

ANALIZA SERUMSKIH VRIJEDNOSTI VITAMINA D U NOVOOBOLJELIH OD MALIGNIH BOLESTI LIJEČENIH U OPĆOJ BOLNICI PULA OD 2010. DO 2011. GODINE

Dragan Trivanović¹, Lorena Honović²

¹Djelatnost za unutarnje bolesti, odjel Onkologije

²Lorena Honović, Djelatnost za laboratorijsku dijagnostiku

Poštovani primarijus Marković,

U prilogu Vam dostavljamo podatke o analizi serumskih vrijednosti vitamina D u novooboljelih od malignih bolesti liječenih u Općoj Bolnici Pula od 2010. do 2011. godine.

Uvod

U posljednjih dvadeset godina istraživanja u području uloge vitamina D u imunološkim procesima i metabolizmu dobila su značajnu ulogu. Vitamin D receptor (VDR) nalazi se na normalnim stanicama kao i na tumorskim. Vežanje vitamina D na VDR je povezano s jakim učinkom na indukciju diferencijacije i apoptoze, te inhibiciju angiogeneze, proliferacije i metastatskog potencijala (1).

Godine 2010. bilo je preko 3.000 studija publiciranih u biomedicinskim časopisima koje su ukazivale na povezanost između vitamina D, njegovih metabolita i malignih bolesti kao i u nekih drugih bolesti poput ateroskleroze, koronarne bolesti, dijabetes melitusa. Većina epidemioloških studija ukazala je da su više vrijednosti serumskog vitamina D (25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)) povezane s nižom incidencijom različitih oblika raka (2-7)

Gotovo sve predkliničke laboratorijske studije koje su koristile kulture tkiva izvijestile su o inhibiciji rasta malignih stanica kao i rediferencijacijske efekte suplementacije s vitaminom D3 (1). Prospektivne studije su demonstrirale da su normalne i/ili više vrijednosti serumskog vitamina D (25(OH)D) u trenutku dijagnoze značajno povezane sa smanjenjem smrtnosti od kolorektalnog, ali i drugih oblika malignih bolesti. (1, 8-10)

Bolesnici i metode

U ovom radu smo planirali odrediti serumsku vrijednost vitamina D u trenutku postavljanja dijagnoze maligne bolesti, a prije početka liječenja. Obzirom na geografski položaj Hrvatske smatraju se normalne vrijednosti 25-hidroksi vitamin D u serumu > 75 nmol/L, dok se vrijednosti > 35 nmol/L smatraju deficijntnim. Vrijednosti vitamina D određivane su elektrokemiluminiscentnom (ECLIA) metodom na aparatu Cobas e601 tvrtke Roche u laboratoriju OB Pula u periodu od 01. 01. 2010. do 31. 12. 2011. godine.

Rezultati

Analizirali smo vrijednosti serumskog vitamina D kod

80 bolesnika koji su zadovoljili uključne i isključne kriterije (dob > 18 godina, ECOG PS 0-3, diseminirana maligna bolest, očekivano preživljenje > 3 mjeseca, bez drugog malignoma). Distribucija primarnih sijela bila je: 38 bolesnika s rakom pluća (NSCLC i SCLC), 12 bolesnika s rakom debelog crijeva, 12 bolesnika s rakom dojke, 6 bolesnika s rakom gušterače, 6 bolesnika s rakom želuca, 2 bolesnika s rakom nepoznatog primarnog sijela, 2 hematološka maligna bolesnika, jedna bolesnica s rakom jajnika te jedan bolesnik s rakom prostate. Oboljeli od svih ovdje prikazanih vrsta malignoma imaju niske, deficijentne vrijednosti vitamina D u serumu. Osobito su niske vrijednosti bile prisutne kod oboljelih od raka dojke i gušterače gdje je bilo i većinski zastupljena ženska populacija. Podaci su prikazani u tablici 1.

Nismo prikazali rezultate povezanosti između baznih vrijednosti serumskog vitamina D3 i kasnije preživljenja jer su bolesnici još uvijek u postupku praćenja (*Follow up*).

Tablica 1. Rezultati mjerenja serumskog vitamina D (25(OH)D) u novooboljelih bolesnika od maligne bolesti u OP Pula 2010-2011.

