

Плеотропные эффекты активаторов VDR .

Домашенко О.М.

СПб– май 2017

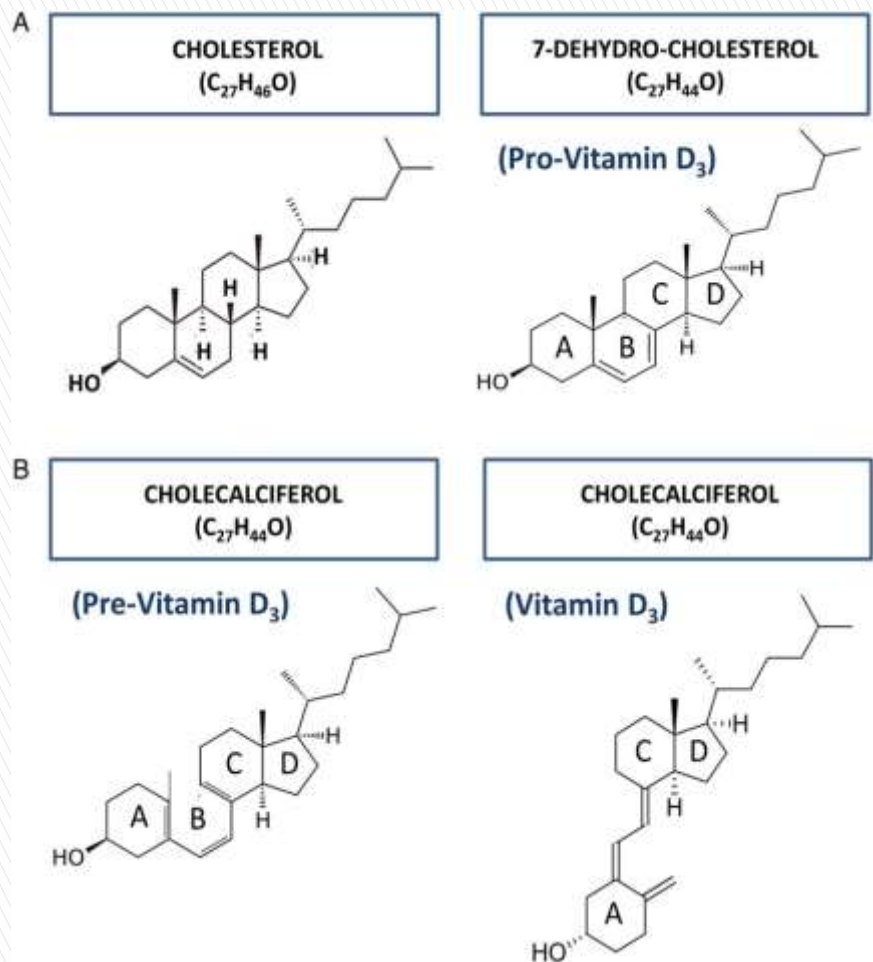
Витамин D

- ▶ Витамин D:
 - Витамин D2 – эргокальциферол;
 - Витамин D3 – холекальциферол;
 - Витамин D4 – дегидрохолестерин;
 - Витамин D5 – ситокальциферол;
 - Витамин D6 – стигмакальциферол
- ▶ Витамин D4, D5, D6 – крайне низкая биологическая активность.
- ▶ Таким образом термин витамин D относится к любому соединению с биологической активностью 1,25-дигидроксивитамина D и включает как витамин D3 (Холекальциферол, характерный для животных) так и эргокальциферол (витамин D2, характерный для растительной жизни).

Препараты витамина D

| | | |
|---------|---|---|
| Vit D | Холекальциферол Эргокальциферол | D ₃ D ₂ |
| 25Vit D | Кальцидиол (25(OH)D ₃) Эркальцидиол(25(OH)D ₂) | D ₃ D ₂ |
| VDRa | Кальцитриол(1,25(OH) ₂ D ₃) Альфакальцидол (1(OH)D ₃) Доксекальциферол (1(OH)D ₂) Парикальцитол (19ног,1.25(OH) ₂ D ₂) Максакальцитол (22оха,1.25(OH) ₂ D ₃) | D ₃ натуральный гормон D ₃ Синтетический прогормон D ₂ Синтетический прогормон D ₂ Синтетический аналог D ₃ Синтетический аналог |

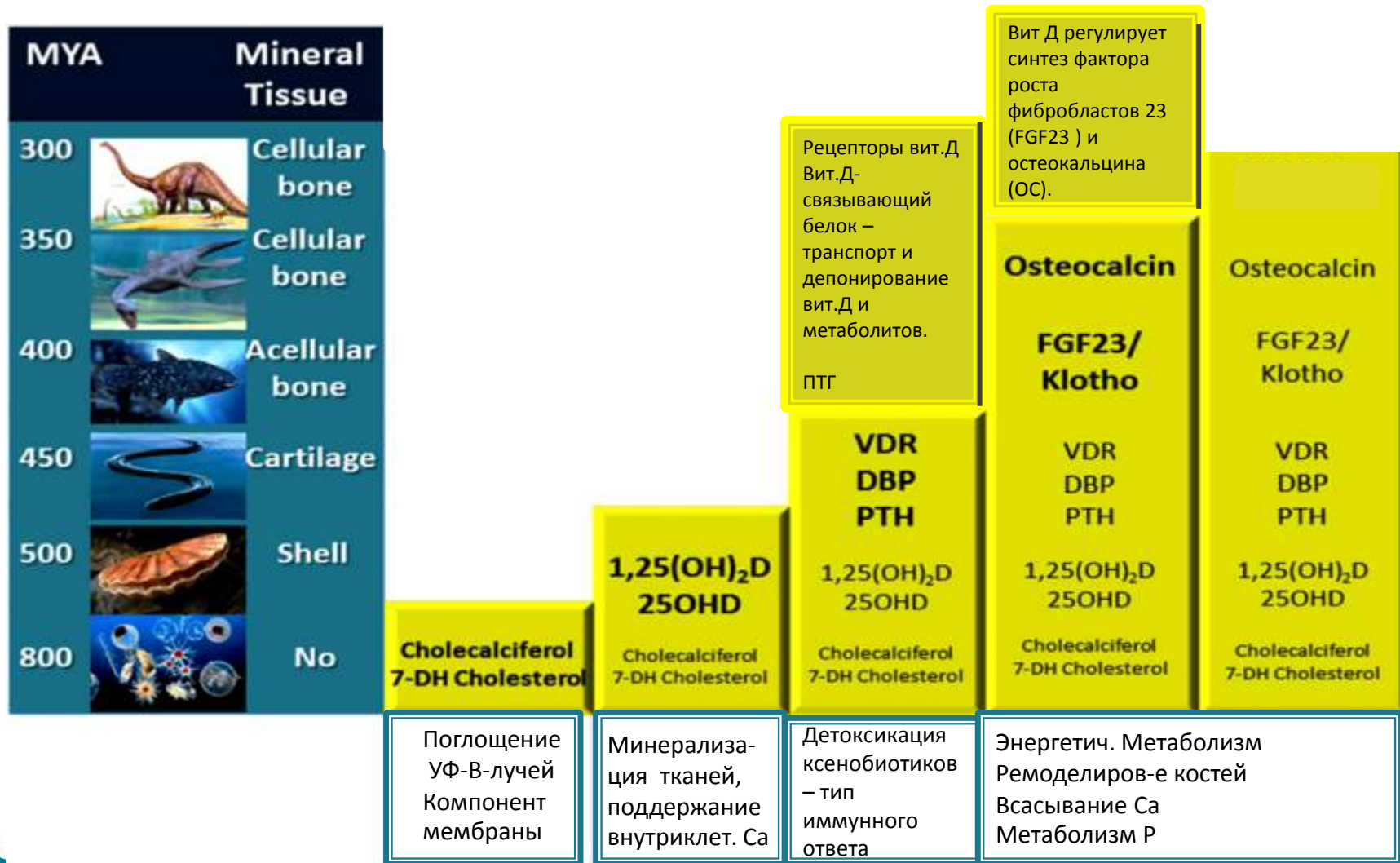
Витамин Д в эволюции.



- ▶ (A) 7-дегидрохолестерин, или провитамин D₃, делит синтетический путь с холестерином, от которого он отличается отсутствием двух атомов водорода.
- ▶ (B). После поглощения УФ-В-лучей В кольцо провитамина D₃ открывается, таким образом становясь пре-витамином D₃. Новая молекула нестабильна и склонна к превращению в витамин D₃, просто вращаясь вокруг простой связи С6–С7.

Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be?
Sandro Mazzaferro and Marzia Pasquali Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 23-30

Развитие системы витамина D наряду с эволюцией видов.



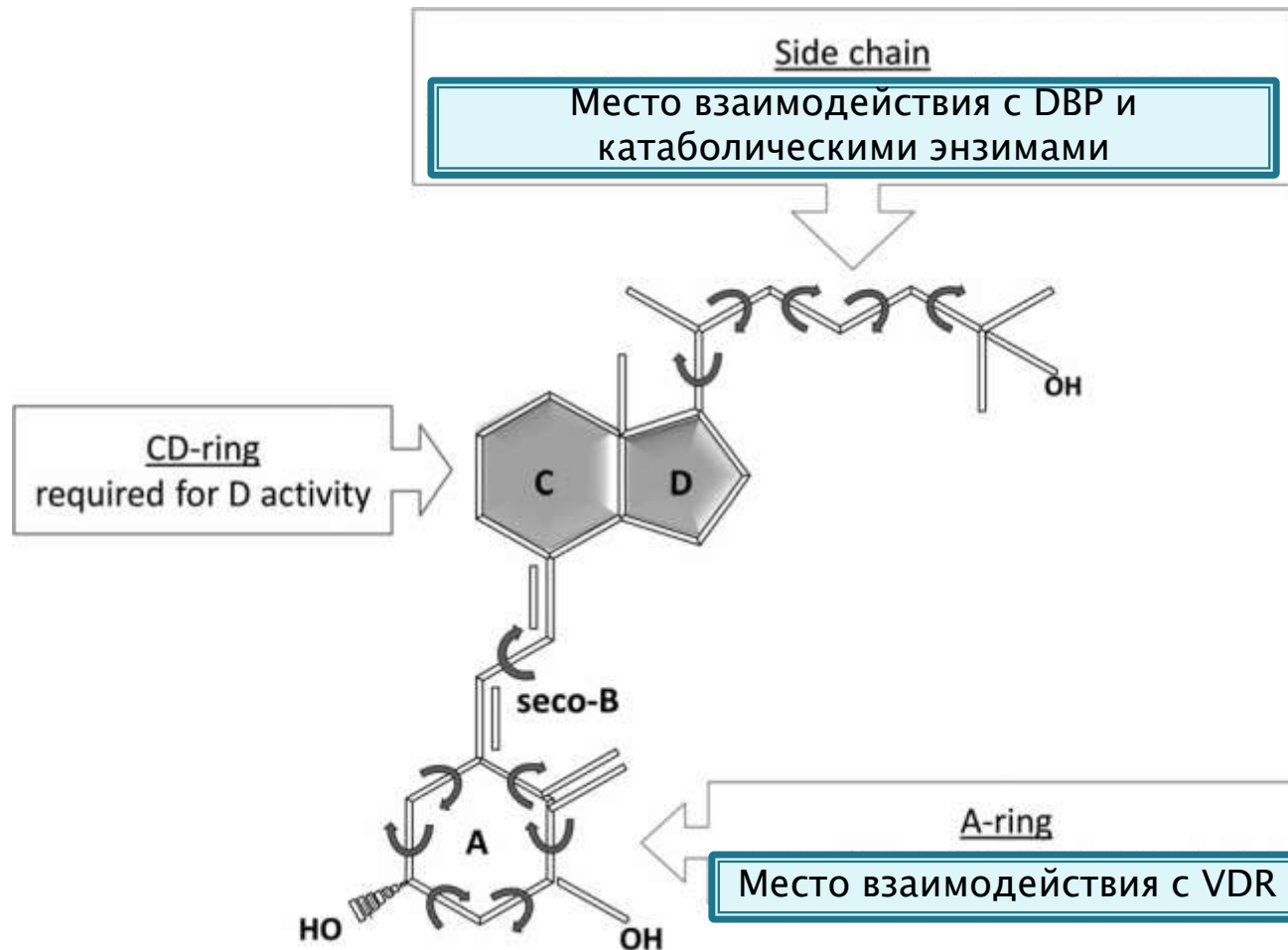
Biologic Evolution

Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be?
Sandro Mazzaferro and Marzia Pasquali Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 23-30

