

Stężenia witaminy D u chorych leczonych nerkozastępczo

Wstęp: Jedną z wiodących funkcji witaminy D jest wpływ na mineralizację kości. Niedobór tego hormonu powoduje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek osteomalację, zaś nadmiar mobilizację wapnia z kości. Chorzy po transplantacji nerki również narażeni są na niedobór witaminy D. Celem pracy była ocena stężenia witaminy D u pacjentów leczonych nerkozastępczo. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 3 grupy chorych leczonych nerkozastępczo: grupa 1-29 pacjentów leczonych dializą otrzewnową (CADO), grupa 2-61 pacjentów hemodializowanych (HD), grupa 3-40 pacjentów po zabiegu przeszczepienia nerki (Tx). W badanej populacji chorych wykonano badania laboratoryjne, w tym parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej, aktywność fosfatazy alkalicznej, stężenie PTH oraz oceniono stężenia 25(OH) witaminy D i 1,25(OH)₂ witaminy D metodą RIA. **Wyniki:** Nie wykazano znamiennych różnic stężenia Ca oraz aktywności ALP pomiędzy badanymi grupami oraz stężenia P pomiędzy pacjentami z grupy CADO i HD. Wykazano istotnie niższe stężenie P w grupie Tx w porównaniu do chorych leczonych dializami. Stężenie PTH nie różniło się pomiędzy pacjentami dializowanymi. Pacjenci po Tx mieli istotnie niższe stężenie PTH w porównaniu z chorymi dializowanymi. Stężenie kalcydiolu było istotnie wyższe u chorych po Tx. W grupie HD obserwowano wyższe stężenia kalcydiolu niż w grupie CADO. Niedobór kalcydiolu stwierdzono u 53% pacjentów z grupy HD i 72% chorych z grupy CADO. W grupie Tx nie stwierdzono niedoboru kalcydiolu. Obniżone stężenie kalcytriolu obserwowano u 10% pacjentów w grupie Tx, 10% w grupie CADO i 31% w grupie HD. Pacjenci po Tx mieli istotnie wyższe stężenie kalcytriolu niż chorzy dializowani. Wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem 25(OH)D a wiekiem i czasem leczenia dializami. Stężenie kalcydiolu korelowało dodatnio ze stężeniem kalcytriolu, hemoglobiny, albumin, oraz stężeniem wodorowęglanów we krwi. **Wnioski:** W odróżnieniu od pacjentów po przeszczepieniu nerki, niedobór kalcydiolu jest powszechny u pacjentów dializowanych, a szczególnie u dializowanych otrzewnowo. Niedobór 25(OH)witaminy D wiąże się z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, kwasowo-zasadowej oraz niedokrwistością. Określenie związków przyczynowo-skutkowych wymaga przeprowadzenia odpowiednio zaplanowanych badań interwencyjnych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 1-5)

Vitamin D concentration in patients on renal replacement therapy

Background: One of the main action of vitamin D is the bone mineralization regulation. Vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease may result in an osteomalatia, while its excess in bone calcium mobilization. Kidney transplant recipients are also at risk of hypovitaminosis D. The aim of the study was to asses vitamin D concentration in patients on renal replacement therapy. **Material and methods** The study group contained 3 groups of patients on renal replacement therapy: group 1-29 peritoneal dialysis patients (CADO), group 2 - 61 treated with haemodialysis, group 3 - 40 patients after kidney transplantation (Tx). The laboratory tests, including parameters of calcium-phosphorus metabolism, alkaline phosphatase activity, PTH concentration, 25(OH) vitamin D and 1,25(OH)₂ vitamin D was made using RIA assay. **Results:** There were no differences in Ca and ALP between study groups and P concentration between dialyzed patients. P concentration was lower in Tx group comparing to CADO and HD groups. There was no difference in PTH concentration in dialyzed patients. It was lower in Tx patients. Calcidiol concentration was higher in patients after kidney transplantation. It was higher in HD group comparing to CADO group. Calcidiol deficiency was observed in 53% of HD group and 72% of CADO group. None of Tx patients had low concentration of calcidiol. The calcitriol deficiency was observed in 10% of Tx group, 10% of CADO group and 31% of HD group. Patients after kidney transplantation had higher calcitriol level comparing to dialyzed patients. There was the adverse correlation between calcidiol concen-

Edyta ZBROCH

Tomasz HRYSZKO

Jolanta MAŁYSZKO

Michał MYŚLIWIEC

Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ UM w Białymstoku
Kierownik Kliniki: Prof. Michał Myśliwiec

Słowa kluczowe:

- dializa otrzewnowa
- hemodializa
- przeszczepienie nerek
- witamina D

Key words:

- haemodialysis
- kidney transplantation
- peritoneal dialysis
- vitamin D

Adres do korespondencji:

