

Zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma z analogi vitamina D pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo: pomen selektivnosti aktivatorjev receptorjev za vitamin D

Vitamin D treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease: the significance of vitamin D receptor activator selectivity

Željka Večerić-Haler, Aljoša Kandus, Andrej Bren

Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Željka Večerić-Haler, KO za nefrologijo, UKC Ljubljana, zeljka.veceric@gmail.com

Ključne besede:

sekundarni hiperparatiroidizem, vitamin D, VDRA, kronična ledvična bolezen, mineralna in kostna motnja

Key words:

secondary hyperparathyroidism, vitamin D, VDRA, chronic kidney disease, mineral and bone disorder

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 726–34

Prispelo: 6. maj 2011, Sprejeto: 13. feb. 2012

Izvleček

Sekundarni hiperparatiroidizem (SHPT) je pogosta posledica napredovanja kronične ledvične bolezni (KLB). Označujejo ga povišanje parathormona (PTH), zmanjšanje razpoložljivega aktivnega vitamina D (1,25-dihidroksivitamin D) ter zato manjša aktivacija receptorjev za vitamin D (VDR), iztirjenje presnove kalcija in fosfata, hiperplazija obščitničnih žlez, odpornost na PTH ter mineralna in kostna motnja. Iztirjeno kostno in mineralno presnovo pri KLB lahko vsaj do neke mere uravnavamo z omejitvijo fosfata v hrani, s fosfatnimi vezalci in z zdravili, ki jih glede na farmakološke lastnosti delimo v tri skupine: 1. neselektivni aktivatorji VDR (neselektivni VDRA), 2. selektivni aktivatorji VDR (selektivni VDRA) in 3. kalcimimetiki. Glede na dosedanja literaturo imajo VDRA poleg ugodnega vpliva na kostno in mineralno presnovo potencialno pomembne »neklasične« učinke, od vpliva na zmanjšanje tveganja za pojav mnogih kroničnih in vnetnih bolezni, protitrombotični učinek, vpliv na zmanjšan pojav žilnih kalcifikacij do vpliva na večje preživetje bolnikov s KLB. Zaradi naštetih ugodnih učinkov in manj izraženih stranskih učinkov, predvsem povzročanja hiperkalcemije in hiperfosfatemije, pridobivajo selektivni VDRA čedalje večji pomen v zdravljenju SHPT. V preglednem prispevku želimo prikazati trenutne možnosti zdravljenja SHPT s posebnim poudarkom na razlikah med starejšimi neselektivnimi in novejšimi selektivnimi VDRA.

Abstract

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is one of the major complications of chronic kidney disease (CKD). It results from the combination of many events, starting with deficiency of 1,25 dihydroxycholecalciferol (activated vitamin D), decreased activation of the vitamin D receptor (VDR), hypocalcemia, hyperphosphatemia, increased PTH, parathyroid gland hyperplasia and PTH resistance, finally leading to completely developed mineral and bone disorder (CKD-MBD). There are three classes of drugs used for SHPT treatment: 1. nonselective VDR activators or agonists (nonselective VDRA), 2. selective VDRA, and 3. calcimimetics. Recent evidence suggests that VDRA are associated with potential beneficial effects beyond bone and mineral metabolism, such as antiinflammatory and antithrombotic effect, inhibition of vascular calcification and survival advantage. Actual objectives for treating CKD patients with selective VDRA are to retain or amplify the effects of nonselective VDRA on PTH suppression with lesser effects on serum calcium and phosphorus levels. This article reviews the pathophysiology of SHPT, the data on vitamin D for the treatment of SHPT in CKD patients, with emphasis on selective VDRA.

Uvod

Kronična ledvična bolezen (KLB) je naraščajoči zdravstveni problem v vsem razvitem svetu. Sekundarni hiperparatiroidizem (SHPT) je zgodnji in pogost zaplet napredovanja KLB. Pogostost SHPT narašča z upadom glomerulne filtracije (GFR-glomerular filtration rate).¹ Pri razvoju SHPT igrajo ključno vlogo zmanjšana tvorba aktivne oblike vitamina D (1,25-dihidroksivitamin D ali kalcitriol) v proksimalnih ledvičnih tubulih, hiperfosfatemija ter hipokalcemija. Posledica znižane ravni kalcitriola je zmanjšana absorpcija kalcija v prebavilih, kar je močan dražljaj za izločanje PTH iz obščitnic.² Sodobno zdravljenje SHPT temelji na zniževanju serumske ravni fosfata s pomočjo ustrezne hipofosfatemične diete in uporabi fosfatnih vezalcev ter poskusu znižanja ravni PTH in preprečevanja posledične hiperplazije obščitnic. Slednje dosežemo z uporabo sintetskega kalcitriola, neselektivnega aktivatorja receptorjev za vitamin D (VDR), v novejšem času pa tudi z uporabo selektivnih aktivatorjev VDR, ki jih odlikujejo širše terapevtsko okno ter manj stranskih učinkov.^{3,4}

