



Περί βιταμίνης D

Δρ Φάνης Αποστόλου

Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, «Ο Ευαγγελισμός-Οφθαλμιατρείο Αθηνών-Πολυκλινική»

Διευθυντής Νεφρολογικού Τμήματος «Αντώνιος Γ Μπίλλης»



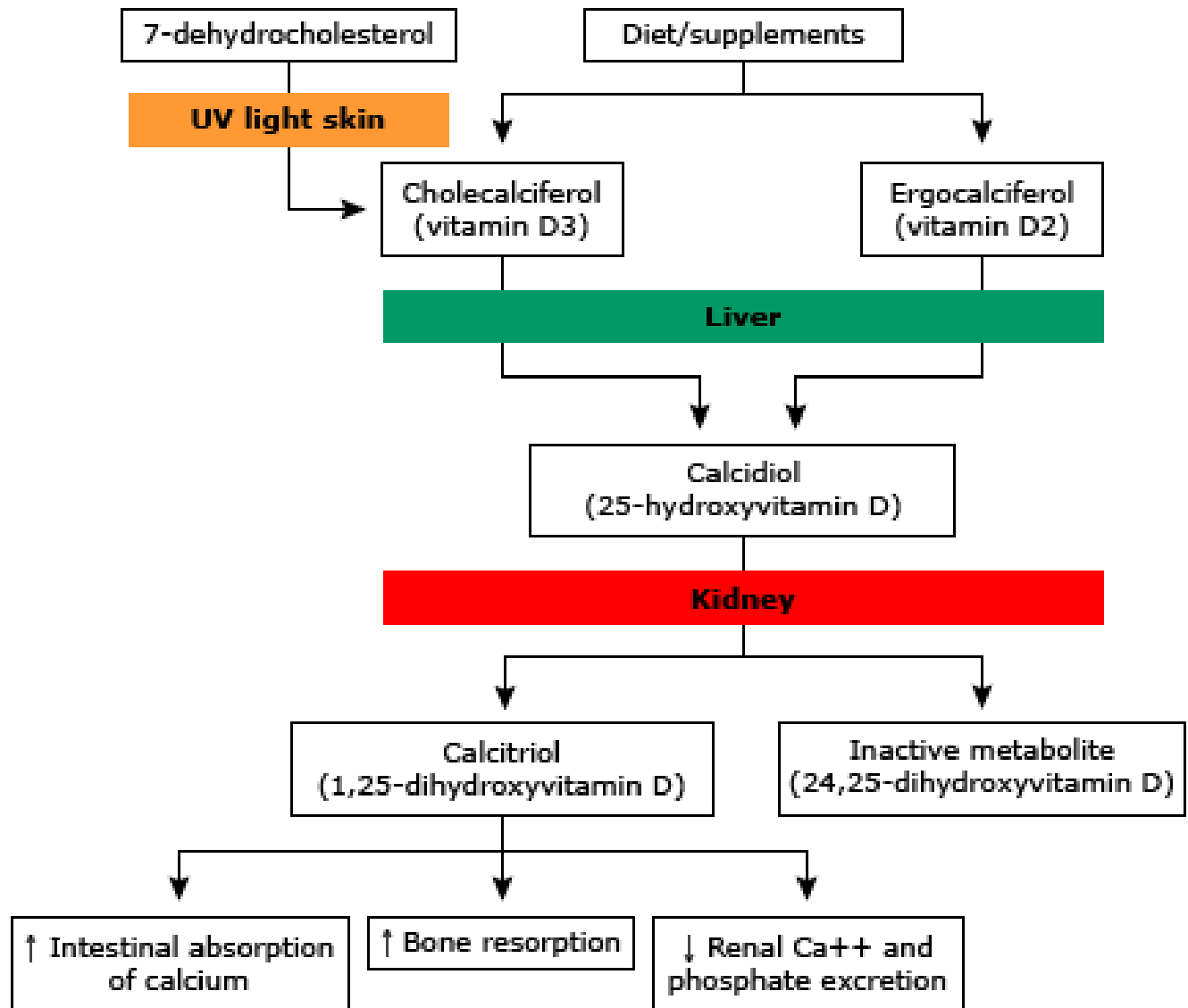
Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

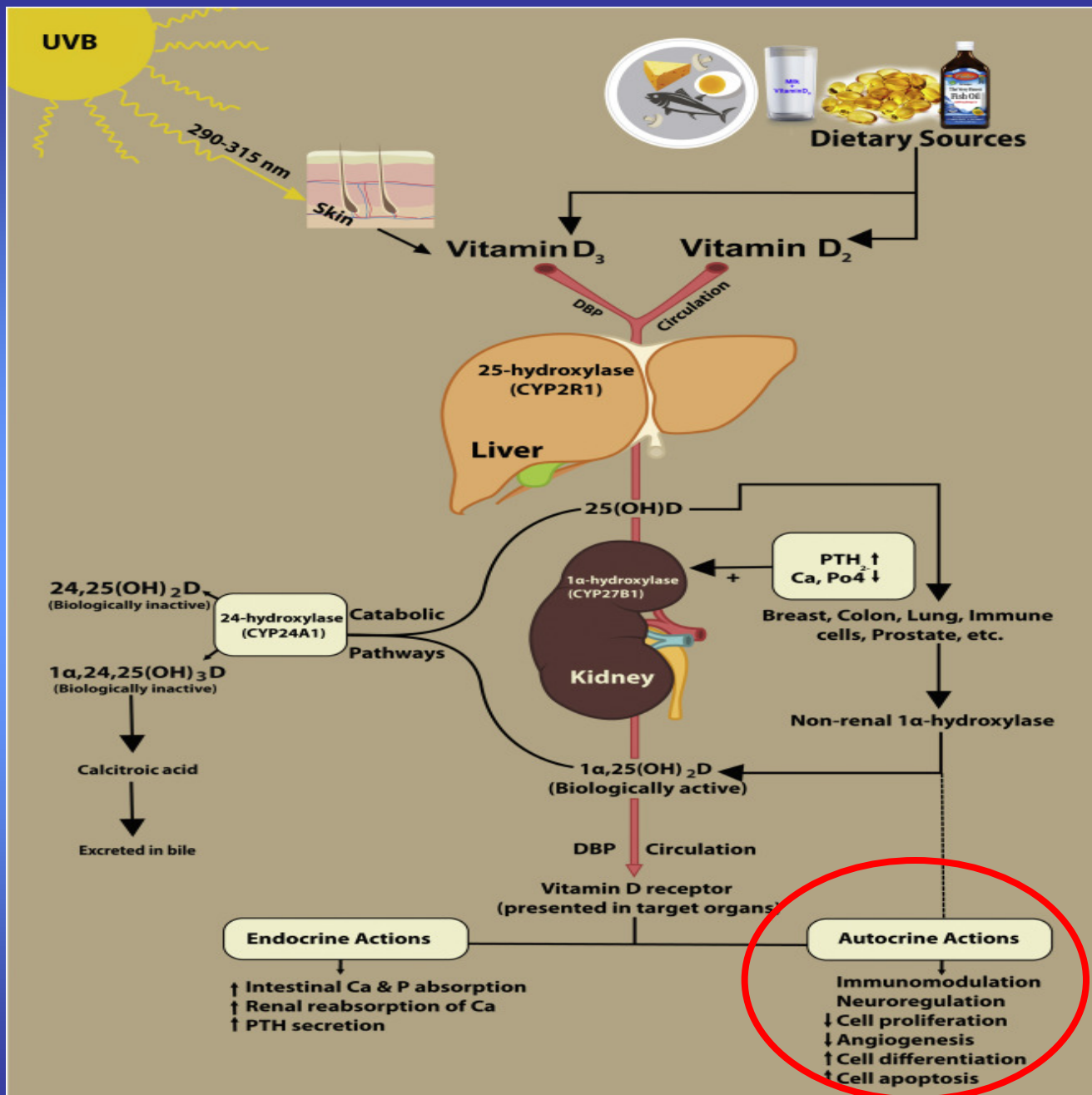
PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

BITAMINH D

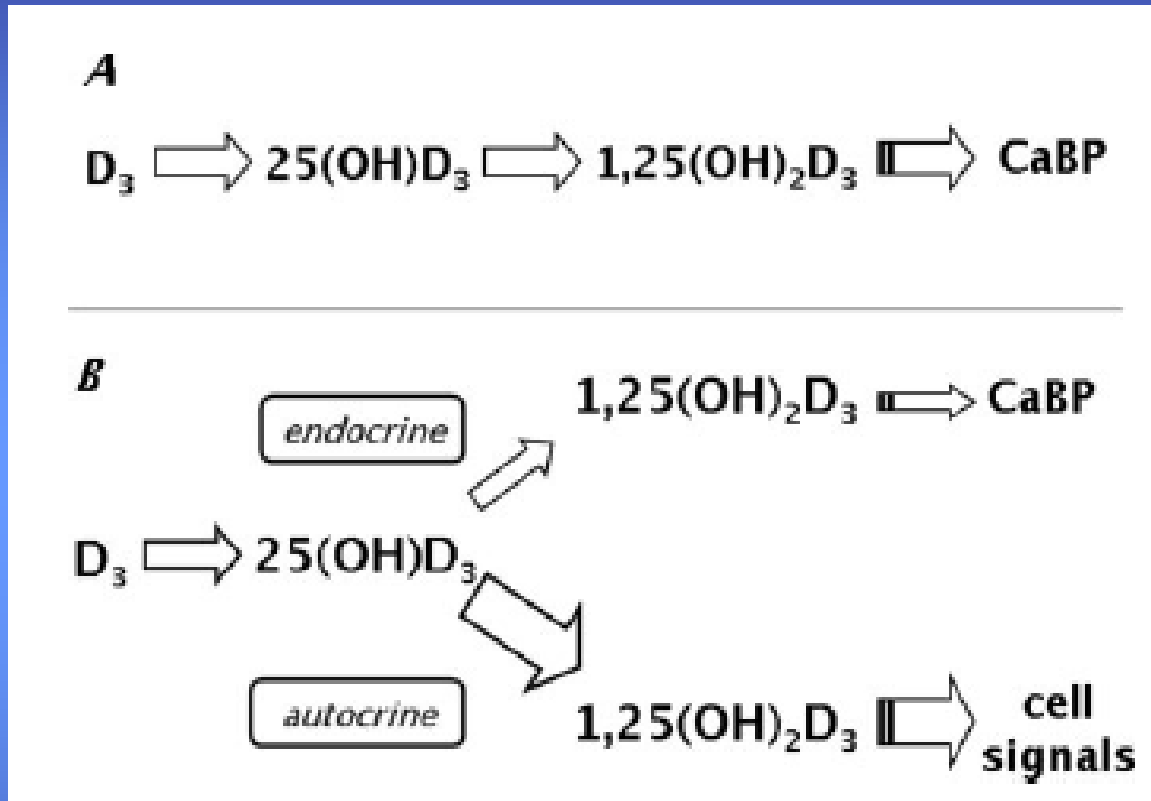
- Η βιταμίνη D είναι μια θεμελιώδης στεροειδής ορμόνη απαραίτητη για την ομοιόσταση του Ca και του P καθώς και για το σχηματισμό και διατήρηση των οστών.
- Η έλλειψή της συνδέεται άμεσα με το Δευτεροπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό (ΔΥΠΘ) και τη Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ)