Рецепторы к витамину Д

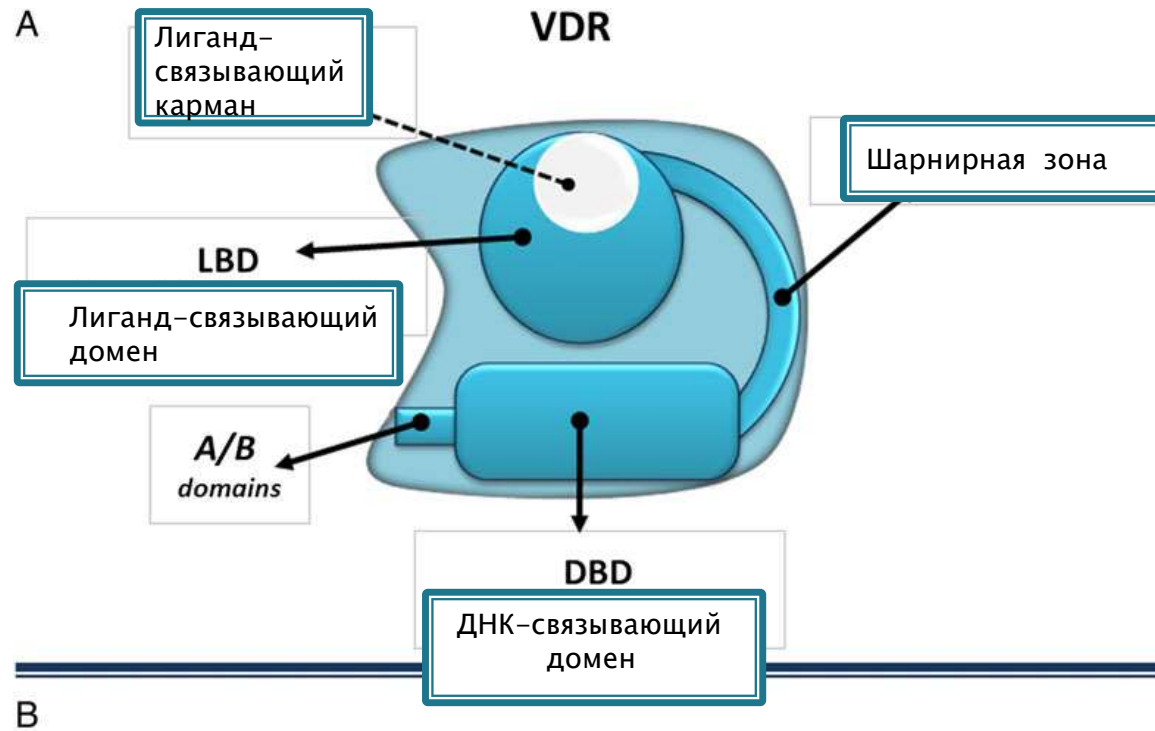
| Система | Клетки-мишени |
|-----------------------------|--|
| Эндокринная | Клетки ПЩЖ, С-клетки ЩЖ, В-клетки поджелудочной ж-зы |
| Сердечно-сосудистая | Кардиомиоциты, гладкомышечные клетки сосудов |
| Скелетно-мышечная | Остеобласты, хондроциты, поперечно-полосатые м-цы |
| Желудочно-кишечный тракт | Пищевод, желудок, кишечник |
| Печень | Паренхиматозные клетки печени |
| Почки | Подоциты, клетки ЮГА (ренин), клетки канальцев. |
| Репродуктивная | Яички, яичники, матка. |
| Иммунная | Т-клетки, В-клетки, костный мозг, тимус |
| Дыхательная | Альвеолярные клетки |
| Дерма | Кератиноциты, клетки волосяных фолликулов. |
| Центральная нервная система | Нейроны |

Биохимический динамизм молекулы витамина Д и его рецептора.

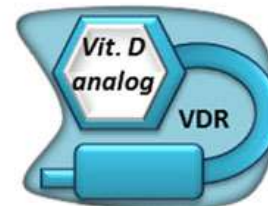


Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be?
Sandro Mazzaferro and Marzia Pasquali Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 23-30

Схема рецептора витамина Д.



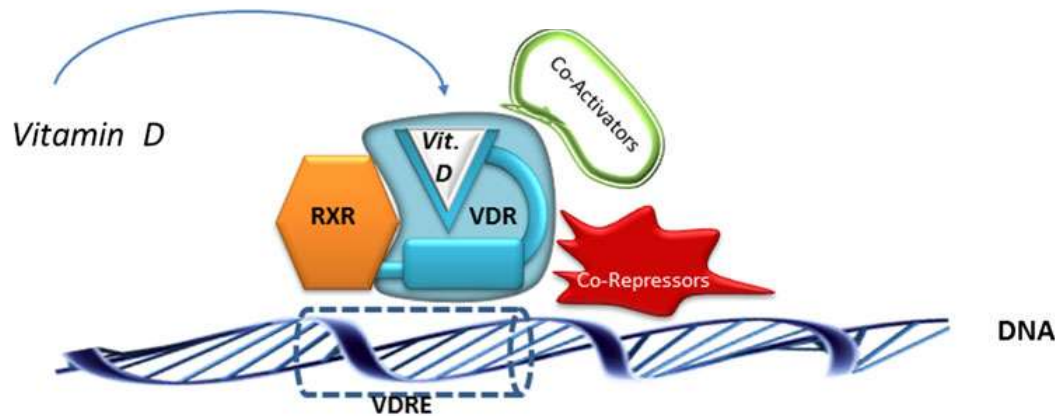
Домен конформационно адаптируется к лиганду



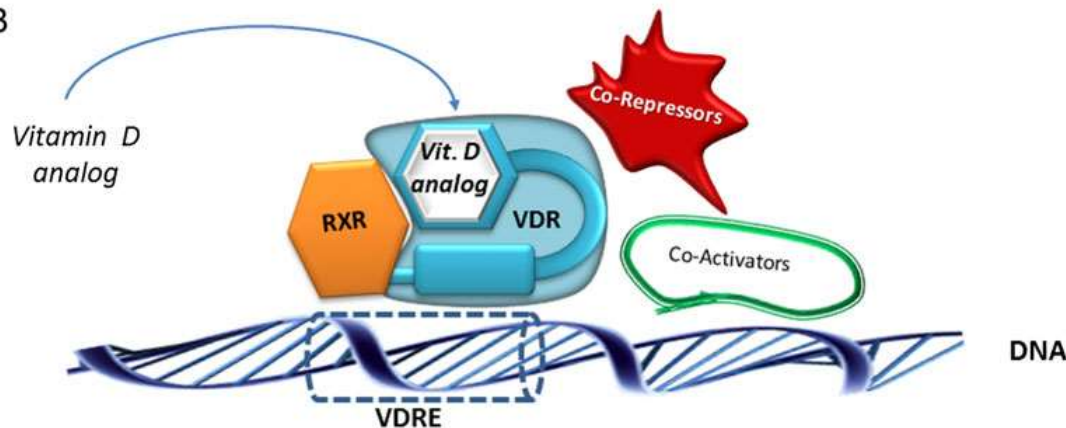
Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be?
Sandro Mazzaferro and Marzia Pasquali Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 23-30

Взаимодействие рецептора витамина Д с витамином Д и аналогом вит. Д.

A "VDR machine"



B

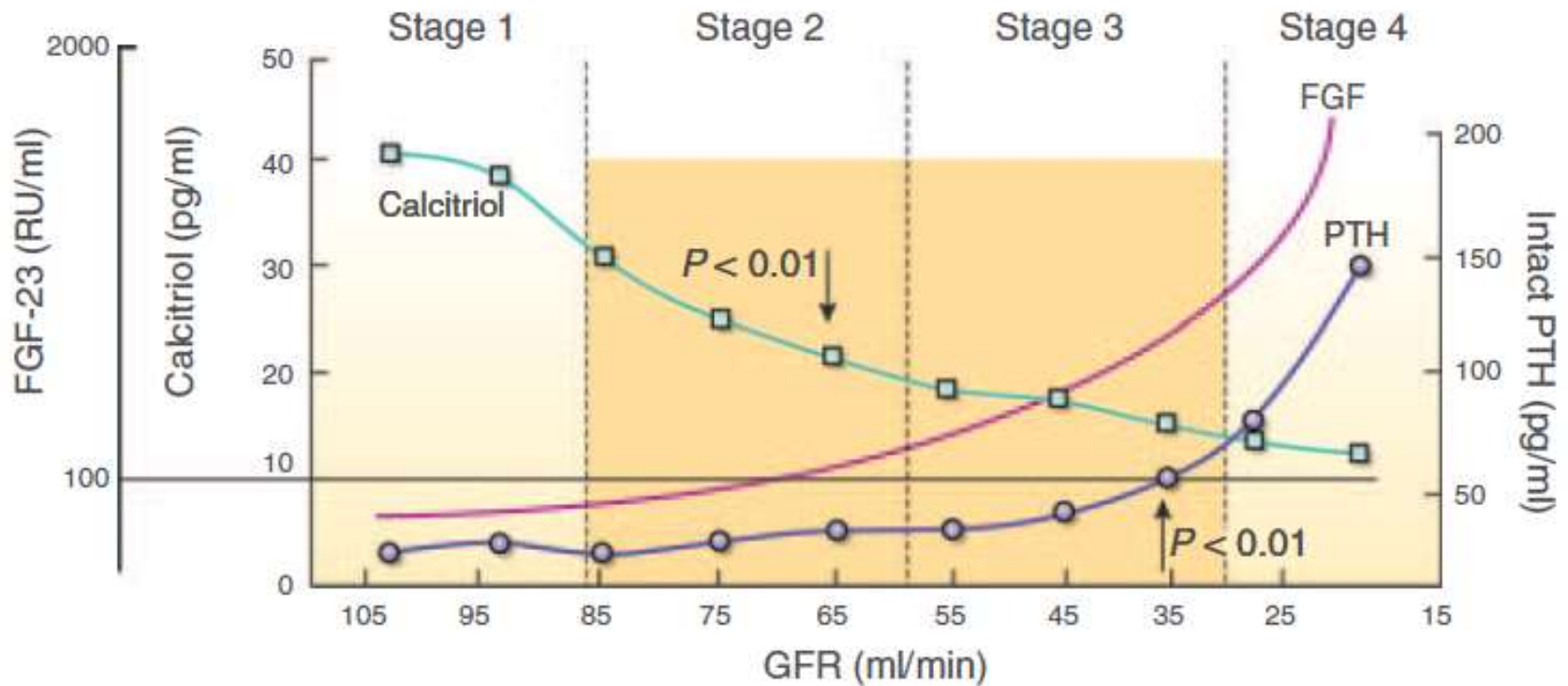


VDR экспрессируется в клетках разных тканей, репрессорные или активаторные белковые комплексы могут отличаться и иметь различную аффинность к активированному рецептору, увеличивая таким образом вариабельность ответа

