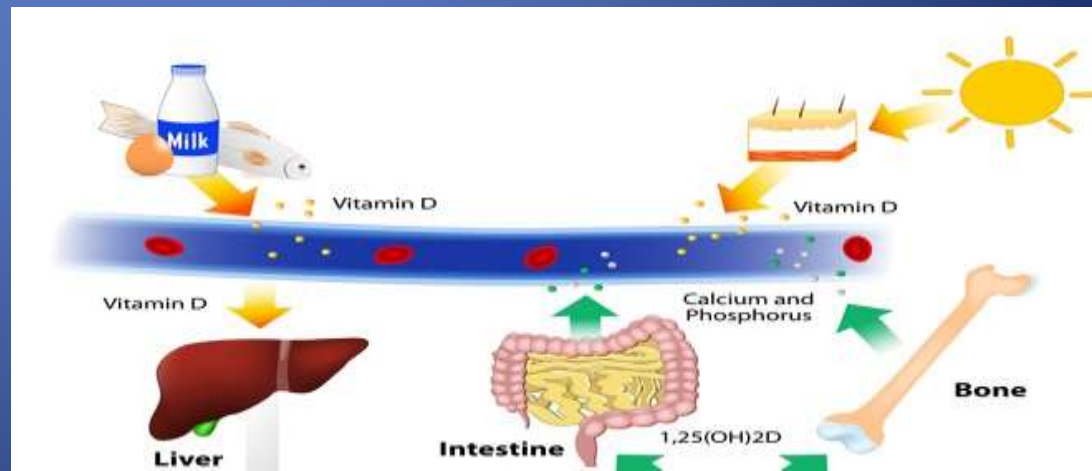


Uloga vitamina D u liječenju kronične bubrežne bolesti

Azer Rizikalo, dr med

Doc.dr.sc.Slavica Ćorić



- Kronična bolest bubrega (KBB) je međunarodni javno- zdravstveni problem koji zahvata 5-10% svjetske populacije

- Sa opadanjem bubrežne funkcije dolazi do progresivnog pogoršanja homeostaze kalcija i fosfora u serumu i tkivima i promjene razine hormona u cirkulaciji, uključujući parathormon (PTH), 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D], 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25 (OH) 2D] i druge metabolite vitamina D, faktor rasta fibroblasta-23 (FGF-23), te hormon rasta.

- Počevši od stadija 3 KBB, sposobnost bubrega da na odgovarajući način izluči fosfate je smanjena, što dovodi do hiperfosfatemije, povećanja nivoa PTH, smanjenja nivoa 1,25 (OH) 2D uz povišen nivo FGF-23.
- Pretvaranje 25 (OH) D u 1,25 (OH) 2D je narušeno, čime se smanjuje crijevna apsorpcija kalcija a povećava nivo PTH.

- Kao rezultat poremećenih mineralnih i endokrinih funkcija u KBB , koštane abnormalnosti se mogu naći gotovo kod svih bolesnika na dijalizi (stadij 5D KBB), a i kod većine bolesnika u stadijima 3-5 KBB.

	KBZ 3		KBZ 4		KBZ 5	
Fosfor	1.01	mmol/ L	1.13	mmol/ L	1.4 2	mmol/ L
Korigirani kalcij	2.37	mmol/L	1.87	mmol/L	1.15	mmol/L
Kalij	4.0	mmol/L	4.3	mmol/L	5.7	mmol/L
iPTH	70	pg/ml	114	pg/ml	234	pg/ml
25 OH ₂ D ₃	31	ng/ml	14.6	ng/ml	11.3	ng/ml

