

VITAMIN D U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU LIJEČENIH HEMODIJALIZOM

IVICA HORVATIĆ¹, DRAŠKO PAVLOVIĆ², IVANČICA HRŠAK², SONJA DITS², BORIS KUDUMIJA²

¹Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Zavod za nefrologiju i dijalizu; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb; ²Poliklinika za internu medicinu i dijalizu B.Braun Avitum, Zagreb, Hrvatska

Cilj rada bio je odrediti status vitamina D u bolesnika s terminalnom kroničnom bubrežnom bolešću liječenih kroničnom hemodijalizom (KBB-5-HD) i povezanost s osnovnim kliničkim i laboratorijskim parametrima. *Bolesnici i metode*: Presječno opservacijsko retrospektivno istraživanje provedeno je u bolesnika liječenih u Poliklinici za internu medicinu i dijalizu B. Braun Avitum. Bolesnicima je određena koncentracija 25OH-vitamina D (25(OH)D) u serumu, praćeni su dob i spol bolesnika, dužina liječenja na hemodijalizi, postojanje šećerne bolesti, koncentracija PTH, Ca, P, albumina i C-reaktivni protein (CRP) u serumu te oblik vitamina D primijenjen u liječenju. Na osnovi koncentracije 25(OH)-D bolesnici su klasificirani u tri skupine: deficijencija (<50 nmol/L), insuficijencija (50-75 nmol/L) i suficijencija (>75nmol/L). Značajnost razlike među skupinama testirana je t-testom i jednosmjernim ANOVA testom za kontinuirane varijable i χ^2 -testom za kategorijske varijable, a postavljena razina značajnosti bila je $p < 0,05$. *Rezultati*: U istraživanje je uključeno 134 bolesnika (dobi 68 ± 15 godina, prosječne dužine liječenja hemodijalizom $5,9 \pm 6,3$ godina), od čega 43 žene (32,1 %). Deficijenciju vitamina D imalo je 65 bolesnika (48,5 %), a insuficijenciju 35 bolesnika (26,1 %). Najviše bolesnika liječeno je samo parikalcitolom (50 bolesnika) i kombinacijom parikalcitol+kolekalciferol (34 bolesnika). Bolesnici s deficijencijom vitamina D bili su mlađi u odnosu na bolesnike sa suficijencijom vitamina D (65 prema 73 godine; $p = 0,046$) i imali su češće šećernu bolest u odnosu na druge dvije skupine ($p = 0,018$). Dodatnom analizom, kada su bolesnici podijeljeni u dvije skupine (25(OH)D <50nmol/L prema >50nmol/L), oni s 25(OH)D <50nmol/L imali su viši PTH (40,78 prema 28,42 pmol/L, $p = 0,003$), više fosfate (1,72 prema 1,53 mmol/L, $p = 0,039$), niži CRP (18,9 prema 26,7 mg/L, $p = 0,019$) te češće šećernu bolest (29/65 prema 16/69, $p = 0,011$). *Zaključak*: Ovi rezultati pokazuju da su deficijencija i insuficijencija vitamina D u bolesnika s KBB-5-HD česte unatoč nadoknadi i liječenju. Potrebne su prospektivne studije da bi se utvrdio optimalni način liječenja, kao i učinak liječenja na pobol i preživljavanje bolesnika.

Ključne riječi: vitamin D, parathormon, kronična bubrežna bolest, hemodijaliza, hiperparatireoidizam, mineralno-koštani poremećaj

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Ivica Horvatić
Klinička bolnica Dubrava
Zavod za nefrologiju i dijalizu
Avenija Gojka Šuška 6
HR-10000 Zagreb
E-pošta: ivica.horvatic@yahoo.com

UVOD

Vitamin D je vitamin topiv u mastima i esencijalni steroidni hormon, koji je tradicionalno vezan uz regulaciju metabolizma kalcija, fosfata te rasta i mineralizacije koštanog tkiva. Danas znamo da su njegovi učinci dalekosežniji s obzirom na to da je uključen u regulaciju transkripcije oko 3 % ljudskog genoma (1-5). Vitamin D postoji u dva osnovna oblika: D₂ (ergokalciferol) i D₃ (kolekalciferol). Vitamin D₂ stvara se u biljkama, gljivama i lišajevima, a vitamin D₃ u životinjama pod utjecajem ultraljubičastog (UV) zračenja