Edyta Zbroch
Klinika Nefrologii i Transplantologii UMB
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14
e-mail: edzbroch@poczta.onet.pl

tration and age and time of dialysis. There was the positive correlation between calcidiol concentration and calcitriol concentration, hemoglobin and albumin level. 25(OH)D and calcitriol concentration correlated with carbohydrates. Conclusions: Otherwise than in patients after kidney transplantation, the calcidiol deficiency is common in dialyzed patients, particularly on peritoneal dialysis. Low level of 25(OH) vitamin D correlates with imbalance of calcium-phosphorus metabolism, acid-base metabolism and anemia. The specificity of the reason-follower up connection needs to be wider studied.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 15, 1-5)

Wstęp

Krążąca we krwi witamina D jest zarówno pochodzenia egzogenego (ergokalcyferol) jak i endogenego (cholekalcyferol). Cholekalcyferol ulega 25-hydroksylacji do 25(OH)D głównie w wątrobie. Następnie 25(OH) ulega 1 alfa hydroksylacji do 1,25(OH)₂D głównie w nerkach. Jedną z wiodących funkcji 1,25(OH)₂D jest jej wpływ na mineralizację kości. Niedobór tego hormonu powoduje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek osteomalację, zaś nadmiar mobilizację wapnia z kości. 1,25(OH)₂D jest odpowiedzialna za wchłanianie wapnia i fosforanów z przewodu pokarmowego oraz w cewkach nerkowych [5,6]. Syntezę 1,25(OH)₂D pobudza PTH, PTHrP, hypokalcemia, hypofosfatemia. Natomiast niedobór PTH, PTHrP, hiperkalcemia i hiperfosfatemia hamują syntezę 1,25(OH)₂D [6,29]. 1,25(OH)₂D jest regulatorem sekrecji PTH, tworząc z nim układ sprzężenia zwrotnego. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, począwszy od 3 i 4 okresu, wskazana jest coroczna kontrola stężenia w osoczu 25(OH)D. Przy stężeniu niższym niż 30 ng/ml zaleca się uzupełnić niedobór witaminy D3 przez podawanie cholekalcyferolu. Pacjentom dializowanym podaje się głównie aktywne metabolity witaminy D: kalcytriol (1,25 dihydroksycholekalcyferol) lub alfakalcydol (1 alfa-hydroksycholekalcyferol). Dawka początkowa wynosi najczęściej 0,25 µg/dobę. Aktywnych metabolitów witaminy D nie należy podawać, gdy stężenie wapnia całkowitego przekracza normę lub gdy dochodzi do szybkiego pogarszania czynności nerek, ponieważ mogą one nasilać ten proces [31]. U chorych z hiperfosfatemią, gdy stężenie fosforu w surowicy przekroczy 4,6 mg/dl należy rozważyć w pierwszej kolejności zastosowanie preparatów wiążących fosforany. U pacjentów dializowanych podawanie aktywnych metabolitów witaminy D jest wskazane, gdy stężenie PTH w osoczu przekroczy 300 pg/ml. Przy stężeniu PTH 300-600 pg/ml zalecana dawka początkowa witaminy D wynosi 0,5-1,5 µg/dobę doustnie lub dożylnie a przy stężeniu PTH powyżej 600 pg/ml 1-7 µg doustnie lub dożylnie. Chorzy po transplantacji nerki również narażeni są na niedobór witaminy D [27].

Celem pracy była ocena stężenia witaminy D u pacjentów leczonych nerkozastępczo.

Materiał i metody

Badaniem objęto 3 grupy chorych leczonych nerkozastępczo, będących pod opieką Stacji Dializ, Pododdziału Dializ Otrzewnowych przy Klinice Nefrologii i Transplantologii UM w Białymstoku oraz

Poradni Transplantacyjnej WSS im. K. Dłuskiego w Białymstoku.

Grupę 1 stanowiło 29 pacjentów (13 kobiet i 16 mężczyzn) leczonych dializą otrzewnową (CADO) w wieku 21-72 lat. Pacjenci stosowali 4 wymiany dziennie 2 l płynu dializacyjnego o stężeniu wapnia 1,25 mmol/l (Baxter, USA) lub 1,0 mmol/l (Fresenius, Niemcy). Czas dializoterapii wynosił 1-31 (średnio 13±10) miesięcy. Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek to: kłębuszkowe zapalenie nerek (n=8), nefropatia cukrzycowa (n=6), przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek (n=6), śródmiąższowe zapalenie nerek (n=2), wielotorbielowatość nerek (n=2), toczeń układowy (n=2), nadciśnienie tętnicze (n=1) i nefropatia IgA (n=1), przyczyna nieznana (n=1). Cukrzyca występowała u 9 (31%) pacjentów. Wszyscy chorzy z cukrzycą otrzymywali podskórnie insulinę. Calcium carbonicum stosowano u wszystkich pacjentów dializowanych otrzewnowo w dawce 3-12 g/d. Alfakalcydol przyjmowało 21 (72%) chorych w dawce 0,25 µg/d.