Pluripotentni efekti Vitamina

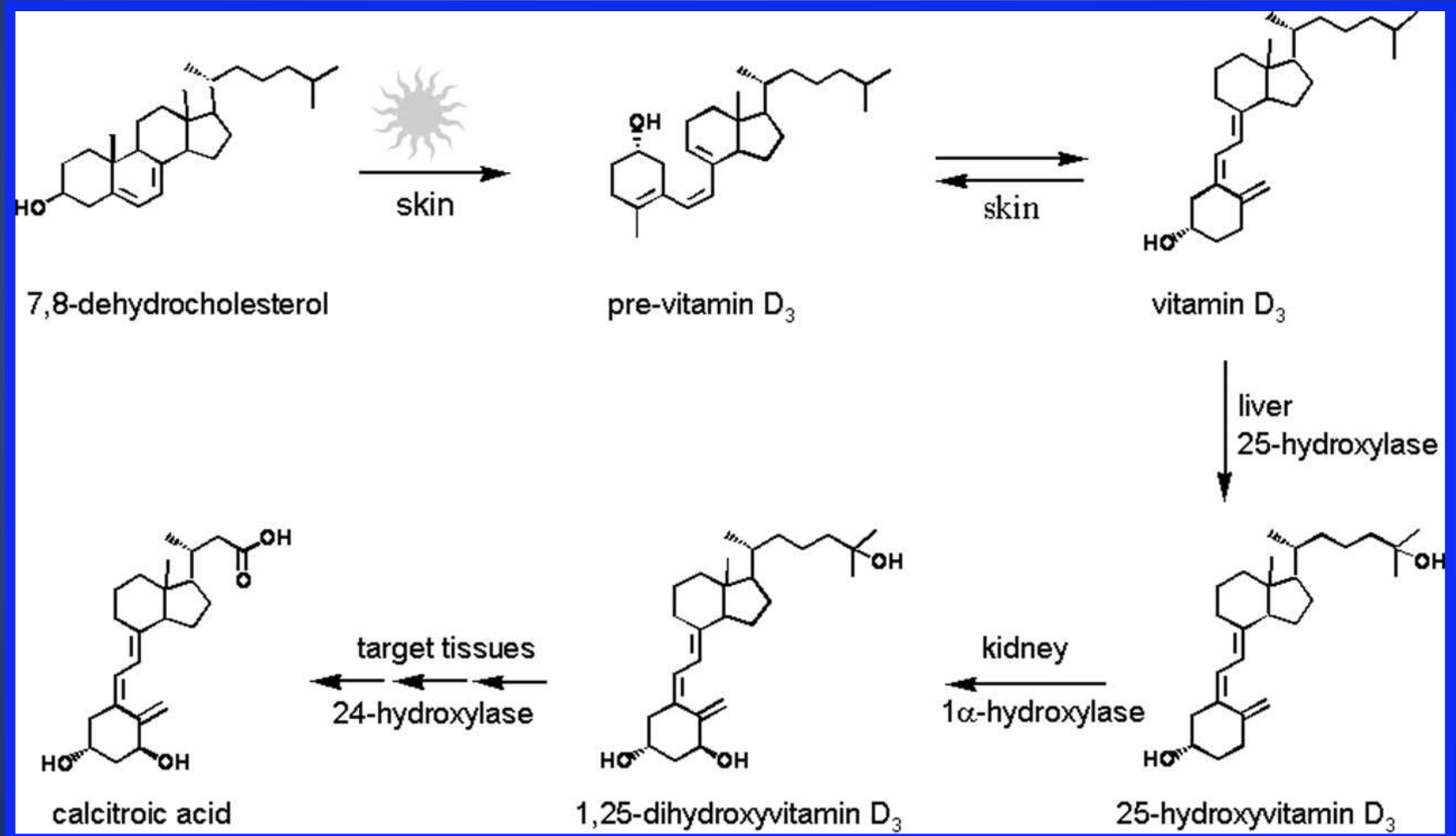


- -alfakacidol (1-hidroksikolekalciferol)
- kalcitriol(1,25dihidroksikolekalciferol)
- Kolekalciferol(vitamin D3), ergokalciferol (vitamin D2)
- Dihidrotahiseterol (DHT),
- 22-dihidroergokalciferol(vitamin D4),
- sitokalciferol(Vitamin D5)

Kalciferol

- Vitamin D2-derivat ergosterola
- Proizvode ga fitoplanktoni, gljive, beskralješnjaci kao odgovor na UV zračenje.
- Ne proizvode ga kopnene biljke ni kralješnjaci
- Kolekalciferol –VD3
- Najveći izvor VD3 je koža koja je izložena UV zračenju
- Osjetljiv na nizak pH
- U kiselom mediju se nepovratno pretvara u izotahisterol

Vitamin D



Vitamin D je jedan od najstarijih hormona.

