

ВИТАМИН D СТАТУС ПРИ ПАЦИЕНТИ С БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

Ж. Филипов¹, Б. Златков¹, Е. Паскалев¹, Д. Свинаров² и В. Владимиров³

¹Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска” – София

²Клинична лаборатория по лекарствен и терапевтичен мониторинг, УМБАЛ „Александровска” – София

³Клиника по урология, УМБАЛ „Александровска” – София

VITAMIN D STATUS IN PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANTATION

Zh. Filipov¹, B. Zlatkov¹, E. Paskalev¹, D. Svinarov² and V. Vladimirov³

¹Clinic of Nephrology and Transplantation, UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia

²Clinical Laboratory of Medicinal and Therapeutic Monitoring, UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia

³Clinic of Urology, UMHAT “Aleksandrovska” – Sofia

| | |
|---|---|
| <p>Резюме:</p> | <p>Витамин D е с доказано значение за минералния метаболизъм и костното здраве. В последните години се увеличава информацията за т. нар. плейотропни ефекти на витамин D – имуномодулация, ренопротекция, противотуморна активност и др. При пациенти с напреднало хронично бъбречно заболяване (гломерулна филтрация под 60 ml/min/1,73 m²) е налице намалено ниво на двата метаболита на вит. D – 25-хидроксивитамин D и 1,25-дихидроксивитамин D, което е ключов момент в патогенезата на вторичния хиперпаратиреоидизъм. След бъбречна трансплантация редица фактори водят до дефицит на витамин D – намалено излагане на слънчева светлина, имunosупресивна терапия, намалена бъбречна функция и др. Целта на обзора е да събере наличната информация относно връзката между витамин D и пациентите с бъбречна трансплантация и да даде насока за по-нататъшна терапевтична стратегия. Дефицитът на витамин D е с огромно значение не само за минерално-костния метаболизъм, високата честота след бъбречна трансплантация и неуточнената все още терапевтична стратегия.</p> |
| <p>Ключови думи:</p> | <p>витамин D, бъбречна трансплантация, хронично бъбречно заболяване, плейотропни ефекти</p> |
| <p>Адрес за кореспонденция:</p> | <p>Д-р Ж. Филипов, Клиника по нефрология и трансплантация, УМБАЛ „Александровска”, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, 1431 София</p> |
| <p>Summary:</p> | <p>Vitamin D is a widely recognized factor in mineral and bone metabolism. Recently a larger number of publications deal with the pleiotropic effects of vitamin D – renoprotection, modulating immune response, etc. The serum levels of the two metabolites of vitamin D – 25-OH vit. D and 1, 25-OH vit. D are reduced in patients with advanced CKD, which is the cornerstone for secondary hyperparathyroidism. After kidney transplantation vitamin D insufficiency is highly prevalent due to several factors – reduced sun exposure, immunosuppressive agents, reduced kidney function, etc. The aim of our review is to collect the current data concerning vitamin D and kidney transplantation and to give further recommendations about therapeutic strategy. Low serum level of vitamin D is a highly prevalent problem in kidney transplant recipients, having complex importance and etiology, without fully clarified treatment plan.</p> |
| <p>Key words:</p> | <p>vitamin D, kidney transplantation, chronic kidney disease, pleiotropic effects</p> |
| <p>Address for correspondence:</p> | <p>Zh. Filipov, M. D., Clinic of Nephrology and Transplantation, UMHAT “Aleksandrovska”, 1, Sv. G. Sofiyski Str., Bg – 1431 Sofia</p> |

МЕТАБОЛИЗЪМ НА ВИТАМИН D В НОРМА И ПРИ ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ

Витамин D е познат под две форми – вит. D₂ – ергокалциферол, и вит. D₃ – холекалциферол. Ергокалциферолът постъпва в човешкия организъм *per os* с храна от растителен произход, докато холекалциферолът се синтезира в кожата под въздействие на ултравиолетовите лъчи или се набавя с храна от животински произход. Двете съставки са с еднаква биологична активност и сравнително бързо се метаболизират в черния дроб до 25-хидроксивитамин D (25-ОН вит. D), който е с полуживот 2-3 седмици и е основен маркер за статуса на вит. D в организма. В серума 25-ОН вит. D е свързан с вит. D-свързващ протеин. Следва ново хидроксилиране в тубулните клетки на бъбреците до 1,25-дихидроксивит. D, който е активният метаболит и е в основата на увеличена резорбция на калций и фосфати от гастроинтестиналния тракт, чрез активиране на рецептора за витамин D [1]. Важно е да се отбележи, че други органи (кератиноцити, простата) също притежават рецептори за вит. D, което е в основата на плейотропните му ефекти [1]. Разграждането на активния метаболит на вит. D се осъществява от 24-ОН хидроксилаза, която ограничава действието му. С оглед на синтеза на витамин D в кожата неговото ниво има подчертана сезонна зависимост.

При хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) с оглед патологичните промени в бъбреците настъпва намаляване на синтеза на 1,25-дихидроксивитамин D. Това се отчита още при спадане на изчислената гломерулна филтрация трайно под 60 ml/min/1,73 m² и е ключов фактор в патогенезата на вторичния хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ) при ХБЗ [2].

Освен намаляване на нивото на 1,25-дихидроксивитамин D се установява и намаляване на нивото на 25-хидроксивитамин D. Причина за това е намаленият синтез в кожата при понапреднала възраст, неадекватен хранителен внос, увеличен катаболизъм поради активиране на ензима 24-хидроксилаза, намалена експозиция на слънце, повишено съдържание на меланин в кожата, намалена тубулна резорбция при нефрозен синдром [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Важен момент в метаболизма на витамин D при ХБЗ са промените, настъпващи при рецептора за вит. D. При уремия се наблюдава намален синтез на рецептора; освен това поради увеличаване обема на паращитовидните жлези се отчита относително намаляване на гъстотата на рецептора по повърхността на клетките на паращитовидните жлези, което води до допълнително влошаване на ВХПТ .

РОЛЯ НА ВИТАМИН D – МИНЕРАЛНО-КОСТЕН И ПЛЕЙОТРОПЕН ЕФЕКТ

Минерално-костен ефект

Активната форма на витамин D се свързва с рецептора за витамин D в гастроинтестинален тракт (тънки черва), кости (остеокласти), паращитовидни жлези. В резултат се увеличава резорбцията на калций от тънките черва, повишава се активността на остеокластите в костите и се потиска синтезът на паратиреоиден хормон (ПТХ) от паращитовидните жлези [1].

Плейотропни ефекти

В основата на този вид действие на витамин D е фактът, че рецепторът на витамин D се открива в други органи освен посочените – клетките на имунната система, простата, панкреас, бъбреци, дебело черво, млечни жлези и т.н. Налице е освен това и небъбречна 1-алфа-хидроксилаза, която не се контролира от ПТХ, а от възпалителни медиатори. Тези два фактора са в основата на допълнителната биологична активност на витамин D.

Нефропротективен ефект

Активирането на рецептора за вит. D в бъбреците води до намаляване на протеинурията чрез увеличена експресия на мегалин в тубулите. Налице е още и потискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), антиинфламаторен и антипролиферативен ефект [9, 10].

Повлияване на сърдечно-съдовата система

Активирането на вит. D се свързва с изразена сърдечно-съдова протекция. Това може да се обясни с потискане на РААС, стимулиране секрецията на атриален натриуретичен пептид, потискане пролиферацията и хипертрофията на кардиомиоцитите, а също така и на ренопротективния ефект. В артериалните съдове вит. D е с антиинфламаторен и антиатерогенен ефект; витамин D потиска и пролиферацията на гладкомускулните клетки в стената на съдовете [11, 12, 13, 14].

Повлияване на кръвната захарния метаболизъм

Витамин D подобрява инсулиновата секреция и чувствителност. Освен това подобрява интернализиранието на глюкозата в клетката и експресията на рецептора за инсулин [15, 16, 17].