Metabolizem vitamina D

Vitamin D pridobimo iz treh virov: izpostavljanja soncu, prehrane ter iz prehranskih dodatkov.⁵ Pod vplivom UVB svetlobe steče v koži pretvorba provitamina D oz. 7-dehidroholesterol v previtamin D₃, ki se nato s pomočjo toplote pretvori v vitamin D₃.⁵ Pretirano izpostavljanje soncu ne more povzročiti zastrupitve oz. presežka vitamina D v telesu, saj se ves odvečni previtamin D₃ in vitamin D₃ razgradi pod vplivom sončne svetlobe. Določena živila so bogat naravni vir vitamina D. V nekaterih državah z manjšim številom sončnih dni, kjer je pomanjkanje vitamina D velik zdravstveni problem, so določeni prehranski izdelki obogateni z vitaminom D. S hrano ali prehranskimi dodatki je možno zaužiti vitamin D živalskega izvora (holekalciferol) ali rastlinskega izvora (ergokalciferol). Vitamin D iz kože ali tisti, ki izvira iz prehrane, nato vstopa v dvostopenjski proces aktivacije, in sicer začetno

v jetrih, kjer encim 25-hidroksilaza katalizira nastanek 25-hidroksivitamina D, ter nato v proksimalnih ledvičnih tubulih, kjer 1 α -hidroksilaza katalizira nastanek biološko aktivnih oblik 1 α ,25-dihidroksivitamina D₃ (kalcitriol) ali 1 α ,25-dihidroksivitamina D₂. 25-hidroksivitamin D je glavni substrat za tvorbo aktivne oblike vitamina D in iz tega razloga kazalec preskrbljenosti z vitaminom D. Aktivna oblika vitamina D v tkivih namreč nastaja le, če je koncentracija 25-hidroksivitamina D zadostna.⁵

Vitamin D učinkuje preko jedrnih receptorjev, ki delujejo kot transkripcijski faktorji, tj. uravnavajo prepisovanje genov.⁶ Poznan je le en tip receptorja za vitamin D (VDR), vendar sočasno izredno veliko genov, katerih prepisovanje je odvisno od vitamina D. Po vezavi vitamina D na receptor steče heterodimerizacija z receptorjem za retinoid (RXR) ter nastanek kompleksa VDR-RXR. Le-ta se nato veže na področja v promotorskih regijah različnih tarčnih genov in učinkuje s spodbujanjem celične diferenciacije, dozorevanja ali obratno, z zaviranjem nenadzorovanega celičnega razmnoževanja. VDR najdemo v številnih organih (prebavila, kosti, obščitnice, ledvice).⁶ Vitamin D v prebavilih prvenstveno sodeluje pri resorpciji ionov kalcija, fosfata in magnezija iz črevesne svetline v kri proti koncentracijskemu gradientu.⁶

Povečana resorpcija kalcijevih ionov je posledica povečanja števila črpalk za ione kalcija na bazolateralni membrani črevesnih epitelijskih celic ter nastanka kalbindina, prenašalnega proteina za ione kalcija.⁶

Proizvodnja kalcitriola v ledvicah je natančno uravnavana z ravni kalcija in fosfata v krvi ter PTH.² Poglavitni uravnavalec izločanja PTH je ionizirani kalcij. Pri zmanjšani koncentraciji kalcija v krvi se poveča izločanje PTH, ki pospeši delovanje 1 α -hidroksilaze. Na zvišanje aktivnosti tega encima lahko vplivata tudi kalcitonin (nastaja v C celicah ščitnice) ter hipofosfatemija. Nasprotno aktivni vitamin D neposredno zmanjša encimsko aktivnost 1 α -hidroksilaze v sorazmerju z njegovo koncentracijo. Cirkulirajoči kalcitriol lahko razgradi encim 24-hidroksilaza. V tej reakciji nastaja kalcitriolna kislina, ki se izloči skozi ledvice.²

Sintezo kalcitriola v ledvicah zavira tudi fibroblastni rastni dejavnik 23 (FGF 23), za katerega se je šele pred nekaj leti izkazalo, da sodi med najpomembnejše uravnalce presnove fosfata v telesu.⁷ Veže se na različne receptorje za FGF, vendar je njegova afiniteta do receptorja zelo nizka. Njegovo afiniteto do receptorja povečuje kofaktor klotho, ki so ga prvotno prepoznali kot gen, ki zavira staranje. Ciljni organi delovanja FGF 23 so zato v veliki meri določeni s tkivno specifičnim izražanjem klotho, ki se najintenzivneje izraža v ledvicah, kjer FGF 23 prvenstveno deluje fosfaturično na način zaviranja reabsorpcije fosfata in, kot je že omenjeno, zavira sintezo kalcitriola.^{4,8}