Bio je prisutan u najranijim životnim formama prije 750 milijuna godina.

Fitoplankton, zooplankton i većina biljaka i životinja koje su izložene sunčevim zrakama imaju sposobnost stvaranja vitamina D.

- Edvard Melanbi je 1920. godine, radeći sa psima koji su odgajani bez prisustva sunčeve i UV svjetlosti, otkrio da u hrani postoji neki element u tragu čiji nedostatak dovodi do rahitisa. Nadalje, on je utvrdio da je ulje od jetre bakalara odlično antirahitično sredstvo.
- 1923. godine Goldblat i Soam su dokazali da se izlaganjem prekursora vitamina D u koži /7-dehidroholesterol/ sunčevim ili UV zrakama dobije supstanca ekvivalentna vitaminu topivom u masti.
- Kemijsku strukturu vitamina D otkrio je prof. A. Windaus 1930. u Getingenu.

Metabolizam VD

- VD iz hrane se apsorbira putem hilomikrona u limfu → ulazi u cirkulaciju gdje se veže na vezni protein DBP/ *vitamin D binding protein*/ i transportira do jetre.
- Dio VD stvorenog u koži sekvestrira se i pohranjuje u masnom tkivu za kasniju uporabu.
- Oba oblika VD/egzogeni i endogeni/ metaboliziraju se na isti način: prva hidroksilacija u jetri → 25(OH)D - druga u bubregu → 1,25(OH)₂D

