



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Βιοδείκτες 1,25 Dihydroxyvitamin D, 1-84 PTH και συσχέ-
τισή τους με τη διαδικασία της φλεγμονής**

POST GRADUATE THESIS

**Biomarkers 1,25 Dihydroxyvitamin D, 1-84 PTH and their correlation
with the inflammation process**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Χαρίκλεια Χιλέλη
Charikleia Chileli

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Μαρία Τράπαλη
Maria Trapali

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2024



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

**Biomarkers 1,25 Dihydroxyvitamin D, 1-84 PTH and their correlation
with the inflammation process**

Chileli Charikleia

21030

chilelich@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

Maria Trapali

SECOND SUPERVISOR

Petros Karkalousos

AIGALEO 2024

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 05/07/2024

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Μαρία Τράπαλη

2^{ος} Εξεταστής Πέτρος Καρκαλούσος

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Χαρίκλεια Χιλέλη του Νικολάου, με αριθμό μητρώου 21030 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Χαρίκλεια Χιλέλη

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέλαβαν στη πραγματοποίηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ιδιαίτερα, ευχαριστώ τη Δρ Τράπαλη Μαρία Λέκτορας του τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών και επιβλέπων της διπλωματικής εργασίας, για την ανάθεση του θέματος, τη πολύτιμη βοήθεια και τη καθοδήγηση της.

Θερμά ευχαριστώ τον Δρ Καρκαλούσο Πέτρο Αναπληρωτή καθηγητή του τμήματος Βιοϊατρικών επιστημών και επιβλέπων της διπλωματικής εργασίας για τη καθοδήγηση του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους φίλους για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους, καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η φλεγμονή είναι η απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι επιβλαβών παθογόνων και ερεθισμάτων. Η χρόνια φλεγμονή είναι αιτία πολλών ασθενειών όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD), του άσθματος, της ψωρίασης, του διαβήτη, των καρδιαγγειακών ασθενειών, της νόσου Alzheimer, της παχυσαρκίας κ.α. Έχει μελετηθεί αρκετά ο ρόλος και οι μηχανισμοί των βιοδεικτών 1,25(OH)2D και 1-84 PTH στην έκβαση των ασθενειών αυτών.

Σκοπός: Στη παρούσας βιβλιογραφικής εργασίας αναλύονται οι βιοδείκτες 1,25(OH)2D και 1-84 PTH ως προς το ρόλο στη λειτουργία του οργανισμού, τη μέτρησή τους και τους διάφορους μηχανισμούς που επηρεάζουν τις ασθένειες με σκοπό την συσχέτισή τους με τη φλεγμονή.

Μέθοδος: Η συγγραφή πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα που είναι δημοσιευμένα στο PubMed

Συμπεράσματα: 1,25(OH)2D και 1-84 PTH δείχνουν να επηρεάζουν διάφορα μεταβολικά μονοπάτια στη διαδικασία της φλεγμονής που οδηγούν σε χρόνιες ασθένειες. Σε πολλές παθήσεις δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως ο μηχανισμός δράσης και χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.

Λέξεις κλειδιά: 1,25(OH)2D, 1-84 PTH, Φλεγμονή, καλσιτριόλη, παραθορμόνη

Abstract

Introduction: Inflammation is the immune system's response to harmful pathogens and stimuli. Chronic inflammation is the cause of many diseases such as rheumatoid arthritis (RA), inflammatory bowel disease (IBD), asthma, psoriasis, diabetes, cardiovascular disease, Alzheimer's disease, obesity, etc. The role and mechanisms of the biomarkers 1,25(OH)₂D and 1-84 PTH in the outcome of these diseases have been studied a lot.

Purpose: In this bibliographic thesis, the biomarkers 1,25(OH)₂D and 1-84 PTH are analyzed in terms of their role in the functioning of the organism, their measurement and the various mechanisms that affect diseases with the aim of their correlation with inflammation.

Method: The writing was performed using data published in PubMed.

Discussion: 1,25(OH)₂D and 1-84 PTH appear to influence various metabolic pathways in the inflammatory process leading to chronic diseases. In many diseases, the mechanism of action has not been fully documented and further study is needed.

Key words: 1,25(OH)₂D, 1-84 PTH, Inflammation, calcitriol, parathormone

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας	iv
Ευχαριστίες	vi
Περίληψη	vii
Abstract	viii
Συνομογραφίες	x
Πρόλογος	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	2
Κεφάλαιο 2. 1,25 Dihydroxyvitamin D	4
Η βιταμίνη D	4
Μέτρηση	7
Ανοσοποιητικό και φλεγμονή	10
Κεφάλαιο 3. PTH(1-84)	12
Μέτρηση	14
Κεφάλαιο 4. Συσχέτιση βιοδεικτών με ασθένειες	17
Νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια	17
Παχυσαρκία	23
Διαβήτης τύπου 1	24
Ασθένειες που σχετίζονται με τον εγκέφαλο.....	24
Ψωρίαση.....	27
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου	27
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα.....	28
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	29
Φυματίωση.....	29
Σήψη	30
Αναπνευστική Ιογενής Λοίμωξη και COVID-19	31
Εγκαύματα	32
Συμπεράσματα	33
Αναφορές	34
Περιεχόμενα εικόνων	38

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
1,25(OH)2D	1,25 Dihydroxyvitamin D, calcitriol	1,25 διϋδροξυβιταμίνη D, καλσιτριόλη
PTH	Parathormone/ Parathyroid hormone	Παραθορμόνη/ παραθυρεοειδής ορμόνη
CKD/XNN	Chronic Kidney Disease	Χρόνια νεφρική νόσος
CKD-MBD/ XNN-ΔΜΟ	Chronic Kidney Disease -Mineral and bone disorder	Χρόνια νεφρική νόσος-Διαταραχές μετάλλων και οστών
PA	Rheumatoid arthritis	Ρευματοειδή αρθρίτιδα
IBD	Inflammatory Bowel Disease	φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
VDDR I	Vitamin D dependent rickets type I	Ραχίτιδα τύπου 1 εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D
VDDR II	Vitamin D dependent rickets Type II	Ραχίτιδα τύπου 2 1 εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D
ROS	Reactive oxygen species	Δραστικές μορφές οξυγόνου
MPO	Myeloperoxidase	Μυελοϋπεροξειδάση
IL	Interleukin	Ιντερλευκίνη
TNF-α	Tumor necrosis factor-alpha	Παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα
NF-κB	Nuclear factor kappa B	Πυρηνικός Παράγοντας-Κάππα Β
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	Μετατροπέας σήματος και ενεργοποιητής μεταγραφής 3
COX-2	Cyclooxygenase-2	Κυκλοοξυγενάση-2
MMP-9	Matrix metalloproteinase 9	Μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας-9
FGF23	Fibroblast growth factor 23	Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23
IU	International Unit	Διεθνείς μονάδες
D2	Vitamin D2	Εργοκαλσιφερόλη
D3	Vitamin D3	Χοληκαλσιφερόλη
25(OH)D	25-hydroxy-vitamin D	25-υδροξυ βιταμίνη D
DBP	Vitamin D-binding protein	Πρωτεΐνη δέσμευσης της βιταμίνης D
VDR	Vitamin D receptor	Υποδοχέα της βιταμίνης D
XLH	X-linked hypophosphatemia	Χ-Φυλοσύνδετη Υποφωσφαταιμία
RIA	Radioimmunoassay	Ραδιοανοσοκιμασίες
mVDR	Membrane vitamin D receptor	Μεμβρανικό υποδοχέας D
nVDR	Nuclear vitamin D receptor	Πυρηνικό υποδοχέα
RXR	Retinoid X receptor	Υποδοχέα ρετινοειδούς X
CLIA	Chemiluminescence	Χημειοφωταύγεια
NT-proBNP	N-terminal pro b-type natriuretic peptide	N-τερματικού προ-B-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου
GDNF	Glial cell line-derived neurotrophic factor	Νευροτροφικός παράγοντας των γλοιακών κυττάρων
CaSR	Calcium-sensing receptor	Υποδοχέας ανιχνευτής ασβεστίου
PTH1R	Parathyroid hormone 1 receptor	Τύπος I υποδοχέα PTH/PTHrP

cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
ACS	Acute coronary syndrome	Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο
BMI/ΔΜΣ	body mass index	Δείκτη μάζας σώματος
PI3K	Phosphoinositide 3-kinases	Φωσφατιδυλινοσιτόλης 3-κινάσης
GSK-3β	Glycogen synthase kinase-3 beta	Κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου 3β
ΣΕΛ	Systemic Lupus Erythematosus	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Πρόλογος

Η φλεγμονή διακρίνεται κυρίως σε οξεία και χρόνια. Η οξεία φλεγμονή είναι η πρώτη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος ενώ η χρόνια φλεγμονή είναι συνέπια της φλεγμονής που επιμένει και οδηγεί σε απορρύθμιση διάφορων μεταβολικών μονοπατιών με συνέπιες σε χρόνιες ασθένειες ή διαταραχές όπως είναι η αρθρίτιδα, ο καρκίνος, καρδιαγγειακές ασθένειες, διαβήτης, νευρολογικές παθήσεις (πχ. Alzheimer) οφθαλμικές διαταραχές, παχυσαρκία, αυτοάνοσες ασθένειες, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) (1,2,3,4).

Οι βιοδείκτες 1,25 διϋδροξυβιταμίνη D (1,25(OH)₂D) και 1-84 PTH (parathormone) παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση φωσφόρου και ασβεστίου έχοντας άμεση επίδραση στα οστά και τα νεφρά (5). Η παραγωγή της 1,25 διϋδροξυβιταμίνη D σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα ασβεστίου (Ca), φωσφόρου και PTH όπου σε χαμηλά επίπεδα τη συναντάμε στη χρόνια νεφρική νόσο (XNN), ραχίτιδα τύπου 1 εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D (VDDR I) κα ενώ σε υψηλά επίπεδα στη σαρκοείδωση, ραχίτιδα τύπου 2 εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D (VDDR II) κ.ά.(6). Η παραθορμόνη έχει ιδιαίτερη σημασία στη διερεύνηση ασθενειών που σχετίζονται με το μεταβολισμό του ασβεστίου και τη παρακολούθηση ασθενών με διαταραχές μετάλλων και οστών στη ΧΝΝ(7).

Από μελέτες που έχουν γίνει σχετικά το ρόλο της βιταμίνης D στη διαδικασία της φλεγμονής φαίνεται να μειώνει τους δείκτες της φλεγμονής (8). Επιπλέον, έχει μελετηθεί η αναλογία της 1,25(OH)₂D ως προς τη 1-84 PTH όπου φαίνεται να μπορεί χρησιμοποιηθεί σαν βιοδείκτης για τη πρόβλεψη της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΝΝ και τη καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με χρόνια καρδιαγγειακή ανεπάρκεια (9,10).

Στη παρούσα διπλωματική θα αναλυθούν οι βιοδείκτες 1,25(OH)₂D και 1-84 PTH ως προς τη σημασία και τον τρόπο μέτρησή τους, τα μεταβολικά μονοπάτια που ενισχύουν/αναστέλλουν την έκκρισή τους, πως επιδρούν στη διαδικασία της φλεγμονής και την επιρροή τους σε χρόνιες ασθένειες.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Η φλεγμονή είναι η απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι επιβλαβών παθογόνων και ερεθισμάτων. Κατά τη διαδικασία αυτή δίνεται σήμα στο ανοσοποιητικό σύστημα να αμυνθεί ενάντια μολυσματικών παραγόντων, να θεραπεύσει και επιδιορθώσει τον κατεστραμμένο ιστό. Χωρίζεται σε δύο στάδια το οξύ και το χρόνιο. Η οξεία φάση ξεκινάει αμέσως και έχει διάρκεια λίγων ημερών, ωστόσο αν η φλεγμονή συνεχιστεί για διάφορους λόγους παίρνουμε στο δεύτερο στάδιο που είναι η χρόνια φλεγμονή, αιτία πολλών ασθενειών, όπως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBD), συμπεριλαμβανομένων των γαστρεντερικών καταστάσεων όπως η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), του άσθματος, της ψωρίασης, του διαβήτη, των καρδιαγγειακών ασθενειών, της νόσου Alzheimer (2,4,11,12).

Η χρόνια φλεγμονή προκαλείται σε αδυναμία του οργανισμού να αντιμετωπίσει τον παράγοντα που προκαλεί την οξεία φλεγμονή πχ. *Mycobacterium tuberculosis* και παραμένει στον ιστό για μεγάλο χρονικό διάστημα, σε αυτοάνοση διαταραχή πχ. ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε έκθεση ουσιών που δεν μπορούν να διασπαστούν ενζυμικά ή μέσω φαγοκυττάρωσης, σε ελλατωματικά κύτταρα που συμμετέχουν στη διαδικασία, σε επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξείας φλεγμονής και σε φλεγμονώδεις και βιοχημικούς επαγωγείς που προκαλούν οξειδωτικό στρες και μιτοχονδριακή δυσλειτουργία (2,11,12).

Στη φλεγμονώδη απόκριση, τα λευκοκύτταρα και τα μαστοκύτταρα υπάρχουν στις περιοχές με βλάβη που κατευθύνονται σε μια «αναπνευστική έκρηξη» ως αποτέλεσμα ενισχυμένης πρόσληψης οξυγόνου και ως εκ τούτου να ενισχύσει την παραγωγή και την κυκλοφορία των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) στη κατεστραμμένη περιοχή. Τοπικά στη περιοχή τραυματισμού εισέρχονται τα λευκοκύτταρα από τη κυκλοφορία, τα οποία ενεργοποιούνται από διάφορες χημειοκίνες και κυτοκίνες που εκκρίνονται από τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα. Στο στάδιο αυτό, τα λευκοκύτταρα απελευθερώνουν περαιτέρω κυτοκίνες και μεσολαβητές φλεγμονής. Τα ουδετερόφιλα περιέχουν κοκκία πλούσια σε λυσοζύμη, μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας και μυελοϋπεροξειδάση (MPO) που απελευθερώνονται στο ξένο ή στο αυτοαντιγόνο οδηγώντας στην καταστροφή του, με φαγοκυττάρωση, απελευθέρωση ROS και κυτοκινών όπως IL-1, IL-6 και TNF-α. Η επό-

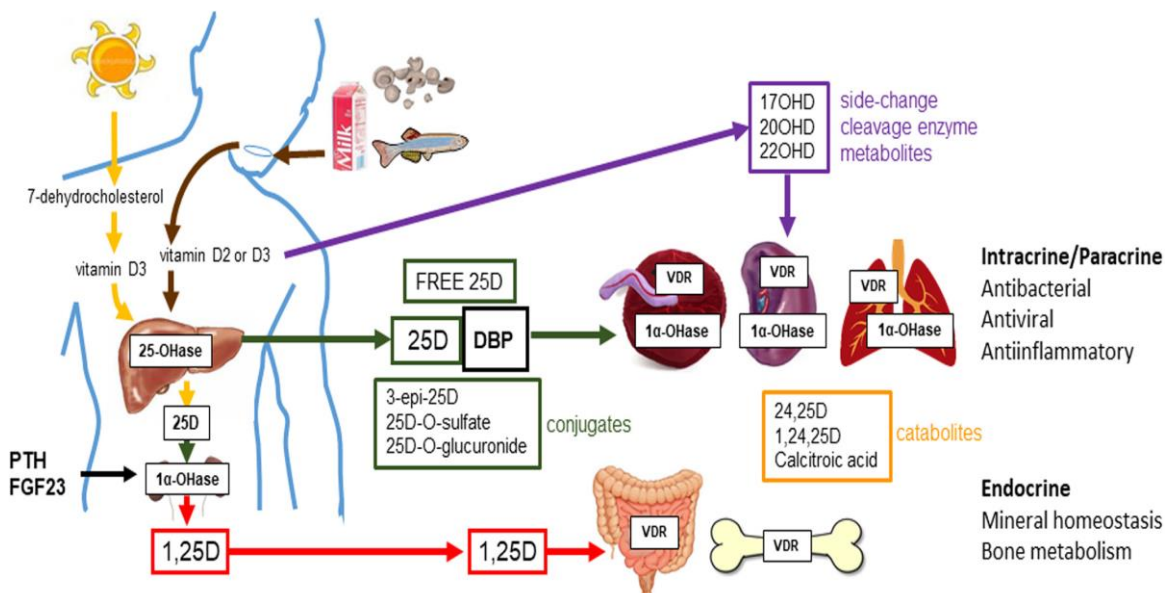
μενη γραμμή άμυνας είναι τα λεμφοκύτταρα συμπεριλαμβανομένων των T- και B-λεμφοκυττάρων και έχοντας σημαντικό ρόλο στη μεσολάβηση της φλεγμονής μέσω πολλών πολύπλοκων μηχανισμών, όπως η συνδιέγερση των λεμφοκυττάρων, η έκκριση κυτοκινών, και η παραγωγή αντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων. Υπάρχει ισορροπία μεταξύ σχηματισμού ROS/ελεύθερων ριζών και ενδογενείς αντιοξειδωτικούς αμυντικούς μηχανισμούς στη φυσιολογική και υγιή κατάσταση του σώματος. Όταν διαταράσσεται αυτή, μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες και συναφείς ζημιές που μπορεί να οδηγήσουν τραυματισμό σε όλα τα ζωτικά κυτταρικά συστατικά όπως το DNA, πρωτεΐνες και λιπίδια της μεμβράνης και κυτταρικό θάνατο. Ως αποτέλεσμα, μπορεί να προκαλέσει πολλές ασθένειες που περιλαμβάνουν διαβήτη, καρδιαγγειακές παθήσεις, φλεγμονές, καρκίνο, εκφυλιστικές ασθένειες, ισχαιμία και αναιμία (1,2,12).

