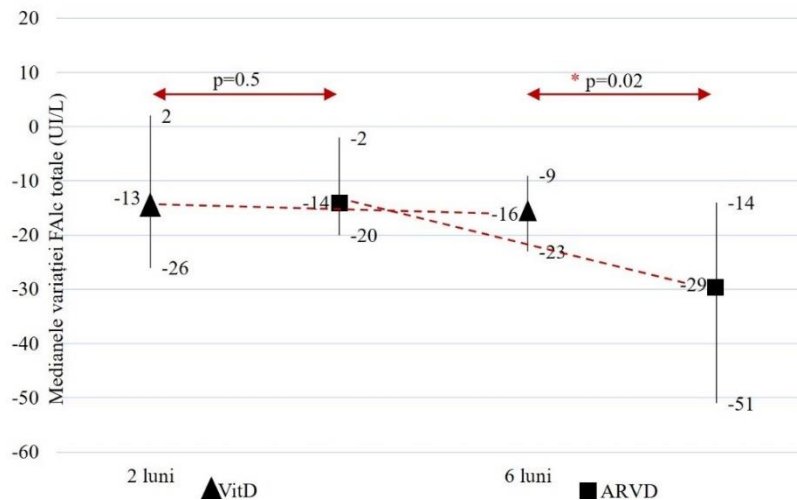


Figura 6.3. Variația fosfatazei alcaline totale la 2 luni și la finalul intervenției terapeutice

Pentru niciunul dintre parametrii de funcționalitate arterială nu au existat variații semnificative între loturile de tratament la finalul tratamentului comparativ cu nivelul bazal (**Tabel 6.2**).

Parametri secundari de eficiență

Efectele asupra parathormonului seric

Procentul de pacienți cu reducere de peste 30% a mediane iPTH la finalul studiului comparativ cu nivelul bazal a fost aproape dublu în lotul ARVD față de lotul VitD (25% vs. 13%), însă diferența nu a fost semnificativă. Cu toate acestea, calculul reducerii de orice amploare a nivelului iPTH raportat la nivelul bazal a relevat o eficiență superioară a tratamentului cu paricalcitol, diferența fiind semnificativă statistic (**Tabel 6.3**).

Nivelul seric al iPTH între vizitele intermediare în lotul tratat cu colecalciferol s-a menținut relativ constant în evoluție cu excepția vizitei finale, când a prezentat tendință la creștere. Pe de altă parte, lotul tratat cu paricalcitol a prezentat reducere marcată a nivelului iPTH între nivelul bazal și prima vizită (2 luni), în ciuda valorilor inițiale semnificativ mai mari în acest lot, pentru ca ulterior valorile să aibă tendința la creștere progresivă, fără semnificație statistică la compararea nivelului final cu cel bazal (**Figura 6.4**).

Efectele asupra calciolului seric

Proporția pacienților în care statusul vitaminei D s-a normalizat a fost semnificativ mai mare în lotul tratat cu colecalciferol, dar neschimbată la cei tratați cu paricalcitol (**Tabel 6.2., Figura 6.5**). Toți pacienții din lotul colecalciferol au prezentat creșterea nivelului seric al calciolului, în contrast cu cei din lotul paricalcitol - puțin peste jumătate dintre cazuri (100% vs. 54%, $p < 0.001$) (**Tabel 6.2.**). Creșterea 25(OH)D a fost promptă, constantă și progresivă doar în lotul tratat cu colecalciferol (**Figura 6.6**).

Aceste rezultate pledează pentru utilitatea incontestabilă a derivaților naturali ai vitaminei D pentru corecția statusului inadecvat al acesteia la pacienții cu BCR în predializă. În același timp, evidențiază lipsa de beneficiu în acest sens ai ARVD.