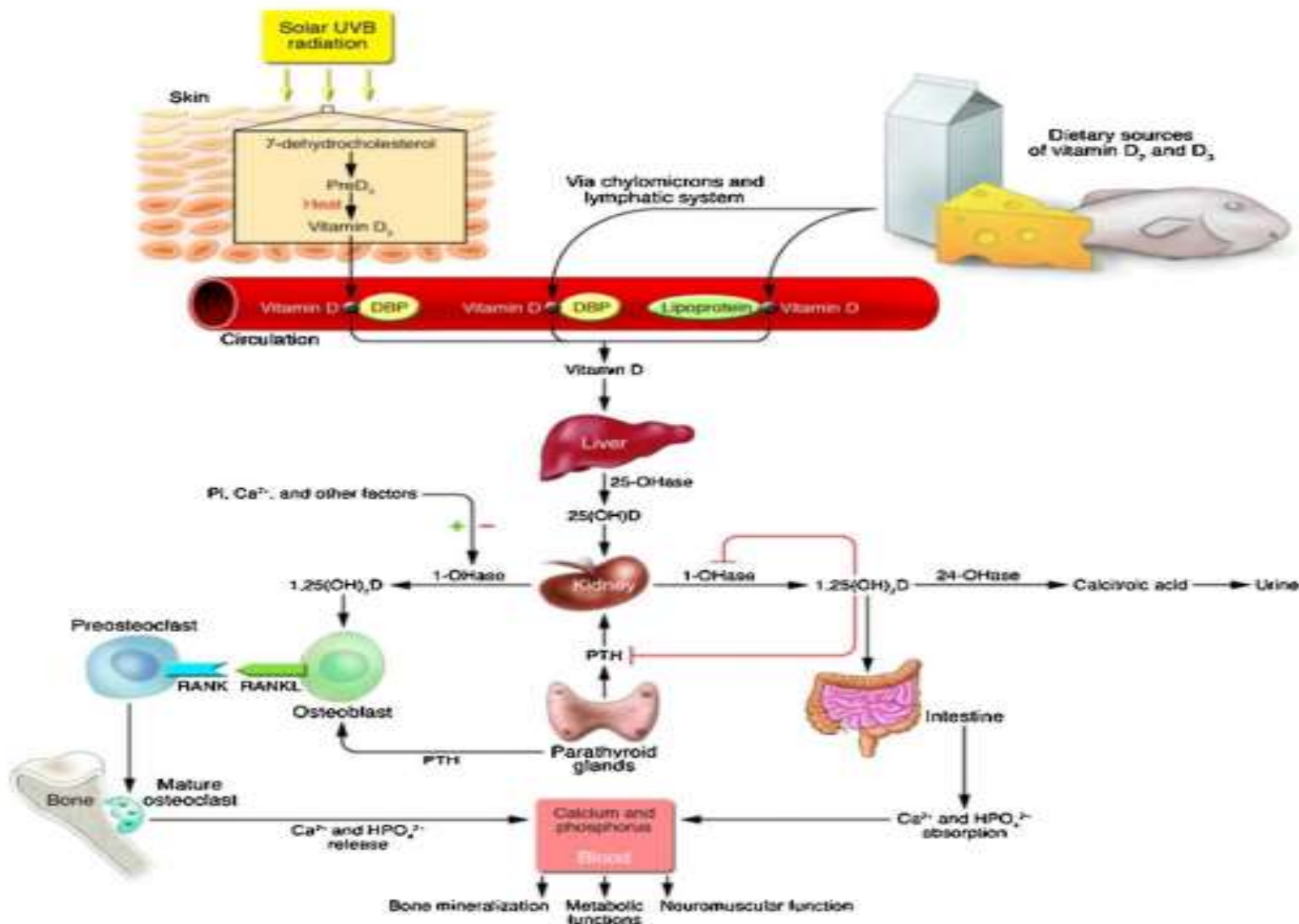


Fig. 1 Overview of vitamin D metabolism: classical actions. UVB Solar ultraviolet B radiation, DBP vitamin D binding protein, 25(OH)D 25-hydroxyvitamin D, 1,25(OH)₂D 1,25-dihydroxyvitamin D,

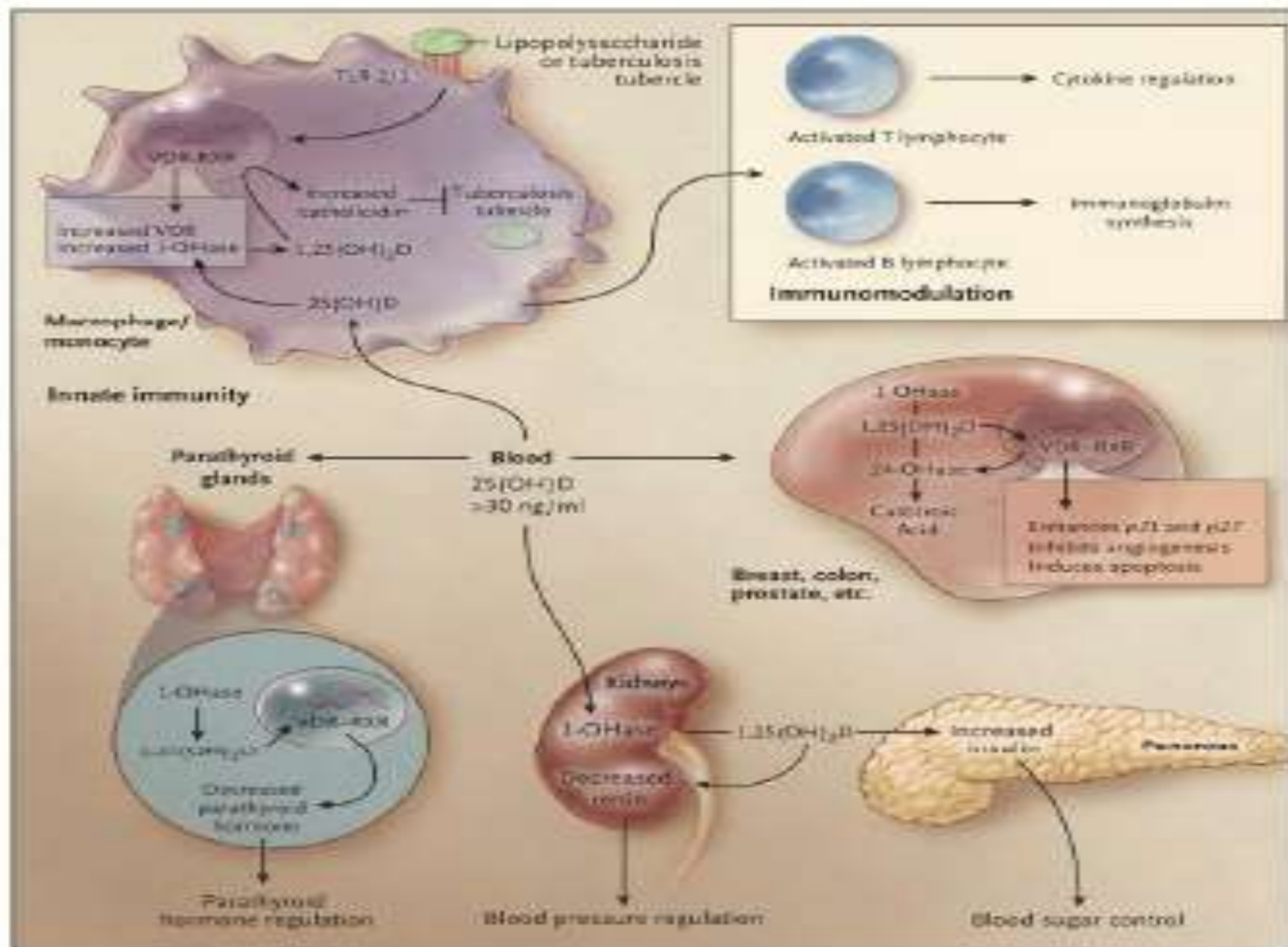
OHase hydroxylase, PTH parathyroid hormone. Used with permission from [33]