Μεταβολισμός βιταμίνης D





Ο ρόλος της βιταμίνης D



Παρελθόν:

Καλτσιτριόλη σαν ορμόνη 20% των καθημερινών ενδοκρινικών λειτουργιών

Τώρα: Πληθώρα ιστών εκφράζουν 1-α-υδροξυλαση και υπάρχει τοπική παραγωγή καλτσιτριόλης. >80% της καθημερινής μεταβολικής χρήσης της βιταμίνης

Η ποσότητα παραγωγής καλτσιτριόλης **εξαρτάται από την διαθεσιμότητα της 25(OH)D**. Χωρίς βιταμίνη D η δυνατότητα των κυττάρων να απαντήσουν σε παθολογικά ή φυσιολογικά ερεθίσματα μειώνεται τραγικά

Ρόλος κλειδί για την κυτταρική καλτσιτριόλη

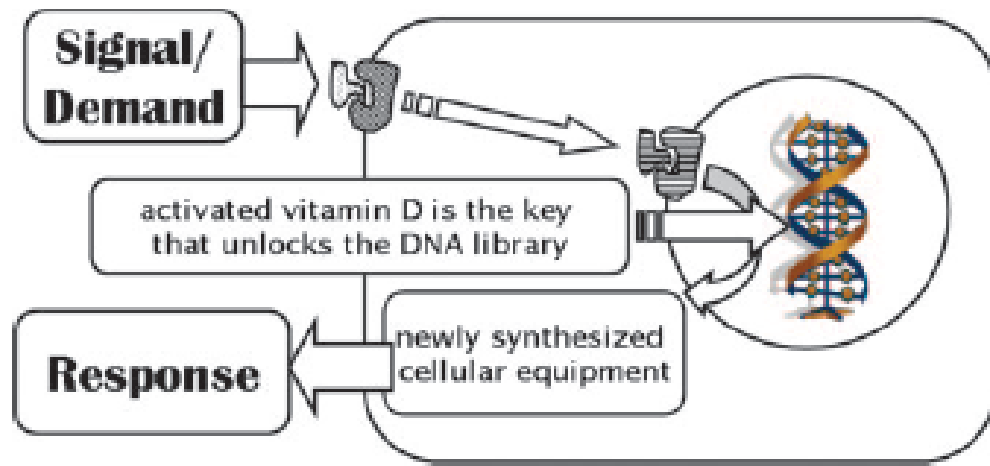


Figure 2. Diagram of the key role that calcitriol, synthesized within the cell concerned, plays in cellular responses requiring gene expression. (Copyright Robert P. Heaney, 2008. Used with permission.)

Οι τοπικές συγκεντρώσεις της καλτσιτριόλης είναι πολύ υψηλότερες από ότι στον ορό.

Η αυτοκρινής δράση έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση της 24-υδροξυλάσης που απενεργοποιεί την καλτσιτριόλη που δεν εμφανίζεται στην κυκλοφορία



Οι VDRAs έχουν πλειοτροπικές δράσεις πέραν του ΔΥ λόγω του ότι υποδοχείς της βιταμίνης D υπάρχουν σχεδόν σε όλους τους ιστούς

Ανοσολογικό

- T-cells
- macrophages
- B-Cells
- neutrophils

Άλλα συστήματα
breast, Hepatic
brain, prostate
epidermis, respiratory
gastrointestinal

Νεφρός

- podocyte
- mesangial cells
- juxtaglomerular tubules



Καρδιαγγειακό

- endothelium
- smooth muscle
- cardiac myocyte

Ενδοκρινικό

- parathyroid
- pancreatic β -cells
- thyroid C-cells

Συνδετικός ιστός

- fibroblast
- stroma

Μυοσκελετικό

- osteoblast
- osteocyte
- chondrocyte
- striated muscle

Ιστική κατανομή της 1α-υδροξυλάσης

Νεφρός

Ενδοκρινής ρόλος

Osteoblasts
Keratinocytes
Monocytes
Parathyroid cells
Colon
Endothelial cells
Pancreatic islets
Adrenal medulla
Cerebellum
Cerebral cortex
Placenta

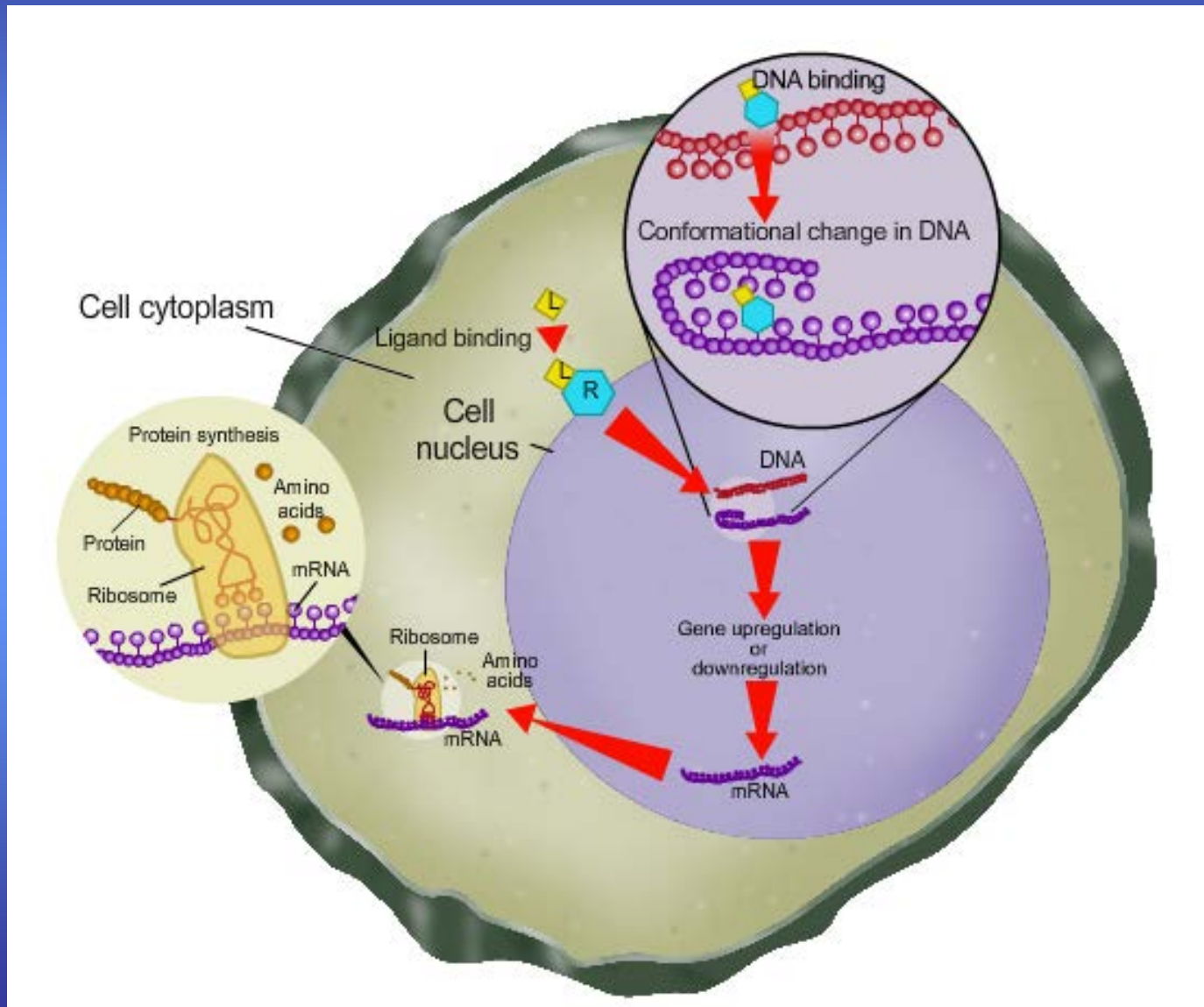


Αυτοκρινής/παρακρινής ρόλος

Ο υποδοχέας της βιταμίνης D (VDR)

- Οι περισσότερες βιολογικές δράσεις της καλσιτριόλης πραγματοποιούνται μέσω του υποδοχέα της βιταμίνης D
- Είναι μέλος της «υπερ-ομάδας» των πυρηνικών υποδοχέων (nuclear receptor superfamily)
- Δρα ως παράγοντας μεταγραφής στον πυρήνα του κυττάρου

Ο υποδοχέας της βιταμίνης D είναι ένας πυρηνικός υποδοχέας

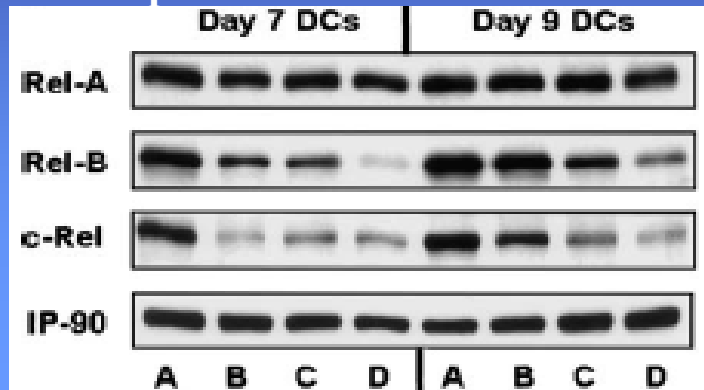


Υποδοχείς βιταμίνης D (VDR).

