

A photograph of three smooth, grey stones stacked on a sandy surface. The stones are arranged in a slightly offset, balanced stack. The background is a soft-focus view of the sand and more stones.

# D vitamīna lietošana un nierakmeņu risks

**Ināra Ādamsone**, *nefroloģe*

PSKUS, Nefroloģijas centrs

RSU, Iekšējīgo slimību katedra

Latvijas osteoporozes un kaulu metabolo slimību asociācija

# Mērķis

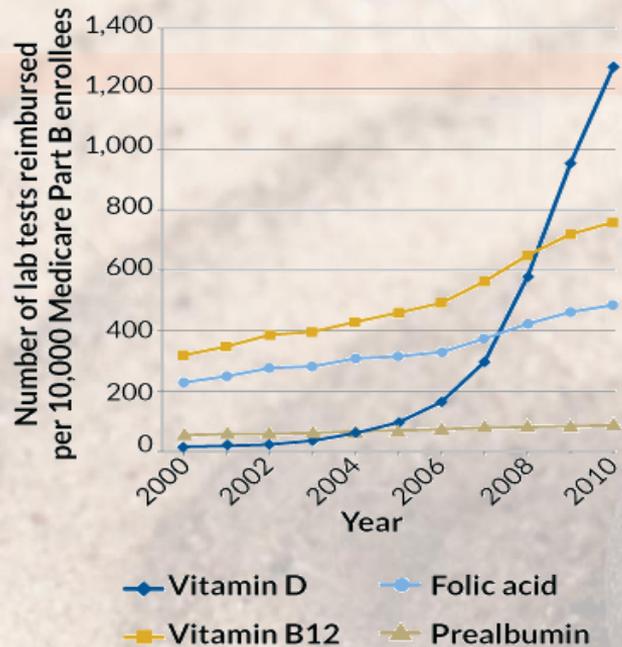


Aplūkot saistību starp D vitamīna lietošanu un nierakmeņu (NA) veidošanās risku vispārējā populācijā un pacientiem ar nierakmeņiem



Aplūkot D vitamīna deficīta un nepietiekamības ārstēšanas iespējas un uzraudzību pacientiem ar nierakmeņiem

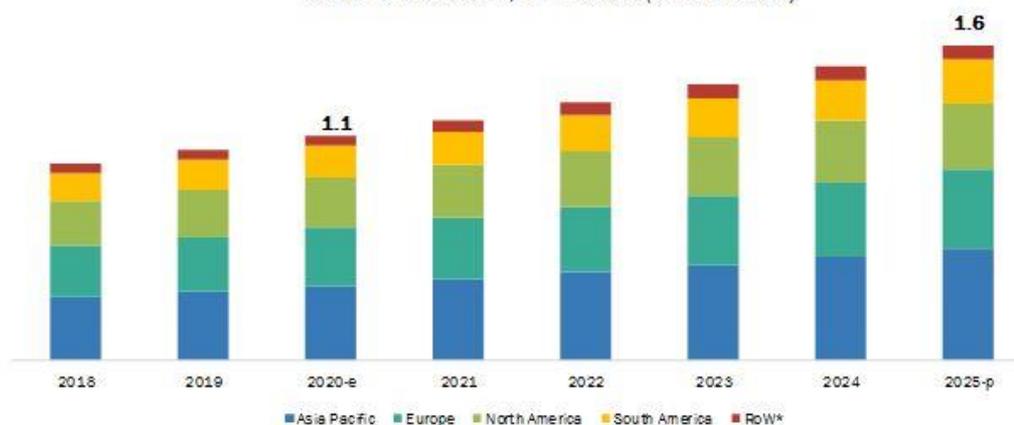
# D vitamīns – epidemioloģija



D vitamīna līmeņa **testēšana** pēdējos 10 gados ir augusi 10-15 reizes

# D vitamīns – epidemioloģija

VITAMIN D MARKET, BY REGION (USD BILLION)



e - Estimated; p - Projected

\*ROW includes South Africa, the Middle East, and Rest of Africa.

Source: Secondary Literature, Expert Interviews, and MarketsandMarkets Analysis



D vitamīna **lietošana** pēdējos 10 gados ir augusi ~ 2 reizes

<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/vitamin-d-market-22034298.html>

# Nierakmeņi – epidemioloģija

## Prevalence



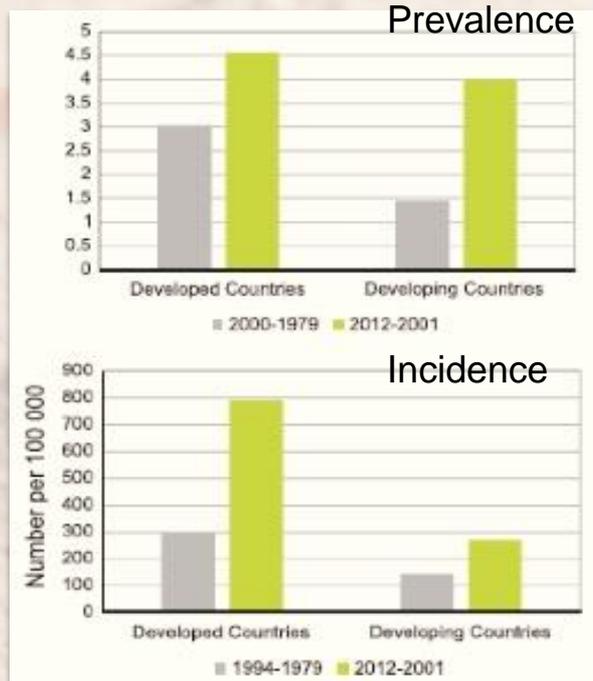
NA prevalence pieaug –  
3.8% - 1980, 5.2% - 1994,  
8.8% - 2007, 11.3% - 2013.



Pieaugušie: vīrieši >  
sievietes 3:1, sievietēm  
lielāks struvītu veidošanās  
rīks augšējos urīnceļos. Bet  
– pēdējos gados starpība  
sarūk!