Tabel 6.3. Efectele intervenției terapeutice asupra parametrilor secundari de eficiență și a celor primari de siguranță

Parametru	VitD (n=23)	ARVD (n=24)	Diferența între grupuri (VitD-VDR)*	P
Pacienți cu reducerea iPTH >30% la finalul studiului (%)	13	25	-12 (-17; 27)	0.3
Pacienți cu reducerea iPTH la finalul studiului vs. bazal (%)	39	71	- 32 (-3; -56)	0.03
Pacienți cu nivel 25(OH)D ≥30 ng/mL (%)	39	8	31 (7; 53)	0.02
Pacienți cu nivel 25(OH)D mai mare la finalul studiului vs. bazal (%)	100	54	46 (28; 65)	<0.001
Pacienți cu reducerea CAVI față de valoarea inițială (%)	52	67	0.53 (0.30; 0.94)	0.3
Pacienți cu reducerea CAVI <9 (%)	4	8	0.49 (0.14; 1.68)	0.2
Incidența hipercalcemiei (>10.5 mg/dL) (%)	0	4	2 (-3; 7)	0.5
Incidența hiperfosfatemiei (>5 mg/dL) (%)	13	17	12 (-6; 27)	0.9

Exprimată ca mediană (95% CI);
 VitD - lotul colecalciferol; ARVD - lotul activator receptor vitamină D (paricalcitol); iPTH: parathormon seric intact; 25(OH)D: calciol seric.

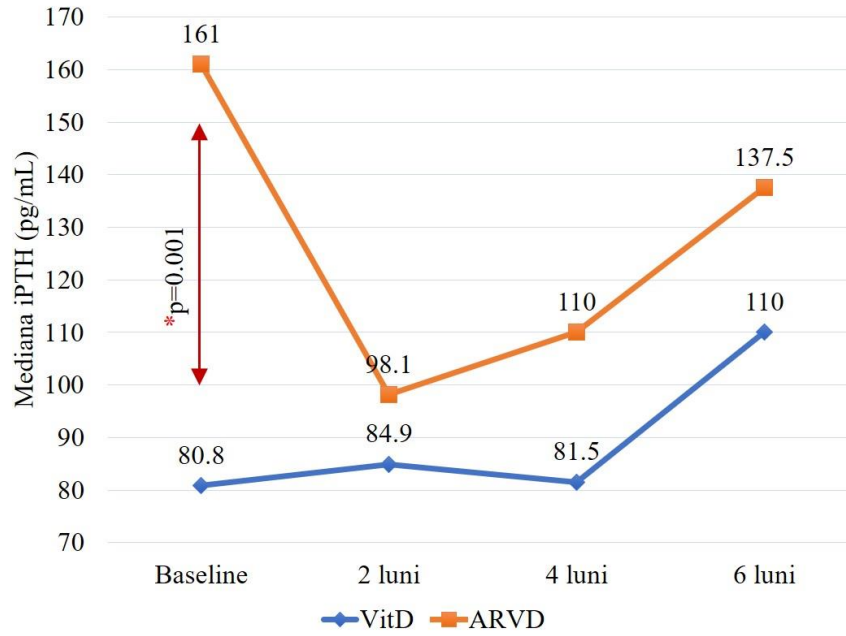


Figura 6.4. Evoluția nivelului seric al parathormonului

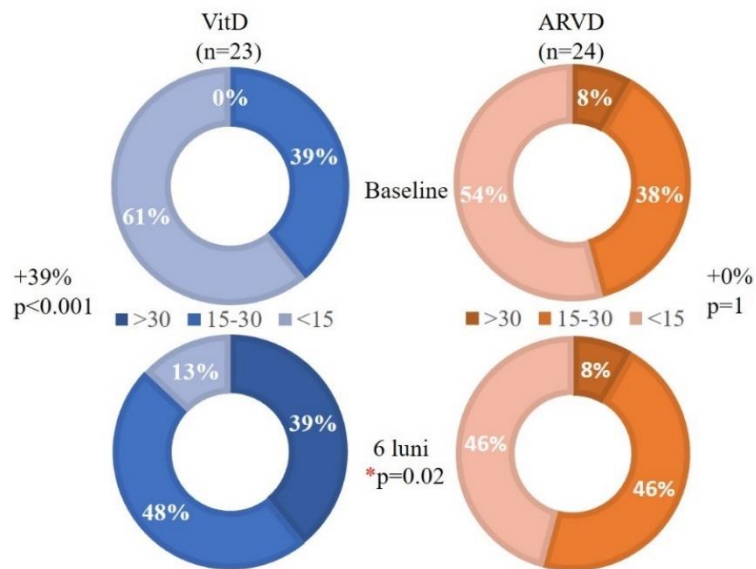


Figura 6.5. Proporția pacienților cu normalizarea statusului vitaminei D (calcidiol seric ≥ 30 ng/mL)