- Ενέχονται σε πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών όπως έλεγχος κυτταρικής ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού, αποκατάσταση DNA, απόπτωση, μεμβρανική μεταφορά, οξειδωτικού stress.
- Η 1,25-(OH)₂D ελέγχει άμεσα ή έμμεσα ένα μεγάλο αριθμό γονιδίων, 0,8-5% του συνολικού γονιδιώματος

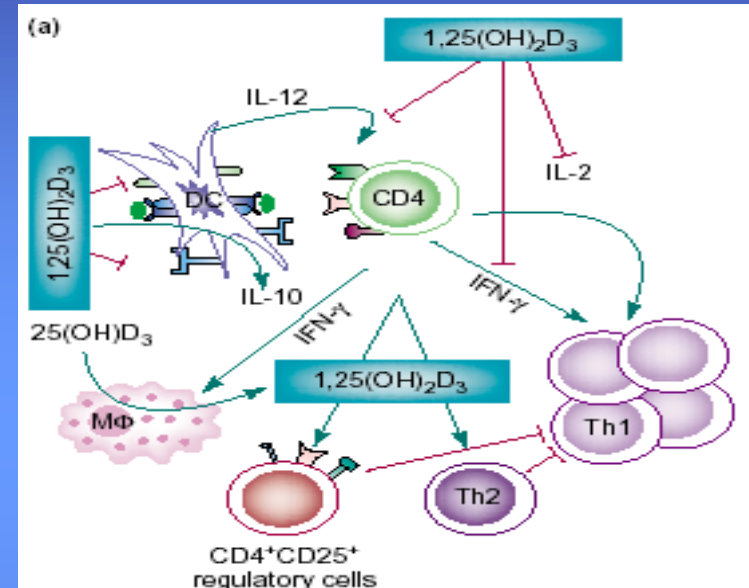
Ανοσοτροποποιητικές δράσεις των VDRAs

VDRAs inhibit nuclear factor kappa B (NFκB) components in murine dendritic cells



Mouse Rel-B promoter contains 1 VDRE
Human Rel-B promoter contains two VDRE

A: control B: dex
C: vit D3 D: dex+D3



- VDRAs may regulate **παραγωγή κυττοκινών** by inhibition of NFκB
- VDRAs may inhibit **ωρίμανση** and macrophage engulfment of **αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων**
- VDRAs may **καταστολή διαμεσολαβητών φλεγμονής** and shift Th1 to Th2

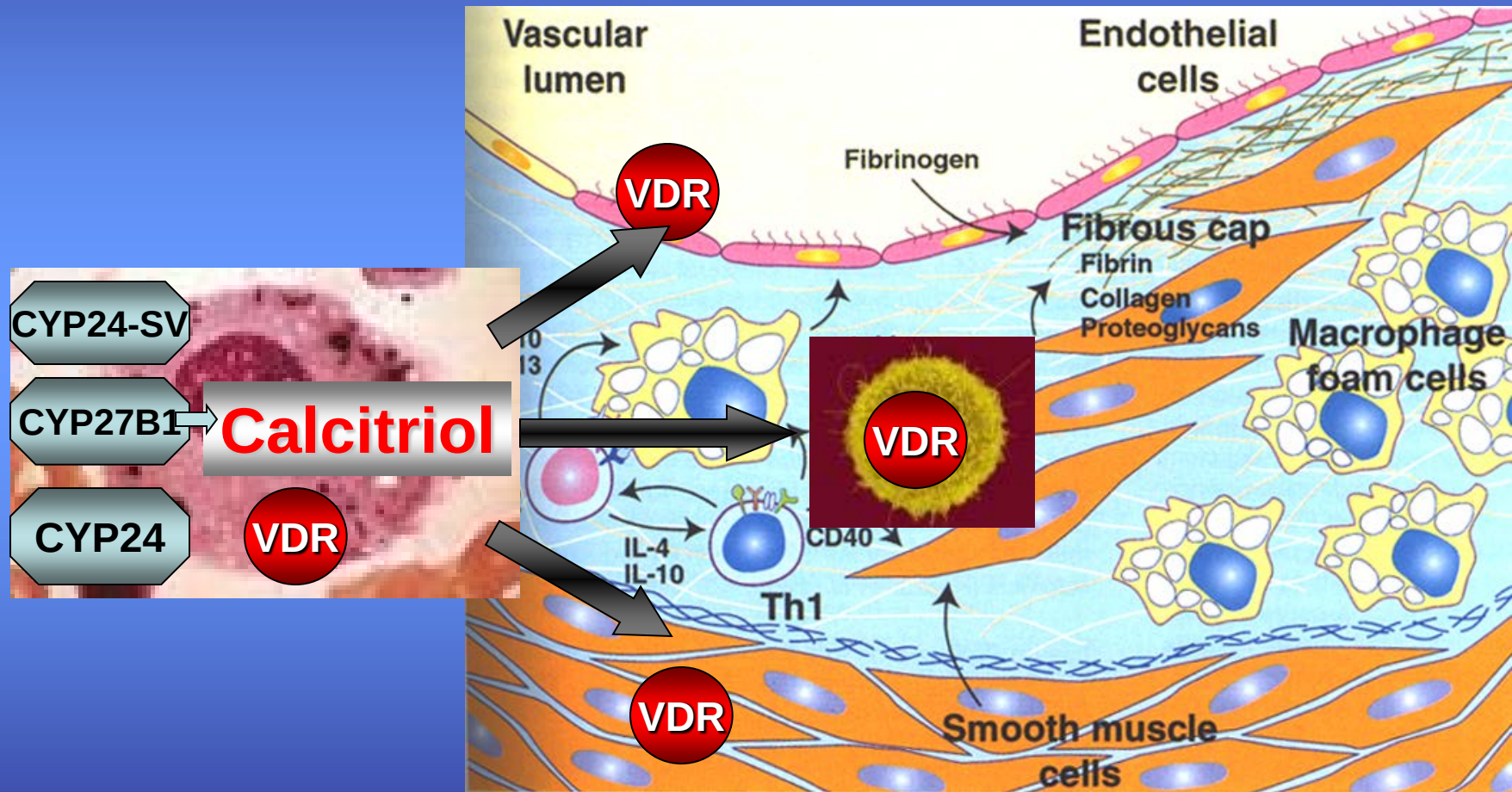
Δέρμα

- Η ενεργοποίηση των υποδοχέων της βιταμίνης D μπορεί να παίξει έναν ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη του δέρματος και μπορεί να έχει **θεραπευτικά οφέλη** για κάποιες δερματικές καταστάσεις, όπως **η ψωρίαση, το μελάνωμα, και το σκληρόδερμα.** Καταστέλλει την αναπαραγωγή κάποιων τύπων δερματικών κυττάρων και προάγει την διαφοροποίηση άλλων

Πάγκρεας

- Ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων της βιταμίνης D μπορεί να σχετίζεται με τη **ρύθμιση της λειτουργίας των κυττάρων των νησιδίων** που είναι τα παγκρεατικά κύτταρα που εκκρίνουν ινσουλίνη και γλυκαγόνη.
- **Ανεπάρκεια ενεργοποίησης των υποδοχέων της βιταμίνης D** ελαττώνει την έκκριση ινσουλίνης, μια επίπτωση που μπορεί να αντιστραφεί όταν τα επίπεδα βιταμίνης D αποκατασταθούν στο κανονικό

Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας



Διαταραχές από έλλειψη βιταμίνης D και μειωμένης ενεργοποίησης υποδοχέων

Table 1. Disorders produced or aggravated by low vitamin D status^a

Disorder	Strength of Evidence
Osteoporosis	++++
Falls	++++
Type 1 diabetes	++
Cancer	++++
Autoimmune diseases	++
Hypertension	+++
Periodontal disease	++++
Multiple Sclerosis	++
Susceptibility / poor response to infection	++++
Osteoarthritis	++

^a++++, strong evidence including one or more randomized trials; +++, strong and consistent epidemiologic evidence, without, however, evidence from randomized trials; ++ and +, less strong evidence that is nevertheless suggestive.

Διαταραχές συγκέντρωσης βιταμίνης D και θνητότητα

1552 Lavie et al.
Vitamin D and Cardiovascular Disease

JACC Vol. 58, No. 15, 2011
October 4, 2011:1547-56

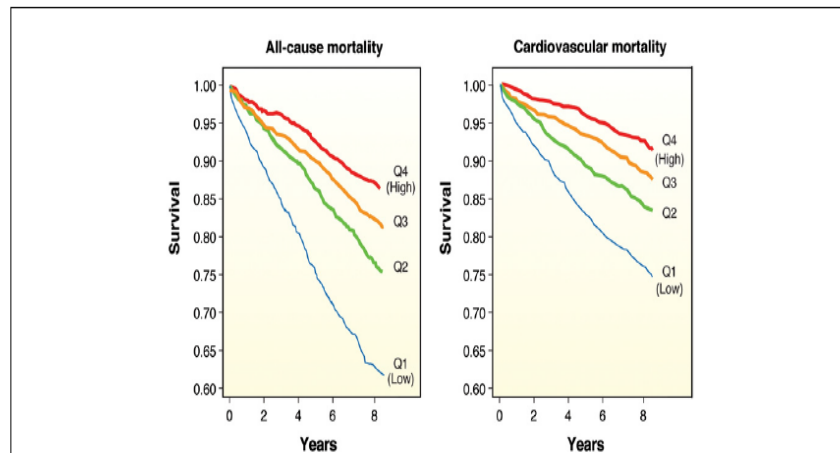


Figure 4 Vitamin D and All-Cause and CV Mortality

Kaplan-Meier plots of (A) all-cause and (B) cardiovascular (CV) mortality in the 25-hydroxyvitamin D quartiles (Q): Q1 (blue lines), Q2 (green lines), Q3 (orange lines), and Q4 (red lines). Log-rank test indicated a significant difference across all 25-hydroxyvitamin D quartiles ($p < 0.001$). This analysis was performed on 3,258 consecutive coronary angiographic patients. Reproduced with permission from Dobnig et al. (54).