Επομένως, η φλεγμονή είναι μια ανοσιακή απάντηση σε μόλυνση ή τραυματισμό στο σώμα που συμμετέχει στη διατήρηση της ομοιόστασης των ιστών υπό στρεσογόνες συνθήκες. Οι κύριοι μεσολαβητές είναι παράγοντες μεταγραφής όπως NF-κB και STAT3, φλεγμονώδη ένζυμα όπως η κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2), η μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας-9 (MMP-9), και φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα (TNF-α), ιντερλευκίνες (IL) όπως η IL-1, -6, -8 και χημειοκίνες (1,2,3,4,11,12,13).

Κεφάλαιο 2. 1,25 Dihydroxyvitamin D

Η βιταμίνη D

Η βιταμίνη D (καλσιφερόλη) έχει δύο μορφές τη D2 (εργοκαλσιφερόλη) και τη D3 (χοληκαλσιφερόλη)(14). Είναι κύριος μεταβολίτης που παίζει κρίσιμο ρόλο σε διάφορες μεταβολικές διεργασίες στο ανθρώπινο σώμα, ιδιαίτερα στην ομοιόσταση του Ca, των φωσφορικών αλάτων και στον μεταβολισμό των οστών(15). Η λήψη της γίνεται είτε από τη διατροφή π.χ. λιπαρά ψάρια και κρόκοι αυγών είτε από την έκθεση του δέρματος σε υπεριώδη ακτινοβολία B με φωτοχημικό και θερμικό μετασχηματισμό της πρόδρομης 7-δεϋδροχοληστερόλης (14,16–18).



Εικόνα 1. Μεταβολισμός βιταμίνης D (17)

Για να είναι αποτελεσματική η σύνθεση της βιταμίνης D στο δέρμα, η γωνία του ήλιου πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 45°. Κατά συνέπεια, δεν μπορεί να παραχθεί σε γεωγραφικά πλάτη 45° ή υψηλότερα (που περιλαμβάνει τον Καναδά και αρκετές ευρωπαϊκές χώρες) για 6 μήνες το χρόνο ή περισσότερο (14,16). Η Βιταμίνη D ανακαλύφθηκε για την ικανότητά της να προλαμβάνει τη ραχίτιδα μια ασθένεια σχετιζόμενη με την ανάπτυξη των οστών που προκύπτει από την ανεπαρκή πρόσληψη Ca. Η διάγνωση της ραχίτιδας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ασθενειών όπως από διαταραχές του ανοσοποιητικού που δεν σχετίζονται με την ομοιόσταση του Ca. Η έλλειψη της βιταμίνης D είναι

αρκετά διαδεδομένη. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης σε εφήβους από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες έδειξαν ότι τα επίπεδα βιταμίνης D στο 80% των ατόμων ήταν κάτω από το όριο της επάρκειας. Επιπλέον, πάνω από 40% θεωρήθηκαν ανεπαρκείς ή σοβαρά ανεπαρκείς (16).

Για τη πλειοψηφία των ανθρώπων, η καθημερινή έκθεση στο ηλιακό φως σε μία επαρκή επιφάνεια σώματος που διαρκεί 20 με 30 λεπτά μπορεί να καλύψει τις ημερήσιες ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη D. Επιπρόσθετα, όταν λαμβάνεται σε σωστές δόσεις μέσω της διατροφής και των συμπληρωμάτων μπορεί να ληφθεί επαρκής ποσότητα. Όταν η έκθεση στο ηλιακό φως δεν είναι εφικτή, ανάλογα με την ηλικία και τις δερματικές παθήσεις, οι περισσότεροι ενήλικες έχουν ανάγκη 1000–2000 IU βιταμίνης D ημερησίως για να διατηρηθούν τα επίπεδα 25-υδροξυ βιταμίνης D [25(OH)D] στο αίμα ≥ 30 ng/mL (φυσιολογικό ελάχιστο επίπεδο). Ενώ σε ευάλωτα άτομα συμπεριλαμβανομένων των εγκύων γυναικών και των ηλικιωμένων απαιτούνται δόσεις βιταμίνης D έως και 4000 IU ημερησίως για να εκπληρώσουν τις φυσιολογικές τους ανάγκες και για τη μείωση των κινδύνων ασθενειών (19).

Η βιταμίνη D καλσιφερόλη δεν είναι ένα μόριο που μετά την παραγωγή ή τη κατάποση ρέει στις φλέβες μας για να εκπληρώσει τη λειτουργία της στα όργανα-στόχους για τη διατήρηση της ομοιόστασης του Ca. Αντίθετα, απαιτείται ένας ολόκληρος καταρράκτης μεταβολικών αντιδράσεων που προηγούνται του σχηματισμού της δραστικής ορμόνης(20). Για να γίνει βιολογικά ενεργή, η διαιτητική D2 ή δερματική D3 υφίσταται διαδοχικές υδροξυλιώσεις, κυρίως ηπατική 25-υδροξυλίωση που καταλύεται από το ένζυμο CYP2R1 και άλλα ένζυμα, ακολουθούμενα από 1α-υδροξυλίωση που καταλύεται από το ένζυμο CYP27B1 σε περιφερικούς ιστούς (14). Η D3 μετά τη σύνθεσή της στο δέρμα μετατρέπεται στο ήπαρ σε 25(OH)D3, τη κύρια μορφή βιταμίνης D3 που κυκλοφορεί στον ανθρώπινο οργανισμό. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωσή της στον ορό χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης D. Η D2, δεν παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό και μπορεί να εισέλθει στην κυκλοφορία μόνο με διαιτητικές πηγές, παρόμοια με την D3, υφίσταται 25-υδροξυλίωση στο ήπαρ αποδίδοντας 25(OH)D2 (15). Ο κύριος μεταβολίτης της βιταμίνης D που κυκλοφορεί είναι η 25(OH)D και έχει χρόνο ημιζωής αρκετών εβδομάδων που ποικίλλει εποχιακά με διακυμάνσεις της σύνθεσης της δερματικής D3 (14). Το μεγαλύτερο μέρος της βιταμίνης D μεταφέρεται σε μια ανενεργή μορφή από τη πρωτεΐνη δέσμευσης της D (DBP) στο ήπαρ. Στη συνέχεια μεταφέρεται από

τη DBP στο νεφρό και μετατρέπεται στη δραστική μορφή. Η 25(OH)D [25(OH)D₃ και 25(OH)D₂] γίνεται ενεργή μετά από ένα δεύτερο στάδιο υδροξυλίωσης που κωδικοποιείται από το αλληλόμορφο CYP27B1 στο νεφρό με αποτέλεσμα ο σχηματισμός της 1,25 διυδροξυβιταμίνη D [1,25(OH)₂D₃ και 1,25(OH)₂D₂], που ονομάζεται επίσης καλσιτριόλη(15). Αυτό το ένζυμο συναντάται σε διάφορους τύπους κυττάρων (δηλαδή δέρμα, κύτταρα οστών, ανοσοκύτταρα, πλακούντας) αλλά η υψηλότερη συγκέντρωση εκφράζεται στο εγγύς σωληνάριο στο νεφρό. Στο νεφρό, η υδροξυλίωση ελέγχεται από τα επίπεδα της PTH, του Ca και των φωσφορικών (18). Στη συνέχεια, διαπερνώντας την κυτταρική μεμβράνη, η 1,25(OH)₂D συνδέεται με τον υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), που ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων στον πυρήνα. Το CYP24A1, το ένζυμο που εκκινεί τον καταβολισμό τόσο της 25(OH)D όσο και της 1,25(OH)₂D δρα ως φυσιολογικός βρόχος αρνητικής ανάδρασης (14,18).

Πολλοί τύποι κυττάρων επίσης φιλοξενούν τη 1α-υδροξυλάση και μπορούν να βιοενεργοποιηθούν σε 25(OH)D για αυτοκρινές ή παρακρινές χρήσεις έκτος από τη νεφρική ενεργοποίηση. Αυτή η ποσότητα εξωνεφρικής βιοενεργοποίησης συμβάλλει ελάχιστα στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις της 1,25(OH)₂D και δεν υπόκειται στη ρύθμιση της PTH ή FGF23. Οι 25-υδροξυ και 1,25-διυδροξυ μορφές της βιταμίνης D μπορεί να απενεργοποιηθούν και να προετοιμαστούν για έκκριση από τη νεφρική ή εξωνεφρική 24α-υδροξυλάση, η οποία προσθέτει άλλη μια ομάδα υδροξυλίου στη θέση C24, με αποτέλεσμα, αντίστοιχα, 24,25-διυδροξυβιταμίνη D (24,25(OH)₂D) ή 1,24,25-τριυδροξυβιταμίνη D (1,24,25(OH)₃D). Αυτό το μονοπάτι είναι υπό τη ρύθμιση της PTH και της FGF23, η οποία, αντίστοιχα, μειώνει και ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί τη 24,25(OH)₂D (20).

Η 1,25(OH)₂D είναι σημαντική για τη διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων Ca και φωσφορικών αλάτων στον ορό καθώς και για την ανάπτυξη και αναδόμηση των οστών. Η 1,25(OH)₂D αυξάνει την εντερική απορρόφηση του Ca και φωσφορικού και αναστέλλει την έκκριση της PTH. Διευκολύνει τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση του Ca και κινητοποιεί το Ca και φωσφορικό από το οστό. Η αξιολόγηση της κατάστασης της βιταμίνης D είναι σημαντική σε ασθένειες που σχετίζονται με τα οστά, σε πολλές παθολογίες του ήπαρ, του νεφρού, ογκολογικές ασθένειες και την εγκυμοσύνη. Επομένως, όλες οι βιολογικές διεργασίες επηρεαζόμενες από τον μεταβολισμό της βιταμίνης D δείχνουν το σημαντικό ρόλο της στην υγεία και την πρόληψη ασθενειών (15).

Η δραστική μορφή της βιταμίνης D [1,25(OH)₂D] είναι μια «δευτεροστεροειδής ορμόνη» που εμπλέκεται κυρίως στην ομοίωση ανόργανων ιόντων. Η κύρια παραγωγή της γίνεται στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα και έπειτα διανέμεται στους ιστούς στόχους μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Για τον λόγο αυτό τη κατατάσσεται ως ορμόνη. Πολλά εξωνεφρικά κύτταρα έχουν μπορούν να τη παράγουν με αποτέλεσμα ανεξάρτητες παρακρινικές ενέργειες. Μετά τη σύνθεση της 1,25 (OH)₂D, εκκρίνεται στην κυκλοφορία από τα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα και ενεργοποιούνται ειδικοί ενδοπυρηνικοί υποδοχείς της βιταμίνης D (VDR) (19).

Μέτρηση

Η 1,25(OH)₂D, αν και είναι η δραστική μορφή, δεν είναι δείκτης που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της κατάστασης της Βιταμίνης D. Οι αναμενόμενες συγκεντρώσεις της 1,25(OH)₂D ορού είναι 1000 φορές χαμηλότερες από τη 25(OH)D και βρίσκεται υπό αυστηρό ομοιοστατικό έλεγχο. Σε θέματα ανεπάρκειας βιταμίνης D που σχετίζεται με χαμηλή 25(OH)D λόγω δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού τα επίπεδα της στον ορό συχνά είναι εντός του εύρους αναφοράς ή και αυξημένα. Μόνο σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις 25(OH)D, κάτω από ~10nmol/λίτρο (4 μg/λίτρο), η 1,25(OH)₂D βρέθηκε μειωμένη και αυτό θεωρείται ότι οφείλεται σε έλλειψη του υποστρώματος. Σε αυτούς τους ασθενείς και οι δύο 25(OH)D και 1,25(OH)₂D έρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα κατόπιν συμπληρώματος διατροφής (6).

