D vitamīns kā zāles

Santa Purviņa

Dr. med., docente

D vitamīns

- D vitamīna jeb kalciferola grupā visaktīvākie savienojumi ir ergokalciferols (D_2 vitamīns) un holekalciferols (D_3 vitamīns).
- Šīm vielām ir vienāds steroīdiem raksturīgais ciklopentānfenantrēna kodols, bet atšķirīgas sānu ķēdes.

D vitamīns

- D vitamīna aktīvā forma ir 1971. gadā izolētais ***kalcitriols***, kas rodas divkāršas hidroksilēšanās rezultātā no ergokalciferola (D_2 vitamīna) un holekalciferola (D_3 vitamīna).
- Abi šie vitamīni faktiski ir aktīvās formas priekšteči jeb **prohormoni**, kuri, nonākuši asinīs, saistās ar īpašu proteīnu un tādā kompleksā tiek deponēti taukaudos un muskuļos.

D vitamīns

- Pēc tam šie prohormoni tiek metabolizēti.
- Vispirms aknās holekalciferols hidroksilāzes ietekmē pārveidojas par 25-hidroksiholekalciferolu (25-OH-D_3), kas ir 2-5 reizes aktīvāks par holekalciferolu.
- Tālāk nierēs citas hidroksilāzes ietekmē, hidroksilējot 1α pozīciju, no 25-OH-D_3 rodas kalcitriols, kas savukārt ir vēl 2-5 reizes aktīvāks par 25-OH-D_3.
- Līdz ar to tiek pamatota kalcitriola, 1α-hidroksiholekalciferola (alfakalcidola) un dihidrotahisterola (tahistīna) efektivitāte slimniekiem ar nieru mazspēju.
- Ķīmiski kalcitriols ir 1,25-$(OH)_2$-D_3 jeb pilnā nosaukumā 1,25-dihidroksiholekalciferols.

D vitamīns

- Renālās osteopātijas (saistīta ar dabīgā 1,25-dihidroksiholekalciferola deficītu) gadījumā šie līdzekļi ir efektīvi tāpēc, ka to aktivēšanai nav vajadzīgs „nieru posms”.
- Alfakalcidolam un tahistīnam šī aktivēšanās notiek aknās ar nepieciešamo hidroksilēšanos 25. pozīcijā.
- Savukārt, ja D hipovitaminoze rodas smagas aknu slimības dēļ, jānozīmē līdzeklis, kam nav vairs jāhidrolizējas aknās, piemēram, 25-hidroksiholekalciferolu (kalcifediolu).

D vitamīns

- Turpretī, ja neviens no šiem D vitamīna aktivācijas posmiem nav bojāts, piemēram, rahīta, malabsorbcijas vai epitēlijķermenīšu hipofunkcijas gadījumā, pietiek ar lētākā ergokalciferola (D_2 vitamīna) vai holekalciferola (D_3 vitamīna) lietošanu.
- Aktivētā D vitamīna forma salīdzinoši straujāk dod ārstniecisko efektu, un pēc tās lietošanas pārtraukšanas arī salīdzinoši ātrāk normalizējas kalcija līmenis asinīs.
- Ja D_3 vitamīnam (holekalciferolam) abi šie rādītāji ir vērtējami kā nedēļas-mēneši, tad kalcitriolam tie ir attiecīgi dienas-nedēļas.

D vitamīns

- Bioloģiski aktīvo holekalciferola formu – kalcitriolu, kam piemīt hormonu īpašības, sauc par vitamīnu D-hormonu.
- Uzskata, ka šis vitamīns-hormons visās mērķšūnās inducē kalcija transportproteīnu veidošanos.
- D vitamīna ietekme uz vielmaiņu izpaužas galvenokārt kalcija un fosfora metabolismā, proti, vitamīns veicina to uzsūkšanos no zarnām un nogulsnēšanos kaulos, t. i., veicina kaulu kalcifikāciju.

D vitamīns

- Vienlaicīgi D vitamīns samazina kalcija izdalīšanos caur nierēm, jo veicina tā reabsorbciju no pirmurīna.
- Ja D vitamīna trūkst, tad kalcija daudzums kaulos samazinās, un attīstās osteodistrofijas (rahīts, osteoporoze, osteomalācija).
- Bērniem, grūtniecēm un sievietēm, kas zīda bērnu, diennaktī nepieciešams 500 IU jeb 12,5 mkg D vitamīna (1 vienība satur 0,025 mkg), ko sauc par antirahītisko vitamīnu.