iz preteča ergosterola, odnosno 7-hidroksikolesterola (3,6). Ljudi većinu vitamina D dobivaju sintezom u koži pod utjecajem UV zračenja (oko 80 %), a preostali dio iz hrane (najviše masne ribe, gljiva i žumanjci) (3,5). Vitamini D₂ i D₃ prenose se krvlju pomoću proteina plazme (VDBP, prema engl. *vitamin D binding protein*) do jetre, gdje se pod utjecajem 25-hidroksilaze (mikrosomalni enzim CYP2R1 i mitohondrijski CYP2A1) metaboliziraju u 25-hidroksi-vitamin D (25(OH)D ili kalcidiol). To je glavni cirkulirajući oblik vitamina D u krvi s najdužim poluvijekom života (2-3 tjedna) (1,5,6). On se dalje pretvara u aktivni oblik

vitamina D, 1,25-dihidroksi-vitamin D (1,25(OH)₂D ili kalcitriol) putem mitohondrijske 1 α -hidroksilaze (CYP27B1), dominantno u proksimalnim kanalici- ma bubrega (1,3,5,6). Kalcitriol ima najveći kapacitet vezanja na receptore vitamina D (VDR, prema engl. *vitamin D receptors*), ali oko 1000 puta manju koncentraciju u krvi i kraći poluvijek života (8-12 sati) od kalcidiola (1). Kalcidiol također može aktivirati VDR, ali tek pri 100-150 puta većim koncentracija- ma od kalcitriola kakve se ne postižu u fiziološkim uvjetima (1). Glavni korak u sintezi vitamina D koji određuje njegovu aktivnost jest 1 α -hidroksilacija, koju potiče paratireoidni hormon (PTH) i kalcitonin, a inhibiraju je FGF-23 (čimbenik rasta fibroblasta-23, prema engl. *fibroblast growth factor-23*), sam kalci- triol i leptin (1,3,5,7). Danas je poznato da je 1 α -hi- droksilaza osim u bubregu eksprimirana i u drugim tkivima i stanicama: makrofagima, osteoplastima i keratinocitima kože (6,7). Metabolička inaktivacija kalcidiola i kalcitriola odvija se putem 24-hidroksi- laze (CYP24A1), dominantno u bubrezima i crijevu, ali i u limfocitima, makrofagima, fibroblastima, koži i kostima (6,7). Aktivnost 24-hidroksilaze stimuliraju kalcitriol i FGF-23, a inhibiraju PTH i hipokalcijemija (7). Vitamin D veže se na citoplazmatski VDR i tako regulira transkripciju gena (genomski učinci). Smatra se da izravno ili neizravno utječe na transkripciju oko 11000 gena, odnosno do 3 % ljudskog genoma (2,4,7). Također ostvaruje i negenomske učinke regulirajući aktivaciju drugih glasnika i signalne putove u stanici (1,4,7). Molekularni mehanizmi djelovanja vitamina D su vrlo dobro opisani u dva rada Hausslera i sur. (4,8). U tablici 1. prikazani su osnovni oblici vitami- na D, a u tablici 2. izdvojeni su najvažniji učinci vita- mina D (prema 1,4,5,7), a uključuju učinke na kosti, metabolizam minerala (ponajprije kalcija i fosfata), stanični ciklus (proliferaciju, diferencijaciju, migraci- ju i staničnu smrt), imunološki sustav te metabolizam aminokiselina, lipida i ugljikohidrata. Funkcionalni status vitamina D u organizmu procjenjuje se na os- novi koncentracije kalcidiola u krvi. Prema učinku na normalizaciju PTH, prevenciji koštanih fraktura i povećanju apsorpcije kalcija u crijevu, kao optimal- nu koncentraciju 25(OH)D većina stručnih društava preporuča 75-150 nmol/L. Koncentracija između 50 i 70 nmol/L smatra se insuficijencijom, a koncentracija <50 nmol/L deficijencijom vitamina D (9,10). Osnov- ne su posljedice deficijencije vitamina D koštani po- remećaji rahitis i osteomalacija i u tim stanjima je ja- sno dokazana učinkovitost nadomjesne terapije (10). Rizični čimbenici za deficijenciju uključuju klimatske uvjete, lokaciju i način života povezane sa smanjenim stvaranjem vitamina D, starenje, pigmentaciju kože, stanja i bolesti kao što su pretilost, malapsorpcija, zatajenje jetre i kronična bubrežna bolest (KBB) te uzimanje lijekova (glukokortikoidi, antikonvulzivi, imunosupresivi, antivirusni lijekovi) (3,10). KBB je