Vitamin D učinkuje na več načinov na kosti, pri čemer vzdržuje normalni kostni obrat (reabsorpcijo in ponovno nastajanje kostnine) ter mineralizacijo kosti. Njegova vloga pri normalnem kostnem metabolizmu, kakor tudi iztirjenem npr. v primeru rahitisa, osteomalacije in osteoporoze, je poznana že dolgo časa.⁹ Ob povečanem zanimanju in raziskovanju vitamina D pa so odkrili tudi njegove številne pozitivne zunanekostne učinke, ki se nanašajo na imunski sistem, rakaste bolezni in mišice.¹⁰ Vitamin D povečuje mišično moč, izboljšuje gibalne sposobnosti, s tem pa zmanjšuje nevarnosti padcev in zlomov.¹¹ Vse več je tudi spoznanj o pomembni imunomodulacijski vlogi vitamina D.¹² Nekatere celice imunskega sistema (makrofagi, monociti in limfociti) lahko sintetizirajo aktivno obliko vitamina D, hkrati pa te celice na svoji površini izražajo VDR. Vežava vitamina D na VDR na površini imunskih celic preko različnih mehanizmov vpliva na umiritev vnetja.¹²

Presunljiva so odkritja o možnih vplivih vitamina D na zmanjšano pojavnost določenih rakavih obolenj, predvsem raka kolona, prostate in dojke.¹³ Prav tako obstaja že nemalo znanstvenih poročil, ki potrjujejo povezanost določenih avtoimunskih bolezni, kot so npr. sladkorne bolezni tipa 1, Crohnove bolezni in multiple skleroze, s pomanjkanjem zalog vitamina D.¹⁴ Obstaja skoraj dvesto tkiv, na katerih so dokazali obstoj VDR. Mnoga tkiva inajo poleg tega tudi encimsko sestavo za popolno kaskadno pot aktivacije vitamina D do njegove aktivne obli-

ke. Ker razprava presega okvir pričujočega članka, priporočamo pregled sistematskega povzetka o pomenu pomanjkanja vitamina D v splošni populaciji.¹⁵ V nadaljevanju se bomo omejili na status vitamina D pri kroničnem ledvičnem bolniku.

Pomanjkanje vitamina D pri kronični ledvični bolezni

Tvorba kalcitriola v proksimalnih ledvičnih tubulih je neustrezna že pri blažji stopnji ledvične okvare, tj. ko je hitrost GFR med 60 in 90 ml/min/1,73m².¹⁶ Hipokalcemija, ki je posledica tega dogajanja, je močan dražljaj za izločanje PTH iz obščitnic. Pri napredovali ledvični okvari se pomanjkanju kalcitriola pridruži še hiperfosfatemija, ki močno pospeši izločanje in tvorbo PTH v obščitnicah.² Pri tej stopnji ledvične okvare nemalokrat opazujemo hiperfosfatemijo s hipokalcemijo. Le-ta je posledica kemične vezave kalcija in fosfata.² S slabšanjem ledvičnega delovanja se zmanjšuje tudi število VDR in receptorjev za kalcij v obščitnicah. To povzroča odpornost na kalcij in vitamin D.² Glede na aktualna znanstvena odkritja se sorazmerno s slabšanjem ledvičnega delovanja pri bolnikih povečuje raven FGF 23 v krvi, ki s svojim fosfaturičnim učinkom poskuša normalizirati raven fosfata.⁴ Z nadaljnjim slabšanjem ledvične okvare se pojavi tudi odpornost le-teh na fosfaturično delovanje FGF 23 in PTH.⁴ Višje ravni FGF 23 napovedujejo hitrejše usihanje ledvičnega delovanja ter so neugodni napovedni dejavnik za kardiovaskularno in celokupno umrljivost bolnikov s KLB.⁸

Da je vitamin D še kako pomemben v svojih predstopnjah in ne le v končni aktivni obliki, pričajo publikacije, kjer ugotavljajo pomembno višjo umrljivost tistih dializnih bolnikov, ki so imeli zmanjšane zaloge vitamina D.¹⁷

Pri bolnikih s KLB je prevalenca SHPT visoka ter glede na novejšo raziskavo obsega skoraj 80 % populacije s KLB 3.–5. stopnje.¹⁶ Po uveljavljenih priporočilih K/DOQI 2003 (The national kidney disease foundation disease outcomes quality initiative)³ in tudi kasneje nastalih priporočilih KDIGO 2009 (Kidney disease: improving global