Плеотропизм витамина Д

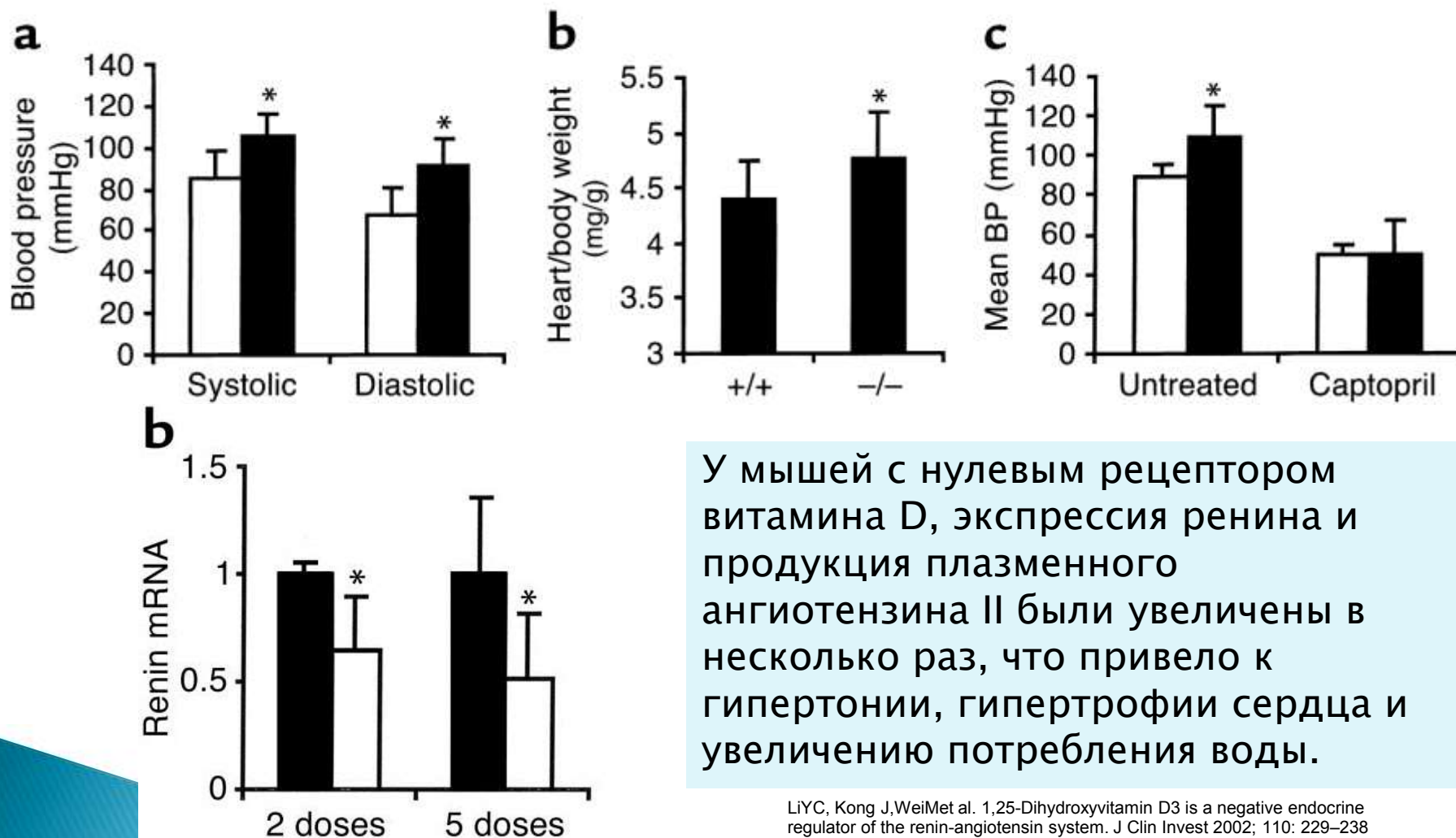
- ▶ Наблюдательные исследования показывают связь дефицита витамина Д с диабетом, раком, инфекционными, сердечно-сосудистыми, аутоиммунными заболеваниями.
- ▶ Имеется ряд исследований о влиянии терапии витамином Д на развитие, прогрессирование и исход патологий разных органов и систем.

Динамика изменений уровня кальцитриола, PTH и FGF-23 при ХБП



Gonzales EA et al. Am J Nephrol 2004;24:503-510
Levin A et al. Kidney Int 2007;71:31-38
Larsson T et al. Kidney Int 2003;64:2272-2279
Gutierrez O et al. J Am Soc Nephrol 2005;16:2205-2215

Связь витамина 1,25 (ОН) (2) D с системой ренин-ангиотензин (RAS).



У мышей с нулевым рецептором витамина D, экспрессия ренина и продукция плазменного ангиотензина II были увеличены в несколько раз, что привело к гипертонии, гипертрофии сердца и увеличению потребления воды.

LiYC, Kong J, Wei Met al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest 2002; 110: 229-238

Исследование PRIMO – влияние парикальцитола на структуру и функцию миокарда у больных с ХБП.

- ▶ Двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое мультицентровое исследование
- ▶ 227 пациентов 112 – плацебо, 115 – парикальцитол.
- ▶ Включались пациенты с СКФ 15–60 мл/мин/1,75м²), ПТГ 50–300 пг/мл, АД менее 180/110 мм рт ст, в течение года не получавшие активный вит Д, получавшие не более 400 МЕ эргокальциферола/холекальциферола в сутки, ФВ >50%.
- ▶ Пероральный прием парикальцитол/плацебо (старт 2 мкг/д, снижение до 1 мкг/д при гиперкальциемии).
- ▶ 48 недель терапии. МРТ с оценкой индекса массы левого желудочка, ЭХО–КГ, биомаркеры, АД, госпитализации/смертность от ССС.
- ▶ Конечные точки – первичная – изменение индекса массы левого желудочка (по МРТ) после 48 недель терапии. Вторичные – изменение диастолической функции ЛЖ, сократительной ф–и миокарда по ЭХО–КГ, изменение кардиальных биомаркеров, ССС ведущие к госпитализации и смерти.

Vitamin D Therapy and Cardiac Structure and Function in Patients With Chronic Kidney Disease The PRIMO Randomized Controlled Trial. Thadhani R et Al. JAMA, February 15, 2012—Vol 307, No. 7

Результаты исследования PRIMO

- ▶ Нет эффекта в отношении индекса массы левого желудочка, диастолической дисфункции.

Table 2. Baseline Imaging by Treatment Group

| Imaging Procedures | Paricalcitol (n = 115) | Placebo (n = 112) |
|---|---------------------------|----------------------|
| Cardiovascular magnetic resonance imaging, mean (SD) | | |
| Left ventricular mass index, g/m ^{2.7} | 23.7 (7.3) | 23.5 (8.3) |
| Left ventricular end-systolic volume index, mL/m ^{2.7} | 11.8 (4.5) | 12.4 (6.5) |
| Left ventricular end-diastolic volume index, mL/m ^{2.7} | 31.1 (9.2) | 31.4 (12.0) |
| Ejection fraction, % | 64.6 (8.9) | 64.2 (8.9) |
| Aortic compliance, 10 ⁻⁴ cm ² /mm Hg | 84.6 (63.3) | 93.5 (55.0) |
| Thoracoabdominal aortic plaque volume, mL ^a | 0.02 (0.09) | 0.03 (0.18) |
| Thoracoabdominal aortic wall volume, mL | 0.52 (0.25) | 0.49 (0.20) |
| Transthoracic echocardiography, mean (SD) | | |
| Early diastolic mitral annular velocity (E'), cm/s | 8.2 (2.5) | 8.4 (2.4) |
| Early mitral inflow wave velocity/early diastolic mitral annular velocity ratio, E/E' | 10.3 (3.9) | 10.4 (4.1) |
| Transmitral E-wave deceleration time, s | 0.224 (0.033) | 0.224 (0.032) |
| Isovolumetric relaxation time, s × 1000 | 105.6 (16.3) | 108.6 (17.9) |

^aMedian (interquartile range) in both the paricalcitol and placebo groups is 0.0 (0.0-0.0).

Результаты исследования PRIMO

- ▶ Парикальцитол снижает частоту госпитализаций в следствие сердечно-сосудистых событий.

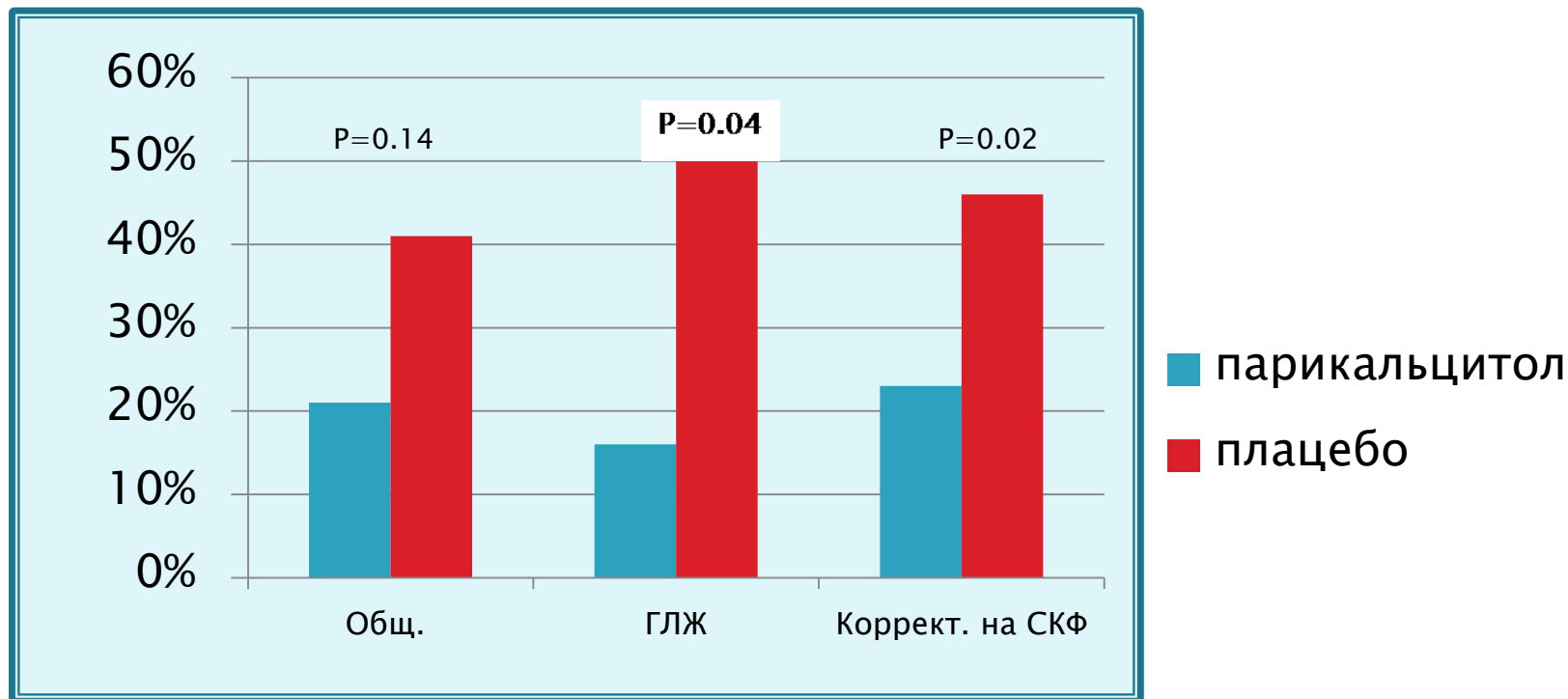
Table 5. Cardiovascular Hospitalizations by Treatment Group

| Reason for Hospitalization | No. of Participants/ Cardiovascular Events | Follow-up, No. of Person- Years | Event Rate per 100 Person- Years | Study Day at Hospitalization |
|---------------------------------------|--|--|---|---------------------------------|
| Placebo group | 7/8 | 91.0 | 8.8 | |
| Congestive heart failure ^a | | | | 16 |
| Congestive heart failure | | | | 104 |
| Chest pain | | | | 135 |
| Chest pain | | | | 163 |
| Aortic dissection | | | | 179 |
| Congestive heart failure ^a | | | | 241 |
| Congestive heart failure | | | | 289 |
| Congestive heart failure | | | | 361 |
| Paricalcitol group | 1/1 | 94.3 | 1.1 | |
| Chest pain | | | | 22 |
| <i>P</i> value | .03 | | .04 | |

^aThese 2 hospitalizations were for the same participant.

Результаты исследования PRIMO.