Grupę 2 stanowiło 61 (w tym 19 kobiet) pacjentów hemodializowanych (HD) w wieku 19-75 lat. Chorzy leczeni byli hemodializami przez okres od 1 do 137 (średnio 31±31) miesięcy. Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek to: kłębuszkowe zapalenie nerek (n=26), cukrzyca (n=11), cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (n=7), wielotorbielowatość nerek (n=6), nadciśnienie tętnicze (n=2), wady rozwojowe układu moczowego (n=2), toczeń układowy (n=1), amyloidozą (n=1), gruźlica nerek (n=1), szpiczak mnogi (n=1), przyczyna nieznana (n=3). Cukrzyca występowała u 12 (19%) pacjentów. Wszyscy pacjenci hemodializowani otrzymywali Calcium carbonicum w dawce 3-9 g/d. Alfakalcydol przyjmowało 37 (60%) chorych w dawce 0,25 µg/d, 1 µg 3x/tydz (1 pacjent) lub 2 µg 2x/tydz (1 pacjent).

Grupę 3 stanowiło 40 pacjentów (15 kobiet i 25 mężczyzn) w wieku 26-63 lat, będących 1-10 lat po zabiegu przeszczepienia nerki (Tx). Pacjenci przed transplantacją leczeni byli dializami przez okres 1-9 (średnio 3±1) lat. Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek to: kłębuszkowe zapalenie nerek (n=30), zwrodnienie wielotorbielowate nerek (n=4), cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (n=3), nefropatia cukrzycowa (n=2) i niewydolność nerek poporodowa (n=1). Na cukrzycę chorowało 4 (10%) pacjentów po przeszczepieniu. Średnie stężenie kreatyniny we krwi wynosiło 1,8±0,7 mg/dl. Wartości kreatyniny były stabilne w okresie poprzedzającym badanie. W żadnym przypadku nie występował niedawno epizod ostrego odrzucania nerki. Wszyscy chorzy otrzymywali prednizon w dawce 5-12,5 (średnio 7±1) mg/d, cyklosporynę w dawce 125-500 (średnio 136±57)

mg/d i azatioprynę w dawce 0-150 (średnio 67±46) mg/d (jedynie 5 pacjentów nie otrzymywało azatiopryny).

W badanej populacji chorych leczonych nerkozastępczo oceniono BMI (*body mass index*), wykonano badania laboratoryjne, w tym parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej, aktywność fosfatazy alkalicznej i stężenie PTH standardowymi metodami rutynowo wykonywanymi w laboratorium szpitalnym (tabela I). Krew do badań pobierano na czczo, po spoczynku nocnym, u chorych hemodializowanych przed zabiegiem HD. Mocz do badań stanowiła 2-ga porcja po spoczynku nocnym. Do oceny stężeń w surowicy 25(OH) witaminy D i 1,25(OH)₂ witaminy D wykorzystano metodę RIA.

Definicje

Niedobór kalcydiolu zdefiniowano jako stężenie poniżej 10 ng/ml. W przypadku gdy wartości 25(OH) witaminy D zawierały się w przedziale pomiędzy 10 a 30 ng/ml przyjmowano, że u chorego występuje niedostateczne stężenie kalcydiolu [14].

Zgodnie z wytycznymi KDIGO i stanowiskiem grupy roboczej krajowego konsultanta medycznego w dziedzinie nefrologii [16,22] za prawidłowe stężenie iPTH w grupie chorych dializowanych przyjęto wartości od 130-585 pg/ml (zakres od 2-9 krotności górnego zakresu normy laboratoryjnej). Ze względu na fakt, że u pacjentów po przeszczepieniu nerki brak jest wytycznych dotyczących prawidłowych wartości iPTH za górną granicę normy przyjęto dwukrotną wartość górnej granicy normy tj. 130 pg/ml.

Wyniki

Stężenie wapnia (Ca) w surowicy chorych w poszczególnych grupach wynosiło: w grupie CADO - 8,12 ± 1,20 mg/dl; w grupie HD - 8,56 ± 1,20 mg/dl; w grupie Tx - 8,4 ± 1,6 mg/dl. Nie wykazano znamiennych różnic stężenia wapnia w surowicy pomiędzy badanymi grupami.

Stężenie fosforu (P) w surowicy pacjentów w poszczególnych grupach badanych wynosiło: w grupie CADO - 5,00±1,8 mg/dl; w grupie HD - 5,51±1,9 mg/dl; w grupie Tx - 3,60±1,1 mg/dl. Nie zaobserwowano znamiennych różnic stężenia P pomiędzy pacjentami dializowanymi otrzewnowo i hemodializowanymi. Wykazano istotnie statystycznie niższe stężenie fosforanów w grupie Tx w porównaniu ze stężeniem P w surowicy pacjentów leczonych dializami (Tx vs CADO - p<0,001; Tx vs HD - p<0,001).

Aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP) w badanych grupach wynosiła odpowiednio: w grupie CADO - 100,30±64,21 U/l; w grupie HD - 148,80±281 U/l; w grupie Tx - 94,66±43,84 U/l. Nie obserwowano znamiennych statystycznie różnic aktywności

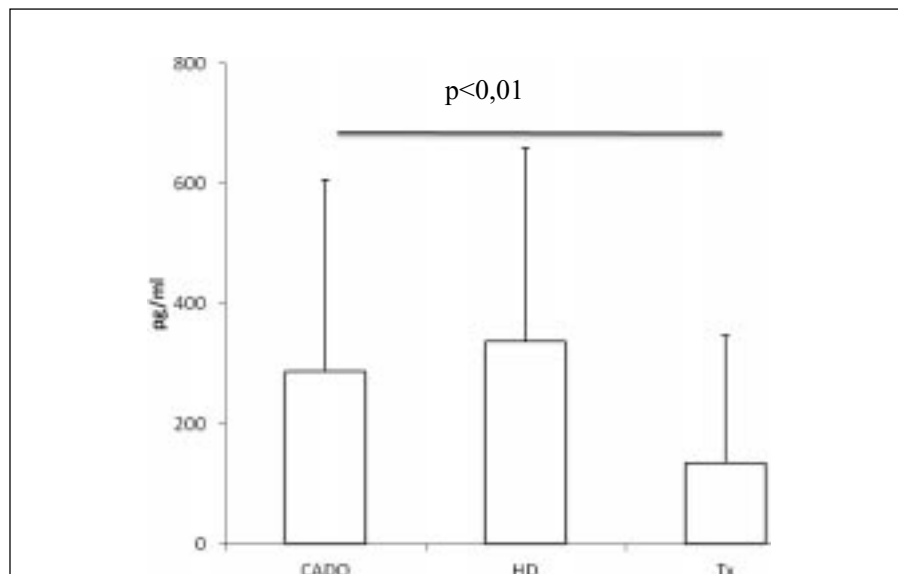
Tabela I
Charakterystyka kliniczna badanych grup pacjentów.
Clinical characteristic of the study groups.

	Grupa CADO	Grupa HD	Grupa Tx
Wiek (lata)	47 ± 14 *	54 ± 31 ***	42 ± 10 **
Czas leczenia dializami/po Tx (m-ce)	13 ± 10 *	31 ± 31 ***	37 ± 21 **
BMI (kg/m ²)	28 ± 13	24 ± 12	24 ± 14
Hemoglobina (g/dl)	10,3 ± 2,7	9,3 ± 1,6	13,1 ± 2,7
Mocznik (mg/dl)	102,6 ± 27	122,5 ± 30,9	67,2 ± 32,4
Białko całkowite (g/l)	6,1 ± 0,6	6,4 ± 0,5	6,8 ± 0,5
Albuminy (g/l)	3,6 ± 0,7	4,0 ± 0,4	4,2 ± 0,4
Cholesterol (mg/dl)	225 ± 39	175 ± 42	217 ± 45
Triglicerydy (mg/dl)	156 ± 72	106 ± 45	143 ± 61
pH krwi	7,32 ± 0,05	7,36 ± 0,05	7,35 ± 0,05
HCO ₃ (mmol/l)	21,4 ± 2,8	21,3 ± 2,3	23,5 ± 2,7
Kt/v	2 ± 0,5	1,15 ± 0,2	
Cyklosporyna we krwi (ng/ml)			136 ± 57

Wartości podane jako średnie ± SD, * CADO vs HD, ** Tx vs CADO, *** Tx vs HD.

Tabela II
Zależności stężeń 25(OH)D i 1,25(OH)D.
Correlations of 25(OH)D and 1,25(OH)D concentrations.

	25(OH)D	1,25(OH)D
Wiek	-0,34; p<0,001	-0,19; p<0,05
Czas dializoterapii (w grupie KTX przed TX)	-0,36; p<0,001	-0,38; p<0,001
Czas po KTX	0,19; p=0,27	-0,14; p=0,41
HCO ₃	0,43; p<0,001	0,27; p<0,01
Ca	0,14; p=0,17	0,04; p=0,67
P	-0,40; p<0,001	-0,34; p<0,001
ALP	-0,14; p=0,16	-0,11; p=0,27
Albuminy	0,36; p<0,001	0,29; p<0,01
TChol	0,12; p=0,20	0,25; p<0,01
TG	0,03; p=0,73	0,20; p<0,05
HGB	0,59; p<0,001	0,50; p<0,001
iPTH	-0,31; p<0,01	-0,20; p<0,05
25(OH)D	---	0,64; p<0,001



Rycina 1
Stężenie PTH w grupach badanych (średnia ± SD)
PTH concentration in the study groups (mean±SD)

ALP pomiędzy badanymi grupami chorych.

Stężenie PTH (rycina 1) w surowicy badanych pacjentów wynosiło:

- w grupie CADO - 15,3 - 1500 pg/ml, średnio 288,44 ± 318 pg/ml.

- w grupie HD - 15,8 - 1500 pg/ml, średnio 337,74 ± 332 pg/ml.

- w grupie Tx - 18 - 1185 pg/ml, średnio 135,30 ± 212 pg/ml.