stanje s vrlo visokom prevalencijom deficijencije vita- mina D (>80 %), koja raste s pogoršanjem bubrežne ekskrecijske funkcije (1,3,5). Rizični čimbenici pove- zani s time su: dob, ženski spol, pretilost, proteinurija, smanjena fizička aktivnost, šećerna bolest, smanjena ekspresija VDR, smanjena tubularna reapsorpcija 25(OH)D, smanjena kožna sinteza vitamina D₂ i D₃, uporaba kalcineurinskih inhibitora i smanjena ekspre- sija CYP enzima u jetri (5). Glavni razlog deficijencije kalcitriola (osim deficijencije 25(OH)D) uključuje i visok FGF-23 i smanjeni *uptake* 25(OH)D (5). Osnov- na posljedica deficijencije kalcitriola jest hipokalcije- mija i sekundarni hiperparatireoidizam (SHPT), a oni su najvažniji dijelovi mineralno-koštanog poremećaja u KBB koji uključuje poremećaj serumske koncentra- cije kalcija, fosfata, PTH, poremećaje volumena, pre- gradnje, mineralizacije i jakosti kosti te vaskularne i tkivne kalcifikacije (1,3,5,6,11). Nadomještanje defi- cijencije vitamina D te liječenje koštano-mineralnog poremećaja u KBB i dalje je predmet brojnih rasprava (12,13) posebice u svjetlu mogućih dodatnih učinaka vitamina D izvan spektra mineralno-koštanog pore- mećaja. U nadomještanju i/ili liječenju koristimo se neaktivnim, nutritivnim oblicima vitamina D te aktiv- nim oblicima vitamina D (tablica 1). Preporuke veći- ne vodećih stručnih društava su relativno neodređene. KDIGO smjernice iz 2017. godine preporučuju odre- đivanje i praćenje koncentracije 25(OH)D u bolesnika s KBB stadija G3a-G5 te korekciju deficijencije i insu- ficijencije kao u općoj populaciji (14). Također u bole- snika na dijalizi sa SHPT preporučuju aktivni oblik vi- tamina D u terapiji, dok ga u bolesnika koji nisu ovisni o dijalizi ne preporučuju rutinski, već samo u slučaju teškog i napredujućeg SHPT (14).

Tablica 1. Oblici vitamina D

	VITAMIN D2 I DERIVATI	VITAMIN D3 I DERIVATI
Neaktivni (nutritivni)	VITAMIN D2 (ERGOKALCIFEROL)	VITAMIN D3 (KOLEKALCIFEROL)*
	25(OH)D2 (ERKALCIDIOL)	25(OH)D3 (KALCIDIOL)
Aktivni		1 α -HIDROKSIVITAMIN D3 (1 α -KALCIDIOL)*
	1,25-DIHIDROKSI-VITAMIN D2 (ERKALCITRIOL)	1,25-DIHIDROKSI-VITAMIN D3 (KALCITRIOL)*
	1- α -HIDROKSIER- GOKALCIFEROL (DOXERKALCIFEROL)	22-OXAKALCITRIOL (MAXAKALCITOL)
	19-NOR-1,25-DIHIDROK- SI-VITAMIN D2 (PARIKALCITOL)*	F6-1 α ,25-DIHIDROKSI-VI- TAMIN D3 (FALEKALCITRIOL)

* dostupni u Republici Hrvatskoj

Tablica 2. Najvažniji učinci vitamina D (prema 1,4,5,7)

"KLASIČNI"	"PLEIOTROPNI"
KOSTI - osteoblasti (proliferacija, anabolički učinak na kost - niže fiziološke koncentracije) - osteoklasti (proliferacija, katabolički učinak na kost - visoke koncentracije) - ukupni učinak očituje se stvaranjem dobro mineralizirane, učinkovito remodelirane kosti, otporne na frakture	KOLON - indukcija CYP enzima (CYP3A4) i detoksifikacija ksenobiotika; KOŽA - stimulacija rasta dlaka i funkcije kožne barijere; IMUNOLOŠKI SUSTAV - proliferacija i diferencijacija monocita - protuupalni učinak na aktivne makrofage - smanjenje ekspresije molekula MHC II i kostimulacijskih molekula na stanicama koje predočuju antigene - smanjenje aktivnosti Th1 i Th17 limfocita - povećanje aktivnosti regulacijskih T limfocita;
TANKO CRIJEVO - povećanje apsorpcije kalcija	
BUBREZI - smanjenje reapsorpcije fosfata - povećanje reapsorpcije kalcija - smanjenje lučenje renina	
PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE - smanjeno lučenje paratireoidnog hormona	SRČANO-ŽILNI SUSTAV - poboljšanje učinkovitosti funkcije kardiomiocita (povećana sinteza proteina koji vežu kalcij, aktivacija adenilat-ciklaze, brža aktivacija kalcijevih kanala ovisnih o naponu, povećan utok i otpuštanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma) - modulacija rasta glatkih mišićnih stanica i endotela krvnih žila (stimulacija sinteze dušikova monoksida, inhibicija ciklooksigenaze-1, smanjenje oksidacijskog stresa)

CYP - citokrom P450 enzimi (engl. cytochromes P450)
 MHC - glavni kompleks tkive histokompatibilnosti (engl. major histocompatibility complex)

CILJ RADA

Cilja rada bio je odrediti status vitamina D u bolesnika s terminalnom kroničnom bubrežnom bolešću liječenih kroničnom hemodijalizom (KBB-5-HD) i njegovu povezanost s osnovnim kliničkim i laboratorijskim parametrima.

