

# Alfakalcidol

## *Alphacalcidol*

**LUKA BIELEN, IVA ŽAGAR**

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Rebro, Kišpatićeva 12, Zagreb

**SAŽETAK** Vitamin D označava skupinu spojeva topljivih u mastima čiju osnovu strukture čine četiri prstena kolesterola. Budući da vrlo malen broj namirnica prirodno sadržava vitamin D, glavina tog vitamina u ljudskom organizmu potječe iz endogene sinteze u dermisu pod utjecajem ultraljubičastog zračenja. Vitamin D nastao sintezom u dermisu i onaj unijet hranom biološki su neaktivni, a aktiviraju se u jetri i bubrezima hidroksilacijom. Normalna razina vitamina D bitna je za metabolizam kosti i održavanje homeostaze kalcija i fosfata. Nadalje, gen za receptor vitamina D posvuda je eksprimiran u živim stanicama te je oko 3% ljudskoga genoma pod kontrolom vitamina D. Time se objašnjavaju brojni izvanskeletni učinci vitamina D, poput utjecaja na skeletne mišiće, imunosni sustav, kardiovaskularni sustav te razvoj malignih bolesti i dijabetesa. Razina vitamina D procjenjuje se mjerenjem serumske koncentracije kalcidiola, glavnoga cirkulirajućeg oblika vitamina D. Prema novijim istraživanjima, prevalencija manjka vitamina D u odrasloj je populaciji visoka i u nekim sredinama prelazi 50%. Rizikni faktori uključuju dojenačku i stariju životnu dob, malapsorpciju masti, oštećenje funkcije jetre ili bubrega, život u krajevima s manjkom sunčeve svjetlosti, nošenje odjeće koja prekriva veći dio tijela itd. Nadoknada vitamina D može se provoditi različitim oblicima vitamina D i njegovim analogima, među koje se ubraja i alfakalcidol. Radi se o 1-hidroksikolekalciferolu, obliku vitamina D koji se aktivira hidroksilacijom u jetri, pri čemu se hidroksilacija u bubrezima zaobilazi. Karakterizira ga brz početak djelovanja, a izostanak hidroksilacije u bubregu povoljna je karakteristika kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i onih na dijalizi.

**KLJUČNE RIJEČI:** fiziologija vitamina D, učinci vitamina D, manjak vitamina D, alfakalcidol

**SUMMARY** Vitamin D belongs to a group of fat-soluble compounds whose basic structure includes four cholesterol rings. Since very few foods naturally contain vitamin D, this compound in the human body mostly comes from the endogenous synthesis in dermis under the influence of ultraviolet radiation. Vitamin D from the synthesis in dermis and that from the diet are biologically inactive compounds and are activated in the liver and kidneys by hydroxylation. Normal vitamin D level is of paramount importance for bone metabolism and for calcium and phosphate homeostasis. Moreover, the gene for vitamin D receptor is ubiquitarily expressed in living cells and about 3% of human genome is under the control of vitamin D, explaining many of its extraskelatal effects, such as those on skeletal muscles, immune system, cardiovascular system and the development of malignant diseases and diabetes. Vitamin D level is estimated by measuring serum concentration of calcidiol, the main circulating form of vitamin D. According to recent studies, the prevalence of vitamin D deficiency is high and in some areas exceeds 50%. Risk factors include first year of life, older age, fat malabsorption, impaired liver and kidney function, low level of sun exposure, wearing clothes covering most of the body, etc. Vitamin D replenishment can be achieved with different forms of vitamin D and its analogues, including alphacalcidol. Alphacalcidol is 1-alpha-hydroxycholecalciferol, the form of vitamin D that is activated in the liver, bypassing hydroxylation in the kidneys. It is characterized by rapid onset of action, while the absence of hydroxylation in the kidney represents a favourable characteristic for patients with impaired kidney function and those on maintenance haemodialysis.