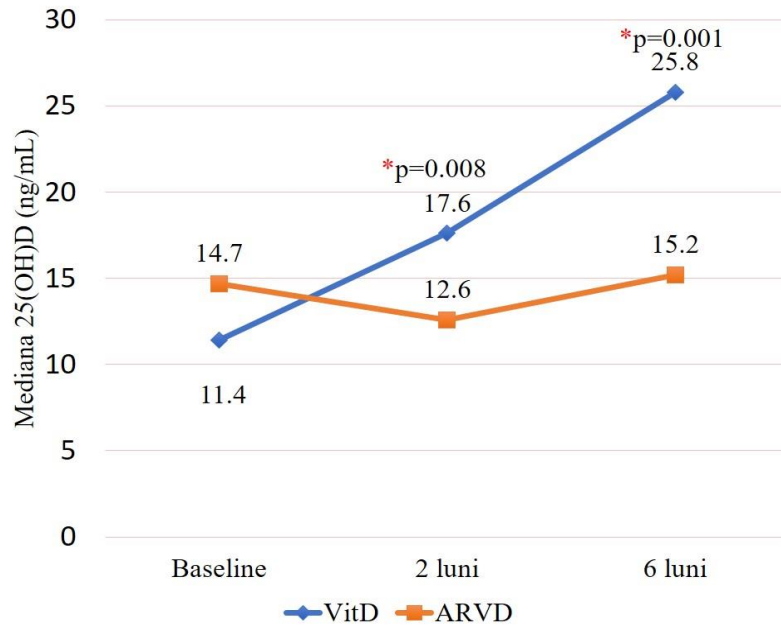


Figura 6.6. Evoluția nivelului seric al calcidiolului

Efectele asupra fosfatazei alcaline totale

Evoluția valorilor mediane ale fosfatazei alcaline totale în fiecare grup de tratament este prezentată în **Figura 6.7.**