Porównując stężenie PTH w badanych grupach chorych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami dializowanymi. Natomiast pacjenci po przeszczepieniu nerki mieli istotnie statystycznie niższe stężenie PTH w porównaniu z chorymi dializowanymi otrzewnowo (p<0,01) i hemodializowanymi (p<0,01).

W grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki u 21 (53%) osób wartości iPTH przekraczały górną granicę normy. W grupie CADO 3 (10%) pacjentów posiadało iPTH powyżej zalecanego zakresu, natomiast w grupie HD 8 (13%) osób miało stężenie iPTH powyżej górnej granicy normy.

Stężenie iPTH poniżej zalecanych wartości obserwowano u 19 (30%) pacjentów w grupie HD i 10 (35%) osób w grupie CADO. W grupie pacjentów Tx nie obserwowano wartości iPTH poniżej zalecanych wartości.

Stężenie kalcydiolu (rycina 2) w surowicy pacjentów dializowanych CADO wynosiło 2,00 (0,70-68,70) ng/ml; w grupie HD 8,30 (0,70-35,00) ng/ml a w grupie Tx 54,65 (14,10-96,30) ng/ml. Pacjenci po przeszczepieniu nerki mieli istotnie statystycznie wyższe stężenie kalcydiolu w porównaniu z pacjentami dializowanymi (p<0,001). Wśród pacjentów dializowanych pacjenci w grupie HD mieli istotnie wyższe stężenia kalcydiolu niż chorzy z grupy CADO (p<0,05).

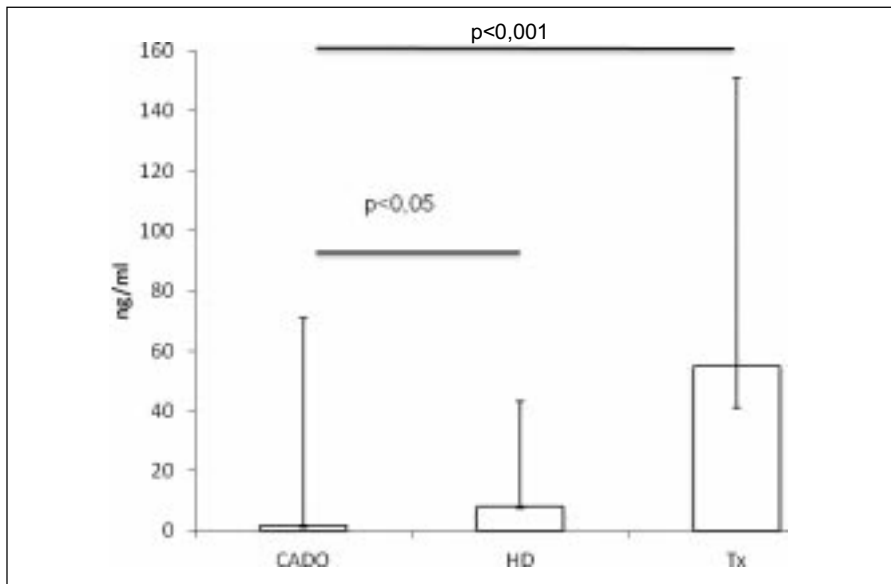
Niedobór kalcydiolu stwierdzono u 34 (53%) pacjentów z grupy HD i 21 (72%) chorych dializowanych otrzewnowo. U żadnego z pacjentów w grupie Tx nie stwierdzono niedoboru kalcydiolu.

Niedostateczne stężenie kalcydiolu u 4 (10%) pacjentów w grupie Tx, 3 (10%) pacjentów w grupie CADO i 20 (31%) chorych w grupie HD.

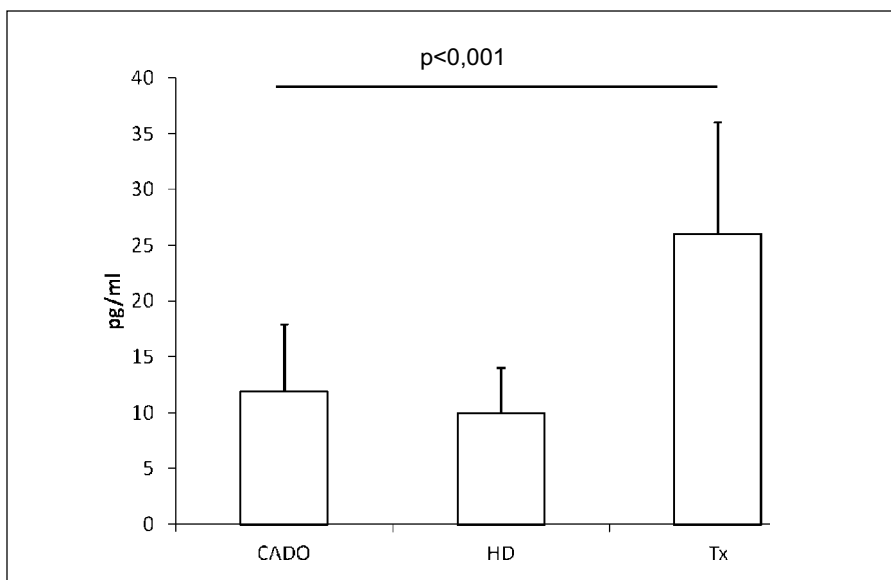
Stężenie kalcytriolu (rycina 3) w surowicy pacjentów w badanych grupach wynosiło odpowiednio: w grupie CADO - 8 - 32,8 pg/ml, średnio 11,87 ± 5,6 pg/ml; w grupie HD - 8 - 28,5 pg/ml, średnio 9,94 ± 3,5 pg/ml; w grupie Tx - 12,4±49,3 pg/ml, średnio 26,00±9,8 pg/ml. Wykazano, iż pacjenci po przeszczepieniu nerki mieli istotnie statystycznie wyższe stężenie kalcytriolu w surowicy w porównaniu do obu grup chorych leczonych dializami (Tx vs CADO - p<0,001; Tx vs HD - p<0,001).