Bolesnici ukupno	N = 80
25(OH)D Medijan (nmol/L)	29.28
Spol žene	28 (35%)
Dob medijan (godine)	65
Distribucija po lokalitetu	
Rak Pluća	N = 38
25(OH)D (nmol/L)	33.47
Spol žene	7 (18 %)
Dob medijan (godine)	62
Rak Debelog crijeva	N = 12
25(OH)D (nmol/L)	26.65
Spol žene	2 (17%)
Dob medijan (godine)	63
Rak Dojke	N = 12
25(OH)D (nmol/L)	21.09

Spol žene	12 (100%)
Dob medijan (godine)	71
Rak želuca	N = 6
25(OH)D (nmol/L)	23.55
Spol žene	0 (0%)
Dob medijan (godine)	73
Rak Gušterače	N = 6
25(OH)D (nmol/L)	22.37
Spol žene	5 (83%)
Dob medijan (godine)	64
Ostali lokaliteti	N = 6
25(OH)D (nmol/L)	31.89
Spol žene	2 (33 %)
Dob medijan (godine)	73

Rasprava

U ovom radu ukazali smo na niske serumske vrijednosti vitamina D u novodijagnosticiranih onkoloških bolesnika. Distribucija prema primarnim sijelima dobro reflektira incidenciju i bolesnike koji se dijagnosticiraju u OB Pula. U analizi vrijednosti prema primarnim sijelima najniže vrijednosti su utvrđene kod bolesnica s rakom dojki i gušterače što odgovara ranijim kliničkim epidemiološkim studijama kao i inače nižim fiziološkim vrijednostima kod žena. S obzirom da nema točnih podataka o kretanju serumskih vrijednosti vitamina D u zdrave populacije u republici Hrvatskoj, nije bilo moguće usporediti vrijednosti. Naravno da se postavlja pitanje o indikaciji za nadoknadom peroralnim suplementom vitamina D o čemu smo već pisali u ranijoj studiji faze II koja je provedena u našoj ustanovi i prikazana na ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) 2011. godine (11). Nekoliko ograničenja ove studije navodimo. Obzirom da se radilo samo o jednom mjeranju, postoji mogućnost greške (*confounding* čimbenici – poremećaji metabolizma kalcija kao i korištenje multivitaminskih preparata prije postavljanja dijagnoze. Osim toga kod bolesnika su određivane vrijednosti vitamina D u raznim dijelovima godine, tako da je za točniju analizu potrebna ravnomjerna distribucija ovisno o godišnjim dobima radi dodatnog potencijalnog *confounding* čimbenika – izloženosti suncu.

Danas je jasno da je funkcija vitamina D puno kompleksnija od one ranije poznate u metabolizmu kostiju i bubrege te danas ova problematika predstavlja veliki izazov u dijagnostici i liječenju onkoloških bolesnika.

Izvori/References

1. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective. *Ann Epidemiol.* 2009 Jul; 19(7): 468-83.
2. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, Kirkner GJ, Hankinson SE, Hollis BW, et al. Plasma Vitamin D Metabolites and Risk of Colorectal Cancer in Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 1502-8
3. Tworoger SS, LeeIM, Buring JE, Rosner B, Hollis BW, Hankinson SE. Plasma 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D and Risk of Incident Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16:783-8.
4. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate Cancer Risk and Prediagnostic Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels (Finland). *Cancer Causes Control.* 2000; 11: 847-52.
5. Corder EH, Guess HA, Hulka BS, Friedman GD, Sadler M, Vollmer RT, et al. Vitamin D and Prostate Cancer: A Prediagnostic Study with Stored Sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1993; 2: 467-72
6. Hiatt R, Krieger N, Lobaugh B, Drezner M, Vogelmann J, Orentreich N. Prediagnostic Serum Vitamin D and Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 461-3.
7. Freedman DM, Chang SC, Falk RT, Purdue MP, Huang WY, McCarty CA, et al. Serum Levels of Vitamin D Metabolites and Breast Cancer Risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17: 889-94.
8. Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, et al: A Nested Case Control Study of Plasma 25 Hydroxyvitamin D Concentrations and Risk of Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 99; 1120-1129, 2007
9. Tretli S, Hernes E, Berg J, Hestvik U, Røsbak T. Association Between Serum 25(OH)D and Death From Prostate Cancer. *Br J Cancer.* 2009;100:450-4.
10. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective Study of Serum Vitamin D and Cancer Mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1594-602.
11. Trivanovic D, Plestina S, Jerin L, Honovic L. An Open-Label Randomized Phase II Trial of Oral Vitamin D3 Supplementation in Combination with Standard Chemotherapy or Best Supportive Care Compared with Standard Chemotherapy and Best Supportive Care in Patients with Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* 29: 2011.

Adresa za dopisivanje: Dragan Trivanović, Djelatnost za unutarnje bolesti, odjel Onkologije, Lorena Honović, Djelatnost za laboratorijsku dijagnostiku, Opća bolnica Pula, Aldo Negri 6, 52100 Pula, Hrvatska