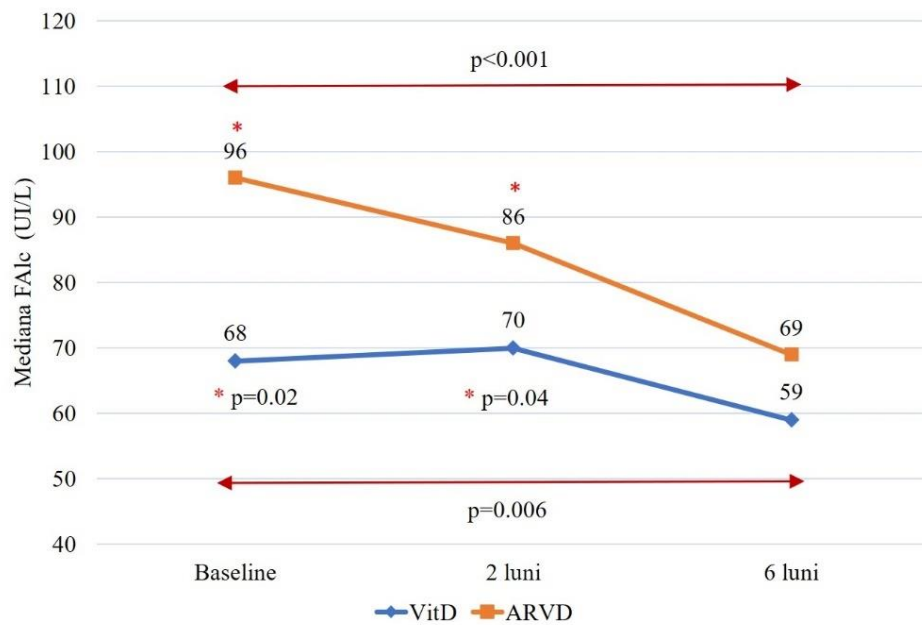


Figura 6.7. Evoluția nivelului seric al fosfatazei alcaline totale

Cei tratați cu paricalcitol au avut o scădere promptă, liniară și semnificativă a FAlc comparativ cu nivelul bazal, încă de la prima evaluare intermediară, ceea ce nu a fost valabil pentru cei tratați cu colecalciferol. Efectul de reducere a valorilor fosfatazei alcaline exercitate de paricalcitol a fost suficient de pregnant pentru atenuarea și apoi ștergerea, la finalul perioadei de studiu, a diferenței semnificative existente la includerea în studiu (**Figura 6.7**), similar cu efectele asupra iPTH.

Efectele asupra parametrilor de funcționalitate arterială

Niciunul dintre parametrii de funcționalitate arterială nu a fost influențat de niciunul din tratamentele administrate (**Tabel 6.3**). Nu au existat diferențe semnificative statistic la evaluarea medianelor valorilor ABI și CAVI la finalul studiului versus nivelul bazal.

Rezultatele pledează pentru absența oricărui efect asupra parametrilor de funcționalitate arterială ale celor două tipuri de derivați ai vitaminei D și pot fi parțial explicate prin durata relativ scurtă de intervenție terapeutică.

Parametri primari de siguranță

Incidența hipercalcemiei (CaT >10.5 mg/dL) a fost mică și similară între grupuri. Hiperfosfatemia (Pi >5 mg/dL), deși mai frecventă, a avut incidență similară în cele două grupuri (**Tabel 6.3**).

Variația funcției renale evaluate prin calculul eRFG la finalul studiului ($\Delta eRFG_{6-0}$) nu a diferit semnificativ între cele două loturi ($p=0.3$, **Tabel 6.2**).

Parametri secundari de siguranță

Funcția rinichiului a părut să fie influențată de tratamentul cu paricalcitol, când au fost comparate medianele eRFG la finalul intervenției terapeutice față de nivelul bazal, în fiecare grup. Dacă în grupul care a primit colecalciferol eRFG a rămas aproape neschimbat, în cel care a primit paricalcitol a fost consemnată o reducere discretă (cu 2 mL/min), dar semnificativă ($p=0.01$) a acestuia.

Concentrațiile serice ale calciului și ale fosfatului nu au variat semnificativ pe parcursul studiului în niciunul dintre grupuri, valorile lor mediane au rămas în limitele de referință normale ale laboratorului la toate momentele de evaluare intermediară, în fiecare grup de tratament.

Concluzii și contribuții personale

Deficitul vitaminei D este o problemă de sănătate publică mondială, prin prevalențele mari raportate și prin asocierea cu riscul cardiovascular, cea din urmă în strânsă legătură cu efectele pleiotrope ale acestui compus. Prevalența unui status inadecvat al vitaminei D este mai mare, iar relația deficitului său cu morbi-mortalitatea cardiovasculară este mai strânsă la pacienții cu BCR. Pe de altă parte, povara BCR și a complicațiilor sale devine din ce în ce mai grea odată cu îmbătrânirea populației. Toate acestea justifică aprofundarea problematicii deficitului vitaminei D și a caracteristicilor sale la pacienții cu suferință renală. Ca atare, pacienți cu BCR în pre-dializă din sudul țării au fost evaluați în vederea aprecierii deficitului vitaminei D și al intervenției terapeutice cu preparate de vitamină D, ca mijloc de ameliorare a TMO-BCR.

Așa cum reiese din primul studiu prezentat, prevalența deficitului vitaminei D la populația selectată este mare, peste jumătate din subiecții analizați având valori ale calcidiolului seric sub 15 ng/mL. Comparativ cu populația generală din țara noastră, prevalența statusului deficitar al vitaminei D la bolnavii cu BCR în pre-dializă din grupul analizat a fost de aproape două ori și jumătate mai mare, iar valoarea medie a calcidiolului seric la populația cu deficit a fost de două ori mai mică (17), ceea ce este conform cu ideile enunțate mai sus. Dacă raportăm rezultatele obținute privind prevalența deficitului vitaminei D din populația cu BCR din sudul țării la cea cu BCR din Europa, reies de asemenea valori mai mari în cazul României față de datele europene, de aproximativ 1.5-2.5 ori, în funcție de datele raportate.