D vitamīns

- Indikācijas šī vitamīna lietošanai ir ne vien rahīts, bet arī citi patoloģiskie stāvokļi, kurus izraisījis kalcija trūkums organismā: osteoporoze, osteomalācija, tetāniskie krampji un bērnu tetānija jeb spazmofilija.
- D vitamīna preparātus lieto vairāku ādas slimību terapijā, kā arī lai veicinātu kaulu saaugšanu pēc lūzumiem un uzlabotu stāvokli pie epitēlijķermenīšu nepietiekamības.

D hipovitaminoze

- D hipovitaminozes risks palielinās grūtniecības otrajā pusē un kad bērns tiek barots ar krūti.
- Mātei pēc dzemdībām jāuzņem pietiekami daudz ne tikai kalcija (1,2g dienā), bet arī D vitamīna (800 vien. dienā), jo viņas organismā aktivējas 1α-hidroksilāze un izsīkst D vitamīna rezerves.
- Līdz ar to jaundzimušajam var draudēt hipokalciēmija un rahīts, kura draudi gan samazinās vasarā.
- D vitamīna rezerves samazinās arī ar vecumu, kas rada osteoporozi un sekundāru hiperparatireoidismu, kuru gadījumā novēro palielinātu kaulu trauslumu.
- Bez tam jāņem vērā, ka D vitamīna aktivitāti organismā samazina fenitoīns un lielās devās ilgstoši lietoti barbiturāti.

D vitamīns

- Visus preparātus lieto iekšķīgi kapsulās vai dražejās, bet ergokalciferolu arī eļļas un spirta šķīdumos.
- Holekalciferola forma **V D3 BON** ampulās kā eļļas šķīdums piemērots ievadei muskulī vai arī iekšķīgi. To dara vienu reizi pusgadā, jo veido uzreiz 200 000 vienību lielu depo, pie tam neradot pārdozēšanas draudus.
- Holekalciferols kā sastāvdaļa ir dažādos kombinētos preparātos
  - „Videhol” kopā ar holesterīnu kā barības piedeva pret rahītu;
  - „Calcigran” kopā ar kalcija karbonātu pret osteoporozi;
  - Holekalciferolu un bifosfonātu alendronātu saturoši preparāti „Fosavance» un „Adrovance”

D vitamīns

- Lokāli psoriāzes ārstēšanā izmanto vitamīna D hormona atvasinājumu ***kalcipotriolu*** (daivonex), kurš darbojas antiproliferatīvi un veicina keratinocītu (ādas šūnu) diferenciāciju, kā arī tā kombināciju ar glikokortikoīdu betametazonu „Daivobet” un „Taclonex” (2006) ziedēs, kā arī „Xamiol” gelā (galvas ādas ārstēšanai)

D hipervitaminoze

- Ja D vitamīnus pārdozē, var attīstīties D hipervitaminoze, kuras simptomi ir hiperkalciēmija, slāpes, ēstgribas trūkums, slikta dūša, nespēks, drudzis, kalcija izgulsnēšanās nierēs (var radīt urēmiju), plaušās un asinsvados, to pārkaļķošanās (kalcinoze), sirds aritmijas, galvas un locītavu sāpes, hipertonija, uzbudināmība, slikts miegs un psihes traucējumi.
- D hipervitaminoze visbiežāk novērojama bērniem, kad vecāki tos pārbaro ar šo vitamīnu un hipoparatireoidisma ārstēšanas laikā.
- D hipervitaminozi ārstē, pārtraucot D vitamīna lietošanu un dodot kortikosteroīdus, E vitamīnu, magnija un kālija preparātus, askorbīnskābi, retinolu un tiamīnu.

Darbības mehānisms

D vitamīnam piemīt duāla darbība:

- Kalcitriols paaugstina osteoklastu skaitu, iespējams, stimulējot preosteoklastu diferenciāciju nobriedušos osteoklastos.
- Kalcitriols darbojas arī tieši uz osteoblastiem, stimulējot dažu kaulu matrices proetīnu osteokalcīna, osteopontīna sintēzi. D vitamīnam piesaistoties pie osteoblastu receptoriem, tiek aktivēti osteoklasti, kas atbrīvo kalciju no kauliem.

