

АНАЛОЗИ НА ВИТАМИН D И ОСТРОФАЗОВИ МАРКЕРИ В РАМКИТЕ НА ЗАМЕСТИТЕЛНАТА ТЕРАПИЯ НА БЪБРЕЧНАТА ФУНКЦИЯ

Дечева Л.¹, З. Стоянов¹, Д. Паскалев², В. Икономов²

Key words: hemodialysis, inflammation, C-reactive protein, beta2-microglobulin, alfacalcidol, calcitriol

Въведение

Витамин D има основно значение за калциево-фосфорната обмяна в организма. Класическите му ефекти са свързани с поддържането на нормални нива на калция в кръвта. Той регулира чревната резорбция и бъбречната реабсорбция на калций и фосфати, а също засилва и ремоделирането и минерализацията на скелета, като при нужда се мобилизира и калций от костите (1,3). Напоследък обаче се натрупват все повече данни за участието му и в редица други процеси. Доказана е тясна връзка между дефицит на витамин D и развитието на сърдечно-съдови увреждания, като сърдечна хипертрофия, съдова калцификация, формиране на атеросклеротични плаки и тромбообразуване (2,4). Усилено се проучва положителното действие на витамин D като имуномодулатор, както и възможността да оказва протективен ефект при различни видове карциноми (5,6,7,8). Обект на интензивно изследване е и участието на витамин D в овладяването на възпалението (8,9,10). Резултатите от тези изследвания са особено важни при дефицит на витамин D и непрекъс-

Vitamin D analogues and acute phase markers in framework of renal replacement therapy

Decheva L., Z. Stoyanov,
D. Paskalev, V. Ikonov

Vitamin D takes part in the regulation of the mineral metabolism, but also in many other processes like inflammation, cardiovascular diseases, immunomodulation etc. The development of chronic renal failure is accompanied by decreased synthesis and insufficiency of active vitamin D and is a reason for application of active vitamin D metabolites. The renal replacement therapy by hemodialysis increases the risk of inflammation, which is associated with increased morbidity and mortality. The aim of the study is to investigate the influence of two active metabolites of vitamin D, namely alfacalcidol and calcitriol on C-reactive protein and beta2-microglobulin as acute phase markers. The study covers 14 patients with end-stage chronic renal failure on hemodialysis, with renal osteodystrophy. Alfacalcidol is applied two times a week, 1 µg p.o., for 12 weeks. Calcitriol is applied 0,25 µg p.o. daily, 1,75 µg per week, for 12 weeks, with 12 weeks wash out period. Examined are serum levels of C-reactive protein and beta2-microglobulin. Alfacalcidol and calcitriol decrease both significantly the serum levels of beta2-microglobulin. There are no convincing changes in serum levels of C-reactive protein after applying alfacalcidol, as well as calcitriol. These contradictory results demonstrate the need for further investigations with more participants for longer periods of time.

¹Катедра по физиология и патофизиология, Медицински университет – Варна, ²Клиника по нефрология, остра и перитонеална диализа с трансплантация и афереза, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна

ната възможност за възпаления, както е в стадий V на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ), когато се налага въвеждане на заместителна терапия на бъбречната функция. Замества се както очистителната функция на бъбрека чрез диализа, така и ендокринната функция чрез прием на рекомбинантен еритропоетин и аналози на витамин D.

Цел

Цел на настоящото проучване е да се проследи влиянието на аналозите на витамин D алфакалцидол и калцитриол върху острофазови маркери на възпалението при хроничното бъбречно заболяване V стадий.

Материал и методи

Изследвани са 14 лица (8 мъже и 6 жени) в V-ти стадий на ХБЗ, с отпадане на бъбречната функция и пренебрежимо ниско собствено производство на активен витамин D₃. Всички са на хемодиализно лечение от 10 мес. до 7,6 год., с данни за бъбречна остео дистрофия. Имат нормални плазмени нива на албумин и общ белтък. Няма данни за диабет, малнутриция, чернодробна недостатъчност, бъбречно-свързана амилоидоза, хиперкалциемия, непоносимост към аналози на витамин D. Три месеца преди всяко проследяване не са приемали деривати на витамин D. Провеждана е хемодиализа с бикарбонатни разтвори с 1,75 mmol/l калций, с low flux диализни мембрани, 3 пъти седмично по 4 часа. Провежда се суплементираща терапия с алфакалцидол и калцитриол. Алфакалцидол е синтетичен аналог на витамин D₃. В черния дроб се хидроксилира и се превръща в калцитриол (1,25-дихидрокси-холекалциферол). Фармако-кинетичният профил максимално наподобява естествените физиологични процеси. Приемът на алфакалцидол е 2 пъти седмично по 1 µg per os. Калцитриолът е готовата активна форма на витамин D₃, хидроксилирана на 1- и 25-то място. Приемът на калци-

триол е по 0,25 µg дневно per os, с обща седмична доза 1,75 µg.