Concluzia acestor rezultate este că, în țară, prevalența statusului inadecvat al vitaminei D la bolnavii cu BCR comparativ cu co-naționali fără BCR sau cu pacienții cu insuficiență renală din afara României este mai mare. Acest aspect pledează pentru sporirea atenției cu privire la screening-ul sistematic și la necesitatea unor strategii de suplimentare cu compuși nativi la această categorie. Este de interes formularea unor protocoale naționale medicale pentru tratamentul deficitului vitaminei D la bolnavii cu BCR, independent de apariția TMO-BCR.

Populația la risc dintre cei cu BCR de a avea deficit al vitaminei D a fost cea vârstnică, de sex feminin și cu un grad mai sever al hiperparatiroidismului secundar, ceea ce pledează

pentru necesitatea intervenției terapeutice eficiente asupra HPTS, potențial și prin corecția deficitului vitaminei D, punând bazele, mai departe, premiselor celui de-al doilea studiu. Mai mult decât atât, HPTS s-a asociat cu turnover-ul osos mai mare, iar deficitul vitaminei D, prin asocierea cu HPTS, pare să fi influențat negativ turnover-ul osos. Efectele, deși mai puțin spectaculoase clinic, sunt asociate cu complicații musculo-scheletale, precum creșterea riscului de fracturi, dureri și deformări osoase, cu impact asupra calității vieții și creșterea morbi-mortalității, evidențiind din nou importanța evaluării și tratamentului corect și complet al TMO-BCR.

Deficitul vitaminei D s-a asociat cu prevalența mai mare a bolii cardiovasculare și a fost un predictor independent al calcificărilor arteriale, fără să fi fost asociat și cu alți marker-i de boală vasculară evaluați. Acest aspect este în concordanță cu datele din literatură: unul dintre mecanismele etiopatogenice prin care vitamina D influențează sănătatea cardiovasculară este modularea calcificărilor arteriale VDR-mediat. În mod specific calcificările arteriale din BCR sunt mai degrabă la nivelul mediei și au drept consecință creșterea rigidității arteriale, dar în mod particular în cohorta analizată, rigiditatea arterială crescută a avut drept cauză calcificările de la nivelul plăcilor ateromatoase.

Rezultă așadar că etiopatogenia modificărilor de metabolism mineral și de apariție a calcificărilor arteriale la bolnavii cu BCR sunt complexe și intricate, că deficitul vitaminei D joacă un rol esențial în acest sens și că adresarea terapeutică corectă a acestuia are potențial de ameliorare a HPTS și a prognosticului cardiovascular. Ca atare, studiul 2 și-a propus să compare eficiența a doi derivați ai vitaminei D diferiți prin mecanismul de acțiune, unul nativ și un ARVD selectiv.

Lotul studiat a fost similar cu cel din studiul 1: au fost bolnavi cu BCR în pre-dializă, din sudul țării, cu deficit al vitaminei D, având în mod obligatoriu HPTS. Au fost testate cele două preparate în urma alocării prin randomizare, iar intervenția terapeutică a fost pe termen mediu.

Rezultatele principale au relevat că tratamentul cu vitamina D nativă a fost eficient doar pentru ameliorarea deficitului vitaminei D, însă nici compusul, nici aprovizionarea cu substrat pentru sinteza calcitriolului nu au fost suficiente pentru a exercita vreo influență asupra gradului HPTS. Este important de notat că dozele de compus nativ au fost suficient de mari

pentru a avea efect asupra statusului vitaminei D, însă cel mai probabil insuficiente pentru a putea spera la un efect asupra HPTS. Pe de altă parte, a devenit cert efectul ARVD de ameliorare a HPTS și lipsa efectului asupra corecției deficitului vitaminei D. Eficiența asupra parametrilor vasculari a fost cel mult modestă: niciunul dintre preparate nu a influențat marker-ii de rigiditate vasculară, cel puțin nu în aceste doze și nu după o administrare pe o perioadă cel mult medie. Ambii compuși s-au dovedit a fi siguri, cel puțin în dozele mici utilizate și la pacienții cu afectare moderată a funcției renale care nu au avut tulburări de metabolism fosfo-calcic preexistente.