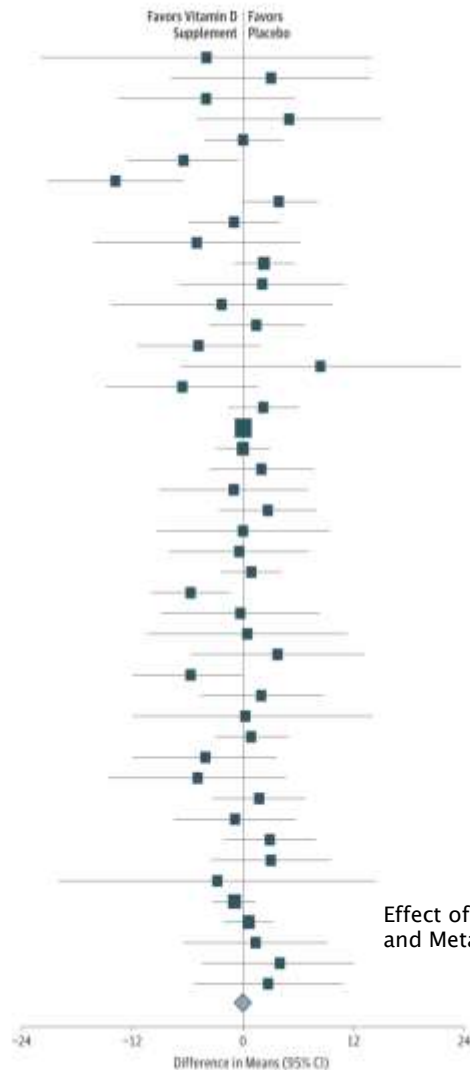
Парикальцитол снижает темпы роста натрийуретического пептида BNP (маркер сердечной недостаточности и ее прогноза).



Vitamin D Therapy and Cardiac Structure and Function in Patients With Chronic Kidney Disease The PRIMO Randomized Controlled Trial. Thadhani R et Al. JAMA, February 15, 2012—Vol 307, No. 7

Эффект витамина Д и его производных на уровень АД.

| Source | Treatment Group, No. of Patients | | Difference in Mean SBP Between Groups (95% CI) |
|--------------------------------------|----------------------------------|---------|--|
| | Vitamin D Supplement | Placebo | |
| Lind et al, ²³ 1987 | 15 | 10 | -4.0 (-21.8 to 13.8) |
| Lind et al, ²⁴ 1988 | 15 | 16 | 3.0 (-7.7 to 13.7) |
| Lind et al, ²⁷ 1988 | 33 | 32 | -4.0 (-13.5 to 5.6) |
| Lind et al, ²⁸ 1989 | 18 | 21 | 5.0 (-4.9 to 14.9) |
| Scrugg et al, ²¹ 1995 | 95 | 94 | 0.0 (-4.2 to 4.2) |
| Pfeifer et al, ²² 2001 | 73 | 72 | -6.5 (-12.4 to -0.6) |
| Sugden et al, ² 2008 | 17 | 17 | -13.9 (-21.2 to 6.6) |
| Naggié et al, ²⁴ 2009 | 35 | 36 | 4.0 (-0.0 to 7.9) |
| Ziterman et al, ²⁵ 2009 | 82 | 83 | -1.0 (-5.9 to 3.9) |
| de Zeeuw et al, ²³ 2010 | 92 | 88 | -5.0 (-16.1 to 6.1) |
| Jorde et al, ²⁸ 2010 | 114 | 112 | 2.3 (-0.9 to 5.5) |
| Witham et al, ²⁸ 2010 | 48 | 48 | 2.0 (-6.8 to 10.8) |
| Witham et al, ²⁷ 2010 | 19 | 21 | -2.3 (-14.2 to 9.6) |
| Harris et al, ³⁰ 2011 | 22 | 23 | 1.5 (-3.6 to 6.6) |
| Shah-Bidar et al, ¹¹ 2011 | 50 | 50 | -4.8 (-11.3 to 1.7) |
| Alvarez et al, ³² 2012 | 17 | 20 | 8.4 (-6.6 to 23.4) |
| Bonakdaran et al, ³³ 2012 | 15 | 16 | -6.6 (-14.7 to 1.5) |
| Göppner et al, ³⁴ 2012 | 55 | 55 | 2.2 (-1.4 to 5.8) |
| Heshmat et al, ³³ 2012 | 21 | 21 | 0.0 (-0.5 to 0.5) |
| Kjaergaard et al, ³⁵ 2012 | 120 | 110 | 0.0 (-2.8 to 2.8) |
| Muldrowney et al, ³⁸ 2012 | 51 | 56 | 2.0 (-3.6 to 7.6) |
| Muldrowney et al, ³⁹ 2012 | 48 | 52 | -1.0 (-8.9 to 6.9) |
| Salehpour et al, ⁴⁰ 2012 | 40 | 37 | 2.7 (-2.5 to 7.9) |
| Stricker et al, ⁴¹ 2012 | 31 | 31 | 0.0 (-9.2 to 9.2) |
| Witham et al, ⁴² 2012 | 29 | 27 | -0.4 (-7.9 to 7.1) |
| Wood et al, ⁴¹ 2012 | 95 | 98 | 0.9 (-2.2 to 4.0) |
| Asemi et al, ⁴⁴ 2013 | 24 | 24 | -5.7 (-9.9 to 1.5) |
| Boxer et al, ⁴³ 2013 | 24 | 24 | -0.3 (-6.7 to 8.1) |
| Breslavsky et al, ⁴⁵ 2013 | 19 | 13 | 0.4 (-10.4 to 11.2) |
| Chai et al, ⁴⁷ 2013 | 22 | 21 | 3.7 (-5.5 to 12.9) |
| Forman et al, ⁴⁶ 2013 | 70 | 72 | -5.7 (-11.5 to 0.1) |
| Larsen et al, ⁴⁸ 2013 | 26 | 26 | 2.0 (-4.5 to 8.5) |
| Petchey et al, ⁵⁰ 2013 | 11 | 14 | 0.2 (-13.5 to 13.9) |
| Root et al, ⁵¹ 2013 | 67 | 65 | 0.9 (-2.9 to 4.7) |
| Toxqui et al, ⁵² 2013 | 55 | 54 | -4.1 (-11.7 to 3.5) |
| Wimberg et al, ⁵³ 2013 | 22 | 21 | -5.0 (-14.6 to 4.6) |
| Witham et al, ⁵⁴ 2013 | 73 | 69 | 1.7 (-3.2 to 6.6) |
| Witham et al, ⁵³ 2013 | 38 | 36 | -0.9 (-7.4 to 5.6) |
| Witham et al, ⁵⁴ 2013 | 24 | 25 | 2.9 (-1.9 to 7.7) |
| Yiu et al, ⁵⁷ 2013 | 50 | 50 | 3.0 (-3.3 to 9.3) |
| Dalbeni et al, ⁵⁶ 2014 | 13 | 13 | -2.8 (-19.9 to 14.3) |
| Scrugg et al, ⁵⁹ 2014 | 149 | 151 | -1.0 (-3.3 to 1.3) |
| Sallid et al, ⁶⁰ 2014 | 242 | 242 | 0.6 (-2.0 to 3.2) |
| Strobel et al, ⁶¹ 2014 | 39 | 36 | 1.3 (-6.4 to 9.0) |
| Wang et al, ⁶² 2014 | 30 | 30 | 4.0 (-4.4 to 12.4) |
| Witham et al, ⁶³ 2014 | 31 | 30 | 2.7 (-5.2 to 10.6) |
| Overall effect | | | -0.0 (-0.8 to 0.8) |



- ▶ В метаанализ 2015 года включены 52 плацебоконтролируемые исследования по влиянию кальцитриола, парикальцитола, эргокальциферола, холекальциферола на АД.
- ▶ В результате не выявлено достоверной эффективности в лечении артериальной гипертензии препаратами вит. Д.

Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. Beveridge LA Et Al 2015

Эволюция.

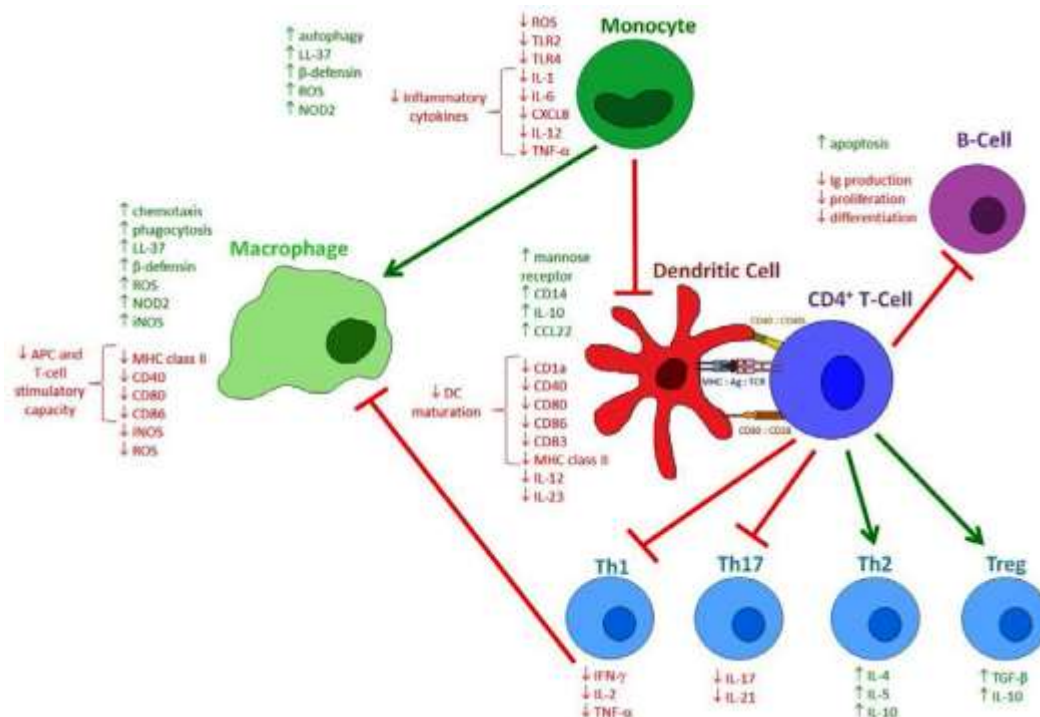
Для чего примитивным организмам без системы кровообращения система ренин–ангиотензин?

- ▶ Рецепторы ангиотензина I, ответственные за биологические эффекты RAS, экспрессируются в нескольких различных тканях, не связанных с регуляцией кровяного давления, и могут быть найдены, в частности, в митохондриях. Активация этих рецепторов увеличивает производство окислителей и уменьшает продолжительность жизни митохондрий, что способствует воспалению и клеточному старению .

В процессе эволюции VDR и RAS появляются у многих видов животных одновременно.

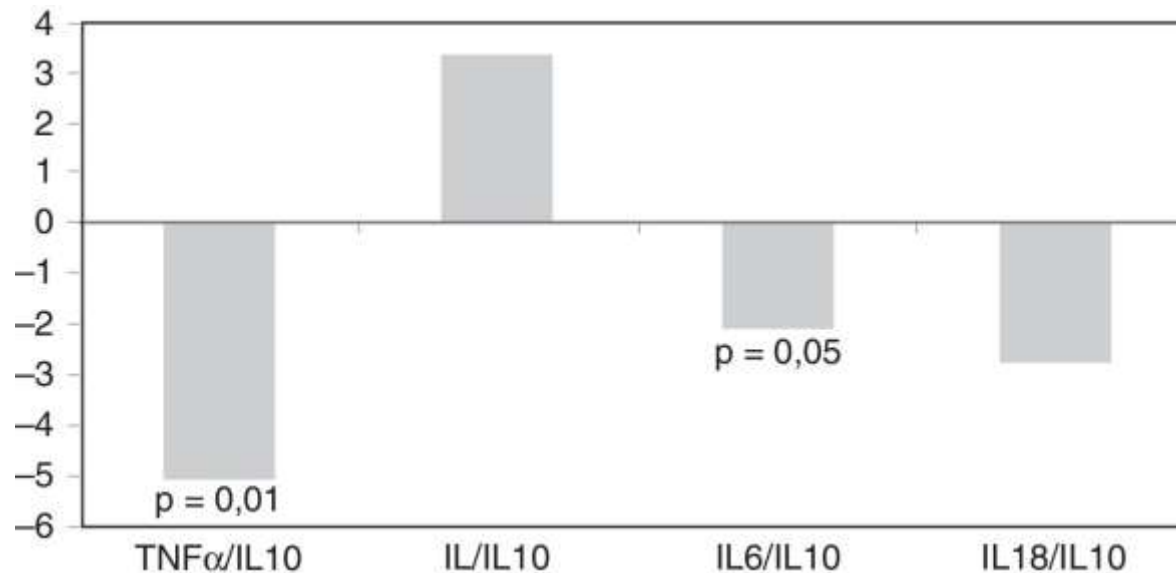
Таким образом, согласно Фердери и др. можно предположить, что у очень старых животных витамин D и RAS были антагонистическими системами, модулирующими воспалительную реакцию, т.е. древний тип иммунного ответа. Обе системы развились, чтобы приобрести специализированные функции, необходимые для жизни на Земле. Объем и давление крови, необходимые для циркуляции эндогенной воды) и кости (необходимые для обеспечения адекватных ионов и энергии) необходимы для жизни на суше. Вероятно, при поиске плеiotропных эффектов витамина D или не связанных с кровяным давлением эффектов RAS, мы фактически исследуем древние функции этих двух систем.