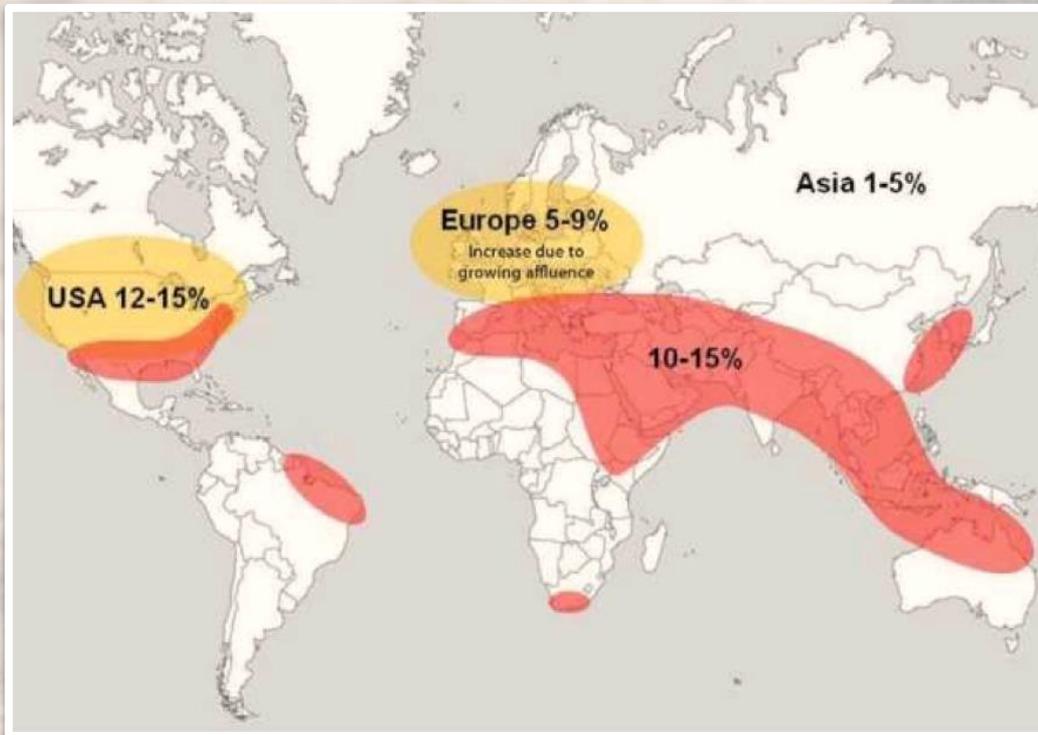
Struvītu akmeņu īpatsvars  
mazinās, Ca sāturīgu  
akmeņu īpatsvars aug!



*Iran J Kidney Dis. 2016 Mar;10(2):51-61*

*Dtsch Arztebl Int. 2015 Feb; 112(6): 83–91*

# Nierakmeņi – epidemioloģija



3 - 15 % no populācijas ir nierakmeņi (t.sk. akmeņi, kas neizraisa urīnceļu obstrukciju)



Ir konstatētas teritorijas ar īpaši augstu nierakmeņu prevalenci (saistība ar vides un sociāli-ekonomiskiem faktoriem)

# Nierakmeņi – sastāvs

Akmens sastāvs	Relatīvā sastopamība (%)
Kalciju saturošie akmeņi	
<ul style="list-style-type: none"><li>• kalcija oksalāts</li><li>• hidroksiapatīts</li><li>• brusīts</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>60</li><li>20</li><li>2</li></ul>
Kalciju nesaturošie akmeņi	
<ul style="list-style-type: none"><li>• urīnskābes</li><li>• struvīti</li><li>• cistīns</li><li>• triamterēns</li><li>• silīcijs</li><li>• 2,8-dihidroksiadenīns</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>7</li><li>7</li><li>3</li><li>&lt; 1</li><li>&lt; 1</li><li>&lt; 1</li></ul>

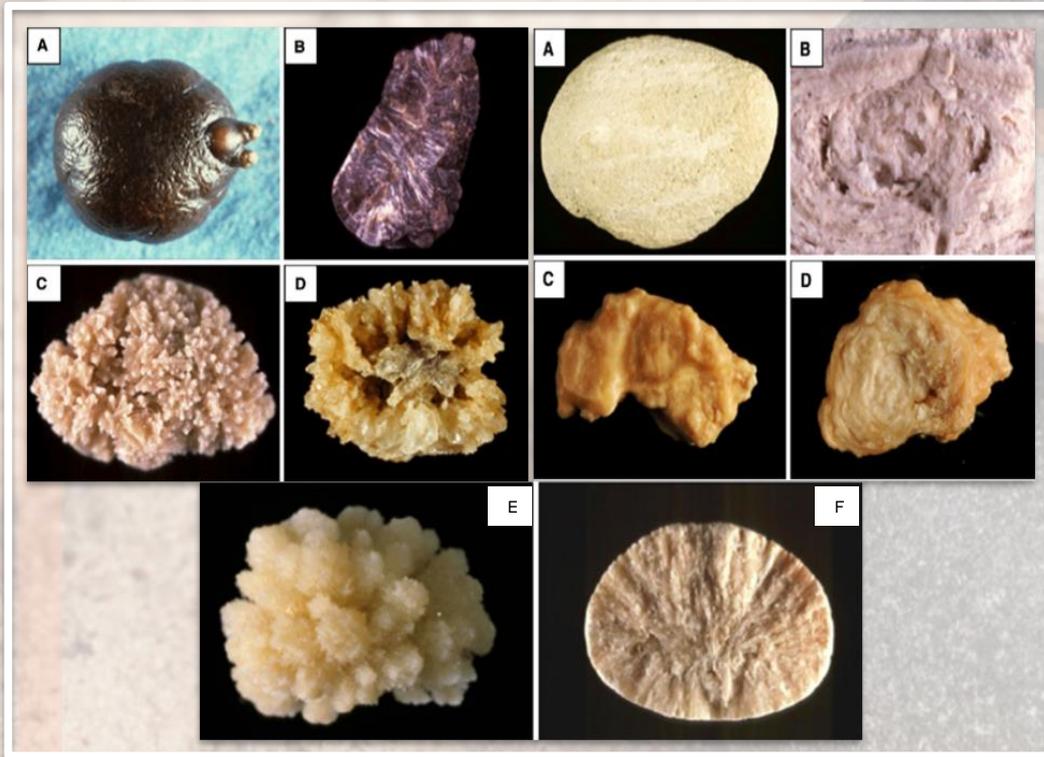


Kalciju saturošie nierakmeņi ir visbiežāk sastopamais nierakmeņu veids



Tie sastāda ap 80% no visiem nierakmeņu veidiem

# Nierakmeņi – sastāvs



- 🍯 Lielākā Ca nierakmeņu daļa sastāv no **Ca oksalāta** sāļiem
- 🍯 Ķīmiskais sastāvs un morfoloģija CaOx akmeņiem atšķiras: **CaOx monohidrāts** (a-virsma; b-šķērs griezums), **CaOx dihidrāts** (a-virsma; b-šķērs griezums)
- 🍯 **Kalcija fosfāta** nierakmeņi – mazākā daļa
- 🍯 **Hidroksikarbapatīts** (a-d), **brušīts** (e,f)