Al doilea studiu, de altfel și singurul din țară cu acest design și obiective, a avut rezultate similare cu cele din literatură. Ele consolidează ipotezele formulate despre rolul diverșilor compuși ai vitaminei D în tratarea TMO-BCR, devenind evidente, pe de o parte, lipsurile fiecărui compus și, pe de altă parte, potențialele beneficii ale asocierii lor în practica medicală, cu scopul ameliorării TMO-BCR prin abordarea concomitentă a multiplelor componente ale sale. A devenit evident că doar corecția deficitului vitaminei D nu a fost suficientă pentru ameliorarea HPTS și că doar ARVD-ul ameliorează eficient HPTS și turnover-ul osos la bolnavii cu BCR. Ceea ce a devenit la fel de evident este ireversibilitatea modificărilor vasculare în urma administrării vitaminelor D, indiferent de tipul de preparat, ceea ce ne permite să speculăm un rol superior al prevenției apariției acestora.

Contribuțiile celui de-al doilea studiu sunt clarificarea efectelor celor doi compuși ai vitaminei D asupra diverșilor parametri TMO-BCR și importanța utilizării lor seriate sau concomitente prin prisma acțiunilor lor diferite și a eficienței terapeutice mai ample.

Ca atare, studiile de față deschid noi direcții de cercetare:

1. Deoarece activatorii selectivi ai receptorilor vitaminei D par să corecteze mai ales efectele endocrine ale deficitului de vitamină D, este posibil ca efectele pleiotrope ale deficitului de vitamină D să fie mai puțin corectate, iar efectele pleiotrope, inclusiv cele cardiovasculare, par a fi mai bine corectate cu derivați nativi ai vitaminei D. De aceea, sunt necesare studii care să evalueze eficiența și siguranța asocierii vitaminei D native cu activatori ai receptorilor vitaminei D asupra diverselor componente ale TMO-BCR.

2. Tulburările metabolismului mineral și osos debutează din stadii inițiale ale BCR și efectul asupra scheletului osos și asupra vaselor este cumulativ în timp. Ca atare, modificările structurale ale vaselor sunt puțin reversibile în stadiile avansate ale Bolii cronice de rinichi. În consecință, corectarea deficitului nutrițional de vitamină D poate fi mai eficient dacă este inițiat mai devreme în evoluția Bolii cronice de rinichi. Această ipoteză trebuie testată în studii prospective controlate.
3. Rezultatele studiului de față sugerează că rigiditatea arterială este influențată de deficitul de vitamină D mai mult prin calcificarea plăcilor endoteliale decât de remodelarea mediei. Această observație necesită, de asemenea, studii ulterioare.

Bibliografie

1. Norman AW, Henry HL. Calcium-Regulating Hormones. În: Hormones. 2015. p. 189-221.
2. *** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). CKD-MBD 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):1-59.
3. Yamada S, Nakano T. Role of Chronic Kidney Disease (CKD)–Mineral and Bone Disorder (MBD) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in CKD. *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(8):835-50.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
5. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB Del. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The national academies press; 2011.
6. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to endocrine society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1146-52.
7. Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int.* 2020;106(1):14-29.
8. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;144:138-45.
9. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos.* 2012;7(1-2):155-72.
10. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-20.

11. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):671-80.
12. Melamed ML, Chonchol M, Gutiérrez OM, Kalantar-zadeh K, Kendrick J, Norris K, et al. The Role of Vitamin D in CKD Stages 3 to 4: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(6):834-45.
13. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8.
14. Cardoso M, Pereira L. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2018;(x x):1-11.
15. Zappulo F, Cappuccilli M, Cingolani A, Scrivo A, Chiocchini ALC, Nunzio M Di, et al. Vitamin D and the Kidney: Two Players, One Console. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16).
16. J. E. Manson, S. Bassuk JEB. Principal Results of the VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL) and Updated Meta-analyses of Relevant Vitamin D Trials. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;198:1-25.
17. Brîndușe LA, Eclemea I, Neculau AE, Cucu MA. Vitamin D Status in the Adult Population of Romania—Results of the European Health Examination Survey. *Nutrients.* 2024;16(6):1-15.
18. Căpușă C, Stefan G, Stancu S, Ilyes A, Dorobanțu N, Mircescu G. Subclinical cardiovascular disease markers and vitamin D deficiency in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Arch Med Sci.* 2016;12(5):1015-22.
19. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio–ankle vascular index. *J Cardiol.* 2021;78(6):493-501.
20. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5 - Achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transpl.* 2007;22(4):1171-6.
21. Moorthi RN, Moe SM. CKD—Mineral and Bone Disorder: Core Curriculum 2011. *Am J*

- Kidney Dis. 2011;58(6):1022-36.
22. Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, De Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res.* 2023;119(11):2017-32.
 23. *** 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.* 2009;76(113):S1-130.
 24. Sun C-K. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control.* 2013;6:27-38.
 25. Foster MC, Ghuman N, Hwang S, Murabito JM, Fox CS. Low Ankle-Brachial Index and the Development of Rapid Estimated GFR Decline and CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):204-10.
 26. Ix JH, Katz R, De Boer IH, Kestenbaum BR, Allison MA, Siscovick DS, et al. Association of Chronic Kidney Disease With the Spectrum of Ankle Brachial Index: The CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(13):1176-84.

Lista cu lucrări științifice publicate

Articole

1. Stancu S, **Chiriac C**, Maria D, Mota E, Mircescu G, Capusa C. Nutritional or Active Vitamin D for the Correction of Mineral Metabolism Abnormalities in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients?. Acta Endo (Buc) 2018 Oct-Dec; 14(4):505-513. doi:[10.4183/aeb.2018.505](https://doi.org/10.4183/aeb.2018.505), PMID: 31149304. ISI, FI 0.449 (Capitolul 6, pag. 80-115)

2. **Chiriac C**, Ciurea OA, Lipan M, Capusa CS, Mircescu G. Vitamin D Deficiency, Bone Turnover Markers and Arterial Calcifications in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients. Acta Endo (Buc) 2024 Jan-March; 20(1):1-9. doi:[10.4183/aeb.2024.1](https://doi.org/10.4183/aeb.2024.1), ISI, FI 0.7 (Capitolul 5, pag. 47-79)

3. Ștefan G, **Chiriac C**, Stancu S, Zugravu A, Petre N. Bilateral infiltrative kidney metastasis due to non-keratinizing squamous cell carcinoma of the lung: lesson for the clinical nephrologist. J Nephrol 2023; 36:1703–1706. doi.org/10.1007/s40620-023-01627-7

4. Ștefan G, Cîncă S, **Chiriac C**, Zugravu A, Stancu S. Multiple Myeloma and Kidney Impairment at Diagnosis: A Nephrological Perspective from an Eastern European Country. Medicina (Kaunas). 2023 Jul 18;59(7):1326. doi: [10.3390/medicina59071326](https://doi.org/10.3390/medicina59071326). PMID: 37512137; PMCID: PMC10384718.

Postere

1. Capușă C, Mehedinți AM, Viașu L, Dumitru D, **Chiriac C**, Mircescu G. Fibroblast growth factor 23 and the risk of renal replacement therapy initiation in non-dialysis chronic kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant, 2018 May; 33(1):i166. doi.org/10.1093/ndt/gfy104.FP392

2. Mehedinți AM, Căpușă C, Corbu A, **Chiriac C**, Andreiana I, Mircescu G. Impact of anemia and iron parameters on hypothyroidism in non-dialysis chronic kidney disease patients. Nephrol Dial Transplant, 2019 June; 34(Suppl 1). doi.org/10.1093/ndt/gfz103.SP365