Darbības mehānisms

- Kalcitriola bioloģiskā darbība tiek realizēta caur D vitamīna receptoriem (VDR).
- D vitamīna receptori pieder pie steroīd/tireoīdhormonu grupas, kurā ietilpst arī retinoīdu, vairogdziedzera hormonu, glikokortikoīdu un dzimumhormonu receptori.
- VDR piemīt augsta afinitāte un augsta iekšējā aktivitāte attiecībā uz kalcitriolu.
- VDR atrodas epitēlijķermenīšos, zarnās, nierēs, kaulos, kā arī prostatā, endotēlijā, imūnās sistēmas šūnās u.c.
- Šie VDR dažādos audos ir dažādi un tiem piemīt dažāda aktivitāte attiecībā pret dažādiem D vitamīna atvasinājumiem.

Darbības mehānisms

- Mērķa šūnās VDR un D vitamīna mijiedarbības rezultātā iedarbinās molekulāro notikumu kompleksa kaskāde, kā rezultātā tiek ietekmēta specifisku gēnu transkripcija.
- Centrālais mehānisms ir nepieciešamā mijiedarbība starp VDR un retinoīd-X-receptoriem (RXR), veidojot heterodimēru kompleksu, kas saistās ar specifiskiem DNS sekvences elementiem (Vit. D reakcijas elements VDRE) atbilstošajos gēnos.
- Piesaistīšanās DVRE veicina vai kavē gēnu ekspresiju (palielina vai mazina transkripcijas ātrumu, paaugstinot vai pazeminot gēna mRNS līmeni). Tā šo gēnu kodētie proteīni – osteokalcīns un kalciju saistošais proteīns kalbindīns – veic D vitamīna funkcijas.

RANK sistēma

- Osteoklastu diferenciāciju, aktivāciju un darbību regulē līdzsvars starp **nukleārā faktora kappa-B receptora aktivatora** (RANK; transmembrānas receptori uz hemopoēzes osteoklastu prekursora šūnām) ligandu (RANK-L; transmembrānu ligands, kas atrodas uz osteoblastiem/stromas šūnām) un osteoprotegerīnu (OPG; dabisks organisma proteīns).
- OPG ir zināms kā osteoklastu inhibitors un pieder pie TNF receptoru saimes un ir receptors “pievilinātājs”.
- RANK-L arī pieder pie TNF receptoru saimes un ir OPG ligands jeb osteoklastu diferenciācijas faktors.
- RANK-L aktivitāte realizējas caur RANK, kas arī pieder pie TNF receptoru saimes.
- Kaulu smadzenēs RANK-L veidojas no osteoblastiem un to izraisa faktori, kuri inducē kaulu rezorbciju.
- RANK-L vienas nedēļas laikā diferencējas par nobriedušiem osteoklastiem, savukārt tie izraisa kaulu rezorbciju.

