

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Role vitaminu D u dětí s chronickým onemocněním ledvin

The role of vitamin D in children with chronic kidney disease

Ludmila Zatloukalová¹, Hana Flögelová^{1,2}¹Dětská klinika,
Fakultní nemocnice Olomouc²Lékařská fakulta, Univerzita
Palackého v OlomouciPodpořeno MZ ČR – RVO
(FNOL, 00098892).

SOUHRN

Zatloukalová L, Flögelová H. Role vitaminu D u dětí s chronickým onemocněním ledvin

Ledviny hrají důležitou úlohu v metabolismu vitaminu D, protože aktivní forma vitaminu D vzniká v tubulárních buňkách ledvin. Přehledový článek se zabývá metabolismem vitaminu D v ledvinách a potřebou suplementace vitaminu D při chronickém onemocnění ledvin. Je rozlišeno, kdy stačí doplnit 25-hydroxy-vitamin D, který ledviny dokážou přeměnit na hormonálně aktivní formu, a kdy je funkce ledvin natolik snižena, že je třeba léčit aktivním 1,25-dihydroxy-vitaminem D.

Klíčová slova: vitamin D, chronické onemocnění ledvin, děti

SUMMARY

Zatloukalová L, Flögelová H. The role of vitamin D in children with chronic kidney disease

Kidneys play an important role in metabolism of vitamin D since the active form of vitamin D is created in renal tubular cells. This review is concerned with metabolism of vitamin D in kidneys and with supplementation of vitamin D in chronic kidney disease. There is a difference in supplementation of vitamin D in chronic kidney disease. In some cases is sufficient to supplement 25-hydroxyvitamin D, which the kidneys can convert into a hormonally active form, but in some others is the kidney function so reduced that it is necessary to treat with active 1,25-dihydroxyvitamin D.

Key words: vitamin D, chronic kidney disease, children**Korespondenční adresa:**

MUDr. Hana Flögelová, Ph.D.
Dětská klinika LF UP a FN
Zdravotníků 248/7
779 00 Olomouc
Hana.Flodelova@fnol.cz

METABOLISMUS VITAMINU D Z NEFROLOGICKÉHO HLEDISKA

Vitamin D, označovaný také jako kalciferol, je souhrnným názvem pro skupinu látek rozpustných v tucích, jejichž hlavní fyziologickou funkcí je regulace metabolismu vápníku a fosfátů. Zdroji vitaminu D jsou rostlinné (ergokalciferol) nebo živočišné potraviny (cholecalciferol). Většina savců dokáže vitamin D syntetizovat, pokud je vystavena slunečnímu záření, a jeho exogenní podávání pro ně není nezbytné. Obě formy vitaminu D, ergokalciferol (vitamin D₂) i cholecalciferol (vitamin D₃), jsou biologicky inaktivní a vyžadují dvoufázovou aktivaci, nejprve hydroxylaci v játrech a následně v ledvinách. V játrech hydroxylací na uhlíku 25 vzniká 25-hydroxy-vitamin D, označovaný jako 25(OH)D, kalcidiol.

Druhá hydroxylace na uhlíku 1 pak probíhá v ledvinách, kde vzniká hormonálně aktivní forma 1,25-dihydroxy-vitamin D, označovaný jako 1,25(OH)₂D, kalcitriol, který je zodpovědný za biologické funkce vitaminu D.⁽¹⁾

Vitamin D ze stravy i vitamin D₃ vzniklý v kůži v membránách buněk epidermis je v krvi vázán na protein, který se nazývá protein vázající vitamin D (DBP, vitamin D binding protein), a je transportován do jater, kde probíhá první krok zmíněné hydroxylace. Odtud je 25(OH)D transportován do ledvin, opět ve vazbě na vitamin DBP; jen malá část je přenášena na albuminu a v lipoproteinech.

DBP patří do stejné genové rodiny jako albumin a α-feto-protein, se kterými je strukturou příbuzný a stejně jako ony je tvořen v játrech. Jeho plazmatická koncentrace se zvyšuje v těhotenství a při podávání estrogenů, ke snížení dochází

při jaterních onemocněních, malnutrici a nefrotickém syndromu. DBP je menší protein s molekulovou hmotností 58 kDa, v ledvinách částečně prochází glomerulem a pro metabolismus vitamínu D je velice důležité, že je v proximálním tubulu resorbován za účasti dvou proteinů – kubilinu a megalinu.⁽¹⁾ Deficit kteréhokoliv z těchto dvou proteinů vede ke zvýšeným ztrátám 25(OH)D do moči, rozvoji deficitu 1,25(OH)₂D a onemocnění kostí.