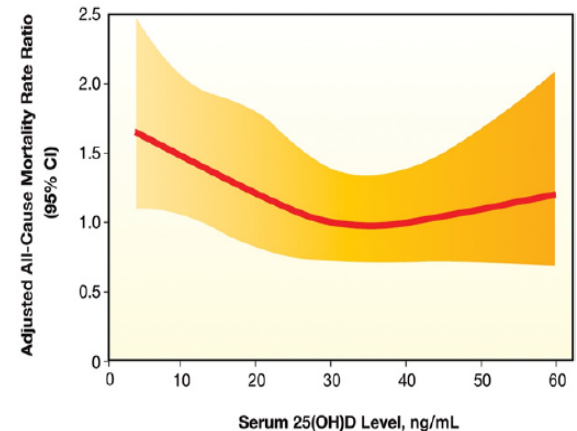


Figure 3 Impact of Vitamin D on Mortality in the NHANES III Study

Restricted cubic spline showing the fully adjusted associations between serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels and all-cause mortality in 13,331 participants of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. CI = confidence interval. Reproduced with permission from Melamed et al. (53).

Επιδημιολογικά δεδομένα συσχέτισης μειωμένων επιπέδων βιταμίνης D και εμφάνισης καρκίνων

Καρκίνος

- Προστάτου
- Εντέρου
- μαστού
- Πνεύμονος
- Αιματολογικού συστήματος

Cancer Epidemiol Biomarkers Press 2004;13:1501

Cancer Causes Control 2000;11:847

J Steroid Biochem Mol Biol 2005;97:179

Carcinogenesis 2008;29:93

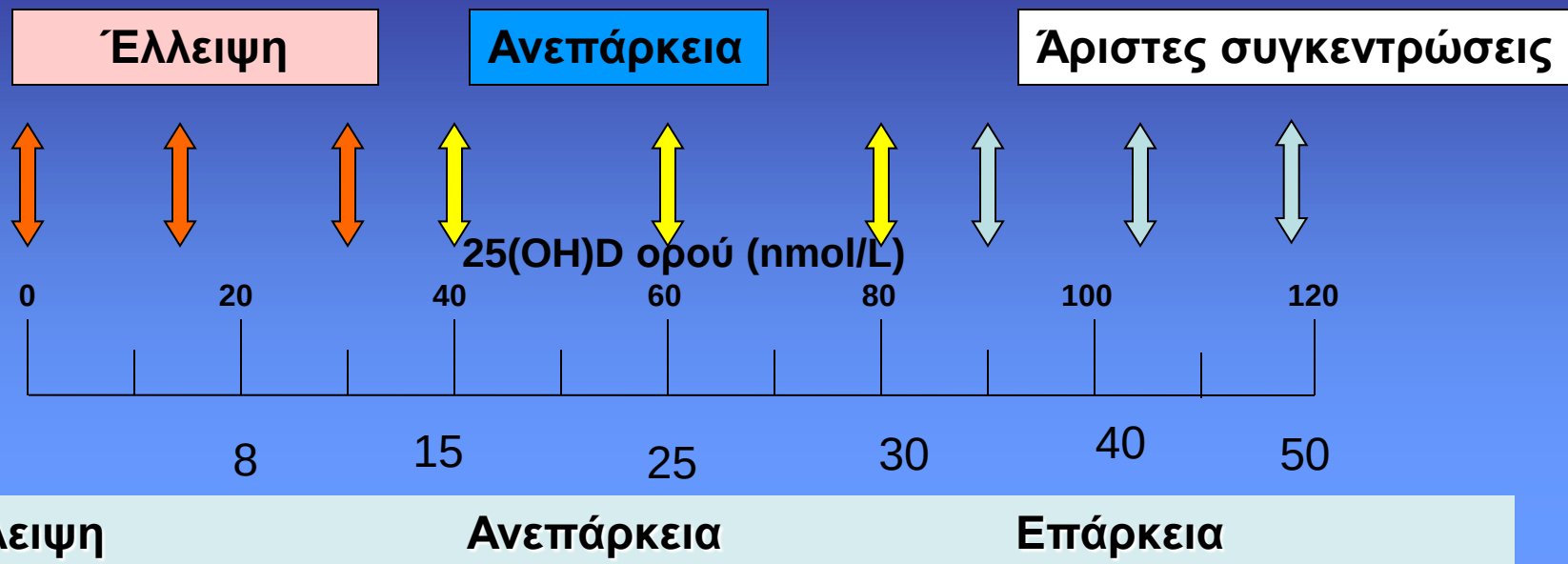
Πότε έχουμε έλλειψη/ανεπάρκεια της βιταμίνης D (ποια συγκέντρωση μετράμε;)

Επίπεδα 25(OH)D

< 5 ng/ml*	Βαριά έλλειψη βιταμίνης D
5-15 ng/ml	Μέτρια έλλειψη βιταμίνης D
15-30 ng/m	Ανεπάρκεια βιταμίνης D
> 30 ng/ml	Επάρκεια βιταμίνης D

NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 42 (suppl 3): S1-S202, 2003

Επίπεδα 25(OH)vitD και νοσολογικές διαταραχές



Απώλεια ενδοκρινικών δράσεων

- ραχίτιδα
- οστεομαλακία

- οστεοπόρωση
- μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια
- υπέρταση, καρδιαγγειακά

Τοξικότητα βιταμίνης D
Όταν επίπεδα > 150 nmol//ml

Απώλεια αντι-υπερπλαστικών ιδιοτήτων

- Καρκίνοι μαστού, εντέρου, προστάτη

Απώλεια ανοσολογικών δράσεων

- Διαβήτης, λοιμώξεις, σκλήρυνση κατά πλάκας, Αυτισμός, ρευματικές παθήσεις, κατάθλιψη...

Disease Incidence Prevention by Serum 25(OH)D Level

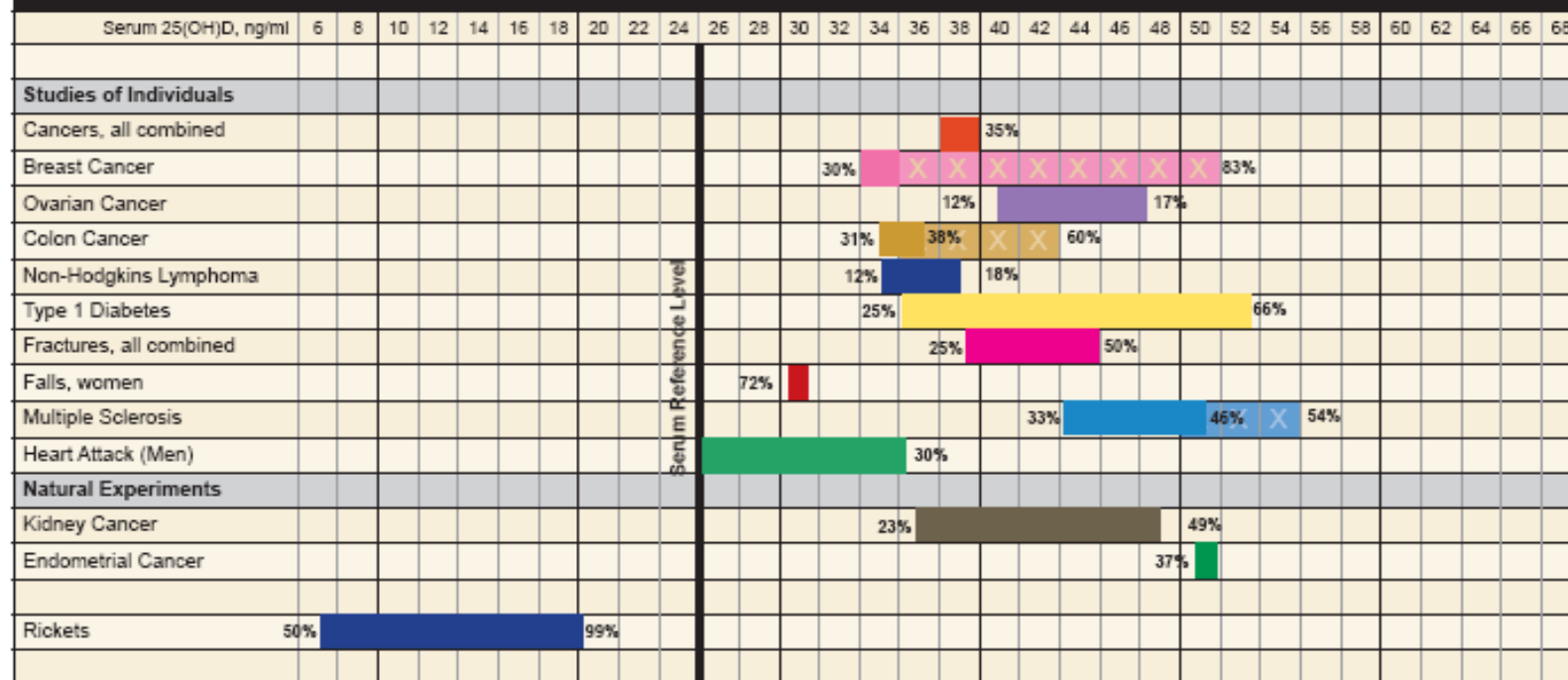


Chart prepared by: Garland CF, Baggerly CA

**All percentages reference a common baseline of 25 ng/ml as shown on the chart.

References:

All Cancers: Lappe JM, et al. Am J Clin Nutr. 2007;85:1588-91. Breast: Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Garland FC. Breast cancer risk according to serum 25-Hydroxyvitamin D: Meta-analysis of Dose-Response (abstract). American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2008. Reference serum 25(OH) D was 5 ng/ml. Garland, CF, et al. Amer Assoc Cancer Research Annual Mtg, April 2008. Colon: Gorham ED, et al. Am J Prev Med. 2007;32:210-8. Diabetes: Hyppönen E, et al. Lancet 2001;358:1500-3. Endometrium: Mohr SB, et al. Prev Med. 2007;45:323-4. Falls: Broe KE, et al. J Am Geriatr Soc. 2007;55:234-9. Fractures: Bischoff-Ferrari HA, et al. JAMA. 2005;293:2257-64. Heart Attack: Giovannucci et al. Arch Intern Med/Vol 168 (No 11) June 9, 2008. Multiple Sclerosis: Munger KL, et al. JAMA. 2006;298:2832-8. Non-Hodgkin's Lymphoma: Purdue MP, et al. Cancer Causes Control. 2007;18:989-99. Ovary: Tworoger SS, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:783-8. Renal: Mohr SB, et al. Int J Cancer. 2006;119:2705-9. Rickets: Arnaud SB, et al. Pediatrics. 1976 Feb;57(2):221-5.