METODE

Ovo istraživanje bilo je retrospektivno, presječno i opservacijsko, a u njega su uključeni svi bolesnici koji se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije kroničnom intermitentnom hemodijalizom u Poliklinici za internu medicinu i dijalizu B. Braun Avitum Zagreb. Istraživanje je provedeno u lipnju 2021. godine. U bolesnika su praćeni dob, spol, dužina liječenja hemodijalizom, postojanje šećerne bolesti (DM), koncentracija 25(OH)D u serumu, koncentracija kalcija,

fosfata, albumina, C-reaktivnog proteina (CRP) i PTH u serumu te oblik vitamina D primijenjen u liječenju. Koncentracija 25(OH)D određena je referentnom metodom visokotlačne tekućinske kromatografije s dvojnog spektrometrijom masa u Kliničkom laboratoriju KB Merkur u Zagrebu. Ostale varijable određene su metodama uobičajenim u kliničko-laboratorijskoj praksi. Na osnovi koncentracije 25(OH)D u serumu bolesnici su kategorizirani u 3 skupine: deficijencija vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 50 nmol/L), insuficijencija vitamina D (koncentracija 25(OH)D = 25-75 nmol/L) i suficijencija vitamina D (koncentracija 25(OH)D >75 nmol/L). Normalno distribuirane kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (SV ± SD) i uspoređene Studentovim t-testom i jednosmjernim ANOVA testom. Kontinuirane varijable koje nisu normalno distribuirane prikazane su kao medijan (interkvartilni raspon) i uspoređene Mann-Whitneyevim U testom i Kruskal-Wallisovim testom. Kategorijske varijable prikazane su frekvencijom i postotnim udjelom i uspoređene χ^2 -testom i Fischerovim egzaktnim testom. Analiza je provedena pomoću računalnog programa SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Za sve analize p vrijednost < 0,05 korištena je kao pokazatelj statističke značajnosti.

REZULTATI

U istraživanje je uključeno 134 bolesnika prosječne dobi 68±15 godina. Među njima bio je 91 muškarac (67,9 %) i 43 žene (32,1 %). Prosječna dužina liječenja hemodijalizom bila je 5,9±6,3 godina. U tablici 3. prikazani su rezultati praćenih varijabli kada su bolesnici podijeljeni u 3 skupine određene statusom vitamina D. Deficijencija vitamina D nađena je u 65 bolesnika (48,5 %), a insuficijencija u 35 bolesnika (26,1 %). Najviše bolesnika u liječenju je koristilo samo parikalciol (50 bolesnika, 37,3 %) i kombinaciju parikalciola i kolekalciFEROLA (34 bolesnika, 25,4 %). U tablici 3 prikazana je i usporedba triju osnovnih skupina bolesnika prema ispitivanim varijablama. Bolesnici s deficijencijom vitamina D bili su mlađi u odnosu na bolesnike sa suficijencijom vitamina D (65 godina prema 73 godine; p = 0,046) i imali su češće DM u odnosu na druge dvije skupine (44,6 % u skupini s deficijencijom prema 17,1 % u skupini s insuficijencijom i 29,4 % u skupini sa suficijencijom vitamina D; p = 0,018). U ostalim praćenim varijablama nije bilo razlike među skupinama. Dodatno je učinjena usporedba kada su bolesnici podijeljeni u dvije skupine (bolesnici s deficijencijom u jednoj skupini, a bolesnici s insuficijencijom i suficijencijom u drugoj skupini, 25(OH)D<50 nmol/L prema 25(OH)D>50 nmol/L) i rezultati su prikazani u tablici 4. Bolesnici s 25(OH)D<50 nmol/L imali su

višu koncentraciju PTH (40,78 pmol/L prema 28,42 pmol/L; $p = 0,003$), višu koncentraciju fosfata (1,72 mmol/L prema 1,53 mmol/L; $p = 0,039$), nižu koncen-

traciju CRP-a (18,9 mg/L prema 26,7 mg/L; $p = 0,019$) te češće DM (44,6 % prema 23,2 %; $p = 0,011$).