V tubulárních buňkách ledvin dochází ke druhému kroku hydroxylace, kdy z 25(OH)D vzniká 1,25(OH)₂D, tedy kalcitriol, aktivní forma vitamínu D. Tento krok hydroxylace je katalyzován dvěma enzymy, 1-α-hydroxylázou a 24-α-hydroxylázou. Enzym 1-α-hydroxyláza je obsažen především v renálních tubulech, kde hydroxylace vitamínu D probíhá, ale v menší míře je exprimován také mimo ledviny, například v gastrointestinálním traktu, kůži, osteoblastech a osteoklastech. U pacientů s granulomatózním onemocněním, například sarkoidózou, dochází v důsledku působení parathormonu z aktivovaných makrofágů k extrarenální syntéze 1,25(OH)₂D, která vede k hyperkalcemii a hyperkalciurii.⁽¹⁾

Koncentrace 1,25(OH)₂D v plazmě závisí na množství 25(OH)D a na aktivitě renálních enzymů 1-α-hydroxylázy a 24-α-hydroxylázy. Renální 1-α-hydroxyláza je regulována parathormonem (PTH), koncentracemi kalcia a fosfátu v séru a růstovým faktorem označovaným jako fibroblast growth factor 23 (FGF23). Zvýšený PTH, hypokalcemie a hypofosfatemie stimulují aktivitu 1-α-hydroxylázy v proximálním tubulu a tvorbu 1,25(OH)₂D. Při zvýšené koncentraci kalcitriolu se naopak uplatňuje inhibiční vliv FGF23, který inhibuje aktivitu 1-α-hydroxylázy a tím také renální produkci 1,25(OH)₂D, kromě toho snižuje reabsorpci fosfátů v ledvinách a tím vyrovnává jejich zvýšenou gastrointestinální reabsorpci způsobenou 1,25(OH)₂D, čímž přispívá k udržení fosfátové homeostázy.^(1,2)

VITAMIN D U DĚTÍ S CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN S POKLESEM RENÁLNÍCH FUNKCÍ

Diagnóza chronického onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease) je založená na splnění jednoho z následujících kritérií: 1) hodnota glomerulární filtrace (GFR) nižší než 60 ml / min / 1,73 m² trvající déle než 3 měsíce bez ohledu na to, zda jsou přítomny další ukazatele CKD; 2) hodnota GFR vyšší než 60 ml / min / 1,73 m² doprovázená strukturálními změnami ledvin nebo známkami poruchy funkce ledvin včetně proteinurie, albuminurie, tubulopatie. KDIGO směrnice definují stupeň postižení ledvin u dětí starších 2 roky na základě hodnot GFR a jsou uvedeny v tabulce 1.^(3–5)

CKD je často spojeno s poruchami metabolismu minerálů a nepříznivě ovlivňuje sílu, mineralizaci a architekturu kostí a tím způsobuje abnormality kostních struktur. Klinické projevy těchto poruch závisí na tíži renálního postižení. Bývají zachyceny nejdříve u dětí s CKD ve stadiu G2, s lehce sníženou GFR. V tomto stadiu sice pacienti ještě nemívají žádné klinické příznaky, ale již mohou mít abnormální

Tab. 1: Stupně chronického onemocnění ledvin (CKD) podle hodnoty glomerulární filtrace (GFR), upraveno podle⁽⁵⁾

Stupeň	GFR	Renální funkce
1	≥ 90 ml / min / 1,73 m ²	normální
2	60–89 ml / min / 1,73 m ²	lehce snížená
3a	45–59 ml / min / 1,73 m ²	mírně až středně snížená
3b	30–44 ml / min / 1,73 m ²	středně až závažně snížená
4	15–29 ml / min / 1,73 m ²	závažně snížená
5	< 15 ml / min / 1,73 m ²	selhání ledvin

laboratorní nálezy sérových koncentrací kalcia, fosforu, PTH a 1,25(OH)₂D. Pokud nejsou léčeni a jejich nemoc progreduje do stadia G3, středně snížené GFR, mohou se již objevit klinické projevy jako bolestivost a zlomeniny kostí, obtíže při chůzi a kostní deformity, například genua valga. Tyto děti jsou ve zvýšeném riziku dalších komplikací, jakými jsou poruchy růstu, křivice, kalcifikace měkkých tkání a celá řada kostních patologií (osteomalacie, adynamická kostní nemoc, smíšená uremická osteodystrofie, cystická fibrózní osteitida). Laboratorně u těchto pacientů nacházíme hyperfosfatemii, sníženou hladinu 1,25(OH)₂D v séru, hypokalcemii a zvýšenou hladinu PTH.⁽⁶⁾