RANK sistēma

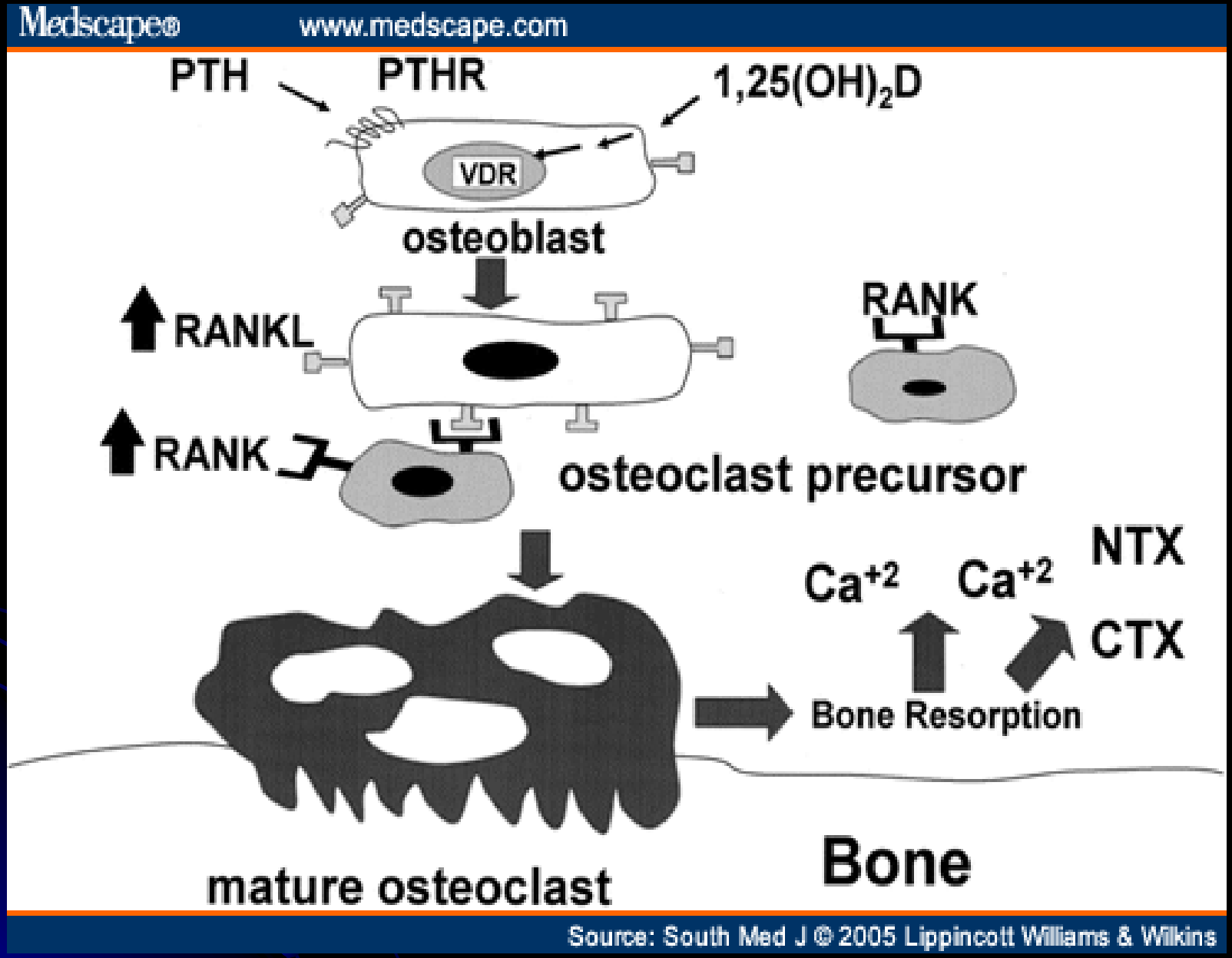
- OPG kā spēcīga osteoklastoģenēzes inhibitora atklāšana palīdzēja atklāt RANK-L, kas saistās ar RANK.
- RANK un RANK-L mijiedarbības rezultātā uzsākas gēnu ekspresijas kaskāde, kā rezultātā osteoklastu prekursora šūnas diferencējas un nobriest par aktīviem osteoklastiem.
- OPG darbojas kā receptors-māneklis, tas piesaistās pie RANK-L un bloķē mijiedarbību ar RANK, tādējādi kavējot osteoklastu nobriešanu.
- Daudzi kalciotropie (kalciotropā darbība – Ca absorbcijas nodrošināšana) hormoni un citokīni, ieskaitot **D_3 vitamīnu**, PTH, PGE2 un IL-11, stimulē osteoklastoģenēzi divējādi – kavējot OPG veidošanos un stimulējot RANK-L veidošanos.
- OPG ir kā potenciāls terapeitisks līdzeklis osteoporozes ārstēšanā *

Jane E. Aubin, Edith Bonnelye, Osteoporos Int (2000) 11: 905-913

D vitamīns un RANK sistēma

- D Vitamīns osteoklastoģenēzi ietekmē aktivizējot RANK-L un nomācot OPG osteoblastos. *In vitro* eksperimentos redzams, ka, ja nav iekaisuma faktoru, D_3 vitamīns sākotnēji nomāc OPG, jo veicina OPG mRNS sabrukšanu, bet
- vēlāk OPG gēns kļūst nejutīgs pret D_3 vitamīnu un pēc laika atgriežas pie līdzsvara ekspresijas.
- Iekaisuma apstākļos OPG kavēšana ir stabilāka.
- Iekaisuma citokīni kā IL-1ß, IL-6, IL-11, IL-17 un TNF-α D_3 vitamīna klātbūtnē stimulē osteoklastu attīstību, jo pastiprina RANK-L ekspresiju, turpretim šie citokīni turpina nomākt D_3 vitamīna mediēto OPG supresiju.
- Eksperimentālie un klīniskie dati apstiprina to, ka D vitamīnam piemīt imūnmodulējoša/pretiekaisuma darbība.