*Iran J Kidney Dis. 2016 Mar;10(2):51-61*

*Dtsch Arztebl Int. 2015 Feb; 112(6): 83–91*

# Kalcija nierakmeņi – riska faktori (klīniskie)



Shoag J, et al. *Advances in CKD* 2015;22:273-278  
Scales CD, et al. *Eur Urol* 2012; 62(1):160-5.  
Curhan GC, et al. *NEJM*1993; 328(12):833-838.  
Lauderdale DS, *JBMR* 2001; 16(10):1893-1898

# Kalcija nierakmeņi – riska faktori (urīnā)

Faktori, kas **kavē**  
NA veidošanos

Faktori, kas **veicina**  
NA veidošanos

Spēcīga urīna  
plūsma

Citrāts, magnijs,  
pirofosfāts

Urīna proteīni: TH,  
glikozaminoglikāni,  
osteopontīns, litostatīns u.c.

Lēna urīna plūsma

**Augsts Kalcijs,**  
nātrijs, oksalāti, urāti,  
cistīns

Zems urīna pH

Baktēriju līzes  
produkti

# Cik bieži nierakmeņus atrod metabolisku iemeslu dēļ?



# Kāpēc veidojas kalciju saturoši nierakmeņi?

 Pārāk daudz kalcija urīnā - hiperkalciūrija

 Idiopātiska (ap 50%)

 Zarnu problēmas – absorbtīva hiperkalciūrija

 **Pārāk daudz D vitamīna**

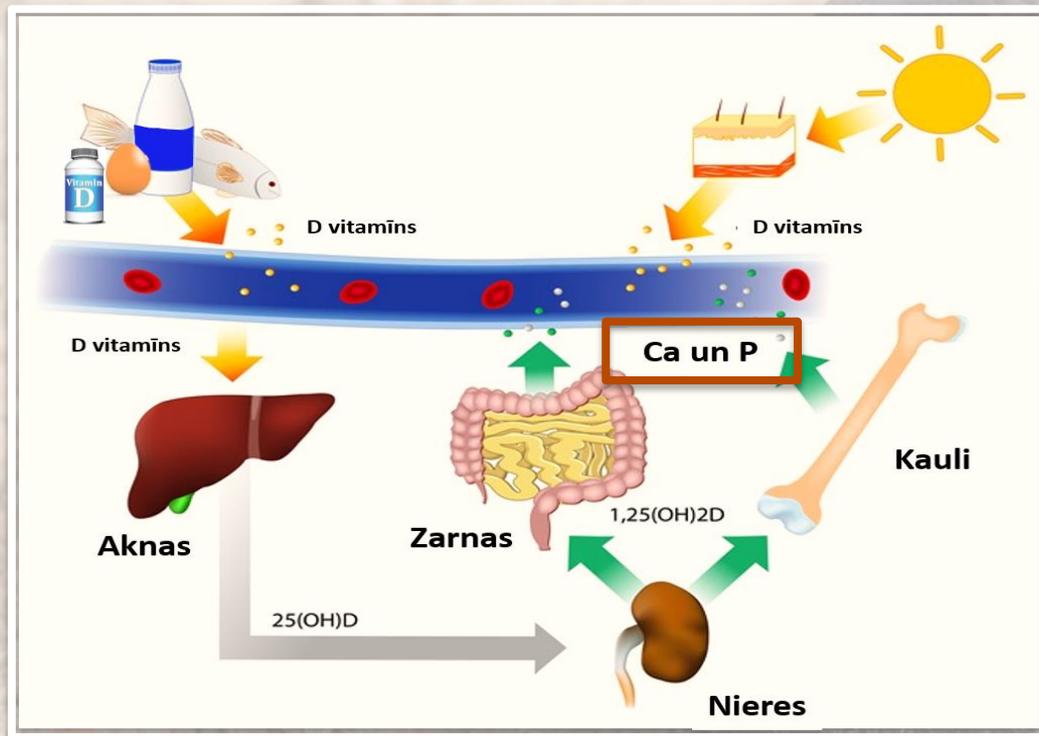
 Kaulu problēmas – resorbīva hiperkalciūrija

 Nieru problēmas – mazināta Ca reabsorbcija nierēs

# D vitamīna vielmaiņa

## Kalcitriols - endokrīnā funkcija:

- 🍯 **Skmē Ca un P uzsūkšanos zarnās**
- 🍯 **Regulē osteoblastu funkciju un resorbcijas procesus skeletā**
- 🍯 **Nomāc PTH sintēzi EĶ**



Schulster ML, et al. Urology 2020;139:1-7

Schlingmann KP, et al. N Engl J Med 2011; 365:410-21

# Kāpēc veidojas kalciju saturoši nierakmeņi?

 Pārāk daudz kalcija urīnā - hiperkalciūrija

 Idiopātiska (ap 50%)

 Zarnu problēmas – absorbtīva hiperkalciūrija

 Pārāk daudz D vitamīna (ražo pārāk daudz, izmainīts metabolisms, lieto pārāk daudz)

 Kaulu problēmas – resorbīva hiperkalciūrija

 Nieru problēmas – mazināta Ca reabsorbcija nierēs

# D vitamīna līmenis un nierakmeņu risks

Parametrs	Q1	Q2	Q3	Q4	P
<b>1,25(OH)2D</b>	1.0 reference	1.37 (0.91 to 2.05)	<b>1.68</b> (1.11 to 2.54)	<b>1.73</b> (1.11 to 2.71)	<b>0.01</b>
<b>25(OH)D</b>	1.0 reference	1.17 (0.80 to 1.72)	0.98 (0.65 to 1.48)	0.95 (0.62 to 1.46)	0.55
<b>24,25(OH)2D</b>	1.0 reference	0.87 (0.59 to 1.27)	0.75 (0.51 to 1.12)	0.77 (0.51 to 1.16)	0.21
<b>PTH</b>	1.0 reference	0.74 (0.50 to 1.09)	0.69 (0.47 to 1.02)	0.83 (0.56 to 1.23)	0.37
<b>P</b>	1.0 reference	0.88 (0.62 to 1.25)	0.86 (0.57 to 1.31)	0.83 (0.56 to 1.24)	0.32
<b>Ca</b>	1.0 reference	0.67 (0.46 to 0.98)	1.04 (0.71 to 1.52)	0.94 (0.63 to 1.39)	0.96