outcomes)⁴ sestoji zdravljenje iz naslednjih ukrepov: omejitev vnosa fosfata s prehrano, uporaba fosfatnih vezalcev ter aktivne oblike vitamina D, večanje odmerka dialize. Za zdravljenje SHPT pri dializni populaciji so odobreni tudi kalcimimetiki. Koncentracija PTH se pričinja postopno višati, ko se hitrost GFR zniža pod 60 ml/min/1,73 m².² Tarčne vrednosti PTH z ozirom na stopnjo ledvične odpovedi po priporočilih K/DOQI 2003³ in KDIGO 2009⁴ so prikazane v Tabeli 1. V novejših smernicah paralelno nastalega združenja KDIGO 2009⁴ se namreč priporočila nekoliko razlikujejo. Tarčni PTH pri bolnikih s KLB 5D je po teh priporočilih od 2- do 9-kratnika referenčne vrednosti za preiskavo. Velika razlika med priporočili je trenutno predmet mnogih znanstvenih diskusij, zato v nadaljevanju navajamo le podatke iz smernic K/DOQI³. Večji razpon dovoljenih vrednosti PTH (predvsem pa pomembni premiki proti višjim dovoljenim vrednostim) je rezultat novih podatkov o večanju prevalence adinamične kostne bolezni. Slednja je najpogostejša posledica čezmerno zavrtega PTH in naj bi bila povezana s skoraj dvakrat večjo celokupno in srčno-žilno umrljivostjo kot SHPT. Glede na oboje smernice^{3,4} se aktivni vitamin D vključi v zdravljenje SPTH glede na stopnjo KLB, koncentracijo PTH ter koncentracijo 25 (OH) vitamina D, ki je merilo zalog vitamina D (Tabela 1).

Selektivnost agonistov VDR

Starejši aktivatorji VDR (sintetske oblike kalcitriola, alfakalcidol) svoj klinični učinek dosegajo na podoben način kot fiziološke oblike 1,25 dihidroksivitamin D₂ in D₃. Žal je njihova afiniteta za VDR v črevesni sluznici in v kosteh enaka kot za VDR v obščitničnih žlezah. To je razlog za pojav hiperkalcemije in hiperfosfatemije (ob povečani resorpciji kalcija in fosfata iz črevesne svetline in kosti).¹⁸ Nova generacija selektivnih agonistov VDR (selektivni VDRA) izkazuje enako delovanje na obščitnice, vendar v bistveno manjšem obsegu vpliva na VDR v kosteh in črevesni sluznici. Različnost v delovanju oziroma tkivni selektivnosti je razložljiva z različnimi načini in obsegom aktivacije koaktivatorskih molekul, ki sodelujejo pri kaskadi aktivacije VDR. Med selektivnimi aktivatorji VDR so na svetovnem trgu dostopni parikalciol, dokserkalciferol in maksakalcitol. Glede na to, da je pri nas trenutno dostopen le parikalciol, v nadaljevanju podajamo osnovne informacije o tem zdravilu.

Zanimanje za parikalciol (19-nor-1α, 25-dihidroksivitamin D₂)¹⁹ je postalo večje predvsem zaradi povezanosti kalcitriola z možnostjo poslabšanja ledvičnega delovanja in povzročanja hiperkalcemije. Parikalciol je sintetski analog aktivne oblike vitamini-

Tabela 1: Tarčne vrednosti iPTH, zelene vrednosti zalog vitamina D (25 (OH) vitamin D) ter serumskega korigiranega kalcija in fosfata pri zdravljenju z aktivno obliko vitamina D glede na stopnjo KLB; pri rubriki »Tarčni iPTH« je poudarjena razlika med priporočili K/DOQI 2003 in KDIGO 2009.

Stopnja KLB	GFR (ml/min/1.73m ²)	Tarčni iPTH (pg/mL) K/DOQI KDIGO	25 (OH) vitamin D (nmol/L)	Korigirani kalcij (mmol/L)	Serumski fosfat (mmol/L)
3	30-59	35-70	>75	<2.4	<1.5
		nad zg. referenčno vrednostjo in ima težnjo porasta			
4	15-29	70-110	>75	<2.4	<1.5
		nad zgornjo referenčno vrednostjo in ima težnjo porasta			
5	<15	150-300	ni priporočil	<2.4	<1.8
		dva – devetkratnik zgornje referenčne vrednosti za preiskavo			

iPTH-intaktni paratireoidni hormon

na D, ki je na trgu dostopen v intravenski in peroralni obliki. Poglavitna indikacija za predpisovanje je preprečevanje in zdravljenje SHPT pri bolnikih s KLB, pri čemer je intravenska oblika namenjena dializnim bolnikom, medtem ko je peroralna oblika namenjena zdravljenju bolnikov v preddializnem obdobju. Deluje tako, da se veže na VDR v obščitnicah ter zavira sintezo in sekrecijo PTH. V veliki meri se veže na plazemske proteine (v 99,8%). Metabolizira se v jetrih in preko izvenjetrnih encimskih kompleksov CYP24, CYP3A4 in UGT1A4 ter izloča večinoma skozi hepatobiliarni predel. Razpolovni čas zdravila pri odmerjanju 0,24 mcg/kg je pri KLB 5D povprečno 14 ur. Zdravljenje s parikalcitolum se odsvetuje pri bolnikih s hiperkalcemijo, intoksikacijo z vitaminom D ter preobčutljivostjo na katero koli sestavino zdravila. Potrebna je previdnost pri sočasnem zdravljenju z digitalisom, saj se toksičnost slednjega ob hiperkalcemiji poveča. Prevelika supresija PTH lahko povzroči adinamično kostno bolezen. Izogibati se je potrebno tudi vezalcev fosfata na osnovi aluminija. Kancerogenost v običajnih priporočenih odmerkih ni dokazana, nasprotno se v zadnjem obdobju pojavljajo študije, ki nakazujejo možne antikancerogene učinke na živalskih modelih.^{19,20}