Иммуномодулирующие действия 1,25 (ОН) 2D



1,25 (ОН) (2) D (3) можно рассматривать в качестве иммуномодулятора, нацеленного на различные иммунные клетки, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки (DC), а также Т-лимфоциты и В-лимфоциты. При этом витамин Д модулирует таким образом врожденные и адаптивные иммунные реакции.

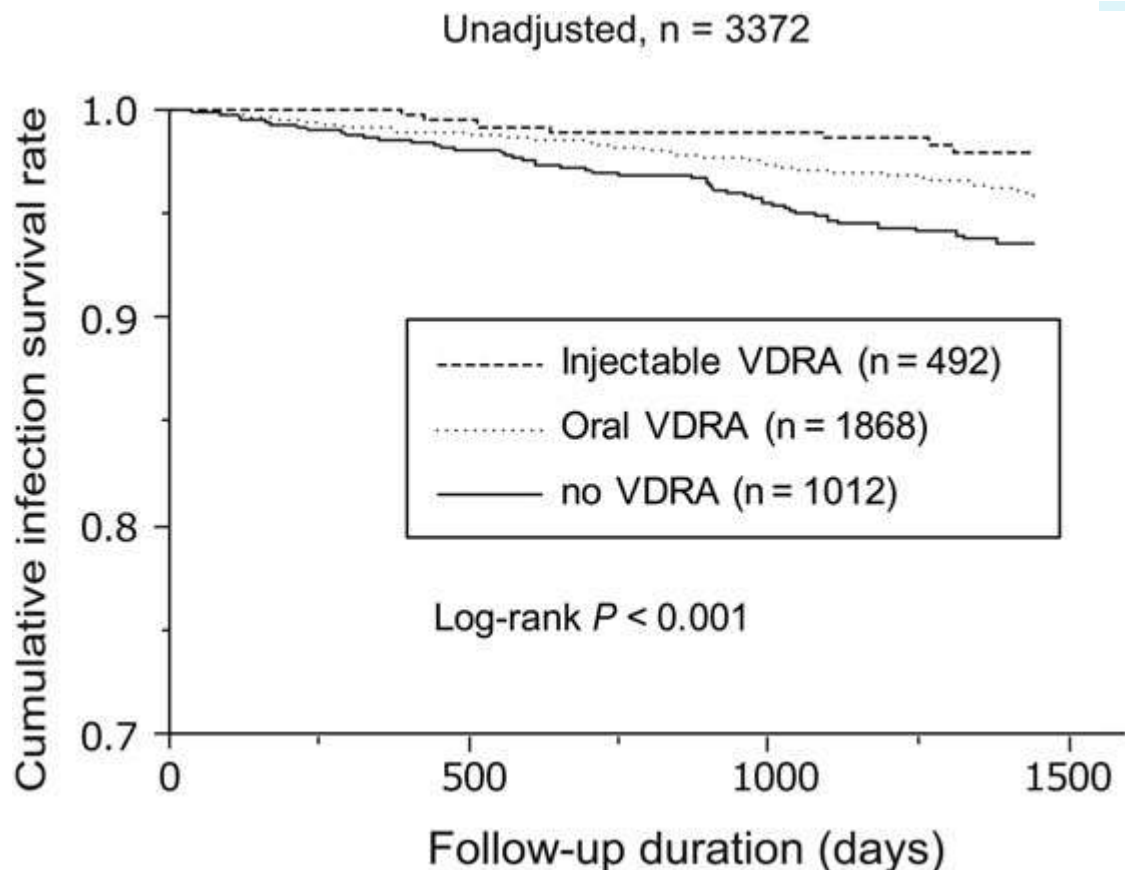
Изменения в соотношении про/противовоспалительных цитокинов под действием парикальцитола.



- ▶ Применение парикальцитола было связано с уменьшением воспалительных биомаркеров, таких как CRP и TNF- α и изменением IL-6 / IL-10 и / IL-10.35
- ▶ Эти противовоспалительные эффекты не зависели от концентрации iPTH

The pleiotropic effects of paricalcitol: Beyond bone-mineral Metabolism Jesús Egidoa, Alberto Martínez-Castelaob, Jordi Boverc, Manuel Pragad, José Vicente Torregrosae, Elvira Fernández-Giráldez, Carlos Solozábalg nefrologia2 01636(1)10-18

Влияние активаторов рецепторов витамина Д на летальность от инфекционных причин

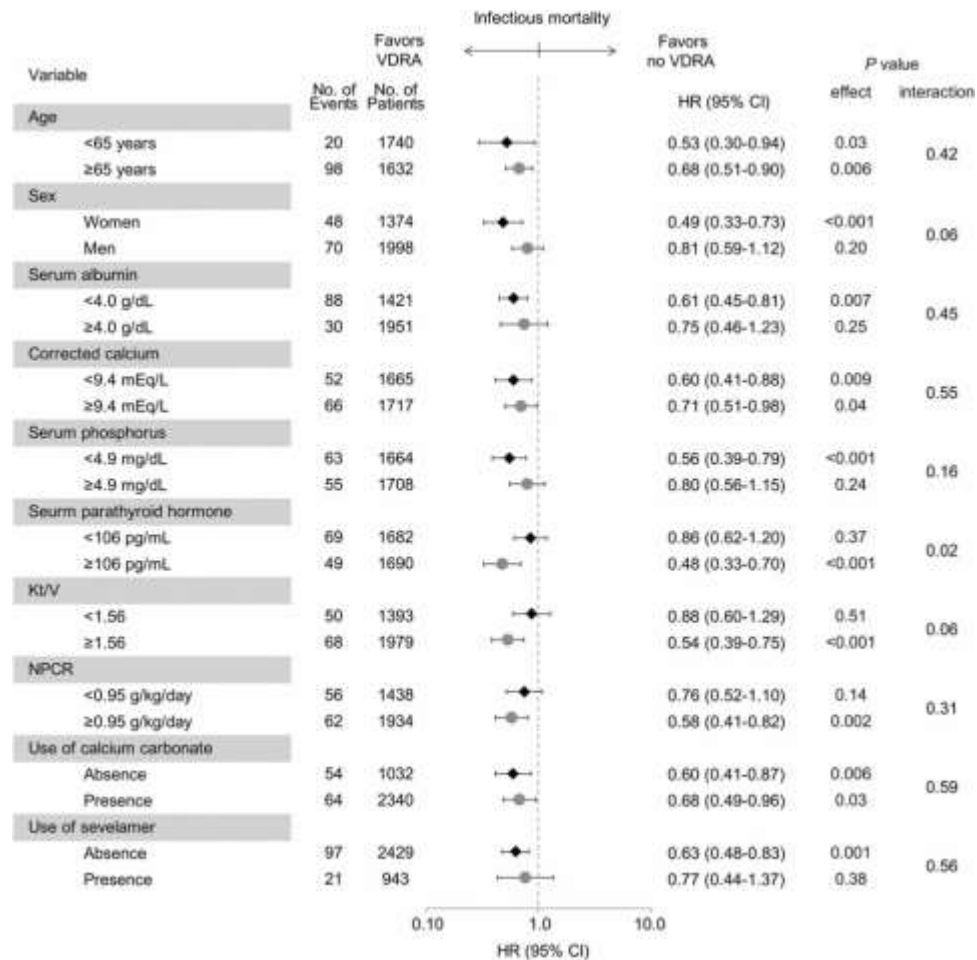


Проспективное когортное исследование – 3372 пациента – 4 года

- ▶ 3 когорты – без ВДРА, пероральные ВДРА, парентеральные ВДРА
- ▶ 118 летальных исходов по инфекционным причинам
- ▶ Выживаемость без ВДРА – 93,6%
- ▶ Выживаемость пероральные ВДРА – 96%
- ▶ Выживаемость в/в ВДРА – 98,2%

Comparison of oral versus intravenous vitamin D receptor activator in reducing infection-related mortality in hemodialysis patients: the Q-Cohort Study
Shigeru Tanaka, Toshiharu Ninomiya Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 1152-1160

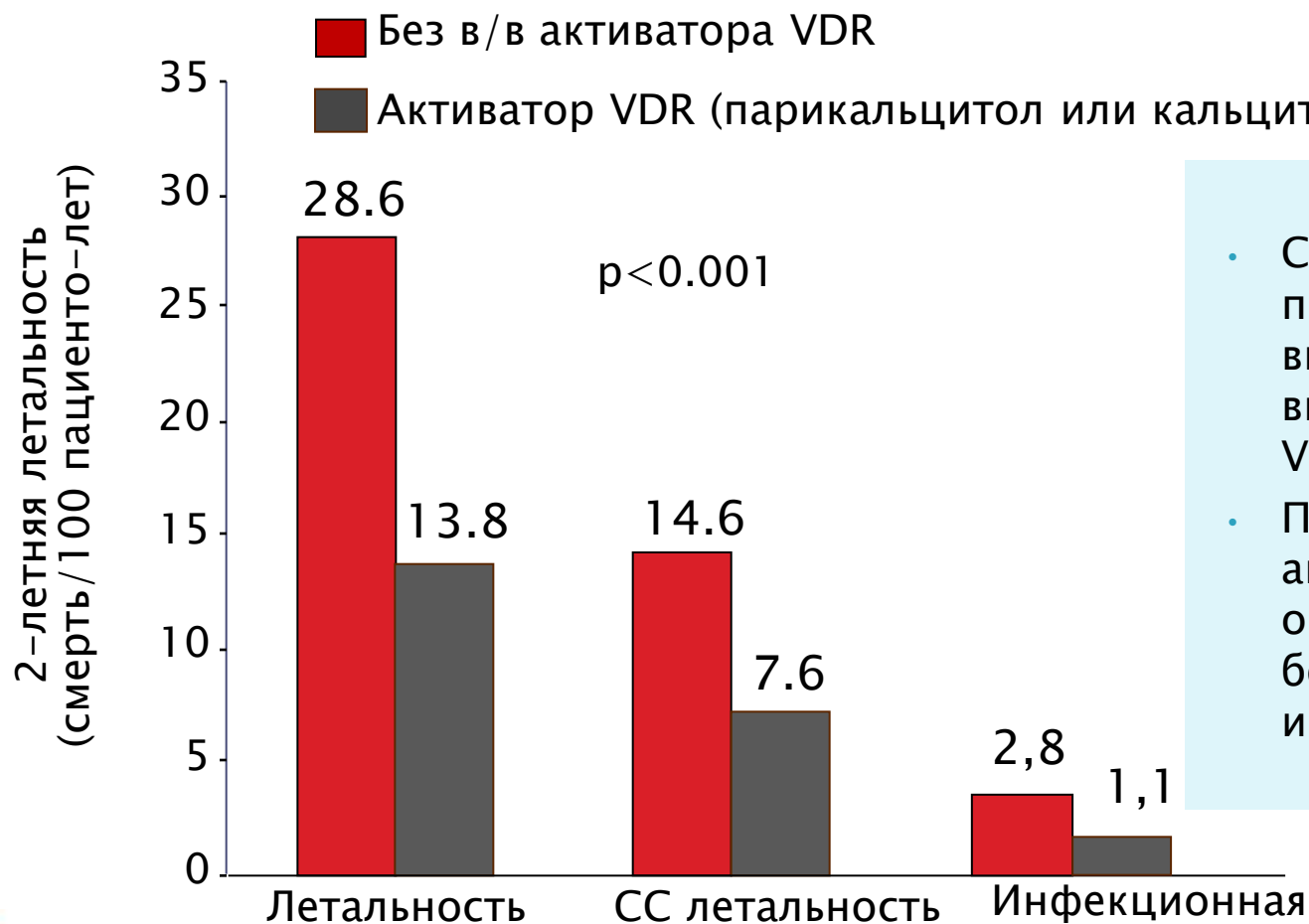
Эффект на снижение инфекционной летальности сохраняется вне зависимости от прочих факторов.