## Vispārējā populācija



Prospektīvs  
gadījumu/kontroles pētījums  
(N=356/712), vīrieši, 12 gadu  
novērojuma laiks



Galamērķi –NA incidences  
risks atkarībā no izejas  
1,25(OH)2D, 25(OH)D,  
24,25(OH)2D, PTH, P un Ca  
līmeņa



Tikai augstāks izejas  
1,25(OH)2D līmenis  
**paaugstina** NA risku

# 25(OH)D vitamīna līmenis un nierakmeņu risks

Factor	OR (95% CI)	P
25(OH)D, ng/mL		.42
<42 (Ref)	1.0	
42-57	1.0 (0.3, 3.7)	
>57	0.4 (0.1, 2.1)	
Vitamin D intake, IU/d		.65
< 3000 (Ref)	1.0	
3000-5000	0.7 (0.2, 3.1)	
> 5000	1.0 (0.2, 3.8)	

## Vispārējā populācija



Prospektīvs novērojuma pētījums.



2012 dalībnieki, novērojuma ilgums vidēji 19 mēneši



Galamērķis – vai 25(OH)D koncentrācija serumā no 20 līdz 100 ng/mL saistīta ar augstāku NA veidošanās risku; vai augstākas D vitamīna devas saistītas ar augstāku NA risku



Augstāks 25OHD vitamīna līmenis un augstākas D vitamīna devas **nepaaugstina** NA risku

# D vitamīna terapija un nierakmeņu risks

	<100 IU/day	100–199 IU/day	200–399 IU/day	400–599 IU/day	600–999 IU/day	≥1,000 IU/day	p-value trend
<b>HPFS</b>							
Cases	101	384	609	392	372	105	
Person-time	30,193	108,964	199,858	132,268	155,101	43,104	
Age-adjusted HR	1.00 (Ref)	1.05 (0.84,1.31)	0.93 (0.76,1.16)	0.94 (0.75,1.17)	0.80 (0.64,1.00)	0.84 (0.64,1.11)	0.09
MV-adjusted HR	1.00 (Ref)	1.10 (0.88,1.37)	1.09 (0.87,1.34)	1.17 (0.92,1.49)	1.05 (0.82,1.35)	1.08 (0.80,1.47)	0.92
<b>NHS I</b>							
Cases	160	338	353	344	317	87	
Person-time	91,707	231,579	293,235	260,494	261,169	80,841	
Age-adjusted HR	1.00 (Ref)	0.85 (0.71,1.03)	0.71 (0.59,0.86)	0.78 (0.64,0.95)	0.74 (0.61,0.90)	0.71 (0.54,0.94)	0.09
MV-adjusted HR	1.00 (Ref)	0.94 (0.77,1.15)	0.89 (0.72,1.09)	1.00 (0.81,1.24)	1.00 (0.79,1.26)	0.99 (0.73,1.35)	0.70
<b>NHS II</b>							
Cases	291	611	819	578	547	168	
Person-time	105,456	272,411	408,970	288,731	280,840	71,929	
Age-adjusted HR	1.00 (Ref)	0.83 (0.72,0.95)	0.75 (0.65,0.85)	0.73 (0.63,0.84)	0.70 (0.60,0.80)	0.82 (0.67,0.99)	0.41
MV-adjusted HR	1.00 (Ref)	0.92 (0.80,1.06)	0.97 (0.83,1.13)	0.96 (0.82,1.13)	0.97 (0.81,1.16)	1.18 (0.94,1.48)	0.02

## Vispārējā populācija



Prospektīva 193,551 dalībnieku datu analīze no *Health Professionals Follow-up Study (HPFS)*, *Nurses' Health Study (NHS) I and II*



D3 “mērenās devās” (no 75 SV līdz 1300 SV); novērojuma ilgums – vidēji 17 gadi

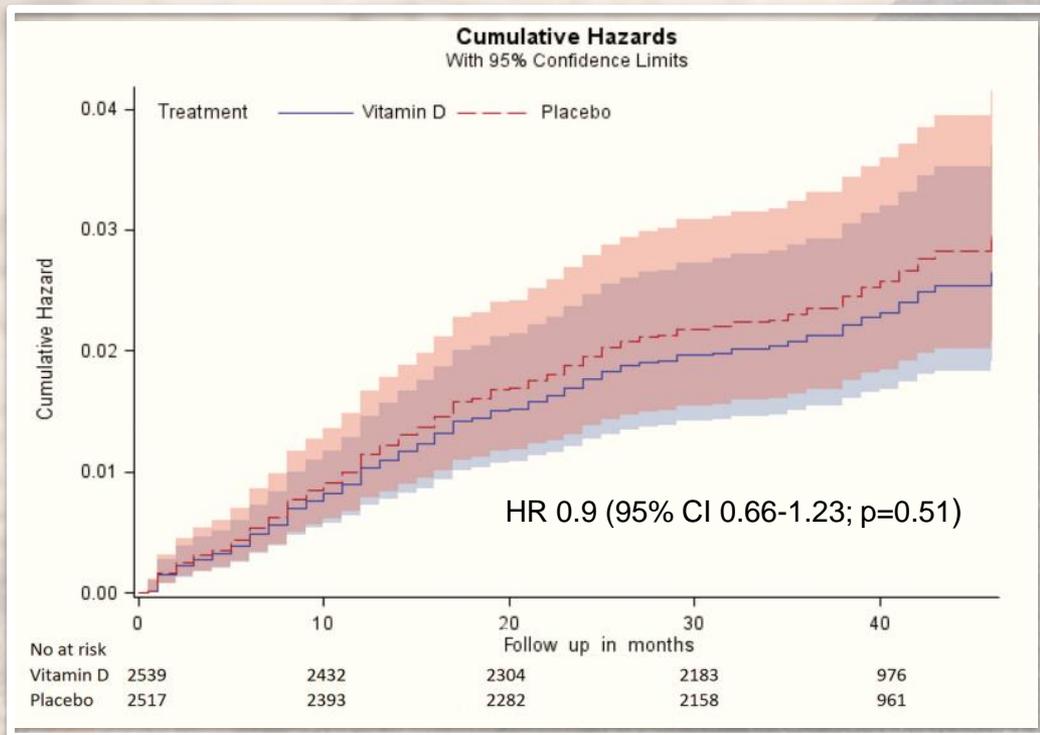


Galamērķis – vai D vitamīna suplementācija saistīta ar augstāku NA risku



D vitamīna suplementācija **nepaaugstina** NA risku

# D vitamīna terapija un nierakmeņu risks



## Vispārējā populācija



*Vitamin D Assessment (ViDA) study* – RCT, D suplementācija “intermitējošās devās”, 5110 dalībnieki, Jaunzēlande



