

КАЛЦИЕВО-ФОСФОРНА ОБМЯНА ПРИ СТАБИЛЕН МОДЕЛ С ЛИПСВАЩА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

Л. Дечева, Зл. Стоянов, М. Иванова, И. Пашалиева, П. Николова, Е. Станчева

Key words: *alfacalcidol, hemodialysis, iPTH, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase*

Физиологичните нива на калция и фосфора в организма се поддържат от взаимодействието на витамин Д, паратхормон и калцитонин. Уврежданията на бъбреците със загуба на нефрони, нефросклероза и ограничаване на бъбречната функция влошават поддържането на минералната обмяна. Прогресирането на хроничната бъбречна недостатъчност води до необходимост от включване на хемодиализно лечение. Бъбречната костна болест е един от основните синдроми, които съпровождат хроничната бъбречна недостатъчност и изискват активно терапевтично поведение. Заместителната терапия на бъбречната функция не може да компенсира всички регулаторни механизми на здравия бъбрек. Нарушената обмяна на калция и фосфора, недостигът на активен витамин Д (калцитриол) и хиперпаратиреоидизмът са причина за прилагане на активни метаболити на витамин Д.

ЦЕЛ

Чрез прилагане на алфакалцидол, активния метаболит на витамин Д, да се повлияе на нарушената регулация на калциево-фосфорната обмяна.

Катедра по физиология и патофизиология,
УНС по физиология,
Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

Calcium-phosphorus metabolism in a stable model with missing renal function

L. Decheva, Zl. Stoyanov, M. Ivanova, I. Pashaliev, P. Nikolova, E. Stancheva

*The development of chronic renal failure can lead to treatment on hemodialysis. The artificial kidney, however, cannot fulfil all regulatory functions of the real one. The disordered metabolism of calcium and phosphorus, the insufficiency of active vitamin D (calcitriol) and hyperparathyroidism are reasons for the early application of active vitamin D metabolites. **Aim:** Through the application of alfacalcidol, the active metabolite of vitamin D, to influence the disordered regulation of calcium-phosphorus metabolism. **Method:** The study covers 10 patients with end stage chronic renal failure on replacement therapy of the renal function through hemodialysis, with renal osteodystrophy. Alfacalcidol is applied two times a week, 1 µg per os. The study covers a time period of twelve weeks. Examined are serum levels of iPTH, calcium, phosphorus and alkaline phosphatase. **Results:** 1. The level of iPTH decreased from 244,64±51,99 pg/ml to 192,63±60,71 pg/ml ($p \leq 0,05$). 2. The level of calcium increased from 2,11±0,07 mmol/l to 2,31±0,1 mmol/l ($p \leq 0,05$). 3. The level of alkaline phosphatase of 149,19±50,82 U/l and the level of phosphorus of 1,57±0,18 mmol/l did not show significant changes during the time period under study. **Conclusion:** The application of alfacalcidol improves the disordered regulation of vitamin D metabolism by increasing the serum levels of calcium and decreasing the values of iPTH.*

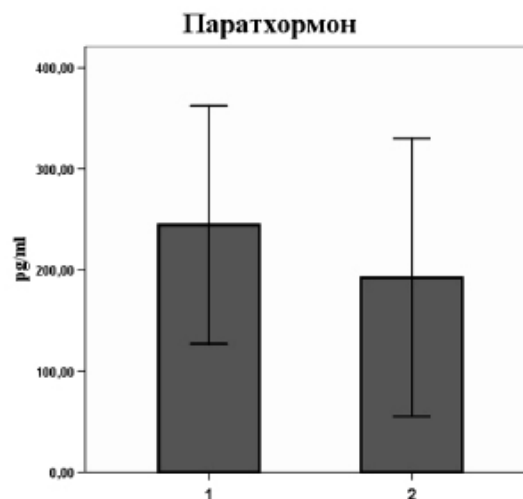
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 10 болни в терминален стадий на ХБН на заместителна терапия на бъбречната функция чрез хемодиализа. При всички има анамнестични, клинични и лабораторни данни за бъбречна остеодисрофия. Три месеца преди проучването не са приемали аналози на витамин Д. Групата включва 8 мъже и 2 жени, на възраст от 20 до 75 години, с тегло от 46,5 до 99 кг. Всички са на бикарбонатна диализа, от 3 месеца до 9 год.и 6 месеца. Приемат алфакалцидол 2 пъти седмично по 1 μg per os в продължение на 12 седмици. Проследени са показателите: 1. Паратхормон – серумна концентрация в началото и в края на периода; 2. калций, 3. фосфор, 4. алкална фосфатаза – серумните концентрации в началото и ежемесечно до края на периода. Показателите са определяни по стандартни методи в клинична лаборатория (ECLIA на Cobas Integra – Roche, Elecsys 2100 – Roche). Прилаганият Алфакалцидол, 1α -(OH)D₃, (1α -хидроксиголекалциферол) е активен метаболит на витамин Д, който *in vivo* се хидроксилира в черния дроб до калцитриол.