Μηχανισμοί παθογένειας από έλλειψη βιταμίνης D

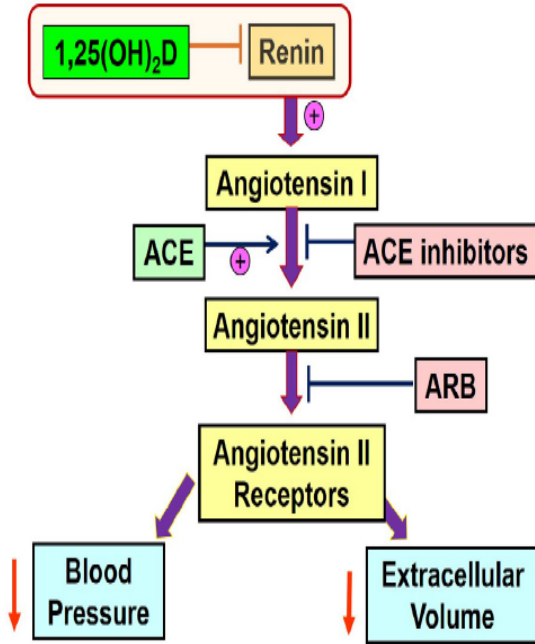


Fig. 6. Physiological levels of vitamin D, decrease blood pressure and improve vascular functions. Interactions of vitamin D metabolite with the renin-angiotensin system, leading to control of blood pressure and intravascular volume distributions [modified from Wimalawansa [2]].

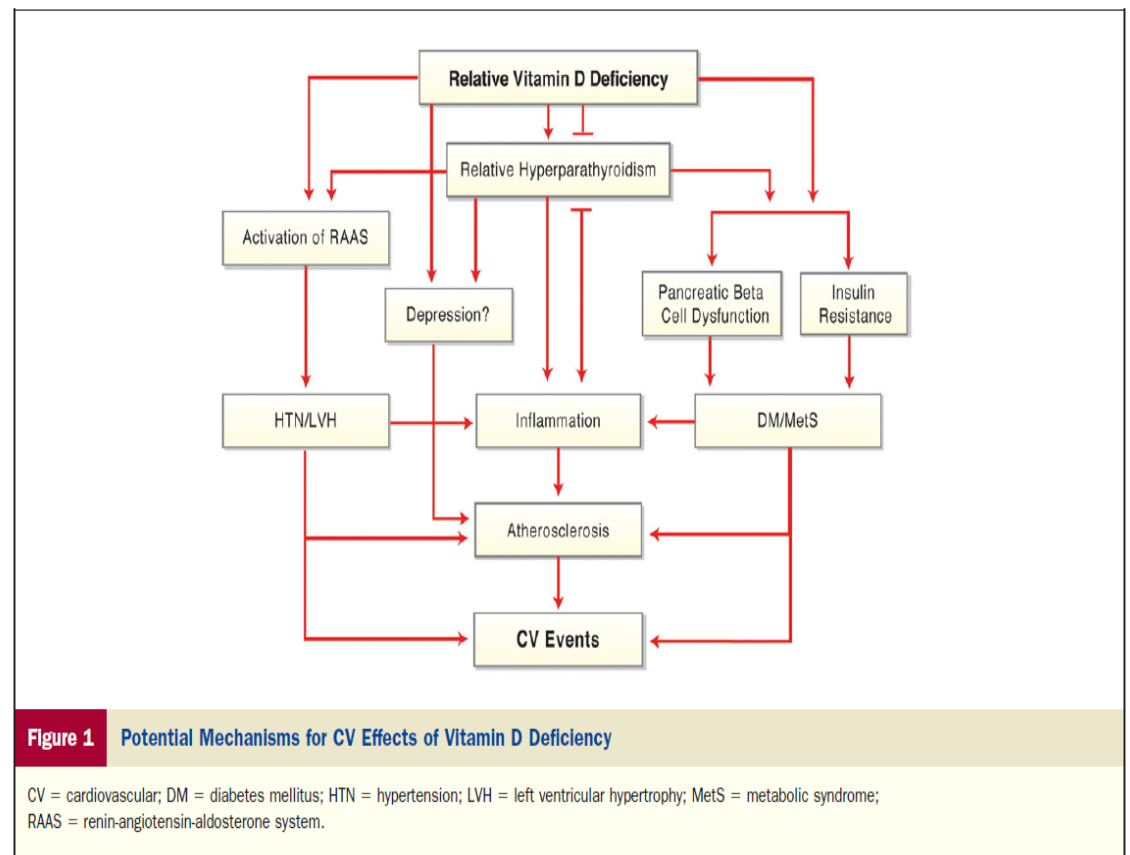


Figure 1 Potential Mechanisms for CV Effects of Vitamin D Deficiency

CV = cardiovascular; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension; LVH = left ventricular hypertrophy; MetS = metabolic syndrome; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system.

Ανεπάρκεια βιταμίνης D

**Διαβάζοντας την σύγχρονη βιβλιογραφία
για την βιταμίνη D φτάνεις στο
συμπέρασμα ότι η ανεπάρκεια αυτής
είναι η πλέον διαδεδομένη ανεπάρκεια
στον κόσμο**

Παράγοντες κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης D

- Πρώωρη γέννηση
- Χρώμα δέρματος
- Μειωμένη έκθεση στον ήλιο
- Παχυσαρκία
- Δυσασπορρόφηση
- Μεγάλη ηλικία

Έχει κλινικά αποτελέσματα η
χορήγηση σκευασμάτων βιταμίνης D;

Βιταμίνη D και χρόνια νοσήματα

Vitamin D and Breast Cancer: Latest Evidence and Future Steps

Manar Atoum and Foad Alzoughool

Department of Medical Laboratory Sciences, Faculty of Allied Health Sciences, The Hashemite University, Zarqa, Jordan.

Breast Cancer: Basic and Clinical Research
Volume 11: 1-8
© The Author(s) 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1178223417749816



Aging and Disease

www.aginganddisease.org

Volume 8, Number 3; 346-353, June 2017

<http://dx.doi.org/10.14336/AD.2016.1021>

Review

Vitamin D and Chronic Diseases

Hanmin Wang^{1,2,*}, Weiwen Chen^{1,2,*}, Dongqing Li^{1,2}, Xiaoc Yin^{1,2}, Xiaode Zhang², Nancy Olsen³, Song Guo Zheng^{2,3,*}

Vitamin D and Cardiovascular Risk in Children

Wen-Rui Xu, Hong-Fang Jin, Jun-Bao Du

Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Kheiri et al. *Clinical Hypertension* (2018) 24:9
<https://doi.org/10.1186/s40885-018-0094-4>

Clinical Hypertension

REVIEW

Open Access



Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review

Babikr Kheiri^{*}, Ahmed Abdalla, Mohammed Osman, Sahar Ahmed, Mustafa Hassan and Ghassan Bachuwa

Chinese Medical Journal | December 5, 2017 | Volume 130 | Issue 23

STATE-OF-THE-ART REVIEW

Vitamin D and Cardiovascular Disease Controversy Unresolved

Ibhar Al Mheid, MD,^{a,b} Arshed A. Quyyumi, MD^{a,b}

Effect of Vitamin D Supplementation on Markers of Vascular Function: A Systematic Review and Individual Participant Meta-Analysis

Conclusions—Vitamin D supplementation had no significant effect on most markers of vascular function in this analysis. (*J Am Heart Assoc.* 2018;7:e008273. DOI: 10.1161/JAHA.117.008273.)

PUBLISHED BY ELSEVIER
© 2013 BY THE AMERICAN COLLEGE OF SURGICAL EDUCATION
REVIEW OF THE LITERATURE

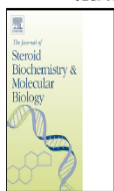
REVIEW OF THE LITERATURE
REVIEW OF THE LITERATURE
REVIEW OF THE LITERATURE

Review

Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality

Sunil J. Wimalawansa^{*}

Professor of Medicine, Endocrinology & Nutrition, Cardio Metabolic Institute, NJ, USA



December 26, 2017

Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults

A Systematic Review and Meta-analysis

[Jia-Guo Zhao, MD¹](#); [Xian-Tie Zeng, MD¹](#); [Jia Wang, MD¹](#); et al Lin Liu, MD

JAMA. 2017;318(24):2466-2482. doi:10.1001/jama.2017.19344

- A total **of 33 randomized trials involving 51 145 participants** fulfilled the inclusion criteria. There was no significant association of calcium or vitamin D with risk of hip fracture compared with placebo or no treatment (calcium: RR, 1.53 [95% CI, 0.97 to 2.42]; ARD, 0.01 [95% CI, 0.00 to 0.01]; vitamin D: RR, 1.21 [95% CI, 0.99 to 1.47]; ARD, 0.00 [95% CI, -0.00 to 0.01]. There was no significant association of combined calcium and vitamin D with hip fracture compared with placebo or no treatment (RR, 1.09 [95% CI, 0.85 to 1.39]; ARD, 0.00 [95% CI, -0.00 to 0.00]). No significant associations were found between calcium, vitamin D, or combined calcium and vitamin D supplements and the incidence of nonvertebral, vertebral, or total fractures. Subgroup analyses showed that these results were generally consistent regardless of the calcium or vitamin D dose, sex, fracture history, dietary calcium intake, and baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentration.
- **Conclusions and Relevance In this meta-analysis of randomized clinical trials, the use of supplements that included calcium, vitamin D, or both compared with placebo or no treatment was not associated with a lower risk of fractures among community-dwelling older adults. These findings do not support the routine use of these supplements in community-dwelling older people.**

Μεταanalύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμίνης D και καρδιαγγειακά συμβάντα

Ασθενείς
περίπου
150
χιλιάδες
Σε >200
RCTs

JACC VOL. 70, NO. 1, 2017
JULY 4, 2017:89-100

Al Mheid and Quyyumi
Vitamin D and Cardiovascular Disease

TABLE 1 Summary of Meta-Analyses of RCTs That Examined the Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Endpoints