Metabolizam VD

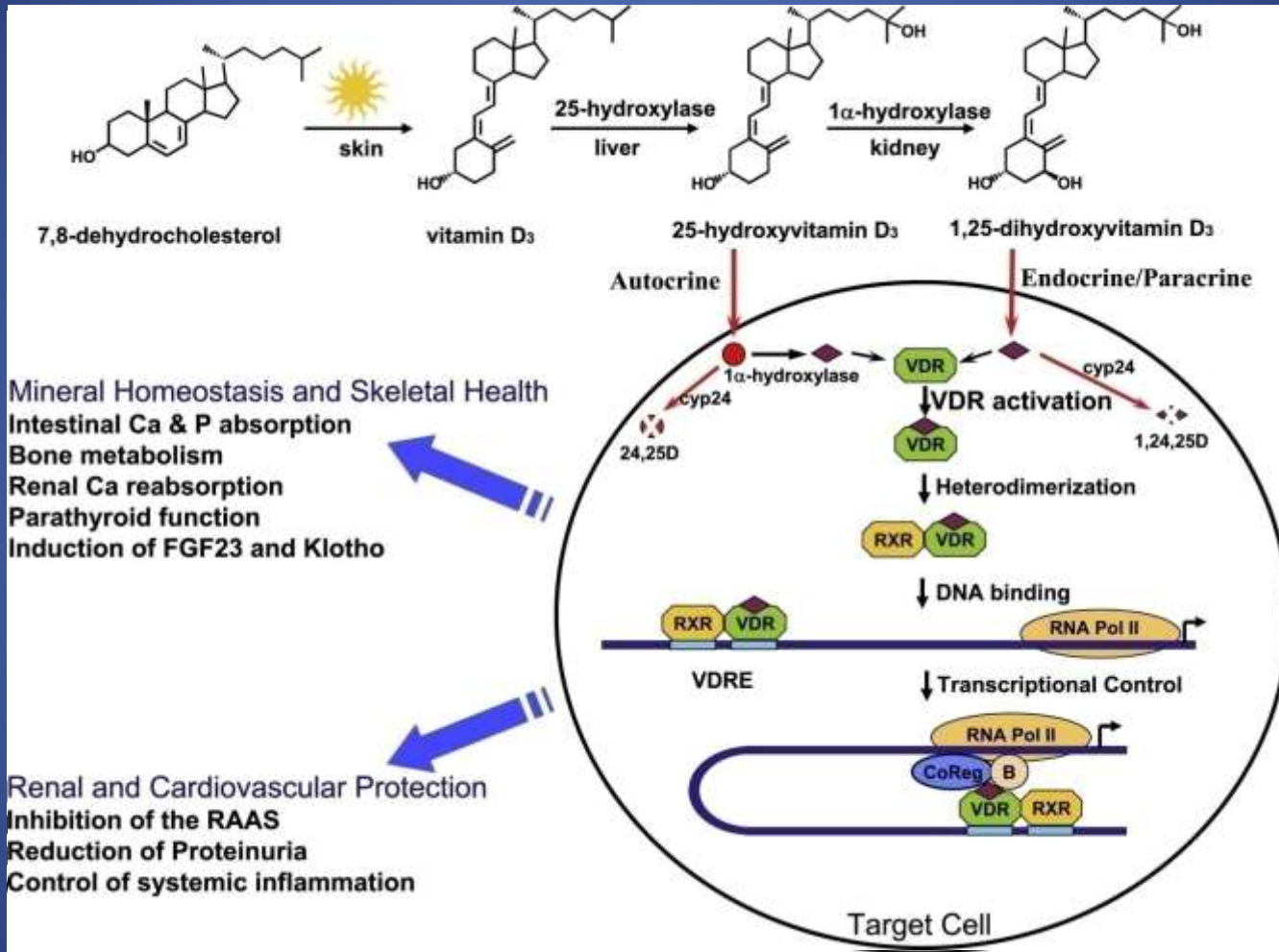
- 25(OH) D-glavni cirkulirajući oblik VD
- Odražava status VD u organizmu
- Poluživot u plazmi: 2 tjedna
- Njegova koncentracija dobro korelira s pojavom sek. hiperparat., rahitisa i ostemalacije
- Koncentracija 1,25(OH)2D znatno je niža, ali je njegova biološka aktivnost 500-1000 puta veća od aktivnosti 25(OH)D, pa je on aktivni oblik vitamina D
- Poluživot 1,25(OH)2D u plazmi 4-7 h.