Корректировка с использованием регрессионного анализа Кокса выполнена для базовых характеристик (возраст, пол, стаж диализа, диализное время, концентрации кальция в диализате, альбумина, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы и паратиреоидного гормона в плазме, Kt / V и тд.) и сопутствующей терапии (карбонат кальция и sevelamer).

Comparison of oral versus intravenous vitamin D receptor activator in reducing infection-related mortality in hemodialysis patients: the Q-Cohort Study
Shigeru Tanaka, Toshiharu Ninomiya Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 1152-1160

Преимущество выживаемости больных на диализе на терапии активаторами VDR

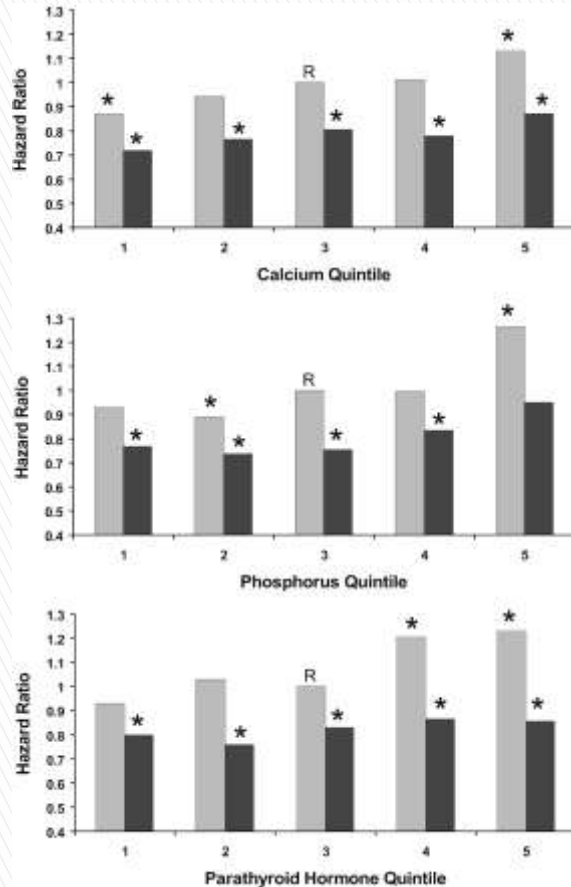


Результаты

- Скорректированное повышение 2-летней выживаемости при в/в введении активатора VDR
- Преимущества активатора VDR определены даже у больных с низким $iPTH$ и высокими Ca и P

Teng M et al. J Am Soc Nephrol 2005;16:1115-1125

Преимущество выживаемости больных на диализе на терапии активаторами VDR (вне зависимости от уровней Са, Р, ПТГ)



2-х годичное проспективное исследование в центрах Фрезениус США

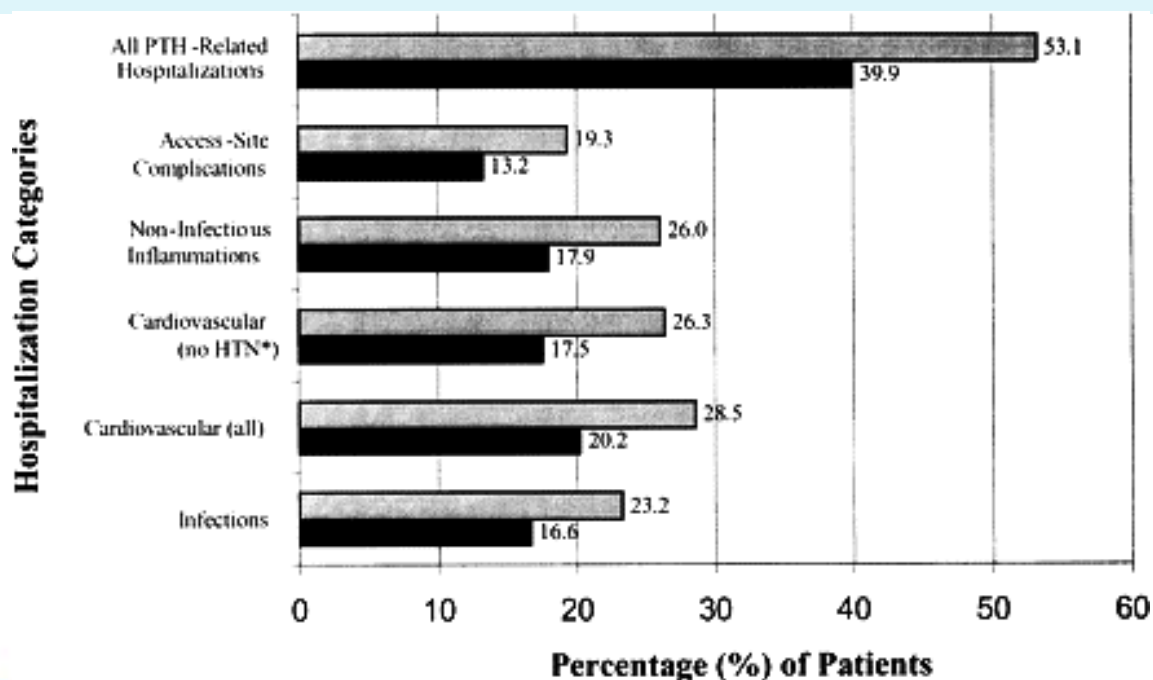
- ▶ Повышенный уровень кальция, фосфора и интактного ПТГ в сыворотке крови ассоциировался с увеличением смертности, но в каждом квинтиле риск смертности среди пациентов, получавших инъекционный витамин D, был ниже.

Ming Teng et al. JASN 2005;16:1115-1125

Домашенко О.М. СПб- май 2017

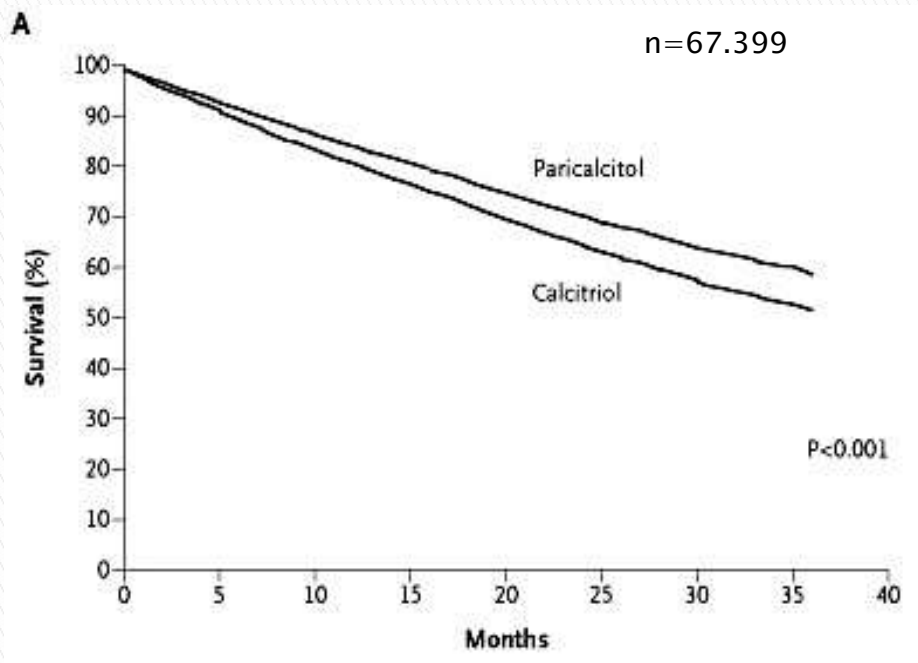
Риски госпитализаций по разным причинам.

- ▶ 1999–2001 г – ретроспективное исследование 35 месяцев 11444 пациента (6832 –кальцитриол в/в, 4611 парикальцитол в/в).
- ▶ Риск госпитализации по всем причинам (–14%, $P < 0,0001$), меньше количество госпитализаций в год (–0,642; $P < 0,001$) и меньше количество дней в году (–6,84; $P < 0,001$).



Dobrez DG, Mathes A, Nephrol Dial Transpl. 2004;19:1174–81.

Влияние парикальцитола на выживаемость (сравнение с кальцитриолом)

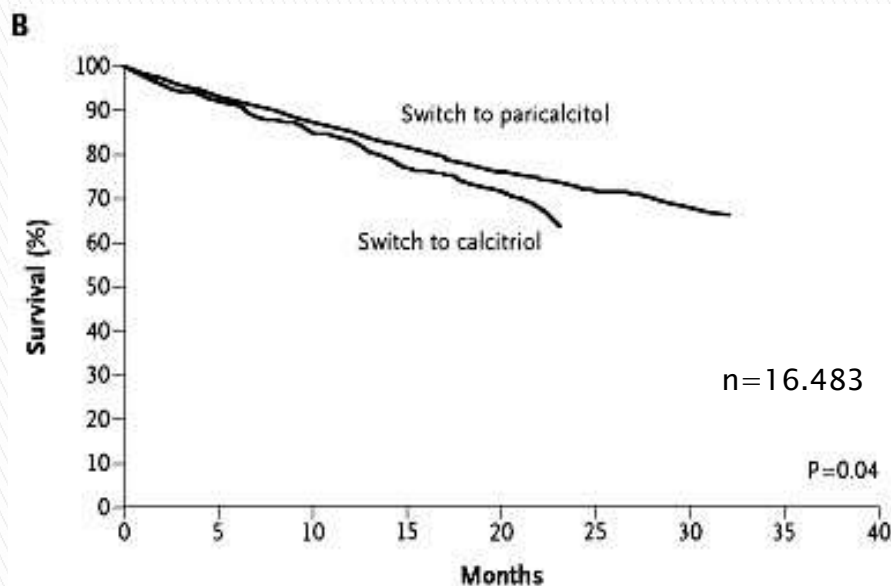


Анализ Каплана-Майера
выживаемость в зависимости от
типа терапии витамина D

- ▶ 67 399 пациентов США 36 месяцев наблюдения.
- ▶ Парикальцитол – 3417 случаев смерти (0,180 на человеко-год)
- ▶ Кальцитриол – 6805 случаев смерти (0,223 на человеко-год) ($P < 0,001$). Различия в выживаемости были очевидны в течение 12 месяцев и продолжали увеличиваться со временем ($p < 0,001$)
- ▶ Различия в выживаемости были очевидны в течение 12 месяцев и продолжали увеличиваться со временем ($p < 0,001$)
- ▶ Частота смерти по конкретным причинам кальцитриол / парикальцитол, соответственно составляла 0,128 / 0,106 на человеко-год от сердечно-сосудистых заболеваний, 0,021 / 0,016 на человеко-год от инфекции и 0,075 / 0,057 на человеко-год от других причин.

Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med. 2003;349:446-56.

При смене терапии с парикальцитола на кальцитриол и наоборот выживаемость меняется.