Prawidłowe stężenie kalcytriolu w surowicy wynosi średnio 33,2 ± 14,5 pg/ml.

Stężenie kalcydiolu korelowało z: wiekiem (r=-0,36 p<0,001), stężeniem wodorowęglanów (r=0,43 p<0,001), fosforanów (r=-0,40 p<0,001), albumin (r=0,36 p<0,001), hemoglobiny (r=0,59 p<0,001), iPTH (r=-0,31 p<0,01) oraz kalcytriolem (r=0,64 p<0,001). Nie wykazano istotnych statystycznie korelacji z czasem po przeszczepieniu nerki (r=0,19 p=0,27), stężeniem wapnia (r=0,14 p=0,17), aktywnością ALP (r=-0,14 p=0,16), stężeniem cholesterolu (r=0,12 p=0,20) i triglicerydów (r=0,03



Rycina 2
Stężenie kalcydiolu w grupach badanych (średnia rozstęp).
Calcidiol concentration in the study groups (median range).



Rycina 3
Stężenie kalcytriolu w grupach badanych (średnia \pm SD).
Calcitriol concentration in the study groups (mean \pm SD).

$p=0,73$) (tabela II).

Dyskusja

Celem przeprowadzonego badania była ocena stężenia kalcydiolu i kalcytriolu w grupie chorych leczonych nerkozastępczo. Uzyskane wyniki wskazują, że u około 80% chorych dializowanych występują niższe od zalecanych stężenia kalcydiolu. Jest to zgodne ze wcześniejszymi doniesieniami, w których niedobór 25(OH)D stwierdzano u 51-100% badanej populacji [3,4,11]. Dane te potwierdzają skalę problemu w polskiej populacji chorych dializowanych, w której opisywano nawet niedobór kalcydiolu sięgający 95% [3]. Wg *Fourniera* i wsp. [8] wartości stężenia kalcydiolu w surowicy poniżej 8 ng/ml, które w niniejszym badaniu obserwowano u 65% chorych dializowanych otrzewnowo i 37% chorych hemodializowanych, prowadzą do rozwoju osteomalacji, natomiast zawierające się w przedziale 8 -

12 ng/ml, które stwierdzono u 6% pacjentów w grupie CADO i 24% w grupie HD, wiążą się z nadmiernym wydzielaniem parathormonu. Powyższe dane mogą świadczyć o konieczności podawania większych dawek witaminy D3 oraz o lepszej kontroli gospodarki fosforanowej wśród chorych dializowanych (pacjenci hemodializowani mieli istotnie wyższe stężenie fosforu w surowicy niż chorzy dializowani otrzewnowo), gdyż ich nadmiar wpływa hamująco na produkcję kalcytriolu [7,28]. W materiale własnym wykazano wpływ rodzaju leczenia nerkozastępczego na stężenia kalcydiolu. Najniższe stężenia obserwowano w grupie chorych dializowanych otrzewnowo. Jest to zgodne ze wcześniejszymi doniesieniami [3,6,7] i wynika najprawdopodobniej z utraty kalcydiolu oraz białka transportującego witaminę D poprzez otrzewną [24,26,30]. W odróżnieniu od chorych dializowanych tylko u 10% pacjentów po przeszczepieniu nerki wystę-

powało nieprawidłowe stężenie kalcydiolu. Wydaje się, że ta różnica podkreśla rolę jaką odgrywa przeszczepiona nerka w metabolizmie witaminy D oraz faktu, że pacjenci w grupie Tx byli zdrowsi, w porównaniu do pacjentów dializowanych, co mogą odzwierciedlać takie parametry kliniczno-biochemiczne jak: młodszy wiek, wyższe stężenie albumin oraz hemoglobiny. Wszystkie te parametry są związane z wyższymi stężeniami kalcydiolu. Wśród przyczyn niedoboru kalcydiolu wśród chorych dializowanych wymienia się: niewielką aktywność fizyczną a co za tym idzie zmniejszoną ekspozycję na światło słoneczne, zmniejszoną syntezę witaminy D pod wpływem światła słonecznego oraz ograniczenia dietetyczne dotyczące pokarmów bogatych w witaminę D takich jak: ryby i jaja [10,13].