Υπάρχουν κάποιες κλινικές περιστάσεις οι οποίες μπορούν να δικαιολογήσουν τη διερεύνηση της 1,25(OH)₂D ορού. Η μέτρηση της ζητείται σε ασθενείς με ΧΝΝ όπου παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα 1,25(OH)₂D μετά τη μείωση του ρυθμού της πειραματικής διήθησης που οφείλεται σε εξασθενημένη 1-α-υδροξυλάση (CYP27B1). Αρκετές ασθένειες μπορεί είτε να αυξήσουν είτε να μειώσουν τη συγκέντρωση 1,25(OH)₂D σε ανεπιθύμητα επίπεδα όπου οφείλονται σε διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης D στο στάδιο παραγωγής της 1,25(OH)₂D. Ταξινομούνται σε 3 διαφορετικές αιτίες: Διαταραχές στο ένζυμο CYP27B1, μεταλλάξεις στον υποδοχέα VDR και από καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από υπερβολική εξωνεφρική μετατροπή της 25(OH)D σε 1,25(OH)₂D. Η εξαρτώμενη από τη βιταμίνη D ραχίτιδα τύπου 1(VDDR I), είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που προκαλείται από μια αδρανοποιητική μετάλλαξη στο CYP27B1 έχει ως αποτέλεσμα αδυναμία παραγωγής 1,25(OH)₂D και επομένως αφύσικα χαμηλές συγκεντρώσεις

(κάτω από 59 pmol/L). Παρομοίως, διαταραχές στις οποίες η FGF23 είναι αυξημένη, όπως είναι η Χ-Φυλοσύνδετη Υποφωσφαταιμία (XLH) και η οστεομαλακία που προκαλείται από όγκους έχουν ως αποτέλεσμα πολύ χαμηλή 1,25(OH)2D σε συνδυασμό με χαμηλή επίπεδα φωσφορικών αλάτων καθώς, τα αυξημένα επίπεδα FGF23 έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή του CYP27B1. Οι μη προκαλούμενες από FGF23 διαταραχές που εμφανίζουν υποφωσφαταιμία, συμπεριλαμβανομένης της κληρονομικής υποφωσφαταιμικής ραχίτιδας με υπερασβεστιουρία, ιδιοπαθή υπερασβεστιουρία και σύνδρομο Fanconi εμφανίζουν παρόμοιους φαινότυπους, ωστόσο, σε αντίθεση με τα σύνδρομα που προκαλούνται από FGF23, έχουν ως αποτέλεσμα φυσιολογικά επίπεδα FGF23 και φυσιολογικά ή οι αυξημένες συγκεντρώσεις 1,25(OH)2D. Ελαττώματα στον VDR, μειώνουν τη σύνδεση και την επακόλουθη ορμονική δραστηριότητα της 1,25(OH)2D οδηγούν σε Ραχίτιδα τύπου 2 που εξαρτάται από τη βιταμίνη D (VDDR II). Σε αυτά τα άτομα βρίσκονται πολύ υψηλά επίπεδα 1,25(OH)2D. Ασθένειες που εμφανίζουν υπερβολικές ποσότητες εξωνεφρικής 1-α υδροξυλίωση, όπως η σαρκοείδωση, η φυματίωση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και οι λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές, χαρακτηρίζονται όλες από το σχηματισμό κοκκιωμάτων, με την ικανότητα υδροξυλίωσης του 25(OH)D για να σχηματιστεί 1,25(OH)2D, που διευκολύνει τις αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις ανοσοαποκρίσεις. Αυτή η εξωνεφρική 1 υδροξυλίωση από το τοπικό CYP27B1 δεν ελέγχεται από PTH, FGF23, φωσφόρο ή 1,25(OH)2D, αλλά ρυθμίζεται από τοπικούς παράγοντες όπως η IFN- και η IL15 και εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα του υποστρώματος. Κατά την υπερβολική παραγωγή 1,25(OH)2D ξεφεύγει από τους περιορισμούς του ενδοκυτταρικού χώρου και χύνεται στη συστηματική κυκλοφορία και αυξάνει τις συγκεντρώσεις της 1,25(OH)2D στο αίμα σε ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα (πάνω από 159 pmol/L). Στην τοξικότητα της βιταμίνης D, η 1,25(OH)2D φαίνεται να είναι φυσιολογική ή ακόμη και μειωμένη (6,20,21).

Η μέτρηση της 1,25(OH)2D είναι μια πρόκληση καθώς βρίσκεται σε μικρές συγκεντρώσεις στη κυκλοφορία του αίματος (21,22). Όσον αφορά τη μέτρηση της έχουν αναπτυχθεί 3 βασικές μέθοδοι: CPBA, ανοσοδοκιμασία και LC-MS.

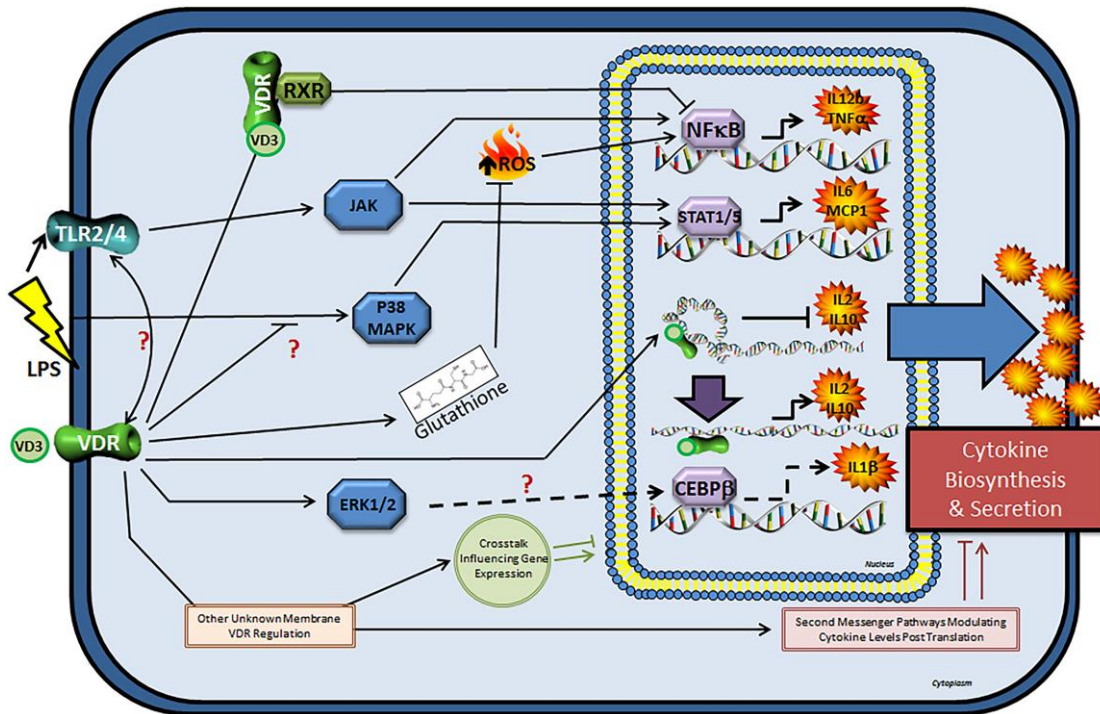
Αρχικά, αναπτύχθηκε μια CPBA δοκιμασία που χρησιμοποιούσε ένα εντερικό εκχύλισμα κοτόπουλου που περιέχει το VDR που αντικαταστάθηκε στη συνέχεια από VDR θύμου μόσχου και 3H-1,25(OH)2D ως ιχνηθέτη. Αυτές οι δοκιμασίες απαιτούσαν προετοιμασία δείγματος με HPLC για να αποφευχθούν παρεμβαλλόμενες ουσίες και στη συνέχεια

αντικαταστάθηκαν από ανοσοπροσδιορισμούς(22). Οι ραδιοανοσοκιμασίες (RIA) ήταν οι πρώτες που κυκλοφόρησαν και επικράτησαν και χρησιμοποιούσαν αντίσωμα (π.χ. πολυκλωνικό πρόβατο) και $^{125}\text{I}-1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ως ιχνηθέτη(22). Αυτές οι δοκιμασίες όμως είχαν συχνά διασταυρούμενη αντίδραση με άλλους μεταβολίτες της D (21). Επιπλέον, είναι διαθέσιμα και kit ELISA από την IDS και την Immunodiagnostik(22). Τέλος, η πιο πρόσφατη είναι πλήρως αυτοματοποιημένη δοκιμασία χημειοφωταύγειας (CLIA) από τη DiaSorin. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί τον VDR ως μόριο σύλληψης, δεσμεύοντας την $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στον VDR έναντι του DBP στο δείγμα, και συγχρόνως δεσμεύει τις $25(\text{OH})\text{D}$, $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, και $25,26(\text{OH})_2\text{D}$ στον DBP, και με τη χρήση ενός μονοκλωνικού αντισώματος ανιχνεύει επιλεκτικά τη διαμόρφωση VDR που προκαλείται από τη δέσμευση του συνδέτη (21,22). Αυτό με τη σειρά του συνδέεται στα μαγνητικά σφαιρίδια επιτρέποντας την έκπλυση των μη δεσμευμένων υλικών και ακολουθούμενο από ένα συζευγμένο μονοκλωνικό αντίσωμα με σήμανση χημειοφωταύγειας και ειδικό επίτοπο στην περιοχή δέσμευσης συνδέτη. Μετά το πλύσιμο, ενεργοποιείται και ποσοτικοποιείται το σήμα της χημειοφωταύγειας, η ισχύς του οποίου είναι ευθέως ανάλογη με την ποσότητα της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ στο δείγμα(22). Ενώ οι ανοσοπροσδιορισμοί είναι αρκετά εύκολοι ικανοί να μετρούν πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, οι δοκιμασίες LC-MS/MS αγωνίζονται να αποκτήσουν αρκετή ευαισθησία για να μετρηθούν με ακρίβεια στις χαμηλότερες περιοχές φυσιολογικών συγκεντρώσεων (21). Το κύριο πρόβλημα που πρέπει να ξεπεραστεί χρησιμοποιώντας τη LC-MS για τη μέτρηση της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ είναι η περιορισμένη ευαισθησία που προκαλείται από τα χαμηλά επίπεδα κυκλοφορίας της $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ και τη κακή απόδοση ιονισμού. Το πρόβλημα ευαισθησίας μπορεί να αντιμετωπιστεί χρησιμοποιώντας εκχύλιση ανοσοσυγγένειας με ένα αντίσωμα στην $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ πριν από την HPLC και τη διαδοχική φασματομετρία μάζας. Με τη χρήση ενός συστήματος 2D χρωματογραφίας, ο θόρυβος του περιβάλλοντος μειώνεται και η ρύπανση του οργάνου MS μειώνεται. Το σύστημα αποτελείται από δύο παράλληλα συνδεδεμένες στήλες. Πρώτα γίνεται ελκούμεση των αναλυόμενων ουσιών που θέλουμε και έπειτα συνδέεται με τη δεύτερη στήλη. Η δεύτερη μέθοδος είναι η χρήση παραγωγοποίησης με πολικές ομάδες όπως η PTAD ή ο σχηματισμός προσαγωγών με αμμωνία ή λίθιο. Σε αυτές τις μετρήσεις, το δευτεριωμένο $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ χρησιμοποιείται ως εσωτερικό πρότυπο για τον υπολογισμό της ανάκτησης. Τα περισσότερα από αυτά βασίζονται στην ίδια αντίδραση Diels-Alder που λαμβάνει χώρα στη δομή διενίου δίπλα στον

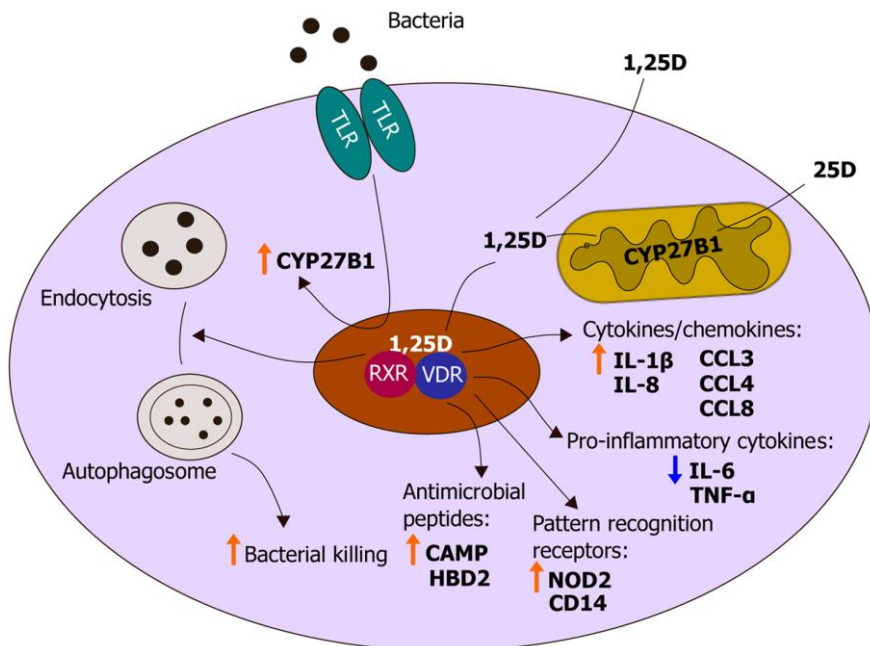
δακτύλιο A στη ραχοκοκαλιά της βιταμίνης D. Τα μόρια διοφαινιλίου διαφέρουν στις ομάδες που συνδέονται με τη ραχοκοκαλιά της τριαζόλης. Οι δύο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι παράγοντες παραγωγοποίησης είναι το PTAD και το Amplifex. Ο συνδυασμός εκχύλισης ανοσοσυγγένειας με παραγωγοποίηση έχει επιτύχει LOQ για 1,25(OH)2D3 3 pM (1,2 pg/mL) και για 1,25(OH)2D2 1,5 pM (0,6 pg/mL)(21,22).

Ανοσοποιητικό και φλεγμονή

Κυτταρικές μελέτες δείχνουν ότι η βιταμίνη D είναι ένας βασικός ρυθμιστής της ανοσοποιητικής λειτουργίας και της φλεγμονής. Εκτιμάται ότι η βιταμίνη D ασκεί ευρείες ρυθμιστικές επιδράσεις στα κύτταρα του προσαρμοστικού και του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος (23). Τα κύρια στοιχεία που αποκάλυψαν τη διεγερτική δυνητική επίδραση της βιταμίνης D στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα είναι όταν χρησιμοποιήθηκε μουρουνέ-λαιο για τη θεραπεία της φυματίωσης ενισχύοντας το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα και αναστέλλοντας την προσαρμοστική ανοσοαπόκριση(24). Τοπικά στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος γίνεται παραγωγή της 1,25(OH)2D από τη από την κυκλοφορούσα 25OHD καθώς εκφράζουν VDR, CYP27B1 και CYP2R1. Σε αντίθεση με τα νεφρά, η ρύθμιση του CYP27B1 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού δεν έχει την ορμονική ρύθμιση της PTH και της FGF23, το προϊόν της 1,25(OH)2D, τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων (23,24). Ο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D έχει αντιφλεγμονώδη δράση, επιδρά στο φλεγμονώδες προφίλ των μονοκυττάρων ρυθμίζοντας την έκφραση και παραγωγή αρκετών προφλεγμονωδών κυτοκινών συμπεριλαμβανομένων των TNF-α, IL-1β, IL-6 και IL-8. Επιπρόσθετα, σε κύτταρα που διαθέτουν τον μεμβρανικό υποδοχέα D (mVDR) εμφανίζεται άμεση δράση. Ωστόσο, η πλειονότητα των βιολογικών λειτουργιών της βιταμίνης D διαμεσολαβείται μέσω της ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης. Ο ενεργός μεταβολίτης, 1,25(OH)2D3, συνδέεται με τον πυρηνικό υποδοχέα (nVDR) με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα και σχηματίζουν ένα ετεροδιμερές με τον υποδοχέα ρετινοειδούς X (RXR) και δημιουργούν ένα σύμπλεγμα που ενισχύει ή καταστέλλει τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων. Ο nVDR υπάρχει σε πολλαπλά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όπως ανθρώπινα κύτταρα Treg, ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα, B κύτταρα και μακροφάγα (23).



Εικόνα 2 Επισκόπηση ρύθμισης της μεταγραφής, παραγωγής και έκκρισης κυτοκίνης σε κύτταρα του ανοσοποιητικού με τη μεσολάβηση του VDR(23).



Εικόνα 3 Αντιβακτηριακή δράση της βιταμίνη D στα μονοκυτταρικά κύτταρα(16).