Primerjava med selektivnimi in neselektivnimi VDRA: Učinki na PTH in presnovo mineralov

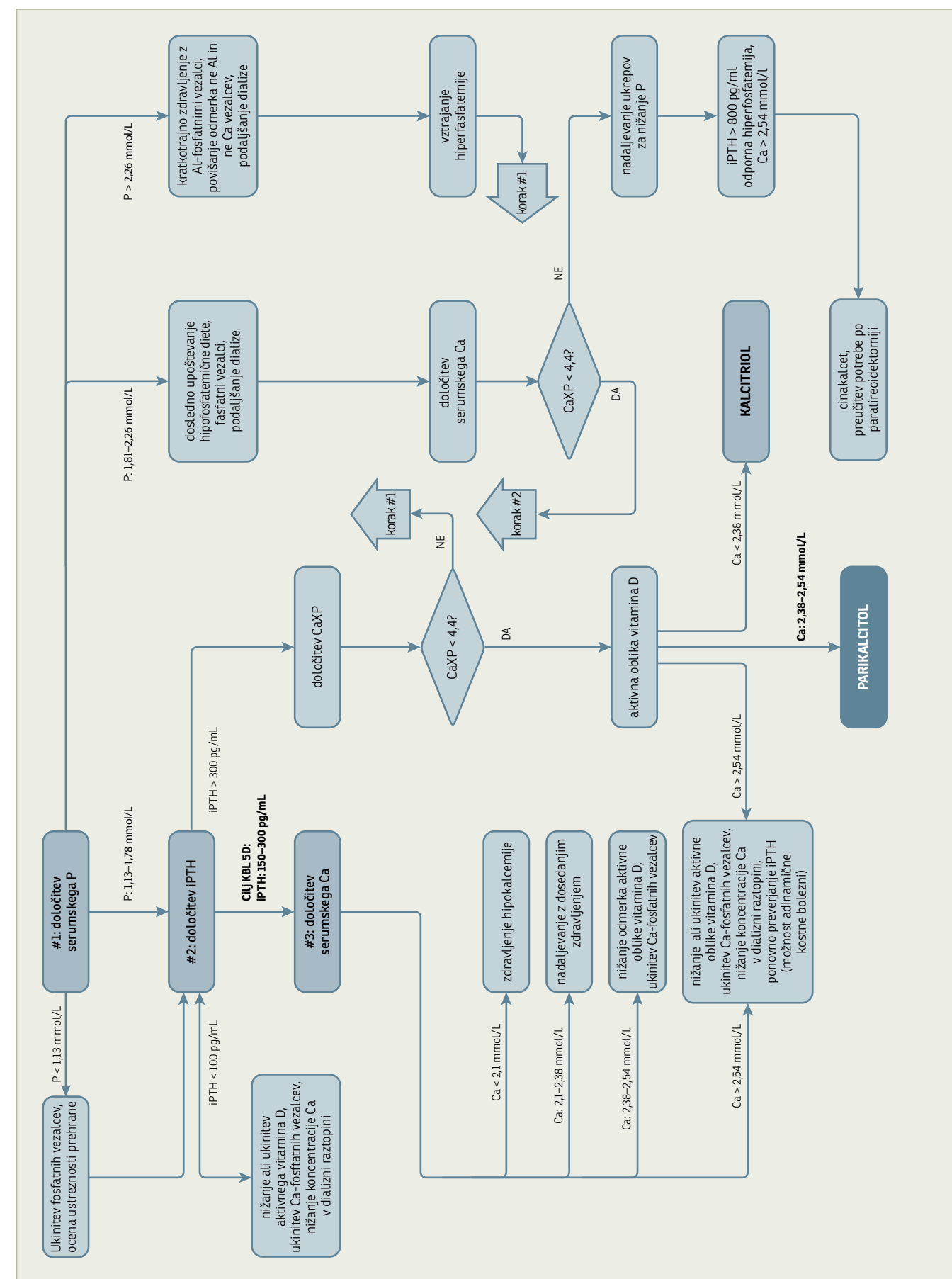
Doslej je bilo opravljenih že več raziskav, ki proučujejo učinkovitost in varnost zdravljenja s selektivnimi VDRA. V raziskavah, kjer za primerjavo služi skupina s placebom,^{21,7} se je parikalcitolum pokazal kot učinkovito zdravilo, ki uspešno in hitro zniža PTH v ciljno območje. Analogno razmerje v odmerkih parikalcitoluma in kalcitriola, ki bi bili enako učinkoviti v smislu stopnje znižanja PTH, je bilo podano že v nekaj raziskavah^{22,23} in je približno 4:1 (tj. glede učinkovitosti na znižanje PTH ustreza 4 mcg parikalcitoluma 1 mcg kalcitriola). Raziskav, ki bi primerjale medsebojno učinkovitost selektivnih in neselektivnih VDRA, je izredno malo. V eni večjih raziskav,²⁸ ki

primerjajo učinkovitost parikalcitoluma s kalcitriolumom, je bil parikalcitolum uspešnejši. Vpliv na absolutne vrednosti znižanja PTH je bil pri skupini, zdravljeni s parikalcitolumom, sicer neznatno večji, vendar je bil učinek dosežen bistveno prej. V večjih retrospektivnih raziskavah,²⁹⁻³¹ ki nedvomno potrjujejo boljše preživetje in manjšo stopnjo hospitalizacij tistih bolnikov s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, ki so prejeli katero koli obliko aktivnega vitamina D, je bil ta ugodni klinični učinek izrazitejši pri prejemanju selektivnih VDRA.