Изследвани са серумните нива на С-реактивен протеин и бета2-микроглобулин за период от по 12 седмици. Показателите са определяни в серум, имунотурбидиметрично, на автоматизирана система за анализ.

Статистическата обработка на резултатите е извършена с параметричен анализ чрез Student's T-test, one tail и ANOVA.



Фиг.1. Промяна в серумните нива на С-реактивен протеин (Алфакалцидол)



Фиг.2. Промяна в серумните нива на С-реактивен протеин (Калцитриол)



Фиг.3. Промяна в серумните нива на бета2-микроглобулин (Алфакалцидол)



Фиг.4. Промяна в серумните нива на бета2-микроглобулин (Калцитриол)

Резултати и обсъждане

Нивото на С-реактивният протеин се променя под въздействие на алфа-калцидол от $1,43 \pm 0,54$ mg/l на $6,72 \pm 2,90$ mg/l в края на изследването, при гранична стойност на достоверност ($p \leq 0,0471$). Тест чрез ANOVA не подкрепя убедително увеличението. Високата стойност на стандартното отклонение, измерени нива в рамките на референтния интервал и направения клиничен анализ на групата изследвани не дават основание за приемане на достоверно повишаване на нивото на С-реактивния протеин. Промяната в нивото на С-реактивния протеин под въздействие на калцитриол от $7,32 \pm 2,36$ mg/l на $10,21 \pm 5,03$ mg/l при $p \leq 0,3050$ не е статистически значима според използваните тестове.

Средните серумни нива на бета₂-микроглобулин под въздействие на алфа-калцидол намаляват статистически значимо от $4,72 \pm 0,09$ mg/l на $4,42 \pm 0,12$ mg/l при $p \leq 0,0301$.

Средните серумни нива на бета₂-микроглобулин под въздействие на калцитриол намаляват статистически достоверно от $9,83 \pm 0,14$ mg/l на $5,59 \pm 0,47$ mg/l при $p \leq 0,0001$.

Данните от различни други проучвания са нееднозначни. Прието е стойностите да се разглеждат едновременно с клиничната находка, а единични определяния на С-реактивен протеин имат по-ниска прогностична стойност спрямо проследяване в определен интервал (11).

Yamamoto et al. (13) обръщат внимание на факта, че самата диализна процедура може да бъде причина за инфламаторен отговор, но С-реактивен протеин се повишава след 6 часа, с пик обикновено 24 часа след увреждането, а самата диализна процедура трае 4-5 часа. Насоките за добра практика K/DOQI (National Kidney Foundation, K/DOQI 2005) само предлагат дефиниране на възпаление при нива на С-реактивен протеин $>5-10$ mg/l, като нива над 10 mg/l се смятат пряко свързани с повишена коморбидност. Разглеждането на индивидуалните стойности на изследваните показва значителни вариации при отделните пациенти, подкрепено и от изследванията на Beerenhout (12). Интересно е, че при част от изследваните серумното ниво на С-реактивния протеин намалява, като подобни данни публикуват и Wu et al. (14). В хода на проследяване за по-дълги периоди може да се обсъждат и доза и продължителност на прием на аналози на витамин D, защото ефектите са доза-зависими и се изменят във времето. Поне част от причините за разнопосочните резултати произлизат и от това, че има все още много неясни моменти в знанията ни както за механизмите на антиинфламаторния ефект на витамин D, така и за всички конкретни причини за повишения С-реактивен протеин при диализното лечение.

Серумните нива на бета2-микроглобулин са обект на особено внимание, защото натрупвания от бета₂-микроглобулин са и в основата на диализно-свързаната амилоидоза, усложнение, което може да се прояви след по-дълъг период на диализно лечение. Поначало с отпадане на бъбречната функция нивата на бета2-микроглобулин се повишават. При аналогични параметри на проучване, Mumtaz et al. (15), установяват значително по-високите средни стойности от 92,6 mg/l. Намалението на серумното ниво на бета2-микроглобулин, наблюдавано от нас, е сигнификантно, за разлика от промените в другия острофазов маркер С-реактивен протеин. Подобна лип-

са на достоверна взаимозависимост установяват и Rahbar et al. (16). Това намаление трудно може да се обясни с една конкретна причина на фона на многобройните, взаимно свързани или не, фактори на диализното лечение. В последно време интересът към създаване на широка база данни за стойностите на бета₂-микроглобулин при бъбречните увреждания във всички стадии се увеличава и поради факта, че се установява достоверна зависимост между нивата на бета₂-микроглобулин и кардиоваскуларната заболеваемост при уремични пациенти, както и значението му като прогностичен фактор за обща и кардиоваскуларна смъртност при диализни пациенти, (17,18).

