

ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ВИТАМИН Д – АНАЛОЗИ ВЪРХУ ОСТРОФАЗОВИ МАРКЕРИ ПРИ ХБЗ VCT.

Л. Дечева¹, Зл. Стоянов¹, Д. Паскалев², В. Икономов²

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

Увод

Витамин Д играе важна роля в регулацията на минералната обмяна. Тежките нарушения на бъбречната функция водят до неговия намален синтез, смущения в калциево-фосфорната обмяна и хиперпаратиреоидизъм. Наред с класическите си регулаторни ефекти върху костната обмяна, витамин Д има и редица други въздействия, които са обект на интензивно проучване. Изключително актуални са наблюденията за ефектите на витамин Д-аналозите върху подобрената преживяемост на пациентите с хронични бъбречни заболявания (1,6,8). С-реактивен протеин и бета2-микроглобулин са маркери на възпалението, участват в регулацията на имунитета и отговора при прилагане на медикаменти. При V-ти стадий на хроничното бъбречно заболяване, когато се прилага заместителна терапия чрез диализа, синтезата на витамин Д е пренебрежимо ниска. Вследствие на заместителната терапия на бъбречната функция се наблюдават микроинфламаторни процеси поради намаления имунитет и недостатъчна биосъвместимост (4). Представлява определен интерес дали и как синтетични аналози на витамин Д повлияват тези маркери.

¹Катедра по физиология и патофизиология, Медицински университет-Варна

²Клиника по нефрология, остра и перитонеална диализа с дейност бъбречна трансплантация и афереза, УМБАЛ "Св. Марина", Медицински университет-Варна

Influence of vitamin D analogues on acute phase markers in ESRD

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

The development of chronic renal failure can lead to treatment on hemodialysis. The artificial kidney, however, cannot fulfil all regulatory functions of a real one. The disordered mineral metabolism and the insufficiency of active vitamin D (calcitriol) are reasons for the early application of active vitamin D metabolites. In addition, the dialysis patients have an increased risk of inflammation which is associated with increased morbidity and mortality. The aim of the study is to investigate the influence of alfacalcidol, the active metabolite of vitamin D on C-reactive protein and beta2-microglobulin, acute phase inflammation markers. The study covers 14 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, 1µg per os. The study covers a time period of twelve weeks. Examined are serum levels of C-reactive protein and beta2-microglobulin. The investigation reveals credible evidence that alfacalcidol decreases the serum levels of beta2-microglobulin. The data showing the effect of alfacalcidol on the serum levels of C-reactive protein is not convincing. These contradictory results demonstrate the need for more investigation with more participants for longer periods of time.

Цел

Изследване на влиянието на алфакалцидол (активен метаболит на витамин Д) върху серумното ниво на С-реактивен протеин и бета2-микроглобулин при пациенти на хронично хемодиализно лечение.

Материал и методи

Изследвани са 14 пациенти (8 мъже и 6 жени) с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) – V-ти стадий, на хемодиализно лечение от 10 мес. до 7,6 год., с налична остеодистрофия, без захарен диабет и малнутриция. Всички диализи са извършени с low flux – мембрани. Три месеца преди проучването не са приемали аналози на витамин Д. Провежда се заместителна терапия с алфакалцидол два пъти седмично по 1µg per os.

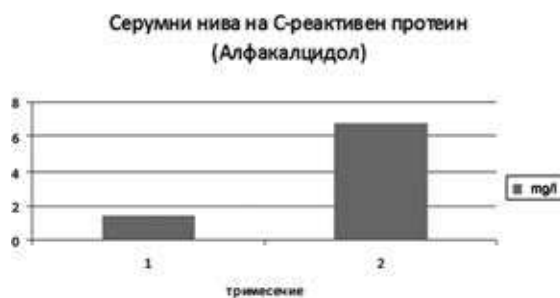
Изследваните показатели са: серумни нива на С-реактивен протеин и бета2-микроглобулин, за период от 12 седмици. С-реактивен протеин е определен имунометрично (ELISA) (на BioTek instruments, USA), бета2-микроглобулин е определен чрез имуноанализ на Cobas Integra 400 Plus – Roche, Schweiz.

Алфакалцидол, 1α-(ОН)D₃, е активен метаболит на витамин Д, който in vivo се хидроксилира в черния дроб до калцитриол. При прилагането му в заместителната терапия на бъбречната функция като синтетичен аналог на вит.Д фармако-кинетичният му профил наподобява максимално физиологичните процеси.

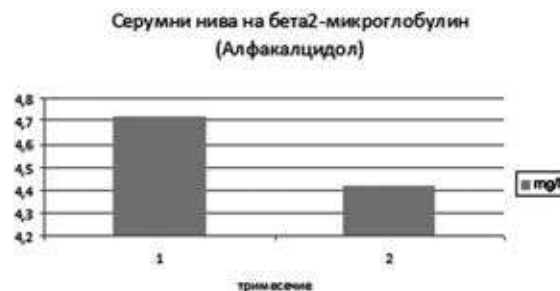
Резултатите са обработени чрез параметричен анализ, t-test на Student и ANOVA, с SPSS 14.0.