Витамин D и имунитет

Почти всички клетки на имунната система експресират рецептора за вит. D на повърхността си, включително макрофаги, дендритни клет-

ки, CD4+ и CD8+ Т-клетъчни субпопулации. Активирането на рецептора за витамин D води до потискане на Th₁ субпопулация и активиране на популацията от Th₂ лимфоцити. Това води до имуномодулаторен ефект, свързан с подобрена толерантност към собствени антигени [18]. Витамин D подобрява и антимикробната активност на организма [19].

Противотуморен ефект

Някои тъкани притежават собствена 1 α -хидроксилазна активност – млечни жлези, дебело черво, кожа, простата. Счита се, че локално образуваната активна форма на витамин D има локално противотуморно и стимулиращо клетъчната диференциация действие. Вероятно този ефект се медира чрез рецептора за епидермалния растежен фактор, индуциране на апоптоза при туморните клетки и други механизми [20, 21].

ВИТАМИН D СЛЕД БЪБРЕЧНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ

След бъбречна трансплантация би трябвало да се очаква повишаване на нивата на всички метаболити на витамин D. Проучванията обаче показват висока честота на витамин D недостатъчност [22, 23]. Факторите, които водят до 25-хидроксивитамин D недостатъчност са много, най-честите са ограничаване излагането на слънце с оглед превенция на кожни тумори, имуносупресивната терапия, в частност кортикостероидите, увеличават катаболизма на витамин D, висока честота на ХБЗ след трансплантация и т.н. [24, 25, 26]

Ниските нива на витамин D са значим проблем предвид посочените му свойства. След бъбречна трансплантация персистират костните промени от предхождащата напреднала бъбречна недостатъчност. Ето защо е необходимо проследяване нивото на 25-ОН витамин D след трансплантацията според препоръките на KDIGO [27].

Описаният имуномодулаторен ефект е с голямо значение при бъбречна трансплантация. Ретроспективни проучвания демонстрират подобрена функция и подобрена преживяемост на трансплантата при пациенти, лекувани с 1,25-дихидроксивитамин D, като наблюденията са в сила не само за бъбречна трансплантация, но и за други видове органна трансплантация [28, 29, 30]. При други проучвания се установява висока честота на ниски нива на 1,25-дихидроксивитамин D, което е свързано с по-лоша функция на графта и по-ниска преживяемост на пациента

[31]. Някои автори дори описват адитивен ефект към прилаганата имуносупресивна терапия [32].

Витамин D е с огромно значение по отношение на характерните усложнения след бъбречна трансплантация – инфекциозен риск, захарен диабет, ренопротекция, хипертония и други метаболитни промени, висока честота на туморни заболявания, отново поради описаните вече плейотропни ефекти.

Налице са 3 вида медикаменти, коригиращи дефицита – витамин D₂/D₃, активният метаболит 1,25-дихидроксивитамин D, активатор на рецептора за витамин D.

Корекцията на недостатъчността обаче остава на този етап не съвсем изяснен проблем. Относно костния метаболизъм са налице редица препоръки, които не засягат плейотропните ефекти на витамин D. Според някои автори лечението с калцитриол може да повлияе проявите от страна на костите, но това не е достатъчно за осъществяване на другите биологични ефекти, поради което е нужно и коригиране на дефицита на 25-хидроксивитамин D. Все още има разминаване между различните автори относно целевите стойности на серумното ниво на 25-хидроксивитамин D, както и стойностите, над които да не се провежда лечение [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ниското ниво на витамин D при пациентите с бъбречна трансплантация е с висока честота и многофакторна етиология. Клиничното значение се простира отвъд минералния метаболизъм, като остават още много неизяснени въпроси по този проблем.

Библиография

1. Harrison's Principles of Internal Medicine – 16th edition, 2005, McGraw-Hill Companies, 2246-2249.
2. Levin, A. 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.*, **71**, 2007, 31-38.
3. Koenig, K. G. et al. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. – *Kidney Int.*, **41**, 1992, 161-165.
4. Holick, M. F. Vitamin D and the kidney. – *Kidney Int.*, **32**, 1987, 912-929.
5. Holick, M. F., L. Y. Matsuoka et J. Wortsman. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. – *Lancet*, **2**, 1989, 1104-1105.
6. Clemens, T. L. et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. – *Lancet*, **1**, 1982, 74-76.
7. Saha, H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. – *Clin. Nephrol.*, **41**, 1994, 290-296.
8. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease.