Metabolizam VD

- Produkciju 1,25(OH)₂D potiče PTH, a koče ioni Ca i sam 1,25(OH)₂D preko kočenja sinteze PTH i aktivnosti 1 α hidroksilaze
- 1,25(OH)₂D inaktivira se u bubregu tako da ga enzim 24-hidroksilaza pretvara u inaktivni metabolit topljiv u vodi i izlučuje se urinom
- Osim renalne produkcije 1,25(OH)₂ D čiji je primarni cilj održanje normokalcemije, postoji i autonomna ekstrarenalna produkcija aktivnog oblika vitamina D u raznim tkivima i stanicama.



Fiziološka uloga vitamina D



VD

- Aktivnost VD ostvaruje se preko genomskog i negenomskog učinka
- Genomski- $1,25(\text{OH})_2 \text{ D}$ ulazi u stanicu i veže se za VDR na jezgri
- Negenomski učinak ostvaruje se vezanjem za membranski VDR
- Ubikvitornost VDR
- Iznimka :CKS, Purkinjeove stanice malog mozga

VD

- 1,25(OH)₂D modulira direktno ili indirektno funkciju brojnih gena. Novija istraživanja pokazuju da je više od 900 različitih gena pod utjecajem 1,25(OH)₂D i da gotovo sva tkiva posjeduju VDR (nuklearni transkripcijski faktor koji pripada porodici receptora za steroidne hormone).
- Brojna tkiva i stanice posjeduju i mitohondrijski enzim 1 α -hidroksilazu: makrofagi, keratinociti, glatke mišićne stanice krvnih žila, β stanice gušterače, stanice srca, debelog crijeva, prostate, dojke, mozga-što omogućava ekstrarenalnu i autonomnu produkciju 1,25(OH)₂D

VD

- Vežanjem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ za receptor induciraju se promjene koje rezultiraju pokretanjem velikog broja transkripcijskih koaktivatora koji stimuliraju transkripciju sasvim određenih gena
- Aktivirani VDR u crijevu stimulira sintezu proteina za vezanje kalcija, u kostima VDR stimulira proizvodnju osteokalcina, osteopontina i alkalne fosfataze