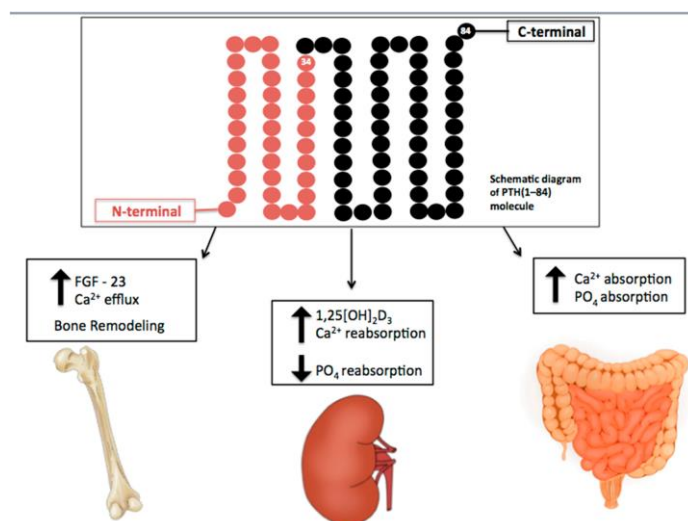
Κεφάλαιο 3. PTH(1-84)

Η παραθυρεοειδή ορμόνη (PTH) είναι ο κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού των οστών και των μετάλλων που παράγεται από τα κύρια κύτταρα στους παραθυρεοειδείς αδένες και η έκκρισή της ρυθμίζεται από αλλαγές στη συγκέντρωση του ασβεστίου στο αίμα (25,26). Ο κύριος ρόλος της είναι να αυξάνει τη συγκέντρωση του ασβεστίου στο πλάσμα διεγείροντας την απελευθέρωση ασβεστίου από τον σκελετό, ενώ αυξάνει και την επαναρρόφηση του ασβεστίου από τους νεφρούς στο άπω σωληνάριο. Η PTH διεγείρει επίσης τη σύνθεση της βιταμίνης D σε 1,25(OH)₂D της οποίας η σύνθεση γίνεται στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο και η δράση της οποίας προκαλεί αύξηση της απορρόφησης του διατροφικού ασβεστίου όσο και του φωσφόρου στο έντερο. Ένας άλλος στόχος της PTH είναι οι οστεοκλάστες, που οδηγούν σε αυξημένη οστική απορρόφηση με απελευθέρωση φωσφόρου και ασβεστίου στο αίμα. Τέλος, η ιδιότητα της PTH να διεγείρει τον σχηματισμό οστών (ως αναβολικό αποτέλεσμα) χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στην κλινική πρακτική για θεραπεία της οστεοπόρωσης (7,25).

Οι συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφορικών στον ορό ρυθμίζονται από τη PTH, τη 1,25(OH)₂D και την FGF23. Ενισχυμένη έκκριση της PTH εμφανίζεται σε απόκριση σε υπασβεστιαϊμία, υπερφωσφαταιμία και/ή μείωση των επιπέδων ορού της 1,25(OH)₂D, ενώ υψηλά επίπεδα ασβεστίου, 1,25(OH)₂D ή FGF23 στον ορό καταστέλλουν την έκκριση της PTH (26). Μόλις εκκριθεί, αποβάλλεται ταχέως από το πλάσμα μέσω της κυτταρικής πρόσληψης κυρίως από το ήπαρ και τα νεφρά, όπου υφίσταται ενδοκυτταρική πρωτεόλυση σε ενεργό αμινο- και ανενεργά θραύσματα καρβοξυλ-τερματικού PTH. Τα N-τερματικά θραύσματα PTH αποικοδομούνται γρήγορα *in situ* από το ήπαρ και τους νεφρούς, ενώ τα καρβοξυ-τερματικά (C-τερματικά) θραύσματα PTH απελευθερώνονται κυρίως στο αίμα και τελικά απεκκρίνονται από το νεφρό(26). Η PTH ασκεί τις κλασικές βιολογικές της επιδράσεις στα οστά και τα νεφρά μέσω των πρώτων 34 αμινοξέων (N-τερματικό), τα οποία συνδέονται με τον τύπο I υποδοχέα PTH/PTHrP (PTH1R) στον ιστό-στόχο και στη συνέχεια προάγει την παραγωγή ενδοκυτταρικής κυκλικής αδενοσίνης μονοφωσφορικού (cAMP) και οδηγεί σε ενεργοποίηση των δύο πρωτεϊνικών μονοπάτιων κινάσων A και C σε νεφρικά σωληναριακά κύτταρα, οστεοβλάστες, και οστεοκύτταρα (7,26,27). Στο νεφρό, η PTH αυξάνει τη σύνθεση της 1,25(OH)₂D και διεγείρει την επαναρρόφηση του Ca στο άπω

σωληνάριο. Επιπλέον, μειώνει τη νεφρική επαναρρόφηση του φωσφόρου στο εγγύς σωληνάριο. Στα οστά, δρα μέσω ενός υποδοχέα που βρίσκεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών. Η ενεργοποίηση αυτού του υποδοχέα διεγείρει την παραγωγή υποδοχέα RANK-L σε συνδυασμό με Ιντερλευκίνη-1 και 1,25(OH)₂D, ενώ αναστέλλει την έκφραση της οστεοπρωτεγερίνης, ένας αναστολέας του υποδοχέα RANK που βρίσκεται σε την επιφάνεια των προ-οστεοκλαστών. Η ενεργοποίηση του RANK υποδοχέα επάγει τη μετατροπή των προ-οστεοκλαστών σε ενεργούς οστεοκλάστες που οδηγούν σε οστική απορρόφηση ασβεστίου από τα οστά. Επιπλέον, η PTH προάγει τον σχηματισμό οστού βοηθώντας στη στρατολόγηση, τον πολλαπλασιασμό, και διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, καθώς και μείωση της απόπτωσης τους(7,27).

Ο PTH1R εκφράζεται σε διάφορους άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του παγκρέατος, του μυελού των οστών και των αγγείων. Η PTH και PTHrP μέσω της ενεργοποίησης του PTH1R στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων ασκούν οξείες αγγειοδιασταλτικές δράσεις και μειώνουν το αγγειακό οξειδωτικό στρες και τα προασβεστικά σήματα που οδηγούν στην αρτηριοσκληρωτική νόσο. Ασθένειες ή παρεμβάσεις που εμποδίζουν τη παρακρινή σηματοδότηση PTHrP/PTH1R μπορεί να προάγουν την αγγειακή νόσο. Οι βιολογικές δράσεις της PTH επεκτείνονται επομένως πέρα από τη διατήρηση του μεταβολισμού των μετάλλων και των οστών σε ενδοκρινικές, ανοσολογικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η σηματοδότηση PTHrP/PTH1R ευνοεί τη μυϊκή ατροφία. Αυτό ενισχύει περαιτέρω την έννοια της PTH ως σημαντικής ουραιμικής τοξίνης (27).



Εικόνα 4. Φυσιολογικές δράσεις της PTH(28).

Η PTH είναι μια ορμόνη μονής αλυσίδας με 84 αμινοξέα που κωδικοποιείται από ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 11p. σε απόκριση της μείωσης της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης ιονισμένου ασβεστίου στο πλάσμα (29). Αρχικά συντίθεται ως πολυπεπτιδίο 115 αμινοξέων που ονομάζεται preproPTH, η οποία υφίσταται δύο διαδοχικές πρωτεολυτικές διασπάσεις εντός του τραχύ ενδοπλασματικού δικτύου στο αμινοτελικό άκρο (Nterminal) πρώτα στη proPTH (90 αμινοξέα) και στη συνέχεια σε PTH (84 αμινοξέα) την κύρια μορφή της ορμόνης που αποθηκεύεται και εκκρίνεται από τους αδένες (7,26). Η PTH διασπάται από την προ-προ-PTH, όπου αποθηκεύεται (μαζί με θραύσματα) στους παραθυρεοειδείς αδένες για μεταγενέστερη απελευθέρωση σε εκκριτικούς κόκκους. Το χαμηλό εξωκυτταρικό Ca διεγείρει την απελευθέρωση της PTH στο αίμα. Μόλις εκκριθεί ο χρόνος ημιζωής της είναι 2–4 λεπτά (7,29). Η διάσπασή της γίνεται σε δύο καταστάσεις, εντός του παραθυρεοειδούς αδένου και μετά την έκκριση. Το μοτίβο διάσπασης μπορεί να είναι ταξινομημένο ανά θέση σε N-τερματικό, καρβοξυ (C)-τελικό και θραύσματα της μέσης περιοχής. Αυτά στη συνέχεια μεταβολίζονται από τους νεφρούς και το ήπαρ τα οποία στη συνέχεια απελευθερώνουν θραύσματα στην κυκλοφορία (7,29).

Μέτρηση

Το 1963 αναπτύχθηκε η πρώτη μέθοδος για την ανάλυση της PTH και μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί 3 γενιές.

Δοκιμασία 1^{ns} γενιάς: Η PTH προσδιορίστηκε αρχικά με τη C-τερματική ραδιοανοσοδοκιμασία (RIA) το 1963. Η ανάλυση PTH πρώτης γενιάς χρησιμοποίησε ένα πολυκλωνικό αντίσωμα διαφόρων επιτόπων που ήταν κυρίως εντός του μεσαίου ή του C-τερματικού τμήματος της PTH. Τα αρνητικά της δοκιμασίας αυτής ήταν η μη ειδική ανίχνευση της PTH(1-84) και η κατεύθυνσή τους κυρίως στο μη βιοενεργό τμήμα του μορίου της PTH. Στους ανθρώπους, τα C-τερματικά θραύσματα PTH ξεκινούν τη δομή τους στη θέση αμινοξέων 34, 37, 38 ή 45 και έτσι στερούνταν εντελώς το βιολογικά ενεργό N-τερματικό τμήμα της PTH (1-84). Με την ανάλυση αυτή μετρήθηκε το 20% της κυκλοφορούσας PTH και το 80% C-τερματικά θραύσματα PTH το οποίο αυξήθηκε έως και 95% της κυκλοφορούσας PTH σε ασθενείς με ΧΝΝ. Ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς ευαισθησίας και ειδικότητας που προκαλείται από διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με τα βιολογικά ανενεργά θραύσματα της PTH, οδηγήθηκαν σε αντικατάσταση από τις δοκιμασίες PTH δεύτερης γενιάς

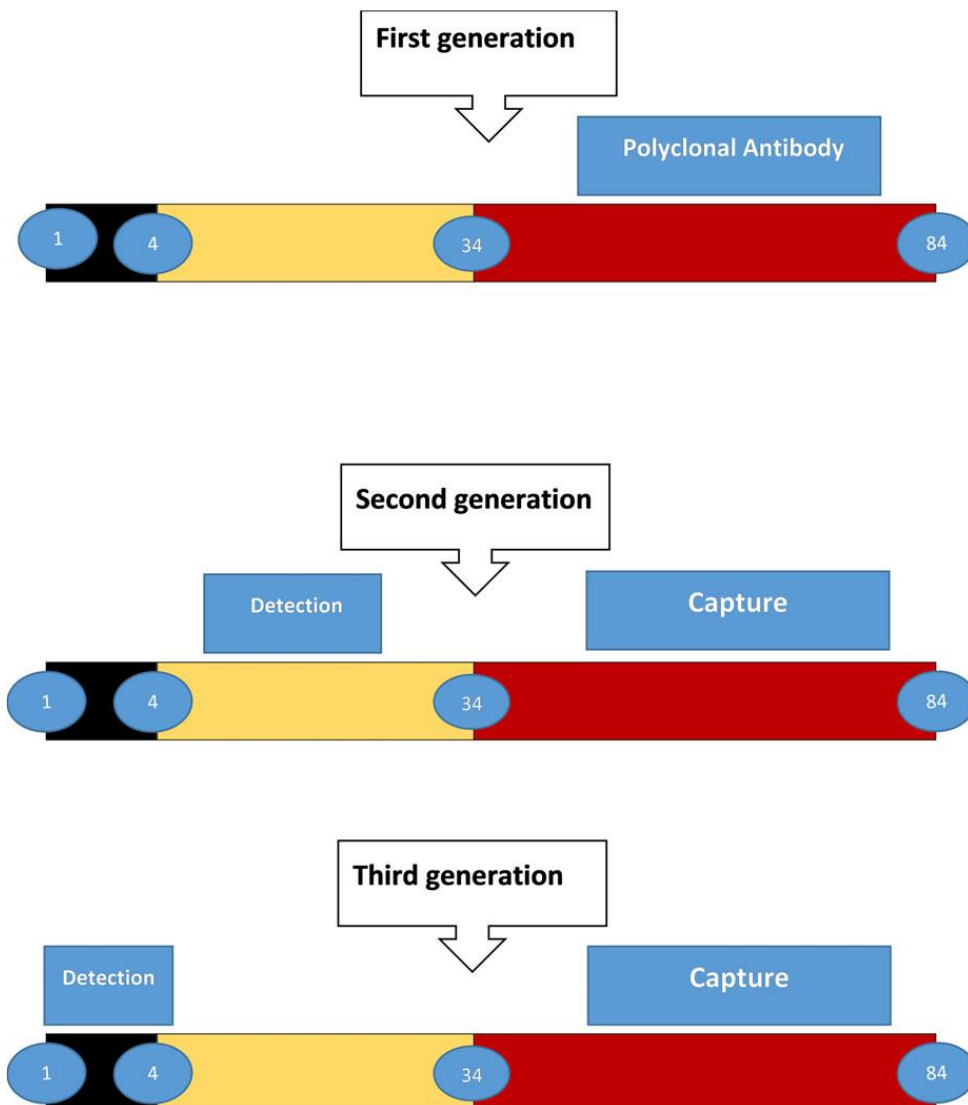
χρησιμοποιώντας τεχνικές ανοσοδοκιμασίας σάντουιτς όπως η χημειοφωταύγεια (CLIA), ELISA και ανοσοραδιομετρικός προσδιορισμός (IRMA) (26,30).

Δοκιμασία 2^{ης} γενιάς: είναι η πιο κοινή ανάλυση για τη μέτρηση των επιπέδων της PTH και αναπτύχθηκε το 1987. Η μέθοδος χρησιμοποιεί δύο αντισώματα, ένα επικαλυμμένο αντίσωμα έναντι του C-τερματικού τμήματος της PTH (θέσεις αμινοξέων 39-84) (στερεή φάση) και ένα επισημασμένο αντίσωμα έναντι του N-τελικού τμήματος της PTH (θέσεις αμινοξέων 12-18, 13-24 ή 26-32). Αρχικά, θεωρήθηκε ότι η ανάλυση ανιχνεύει την ενεργή PTH(1-84) ως αποτέλεσμα να την ονομάσουν «άθικτη PTH» (intact PTH). Όμως, έχει διασταυρούμενη αντίδραση με θραύσματα C-PTH 7-84 δείχνοντας χαμηλή ειδικότητα. Έπιπλέον, υπάρχει ασυνέπεια μεταξύ των μεθόδων δεύτερης γενιάς καθώς μετρούν διαφορετικούς τύπους και ποσότητες των κυκλοφορούντων θραυσμάτων PTH, δίνοντας μεταβλητότητα και ασυνεπή αποτελέσματα μεταξύ στις μετρήσεις PTH. Τα μη-(1-84) θραύσματα PTH αντιπροσωπεύουν περίπου 10% των κυκλοφορούντων C-τερματικών θραυσμάτων PTH σε ασθενείς με ΧΝΝ συνήθως ξεκινούν από τη θέση αμινοξέων 4, 7, 8, 10 ή 15 με το κύριο θραύσμα που πιθανώς ξεκινά από τη θέση 7, που ονομάζεται PTH (7-84). Η PTH (7-84) αναστέλλει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, προκαλεί απόπτωση οστεοκυττάρων, αναστέλλει την οστική απορρόφηση, και μειώνει τη σύνθεση 1,25(OH)2D στους νεφρούς. Επομένως, η PTH τρίτης γενιάς ανάλυση έχει αναπτυχθεί προκειμένου να βελτιωθεί η διαγνωστική ακρίβεια (26,29,30).