Neklasični učinki VDRA agonistov

Z izrazom neklaški učinki vitamina D mislimo na tiste učinke, ki ne vključujejo kostne in mineralne presnove. To področje se intenzivno preučuje, pri tem pa je velika pozornost namenjena selektivnim VDRA.^{32,33} V eksperimentalnih modelih je potrjen ugodnejši vpliv parikalcitoluma na homeostazo kalcija in manjša pojavnost hiperkalcemij ter hiperfosfatemij. Posledica tega je višja stopnja kalcifikacij v opazovanih tkivih poskusnih živali, zdravljenih s kalcitriolumom kot s parikalcitolumom.^{34,35} Večjo stopnjo kalcifikacij v aorti zaradi zdravljenja s kalcitriolumom povezujejo tudi z višjim pulznim tlakom in hipertrofijo levega prekata.³⁶

Znano je, da imajo kronični ledvični bolniki povprečno višje ravni provnetnih citokinov ter CRP, ki pa so neposredno povezane s povečano srčno-žilno in celokupno umrljivostjo dializne populacije.³⁷ Predklinični poskusi nakazujejo pomemben ugodni imunomodulacijski vpliv parikalcitoluma v smislu zmanjšanja vnetja preko delovanja na VDR na limfocitih T in antigen predstavitevnih celicah,³⁸ pri čemer je opazno presmerjanje imunskega odziva v smer Th2 in zaviranje citokinov skupine Th1. Zaviralni učinek na nekontrolirano celično proliferacijo so prikazali že v številnih predkliničnih poskusih na linijah rakavih celic.³⁹⁻⁴¹ Imunomodulacijske in protivnetne funkcije najbrž varujejo ledvice in prispevajo k upočasnitvi napredovanja intersticijske ledvične fibroze, pri čemer ima vsaj glede na predklinične raziskave v tej smeri najdaljši



Agoritem 1 (na naslednji strani): Algoritem obravnave kostne in mineralne presnove pri bolnikih s KLB 5D s smiselno vključitvijo parikalcitoluma po vzoru algoritma obravnave kostne in mineralne presnove pri bolnikih s KLB, kot to priporočajo smernice K/DOQI.³ (P–fosfat, Ca–kalcij, AL–aluminij); (sprejeto na kolegiju KO za nefrologijo UKC Ljubljana, 15.3.2011)

terapevtski domet kombinacija zaviralcev reninangiotenzinskega sistema (RAAS) in parikalcitola, ki pomembneje zmanjša proteinurijo in upočasnjuje napredovanje intersticijske fibroze.^{42,4} O dodatni zavori RAAS, h kateri naj bi prispeval parikalcitol, je bilo napisano že precej. Zavora RAAS naj bi bila posledica supresije renina preko mehanizma zaviranja transkripcije gena za renin v jukstaklomerulnih celicah.⁴⁵ Ravno zavora RAAS je najverjetneje zaslužna za antiproteinurični učinek, opazovan že v treh kliničnih raziskavah, v katerih je parikalcitol pomembno zmanjšal proteinurijo, tudi pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce angiotenzin konvertaze ali angiotenzinskih receptorjev.^{46,9} Kljub obetavnemu seznamu možnih ugodnih učinkov selektivnih VDRA moramo poudariti, da so bili mnogi izmed ravno naštetih ugodnih učinkov najprej dokazani z naravnim vitaminom D oz. njegovo aktivno obliko kalcitriolom, kot smo že opisali v enem od predhodnih poglavij.

Uporaba parikalcitola v klinični praksi

Indikacija za predpisovanje parikalcitola je zdravljenje in preprečevanje SHPT v predializnem in dializnem obdobju. Parikalcitol je v Sloveniji zaenkrat na pozitivni listi le za bolnike s KLB 5. stopnje na dializi. Terapevtski spekter parikalcitola je širok, vendar je zaenkrat še največ prepričljivih dokazov v smeri manjše tendence k povzročanju hiperkalcemije in posledičnih kalcifikacij endotela in mehkih tkiv. Ostale ugotovitve so spodbudne, vendar terjajo nadaljnje raziskovalno delo. Upoštevajoč te podatke smo sestavili predlog za smiselno vključevanje parikalcitola v zdravljenje dializnih bolnikov s SHPT. Predlog je prikazan v Algoritmu 1 po vzoru algoritma obravnave kostne in mineralne presnove pri dializni populaciji, kot to priporočajo smernice K/DOQI.³

Zahvala

Avtorji se zahvaljujemo dr. Andreju Škobernetu za predloge in nasvete pri izboljšanju algoritma za vključitev parikalcitola v zdravljenje bolnikov s sekundarnim hiperparatiroidizmom.