Фигура 1. Пространствен модел на молекулата на алфакалцидол



Фигура 2. Промяна в серумните нива на С-реактивен протеин



Фигура 3. Промяна в серумните нива на бета2-микроглобулин

Резултати и обсъждане

Нивото на С-реактивен протеин се променя от $1,43 \pm 0,54$ mg/l на $6,72 \pm 2,90$ mg/l. При статистическата обработка направеният T-test показва, че средната стойност на С-реактивния протеин се покачва убедително ($p \leq 0,0471$) от $1,43 \pm 0,54$ mg/l на $6,72 \pm 2,90$ mg/l в края на изследването. Анализът чрез ANOVA обаче не подкрепя убедително увеличението. Поради това, че и при двете анализирани групи от стойности С-реактивният протеин е основно в рамките на референтните стойности и поради високата стойност на стандартното отклонение на третия месец приемаме, че няма достоверно повишаване на нивото на С-реактивен протеин в резултат на приложението алфакалцидол.

Нивото на бета2-микроглобулин се променя от $4,72 \pm 0,09$ mg/l на $4,42 \pm 0,12$ mg/l ($p \leq 0,0301$), като намалението на стойностите се потвърждава от T-test и ANOVA.

Проучвания на редица автори дават противоречиви данни. Veerhout Ch. et al. установяват, че по време на тримесечно проучване стойностите

на С-реактивен протеин у диализни пациенти варират в широк диапазон, като нива над 10 mg/l са определено потясно свързани с по-тежка коморбидност (9). Guillaume J et al. търсят евентуалната зависимост между дефицита на витамин Д и редица характерни за хемодиализните пациенти фактори, като не установяват сигнификантни зависимости, но подчертават позитивните ефекти от заместителна терапия с витамин Д (5). Ogawa M et al. идентифицират приемът на алфакалцидол и серумните нива на С-реактивен протеин като независими показатели при определяне на риска от летален изход, а терапията с алфакалцидол като подобряваща преживяемостта при пациентите на хронична хемодиализа (7). Sharma A et al разглеждат над 20 проучвания от последните години, които установяват значението на С-реактивния протеин и други като острофазови маркери на възпалението и взаимовръзката при прогнозиране на заболяемостта и смъртността, както и позитивния ефект от прием на витамин Д за диализната популация (3). Всички автори обаче подчертават нуждата от още проучвания, особено на фона на данните за все многостранните ефекти на витамин Д, както и на различните предлагани аналози по отношение на доза, начин на прием и др., което важи с пълна сила и за нашето проучване.

Изводи

Тези нееднозначни резултати показват, че е налице въздействие на алфакалцидол убедително върху серумните нива на бета2-микроглобулин и неубедително върху С-реактивен протеин. Необходимо са обаче изследвания на по-големи групи пациенти и за по-дълги периоди от време. Прецизирането на действието на витамин Д-аналозите при заместителната терапия на бъбречната функция допринася за по-добро качество на живот на пациентите и играе важна роля

при прогнозиране на преживяемостта на пациентите с ХБЗ.

Библиография

1. Moorthi RN, Kandula P, Moe Sh. Optimal vitamin D, calcitriol, and vitamin D analog replacement in chronic kidney disease: to D or not to D: that is the question. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011, 20:354-359.
2. Stenvinkel P. Inflammation as a target for improving health in chronic kidney disease. *F1000Medicine Reports* 2010,2:88 (doi:10.3410/M2-88).
3. Sharma A, Gadepally D. Nutritional therapy to attenuate inflammation in HD patients: fact or fiction? April 27, 2011. www.Nephrologynews.com/articles/
4. Achinger SG, Ayus JC. Inflammation from dialysis, can it be removed? *Nephrol Dial Transplant* (2012) 0:1-3; doi:10.1093/ndt/gfs480.
5. Guillaume J, Charra B, Chazot Ch. Vitamin D deficiency and associated factors in hemodialysis patients. *J Renal Nutr*, September 2008,18,5:395-399.
6. Duranton F, Rodriguez-Ortiz M, Duny Y et al. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*,2013;37:239-248.
7. Ogawa M, Ogawa T, Inoue T et al. Effect of alfacalcidol therapy on the survival of chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*,2012 Jun;16(3):248-53.
8. Lataillade J, Genet L, Legrand E et al. Impact of hypovitaminosis D and alfacalcidol therapy on survival of hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Nephron Clin Pract*, 2011;118(2):c204-10.
9. Beerenhout Ch, Koorman JP, van der Sande FM et al. C-reactive protein levels in dialysis patients are highly variable and strongly related to co-morbidity. *Nephrol Dial Transplant*, 2003;18:22.

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