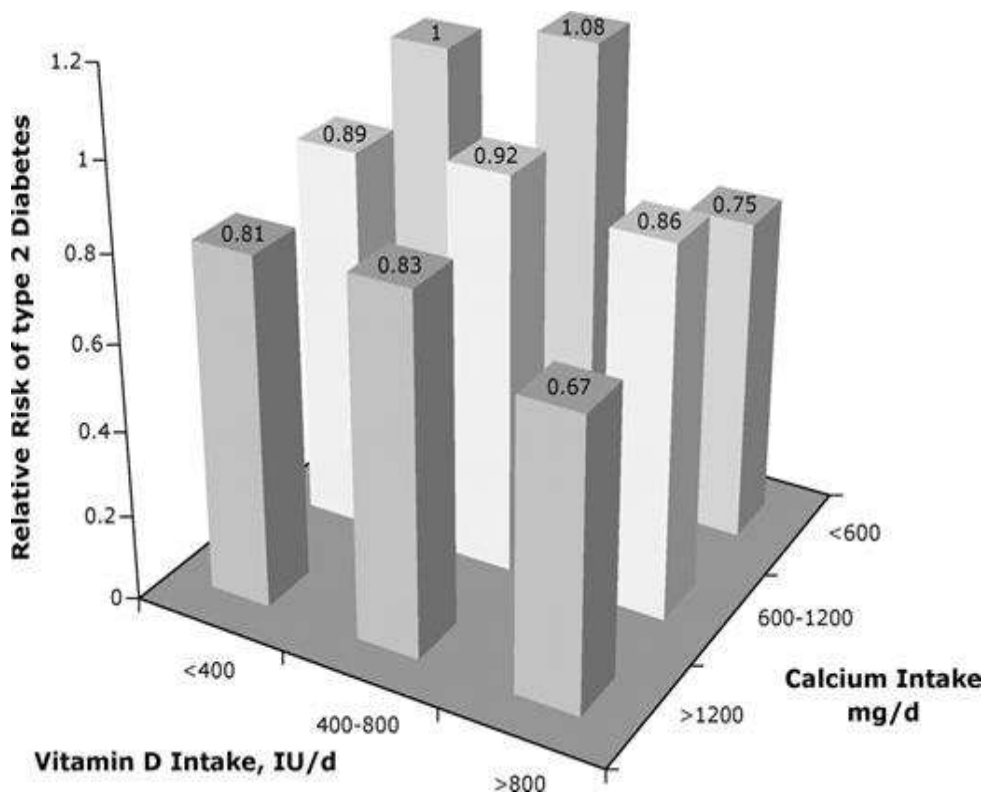


Анализ Каплан–Майера выживаемость в зависимости от типа терапии витамина D

- ▶ Группа пациентов, после смены терапии с кальцитриола на парикальцитол показала лучшую выживаемость в течение 2х лет (73% против 64%, $P < 0,04$) в сравнении с группой, поменявшей терапию на кальцитриол с парикальцитола.

Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med.2003;349:446–56

Витамин Д и риск развития СД 2 типа



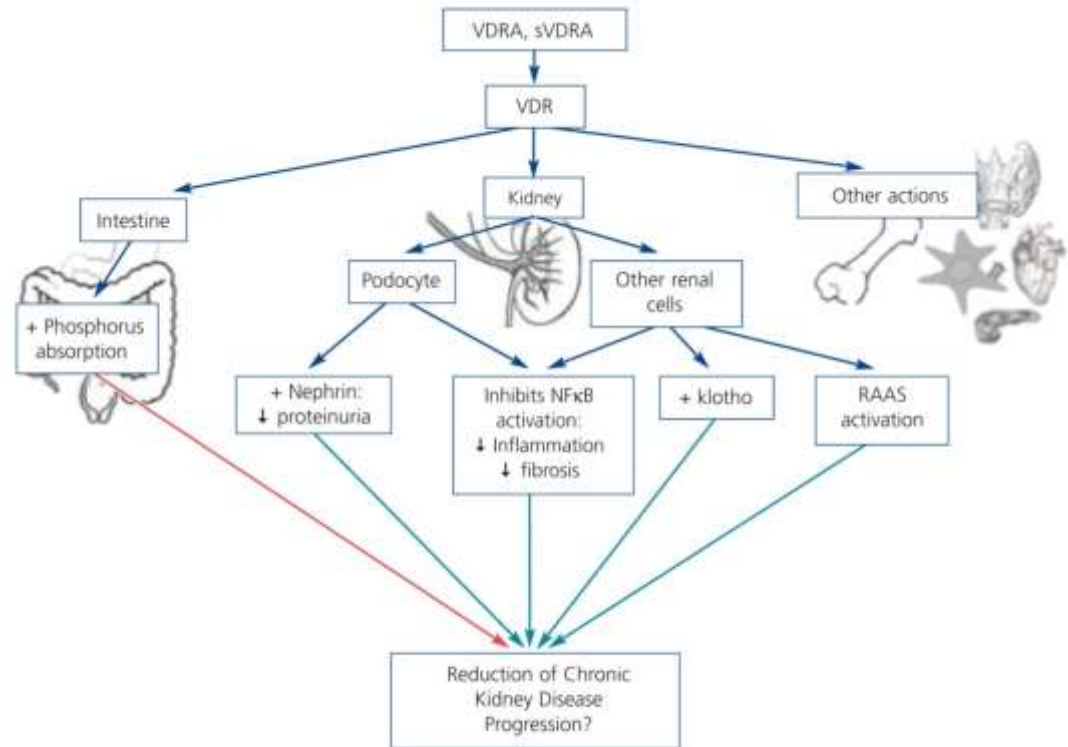
Метаанализ 2007 года.

Женщины с самым высоким уровнем потребления кальция (> 1200 мг / сут) и потребления витамина D (> 800 МЕ / сут) (1,3% когорты) имели на 33% более низкий риск развития СД 2-го типа по сравнению с женщины с самым низким потреблением кальция (<600 мг / сут) и витамина D (<400 МЕ / день).

При этом нет данных, что добавление витамина Д приводит к улучшению гликемии или изменению уровня С-пептида.

Потенциальные механизмы антипротеинурического действия активаторов рецепторов вит Д.

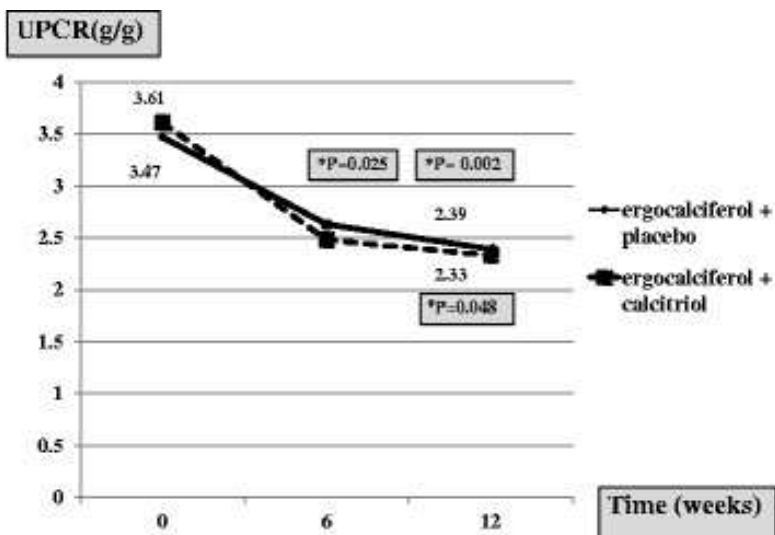
- Прямое защитное действие на подоциты
- Через ренин-ангиотензиновую систему
- Через ингибирование воспаления



SVDRA: селективный активатор VDR;
VDRA: активатор VDR;
NFκB: ядерный фактор В-клеток;
РААС: ренин-ангиотензин-альдостероновая система;
VDR: рецептор витамина D.

Vitamin D and proteinuria: a critical review of molecular bases and clinical experience M. Vanessa Pérez-Gómez¹, Alberto Ortiz-Ardúan¹, Víctor Lorenzo-Sellares Nefrología 2013;33(5):716-26

Эргокальциферол и кальцитриол – влияние на протеинурию



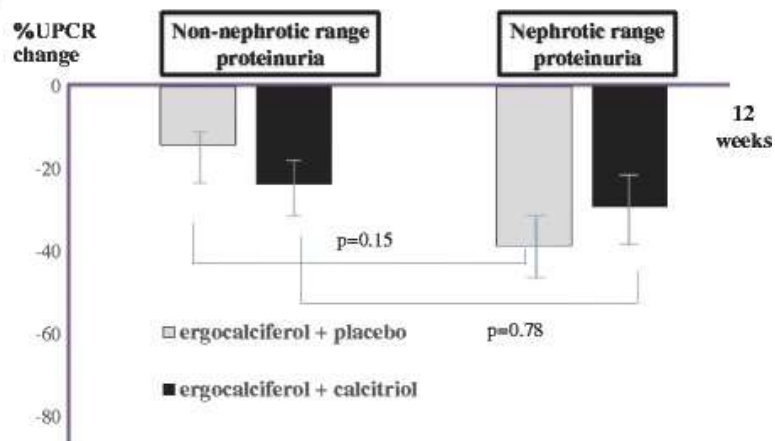
Абсолютное изменение протеинурии от базовой линии до 12 недель

- ▶ В исследование включены пациенты с дефицитом вит Д (менее 30 нг/мл), СКФ 16–60 мл/мин/1,73м², протеинурия >1 г/сут, двойное слепое исследование.
- ▶ 74 пациента – 2 группы: Эргокальциферол + плацебо (36) / эргокальциферол + кальцитриол (38).
- ▶ В обеих группах наблюдалось значительное снижение уровня протеинурии (2,3 ± 2,1 г / г в комбинированной группе и 2,4 ± 2,0 г / г в группе эргокальциферола)
- ▶ Процентное снижение в обеих группах существенно не различались (–25,5%, 95% ДИ от –9,2 до –41,8 в комбинированной группе, –23,7%; 95% ДИ от –7,0 до –40,5 в группе эргокальциферола).
- ▶ У более чем 50% пациентов было 30% снижение протеинурии в обеих группах (56,3% в комбинированной группе и 52,8% в группе эргокальциферола).

A double-blind, randomized, placebocontrolled trial of combined calcitriol and ergocalciferol versus ergocalciferol alone in chronic kidney disease with proteinuria. Susantitaphong et al. BMC Nephrology (2017) Paweena Susantitaphong*, et Al.

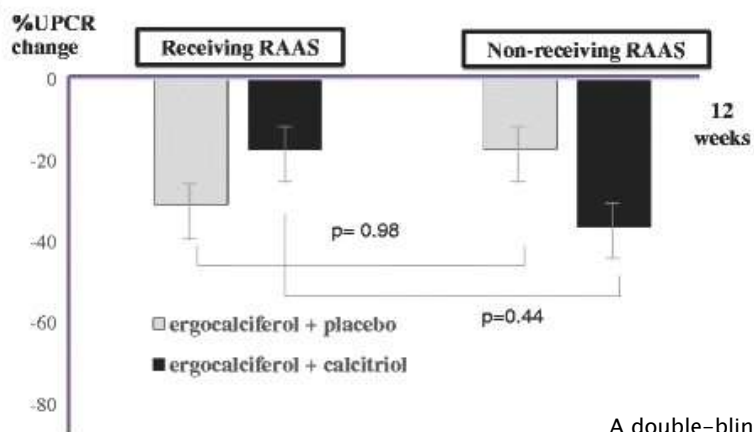
Эргокальциферол и кальцитриол – влияние на протеинурию в зависимости от её исходного уровня

В



Анализ подгрупп по исходному уровню протеинурии

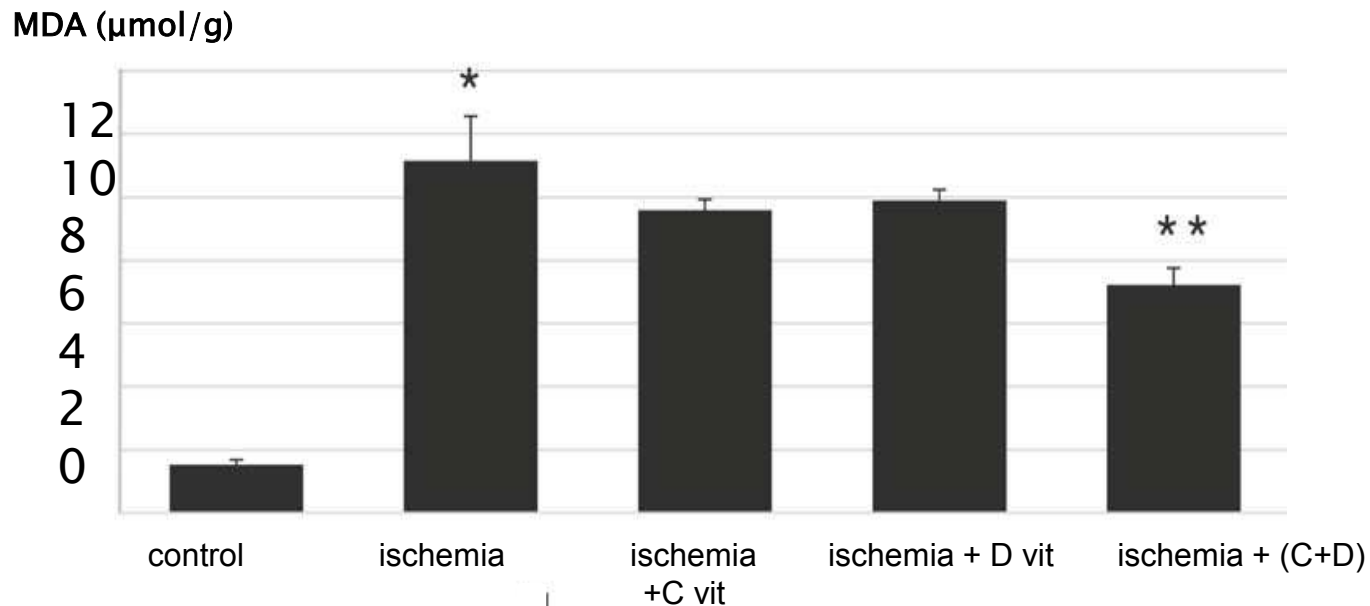
С



Анализ в подгруппах принимавших/не принимавших RAAS

A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of combined calcitriol and ergocalciferol versus ergocalciferol alone in chronic kidney disease with proteinuria. Susantitaphong et al. BMC Nephrology (2017) Paweena Susantitaphong*, et Al.