Literatura

- DeBoer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CJ, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2762–9.
- Martin KJ, Floege J, Katteler M. Bone and mineral metabolism in CKD. In: Floege J, Johnson RJ, Fechal J. *Comprehensive clinical nephrology*, 4th edition, Saunders 2010. p. 969–84.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Disease* 2003; 42:S1–S202.
- KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76:S1–S2.
- Hollick MF, Garabedian M. Vitamin D-photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical applications. In: Favus MJ. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th edition Washington DC: American Society of Bone and Mineral Research; 2006. p. 129–37.
- Christakos S, Dhawan P, Liu Y, Peng X, Porta A. A new insight into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 2003; 88: 695–705.
- Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Investigation* 2008; 118: 3820–8.
- Fon Tacer K. Citokromi P450, jedrni receptorji in FGF-nove endokrine osi kot potencialno prijemališče za zdravljenje presnovnih bolezni. *Zdrav Vestn* 2009; 78: 309–14.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: Suppl 1689S–1696S.
- Pfeifer M. Pleiotropni učinki vitamina D. *Medicinski razgledi* 2011; 50 (Suppl 1): 105–9.
- Pfeifer M. Pomen vitamina D v zdravljenju osteoporoze. In: Čokolič M. I. *Osteološki dnevi*. zbornik. Maribor: Medicinska fakulteta; 2007. p. 128–38.
- Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. *Dermatol Ther* 2010; 23: 13–22.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252–61.
- Ponsonby AL, McMichael A, van der Mel I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181–182: 71–8.
- Hollick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- 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: 31–38.
- Pečovnik Balon B, Bevc S, Jakopin E, Knehtl M, Gorenjak M. Vitamin D as a novel nontraditional risk factor for mortality in hemodialysis patients. *Therapeutic apheresis and dialysis* 2009; 13: 268–72.
- Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25 dihydroxyvitamin D₂ and 1,25 dihydroxyvitamin D₃, on intestine calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002; 139: 279–284.
- Zemplar Capsules. Drug description. Dosegljivo na: <http://www.rxlist.com/zemplar-capsules-drug.htm>.
- Llach F, Keshav G, Goldblat MV, Lindberg JS, Sandler R, Delmez J, et al. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients by a novel vitamin D analogue: 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 Suppl 2:S48–54.
- Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂ (paricalcitol) safely and effectively reduces levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 427–32.
- Abboud H, Coyne D, Smolenski O, Anger M, Lunde N, Qiu P, et al. A comparison of dosing regimens of paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4. *Am J Nephrol* 2006; 26: 105–114.
- Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Battle D, Rosansky H, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 263–276.
- Ross EA, Tian J, Abboud H, Heepensteel R, Melnick JZ, Pradhan RS, et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2008; 28: 98–106.
- Lindberg J, Martin KJ, Gonzalez EA, Acchiardo SR, Valdin JR, Soltanek C. A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2001; 56: 315–23.
- Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 Suppl 5:S45–50.
- Barton Pai A, Lin S, Arruda JAL, Lau AH. Long-term therapy with paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 484–90.
- Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 1483–90.
- Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, Marx SE, Melnick JZ, Sprague SM. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1174–81.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–56.
- Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib M, Paine S, Bedrick EJ, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858–65.

32. Andress D. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation. Implications for survival in patients with chronic kidney disease. *Drugs* 2007; 67: 1999–2012.
33. Brancaccio D, Cozzolino M, Pasho S, Fallabrino G, Olivi L, Gallieni M. New acquisitions in therapy of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and peritoneal dialysis patients: role of vitamin D receptor activators. *Contrib Nephrol* 2009; 163: 219–26.
34. Cardus A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 860–6.
35. Mizobuchi M, Finch J, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification on uremic rats. *Kidney Int* 2007. In press.
36. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–11.
37. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174–9.
38. Eleftheriadis T, Antomiadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I, Galaktidou G. Paricalcitol reduces basal and lipopolysaccharide-induced (LPS) TNF- α and IL-8 production by peripheral blood mononuclear cells. *Int Urol Nephrol* 2010; 42: 181–5.
39. Schwartz GG, Eads D, Naczki C, Northrup S, Chen T, Koumenis C. 19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) inhibits the proliferation of human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Biology & Therapy* 2008; 7: 1–7.
40. Flanagan JN, Zheng S, Chiang KC, Kittaka A, Sitaki K, Nakabayashi S, et al. Evaluation of 19-nor-2 α -(3-hydroxypropyl)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ as a therapeutic agent for androgen-dependent prostate cancer. *Anticancer Res* 2009 Sep; 29: 3547–53.
41. Kumagai T, O'Kelly J, Said JW, Koeffler HP. Vitamin D₂ analog 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂: antitumor activity against leukemia, myeloma, and colon cancer cells. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 896–905.
42. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, Martin DR, Liapis H, Akizawa T, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1796–806.
43. Tan X, He W, Liu Y. Combination therapy with paricalcitol and trandolapril reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2009; 76: 1248–57.
44. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, Zhang Y, Bravo Y, Wisinger JR, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008; 74: 1394–402.
45. Doorenbos CRC, van den Born J, Navis G, de Borst MH. Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 691–700.
46. Nishizawa Y, Shoji T. Does paricalcitol reduce proteinuria in patients with chronic kidney disease? *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2: 352–3.
47. Alborzi P, Patel NA, Peteson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease. A randomised double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249–55.
48. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Heepensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 2823–8.
49. deZeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, garimella T, et al. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study. *Lancet* 2010 ; 376: 1543–51.