**KEY WORDS:** vitamin D physiology, vitamin D effects, vitamin D deficiency, alphacalcidol

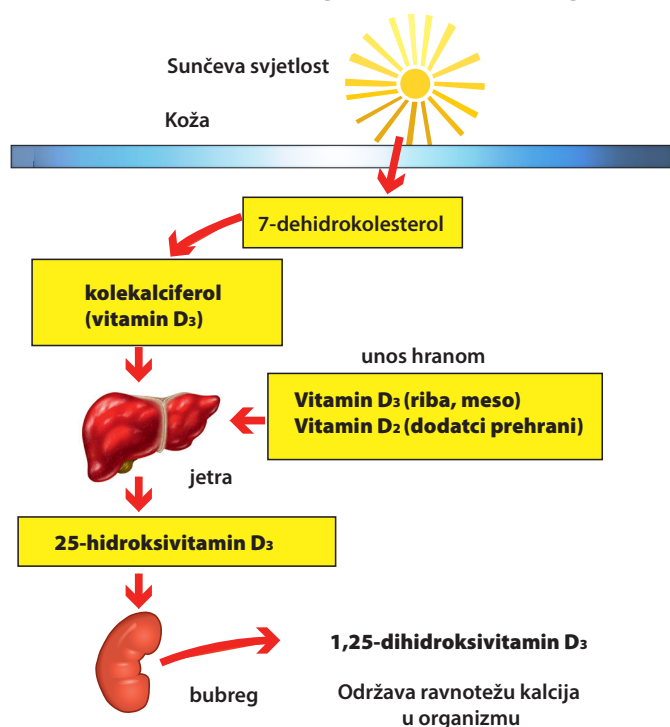
### Fiziologija vitamina D

Vitamin D (kalciferol) označava skupinu spojeva topljivih u mastima čiju osnovu strukture čine četiri prstena kolesterola. Budući da vrlo malen broj namirnica prirodno sadržava vitamin D, glavina vitamina D u ljudskom organizmu potječe iz endogene sinteze u dermisu, gdje pod utjecajem ultraljubičastog zračenja dolazi do neenzimske konverzije 7-dehidrokolesterola u vitamin D<sub>3</sub> (kolekalciferol). Radi se o vrlo učinkovitu procesu pa se procjenjuje da je već kratko povremeno izlaganje ruku i lica sunčevoj svjetlosti ekvivalentno dnevnom egzogenom unosu približno 200 IU (internacionalnih jedinica – od engl. *international*

*unit*) vitamina D. Točnu je sintezu teško procijeniti jer ovisi o nizu faktora poput pigmentacije kože, zemljopisnoj širini, vremenskim uvjetima itd. Produženo izlaganje suncu ne dovodi do intoksikacije vitaminom D, jer dolazi do fotokonverzije previtamina D<sub>3</sub> i vitamina D<sub>3</sub> u neaktivne metabolite (1). Hranom u organizam unosimo vitamin D<sub>3</sub> i vitamin D<sub>2</sub> (ergokalciferol). Vitamin D nastao sintezom u dermisu i onaj unesen hranom biološki su neaktivni. Za njihovu je aktivaciju potrebna hidroksilacija u jetri i bubrezima. U jetri iz vitamina D<sub>3</sub> i vitamina D<sub>2</sub> nastaje 25-hidroksivitamin D (kalcidiol, 25[OH]D), čijom hidroksilacijom u bubrezima dolazi do sinteze kalcitriola (1,25-dihidroksivitamin D, D-hor-

mon). Navedeni procesi shematski su prikazani na slici 1. Hidroksilacija u bubrezima zbiva se u stanicama tubula, posredstvom enzima 1-alfa-hidroksilaze (CYP27B1), i to nakon apsorpcije kalcidiola posredovane endocitozom. Kalcidiol se zatim u serumu prenosi povezan s proteinom koji veže vitamin D. Navedeni enzim nije eksprimiran samo u bubregu, tako da sinteza kalcitriola nije ograničena na bubrege, nego se zbiva i autokrinno, u raznim tkivima.

SLIKA 1. Putovi sinteze aktivnog oblika vitamina D u organizmu



Prilagođeno prema: <http://www.precisionnutrition.com/stop-vitamin-d>; datum pristupa: 26. 3. 2015.

Povišena razina paratiroidnog hormona (PTH), najčešće zbog hipokalcemije, dovodi do pojačane ekspresije 1-alfa-hidroksilaze, dok kalcitriol dovodi do smanjenja sinteze i sekrecije PTH (negativna povratna sprega). Suprotno tomu, sniženje koncentracije kalcitriola dovodi do hipokalcemije i povećanja sekrecije PTH. Stoga su normalno kalcitriol i PTH u recipročnom odnosu (2).

Kalcidiol je glavni cirkulirajući oblik vitamina D, jer njegovo poluvrijeme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) iznosi 2 – 3 tjedna, dok  $t_{1/2}$  kalcitriola iznosi svega 4 – 6 sati. S druge strane, biološka aktivnost kalcidiola iznosi manje od 1% aktivnosti kalcitriola, aktivnog oblika vitamina D. Kalcitriol djeluje intracelularno vežući se za vitamin D-receptor koji je posvuda prisutan u živim stanicama. Glavni učinak kompleksa vitamina D i njegova receptora jest stimulacija apsorpcije kalcija u crijevu. Druga djelovanja uključuju stimulaciju apsorpcije fosfata u crijevu, direktnu supresiju lučenja PTH, regulaciju funkcije osteoblasta i resorpciju kosti stimuliranu PTH-om (putem aktivacije osteoklasta). Netoučink je stoga porast koncen-

tracije kalcija i fosfata u serumu (2). Bez vitamina D iz crijeva se apsorbira svega 10 – 15% kalcija i 60% fosfata, dok uz raspoloživost kalcitriola te vrijednosti rastu na 30 – 40%, odnosno 80% (3). Pojačana apsorpcija kalcija iz crijeva omogućava mineralizaciju osteoida zbog čega je koncentracija vitamina D pozitivno povezana s gustoćom kosti.