J Bone Miner Res 2004;19:1411–9; Biochem Biophys Res Commun 2000;275:768–75; J Steroid Biochem Mol Biol 2005;97:93–101;
J Clin Invest. 2006 Dec;116(12):3150-9



Michael F. Holick, 2004

Imūnmodulējošā darbība

- D vitamīnam ir būtiska ietekme uz organisma imūno sistēmu.
- Zinātnieki ir atklājuši, ka D vitamīns ir nepieciešams T šūnu aktivācijai un, ja organismā šī vitamīna daudzums nav pietiekams, tad T šūnas paliek pasīvas un nav spējīgas reaģēt uz infekciju.
- Tas ir būtiski ne tikai cīņā ar slimībām, bet arī tad, ja imūnā reakcija ir pārlieku liela (orgānu transplantācijas gadījumā).

von Essen et al. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. Nature Immunology, 2010; DOI: 10.1038/ni.1851

D vitamīna preparāti

- D_2 vitamīns
  - ergokalciferols
  - dokserkalciferols (sintētisks analogs)
  - dihidrotahisterols (sintētisks analogs, aktivizējas aknās, nav nepieciešama metabolizācija nierēs)
- D_3 vitamīns
  - holekalciferols,
  - kalcitriols,
  - parikalcitols (kalcitriola analogu),
  - kalcifediols (prehormons)
  - alfakalcidols (sintētisks kalcitriola analogs)

Dihidrotahisterols

- ***Dihidrotahisterols*** (tahistīns) ir ergokalciferola metabolīts, kam ir niecīga D vitamīna jeb antirahītiskā darbība (tikai $^{1}/_{450}$ daļa no D_3 vitamīna aktivitātes), bet ir izteikta hiperkalciēmiskā un antitetāniskā darbība.

Parikalcitols

- Speciāli nieru mazspējas slimniekiem ar sekundāru hiperparatireoidismu paredzēts ir jaunais kalcitriola analogs ***parikalcitols***.
- Tā darbība tiek skaidrota ar atziņu, ka nieru nepietiekamības gadījumā samazinās kalcitriola produkcija un palielinās parathormona sekrēcija, kas noved pie renālas osteodistrofijas.
- Parikalcitols darbojas kā kalcitriola receptoru agonists, tādējādi pazeminot parathormona līmeni asinīs.
- Lai arī parikalcitols ir tikpat efektīvs kā kalcitriols attiecībā uz parathormona sekrēciju, medikamentam ir minimāla ietekme uz kalcija un fosfātu līmeni asinīs. Tas, iespējams, saistīts ar to, ka medikaments tikai nedaudz sekmē kalcija un fosfātu uzsūkšanos zarnās. Līdz ar to, ka parikalcitols mazāk izraisa hiperkalciēmiju, to var nozīmēt lielākās devās.

Abstract book, 7th Annual Conference on Prevention in Renal Disease, Toronto, Canada, September 19–20, 2008: 8;

Parikalcitols

- Parikalcitola bioloģiskā darbība realizējas, saistoties ar D vitamīna receptoru, kā rezultātā selektīvi aktivizējas D vitamīna atkarīgie mehānismi.
- Iekaisuma apstākļos D vitamīns izraisa osteolīzi, jo nomāc OPG. Parikalcitolam piemīt pretiekaisuma darbība, jo tas samazina bazālo un lipopolisaharīdu izraisīto TNF-α un IL-8 veidošanos perifērajās mononukleārajās šūnās.
- Tā lietošana hronisku iekaisumu gadījumā varētu būt ierobežota sakarā ar iespējamo osteolīzi, tomēr pēdējie klīniskie pētījumi liecina, ka parikalcitols nesamazina OPG veidošanos.