Заклучение

Установяват се промени под въздействието на аналози на витамин D. За установяване на ясни тенденции обаче са необходими системни проследявания на стойностите на C-реактивен протеин и бета₂-микроглобулин при пациенти на диализно лечение и суплементираща витамин D терапия. Продължителен период на наблюдение, по-голям брой изследвания, едновременното проследяване и на други маркери на възпалението за установяване на евентуални взаимозависимости, както и подробни данни за дозата и вида на прилагания аналог на витамин D ще доприесат за изясняване на влиянието на аналозите на витамин D алфа-калцидол и калцитриол върху острофазови маркери на възпалението при хроничното бъбречно възпаление V стадий. Дава се възможност за прецизиране на терапията и за по-добро прогнозиране на състоянието и риска от заболеваемост и смъртност при тези пациенти.

Библиография:

1. Стоянов Зл. Хормони участващи в регулацията на калциево-фосфорната хомеостаза. В: Под ред. на Зл. Стоянов, К. Христов, Х. Бохчелян, Л. Дечева, В. Икономов. Ендокринна система. Клинико-физиологичен компемдиум. Варна. Издателство Медицински университет – Варна 2009:73-81.
2. Герова Д, Галунска Б, Савова-Желязкова М, Паскалев Д. Витамин D и хронична бъбречна недостатъчност. В: Под ред. на Д. Свиначков. Витамин D: Отвъд рубикона на рехитата. Варна: Изд. СТЕНО Варна 2012:36-39.
3. Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R. Calcemic actions of vitamin D: Effects on the intestine, kidney and bone. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25:561-572.
4. Verhave G, Siegert CE. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth J Med*. 2010;68(3):113-118.
5. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):365-379.
6. Holick MF. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):183-190.
7. Wacker M, Holick FM. Vitamin D – Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-148.
8. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The Lancet Diab&Endocr*. 2014;2(1):76-89.
9. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*. 2010;77:552-557.
10. Talmor-Barkan Y, Bernheim J, Green J, Benchetrit S, Rashid G. Calcitriol counteracts endothelial cell pro-inflammatory processes in a chronic kidney disease-like environment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;124(1-2):19-24.

11. Querfeld U. Vitamin D and inflammation. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:605-610.
12. Meuwese C, Snaedal S, Halbesma N, Stenvinkel P, Dekker F, Quereshi A, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, Krediet R, Boeschoten E, Carrero J. Tri-mestral variations of C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α are similarly associated with survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(4):1313-1318.
13. Beerenhout C, Kooman J, van der Sande F, Hackeng C, Leunissen K. C-reactive protein levels in dialysis patients are highly variable and strongly related to co-morbidity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:22.
14. Yamamoto T, Nascimento M, Hayashi S, Qureshi AR, Waniewski J, Brodin LA, Anderstam B, Lind B, Riella M, Seeberger A, Lindholm B. Changes in circulating biomarkers during a single hemodialysis session. *Hemodial Int.* 2013;17(1):59-66.
15. Wu CC, Chang JH, Chen CC, Su SB, Yang LK, Ma WY, Zheng CM, Diang LK, Lu KC. Calcitriol Treatment Attenuates Inflammation and Oxidative Stress in Hemodialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Tohoku J Exp Med.* 2011;223:153-159.
16. Mumtaz A, Anees M, Bilal M, Ibrahim M. Beta-2 Microglobulin Levels in Hemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(4):701-706.
17. Rahbar M, Mehdipour-Aghabagher B. Effect of Inflammatory Factors on β 2-Microglobulin in Hemodialysis Patients. *Shiraz E-Medical Journal.* 2012;13(2).
18. Cheung A, Rocco M, Yan G, Leypoldt J, Levin N, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, Levey A, Ornt D, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G for HEMO Study Group. Serum β -2 Microglobulin Levels Predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:546-555.
19. Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neiryck N, Glorieux G, Lemke H-D, Vanholder R, Diouf M, Choukroun G, Massy Z, on behalf of the European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int.* 2012;82:1297-1303.

Адрес за кореспонденция:

д-р Л. Дечева
Катедра по физиология и
патофизиология,
Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов”
ул. „Марин Дринов” 55, 9002 Варна
e-mail: l.decheva@abv.bg