VD

- Različite vrste tumorskih stanica posjeduju receptore za $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (tm dojke, melanom, promijeloblastom). Takve stanice pod utjecajem $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ smanjuju svoju proliferaciju i bolje se diferenciraju.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ regulira sintezu PTH mehanizmom povratne sprege. Zbog toga je opravdano terapijsko davanje u cilju snižavanja PTH i povećane apsorpcije Ca iz crijeva

VD i infekcije

- Stanice imunskog sustava, posebice aktivirani makrofagi, imaju sposobnost ekstrarenalne i neovisne produkcije $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- Aktivacija makrofaga-dovodi do indukcije mitohondrijske 1α -hidroksilaze i produkcije $1,25(\text{OH})_2\text{D}$
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dovodi do indukcije sinteze katehelicidina, antimikrobnog peptida, koji oštećuje integritet stanične stijenke bakterija i drugih patogena uzrokujući smrt bakterije, tj. djeluje baktericidno unutar fagosoma makrofaga.
- Na taj način od makrofaga produciran $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ djeluje i parakrino na T i B-limfocite pa je važan imunomodulator.

VD I SRCE

- Deficit vitamina D čest je u bolesnika sa srčanim bolestima.
- Srčani miociti i fibroblasti posjeduju nuklearni VDR1 α - i 24-hidroksilazu \leftrightarrow učinak 1,25(OH) $_2$ D na srce ovisi o statusu vitamina D u tijelu
- Utvrđeno je da miševi bez VDR-a dobiju povišen krvni tlak, hipertrofiju i disfunkciju miokarda i kongestivnu srčanu bolest.
- U prospektivnim studijama nedostatak vitamina D je utvrđen kao nezavisan faktor rizika od nagle smrti uzrokovane srčanom bolesti, kao i od smrti uzrokovane srčanom dekompenzacijom.

Ciljne vrijednosti

- Hipertoničari i povećan KV rizik:
25(OH)D 20 ng/ml
- Osobe s visokim rizikom za KV incidente, autoimune bolesti, karcinome
25(OH)D 30-40 ng/ml
- Kontrola najmanje 3 mjeseca nakon početka terapije
- Dnevni unos od 1000IU povisuje 25(OH)D za 10 ng

- KBB i vitamin D
- Ipak nije dokazano da postizanje određene serumske koncentracije vitamina D smanjuje smrtnost, niti je uspostavljen optimalan profil kod ovih pacijenata.
- Dok koristi od popravljavanja serumske koncentracije 25 (OH) D nisu potvrđene, ipak smatramo da mjerenje vitamina D kod bolesnika s KBB u stadijima 3-5 KBB može biti od koristi.

Definition of Deficiency and Insufficiency

25(OH) Vitamin D levels:

Over 30ng/ml: Sufficient

15-30ng/ml: **INSUFFICIENT**

Under 15ng/ml: **DEFICIENT**

VD

- Serumske razine VD i 25(OH)D sezonski variraju i ovise o unosu VD, ali razina 1,25(OH)₂D nije podložna ovim utjecajima niti ovisi o izlaganju suncu
- Na stvaranje kolekalciferola u koži utječu: količina melanina, vrijeme i duljina izlaganja suncu, geografska širina, uporaba krema s većim zaštitnim faktorom, životna dob..



- Insuficijencija → ↑PTH →
- ubrzana resorpcija kosti → osteoporoza
- Deficijencija → rahitis ili osteomalacija
- Mišićna slabost → sklonost padu → osteoporotični prijelomi
- Suficijencija vitamina D
- Bolja tjelesna sposobnost
- Manji morbiditet i mortalitet od malignih bolesti
- Manji rizik od autoimunih bolesti, infekcija
- Manji rizik od KV bolesti

Prevalence of 25(OH)D deficiency in **CKD 5D**

From a variety of studies, prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency ranges from **70% to over 90%** ^{1,2,3,4}

1. Tokmak, F. Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 4016–4020. 2. Jean, G. Nephrol Dial Transplant (2008) 23: 3670–3676 3. Saab, G. Nephron Clin Pract 2007;105:c132–c138. 4. Shah, N. Perit Dial Int 2005;25(4):362