Δοκιμασία 3^{ης} γενιάς PTH, επίσης γνωστή ως «βιοδραστική», «βιοάθικτη» ή «ολικής» PTH (1-84) είναι διαθέσιμη από το 1999. Χρησιμοποιεί ένα επικαλυμμένο αντίσωμα παρόμοιο με της δεύτερης γενιάς ενώ για την ανίχνευση χρησιμοποιεί ένα διαφορετικό αντίσωμα έναντι του πιο κοντινού άκρου, του N-άκρου (θέσεις αμινοξέων 1-4). Στην αρχή θεωρήθηκε ότι μετρά αποκλειστικά τη βιολογικά ενεργή PTH (1- 84), αλλά όχι τα θραύσματα μη PTH(1-84). Ωστόσο, μεταγενέστερες μελέτες απέδειξαν ότι η ολική ανάλυση PTH δεν ανιχνεύει μόνο το πλήρες μήκος PTH(1-84) αλλά και διασταυρούμενη μορφή της PTH σε μια N-τερματική που δεν ανιχνεύεται από τις περισσότερες intact PTH αναλύσεις. Η N-τερματική PTH μορφή αντιπροσωπεύει το 4-8% της κυκλοφορούσας PTH σε φυσιολογικά άτομα αλλά αυξάνεται στο 15% σε ασθενείς με ΧΝΝ. Επιπρόσθετα, σε ορισμένους ασθενείς με καρκίνωμα παραθυρεοειδούς και σοβαρού πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού η N-τερματική μορφή PTH μπορεί να υπερπαραγάγεται και αντιπροσωπεύει ένα πολύ

μεγαλύτερο ποσοστό της κυκλοφορούσας PTH. Με τη χρήση δοκιμασιών 3^{ης} γενιάς σε ασθενείς με ΧΝΝ παρέχονται αποτελέσματα περίπου 50%-70% αυτών που μετρήθηκαν με την άθικτη PTH ανάλυση και περίπου 15% χαμηλότερα από εκείνα σε άτομα χωρίς ΧΝΝ (26,29,30).

Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι οι τιμές PTH που μετρούνται από τη ανάλυση intact PTH και η βιοδραστική ανάλυση PTH συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό. Ωστόσο, η ανάλυση intact PTH είναι πιο διαδεδομένη, επικυρωμένη και λιγότερο ακριβή από τη δοκιμασία ολικής PTH επομένως, το KDIGO του 2017 πρότεινε τη χρήση αναλύσεων PTH δεύτερης γενιάς στη κλινική πρακτική ρουτίνας(26,29,30).



Εικόνα 5. Στόχοι επιτόπων αναλύσεων PTH (30).

Κεφάλαιο 4. Συσχέτιση βιοδεικτών με ασθένειες

Νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια

Οι καρδιακές και νεφρικές παθήσεις συχνά συνυπάρχουν και αυξάνουν σημαντικά τη θνησιμότητα, τη νοσηρότητα και την πολυπλοκότητα και το κόστος της περίθαλψης. Σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε αιμοκάθαρση, οι κύριες αιτίες θανάτου είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις και οι επιπλοκές τους. Η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σχετίζεται με χειρότερα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας(31). Τη νεφρική έκβαση επηρεάζουν τα ανάλογα της βιταμίνης D που μπορούν να επηρεάσουν την πρωτεϊνουρία, την αρτηριακή πίεση και τη φλεγμονή(32). Η ουραιμία είναι μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής και τα προκλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η 1,25(OH)2D μειώνει τους φλεγμονώδεις βιοδείκτες (32).

Ο συσχετισμός του επιπέδου της PTH στον ορό και των παραμέτρων μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού έδειξε την εξασθενημένη αυτόνομη λειτουργία σε ασθενείς με ΧΝΝ. Επιπλέον, από τη συσχέτιση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας στη ΧΝΝ και του επιπέδου της PTH προκύπτει ότι η PTH πιθανόν να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη ουραιμικής μυοκαρδιοπάθειας (33).

Η ΧΝΝ-ΔΜΟ περιλαμβάνει μια ευρεία συστηματική διαταραχή που εκδηλώνεται σε ουραιμικούς ασθενείς με διαταραχές στο μεταβολισμό των μετάλλων και των οστών και την εξωοστική ασβεστοποίηση. Αυτό το σύνδρομο περιλαμβάνει μία ή συνδυασμό των ακόλουθων καταστάσεων: αγγειακή ή άλλη ασβεστοποίηση μαλακών ιστών, ανεπάρκεια βιταμίνης D, ανωμαλίες στον οστικό κύκλο, μη φυσιολογικό μεταβολισμό ασβεστίου και φωσφορικών αλάτων, αύξηση των επιπέδων FGF-23 και PTH (28).

Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός στη ΧΝΝ είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη αγγειακών ασβεστώσεων και για την αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (33). Στη καρδιακή ανεπάρκεια εντοπίζονται ανωμαλίες στο μεταβολισμό των μετάλλων και οστών(25). Ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός έχει εντοπιστεί σε αυτή τη περίπτωση και η αξιοποίηση της ανάλυσης PTH για μια πιο εξατομικευμένη διαχείριση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έχει προταθεί (25).

Ο πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός έχει συσχετιστεί με καρδιακές παθήσεις, υποκείμενες στις πιθανές καρδιακές συνέπειες των αυξημένων επιπέδων PTH στην

κυκλοφορία. Επιπλέον, καθώς η καρδιά είναι ένα από τα όργανα-στόχους της PTH συμμετέχει στη παθογένεση των καρδιαγγειακών παθήσεων και έχει διαφορετικές επιδράσεις στην καρδιά, μπορεί να διεγείρει την υπερτροφία, τις αρρυθμίες και μια προοξειδωτική κατάσταση (25).

Η PTH έχει άμεση υπερτροφική δράση στα καρδιομυοκύτταρα. Η διέγερση της PTH στα καρδιομυοκύτταρα προάγει την αύξηση της σύνθεσης και της έκφρασης πρωτεϊνών εμβρυϊκού τύπου μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C και επηρεάζει τη συστατική λειτουργία αναστέλλοντας τις επιδράσεις που προκαλούνται από τους αδρενεργικούς υποδοχείς μέσω της ίδιας οδού(28). Η ικανότητα της PTH να διεγείρει την αντι-υπερτροφική απόκριση συμπεριλαμβανομένης της μεταγραφής του γονιδίου του νατριουρητικού πεπτιδίου και από την αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του N-τερματικού προ-B-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) ενισχύει την υπερτροφική επίδραση της στα καρδιακά κύτταρα. Η υπερτροφική επίδραση της PTH στην καρδιά αποδείχθηκε επίσης από μια στενή σχέση μεταξύ της μάζας της αριστερής κοιλίας της και των επιπέδων της PTH. Επομένως, αυτή η δράση της PTH μπορεί να καταστείλει τη συστατικότητα των καρδιομυοκυττάρων (25).

Μια ακόμα δράση της PTH είναι ότι μπορεί να διεγείρει καρδιακές αρρυθμίες. Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ο υπερπαραθυρεοειδισμός σχετίζονται με τη συμπαθητική υπερδραστηριότητα. Σε αυτή την περίπτωση, η PTH 1-34 ήταν σε θέση να διευκολύνει την απελευθέρωση νορεπινεφρίνης στους κόλπους της ανθρώπινης καρδιάς ενεργοποιώντας τους υποδοχείς PTH. Επομένως, πολύ αυξημένα επίπεδα PTH που μπορούν να παρατηρηθούν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορούν να συμμετάσχουν στην αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νεύρου και στη σχετική καρδιαγγειακή θνησιμότητα (25).

Η υπερφόρτωση Ca στα καρδιομυοκύτταρα σχετίζεται με την επίδραση της PTH στη καρδιά. Αυτή η υπερφόρτωση Ca προκαλούμενη από την PTH εμφανίζεται ως παράδοξο για καταστάσεις υπερπαραθυρεοειδισμού. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν μια μεσολαβούμενη από τον υποδοχέα αύξηση του διαύλου ασβεστίου τύπου L στο επίπεδο της πλασματικής μεμβράνης που οδηγεί σε δευτερογενή είσοδο Ca στα κύτταρα του μυοκαρδίου και κινητοποίηση του Ca από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Την αύξηση αυτή παράγού και η PTH 1-34 όσο και η PTH 1-84. Αυτή η αύξηση του κυττοσολικού ασβεστίου μπορεί να αποτραπεί από τον αναστολέα διαύλων ασβεστίου βεραπαμίλη (25).

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός προκαλεί οξειδωτικό στρες. Παρατηρείται υψηλότερη παραγωγή H₂O₂ στα μονοπυρηνικά κύτταρα του περιφερικού αίματος όταν τα επίπεδα PTH είναι αυξημένα. Η αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου που προκαλείται από την PTH μπορεί να βλάψει τη μιτοχονδριακή λειτουργία και την παραγωγή ATP, προκαλώντας την παραγωγή ROS και οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες καθώς και φλεγμονή και, στο τέλος, στη νέκρωση των καρδιομυοκυττάρων (25).

Τέλος, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της PTH στην κυκλοφορία μπορεί να διεγείρουν τη σύνθεση αλδοστερόνης των επινεφριδίων, ξεκινώντας έναν φαύλο κύκλο μεταξύ υπερπαραθυρεοειδισμού και υπεραλδοστερονισμού και οδηγώντας σε πιο προφλεγμονώδεις, προοξειδωτικές και προϊνωτικές δράσεις (25). Η καλσιτριόλη, μέσω του μηχανισμού μείωσης της έκφρασης της ρενίνης, της δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και της αλληλεπίδρασής της με τον υποδοχέα της βιταμίνης D, μπορεί να αποφέρει οφέλη για την καρδιοπάθεια. Η 1,25(OH)₂D μειώνοντας τα επίπεδα της PTH προκαλεί έμμεσα μείωση της σύνθεσης αλδοστερόνης και ορυκτοκορτικοειδών. Η αυξημένη αλδοστερόνη του πλάσματος σχετίζεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και καρδιαγγειακή νόσο σε κατάσταση υποβιταμίνωσης D. Ο υπερπαραθυρεοειδισμός μέσω αυτών των διαφορετικών μηχανισμών μπορεί επομένως να επιταχύνει την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (35).

Η χρόνια υπερασβεστιαμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και συμπτωματικές εκδηλώσεις οδηγώντας στην ανάπτυξη υπέρτασης, υπερτροφίας του μυοκαρδίου και μείωση του διαστήματος ποιοτικού χρόνου με αρρυθμία (33).

Η ΧΝΝ σχετίζεται με υψηλά ποσοστά αρτηριοσκλήρωσης ή σκλήρυνσης των αρτηριών ανεξάρτητα από την παρουσία σημαντικής αθηροσκλήρωσης. Το κύριο χαρακτηριστικό της νεφρικής νόσου είναι η ασβεστοποίηση της έσω και της έσω στιβάδας των αγγείων. Οι αυξήσεις στα φωσφορικά, το ασβέστιο και το προϊόν φωσφορικού ασβεστίου ορού, μεταξύ άλλων παραγόντων, εμπλέκονται άμεσα στην προώθηση της ασβεστοποίησης. Η αγγειακή ασβέστωση συναντάται συχνά στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και στον δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η μεγάλη προσφορά Ca και φωσφορικών αλάτων από την υψηλή ανανέωση των οστών εξηγεί τη σχέση μακροχρόνιας έκθεσης υψηλών επιπέδων PTH με την αγγειακή και βαλβιδική ασβεστοποίηση. Πράγματι, ο δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ασβεστοουραιμίας.

κής αρτηριοπάθειας, γνωστής και ως ασβεστιφυλαξία. Οι αυξήσεις στα επίπεδα φωσφορικών αλάτων και ασβεστίου θέτουν σε κίνδυνο την αγγείωση, με αποτέλεσμα ισχαιμικές αλλαγές και βλάβες που μοιάζουν με πλάκα που εξελίσσονται σε επώδυνες δερματικές βλάβες. Έχει κακή πρόγνωση και ο χρόνος ζωής δεν ξεπερνά το έτος (28).

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις συγκαταλέγονται συχνά ως αιτίες θανάτου σε υπερασβεστιαμικούς ασθενείς, ενώ οι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό εμφανίζουν χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία. Η παραθυρεοειδεκτομή έχει συσχετιστεί με μειωμένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ειδικά σε υπερασβεστιαμικούς ασθενείς. Επιπλέον, οι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν σημαντικές καρδιακές δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες, όπως διαστολική δυσλειτουργία, ελάττωμα βαλβίδας και ασβεστώσεις του μυοκαρδίου έτσι προτείνεται να παρακολουθούνται με ηχοκαρδιογράφημα (33).

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της 1,25(OH)2D3 στην κυκλοφορία μειώνουν τον κίνδυνο ασβεστοποίησης των αθηροσκληρωτικών αγγείων και τα χαμηλά επίπεδα 1,25(OH)2D3 στον ορό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σχετίζονται με αγγειακή ασβεστοποίηση. Ένας πιθανός μηχανισμός περιλαμβάνει τις άμεσες επιδράσεις της 1,25(OH)2D3 στη συσσώρευση Ca μέσα στα αιμοφόρα αγγεία. Ωστόσο, η αθηροσκλήρωση που ακολουθείται από ασβεστοποίηση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία που περιλαμβάνει διήθηση μακροφάγων. Η μετανάστευση αυτών και άλλων ανοσοκυττάρων απαιτεί αλληλεπίδραση με ενδοθηλιακά κύτταρα ως μέρος μιας εξαιρετικά ρυθμισμένης διαδικασίας που περιλαμβάνει μια σειρά από μόρια προσκόλλησης (34).

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η νεφρική σύνθεση της 1,25(OH)2D μειώνεται καθώς επιδεινώνεται η νεφρική λειτουργία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπασβεστιαμίας και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμού. Έτσι, η χορήγηση ενεργών ανάλογων βιταμίνης D είναι συχνή για την ομαλοποίηση των επιπέδων της PTH. Όμως, παρόλου που η θεραπεία είναι ευεργετική μειώνοντας τα επίπεδα της PTH κατά 40 έως 60%, η ανάπτυξη υπερασβεστιαμίας είναι μια πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που πρέπει να παρακολουθείται στενά. Η υπερβολική καταστολή της PTH από ανάλογα βιταμίνης D αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αδυναμική νόσο των οστών σε ασθενείς με ΧΝΝ(35).

Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα Klotho και 1,25(OH)2D και αυξημένο FGF23 στην κυκλοφορία. Τα υψηλά επίπεδα FGF23 σχετίζονται με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και τη καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, η ανεπάρκεια 1,25(OH)2D ενισχύεται

από την αυξημένη κυκλοφορία FGF23 που συμβάλει στην ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ και στην αυξημένη θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς. Σε ασθενείς με ΧΝΝ χρησιμοποιούνται αναστολείς του RAAS και ανάλογα Βιταμίνης D καθώς έχουν ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά τα καρδιαγγειακά και νεφρικά (35).

Η έλλειψη της 25(OH)D είναι συχνή στη ΧΝΝ. Η αντιμετώπιση της έλλειψης της 25(OH)D μπορεί να αποτρέψει τον πρώιμο δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Τα φυσιολογικά επίπεδα 25(OH)D στην όψιμη ΧΝΝ είναι επιθυμητά για την παροχή επαρκούς υποστρώματος για τις παρακρινές, μη ασβεστιαμικές δράσεις της 1,25(OH)2D. Οι ενεργές ενώσεις της βιταμίνης D για τη θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση για την πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών (32).