W badaniu wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem 25(OH)D a wiekiem i czasem leczenia dializami. Dane literaturowe dotyczące powiązań pomiędzy stężeniem kalcydiolu a wiekiem u chorych dializowanych lub czasem dializoterapii są sprzeczne: donoszono zarówno o ujemnej korelacji [12], jak i jej braku [3]. W populacji ogólnej istnieje powszechna zgodność dotycząca związku podeszłego wieku z niedoborem witaminy D [32]. Wiąże się to zjawisko ze zmniejszeniem wraz z wiekiem zdolności skóry do produkcji witaminy D pod wpływem promieni słonecznych [15,19].

Stężenie kalcydiolu korelowało dodatnio ze stężeniem kalcytriolu. Schyłkowa niewydolność nerek charakteryzuje się obniżoną syntezą aktywnej postaci witaminy D3 - kalcytriolu i opornością nań tkanek docelowych [25]. Ponadto w stanie niewydolności nerek aktywność 1- α -hydroksylazy staje się substratozależna, czyli wyższe stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu nasila swą transformację w 1,25-dihydroksycholekalcyferol [9,25]. Z kolei niedobór 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, a także 25-hydroksycholekalcyferolu niezależnie od kalcytriolu prowadzi do rozwoju takich zaburzeń metabolizmu kostnego, jak wtórna nadczynność przytarczyc czy osteomalacja [8,9,25]. Potwierdza to zaobserwowana ujemna korelacja pomiędzy stężeniem iPTH a stężeniem kalcydiolu i kalcytriolu. Natomiast jak wykazał *Halloran* i wsp. [12] w celu normalizacji stężenia kalcytriolu u chorych dializowanych wymagane jest uzyskanie stężenia kalcydiolu wynoszących ~100 ng/ml. Dlatego tak istotna może być suplementacja witaminy D3 u chorych na przewlekłą niewydolność nerek zarówno w okresie przeddializacyjnym, jak i w czasie leczenia dializami. W badaniach własnych w obu grupach pacjentów dializowanych, pomimo stosowania u większości chorych alfakalcydolu, stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu i kalcytriolu było obniżone.

W badanej populacji obserwowano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem kalcydiolu a stężeniem hemoglobiny. Podobną zależność, obserwowaną wcześniej m.in. *Bednarek-Skublewska* i wsp. [3]. Najprawdopodobniej jest to związane, z tym że kalcytriol stymuluje proliferację erytroidalnych komórek progenitorowych synergistycznie z erytropoetyną co zostało wykazane in vivo jak i in vitro [1,2]. *Kiss* i wsp. [17] wykazali również, że stężenie 25(OH) jest związane z opornością na erytropoetynę u chorych

hemodializowanych. W przypadku potwierdzenia tych doniesień niedobór kalcydiolu obok stanu zapalnego, niedoborów żelaza może stać się kolejnym potencjalnie odwracalnym czynnikiem pozwalającym na optymalizację leczenia niedokrwistości środkami stymulującymi erytropoezę.

Stężenie 25(OH)D jak i kalcytriolu korelowało dodatnio ze stężeniem wodorowęglanów we krwi. Wskazuje to na potencjalny związek pomiędzy metabolizmem witaminy D a gospodarką kwasowo-zasadową. Jak wiadomo kwasica zmniejsza aktywność 1- α -hydroksylazy co powoduje zmniejszenie syntezy kalcytriolu [18,23]. Zależność tę potwierdziła także obserwacja kliniczna, w której podawanie NaHCO₃ pacjentom hemodializowanym powodowało zwiększenie stężenia kalcytriolu [20]. Natomiast zależność pomiędzy stężeniem kalcydiolu i wodorowęglanami jest niejasna. O ile nam wiadomo brak jest danych dotyczących wpływu kwasicy metabolicznej na aktywność enzymów uczestniczących w produkcji bądź degradacji kalcydiolu tj. 25-hydroksylazy lub 24,25-hydroksylazy.

Zaobserwowana dodatnia korelacja pomiędzy kalcydiolem a stężeniem albumin może być wynikiem bądź stopnia odżywienia, bądź stanu zapalnego lub też obu tych czynników łącznie. Dane literaturowe dotyczące powiązań stopnia albuminemii ze stężeniem kalcydiolu są sprzeczne. *Matias* i wsp. [21] opisali dodatnią korelację pomiędzy 25(OH)D a stężeniem albumin oraz ujemną ze stężeniem białka C reaktywnego. Na podstawie uzyskanych wyników wysunęli hipotezę, że kalcydiol może być kolejnym markerem stanu zapalnego, co wpisuje się we wcześniej opisane właściwości immunomodulujące tego hormonu. Natomiast inni badacze nie obserwowali związku pomiędzy stężeniem 25(OH) a stężeniem albumin [11,24]. Rozbieżności te mogą wynikać z przekrojowego charakteru badań, oraz niewielkich grup pacjentów objętych badaniami.