Tablica 3. Rezultati praćenih varijabli u bolesnika ukupno i u tri skupine određene statusom vitamina D

	Status vitamina D				
	Deficijencija (N=65)	Insuficijencija (N=35)	Suficijencija (N=34)	Svi (N=134)	
Dob (godine)	65,9±16,3	67,4±14,1	73,6±12,2*	68,3±15,0	
Spol (M/Ž)	44/21 67,7 %/32,3 %	24/11 68,6 %/31,4 %	23/11 67,6 %/32,4 %	91/43 67,9 %/32,1 %	
Trajanje HD (godine)	5,5±4,6	6,1±6,7	6,7±8,4	5,9±6,3	
Šećerna bolest (ne/da)	36/29 55,4 %/44,6 %	29/6 82,9 %/17,1 %	24/10* 70,6 %/29,4 %	89/45 66,4 %/33,6 %	
25(OH)-D (nmol/L)	33,90±9,68	59,71±7,24	111,90±28,29	60,43±35,75	
PTH (pmol/L)	40,78±25,53	32,64±27,67	24,08±13,74	34,42±24,58	
S-Ca (mmol/L)	2,31±0,17	2,29±0,18	2,27±0,15	2,30±0,17	
S-P (mmol/L)	1,72±0,49	1,52±0,51	1,55±0,44	1,62±0,49	
S-Albumini (g/L)	38,5±3,2	38,8±4,1	39,1±3,1	38,7±3,4	
S-CRP (mg/L)	18,9±16,4	25,9±25,0	27,5±16,7	22,9±19,4	
Kalcitriol u terapiji	14 (21,5 %)	4 (11,4 %)	11 (32,4 %)	29 (21,6 %)	
Parikalciol u terapiji	47 (72,3 %)	21 (60,0 %)	17 (50,0 %)	85 (63,4 %)	
Kolekalciferol u terapiji	36 (55,4 %)	12 (34,3 %)	14 (41,2 %)	62 (46,3 %)	
VRSTA TERAPIJE	Bez terapije	1 (1,5 %)	6 (17,1 %)	3 (8,8 %)	10 (7,5 %)
	Kalcitriol	5 (7,7 %)	0 (0 %)	6 (17,6 %)	11 (8,2 %)
	Kalcitriol+Parikalciol	1 (1,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,7 %)
	Kalcitriol+Kolekalciferol	8 (12,3 %)	4 (11,4 %)	5 (14,7 %)	17 (12,7 %)
	Parikalciol	22 (33,8 %)	17 (48,6 %)	11 (32,4 %)	50 (37,3 %)
	Parikalciol+Kolekalciferol	24 (36,9 %)	4 (11,4 %)	6 (17,6 %)	34 (25,4 %)
Kolekalciferol	4 (6,2 %)	4 (11,4 %)	3 (8,8 %)	11 (8,2 %)	

* $p < 0,05$ (za točne vrijednosti molimo vidjeti tekst); za sve ostale varijable $p > 0,05$

Tablica 4. Rezultati praćenih varijabli u bolesnika ukupno i u dvije skupine određene statusom vitamina D

	Status vitamina D		
	Deficijencija (N = 65)	Insuficijencija ili suficijencija (N = 69)	Svi (N = 134)
Dob (godine)	65,9±16,3	70,5±13,5	68,3±15,0
Spol (M/Ž, %)	44/21 67,7 %/32,3 %	47/22 68,1 %/31,9 %	91/43 67,9 %/32,1 %
Trajanje HD (godine)	5,5±4,6	6,4±7,5	5,9±6,3
Šećerna bolest (ne/da)	36/29 55,4 %/44,6 %	53/16 76,8 %/23,2 %*	89/45 66,4 %/33,6 %
25(OH)-D (nmol/L)	33,90±9,68	85,42±33,25	60,43±35,75
Kalcitriol u terapiji	14 (21,5 %)	15 (21,7 %)	29 (21,6 %)
Parikalciol u terapiji	47 (72,3 %)	38 (55,1 %)	85 (63,4 %)
Kolekalciferol u terapiji	36 (55,4 %)	26 (37,7 %)	62 (46,3 %)
PTH (pmol/L)	40,78±25,53	28,42±22,20*	34,42±24,58
S-Ca (mmol/L)	2,31±0,17	2,28±0,16	2,30±0,17
S-P (mmol/L)	1,72±0,49	1,53±0,47*	1,62±0,49
S-Albumini (g/L)	38,5±3,2	39,0±3,6	38,7±3,4
S-CRP (mg/L)	18,9±16,4	26,7±21,2*	22,9±19,4
S-Albumini (g/L)	38,5±3,2	39,0±3,6	38,7±3,4