## Izvankeletni učinci vitamina D

Nalazi sve većeg broja istraživanja upućuju na to da je vitamin D bitan za procese u mnogim stanicama i tkivima, a ne samo za rast i razvoj koštanog sustava i održavanje homeostaze kalcija i fosfata. Tomu u prilog govori činjenica da je gen za receptor vitamina D posvuda eksprimiran u živim stanicama te da je oko 3% ljudskoga genoma pod kontrolom vitamina D. Prema utjecaju na različite stanične procese, vitamin D se može usporediti s hormonima štitnjače. Najvažniji izvankeletni učinci vitamina D odnose se na djelovanje na skeletne mišiće, imunosni sustav, kardiovaskularni sustav te incidenciju malignih bolesti i dijabetesa.

Receptor za vitamin D nalazi se u skeletnim mišićnim vlaknima pa se smatra da je vitamin D bitan za optimalnu funkciju skeletnih mišića. Bischoff-Ferrari i suradnici pokazali su da su brzina i snaga proksimalnih skeletnih mišića u pozitivnoj korelaciji s porastom 25-hidroksivitamina D u rasponu koncentracije od 10 do 100 nmol/L (4). Iako optimalna koncentracija vitamina D za funkcioniranje skeletnih mišića nije točno utvrđena, nalazi niza bazičnih i kliničkih istraživanja upućuju na povezanost nedostatka vitamina D i mišićne slabosti. Primjerice, teška mišićna slabost prisutna je u djece s nasljednim nedostatkom 1-alfa-hidroksilaze.

Vitamin D djeluje na gotovo sve stanice imunosnog sustava i općenito se smatra da nedostatak vitamina D povećava sklonost infekcijama i autoimunskim bolestima. Tako je npr. u „case-control“ istraživanju na više od 7 milijuna američkih regruta dokazano da su oni s koncentracijom kalcidiola u serumu nižom od 50 nmol/L imali dvostruko veći rizik od razvoja multiple skleroze (također je poznato da incidencija ove bolesti raste s porastom geografske širine) (5).

Iako se smatra da nedostatak vitamina D može pridonijeti nastanku niza malignih bolesti, najuočljivija je povezanost s nastankom karcinoma kolona. U velikoj je metaanalizi koja je obuhvatila 19 randomiziranih kontroliranih ispitivanja i 28 opservacijskih studija, nađeno da s porastom koncentracije kalcidiola za svakih 10 nmol/L, rizik od karcinoma kolona pada za 6% (6). Navedeno se objašnjava antiproliferacijskim učincima vitamina D i njegovih analoga.

Vitamin D djeluje na mnoge komponente kardiovaskularnog sustava, uključujući regulaciju arterijskog tlaka, renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava itd. Tako je u metaanalizi 19 istraživanja povezanosti niske razine kalcidiola i incidencije bolesti kardiovaskularnog sustava na 6994 ispitanika dokazana povezanost nedostatka vitamina D i više incidencije

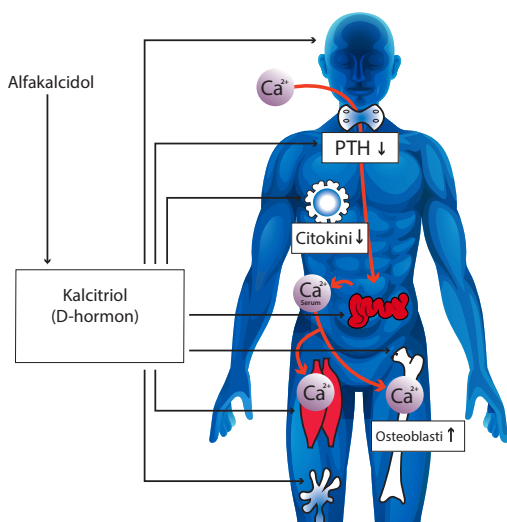
koronarne bolesti srca i moždanog udara. Povezanost rizika od bolesti kardiovaskularnog sustava i manjka vitamina D bila je linearna i inverzna, u rasponu koncentracije kalcidiola od 20 do 60 nmol/L (7).

Povezanost nedostatka vitamina D s višom incidencijom dijabetesa tipa 1 nađena je u mnogim istraživanjima, a prema nekima se incidencija ove bolesti smanjuje s nadoknadom vitamina D u ranom djetinjstvu (8, 9). Nedostatak vitamina D povezan je i s višom incidencijom dijabetesa tipa 2 te se smatra da utječe na njegovu patogenezu. Iako su niže koncentracije kalcidiola u serumu prisutne kod pretilih osoba (što bi moglo biti poveznica između nedostatka vitamina D i dijabetesa tipa 2), utvrđeno je da vitamin D direktno utječe na otpuštanje inzulina iz beta-stanica gušterače u odgovoru na hiperglikemiju, a također povećava osjetljivost na inzulini, regulirajući ekspresiju gena inzulinskog receptora (10).

Iako zasad povoljni utjecaj nadoknade vitamina D u gore navedenim stanjima nije čvrsto utvrđen, nalazi spomenutih istraživanja dobro ilustriraju važnost održavanja normalne koncentracije vitamina D za mnoge stanične procese izvan skeletnog sustava.

Djelovanja kalcitriola shematski su prikazana na slici 2.

**SLIKA 2.** Prikaz djelovanja kalcitriola na različite organske sustave



## Preporučeni dnevni unos vitamina D

Djeci starijoj od godinu dana i odraslim osobama mlađima od 70 godina preporučuje se unos od 600 IU vitamina D na dan [1 IU (SI-sustav jedinica) vitamina D biološki je ekvivalent 0,025 mcg kolekalciferola/ergokalciferola], dok se za osobe starije životne dobi preporučuje 800 IU, neovisno o tome radi li se o unosu putem uobičajene prehrane ili peroralne nadoknade vitamina D. Budući da osobe starije životne dobi često imaju nedostatan unos vitamina D, oskudno izlaganje suncu te smanjenu učinkovitost dermalne sinteze

vitamina D zbog atrofije kože, preporučuje se vitamin D u obliku nadoknade od 800 IU na dan (2, 11).

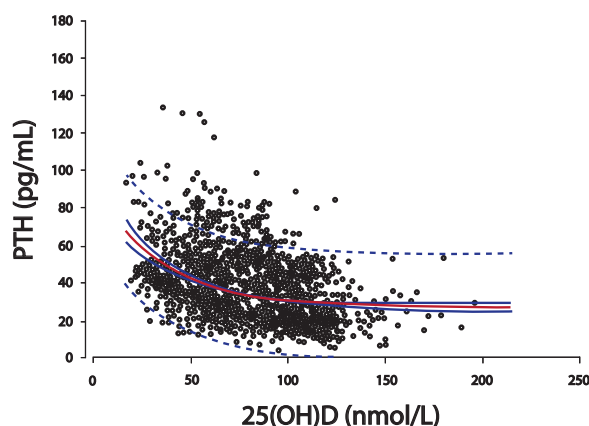
Za dojenčad se preporučuje dnevni unos od 400 i. j. na dan. Budući da je razina vitamina D u majčinu mlijeku niska, nadoknada se preporučuje za dojenčad koja se hrani samo majčinim mlijekom te za dojenčad čiji je dnevni unos manji od preporučenoga, iako je prehrana bazirana na namirnicama obogaćenim vitaminom D.

Gore navedene preporuke temelje se na dokazano povoljnom djelovanju vitamina D na metabolizam kosti te na pretpostavljenom barem minimalnom izlaganju suncu (2). Navedene preporuke vrijede za normalnu razinu apsorpcije vitamina D, dok kod malapsorpcije mogu biti potrebne višestruko više doze od gore navedenih. Prikladan unos kalcija i vitamina D može usporiti tempo gubitka koštane mase.

## Manjak vitamina D: definicija, prevalencija i posljedice

Količina vitamina D u organizmu procjenjuje se mjerenjem koncentracije kalcidiola u serumu. Njegov normalni raspon iznosi 50 – 100 nmol/L ili 75 – 125 nmol/L. Dakle, mišljenja o normalnom rasponu nisu jednoglasna. Ni optimalna razina vitamina D za skeletno zdravlje nije jednoznačno utvrđena, ali najčešće se navodi raspon između 75 i 100 nmol/L. Koncentracije kalcidiola između 67,5 i 75 nmol/L uglavnom su udružene sa suprimiranim vrijednostima PTH, a vrijednosti niže od 50 nmol/L nerijetko s povišenim vrijednostima PTH (12). Recipročni odnos između razine PTH i vitamina D shematski je prikazan na slici 3.

**SLIKA 3.** Pri padu koncentracije kalcidiola ispod 50 nmol/L bilježi se progresivni porast koncentracije PTH



Prilagođeno prema: <http://blogs.creighton.edu/heaney/2013/04/08/defining-normal-part-two/>; datum pristupa: 26. 3. 2015.

Dok je teški manjak vitamina D s posljedičnim rahitisom, osteomalacijom i hipokalcemijom i/ili hipofosfatemijom danas u razvijenim zemljama relativno rijedak, supklinički

je manjak vitamina D, udružen s osteoporozom, rizikom od padova i fraktura, vrlo čest. Zalihe vitamina D u organizmu smanjuju se s dobi, a ovisi i o dobu godine te su manje zimi, a efekt je izraženiji s povećanjem zemljopisne širine. U dijelovima svijeta s većim zemljopisnim širinama zimi praktički prestaje dermalna sinteza vitamina D (13). Prema velikom istraživanju provedenom u SAD-u, prevalencija manjka vitamina D (definirana kao razina kalcidiola niža od 50 nmol/L) na uzorku od 4495 odraslih osoba starijih od 20 godina iznosila je 41,6%. Navedeno je klinički veoma važno jer nalazi sve većeg broja istraživanja upućuju na povezanost deficita vitamina D i povećanog rizika od obolijevanja od kardiovaskularnih i malignih bolesti (14). U Republici Hrvatskoj dosad su provedena samo istraživanja prevalencije nedostatka vitamina D kod žena u postmenopauzi te je zabilježena vrlo visoka prevalencija nedostatka vitamina D. Primjerice, u istraživanju Laktašić-Žerjavić i suradnika, od 120 žena u postmenopauzi, samo 7,5% imalo je razinu kalcidiola višu od 75 nmol/L, a čak je kod 63,3% razina bila niža od 50 nmol/L (15).

Rizične skupine za deficit vitamina D uključuju osobe s nedovoljnim izlaganjem suncu (dojenčad i osobe starije životne dobi) i osobe koje žive na prostorima veće zemljopisne širine (jer se dermalna sinteza vitamina D3 zbiva primarno pod utjecajem UV-B-zračenja). Zbog toga su u nekim zemljama namirnice poput mlijeka i žitnih pahuljica obogaćene vitaminom D3 ili D2. Osobe starije životne dobi pod povećanim su rizikom od manjka vitamina D zbog manje učinkovite dermalne sinteze vitamina D, manjega peroralnog unosa vitamina D i manjeg izlaganja suncu (2, 11). Osobe koje rabe zaštitne kreme protiv UV zračenja te one tamnijeg tena također su pod povećanim rizikom. Dio istraživanja provedenih tijekom posljednjih desetljeća govori u prilog porastu prevalencije niskih razina vitamina D u općoj populaciji, a dio razloga mogao bi biti namjerno manje izlaganje stanovništva UV zračenju zbog uporabe zaštitnih krema i drugih načina zaštite od sunca (16).

Bolesnici s malapsorpcijom masti (celijakija, Crohnova bolest, insuficijencija egzokrinog pankreasa, cistična fibroza, sindrom kratkog crijeva, kolestatska bolest jetre...) također su pod rizikom, jer je vitamin D koji potječe iz prehrane u crijevu ugrađen u strukturu micela (2). Budući da je vitamin D iz dermalne sinteze ili crijevne apsorpcije biološki neaktivan, insuficijencija jetre (mjesto 25-hidroksilacije) i/ili bubrega (1-hidroksilacija) mogući su uzroci deficita vitamina D. Pojedini lijekovi poput fenitoina ubrzavaju metabolizam vitamina D.

Opći se probir asimptomatske populacije na manjak vitamina D ne provodi, ali se preporučuje mjerenje kalcidiola u rizičnih bolesnika (mjerenje kalcidiola preporučuje se kod osoba koje pripadaju nekoj od gore navedenih rizičnih skupina). Ako se dokaže manjak vitamina D, uvodi se nadomjesna terapija i potom se nakon 3 – 4 mjeseca kontrolira razina vitamina D (17).

## Posljedice manjka vitamina D

Manjak vitamina D dovodi do smanjenja crijevne apsorpcije kalcija i fosfata. Posljedična hipokalcemija uzrokuje sekundarni hiperparatiroidizam koji dovodi do demineralizacije kosti, fosfaturije i, konačno, do osteomalacije u odraslih osoba te rahitisa i osteomalacije u djece. Dok su ove teške posljedice manjka vitamina D danas relativno rijetke, supklinički deficit vitamina D povezan je s nastankom osteoporoze, rizikom od padova i fraktura. Naime, niže koncentracije vitamina D dovode do viših razina PTH (sekundarni hiperparatiroidizam – vidi sliku 3.) i posljedične resorpcije kosti. Zbog toga raste rizik od ubrzanoga gubitka kosti, smanjene koštane mase i fraktura (17). Randomiziranim kliničkim ispitivanjima dokazano je da nadoknada kalcija i vitamina D dovodi do prevencije padova i fraktura u osoba starije životne dobi (2).

Posljedice manjka vitamina D ovisi o težini i trajanju deficita. Osobe s blagim deficitom (37,5 do 50 nmol/L) tipično su bez simptoma, a razine kalcija i fosfata u granicama su normale. Razina PTH predvidivo raste iznad gornje granice normale, tako da približno 40% osoba s razinom vitamina D nižom od 50 nmol/L ima biokemijski hiperparatiroidizam (18). Bolesnici s niskim vitaminom D i sekundarno povišenim PTH pod povećanim su rizikom od ubrzanoga gubitka kosti. Kod težeg manjka vitamina D dužeg trajanja dolazi do malapsorpcije kalcija i fosfata iz crijeva, pri čemu se koncentracija kalcija kreće oko, ili malo ispod, donje granice normale. Hipokalcemija dovodi do pogoršanja sekundarnog hiperparatiroidizma, povećanja resorpcije kosti i u krajnjoj fazi razvoja osteomalacije te fraktura. Radi se uglavnom o bolesnicima s koncentracijom kalcidiola nižom od 25 nmol/L.

Dok kod osoba s razinom vitamina D između 25 i 50 nmol/L daljnja dijagnostička obrada uglavnom nije potrebna, kod onih s < 25 nmol/L potrebno je isključiti bolest bubrega, celijakiju i hiperparatiroidizam te provjeriti razine kalcija, fosfata i alkalne fosfataze. U bolesnika s teškim manjkom vitamina D nakon nadoknade kalcija i vitamina D može doći do znatnog porasta koštane gustoće tako da farmakološka terapija osteoporoze ne mora više biti potrebna (16).

## Suvišak vitamina D

Do suviška vitamina D ne može doći zbog prekomjernog izlaganja suncu, ali može zbog pretjeranoga peroralnog unosa. Procjenjuje se da „gornja podnošljiva doza“, odnosno gornji limit za odrasle osobe iznosi oko 4000 IU na dan, što je višestruko više od preporučenoga dnevnog unosa. Gornji limit može biti puno viši kod bolesnika s malapsorpcijom pa u nekih bolesnika mogu biti potrebne doze od 10.000 do 50.000 IU na dan za nadoknadu vitamina D. Kod tih je bolesnika za prevenciju intoksikacije potrebno pratiti razinu kalcidiola u serumu.

Prve mjerljive posljedice intoksikacije vitaminom D jesu hiperkalcemija i hiperkalcemija, a do njih dolazi tek pri

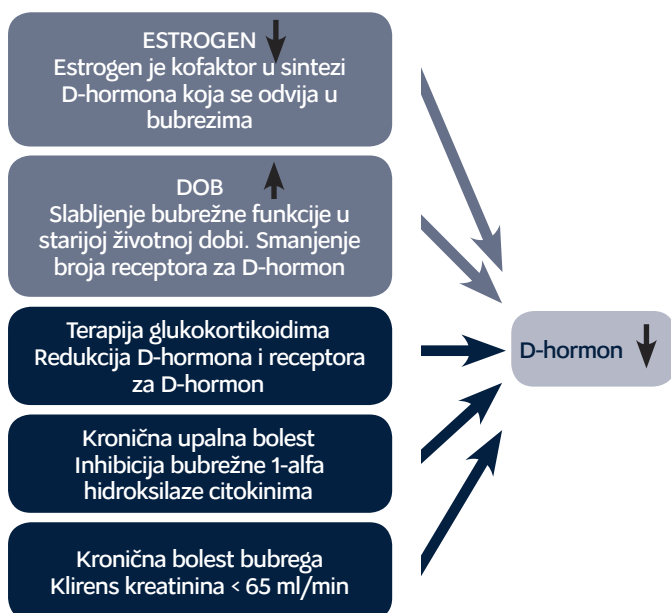
koncentracijama kalcidiola višim od 220 nmol/L. U tom je smislu zanimljivo praćenje primjene alfakalcidola u istraživanju provedenom u Japanu gdje su kod svega 1,1% osoba liječenih alfakalcidolom (najčešće dozom od 1 mcg na dan) zabilježene nuspojave. Istraživanjem je obuhvaćeno 13.550 osoba koje su alfakalcidol primale do 6 godina. Do hiperkalcemije je došlo u svega 0,22% slučajeva, a slučajevi nefrokalcinoze nisu zabilježeni (19).

Do hipervitaminoze D uglavnom dolazi zbog ekscesivnog unosa pripravaka koji sadržavaju vitamin D (uglavnom više desetaka tisuća internacionalnih jedinica). Akutna intoksikacija manifestira se kao klinička slika hiperkalcemije (konfuzija, poliurija, polidipsija, mučnina, povraćanje, mišićna slabost), a kronična kao nefrokalcinoza i demineralizacija kosti (20).

## Važnost vitamina D u patofiziologiji i terapiji osteoporoze

Osteoporoza je bolest obilježena smanjenom gustoćom i poremećajem mikroarhitekture kosti te povećanim rizikom od fraktura i stoga je važan uzrok morbiditeta i mortaliteta. U patofiziologiji postmenopauzalne osteoporoze važnu ulogu ima manjak estrogena, ali i promjene metabolizma vitamina D. Također, ima dokaza da sa starenjem zbog smanjene ekspresije receptora vitamina D dolazi do smanjenja osjetljivosti ciljnih organa na djelovanje ovog vitamina (21). Stoga je i u liječenju osteoporoze ključan prikladan unos kalcija i vitamina D. Utjecaj sniženja koncentracije estrogena na sintezu kalcitriola (D-hormona), kao i drugih čimbenika koji negativno utječu na koncentraciju kalcitriola shematski je prikazan na slici 4.

**SLIKA 4.** Sniženje koncentracije estrogena, starenje, terapija glukokortikoidima, kronična upala i kronična bolest bubrega glavni su faktori koji negativno utječu na koncentraciju kalcitriola (D-hormona)



## Struktura i metabolizam alfakalcidola

Alfakalcidol je analog vitamina D, 1-hidroksikolekalciferol. U Hrvatskoj je dostupan u obliku mekih kapsula od 0,25, 0,5 i 1 mcg. U jetri se hidroksilacijom na položaju 25 pretvara u aktivni oblik vitamina D – kalcitriol (1,25-dihidroksivitamin D), a u bubrežima se ne metabolizira. Navedeno je jedna od povoljnih kliničkih karakteristika alfakalcidola s obzirom na potrebu primjene vitamina D kod bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i onih na dijalizi.

## Farmakološki učinci alfakalcidola

Alfakalcidol je analog vitamina D karakteriziran brzim početkom učinka i relativno kratkim djelovanjem, a može se rabiti u svim poremećajima u kojima se rabi kalcitriol (16).

U više prospektivnih randomiziranih ispitivanja kontroliranih placebom dokazano je da analogi vitamina D (alfakalcidol i kalcitriol) povećavaju koštanu gustoću i smanjuju učestalost vertebralnih i nevertebralnih fraktura (22 – 24). Djelotvornost alfakalcidola dokazana je kod bolesnica s postmenopauzalnom osteoporozom. U randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju učinkovitosti i sigurnosti primjene alfakalcidola naspram kombinacije vitamina D i kalcijeva karbonata tijekom 18 mjeseci dokazana je superiornost alfakalcidola u smislu znatnog porasta gustoće kosti lumbalne kralježnice. U istraživanje je uključeno sto četrdeset i osam žena s postmenopauzalnom osteoporozom u dobi od 55 do 75 godina, T-skorom manjim od -2,5 i/ili anamnezom barem jedne vertebralne frakture dokazane rendgenom. Nakon randomizacije podijeljene su u dvije skupine s ovim režimima liječenja: alfakalcidol 1 mcg na dan ili vitamin D3 880 IU + kalcijev karbonat 2500 mg (1000 mg kalcija). Koštana gustoća lumbalne kralježnice i vrata femura mjerena je denzitometrijom na početku studije te nakon 12 i 18 mjeseci liječenja. Tijekom ispitivanja praćeni su kalcij, fosfat i kreatinin u serumu. Nakon 12 i 18 mjeseci praćenja porast koštane gustoće lumbalne kralježnice bio je značajno viši kod žena liječenih alfakalcidolom nego kod onih liječenih kombinacijom vitamina D i kalcijeva karbonata: 2,33% naspram 0,70% i 2,87% naspram 0,70% nakon 12, odnosno 18 mjeseci ( $p = 0,018, 0,005$ ) (25).

S obzirom na to da je kalcitriol najaktivniji metabolit vitamina D, često može dovesti do hiperkalcemije i/ili hiperkalciurije, zbog čega su potrebni pažljivo praćenje i korekcija unosa kalcija i doze kalcitriola. Stoga se kalcitriol za nadoknadu vitamina D u osteoporozi općenito ne preporučuje (20).

Alfakalcidol osim djelovanja na homeostazu kalcija i fosfata te metabolizam kosti pokazuje djelovanje i na imunski sustav. Naime, manjak vitamina D može pridonijeti razvoju patoloških promjena u broju i funkciji CD4+ pomoćničkih T-limfocita u bolesnika s nediferenciranom bolesti vezivnog tkiva, zbog čega dolazi do razvoja kompleksnih abnormalnosti imunskog sustava poput neravnoteže između proinflammatoryh i antiinflammatoryh citokina. Zold i suradnici istraživali su primjenu različitih doza alfakalcidola

kod 21 bolesnika s nediferenciranom bolesti vezivnog tkiva i pratili promjene funkcije CD4+ T-limfocita. Svi bolesnici imali su dokazan manjak vitamina D (razina kalcidiola < 30 ng/mL). Po sedam bolesnika primalo je 0,5 mcg, 1 mcg, odnosno 1,5 mcg alfakalcidola na dan tijekom 5 tjedana, s optimalnim učinkom doze od 1 mcg. Navedena je doza imala najbolji učinak u smislu nadoknade vitamina D i istodobnoga povoljnog utjecaja na imunost sustav u smislu supresije proliferacije autogenih CD4+CD25-stanica (26).