Σε μια μελέτη αξιολογήθηκαν οι παράγοντες του επιπέδου καλσιτριόλης σε έναν πληθυσμό υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) και η σχέση τους με φλεγμονώδεις βιοδείκτες. Η ανεπάρκεια 1,25(OH)2D είναι συχνή ακόμα και σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα 25(OH)D. Προσδιορίστηκε η νεφρική ανεπάρκεια και τα επίπεδα 25(OH)D ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της ανεπάρκειας 1,25(OH)2D. Παρατηρείται σημαντική αντιστρόφως σχέση της 1,25(OH)2D με φλεγμονώδεις και μεταβολικούς βιοδείκτες, υποδεικνύοντας επομένως έναν πιθανό πιο σχετικό και ακριβή ρόλο της καλσιτριόλης, σε σύγκριση με τη βιταμίνη D στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου και φλεγμονής. Οι μελλοντικές δοκιμές θα πρέπει σίγουρα να διερευνήσουν τον πιθανό ρόλο της οξείας χορήγησης καλσιτριόλης στην την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων όσο και ανεξάρτητων φλεγμονωδών διαταραχών(36).

Σε μελέτη όπου διερευνήθηκε η ικανότητα της 1,25(OH)2D να προβλέπει την αύξηση της PTH και της επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στο στάδιο 3-4 της ΧΝΝ δεν ανιχνεύθηκε συσχέτιση μεταξύ της αύξησης 1,25(OH)2D και PTH. Η υψηλή συγκέντρωση της 1,25(OH)2D συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο της επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η χαμηλή συγκέντρωση 1,25(OH)2D έφτασε 100% ευαισθησία στην πρόβλεψη της επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στο στάδιο 3 της ΧΝΝ σε μη ηλικιωμένους ασθενείς. Επομένως, προτείνουν την 1,25(OH)2D ως βιοδείκτης της σωληναριακής υγείας και προγνωστικό δείκτη της επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μεταξύ μη ηλικιωμένων ασθενών που επηρεάστηκαν από το στάδιο 3 της ΧΝΝ. Η αναλογία 1,25(OH)2D/PTH (1–84) μπο-

ρεί να αντιπροσωπεύει έναν σύνθετο βιοδείκτη της σωληναριακής εφεδρείας/ενδοκρινικής απόκρισης στη μετάβαση από την προσαρμοστική σε δυσπροσαρμοστική ισορροπία στη ΧΧΝ-ΔΜΟ (10).

Σε μια άλλη μελέτη η συσχέτιση των επιπέδων 1,25(OH)₂D και PTH(1-84) αξιολογήθηκε για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Τα επίπεδα του 1,25(OH)₂D στον ορό μειώθηκαν σημαντικά με αυξημένη σοβαρότητα καρδιακής ανεπάρκειας ενώ η 1,25(OH)₂D και οι αναλογίες της προς την PTH(1-84) προβλέπουν ισχυρά και ανεξάρτητα την καρδιαγγειακή θνησιμότητα στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (9).

Υποπαραθυρεοειδισμός

Ο συνδυασμός χαμηλού επιπέδου PTH και χαμηλής συγκέντρωσης του Ca στον ορό δεν είναι φυσιολογική καθώς σε φυσιολογικές καταστάσεις, η υπασβεστιαμία θα οδηγήσει σε αύξηση της PTH που οφείλεται στον αισθητήρα-υποδοχέα ασβεστίου (CaSR). Η μειωμένη κατάληψη του CaSR από το ασβέστιο δημιουργεί το σήμα για την αύξηση της σύνθεσης και της έκκρισης της PTH. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η εκκρινόμενη PTH συνδέεται με τον συζευγμένο με πρωτεΐνη G του υποδοχέα PTH1 στα οστά και τα νεφρά για να αυξήσει το επίπεδο Ca του ορού. Χωρίς PTH, ο σκελετός και οι νεφροί δεν παρέχουν πηγή Ca κινητοποιώντας τον σκελετό ή ενισχύοντας τη νεφρική σωληναριακή επαναρρόφηση Ca ή, έμμεσα, διευκολύνοντας τη μεσολαβούμενη από τη βιταμίνη D απορρόφηση Ca στο γαστρεντερικό σωλήνα αυξάνοντας τη σύνθεση 1,25(OH)₂D. Ως αποτέλεσμα, η 1,25(OH)₂D είναι συνήθως χαμηλή. Η έλλειψη PTH οδηγεί επίσης σε υπερφωσφαταιμία επειδή χάνονται οι φωσφατουρικές δράσεις της PTH. Υπάρχει σχετική υπερασβεστιουρία για το επίπεδο του Ca του ορού (37).

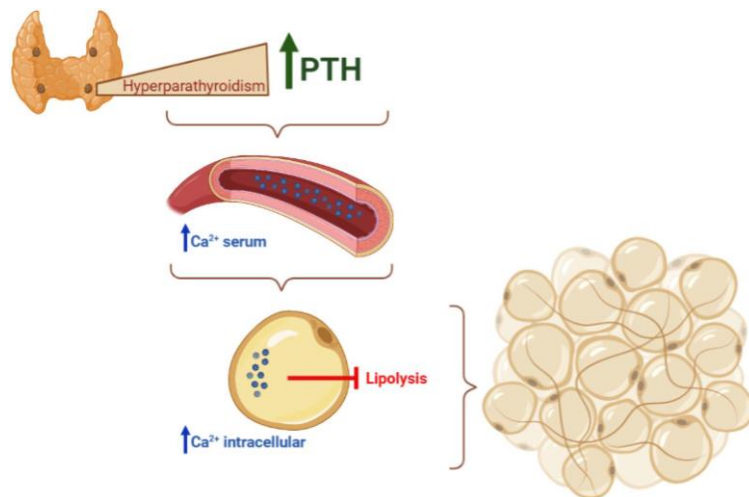
Η διάγνωση του υποπαραθυρεοειδισμού γίνεται από τον συνδυασμό υπασβεστιαμίας και χαμηλών επιπέδων PTH. Σημαντική είναι η μέτρηση των επιπέδων μαγνησίου στον ορό καθώς η υπερμαγνησισαιμία και η βσοβαρή υπομαγνησισαιμία μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργικό υποπαραθυρεοειδισμό. Τα χαμηλά επίπεδα Ca και PTH που προκύπτουν από υπερμαγνησισαιμία είναι εύκολα κατανοητά χάρη στις δράσεις του, ως δισθενές κατιόν, να συνδέεται με το CaSR μειώνοντας τη σύνθεση και την έκκριση της PTH. Η

σοβαρή υπομαγνησισαιμία εμφανίζεται πιο συχνά. Άλλες παθοφυσιολογίες αυτής της μορφής αναστρέψιμου υποπαραθυρεοειδισμού περιλαμβάνουν την απαίτηση μαγνησίου για την ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, ενός από τους αγγελιοφόρους της PTH(37).

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία σχετίζεται στενά με τα επίπεδα 25(OH)D στον ορό, με αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) που θα μπορούσε να εξηγηθεί τόσο από το μικρότερο χρόνο έκθεσης στον ήλιο—που συνδέεται με τις πιο καθιστικές συνήθειες του παχύσαρκου πληθυσμού—και με τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της βιταμίνης D, που σχετίζεται με την αύξηση της αποθήκευσης της βιταμίνης D στον λιπώδη ιστό. Έχει επίσης προταθεί ότι η υποβιταμίνωση D θα μπορούσε να προάγει μια φυσιολογική αύξηση των επιπέδων της PTH(38).

Ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό παχυσαρκίας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες(33). Ένας μηχανισμός που μπορεί να το εξηγήσει είναι μια αυξημένη ενδοκυτταρική συγκέντρωση ασβεστίου στα λιποκύτταρα, που προκαλείται από την περίσσεια PTH, αναστέλλει τη λιπολυτική απόκριση στις κατεχολαμίνες στα λιποκύτταρα έτσι η PTH θα διεγείρει τη λιπογένεση και την αύξηση βάρους και αντίστροφα, η παχυσαρκία επηρεάζει την πορεία του υπερπαραθυρεοειδισμού(33,38). Οι παχύσαρκοι ασθενείς με υπερπαραθυρεοειδισμό σε σχέση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς, παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό υπερασβεστιουρίας και νεφρολιθίασης αλλά χαμηλότερο ποσοστό οστεοπόρωσης. Σε μια πρόσφατη μελέτη, αποδείχτηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της PTH και του σωματικού βάρους, του ΔΜΣ και της περιχής του σπλαχνικού λιπώδους ιστού (33).



Εικόνα 6. Μηχανισμός που συσχετίζει την παχυσαρκία με τον υπερπαραθυρεοειδισμό. Η υπερασβεστιαμία που προκαλείται από την PTH μπορεί να αναστείλει τη λιπόλυση με συνέπεια την αύξηση του σωματικού βάρους (33)

Διαβήτης τύπου 1

Ο διαβήτης τύπου 1 πιστεύεται ότι μεσολαβείται από την ανάπτυξη αυτοαντισώματος καθώς και αυτοαντιδραστικών TH1 και CTL, προκαλώντας σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό καταστροφή των παγκρεατικών κυττάρων που παράγουν ινσουλίνη. Σε μελέτη με μη παχύρκαρο διαβητικού ποντικού χορηγήθηκε 1,25(OH)2D3 η οποία ενίσχυσε το Treg και ανέστειλε την TH1, οδηγώντας σε μείωση της επίπτωσης του διαβήτη τύπου 1. Επιπλέον, προήγαγε την έκκριση ινσουλίνης απευθείας μέσω της αλληλεπίδρασής της με το VDR στα παγκρεατικά κύτταρα. Αυτοί οι μηχανισμοί βοηθούν να εξηγηθεί πώς η βιταμίνη D έχει δυναμικό προστατευτικό και θεραπευτικό ρόλο στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 και υποστηρίζουν μελέτες παρατήρησης ότι η αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης D για τα παιδιά συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 (39).

Ασθένειες που σχετίζονται με τον εγκέφαλο

Η 1,25(OH)2D δρα ως νευροστεροειδές που συμμετέχει στη ρύθμιση πολλαπλών εγκεφαλικών λειτουργιών όπως η παροχή νευροπροστασίας, καταστέλλει του οξειδωτικού στρες, αναστέλλει τη φλεγμονή και των φλεγμονώδων μεσολαβητών και διέγερση διάφορων νευροτροφινών. Εμπλέκεται σε διάφορες διεργασίες που σχετίζονται με τη λειτουργία του εγκεφάλου καθώς και σε αρκετές ασθένειες που σχετίζονται με τον εγκέφαλο, όπως η

σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ), η νόσος του Αλτσχάιμερ, η νόσος του Πάρκινσον και η σχιζοφρένεια. Επίσης, είναι ένας ζωτικός παράγοντας για την ανάπτυξη, την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των νευρώνων, την ευρωδιαβίβαση, την ανάπτυξη του εγκεφάλου και την ανοσοτροποποίηση, με δυνατότητα θεραπείας διαφόρων νευροεκφυλιστικών ασθενειών (40).

Η ΣΚΠ είναι μια αυτοάνοση προοδευτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) με χαρακτηριστικό τη βλάβη στο περίβλημα μυελίνης που περιβάλλει τους νευράξονες των νευρικών κυττάρων. Στο ΚΝΣ παρατηρούνται συχνές φλεγμονώδεις βλάβες, οι οποίες συχνά προκαλούν επαναλαμβανόμενες περιόδους έξαρσης και ύφεσης (41). Η ΣΚΠ συναντάται ευρέως σε περιοχές υψηλού γεωγραφικού πλάτους, καθώς η μειωμένη έκθεση στο ηλιακό φως έχει ως επακόλουθο τη μείωση της σύνθεσης της βιταμίνης D(39). Η καταστολή της παραγωγής IL-12 στα δενδριτικά κύτταρα από την 1,25(OH)2D προάγει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (όπως η IL-10), οι οποίες με τη σειρά τους αναστέλλουν τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Th1 (41). Επομένως, η 1,25(OH)2D είναι χρήσιμη στη θεραπεία στους ασθενείς με ΣΚΠ. Επιπλέον, η έλλειψη της 1,25(OH)2D συνδέεται με συμπτώματα κατάθλιψης, ειδικά σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (40).

Η νόσος Πάρκινσον επίσης μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος όπου εμπλέκεται η 1,25(OH)2D με χαρακτηριστικό τη νευροφλεγμονή και την ενδοθηλιακή αγγειακή βλάβη. Ο VDR εκφράζεται στον εγκέφαλο συμπεριλαμβανομένων των νευρώνων ντοπαμίνης και των ενδοθηλιακών κυττάρων του εγκεφάλου αλλά δεν έχει αποδειχθεί με σαφήνεια ο ρόλο του στη ρύθμιση της ενδοθηλιακής βιολογίας στη Πάρκινσον(40).

Η πιο κοινή αιτία άνοιας είναι η νόσος Αλτσχάιμερ, μια προοδευτική διαταραχή που εκφυλίζει τα εγκεφαλικά κύτταρα. Ένα από τα κύρια παθολογικά χαρακτηριστικά της είναι η συσσώρευση β-αμυλοειδούς έτσι η 1,25(OH)2D μέσω του VDR, μπορεί να αξιοποιηθεί για τη θεραπεία της παθολογίας β-αμυλοειδούς. Οι μηχανισμοί δράσης της 1,25(OH)2D3 έχουν εν μέρει κατανοηθεί. Συγκεκριμένα, η 1,25(OH)2D3 ασκεί το ρόλο της μέσω μιας αλληλεπίδρασης με τη σηματοδότηση του νευροτροφικού παράγοντα (GDNF) που προέρχεται από την κυτταρική γραμμή καθώς και μέσω της αποκατάστασης της προς τα κάτω ρύθμισης του GDNF και της αναστολής της φωσφορυλίωσης του μονοπάτιου σηματοδότησης κινάση φωσφατιδυλινοσιτόλης 3 (PI3K)/πρωτεϊνική κινάση B/Akt/κινάση συνθάσης γλυκογόνου-3β (GSK-3β)(40).

Ο υπερπαραθυρεοειδισμός και ο υποπαραθυρεοειδισμός συνοδεύονται από ποικίλα νευροψυχολογικά συμπτώματα και γνωστικές και συναισθηματικές βλάβες, επομένως πιθανολογείται ότι η PTH ασκεί επιδράσεις στον εγκέφαλο. Η δράση της PTH στον εγκέφαλο κατευθύνεται προς τα αστροκύτταρα του εγκεφάλου, καταστέλλοντας τον κυτταρικό θάνατο και τη νευροφλεγμονή. Μπορεί να ενισχύσει τη νευροαγγειογένεση και τη μετανάστευση των νευροβλαστών στον ισχαιμικό φλοιώδη ιστό, αλλά δεν είναι σαφές εάν πρόκειται για άμεση τοπική δράση ή έμμεση συστημική επίδραση και ποιος είναι ο μεσο-λαβητής (42).

Στους ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και υποπαραθυρεοειδισμό συναντώνται νευροψυχολογικά και γνωστικά συμπτώματα και χαμηλή ποιότητα ζωής. Έτσι, θεωρείται ότι η PTH έχει ένα ρόλο είτε σε χαμηλά επίπεδα, είτε σε πολύ υψηλά. Το εάν οι επιδράσεις στο ΚΝΣ οφείλονται σε άμεση δράση της PTH στον εγκέφαλο ή είναι δευτερογενείς σε υπο- και υπερασβεστιαμία, δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί(42).