* $p < 0,05$ (za točne vrijednosti molimo vidjeti tekst); za sve ostale varijable $p > 0,05$

RASPRAVA

U ovom radu pratili smo pojavnost deficijencije odnosno insuficijencije vitamina D u bolesnika s terminalnom KBB na hemodijalizi te povezanost s drugim kliničkim i laboratorijskim parametrima. Učestalost deficijencije u našoj skupini bolesnika iznosila je 48,5 %, a insuficijencije 26,1 % (ukupno 74,6 %), što je u skladu s literaturnim podacima (1,5,15–17). U našem radu nađena je povezanost deficijencije vitamina D i mlađe životne dobi, što je suprotno podacima iz literature i opisivanom većem riziku od deficijencije u starijoj životnoj dobi (1,15). Većina bolesnika u našem istraživanju je već liječena nekim oblikom vitamina D, međutim nije rađena analiza dužine primjene vitamina D, kao ni doza primijenjenog vitamina, i moguće je da u mlađih, aktivnijih bolesnika postoji potreba za većom dozom, odnosno da su primili premalu dozu. Također, u starijih bolesnika se obično primjenjuje liječenje pod strožim nadzorom, pa i nakon hemodijalize, dok kod mlađih bolesnika to obično nije slučaj. Povezanost deficijencije vitamina D s većom učestalošću DM u našem istraživanju je u skladu s literaturnim podacima (1,5,15–17). Povezanost deficijencije vitamina D s višim razinama PTH i fosfata, koja je nađena u našem istraživanju, ne opisuje se u literaturi konzistentno (5,16,17).

Deficijencija vitamina D u KBB povezuje se s brojnim komplikacijama, neželjenim srčano-žilnim događajima i lošijim preživljenjem u većini istraživanja (opisano široko i sveobuhvatno u preglednim radovima Nigwekara i sur. te Jeana i sur.) (5,15). Deficijencija vitamina D povezana je s ubrzanom aterosklerozom (11,18,19), bržim gubitkom bubrežne ekskrecijske funkcije (20,21), bržim razvojem koštano-mineralnog poremećaja, rizikom fraktura te mišićnom slabošću i kognitivnim smetnjama (5,22) te srčano-žilnom i općom smrtnošću (23–26). Unatoč ovim podacima, kao i podacima iz istraživanja na životinjskim modelima, u kojima je pokazan povoljan učinak nadoknade vitamina D na krvni tlak, smanjenje hipertrofije lijeve klijetke, albuminuriju, parametre upale i kalcifikacije (detaljno opisano u preglednom članku Melameda i sur.) (1), danas i dalje nemamo jasnih i nedvojbenih dokaza u ljudi o dugoročnoj koristi primjene nadoknade nutritivnih oblika vitamina D u bolesnika s KBB (12,13). U Cochrane sustavnom preglednom radu i meta-analizi praćena je zajedno primjena i nutritivnog i aktivnog oblika vitamina D i dokazan je njezin povoljan učinak na SHPT u bolesnika s KBB-om stadija G3-5 (27,28). Isto je pokazano u sustavnom preglednom radu i meta-analizi Durantona i sur. samo za aktivni oblik vitamina D (26). U zadnjoj meta-analizi Agarwala i Georgianosa uporaba nutritivnog oblika vitamina D nije utjecala na SHPT, iako je korigirala deficijenciju (13). Što se tiče učinka primjene vitamina

D na stanja izvan spektra mineralno-koštanog poremećaja u KBB, rezultati su relativno skromni. U randomiziranim kontroliranim istraživanjima pokazan je povoljan učinak nutritivnog vitamina D samo na poboljšanje parametara endotelne funkcije (29), dok nije dokazan učinak na druge hemodinamske parametre, anemiju (30), poboljšanje imunološke funkcije (31), kvalitetu života, funkcionalnu i mišićnu sposobnost (32), na pojavnost malignoma (33) te u konačnici ni na pojavnost velikih kardiovaskularnih događaja, hospitalizacija ni na smrtnost (30,34). Za razliku od toga primjena aktivnih oblika vitamina D u usporedbi s placebom pokazala se učinkovita u smanjenju proteinurije i upalnih parametara (35), krvnog tlaka (36) te na poboljšanje preživljenja bolesnika (36–38). U randomiziranim kontroliranim istraživanjima OPERA i PRIMO parikalciol se ipak nije pokazao učinkovit u smanjenju hipertrofije lijeve klijetke u usporedbi s placebom (39,40). U nekoliko manjih randomiziranih istraživanja izravne usporedbe primjene nutritivnih i aktivnih oblika vitamina D u bolesnika s KBB većinom nije nađena razlika u utjecaju na parametre izvan spektra mineralno-koštanog poremećaja (1,5,13). U studiji Moea i sur. nije bilo razlika u učinku na PTH, albuminuriju i krvni tlak (41), a u istraživanju Riccia i sur. nije bilo razlike u učinku na hematološke parametre (42).