	First Author, Year (Ref. #)	Number of RCTs (Number of Patients)	Patient Population	Follow-Up, months	Conclusions
Endothelial dysfunction, arterial stiffness	Rodríguez, 2016 (27)	13 (607)	HTN, DM, CKD, PAD, PCOS, older	2-12	Nonsignificant decreases in pulse wave velocity and augmentation index (effect size: -0.1 m/s and -0.15 ; $p = 0.17$ and 0.08 , respectively)
	Joris, 2015 (26)	9 (658)	DM, HTN, HIV, CVA, African Americans	2-12	No effect on brachial artery flow-mediated dilation (0.15%; $p = 0.41$)
	Stojanović, 2015 (28)	8 (529)	DM, CKD, HIV, CVA, menopausal women	2-4	No effect on brachial artery flow-mediated dilation (1%; $p = 0.09$)
HTN, arterial BP	Beveridge, 2015 (33)	46 (4,541)	Healthy, DM, HTN, older, CKD, HIV, HF	1-18	No significant systolic (-0.5 mm Hg; $p = 0.27$) or diastolic (0.2 mm Hg; $p = 0.38$) BP changes compared with placebo
	Qi, 2016 (34)	8 (917)	Non-CKD, pre-HTN, HTN, African Americans	3-84	No significant systolic (-0.08 mm Hg; $p = 0.2$) or diastolic (0.09 mm Hg; $p = 0.155$) BP changes compared with placebo
Insulin resistance and type 2 DM	Jamka, 2015 (58)	12 (1,181)	Overweight, pre-DM adolescents and adults	3-13	No effect on glucose concentration (-0.1 mmol/L; $p = 0.25$) or HOMA-IR index (0.04; $p = 0.86$)
	Seida, 2014 (59)	35 (43,407)	Healthy, obese, pre-DM/DM, CKD	2-84	No effect on measures of insulin resistance, progression to DM, or incidence of adverse events.
Hypercholesterolemia and dyslipidemia	Wang, 2012 (64)	12 (1,346)	Healthy, obese, DM, CVA	1-36	Statistically significant increase in LDL cholesterol of 3.2 (95% CI: 0.6 to 5.9) mg/dL, but not total/HDL cholesterol or triglycerides
	Elamin, 2011 (38)	12 (2,267)	Healthy, older, pre-DM/DM, hyperlipidemia	6-72	No significant effect on LDL (0.1 mg/dL; 95% CI: -0.24 to 0.07; $p = 0.27$) or triglycerides (0.04 mg/dL; 95% CI: -0.11 to 0.03; $p = 0.25$)
Cardiovascular morbidity and mortality	Bolland, 2014, (55)	8 (46,431)	Post-menopause, pre-DM, osteoporosis	2-60	No effect on incidence of myocardial infarctions, ischemic heart disease, or cerebrovascular accidents
	Bjelakovic, 2014 (71)	56 (47,814)	Older women, osteoporosis	2-72	Small relative risk reduction in all-cause mortality with only cholecalciferol (vitamin D ₃) administration

BP = blood pressure; CI = confidence interval; CKD = chronic kidney disease; CVA = cerebrovascular accident; DM = diabetes mellitus type 2; HDL = high-density lipoprotein; HF = heart failure; HIV = human immunodeficiency virus; HOMA-IR = homeostatic model assessment of insulin resistance; HTN = hypertension; LDL = low-density lipoprotein; PAD = peripheral arterial disease; PCOS = polycystic ovarian syndrome; RCT = randomized controlled trial.

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

• for the VITAL Research Group*

A total of 25,871 participants, including 5106 black participants, underwent randomization. **Supplementation with vitamin D** was **not associated with a lower risk of either of the primary end points**. During a median **follow-up of 5.3 years**, **cancer** was diagnosed in 1617 participants (793 in the vitamin D group and 824 in the placebo group; hazard ratio, 0.96; 95% confidence interval [CI], 0.88 to 1.06; P=0.47). A major **cardiovascular event** occurred in 805 participants (396 in the vitamin D group and 409 in the placebo group; hazard ratio, 0.97; 95% CI, 0.85 to 1.12; P=0.69)

January 3, 2019

N Engl J Med 2019; 380:33-44

Τι συμβαίνει στη χρόνια νεφρική νόσο;

Διατήρηση ισοζυγίου εξωκυττάριου Ca

Κεντρικός ο ρόλος του νεφρού

Παραθορμόνη

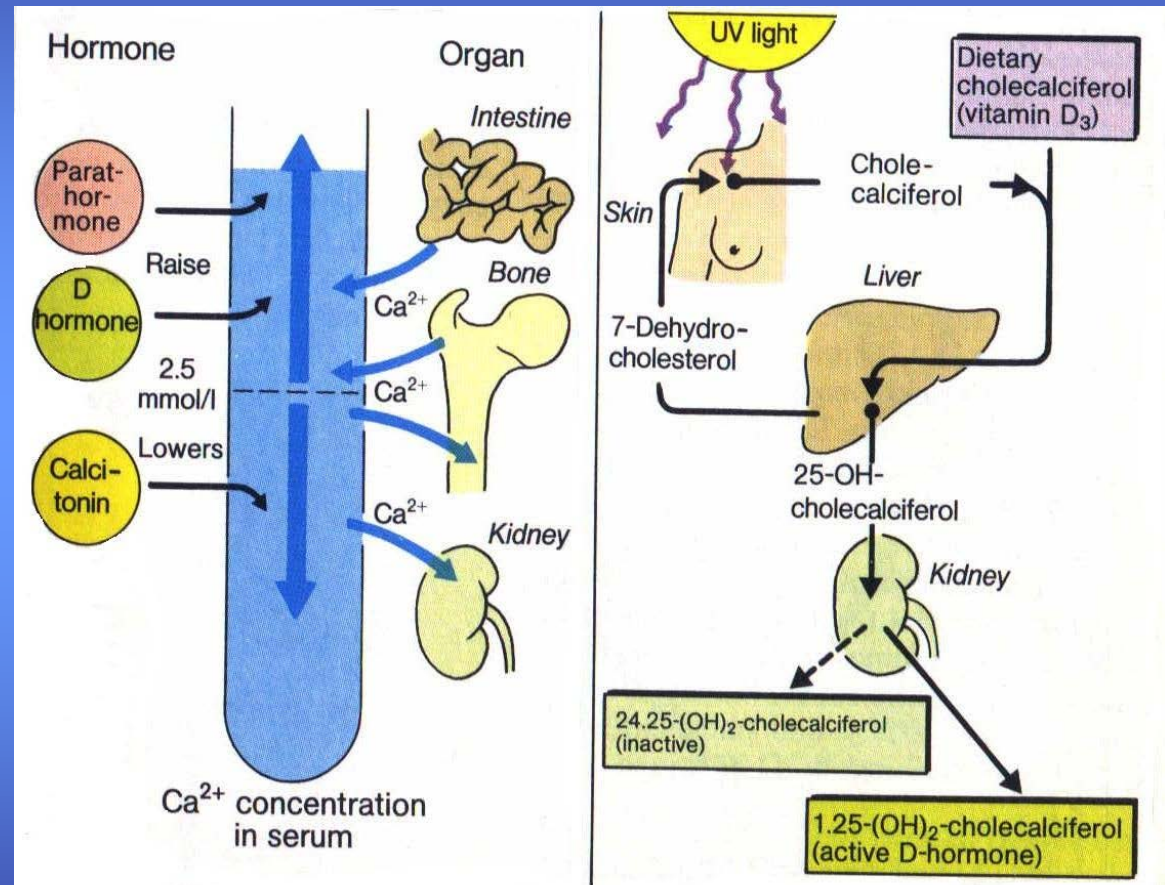
Βιταμίνη D

VDR

CasR

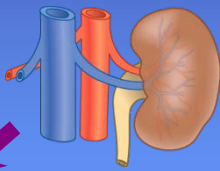
FGF23

Klotho



Δευτεροπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός

Νεφρική Ανεπάρκεια



Οστά

- Νεφρική οστεοδυστροφία
- Ινώδης οστεΐτιδα
- Κατάγματα
- Πόνοι των οστών

Συστηματική Τοξικότητα

- Νευρικό
- Καρδιαγγειακό
- Ενδοκρινικό
- Ανοσοποιητικό

Μειωμένη
παραγωγή βιταμίνης
D και μειωμένη
ενεργοποίηση των
υποδοχέων VDR

Αύξηση των
επιπέδων P

Ελάττωση των επιπέδων Ca^{++}

Αύξηση της PTH

Σημαντικός ο ρόλος των φωσφατουρικών ορμονών
(φωσφατονίνες, FGF23)

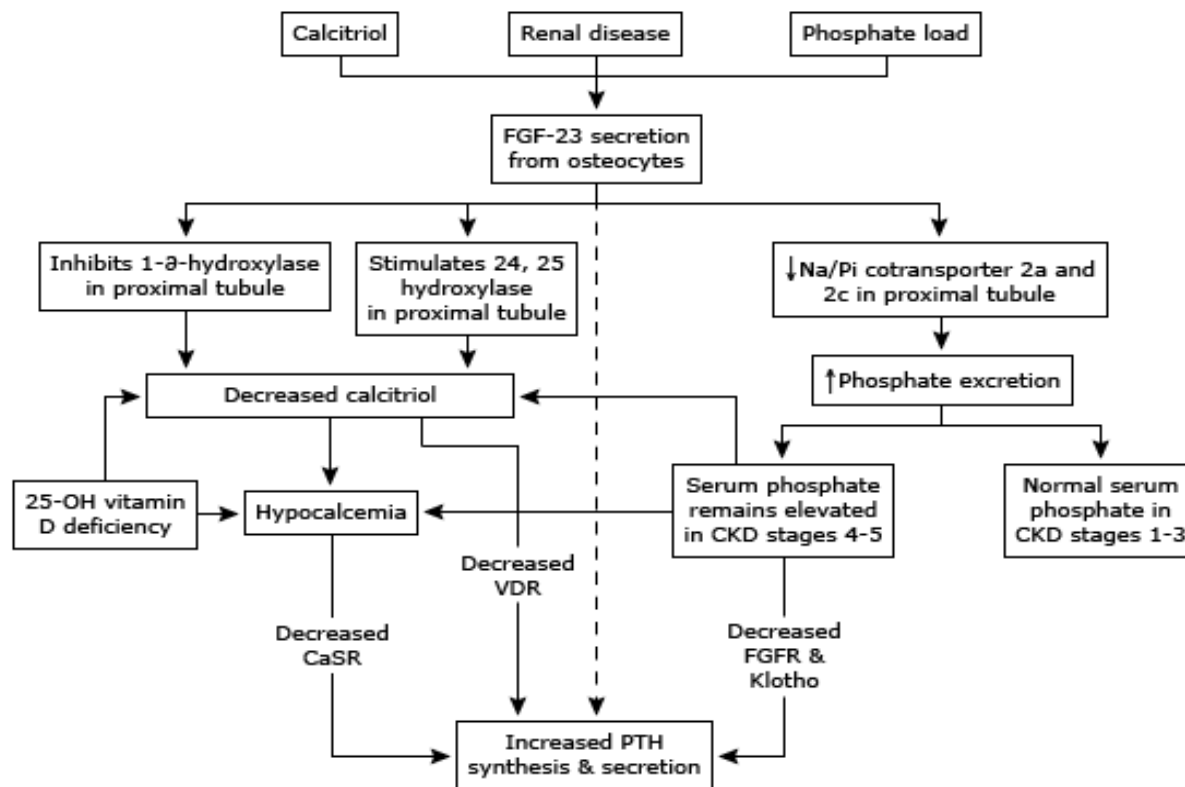
Δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός

Φυσιολογικός μηχανισμός προσαρμογής στην έναρξη του
Πρώϊμο φαινόμενο ($GFR < 80-60$)

- Χαρακτηρίζεται από: προοδευτική υπερπλασία ΠΘ
υπερβολική αύξηση έκκρισης PTH
διαταραχή μεταβολισμού Ca, P
- Εάν δεν θεραπευτεί οδηγεί σε
 - σκελετικές
 - εξωσκελετικές διαταραχές

Παθοφυσιολογία δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού Ο σημαντικός ρόλος του FGF23

Schematic depiction of factors that contribute to secondary hyperparathyroidism



Klotho-πρωτεΐνη μακροζωίας

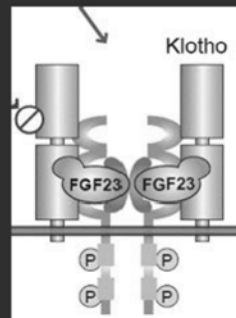
Αλλά η FGF-23, ακόμη και σε μεγάλες συγκεντρώσεις δεν επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό χωρίς την παρουσία της πρωτεΐνης Klotho.

Η Klotho λειτουργεί σαν επαγωγικός FGF-23 receptor συν-παράγοντας και καθορίζει την ιστική FGF-23 ειδικότητα.

Σύμπλεγμα Klotho/FGFR

FGF23 signals through the alpha-Klotho/FGF-receptor complex

- Klotho determines FGF23 tissue specificity
- Klotho expressed at high levels in kidney and parathyroid gland



Βιοχημικές αλλαγές κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ

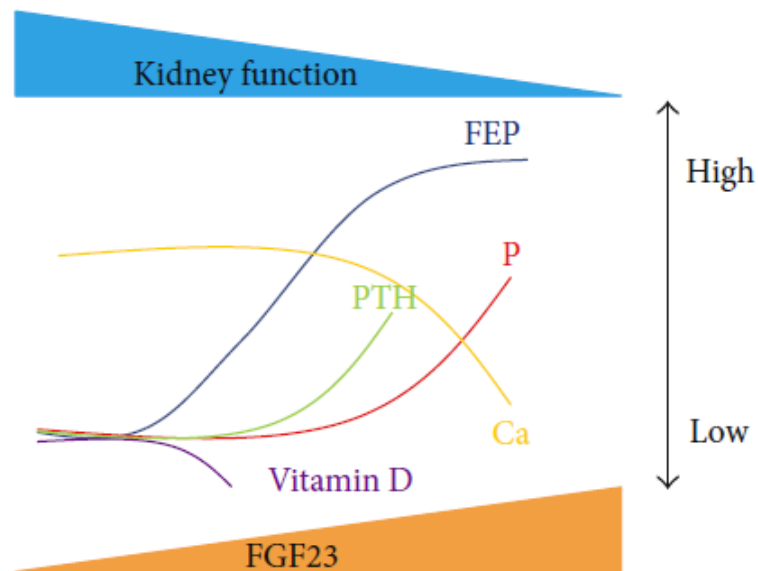
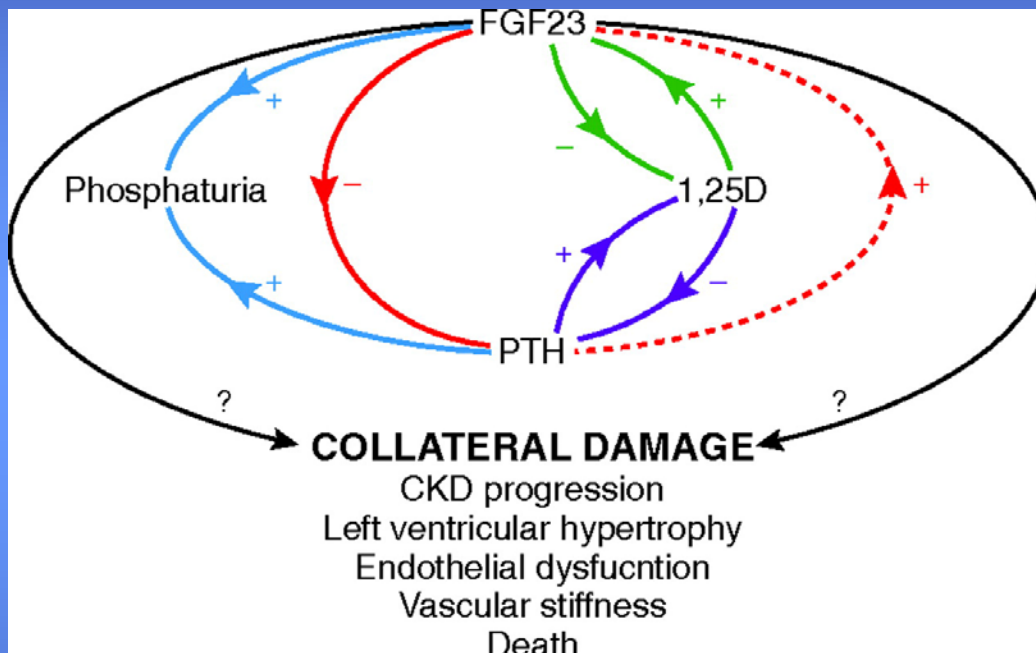


FIGURE 1: Changes of CKD-MBD-related markers accompanying decline of renal function. FEP and FGF23 levels show correlated elevation from the early to middle stages of CKD, with a subsequent decrease of $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and increase of PTH. When FEP cannot respond to the high level of FGF23 in end-stage CKD, the P and Ca levels start to elevate and decline, respectively.

Ο Ρόλος του FGF23-Παράπλευρες «απώλειες»

Figure 2. Physiologic actions of FGF23



Wolf, M. J Am Soc Nephrol 2010;21:1427-1435

Ετήσια θνητότητα από καρδιαγγειακά επεισόδια (%)



Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ

■ Παραδοσιακοί

- Ηλικία
- Ανδρικό φύλο
- Υπέρταση
- Διαβήτης
- Δυσλιπιδαιμία
- Οικογ. ιστορικό
- Κάπνισμα

■ Μη παραδοσιακοί

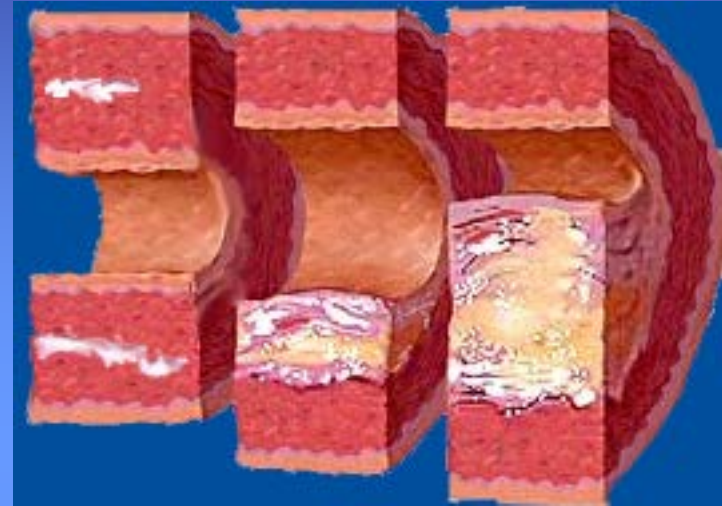
- Νεφρική λειτουργία
- Αναιμία
- iPTH
- Διαταραχές Ca/P
- Ανεπάρκεια βιτ. D
- Οξειδωτικό stress
- ;