9. L a m b e r s H e e r s p i n k, H. J. et al. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study: study design and baseline characteristics. – Am. J. Nephrol., 30, 2009, 280-286.
10. S c h m i e d e r, R. E. et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. – Lancet, 369, 2007, 1208-1219.
11. C h e n, S. et al. Vitamin D activates type A natriuretic peptide receptor gene transcription in inner medullary collecting duct cells. – Kidney Int., 72, 2007, 300-306.
12. A r t a z a, J. N. et K. C. Norris. Vitamin D (1,25 D) inhibits cardiomyoblasts cell proliferation by promoting cell cycle arrest and enhances cardiomyotubes formation without inducing apoptosis. – J. Investig. Med., 57, 2009, 112.
13. Y u a n, B. et al. Evidence for abnormal translational regulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase activity in the hyp-mouse. – Endocrinology, 145, 2004, 3804-3812.
14. W u - W o n g, J. R., M. Nakane et J. Ma. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. – Atherosclerosis, 186, 2006, 20-28.
15. M a e s t r o, B. et al. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. – J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 84, 2003, 223-230.
16. M a e s t r o, B. et al. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. – Endocr. J., 47, 2000, 383-391.
17. B o r i s s o v a, A. M. et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. – Int. J. Clin. Pract., 57, 2003, 258-261.
18. A d o r i n i, L., N. Giarratana et G. Penna. Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. – Semin. Immunol., 16, 2004, 127-134.
19. S c h a u b e r, J. et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D dependent mechanism. – J. Clin. Invest., 117, 2007, 803-811.
20. C o r d e r o, J. B. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D downregulates cell membrane growth- and nuclear growth- promoting signals by the epidermal growth factor receptor. – J. Biol. Chem., 277, 2002, 38965-38971.
21. M a t h i a s e n, I. S. et al. Calcium and calpain as key mediators of apoptosis-like death induced by vitamin D compounds in breast cancer cells. – J. Biol. Chem., 277, 2002, 30738-30745.
22. S t a v r o u l o p o u l o s, A. et al. Vitamin D status in renal transplant recipients. – Am. J. Transplant., 7, 2007, 2546-2552.
23. E w e r s, B. et al. Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. – Am. J. Clin. Nutr., 87, 2008, 431-437.
24. S k v e r s k y, A. L. et al. Melamed Association of Glucocorticoid Use and Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. – J. Clin. Endocrinol. Metab., 96, 2011, 3838-3845.
25. S a m a a n, F. et al. Prevalence and progression of chronic kidney disease after renal transplantation. – Transplant Proc., 43, 2011, № 7, 2587-2591.
26. C o s t a d e O l i v e i r a, C. M. et al. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. – Clin. Transplant., 23, 2009, № 5, 628-636.
27. K D I G O Clinical Practice Guidelines: Care of Kidney Transplant Recipients, September 2009.
28. O ' H e r r i n, J. K. et al. A retrospective evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its potential effects on renal allograft function. – Am. J. Nephrol., 22, 2002, 515-520.
29. R e d a e l l i, C. A. et al. 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol reduces rejection and improves survival in rat liver allografts. – Hepatology, 34, 2001, 926-934.
30. L e m i r e, J. M. et al. Prolongation of the survival of murine cardiac allografts by the vitamin D3 analogue 1,25-dihydroxy-delta 16-cholecalciferol. – Transplantation, 54, 1992, 762-763.
31. F a l k i e w i c z, K. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D deficiency predicts poorer outcome after renal transplantation. – Transplant. Proc., 41, 2009, 3002-3005.
32. R e d a e l l i, C. A. et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. – Kidney Int., 61, 2002, 288-296.
33. K a n d u l a, P. et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. – Clin. J. Am. Soc. Nephrol., 6, 2011, 50-62.

Постъпил за печат на 24 септември 2012 г.