Renální syntéza 1,25(OH)₂D v ledvinách u dětí s CKD klesá, při GFR 60 ml / min / 1,73 m² je tento pokles přibližně o 50 % oproti normálnímu stavu. Deficit 1,25(OH)₂D v ledvinách je spojen s retencí fosfátů, nízkou koncentrací 25(OH)D a zvýšenou sérovou koncentrací FGF23. U dětí s CKD je tedy deficit vitamínu D často přítomen a vede ke zmíněným poruchám metabolismu minerálů a onemocnění kostí. Proto by měla být hladina vitamínu D u pacientů s CKD monitorována a při jeho deficitu léčena. Podle doporučení ESPN (European Society for Paediatric Nephrology) a EPDWG (European Paediatric Dialysis Working Group) by sérová koncentrace 25(OH)D měla být > 75 nmol/l (> 30 ng/ml). O insuficienci hovoříme při koncentraci 50–75 nmol/l (20–30 ng/ml), o deficitu při 12–50 nmol/l (5–20 ng/ml) a o těžkém deficitu při koncentraci < 12 nmol/l (< 5 ng/ml). Podle téhož doporučení by sérová koncentrace 25(OH)D měla být měřena každých 6–12 měsíců u dětí s CKD ve stadiu G2 až G5 bez substituce vitamínu D. U dětí, které dostávají vitamin D, by sérová koncentrace kalcidiolu měla být měřena každé 3 měsíce po zahájení léčby. Po dosažení normální hladiny 25(OH)D v séru se jeho koncentrace měří každých šest měsíců. Při dosažení koncentrace v séru na hodnotu nad 120 nmol/l (48 ng/ml) se podávání suplementace vitamínu D zastavuje. Jako hranice symptomatické toxicity se považuje koncentrace 25-hydroxy-vitamínu D v séru vyšší než 250 nmol/l (100 ng/ml) s hyperkalcemií, hyperkalciurií a se sníženou hladinou PTH.^(7,8)

SUPLEMENTACE VITAMINU D U DĚTÍ S CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM LEDVIN

Suplementaci vitamínu D u dětí s CKD můžeme zjednodušeně rozlišit na suplementaci nativním vitamínem D a aktivním vitamínem D. Léčbu nativním vitamínem D (ergokalciferol nebo cholekalciferol) používáme při deficitu vitamínu D, tedy při snížené koncentraci 25(OH)D v séru. Léčbu aktivním vitamínem D (kalcitriol, alfakalcidol nebo parikalcitol) používáme při snížení hladiny 1,25-dihydroxy-vitamínu D, kterou můžeme předpokládat dle laboratorních ukazatelů, jakými jsou sérové koncentrace parathormonu, kalcia a fosfátů. Lze vyšetřit i hladinu 1,25(OH)₂D, ale její hodnocení je problematičtější než 25(OH)D, protože biologicky aktivní 1,25(OH)₂D je regulován spíše endokrinně než exogenním příjmem, jeho sérové koncentrace jsou řádově tisíckrát nižší než 25(OH)D a jeho poločas rozpadu činí přibližně 4–6 hodin, a je tedy řádově kratší než poločas rozpadu 25(OH)D, který je přibližně 2–3 týdny.^(9–12) Cílem suplementační léčby vitamínem D je vedle zlepšení metabolismu minerálů především zlepšení patologického stavu kostí. Je však obtížné definovat specifické osteologické nálezy, podle kterých bychom se mohli řídit při léčbě aktivním vitamínem D. Biopsie kostí jsou velmi invazivní a v klinické praxi se provádějí jen zřídka. Navíc kromě renálních osteodystrofických změn odráží histologie kostí kumulované dlouhodobé změny a může být ovlivněna kalciovými vazací fosfátů a růstovými hormony. Biopsie kostí proto nejsou příliš vhodné ani jako indikační kritérium suplementační léčby vitamínem D, ani k monitoraci jejího efektu. Rutinně se provádí skiografie kostí, má však nízkou senzitivitu i specifitu. Rovněž se dělá DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry), ale ta může být ovlivněna různými účinky PTH na kostní tkáň. Sérové koncentrace PTH a alkalické fosfatázy nejsou ideálními ukazateli stavu kostí, avšak v současné době jsou hlavními dostupnými ukazateli v běžné klinické praxi při léčbě aktivním vitamínem D.^(7–12)

U dětí s CKD ve stádiích G2 až G4 se zvýšenou hladinou parathormonu a deficitem 25(OH)D s jeho koncentrací

v séru < 75 nmol/l (< 30 ng/ml) je indikována suplementace vitamínu D. Lze podávat ergokalciferol nebo cholekalciferol, které mají při denním podávání srovnatelnou účinnost. Cholekalciferol, označovaný též jako colekalciferol (vitamin D₃), se v České republice používá pod obchodním názvem Vigantol®, ergokalciferol (vitamin D₂) pod obchodním názvem Calciferol®. Tabulka 2 ukazuje doporučené dávky ergokalciferolu dle pracovní skupiny ESPN pro minerálové a kostní nemoci při CKD.⁽⁸⁾

U dětí se zvýšením sérové koncentrace PTH, s normální hodnotou 25(OH)D a současně se sníženou GFR < 60 ml / min / 1,73 m² obvykle dochází ke snížení hladiny 1,25(OH)₂D. U těchto dětí je indikována léčba aktivními analogy vitamínu D, z nichž nejčastěji používáme kalcitriol (v České republice Rocaltrol®). Lze také použít syntetická analoga kalcitriolu, například alfakalcidol nebo parikalcitol. Od této léčby očekáváme snížení hladiny PTH, redukci kostních abnormalit a zlepšení růstu. Léčba kalcitriolem je indikována při sérové koncentraci 25(OH)D > 30 ng/ml a současně zvýšené sérové koncentraci PTH, snížené sérové koncentraci kalcia < 2,37 mmol/l a sérové koncentraci fosfátů nižší než horní limit odpovídající věku a stadiu CKD. Jakmile je léčba kalcitriolem zahájena, musí být pravidelně monitorovány sérové koncentrace kalcia, fosfátů a PTH. Při rozvoji hyperkalcemie nebo snížení koncentrace PTH musí být dávka kalcitriolu snížena nebo lék vysazen. Při hyperfosfatemii musí být omezen příjem fosfátů ve stravě, podány vazáče fosfátů a snížena dávka kalcitriolu.^(7,9)

U dětí s CKD ve stadiu G5 a s elevací parathormonu > 300 pg/ml má být podáván kalcitriol s cílem snížení koncentrace PTH v séru. Přestože hodnota optimální koncentrace PTH v séru je předmětem diskusí, většinou se za cílovou hodnotu považuje koncentrace 2–3krát vyšší než horní limit normy a pohybuje se mezi 100 a 300 pg/ml. Během léčby se sérová koncentrace PTH vyšetřuje každý měsíc po dobu tří měsíců a poté nejméně jednou za tři měsíce. Hladina PTH by neměla dosáhnout hodnoty nižší než 100 pg/ml kvůli riziku vzniku adynamické kostní nemoci. Při léčbě kalcitriolem se snažíme použít nejnižší dávky schopné zajistit dosažení cílové

Tab. 2: Doporučené dávky ergokalciferolu (cholekalciferolu) u dětí s chronickým onemocněním ledvin (CKD) dle sérové hladiny 25(OH)D, upraveno podle⁽⁸⁾

Věk	25(OH)D v séru (nmol/l)	Dávka ergokalciferolu (denní podávání)	Monitoring
Intenzivní fáze			
< 1 rok		600 IU*	Ca v séru a moči každé 1–3 měsíce
> 1 rok	< 5	8000 IU	25(OH)D každé 3 měsíce
	12 až 50	4000 IU	
	50 až 75	2000 IU	
Udržovací fáze			
< 1 rok	> 75**	400 IU	25(OH)D každých 6–12 měsíců
> 1 rok***	> 75**	1000–2000 IU dle stupně CKD	