Υπερπαραθυρεοειδισμός

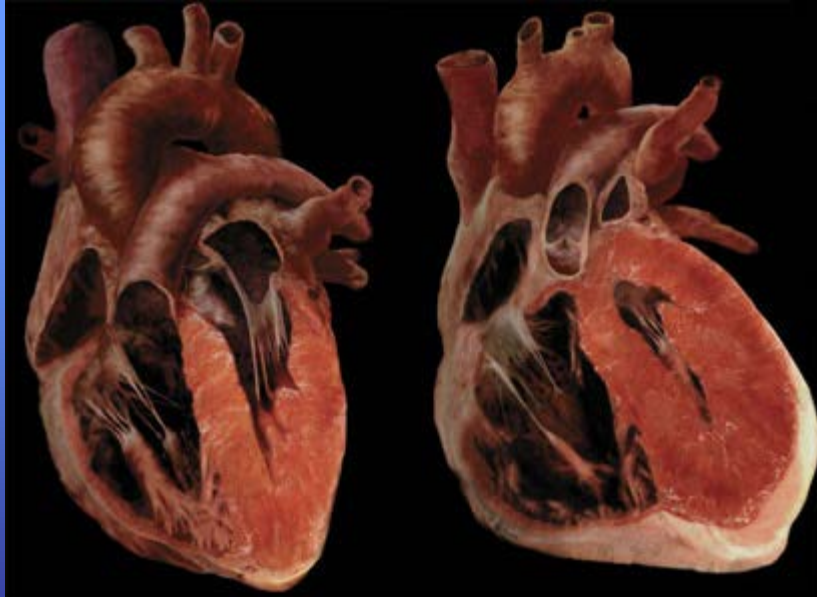


Καρδιαγγειακή νόσος και χρόνια νεφρική νόσος

Αρτηριοσκλήρυνση

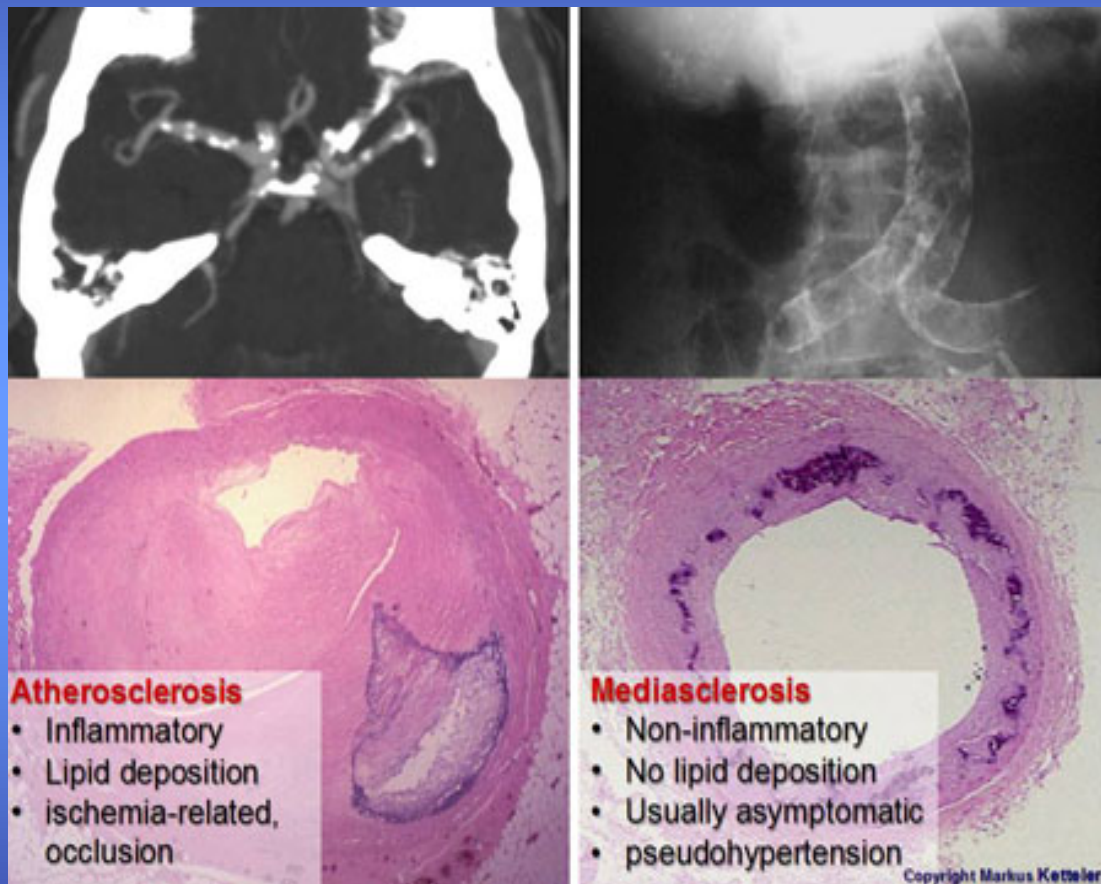


Αθηροσκλήρυνση

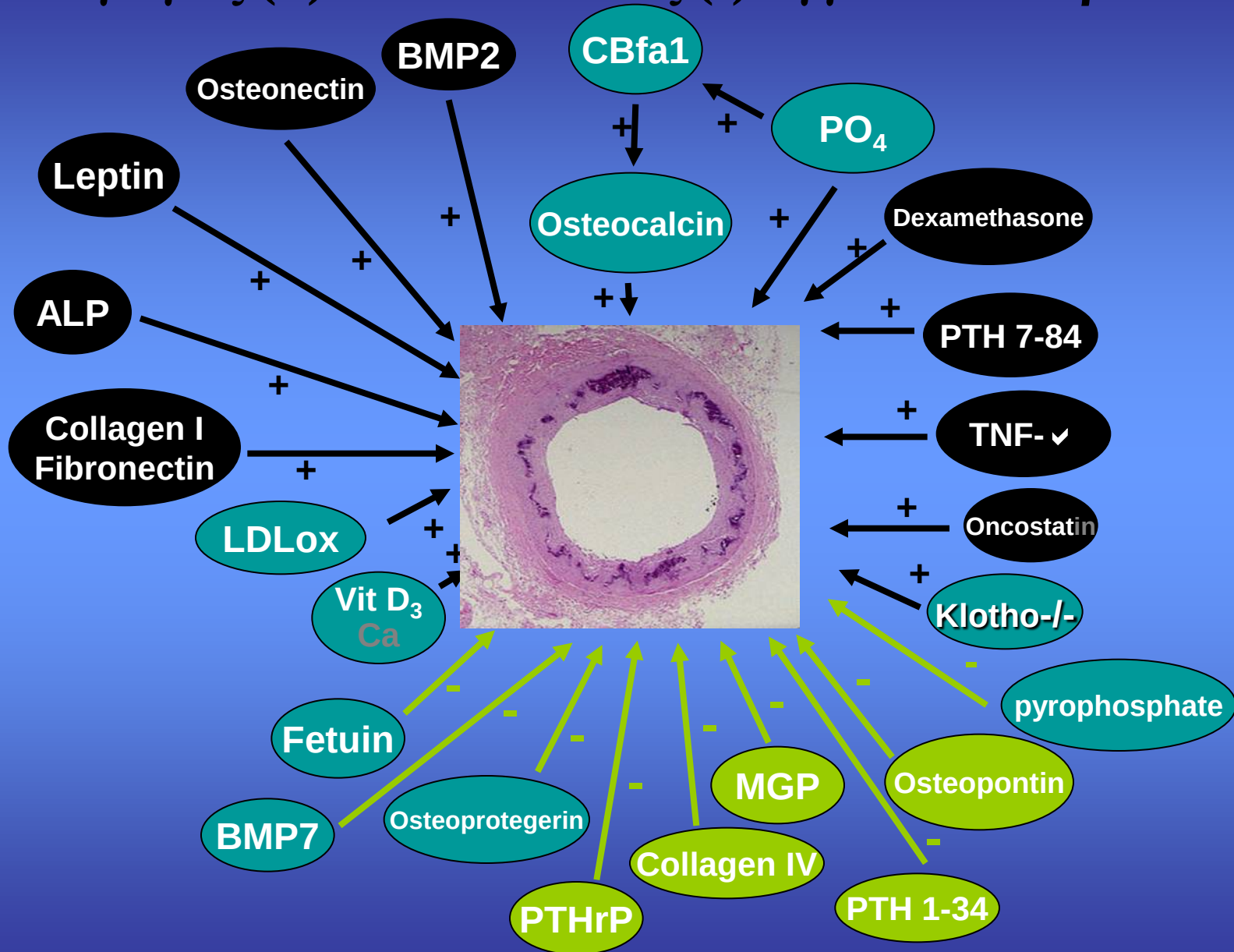


μυοκαρδιοπάθεια

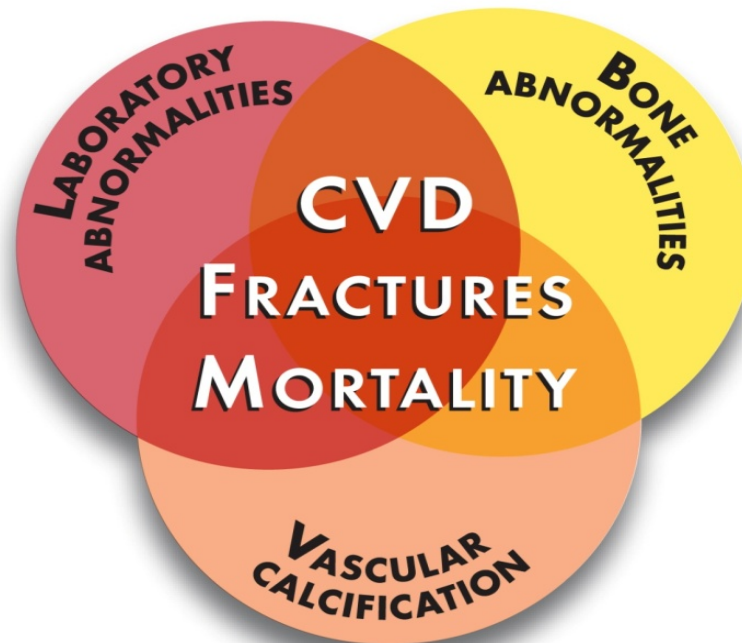
Τύποι αγγειακής βλάβης



Επαγωγείς (+) και αναστολείς (-) αγγειακών ασβεστώσεων



CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



CKD-MBD

Moe et al KI
2006

Καρδιαγγειακή νόσος σε ασθενείς με νεφρική νόσο

Νόσος

Διεγέρτες

Ca, P

Φλεγμονή

Λιπίδια

AGEs

Ox stress



Απόπτωση

Απελευθέρωση κυστιδίων

**Μεταμόρφωση αγγειακών
λείων μυϊκών ινών**

**Ενσωμάτωση κρυστάλλων
Ca⁺ αύξηση θεμέλιας
ουσίας**

Επασβέστωση

Αγγειοσκλήρυνση

Υγεία

Αναστολείς

Φετουίνη

MGP

Βιταμίνη K

Πυροφωσφορικά

Συμπερασματικά

- Επιδημιολογικές, κλινικές και πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η βιτ. D ελέγχει πληθώρα κυτταρικών λειτουργιών με σημαντικότερες τις διάφορες καρδιακές λειτουργίες
 - Η έλλειψή της ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης.
 - Η βιτ. D μπορεί να αναστείλει την έκφραση ρενίνης *in vitro* και *in vivo* μέσω μηχανισμού εξαρτώμενου από τους VDR υποδοχείς.
 - Η ανεπάρκεια της αυξάνει τον κίνδυνο υπέρτασης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων και άλλων νοσημάτων
- Η συμπληρωματική χορήγηση βιτ. D φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα και στους νεφρούς κυρίως σε μικρές μελέτες και μελέτες παρατήρησης
- Αλλά καμία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη δεν έδειξε τέτοια οφέλη

Πότε έχουμε έλλειψη-ανεπάρκεια βιταμίνης D Ινστιτούτο Ιατρικής vs Ενδοκρινολογική Εταιρεία

	Vitamin D Status				
Institute of Medicine	25-OH D (ng/ml)		Endocrine Society	Treatment*	Maintenancet†
Deficient	<12	<20	Deficient	50,000 IU/week for 6-8 weeks	600-2,000 IU/day
Insufficient	12-19				
Sufficient	20-29	20-29	Insufficient	≥400 IU/day	
	30-49	≥30	Sufficient		
High	>50				

*Treatment with vitamin D₃ or D₂. †Including recommended daily allowance. 25-OH D = 25-hydroxyvitamin D.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας