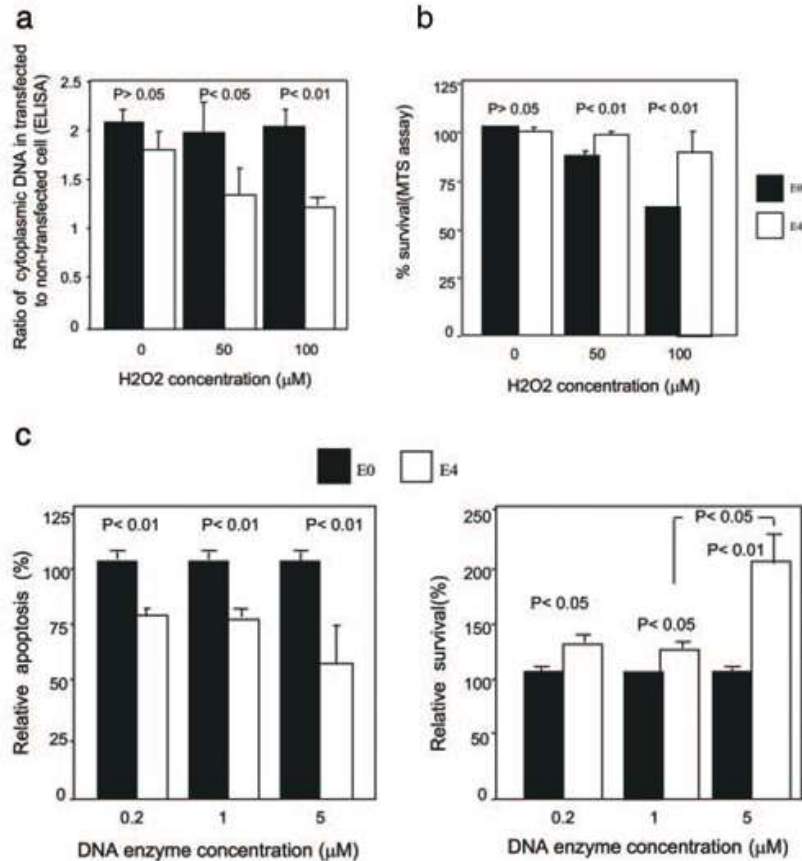
Витамин Д – протективное действие при острой ишемии . Головной мозг. (модели на животных)



MDA ($\mu\text{mol/g}$) малоновый диальдегид –
маркер перекисного окисления липидов

The combination of vitamin D3 and dehydroascorbic acid administration attenuates brain damage in focal ischemia
Fatih Ekici Æ Birsen Ozyurt Æ Hasan Erdogan 2009

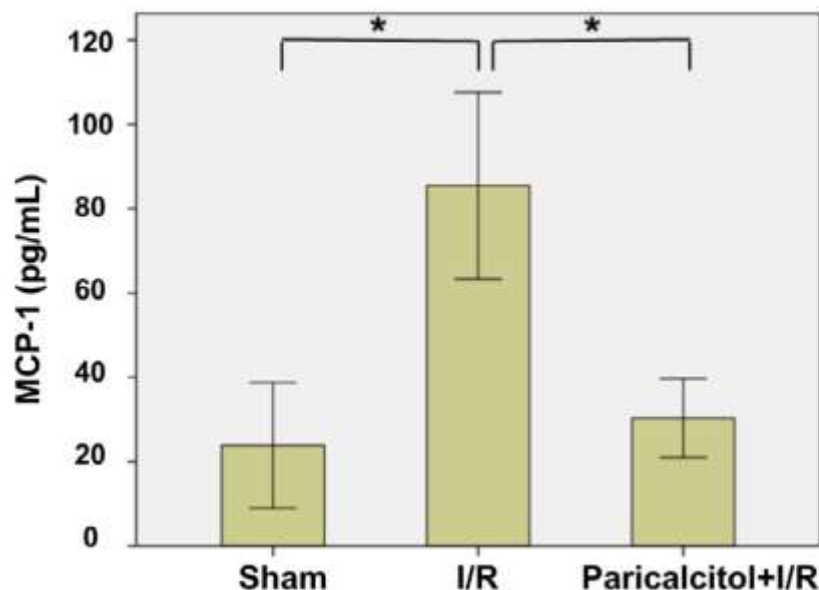
Витамин Д – протективное действие при острой ишемии . Миокард. (Модели на животных)



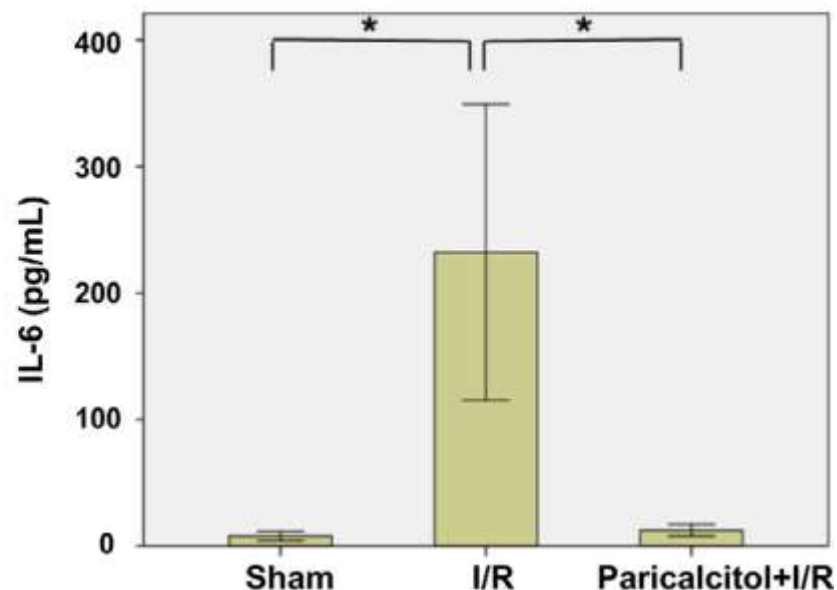
Catalytic Degradation of Vitamin D Up-regulated Protein 1 mRNA Enhances Cardiomyocyte Survival and Prevents Left Ventricular Remodeling after Myocardial Ischemia*
2005, Guosheng Xiang¹, Tetsunori Seki, Michael D. Schuster et Al/

Витамин Д – протективное действие парикальцитола при острой ишемии . Почки. (Модели на животных)

A

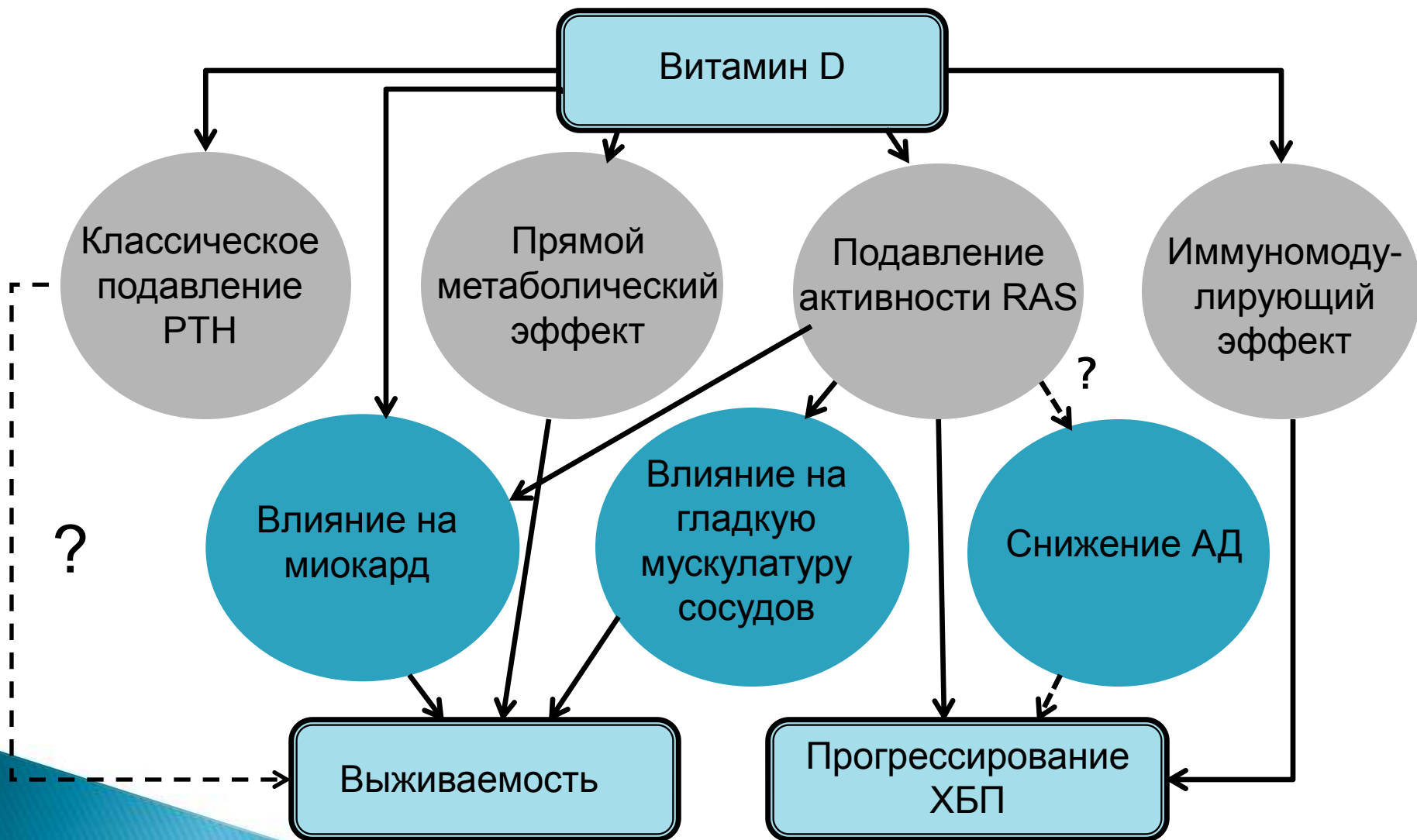


B



Renoprotective effect of paricalcitol via a modulation of the TLR4-NF- κ B pathway in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury Jae-Won Lee 1, Sun Chul Kim 1, Yoon Sook Ko, Hee Young Lee, Eunjung Cho, Myung-Gyu Kim, Sang-Kyung Jo, Won Yong Cho \uparrow , Hyoung Kyu Kim 2014

Механизмы действия вит D, которые могут приводить к снижению летальности и прогрессирования ХБП



Спасибо за внимание.