## Ključne poruke

- Budući da vrlo malen broj namirnica prirodno sadržava vitamin D, glavna vitamina D u ljudskom organizmu potječe iz endogene sinteze u dermisu pod utjecajem ultraljubičastog zračenja.
- Kalcidiol je glavni cirkulirajući vitamin D, a kalcitriol njegov metabolički najaktivniji oblik.
- Dok je teški manjak vitamina D s posljedičnim rahitisom, osteomalacijom te hipokalcemijom i/ili hipofosfatemijom danas u razvijenim zemljama relativno rijedak, supklinički je manjak vitamina D (procijenjen mjerenjem 25[OH]D), udružen s osteoporozom, rizikom od padova i fraktura, vrlo čest.
- Niže koncentracije vitamina D dovode do viših razina PTH (sekundarni hiperparatiroidizam) i posljedične resorpcije kosti. Zbog toga raste rizik od ubrzanoga gubitka kosti, malene koštane mase i fraktura.
- Adekvatan status vitamina D u organizmu bitan je za koštano zdravlje.
- Nalazi sve većeg broja istraživanja upućuju na povezanost manjka vitamina D s narušenom mišićnom funkcijom te rizikom od obolijevanja od mnogih bolesti uključujući maligne bolesti, bolesti kardiovaskularnog sustava, autoimunosne bolesti te dijabetes tipa 1 i 2.
- Normalni raspon kalcidiola u serumu iznosi 75 – 100 nmol/L, a preporučeni dnevni unos vitamina D uglavnom iznosi 600 – 800 IU.
- Rizične skupine za deficit vitamina D uključuju osobe s nedovoljnim izlaganjem suncu (dojenčad i osobe starije životne dobi), osobe koje žive na prostorima veće geografske širine, bolesnike s malapsorpcijom masti te one s kroničnom bolesti bubrega i/ili jetre.
- Alfakalcidol je analog vitamina D s povoljnom kliničkom karakteristikom zaobilazanja pretvorbe u bubrežima. Konverzijom u jetri dolazi do njegove pretvorbe u kalcitriol, zbog čega je djelotvoran i kod bolesnika na hemodijalizi.
- Dok kod primjene kalcitriola bolesnike treba pažljivo pratiti zbog rizika od hiperkalcemije i hiperkalciurije, incidencija tih nuspojava kod alfakalcidola izrazito je niska. Kod primjene kalcitriola rizik od hiperkalcemije je visok zbog sklonosti stvaranju plazmatskog „peaka“, dok je incidencija hiperkalcemije kod alfakalcidola znatno manja. Alfakalcidol kao monoterapija ima dokazano djelovanje kod žena s postmenopauzalnom osteoporozom, a nalazi nekih istraživanja upućuju na povoljno djelovanje i na druge organske sustave poput imunostnog sustava i skeletnih mišića.

## LITERATURA

- Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science* 1981;211:590–3.
- UpToDate database. Overview of vitamin D. Topic 2033 Version 17.0.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18–28.
- Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;296:2832–8.
- Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:827–38.
- Wang L, Song Y, Manson JE i sur. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:819–29.
- Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247–57.
- Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013;5:3551–62.
- Ozfiat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010;86:18–25.
- MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest* 1985;76:1536–8.
- Durazo-Arvizu RA, Dawson-Hughes B, Sempos CT i sur. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older. *J Nutr* 2010;140:595–9.
- Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373–8.
- Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31:48–54.
- Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1519–27.
- UpToDate database. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. Topic 2022 Version 29.0.
- Laktasic-Zerjavic N, Korsic M, Crncevic-Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo-Juresa D. Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:861–7.
- Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3989–95.
- Orimo H. Clinical application of 1alpha(OH)D3 in Japan. *Akt Rheumatol* 1994;19:27–30.
- UpToDate database. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. Topic 2023 Version 27.0.
- DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:24–9.
- Hayashi Y, Fujita T, Inoue T. Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1-alpha-hydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Metab* 1992;0:184–8.
- Shiraki M, Kushida K, Yamazaki K, Nagai T, Inoue T, Orimo H. Effects of 2 year treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. *Endocr J* 1996;43:211–20.
- Nuti R, Martini G, Valenti R, Giovani S. Controlled study on the metabolic and absorptiometric effects of calcitriol in involuntional osteoporosis. *Clin Drug Invest* 1996;11:270–7.
- Nuti R, Bianchi G, Brandi ML i sur. Superiority of alfakalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006;26:445–53.
- Zold E, Szodoray P, Nakken B i sur. Alfakalcidol treatment resotres derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmun Rev* 2011;10:155–62.



### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dr. sc. Luka Bielen, dr. med.  
 Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,  
 Šalata 3, 10000 Zagreb  
 e-mail: luka.bielen@yahoo.com

### PRIMLJENO/RECEIVED:

26. 8. 2015. / August 26, 2015

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

22. 9. 2015. / September 22, 2015