Σε ασθενείς με υποπαραθυρεοειδισμό εκτός από τις εκδηλώσεις στους νεφρούς και τα οστά, οι ασθενείς βιώνουν μια πραγματική νευροψυχολογική επιβάρυνση με νευροψυχολογικά και γνωστικά συμπτώματα, όπως κατάθλιψη, κόπωση, άγχος και δυσλειτουργία μνήμης. Όπως αναφέρθηκε τα υψηλά επίπεδα της PTH σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό έχουν σχέση με μια ποικιλία νευροψυχολογικών συμπτωμάτων, που κυμαίνονται από κατάθλιψη, άγχος και διαταραχές ύπνου έως άνοια, ψύχωση και γνωστική έκπτωση. Τα περισσότερα νευροψυχολογικά συμπτώματα περιγράφονται στο συμπτωματικό πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος γενικά σχετίζεται με σοβαρή υπερασβεστιαμία, αλλά είναι επίσης παρόντα σε ασυμπτωματικό πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό με επιπολασμό έως και 60% των ασθενών σε ορισμένες περιπτώσεις(42).

Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί σχετίζονται με το ρόλο της PTH στον έλεγχο των επιπέδων Ca στο αίμα, αλλά και με την άμεση επίδραση της PTH στη ρύθμιση της ροής ασβεστίου στο ΚΝΣ, η οποία είναι ζωτικής σημασίας για την επαρκή λειτουργία των νευρώνων. Επιπλέον, η PTH έχει περιγράψει ότι ρυθμίζει την εγκεφαλική τριχοειδική ροή αίματος, επιπλέον της πιθανής άμεσης δράσης της σε PTH1R και PTH2R στον εγκέφαλο (42).

Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μια μη κακοήθης υπερπολλαπλασιαστική διαταραχή του δέρματος που είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή στο 2-3% του παγκόσμιου πληθυσμού. Τα κερατινοκύτταρα εκφράζουν VDR και 1,25(OH)2D. Ο υπερπολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων σχετίζεται με τη φλεγμονώδη απόκριση των TH1, TH17 και TH22 στο αυτοαντιγόνο. Η 1,25(OH)2D καταστέλλει τη διαφοροποίηση των δενδριτικών κυττάρων, τη χημειοταξία και την παρουσία αντιγόνου και αναστέλλει την παραγωγή αρκετών προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-1, IL-6, IL-8 και TNF-α έτσι δρα ανασταλτικά κατά της φλεγμονώδους δραστηριότητας που σχετίζεται με την ψωρίαση (39).

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου

Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (IBD) είναι χρόνιες, αναπηρικές ασθένειες που προκαλούν φλεγμονή και έλκος σε όλη τη γαστρεντερική οδό(43). Είναι ευρέως αναγνωρισμένο ότι οι ασθενείς με IBD είναι πιο επιρρεπείς σε ανεπάρκεια βιταμίνης D, με αποτέλεσμα να έχουν υψηλότερο κίνδυνο οστεομαλακίας, οστεοπόρωσης και καταγμάτων ευθραυστότητας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν είναι σε θέση να σχηματίσουν μικκύλια και χυλομικρό για να απορροφήσουν τη βιταμίνη D στο γαστρεντερικό τους σύστημα (39).

Η παθογένεση της IBD περιλαμβάνει έναν συνδυασμό δυσλειτουργικής έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσίας, ελαττωματικού επιθηλιακού φραγμού του εντέρου και ανισορροπημένης εντερικής μικροχλωρίδας, προκαλώντας χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδη διαταραχή του εντέρου. Η νόσο του Crohn λέγεται ότι σχετίζεται κυρίως από μια απόκριση TH1, ενώ η ελκώδης κολίτιδα από μια απόκριση TH2. Επιπλέον στη φλεγμονώδη απόκριση εμπλέκονται τα κύτταρα TH17 και στις δύο νόσους. Έχει αναφερθεί ότι η 1,25(OH)2D3 ρυθμίζει τη δραστηριότητα των T κυττάρων προάγοντας το Treg και αναστέλλοντας τις αποκρίσεις TH1 και TH17 καθώς και διατηρεί την ακεραιότητα του φραγμού του εντερικού βλεννογόνου ενισχύοντας την έκφραση των πρωτεϊνών σύνδεσης της επιθηλιακής μεμβράνης και της αναγνώρισης πρωτεϊνών ενδοκυτταρικών παθογόνων, και επαγωγή της παραγωγής αντιβακτηριακών ουσιών όπως η αγγειογενίνη, η καθελικιδίνη και η ντεφενσίνη από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα Paneth και τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (39,43).

Η IBD είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε μελέτη που έγινε σε ποντίκια παρατηρήθηκε ότι η ανεπάρκεια της 1,25(OH)2D3 προκαλούσε φλεγμονή του παχέος εντέρου, που πιθανόν προκύπτει από αυξημένο οξειδωτικό στρες και βλάβη του DNA, ύστερα, επαγόμενη γήρανση των κυττάρων και υπερπαραγωγή εκκριτικών παραγόντων που σχετίζονται με τη γήρανση. Επομένως, η 1,25(OH)2D3 παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της ανάπτυξης και της εξέλιξης της φλεγμονής του παχέος εντέρου και του καρκίνου του παχέος εντέρου(44).

Εκτός από τη χρόνια φλεγμονή του εντέρου, οι ασθενείς με IBD αντιμετωπίζουν επίσης πρόβλημα με διαρροή του εντέρου λόγω βλάβης στο επιθηλιακό στρώμα του εντέρου. Από αυτή την άποψη, η αναγέννηση και η επισκευή του επιθηλίου μεσολαβείται από τα βλαστοκύτταρα του εντέρου. Ωστόσο, δεν υπάρχουν διαθέσιμες θεραπείες που να βελτιώνουν άμεσα την αναγεννητική και επισκευαστική λειτουργία των βλαστικών κυττάρων του εντέρου. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι η 1,25(OH)2D, ήταν απαραίτητη για τη διατήρηση των εντερικών βλαστοκυττάρων Lgr5+, που ανακυκλώνονται ενεργά υπό φυσιολογικές συνθήκες. Η μελέτη έδειξε ότι τοπικά υψηλές συγκεντρώσεις 1,25(OH)2D ενίσχυσαν τη μετανάστευση των εντερικών βλαστοκυττάρων. Επιπλέον, τα μεταναστευτικά κύτταρα διαφοροποιήθηκαν σε ώριμα επιθηλιακά κύτταρα. Αυτό υποδηλώνουν ότι η τοπική παροχή υψηλών συγκεντρώσεων 1,25(OH)2D είναι μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την ενίσχυση της αποκατάστασης του εντερικού επιθηλίου σε ασθενείς με IBD(45).

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η RA είναι μια αυτοάνοση χρόνια φλεγμονώδης αρθρίτιδα που χαρακτηρίζεται από χρόνια αρθρική φλεγμονή των περιφερικών αρθρώσεων, με εξωαρθρικές εκδηλώσεις και προκαλεί προβλήματα με την κινητικότητα(39,46). Χωρίς αντιμετώπιση οδηγείται σε καταστροφή της άρθρωσης, απώλεια λειτουργικότητας και αναπηρία. Επιπλέον, η RA σχετίζεται με πρόωρη θνησιμότητα στις επιπτώσεις της χρόνιας φλεγμονής στην καρδιαγγειακή υγεία. Θεωρείται ότι η RA ότι προκαλείται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, σε ασθενείς με υποκείμενη γενετική ευαισθησία που οδηγεί σε δυσλειτουργία της έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσίας, ανατρέποντας την ισορροπία της αυτοανοσίας έναντι της ανοχής. Ενώ το κάπνισμα είναι καλά αναγνωρισμένο ως ισχυρός περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου, άλλοι πιθανοί παράγοντες περιλαμβάνουν τη βιταμίνη D(46). Χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό έχουν αποδειχθεί σε πολλαπλές μελέτες ότι σχετίζονται με αυξημένο

κίνδυνο ΡΑ. Η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της πιστεύεται ότι έχουν θεραπευτική δράση κατά της ΡΑ με βάση τις ανοσολογικές δραστηριότητες της 1,25(OH)2D που καταστέλλουν τις αποκρίσεις TH1 και TH17 και ενισχύουν τη δραστηριότητα Treg. Η πυροδότηση της χρόνιας αρθρικής φλεγμονής και της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας στη ΡΑ είναι απόρροια της αυξημένης έκφρασης των TH1 και TH17 καθώς και το δυσλειτουργικό Treg (39,41). Ειδικότερα, Η ΡΑ έχει συσχετιστεί με την αλλοίωση της σηματοδότησης της βιταμίνης D καθώς τα Τ κύτταρα από τις φλεγμονώδεις αρθρώσεις δεν είναι ευαίσθητα στην 1,25-(OH)2D3. Επομένως, η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στη παθολογία της ΡΑ και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της(46).

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Ο ΣΕΛ είναι μια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στους ιστούς και συστηματική φλεγμονή. Οι ασθενείς με ΣΕΛ χαρακτηρίζονται συχνά με χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό το οποίο έχει σχέση με τη βαθμολογία του δείκτη δραστηριότητας της νόσου ΣΕΛ (41).

Η θεραπεία με 1,25(OH)2D ή ανάλογό σε ασθενείς με ΣΕΛ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη παραγωγή αντισωμάτων, ιδιαίτερα αντιπυρηνικών αντισωμάτων που παράγονται από τα Β κύτταρα. Επομένως, μειώνοντας την ανεπάρκεια της βιταμίνης D μπορεί να ελεγχθεί η ΣΕΛ. Ωστόσο, είναι δύσκολο να διατηρηθούν τα σωστά επίπεδα βιταμίνης D σε ασθενείς με ΣΕΛ καθώς εμφανίζουν ευαισθησία στο ηλιακό φως και επομένως αποφεύγουν την έκθεση σε αυτόν. Η χρήση (41).

Φυματίωση

Το μουρουνέλαιο χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της φυματίωσης τον 19ο αιώνα πολύ πριν γίνει γνωστό ότι είναι εξαιρετικά πλούσιο σε βιταμίνη D(47). Επιπλέον, στις αρχές του 1900, παρατηρήθηκε ότι η έκθεση στο ηλιακό φως βελτίωσε δραματικά τη λοίμωξη από τη φυματίωση του δέρματος (*Lupus vulgaris*). Στη λανθάνουσα φυματίωση σχηματίζονται κοκκιώματα κατά την οποία η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή ώστε να καταπιεί το μυκοβακτήριο σε μια προσπάθεια να ελέγξει τον πολλαπλασιασμό του. Όταν το κοκκίωμα δεν μπορέσει να περιορίσει τον πολλαπλασιασμό των μυκοβακτηριδίων οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα και ενεργή φυματίωση. Η βιταμίνη D έχει κρίσιμο ρόλο στην καντιμετώπιση της φυματίωσης. Κατά την απόκριση στο αντιγόνο παράγεται 1,25(OH)2D από

τα μακροφάγα και μονοκύτταρα η οποία επάγει την παραγωγή της καθελικιδίνης, ενός αντιβακτηριακού πεπτιδίου που είναι υπεύθυνο για τη θανάτωση μολυσματικών παραγόντων όπως το *Mycobacterium tuberculosis*. Παρουσία έκδηλης κοκκιωματώδους φλεγμονής, αυξάνεται η 1,25(OH)₂D στην κυκλοφορία ύστερα από τη παραγωγή της σταμακροφάγα και μονοκύτταρα οδηγώντας στην αυξημένη ρύθμιση της έκφρασης του CYP24A1 που κωδικοποιεί το ένζυμο 25-υδροξυβιταμίνη D-24-υδροξυλάση, το οποίο με τη σειρά του, μετατρέπει τη 25(OH)D και τη 1,25(OH)₂D σε υδατοδιαλυτά ανενεργά καρβοξυλικά οξέα. Μια άλλη εξήγηση είναι ότι η σχέση τους οφείλεται στην ανεπαρκή ποσότητα 25(OH)D που απαιτείται για τη μετατροπή σε 1,25(OH)₂D για τη διέγερση της κοκκιωματώδους ανοσολογικής απόκρισης έναντι των εισβολέων οργανισμών. Συμπερασματικά, η βιταμίνη D είναι απαραίτητη για τη φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή στη φυματίωση και η ανεπάρκεια της σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενεργού φυματίωσης. Ωστόσο, το εάν η συμπλήρωση βιταμίνης D μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της θεραπείας για τη φυματίωση δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί (39).

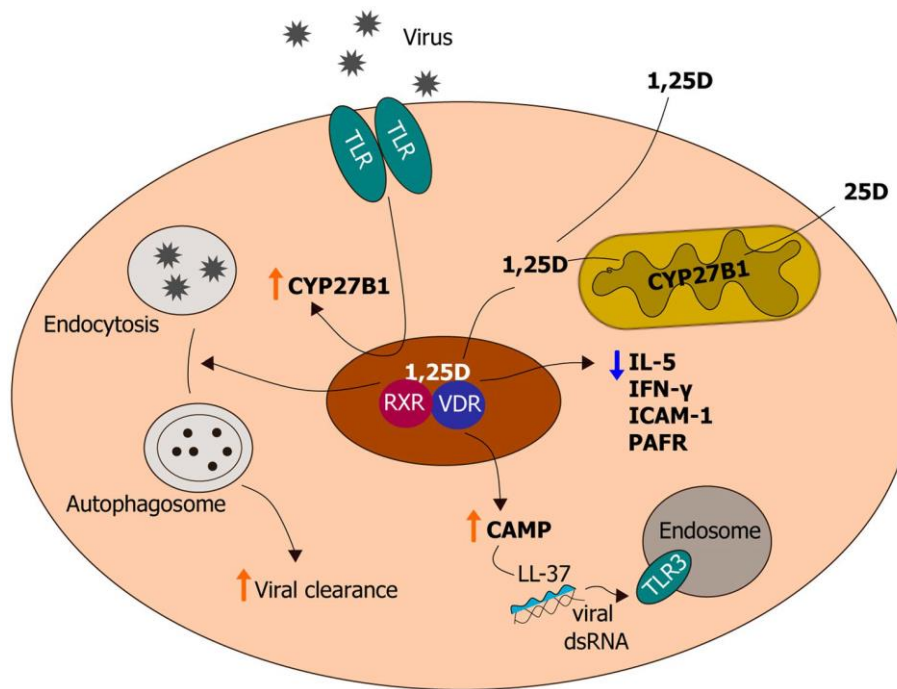
Σήψη

Η σήψη, μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή σε ένα μικροβιακό παθογόνο, είναι μια κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Σε πολλές μελέτες έχει σημειωθεί η σχέση μεταξύ χαμηλού επιπέδου 25(OH)D ορού και εμφάνισης σήψης, καθώς και αυξημένης νοσηρότητας, θνησιμότητας και παρατεταμένης παραμονής στη ΜΕΘ σε σηπτικούς και βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Μια εξήγηση είναι ότι 1,25(OH)₂D αποτρέπει την υπερέκφραση των φλεγμονωδών κυτοκινών και προάγει τις αντιβακτηριακές αποκρίσεις στην έμφυτη ανοσία. Επιπλέον, η D3 και οι μεταβολίτες της ασκούν μη γονιδιωματικές δράσεις στα ενδοθηλιακά κύτταρα για την πρόληψη της αγγειακής διαρροής έτσι θα ήταν ωφέλιμη σε περίπτωση σηπτικής καταπληξίας. Είναι επίσης πιθανό τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό σε σήψη και κρίσιμες ασθένειες να προκαλούνται από εξωαγγειακή διαρροή πρωτεΐνης που δεσμεύει τη βιταμίνη D και αυξημένη δραστηριότητα υδροξυλάσης 25-υδροξυβιταμίνης D-24 λόγω συστηματικής φλεγμονής (39).