D3 100,000 SV reizi mēnesī intermitējoši; vidējais novērojuma ilgums 3.3 gadi

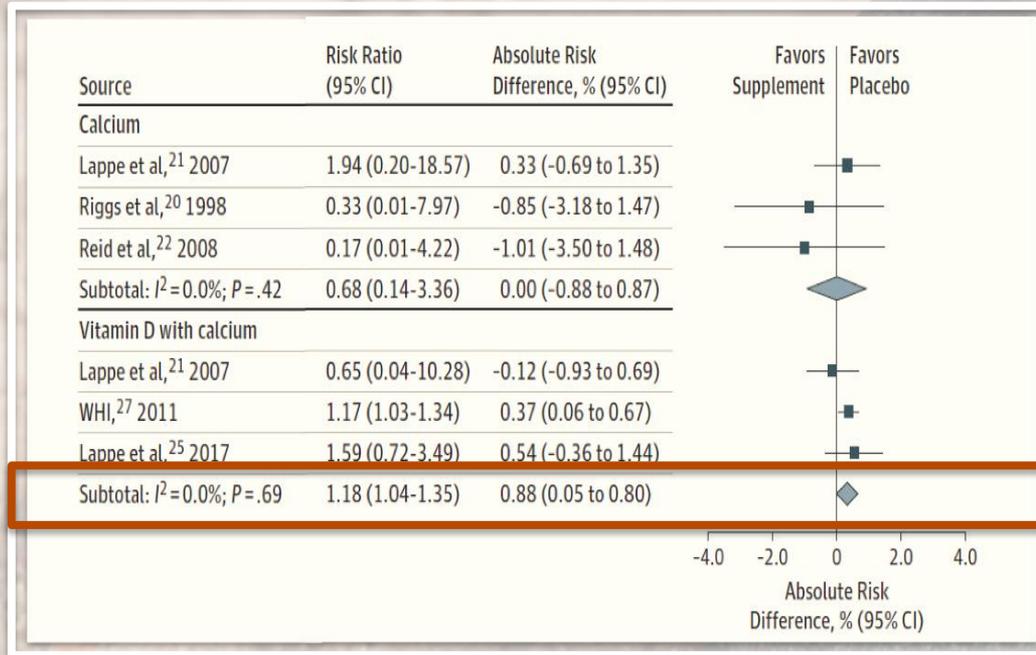


Galamērķi – kritienu, lūzumu, KV notikumu, infekciju, NA un hiperkalciūrijas incidence



D vitamīns **nepaaugstina** NA un HK risku

# D vitamīna + Ca preparātu lietošana un nierakmeņu risks



## Vispārējā populācija



**Metaanalīze: 3 RCT**  
(n=39,659)



Galamērķis – D vitamīna + Ca suplementācija preparātu veidā vai tikai Ca suplementācija preparātu veidā un NA incidence



D vitamīna + kalcija suplementācija preparātu veidā **paaugstina NA risku** (RR 1.18; 95% CI, 1.04–1.35)

# Kalcijs uzturproduktu vai preparātu veidā un nierakmeņu risks

Variable	Intake of Dietary Calcium				
	Quintile 1	Quintile 2	Quintile 3	Quintile 4	Quintile 5
Intake of dietary calcium, mg/d	<488	488–642	643–801	802–1098	>1098
Quintile median, mg/d	391	567	716	912	1303
Cases of stone formation, n	241	188	155	162	118
Person-years, n	178 362	180 874	181 718	181 591	181 303
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.0	0.78 (0.65–0.94)	0.66 (0.54–0.81)	0.70 (0.58–0.85)	0.49 (0.39–0.60)
Multivariate relative risk (95% CI)†	1.0	0.83 (0.68–1.01)	0.72 (0.58–0.89)	0.79 (0.64–0.99)	0.65 (0.50–0.83)

Variable	Intake of Supplemental Calcium				
	None	Any Amount	1–100 mg/d	101–500 mg/d	≥501 mg/d
Cases of stone formation, n‡	331	227	19	160	98
Person-years, n	305 164	262 161	14 228	151 202	96 731
Age-adjusted relative risk (95% CI)	1.0	1.11 (0.95–1.31)	1.24 (0.78–1.96)	0.98 (0.81–1.19)	0.94 (0.75–1.18)
Multivariate relative risk (95% CI)§	1.0	1.20 (1.02–1.41)	1.26 (0.79–2.00)	1.18 (0.98–1.43)	1.21 (0.96–1.52)

## Vispārējā populācija



Prospektīvs pētījums, 91.731 sievietes bez NA anamnēzē, 903.849 person-gadu novērojuma ilgums



Galamērķis – Ca uzņemšana uzturproduktu vai preparātu veidā un NA attīstības risks



Augstāka kalcijs uzņemšana **uzturproduktu veidā samazina NA risku** (RR 0.65 (95% CI, 0.50–0.83; P=0.005)



Augstāka kalcijs uzņemšana **preparātu veidā palielina NA risku** (RR 1.20 (95% CI, 1.02–1.41; P=0.03)

# Kopsavilkums



Vispārējā populācijā –



Izolēta D vitamīna lietošana **nepaaugstina** nierakmeņu veidošanās risku



Izolēta D vitamīna lietošana intermitējoši «lielās devās» **nepaaugstina** nierakmeņu veidošanās risku



D vitamīna lietošana kopā ar kalciju uzturproduktu veidā arī **nepaaugstina** nierakmeņu veidošanās risku