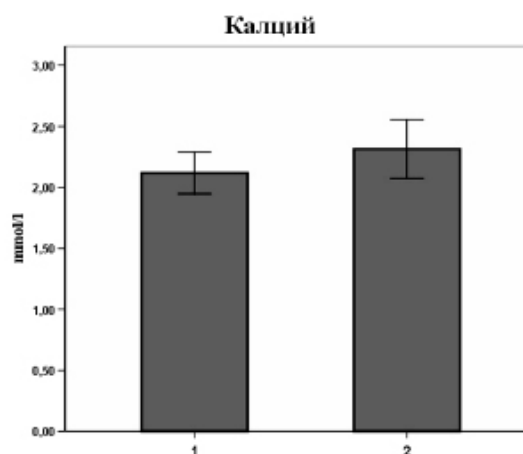
Резултатите са обработени чрез параметричен анализ, t-test на Student, с SPSS 14.0.

РЕЗУЛТАТИ

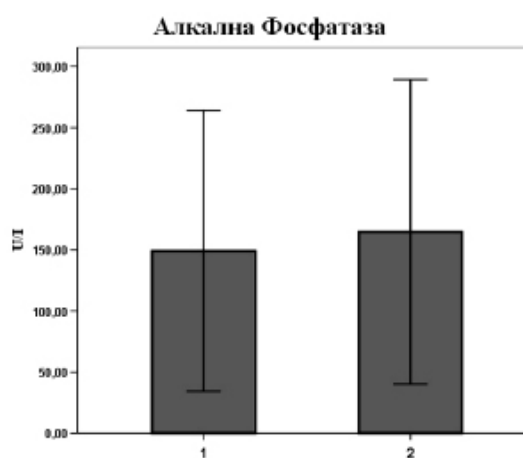
1. Нивото на ПТХ се понижи от $244,64 \pm 51,99$ пг/мл на $192,63 \pm 60,71$ пг/мл ($p \leq 0,05$).
2. Нивото на калция се повиши от $2,11 \pm 0,07$ ммол/л на $2,31 \pm 0,10$ ммол/л ($p \leq 0,05$).
3. Нивото на алкалната фосфатаза от $149,19 \pm 50,82$ U/l не показва сигнификантни промени за изследвания период.
4. Нивото на фосфора от $1,57 \pm 0,18$ ммол/л не показва сигнификантни промени за изследвания период.



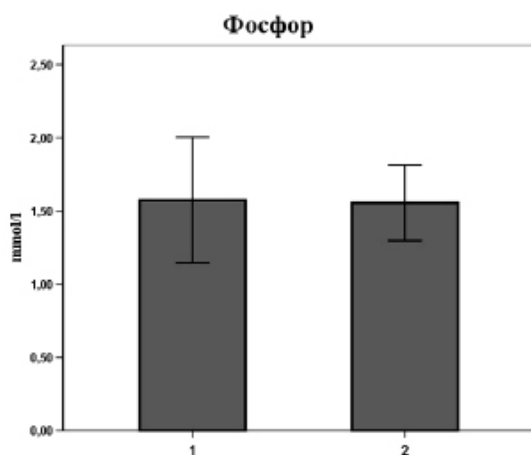
Фиг. 1. Динамика на серумни нива на паратхормон