*u kojenců fixní dávka bez ohledu na hladinu 25(OH)D

**pokud zůstává 25(OH)D v séru < 75 nmol/l, pak dávkování jako v intenzivní fázi

***zvaž úpravu dávků dle tělesné hmotnosti nebo povrchu těla

hladiny parathormonu; obecně se dávkování kalcitriolu řídí hmotností dítěte a laboratorními hodnotami PTH, kalcia a fosfátů. Při použití kalcitriolu u pacientů se zvýšenou sérovou hladinou kalcia a fosfátů může dojít k tvorbě kalcifikací v měkkých tkáních.^(7,9)

PROTEKTIVNÍ EFEKT VITAMINU D NA LEDVINY

Vedle toho, že CKD u dětí může vést k nedostatku vitaminu D, existuje také opačný vztah, tedy že vitamin D má protektivní efekt na ledviny. O této skutečnosti svědčí následující studie. Primárním cílem studie ESCAPE bylo prokázat, že intenzivní kontrola krevního tlaku pomocí ACE inhibitorů u dětí s CKD zpomaluje pokles GFR, což bylo potvrzeno. Výsledky *post-hoc* analýzy studie ESCAPE ukázaly, že děti s CKD a sérovou koncentrací 25(OH)D < 50 nmol/l měly horší výsledky než děti s normálními sérovými koncentracemi 25(OH)D; výraznější proteinurii, vyšší diastolickou hodnotu krevního tlaku a rychlejší roční pokles GFR. Tyto výsledky naznačují, že normální koncentrace 25(OH)D v séru

(≥ 50 nmol/l) působí protektivně na renální funkce, a toto zjištění lze využít v klinické praxi.⁽¹³⁾ V jiné studii vedlo podávání vysokých dávek 1,25(OH)₂D ke zlepšení kardiovaskulárních a endoteliálních parametrů u dětí s CKD.⁽¹⁴⁾ Deficit vitaminu D je mimo jiné spojen s hyperurikémií,⁽¹⁵⁾ která sama o sobě má nepříznivý prognostický efekt na renální funkce. Vitamin D a jeho vztah k ledvinám je tedy významným předmětem výzkumu za účelem použití v běžné klinické praxi.

ZÁVĚR

Normální hodnoty vitaminu D mají ochranný vliv na funkci ledvin a naopak významná porucha funkce ledvin vede k nedostatku aktivního vitaminu D. U dětí s CKD, normální GFR a sníženou hladinou 25(OH)D v séru by měl být doplňován nativní vitamin D (cholecalciferol). Při CKD a snížené GFR, zvláště CKD 3.–5. stupně, bývá často nedostatek zejména aktivního vitaminu D, což je spojeno s minerálovou a kostní nemocí. Tyto děti vyžadují suplementaci 1,25(OH)₂D a jejich léčbu řídí dětský nefrolog. |

LITERATURA

1. Kulda V. Metabolismus vitaminu D. Vnitř Lék 2012; 58(5): 400–404.
2. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxy-vitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 1717.
3. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet 2012; 379(9811): 165–180.
4. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. JAMA 2019; 322(13): 1294–1304.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKDWork Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Inter 2013; Suppl(3): 1–150.
6. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Dostupné na: <http://kdigo.org>
7. European Society for Paediatric Nephrology. Guidelines. Dostupné na: <https://www.espn-online.org>
8. Shroff R, Wan M, Nagler EV, et al. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2–5 and on dialysis. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 1098–1113.
9. Shroff R, Wan M, Nagler EV, et al. Clinical practice recommendations for treatment with active vitamin D analogues in children with chronic kidney disease Stages 2–5 and on dialysis. Nephrol Dial Transplant 2017; 32: 1114–1127.
10. Christodoulou M, Aspray TJ, Schoenmakers I. Vitamin D supplementation for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analyses of trials investigating the response to supplementation and an overview of guidelines. Calcified Tissue Int 2021; 109: 157–178.
11. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(2): 471–478.
12. Brandi ML. Indications on the use of vitamin D and vitamin D metabolites in clinical phenotypes. Clin Cases Miner Bone Metab 2010; 7(3): 243–250.
13. Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, et al. Normal 25-hydroxy-vitamin D levels are associated with less proteinuria and attenuate renal failure progression in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2016; 27(1): 314–322.
14. Aytac MB, Deveci M, Bek K, et al. Effect of cholecalciferol on local arterial stiffness and endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2016: 267–7.
15. Isnuwardana R, Bijukchhe S, Thadanipon K, et al. Association between vitamin D and uric acid in adults: a systematic review and meta-analysis. Horm Metab Res 2020: 732–741.