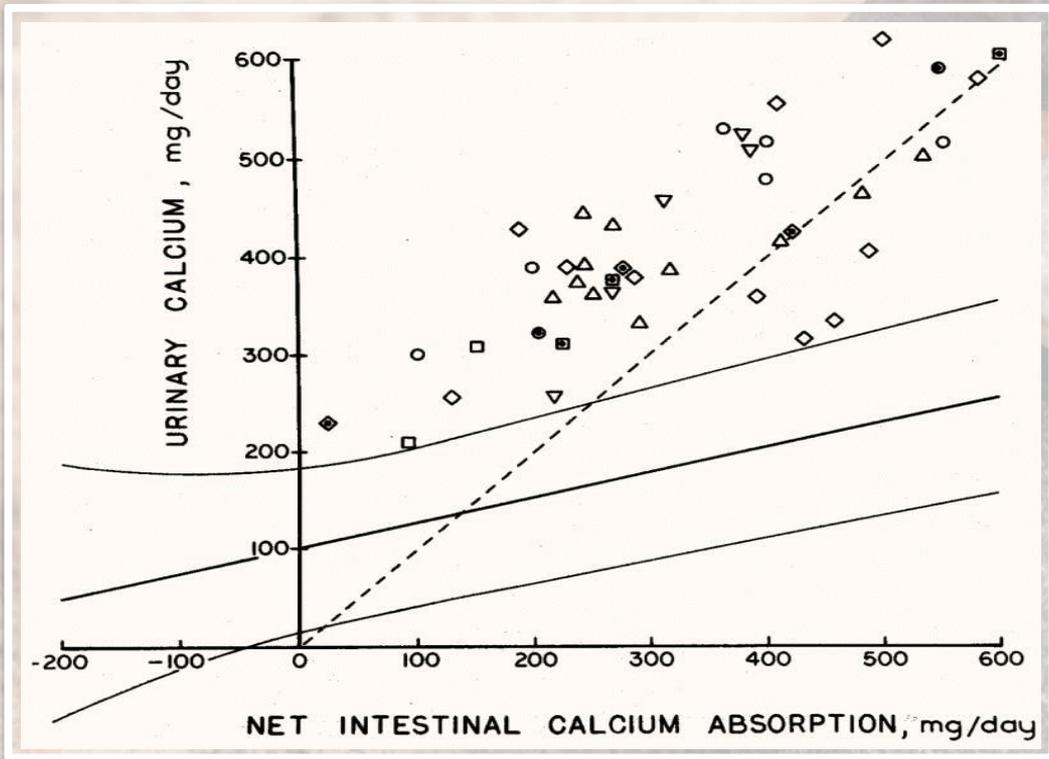


D vitamīna lietošana kopā ar kalciju preparātu veidā **var paaugstināt** nierakmeņu veidošanās risku



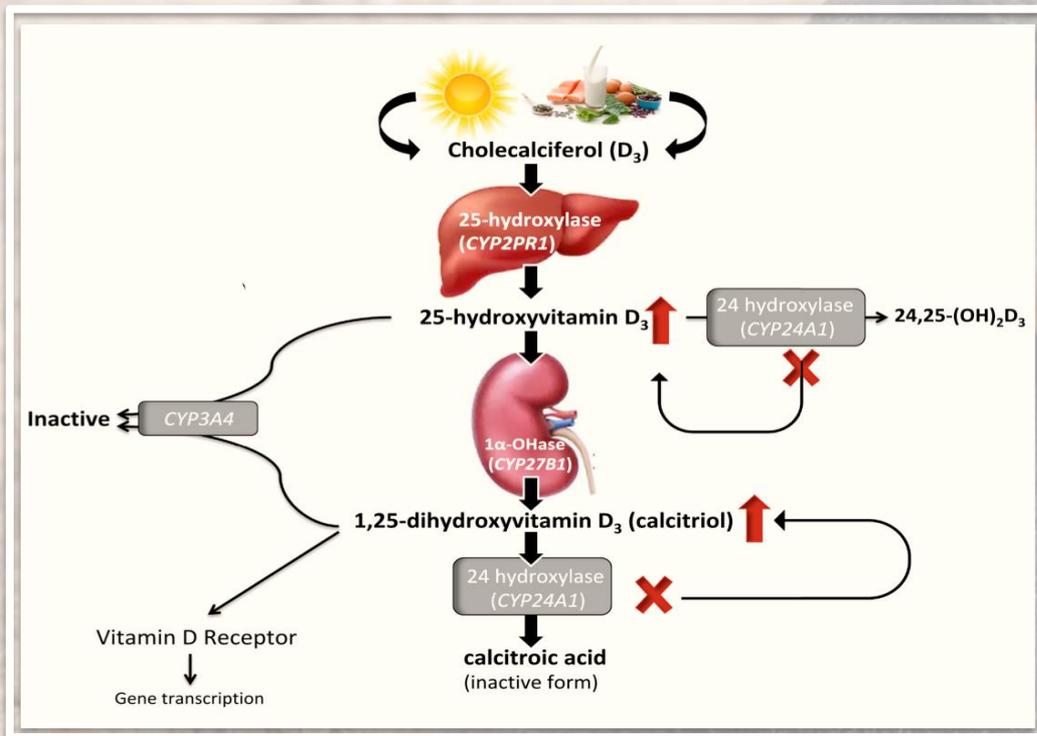
No nierakmeņu veidošanās riska viedokļa kalcija citrāta preparātu lietošana kopā ar D vitamīnu ir piemērotāka nekā kalcija karbonāta preparātu lietošana

# Kalcija uzsūkšanās zarnās un kalciūrija



Kalcija uzsūkšanās zarnās  
pacientiem ar zināmu  
nierakmeņu slimību ir  
izteiktāka nekā personām bez  
NA

# D vitamīna vielmaiņa – ģenētiskie faktori

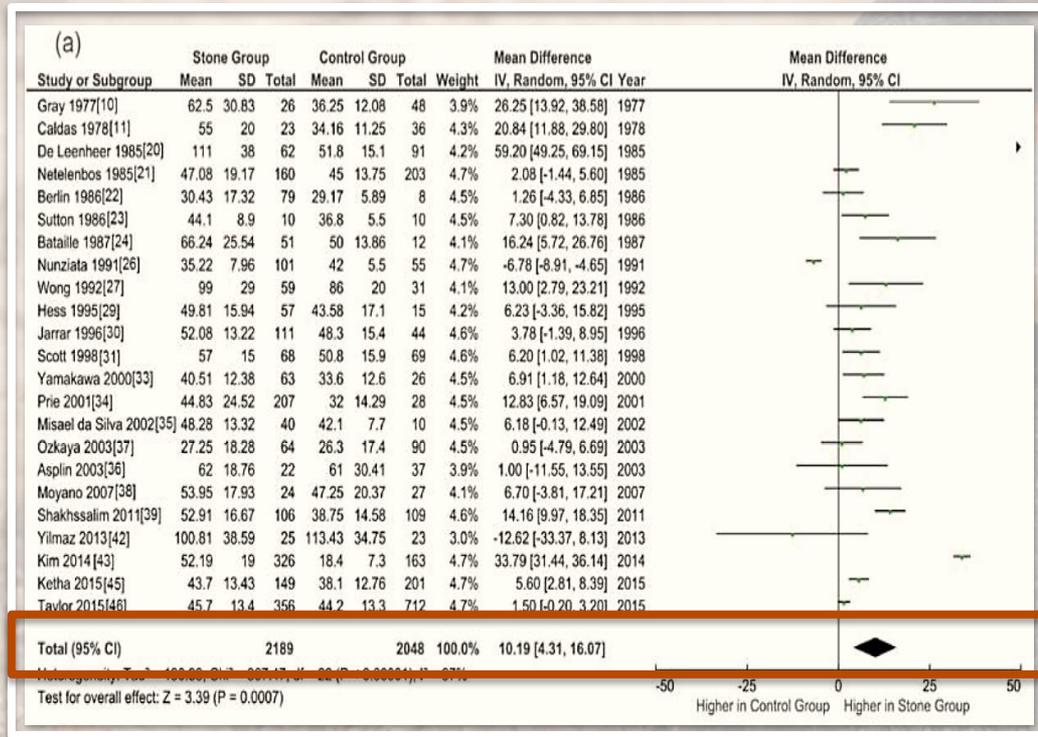


- 24-hidroksilāze (CYP24A1) inaktivē 1,25-dihidroksivitaminu D<sub>3</sub>, veidojas kalcitroiskābe.
- 24-hidroksilāze (CYP24A1) inaktivē arī 25-hidroksivitaminu D<sub>3</sub>, neļaujot tam pārvērsties par D vitamīna aktīvo formu
- CYP24A1 mutācijām un nespējai inaktivēt kalcitriolu ir būtiska loma NA un nefrokalciноzes patoģenēzē, it īpaši D vit. suplementācijas gadījumā

Schulster ML , et al. Urology 2020;139:1-7

Schlingmann KP, et al. N Engl J Med 2011; 365:410-21

# D vitamīna līmenis un nierakmeņu risks



## Pacienti ar esošiem NA



**Metaanalīze:** 32 novērojuma pētījumi, 23,228 dalībnieki



Galamērķis – salīdzināt **1,25(OH)2D** un 25(OH)2D līmeni serumā starp dažādām pacientu grupām:

NA vs kontrole

CaNA vs kontrole

HK-NA vs kontrole

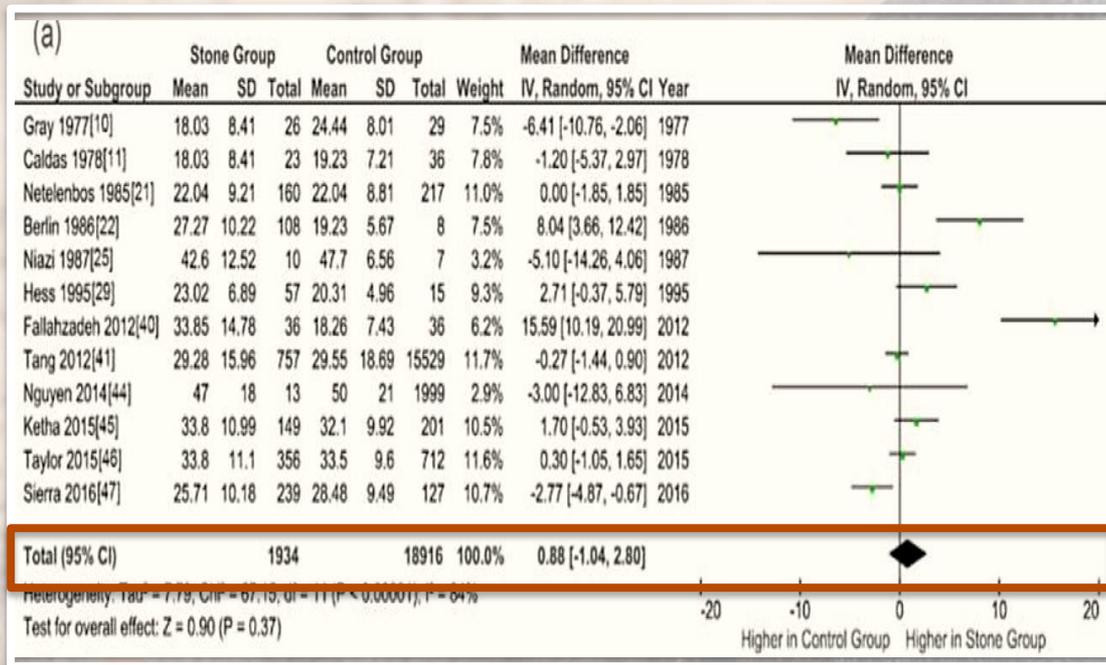
NK-NA vs kontrole

HK-NA vs NK-NA



**Pacientiem ar NA kopumā bija augstāks 1,25(OH)2D līmenis** (WMD, 10.19 pg/mL; 95% CI, 4.31–16.07; p = 0.0007)

# D vitamīna līmenis un nierakmeņu risks



## Pacienti ar esošiem NA

 **Metaanalīze:** 32 novērojuma pētījumi, 23,228 dalībnieki

 Galamērķis – salīdzināt 1,25(OH)<sub>2</sub>D un **25(OH)<sub>2</sub>D** līmeni serumā starp dažādām pacientu grupām:

NA vs kontrole

CaNA vs kontrole

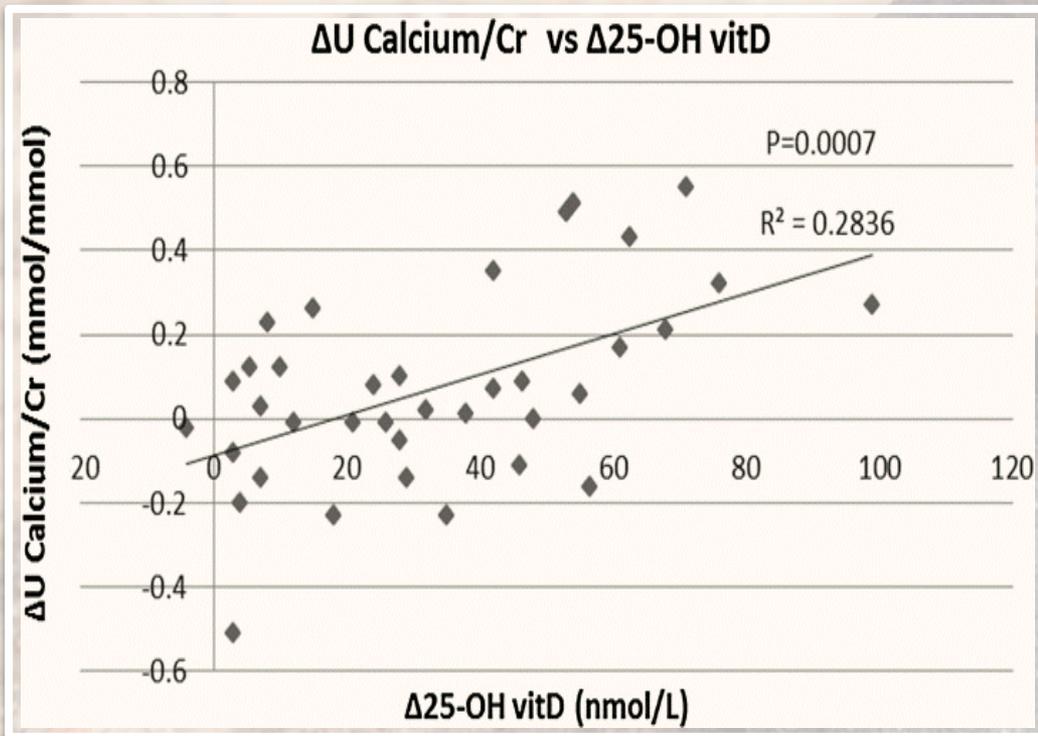
**HK-NA vs kontrole**

NK-NA vs kontrole

HK-NA vs NK-NA

 **Pacientiem ar NA kopumā nebija augstāks 25(OH)<sub>2</sub>D līmenis** (WMD, 0.88 ng/mL; 95% CI, -1.04–2.80;  $p = 0.37$ )

# D vitamīna terapija un hiperkalciūrijas risks



## Pacienti ar esošiem NA



N=456; pacienti ar idiopātiskiem NA



Galamērķis – D vitamīna statuss un D vitamīna terapijas ietekme uz kalciūriju



D deficīts – 31%;  
D nepietiekamība – 57%;  
Pietiekams D – 12%



D3 terapija – 20.000 SV 1 x ned 4 mēnešus



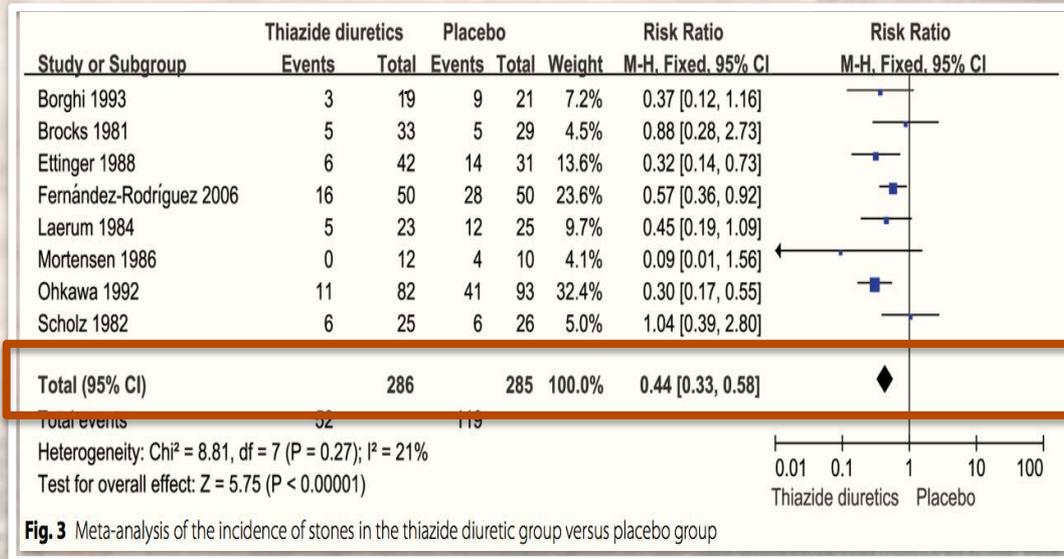
D vitamīna terapija **paaugstina** kalciūrijas (un arī fosfatūrijas) līmeni



**Pacientiem ar NA ir jāmonitorē kalciūrija D vitamīna terapijas laikā**

# Kā ārstēt D deficītu pacientiem ar NA un hiperkalciūriju?

## Tiazīdu grupas diurētiki



**Samazina NA veidošanās risku**



**Samazina kalciūriju**



**Paaugstina KMB**

**Fig. 3** Meta-analysis of the incidence of stones in the thiazide diuretic group versus placebo group

Reilly RF. *CJASN* 2010, 5 (10) 1893-1903

Dan-Feng Li, et al. *J Translational Med* 2020;18:106

Giusti A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5):1472-7

# Kopsavilkums

## Pacienti ar zināmu nierakmeņu slimību –

 **Pacienti ar NA anamnēzē un hiperkalciūriju** arī izolēta D vitamīna lietošana var paaugstināt nierakmeņu veidošanās risku

 D vitamīna lietošana kopā ar kalciju uzturproduktu veidā **var paaugstināt** nierakmeņu veidošanās risku

 Pirms D vitamīna terapijas uzsākšanas un 2-3 mēnešus pēc terapijas sākuma būtu **jākontrolē  $Ca^{2+}$  līmenis 24 stundu urīnā**

 Kalcijs būtu jāuzņem **pietiekamā daudzumā** (1000 mg dienā), tomēr tikai **uzturproduktu veidā**

 Ja tomēr jālieto kalcija preparāti, tiem vajadzētu būt kalcija citrāta preparātiem

 **Pacienti ar NA anamnēzē un hiperkalciūriju**, līdztekus D vitamīnam būtu jālieto **tiazīdu grupas preparāti**

 Lietojot D vitamīna preparātus, jāievēro visi nierakmeņu slimības profilakses principi

**Paldies par uzmanību ...**