Фиг. 2. Динамика на серумни нива на калций



Фиг. 3. Динамика на серумни нива на алкална фосфатаза



Фиг. 4. Динамика на серумни нива на фосфор

ОБСЪЖДАНЕ

Бъбречната костна болест е с мулти-факторна патогенеза. Особено важни са относителният или абсолютен недостиг на активния хормон $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и повишеното серумно ниво на паратиреоиден хормон (1). Прогресиращото бъбречно увреждане и влошаването на всички бъбречни функции намаляват синтеза на $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Намалява се отделянето на фосфор и калциевата абсорбция. Прогресиращият вторичен хиперпаратиреоидизъм. Включването на диализа не решава всички проблеми и не може да компенсира всички регулаторни механизми на здравия бъбрек. Метод на избор е прилагането на заместителна терапия с активни метаболити на витамин Д (2,3). Алфакалцидол, $1\alpha -(\text{OH})\text{D}_3$, е един от основните представители на активните метаболити на витамин Д. В сравнение с витамин Д той има по-кратък период на полуживот, следователно предизвиква краткотрайна хиперкалцемиа. Алфакалцидолът се хидроксилира *in vivo* в черния дроб до калцитриол. Този фармакокинетичен профил наподобява максимално физиологичните процеси и допринася за минимален риск от хиперкалцемиа (2). Освен това заместителната терапия с активни метаболити на витамин Д има и превантивно действие. Подтиска се транскрипцията на гена на пре-про-паратхормона и така се ограничава свръхрастването на

хормоналноактивни паратиреоидни клетки, секретирани паратхормон (4). Според Coburn и Elangovan заместването с алфакалцидол може да започне и в преддиализния стадий при креатининов клирънс 25-60 мл/мин, като така се забавя развитието на бъбречната костна болест (5). Ando също отбелязва положителен ефект при преддиализни пациенти (6). Същевременно всички автори обръщат внимание на внимателното и редовно проследяване на серумните стойности на калций, фосфор и паратхормон. Yonemura и сътр. установяват, че заместително лечение с алфакалцидол може да повиши степента на усвояване на протеин и нивото на серумния албумин при пациенти на хемодиализа с хипоалбуминемия, вероятно чрез подтискане на активността на тумор некрозис фактора (7). Нашите резултати потвърждават тези наблюдения. Нивото на калция се повиши сигнификантно от $2,11 \pm 0,07$ ммол/л на $2,31 \pm 0,10$ ммол/л ($p \leq 0,05$). Повишаването на серумното ниво на калция през проследения период е плавно, без нежелани хиперкалциемични инциденти. Нивото на ПТХ се понижи статистически значимо от $244,64 \pm 51,99$ пг/мл на $192,63 \pm 60,71$ пг/мл ($p \leq 0,05$). Серумните нива на паратхормона спадат в резултат на подобрения калциев нива в серума. Редовното проследяване и контролиране на тези стойности определя конкретната необходимост от заместителна терапия с алфакалцидол, защото постоянно увеличените калциев нива при нормална или субнормална стойност на паратхормона могат да инактивират костната обмяна – адинамична костна обмяна. Нивото на фосфора от $1,57 \pm 0,18$ ммол/л не показва сигнификантни промени за изследвания период. Tentori и съавт. наблюдават известно повишаване на плазменото ниво на фосфора за същия период от време (8). Нивото на алкалната фосфатаза от $149,19 \pm 50,82$ U/l не показва сигнификантни промени за изследвания период, като това кореспондира с данните за корелацията между стойностите на паратхормона, калция и алкалната фосфатаза (9).

ИЗВОДИ

1. Прилагането на алфакалцидол повлиява благоприятно нарушената регулация в обмяната на витамин Д.
2. Прилагането на алфакалцидол повишава серумните нива на калция и намалява стойностите на паратхормона.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Rix M. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 19,2004;870-876.
2. Ritzerfeld M et al. Alfacalcidol in the therapy of renal bone disease. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 39, 2001;546-50.
3. El-Husseini AA. Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplant children and adolescents. *Pediatr Transplant*,8,2004,357-61.
4. Ikononov V et al. Aktive vitamin-D-metabolite bei sekundaerem hyperparathyreoidismus. *Therapie der renalen osteopathie. In: Osteoreport. Boether-Buehler, E. (Ed), Muenchen, Urban & Vogel, 1998, 1-7.*
5. Coburn JW. Prevention of metabolic bone disease in the pre-end-stage renal disease setting. *J Am Soc Nephrol*, 9, 1998 (12 Suppl), S71-77.
6. Ando R. Vitamin D therapy in predialysis renal failure. *Clin Calcium*, 14, 2004, 870-876.
7. Yonemura K et al. Supplementation with alfacalcidol increases protein intake and serum albumin concentration in patients undergoing hemodialysis with hypoalbuminaemia. *Blood Purif*, 22, 2004; 210-215.
8. Tentori F et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*, 70, 2006, 1858-1865.
9. Saravani R et al. Correlation between serum level parathormone, alkaline phosphatase, calcium and phosphorus of patients hemodialysis in Zahedan. *J Med Sci*, 7(1), 2007, 154-157.

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