Od tkivnega inženirstva do regenerativne medicine – sodoben pristop k rekonstrukciji sečil

From tissue engineering to regenerative medicine – a modern approach to the reconstruction of the urinary tract

Urška Dragin Jerman, Mateja Erdani Kreft

Izveček

Izhodišča: Tkivno inženirstvo je hitro razvijajoče se interdisciplinarno področje, ki postaja vedno pomembnejši del regenerativne medicine, saj razviti tkivni nadomestki omogočajo obnove, vzdrževanje in izboljšanje funkcij poškodovanega ali okvarjenega tkiva. Zaradi številnih bolezni sečil, ki zahtevajo obnove ali nadomestitev tkiva ali organa, se tehnike tkivnega inženirstva vedno bolj uveljavljajo tudi v regenerativni medicini sečil.

Zaključki: Študije na živalskih modelih kot tudi klinične študije dokazujejo, da je s tkivnim inženirstvom mogoče vzpostaviti funkcionalna tkiva, primerna za uspešno rekonstrukcijo tkiv in organov sečil. To delo podaja pregled najnovejših spoznanj o uporabi, uspešnosti in omejitvah različnih tehnik tkivnega inženirstva pri rekonstrukciji sečnice, sečnega mehurja, sečevodov in ledvic.

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za biologijo celice, Lipičeva 2, SI-1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

doc. dr. Mateja Erdani Kreft, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za biologijo celice, Lipičeva 2, SI-1000 Ljubljana, Tel.: +386 1 543 76 93, Fax: +386 1 543 76 81, Email: mateja.erdani@mf.uni-lj.si

Glavne besede:

tkivno inženirstvo, regenerativna medicina, tkivni nosilec, matične celice, sečila

Key words:

tissue engineering, regenerative medicine, supporting matrix (scaffold), stem cells, urinary system

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012; 81: 735–44

Prispelo: 20. jul. 2011, Sprejeto: 26. mar. 2012

Uvod

Tkivno inženirstvo je hitro razvijajoče se interdisciplinarno področje, ki uporablja načela bioloških in inženirskih znanosti za razvoj živih tkivnih ali organskih nadomestkov. Postaja vedno pomembnejši del regenerativne medicine, saj terapevtski izdelki tkivnega inženirstva omogočajo obnove, vzdrževanje in izboljšanje funkcij poškodovanega ali okvarjenega tkiva.

Poznamo tri različne pristope tkivnega inženirstva: (1) vsaditev (implantacija) funkcionalnih celic, med drugim tudi matičnih celic, v poškodovano ali okvarjeno tkivo; (2) uporabo različnih sintetičnih materialov ali materialov naravnega izvora, ki pomagajo

Abstract

Background: Tissue engineering is a rapidly developing interdisciplinary field, which is becoming an increasingly important part of regenerative medicine. The tissue-engineered substitutes enable the restoration, maintenance and improvement of the functions of damaged or defective tissue. Given the number of urinary tract diseases, which require repair or replacement of the tissue or organ, the techniques of tissue engineering are also gaining importance in regenerative medicine of the urinary tract.

Conclusions: A number of animal studies and several clinical studies have shown that it is possible to reconstruct urinary tract tissues and organs using tissue engineering. This review provides a detailed survey of the latest knowledge on the use, effectiveness and limitations of various tissue engineering techniques for reconstruction of the urethra, urinary bladder, ureters and kidneys.

pri ponovnem oblikovanju poškodovanega ali okvarjenega tkiva ter (3) uporabo ustreznih nosilcev z nasajenimi tkivno specifičnimi celicami, ki spodbujajo rast in oblikovanje novega tkiva.^{1,2} V vseh treh pristopih tkivnega inženirstva je ključnega pomena nizka imunogenost vsadka, njegova tkivna skladnost z organizmom ter funkcionalna vključitev v celoto organa.²

Tkivni nosilci v tkivnem inženirstvu sečil

Tkivni nosilci so zasnovani tako, da s posnemanjem zgradbe in delovanja zunajceličnega matriksa omogočajo pritrjanje, rast