Naše istraživanje je manje opservacijsko istraživanje i kao takvo ima značajne nedostatke. Kao najvažnije, nisu uzimani u obzir svi čimbenici o kojima bi mogla ovisiti koncentracija vitamina D (dodatni komorbidity osim DM, način ishrane, izloženost suncu, doza i duljina primjene vitamina D). Kao takvo ne može služiti u svrhu donošenja zaključaka o eventualnoj potencijalnoj koristi i povoljnim učincima nadomještanja nutritivnog vitamina D u bolesnika s KBB na liječenju hemodijalizom. Međutim, jedno je od rijetkih istraživanja u Republici Hrvatskoj u kojem je na relativno homogenoj populaciji bolesnika jednog dijaliznog centra praćena pojavnost deficijencije vitamina D i načina nadomještanja. Zbog toga može služiti kao ishodište budućem prospektivnom istraživanju i praćenju učinaka takve terapije. Također smo pokušali dati širi pregled rezultata primjene vitamina D u literaturi.

U nedostatku odgovarajuće dizajniranih randomiziranih i kontroliranih istraživanja s odgovarajućim brojem bolesnika nema definitivnog odgovora da bi nadomještanje nutritivnog oblika vitamina D poboljšalo dugoročne ishode u bolesnika s KBB-om (srčano-žilni specifični pobol) i preživljenje. Također, nemamo definitivnog odgovora kojim se točno ciljnim ishodišima, osim smanjenjem PTH i korekcije deficijencije 25(OH)D, trebamo voditi u praćenju takvog liječenja.

ZAKLJUČCI

Deficijencija i insuficijencija vitamina D u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću liječenih hemodijalizom je česta unatoč nadomjesnoj terapiji nutritivnim oblikom vitamina D. Primjenom nutritivnog oblika vitamina D možemo korigirati deficijenciju 25(OH), dok za sada nemamo dokaza o dugoročnoj koristi takvog liječenja na pobol i preživljenje bolesnika. Primjena aktivnog oblika vitamina D dokazano je korisna u liječenju poremećaja mineralno-koštanog metabolizma, ponajprije sekundarnog hiperparatireoidizma, a postoje neke naznake i o mogućim dugoročnim povoljnim učincima. Ako se nutritivni i aktivni oblik vitamina D primjenjuju zajedno, potrebno je pomno praćenje koncentracije kalcija u serumu zbog rizika od hiperkalcijemije.

L I T E R A T U R A

1. Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 358–65.
2. Leckstroem DC, Salzer J, Goldsmith DJ. The trials and tribulations of vitamin D: time for the 'sunshine' vitamin to come in out of the cold – or just more broken promises? *Expert Rev Endocrinol Metab* 2014; 9: 327–44.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
4. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 543–59.
5. Jean G, Souberbielle J, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients* 2017; 9: 328.
6. Keung L, Perwad F. Vitamin D and kidney disease. *Bone Rep* 2018; 9: 93–100.
7. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 6573.
8. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I i sur. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 77–98.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA i sur. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30.
10. Haines ST, Park SK. Vitamin D supplementation: what's known, what to do, and what's needed. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2012; 32: 354–82.
11. Pavlović D, Josipović J, Pavlović N. Vitamin D in cardiovascular and renal disease prevention / Vitamin D u prevenciji kardiovaskularne i bubrežne bolesti. *J Med Biochem* 2013; 32: 11–5.
12. Goldsmith DJA. Pro: Should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms? *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 698–705.
13. Agarwal R, Georgianos PI. Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 706–13.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update 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: 1–59.
15. Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 139–56.
16. Wolf M, Shah A, Gutierrez O i sur. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004–13.
17. Valle ED, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2007; 11: 315–21.
18. de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB i sur. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1805–12.
19. London GM, Guérin AP, Verbeke FH i sur. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 613–20.
20. de Boer IH, Katz R, Chonchol M i sur. Serum 25-hydroxyvitamin D and change in estimated glomerular filtration rate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2141–9.
21. Melamed ML, Astor B, Michos ED i sur. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2631–9.
22. Boudville N, Inderjeeth C, Elder G, Glendenning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure: 25OHD and falls risk in CKD-5D. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2010; 73: 299–304.
23. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S i sur. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1024–32.
24. Ravani P, Malberti F, Tripepi G i sur. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 88–95.
25. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 374–82.
26. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y i sur. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013; 37: 239–48.

27. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC i sur. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD005633.
28. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC i sur. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD008175.
29. Dreyer G, Tucker AT, Harwood SM i sur. Ergocalciferol and microcirculatory function in chronic kidney disease and concomitant vitamin D deficiency: an exploratory, double-blind, randomised controlled trial. *PLoS One* 2014; 9: e99461.
30. Miskulin DC, Majchrzak K, Tighiouart H i sur. Ergocalciferol supplementation in hemodialysis patients with vitamin D deficiency: a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1801–10.
31. Seibert E, Heine GH, Ulrich C i sur. Influence of cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients on monocyte subsets: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nephron Clin Pract* 2013;123: 209–19.
32. Hewitt NA, O'Connor AA, O'Shaughnessy DV, Elder GJ. Effects of cholecalciferol on functional, biochemical, vascular, and quality of life outcomes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1143–9.
33. Manson JE, Cook NR, Lee I-M i sur. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 33–44.
34. Bhan I, Dobens D, Tamez H i sur. Nutritional vitamin D supplementation in dialysis: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 611–9.
35. Alborzi P, Patel NA, Peterson C i sur. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249–55.
36. Kovesdy CP. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 397.
37. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN i sur. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115–25.
38. Naves-Díaz M, Álvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J i sur. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74: 1070–8.
39. Wang AY-M, Fang F, Chan J i sur. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD - the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 175–86.
40. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, i sur. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 674.
41. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE, Usman SA, Yu Z. A randomized trial of cholecalciferol *versus* doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 299–306.
42. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D i sur. Effect of paricalcitol vs calcitriol on hemoglobin levels in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *PLoS One* 2015; 10: e0118174.

SUMMARY

VITAMIN D IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE TREATED WITH HEMODIALYSIS

I. HORVATIĆ¹, D. PAVLOVIĆ², I. HRŠAK², S. DITS², B. KUDUMIJA²

¹Dubrava University Hospital, Department of Nephrology and Dialysis; School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb; ²B. Braun Avitum Polyclinic for Internal Medicine and Dialysis, Zagreb, Croatia

The aim of this study was to determine vitamin D status in patients with end-stage kidney disease (ESKD) treated with chronic hemodialysis and its relationship with basic clinical and laboratory parameters in these patients. The cross-sectional observational retrospective study was carried out in patients treated at B. Braun Avitum Internal Medicine and Dialysis Polylinic. Serum 25OH-vitamin D (25(OH)D) was determined; other parameters included were age and gender, length of hemodialysis treatment, finding of diabetes mellitus, serum concentrations of parathyroid hormone (PTH), calcium, phosphate, albumin and C-reactive protein (CRP). Based on 25(OH)D serum concentrations, patients were classified into 3 groups as follows: deficiency (<50 nmol/L), insufficiency (50-70 nmol/L) and sufficiency (>75 nmol/L). Between group differences were analyzed with t-test and one-way ANOVA for continuous variables, and χ^2 -test for categorical variables. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. The study included 134 patients (age 68 ± 15 years, mean hemodialysis treatment length 5.9 ± 6.3 years), of which 43 (32.1 % were women). Vitamin D deficiency was found in 65 (48.5%) and insufficiency in 35 (26.1%) patients. Most patients were on monotherapy with paricalcitol (50 patients) and on paricalcitol+cholecalciferol therapy (34 patients). Patients with vitamin D deficiency were younger compared to patients with vitamin D sufficiency (65 vs. 73 years; $p = 0.046$) and had more often diabetes compared to the other two groups ($p = 0.018$). Additional analysis comparing deficient patients with the other two groups combined (25(OH)D <50 nmol/L vs. >50 nmol/L) showed that those with deficiency had higher PTH (40.78 vs. 28.42 pmol/L, $p = 0.003$), higher phosphate (1.72 vs. 1.53 mmol/L, $p = 0.039$), lower CRP (18.9 vs. 26.7 mg/L, $p = 0.019$) and more often diabetes (29/65 vs. 16/69, $p = 0.011$). These results showed a high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in patients with ESKD despite supplementation and treatment. Additional randomized and prospective studies are necessary to determine optimal treatment regimen, as well as its effects on morbidity and mortality.

Key words: vitamin D, parathormone, chronic kidney disease, hemodialysis, hyperparathyroidism, mineral-bone disorder