J Rheumatol 2009;36:4

Alfakalcidols

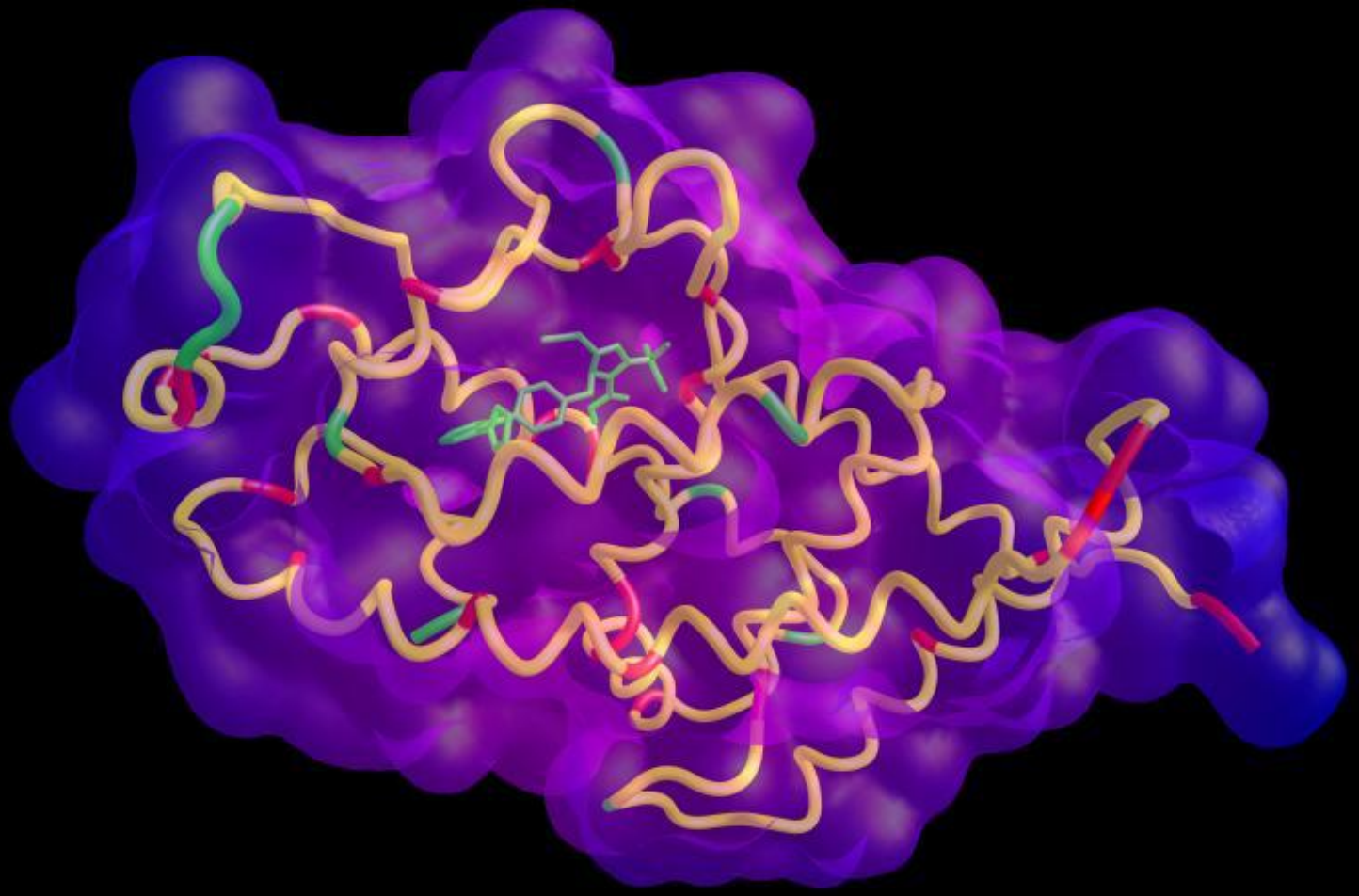
- ***Alfakalcidols*** aknās ļoti ātri pārveidojas par kalcitriolu.
- Palielina kalcija un fosfātu uzsūkšanos zarnās, veicina kaulu mineralizāciju, mazina parathormona līmeni un kavē kaulu noārdīšanos.
- Īpaši efektīvs gados vecākām sievietēm ar predispozīciju osteoporozes attīstībai.
- Indicēts osteoporozes pēc menopauzes, ar glikokortikoīdu terapiju saistītas osteoporozes ārstēšanai.
- Tāpat indicēts arī osteomalācijas ārstēšanai nepietiekamas uzsūkšanās dēļ, piemēram, malabsorbcijas un pēcgastrektomijas sindroma gadījumā.

Dokserkalciferols

- ***Dokserkalciferols*** aknās metabolizējas aktīvajos metabolītos 1-α,25-$(OH)_2D_2$ (galvenais metabolīts) un 1-α,24-dihidroksivitamīnā D_2.
- Indicēts sekundārā hiperparatireoidisma ārstēšanai dialīzes pacientiem vai arī pacientiem ar smagu HNM.

Denosumabs

- ***Denosumabs*** ir pilnībā cilvēka monoklonālā antiviela.
- Darbības mērķis ir RANK-L.
- Denosumabs kavē osteoklastu nobriešanu, jo saistās ar RANK-L, atdarinot endogēno OPG, tādējādi kavējot kaulu sabrukšanu un osteoporozes attīstību.

FDA apstiprināts sievietēm pēcmenopauzes periodā ar augstu osteoporozes risku 2010. gada jūnijā

Paldies par uzmanību!