Αναπνευστική Ιογενής Λοίμωξη και COVID-19

Η βιταμίνη D φαίνεται να έχει σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση λόγω της επιρροής της σε όλα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της παραγωγής κυτοκινών. Οι ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D που τους χορηγούνται συμπληρώματα βιταμίνης D, έχουν μειωμένο κίνδυνο λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού. Επιπλέον, η χορήγηση συμπληρωμάτων σε ασθενείς με άσθμα ή αναπνευστική νόσο μειώνει τον κίνδυνο οξείων λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού και βελτιώνει την εκπνευστική λειτουργία των πνευμόνων (38).

Η συσχέτιση των ιογενών λοιμώξεων και της βιταμίνης D έγινε μετά από την παρατήρηση ότι το χειμώνα συναντάμε χαμηλότερα επίπεδα 25(OH)D στον ορό και ταυτόχρονα αυξήσεις στη γρίπη ενώ το καλοκαίρι τα επίπεδα 25(OH)D αυξάνονται και η γρίπη ουσιαστικά εξαφανίζεται, εκτός από τις πανδημίες που και εκεί οι περισσότεροι θάνατοι παρατηρούνται κατά τους κρύους μήνες (47). Οι αναπνευστικοί ιοί εισέρχονται στο αναπνευστικό επιθήλιο μέσω των ειδικών υποδοχέων εισόδου όπου προκαλούν κυτταρικές και ιστικές βλάβες και πυροδοτούν έμφυτες και προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις, οι οποίες στη συνέχεια καταλήγουν σε αναπνευστική οδό και συστηματική φλεγμονή και κρίσιμες καταστάσεις όπως απειλητική για τη ζωή σήψη ή σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Η 1,25(OH)₂D διεγείρει την απελευθέρωση της καθελιδίνης, τη ρύθμιση της έκφρασης υποδοχέα τύπου toll και τη λειτουργία των NK κυττάρων, καθώς και καταστέλλει την υπερέκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών ασκώντας αντι-ικκές δραστηριότητες και ρυθμίζοντας τη φλεγμονώδη απόκριση στην ιογενή λοίμωξη. Επιπλέον, δρα ως ρυθμιστής της οδού ρενίνης-αγγειοτενσίνης και ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), το οποίο χρησιμεύει ως ο υποδοχέας του κυττάρου ξενιστή που μεσολαβεί στη μόλυνση από τον SARS-CoV-2. Έτσι, προτείνεται ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα της λοίμωξης COVID-19 (39,41,47).



Εικόνα 7. Αντική δράση της βιταμίνης D σε επιθηλιακό κύτταρο του πνεύμονα (16)

Εγκαύματα

Ο σοβαρός τραυματισμός εγκαυμάτων προκαλεί μια υπερμεταβολική απόκριση, συμπεριλαμβανομένης οξείας φλεγμονώδους απόκρισης. Τα παιδιά παρουσιάζουν παρατεταμένη υπασβεστιαμία, υπομαγνησιαμία και υποπαραθυρεοειδισμό σύμφωνα με την προκαλούμενη από κυτοκίνη προς τα πάνω ρύθμιση του CaSR ενώ οι ενήλικες γενικά παρουσιάζουν είτε φυσιολογική ασβεστιαμία είτε ήπια υπερασβεστιαμία. Πιθανολογείται ότι η αυξημένη ρύθμιση του CaSR που προκαλείται από κυτοκίνη σχετίζεται με την ηλικία. Επομένως, σε μελέτες έχει αναφερθεί να διαφορετικό σύνολο αποκρίσεων του Ca, των CaSR και της PTH στα φλεγμονώδη και στα σχετιζόμενα με το στρες ερεθίσματα μετά από έγκαυμα. Αυτές εξηγούνται από τις διαφορές στην απόκριση στη φλεγμονή σε νεότερους και μεγαλύτερους ασθενείς με επακόλουθες διαφορές στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα μετά το έγκαυμα. Συμπερασματικά, η διαφορά μεταξύ παιδιατρικών και ενήλικων θυμάτων είναι σύμφωνη με μια σχετιζόμενη με την ηλικία απόκριση του CaSR στη διέγερση από κυτοκίνη και μπορεί να συνάδει με χαμηλότερο επίπεδο φλεγμονής στα παιδιά. Το ιονισμένο Ca και η PTH μπορεί να χρησιμεύσουν ως πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι για τη μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης σε θύματα εγκαυμάτων (48).

Συμπεράσματα

Οι βιοδείκτες 1,25(OH)₂D και 1-84 PTH πέρα από τον κλασικό τους ρόλο που αφορά την ομοιόσταση φωσφόρου και ασβεστίου με άμεση επίδραση στα οστά και τα νεφρά συμμετέχουν σε διάφορες διεργασίες σε άλλους ιστούς στόχους.

Η βιταμίνη D μπορεί να ρυθμίσει την ανοσοποιητική λειτουργία και τη φλεγμονή. Επιπλέον έχει ρυθμιστικές επιδράσεις στα κύτταρα του προσαρμοστικού και του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Η 1,25(OH)₂D έχει αντιφλεγμονώδη δράση, επιδρά στο φλεγμονώδες προφίλ των μονοκυττάρων ρυθμίζοντας την έκφραση και παραγωγή αρκετών προφλεγμονωδών κυτοκινών συμπεριλαμβανομένων των TNF-α, IL-1β, IL-6 και IL-8. Σε ασθένειες που εμφανίζουν υπερβολικές ποσότητες εξωνεφρικής 1-α υδροξυλίωση, όπως η φυματίωση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, χαρακτηρίζονται όλες από το σχηματισμό κοκκιωμάτων, με την ικανότητα υδροξυλίωσης της 25(OH)D για να σχηματιστεί 1,25(OH)₂D, που διευκολύνει τις αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις ανοσοαποκρίσεις.

Η PTH και PTHrP μέσω της ενεργοποίησης του PTH1R, που εκφράζεται σε διάφορους άλλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του παγκρέατος, του μυελού των οστών και των αγγείων, στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων ασκούν οξείες αγγειοδιασταλτικές δράσεις και μειώνουν το αγγειακό οξειδωτικό στρες και τα προασβεστικά σήματα που οδηγούν στην αρτηριοσκληρωτική νόσο. Ασθένειες ή παρεμβάσεις που εμποδίζουν τη παρακρινή σηματοδότηση PTHrP/PTH1R μπορεί να προάγουν την αγγειακή νόσο. Επομένως οι βιολογικές δράσεις της PTH επεκτείνονται σε ενδοκρινικές, ανοσολογικές και καρδιαγγειακές επιδράσεις.

Υπάρχουν μηχανισμοί που ακόμα δεν έχουν τεκμηριώσει τον τρόπο δράσης τους όμως σε μελέτες που χορηγούνται συμπληρώματα βιταμίνης D ή ανάλογα της ή PTH φαίνεται να βοηθούν στη θεραπεία.

Αναφορές

1. Roe K. An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scand J Immunol.* 2021 Feb 18;93(2).
2. Arulselvan P, Fard MT, Tan WS, Gothai S, Fakurazi S, Norhaizan ME, et al. Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1–15.
3. Kunnumakkara AB, Sailo BL, Banik K, Harsha C, Prasad S, Gupta SC, et al. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *J Transl Med.* 2018 Dec 25;16(1):14.
4. Zarrin AA, Bao K, Lupardus P, Vucic D. Kinase inhibition in autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Jan 19;20(1):39–63.
5. Chen T, Wang Y, Hao Z, Hu Y, Li J. Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism. *Biochem Pharmacol.* 2021 Oct;192:114669.
6. Couchman L, Moniz CF. Analytical considerations for the biochemical assessment of vitamin D status. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017 Apr 13;9(4):97–104.
7. Cavalier E. Determination of parathyroid hormone: from radioimmunoassay to LCMS/MS. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2023 Apr 25;61(5):946–53.
8. Cannell JJ, Grant WB, Holick MF. Vitamin D and inflammation. *Dermatoendocrinol.* 2014 Jan 29;6(1):e983401.
9. Gruson D, Ferracin B, Ahn SA, Zierold C, Blocki F, Hawkins DM, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D to PTH(1–84) Ratios Strongly Predict Cardiovascular Death in Heart Failure. *PLoS One.* 2015 Aug 26;10(8):e0135427.
10. Galassi A, Fasulo EM, Ciceri P, Casazza R, Bonelli F, Zierold C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D as Predictor of Renal Worsening Function in Chronic Kidney Disease. Results From the PASCAL-1,25D Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar 2;9.
11. Oronsky B, Caroën S, Reid T. What Exactly Is Inflammation (and What Is It Not?). *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 28;23(23):14905.
12. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. *Chronic Inflammation.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC; 2023.
13. Suzuki K. Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Biomolecules.* 2019 Jun 7;9(6):223.
14. L Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus.* 2021 Jan 15;5(1).

15. Tsuprykov O, Chen X, Hocher CF, Skoblo R, Lianghong Yin, Hocher B. Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jun;180:87–104.
16. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022 Apr 29;23(2):265–77.
17. Fletcher J, Bishop EL, Harrison SR, Swift A, Cooper SC, Dimeloe SK, et al. Autoimmune disease and interconnections with vitamin D. *Endocr Connect.* 2022 Mar 1;11(3).
18. Sîrbe C, Rednic S, Grama A, Pop TL. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 29;23(17):9784.
19. Wimalawansa SJ, Razzaque MS, Al-Daghri NM. Calcium and vitamin D in human health: Hype or real? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jun;180:4–14.
20. Dirks NF, Cavalier E, Heijboer AC. Vitamin D: marker, measurand & measurement. *Endocr Connect.* 2023 Jan 23;12(4).
21. Dirks N, Ackermans M, Lips P, de Jongh R, Vervloet M, de Jonge R, et al. The When, What & How of Measuring Vitamin D Metabolism in Clinical Medicine. *Nutrients.* 2018 Apr 13;10(4):482.
22. Bikle DD. Vitamin D Assays. *Front Horm Res.* 2018;50:14–30.
23. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PLoS One.* 2015 Nov 3;10(11):e0141770.
24. Taha R, Abureesh S, Alghamdi S, Hassan RY, Cheikh MM, Bagabir RA, et al. The Relationship Between Vitamin D and Infections Including COVID-19: Any Hopes? *Int J Gen Med.* 2021 Jul;Volume 14:3849–70.
25. Gruson D, Buglioni A, Burnett JC. PTH: Potential role in management of heart failure. *Clinica Chimica Acta.* 2014 Jun;433:290–6.
26. Kritmetapak K, Pongchaiyakul C. Parathyroid Hormone Measurement in Chronic Kidney Disease: From Basics to Clinical Implications. *Int J Nephrol.* 2019 Sep 17;2019:1–9.
27. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2016 Dec;90(6):1184–90.
28. Duque EJ, Elias RM, Moysés RMA. Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin. *Toxins (Basel).* 2020 Mar 17;12(3):189.
29. Garrett G, Sardiwal S, Lamb EJ, Goldsmith DJA. PTH-A particularly tricky hormone: Why measure it at all in kidney patients? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2013 Mar 7;8(2):299–312.

30. Soliman M, Hassan W, Yaseen M, Rao M, Sawaya BP, El-Husseini A. PTH assays in dialysis patients: Practical considerations. *Semin Dial.* 2019 Jan 30;32(1):9–14.
31. Mozos I. Laboratory Markers of Ventricular Arrhythmia Risk in Renal Failure. *Bio-med Res Int.* 2014;2014:1–9.
32. Chau YY, Kumar J. Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *The Indian Journal of Pediatrics.* 2012 Aug 29;79(8):1062–8.
33. Modica R, Liccardi A, Minotta R, Benevento E, Cannavale G, Colao A. Parathyroid diseases and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2023 Feb 11;46(6):1065–77.
34. Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, et al. Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ by Human Endothelial Cells Is Regulated by Inflammatory Cytokines. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2002 Mar;13(3):621–9.
35. Latic N, Erben RG. Interaction of Vitamin D with Peptide Hormones with Emphasis on Parathyroid Hormone, FGF23, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Nutrients.* 2022 Dec 6;14(23):5186.
36. Saghir Afifeh AM, Verdoia M, Nardin M, Negro F, Viglione F, Rolla R, et al. Determinants of vitamin D activation in patients with acute coronary syndromes and its correlation with inflammatory markers. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2021 Jan;31(1):36–43.
37. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jun 1;105(6):1722–36.
38. Renke G, Starling-Soares B, Baesso T, Petronio R, Aguiar D, Paes R. Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress. *Nutrients.* 2023 Feb 2;15(3):769.
39. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020 Jul 15;12(7):2097.
40. Drmaku-Sopjani M, Kurti F, Xuan NT, Sopjani M. Klotho-Dependent Role of 1,25(OH)₂D₃ in the Brain. *Neurosignals.* 2021 Mar 31;29(1):14–23.
41. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules.* 2021 Nov 3;11(11):1624.
42. Dettori C, Ronca F, Scalese M, Saponaro F. Parathyroid Hormone (PTH)-Related Peptides Family: An Intriguing Role in the Central Nervous System. *J Pers Med.* 2023 Apr 24;13(5):714.
43. Fletcher J, Cooper SC, Ghosh S, Hewison M. The Role of Vitamin D in Inflammatory Bowel Disease: Mechanism to Management. *Nutrients.* 2019 May 7;11(5):1019.
44. Liu Y, Chen L, Zhi C, Shen M, Sun W, Miao D, et al. 1,25(OH)₂D₃ Deficiency Induces Colon Inflammation via Secretion of Senescence-Associated Inflammatory Cytokines. *PLoS One.* 2016 Jan 20;11(1):e0146426.

45. Xu Y, Baylink DJ, Cao H, Xiao J, Abdalla MI, Wasnik S, et al. Inflammation- and Gut-Homing Macrophages, Engineered to De Novo Overexpress Active Vitamin D, Promoted the Regenerative Function of Intestinal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 1;22(17):9516.
46. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan 8;106(1):58–75.
47. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020 Nov;183(5):R133–47.
48. Klein GL, Benjamin DA, Herndon DN. Calcemic response to burns differs between adults and children: A review of the literature. *Osteoporos Sarcopenia.* 2017 Dec;3(4):170–3.

Περιεχόμενα εικόνων

Εικόνα 1. Μεταβολισμός βιταμίνης D (17)	4
Εικόνα 2. Επισκόπηση ρύθμισης της μεταγραφής, παραγωγής και έκκρισης κυτοκίνης σε κύτταρα του ανοσοποιητικού με τη μεσολάβηση του VDR(23).....	11
Εικόνα 3. Αντιβακτηριακή δράση της βιταμίνης D στα μονοκυτταρικά κύτταρα(16).	11
Εικόνα 4. Φυσιολογικές δράσεις της PTH(28).	13
Εικόνα 5. Στόχοι επιτόπων αναλύσεων PTH (30).....	16
Εικόνα 6. Μηχανισμός που συσχετίζει την παχυσαρκία με τον υπερπαραθυρεοειδισμό. Η υπερασβεστιαμία που προκαλείται από την PTH μπορεί να αναστείλει τη λιπόλυση με συνέπεια την αύξηση του σωματικού βάρους (33).....	24
Εικόνα 7. Αντική δράση της βιταμίνης D σε επιθηλιακό κύτταρο του πνεύμονα (16)	32