Prezentowana praca posiada następujące ograniczenia. Jest to badanie przekrojowe nie pozwalające na wyciągnięcie wniosków na temat powiązań przyczynowo-skutkowych. Niewielka liczebność grup pacjentów mogła uniemożliwić wykrycie subtelných zależności pomiędzy ocenianymi parametrami.

Wnioski

W odróżnieniu od pacjentów po przeszczepieniu nerki, niedobór kalcydiolu jest powszechny u pacjentów dializowanych, a

szczególnie u dializowanych otrzewnowo. Niedobór 25(OH) witaminy D wiąże się z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, kwasowo-zasadowej oraz niedokrwistością. Określenie związków przyczynowo-skutkowych wymaga przeprowadzenia odpowiednio zaplanowanych badań interwencyjnych.

Piśmiennictwo

1. **Alon D.B., Chaimovitz C., Dvilansky A. et al.:** Novel role of 1,25(OH)(2)D(3) in induction of erythroid progenitor cell proliferation. *Exp. Hematol.* 2002, 30, 403.
2. **Aucella F., Scalzulli R.P., Gatta G. et al.:** Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure. A synergistic effect with r-HuEpo. *Nephron Clin. Pract.* 2003, 95, c121.
3. **Bednarek-Skublewska A., Smolen A., Jaroszynski A. et al.:** Effects of vitamin D3 on selected biochemical parameters of nutritional status, inflammation, and cardiovascular disease in patients undergoing long-term hemodialysis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010, 120, 167.
4. **Bhan I., Burnett-Bowie S.A., Ye J. et al.:** Clinical measures identify vitamin D deficiency in dialysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 460.
5. **Cannata-Andia J.B.:** Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15 (Suppl. 5), 15.
6. **Couttenye M.M., D'Haese P.C., Van Hoof V.O. et al.:** Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996, 11, 1065.
7. **Druke T.B.:** Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15 (Suppl. 5), 32.
8. **Fournier A., Fardellone P., Achard J.M. et al.:** Importance of vitamin D repletion in uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 14, 819.
9. **Ghazali A., Fardellone P., Pruna A. et al.:** Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int.* 1999, 55, 2169.
10. **Gonzalez E.A., Sachdeva A., Oliver D.A., Martin K.J.:** Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am. J. Nephrol.* 2004, 24, 503.
11. **Gracia-Iguacel C., Gallar P., Qureshi A.R. et al.:** Vitamin D deficiency in dialysis patients: effect of dialysis modality and implications on outcome. *J. Ren. Nutr.* 2010, 20, 359.
12. **Halloran B.P., Schaefer P., Lifschitz M. et al.:** Plasma vitamin D metabolite concentrations in chronic renal failure: effect of oral administration of 25-hydroxyvitamin D3. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1984, 59, 1063.
13. **Heaney R.P.:** Vitamin D in health and disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 1535.
14. **Holick M.F.:** Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 266.
15. **Holick M.F., Matsuoka L.Y., Wortsman J.:** Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989, 2, 1104.
16. **KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kid-**

ney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. (Suppl.)* 2009, S1.

17. **Kiss Z., Ambrus C., Almasi C. et al.:** Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2011, 117, c373.
18. **Lee S.W., Russell J., Avioli L.V.:** 25-hydroxy-cholecalciferol to 1,25-dihydroxycholecalciferol: conversion impaired by systemic metabolic acidosis. *Science.* 1977, 195, 994.
19. **MacLaughlin J., Holick M.F.:** Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J. Clin. Invest.* 1985, 76, 1536.
20. **Mak R.H.:** Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int.* 1998, 54, 603.
21. **Matias P.J., Ferreira C., Jorge C. et al.:** 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 611.
22. **Nowicki M., Rutkowski B., Myśliwiec M., Grenda R.:** Stanowisko grupy roboczej zespołu krajowego konsultanta medycznego w dziedzinie nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK). *Nefrol. Dial. Pol.* 2010, 14, 1.
23. **Reddy G.S., Jones G., Kooh S.W., Fraser D.:** Inhibition of 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase by chronic metabolic acidosis. *Am. J. Physiol.* 1982, 243, E265.
24. **Sahin G., Kirli I., Sirmagul B. et al.:** Loss via peritoneal fluid as a factor for low 25(OH)D3 level in peritoneal dialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* 2009, 41, 989.
25. **Schomig M., Ritz E.:** Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of vitamin D metabolites. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15 (Suppl. 5), 18.
26. **Shah N., Bernardini J., Piraino B.:** Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2005, 25, 362.
27. **Shroff R., Knott C., Gullett A. et al.:** Vitamin D deficiency is associated with short stature and may influence blood pressure control in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr. Nephrol.* 2011, 26, 2227.
28. **Slatopolsky E., Brown A., Dusso A.:** Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int. (Suppl.)* 1999, 73, S14.
29. **Sugimoto T., Ritter C., Morrissey J. et al.:** Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int.* 1990, 37, 1522.
30. **Taskapan H., Ersoy F.F., Passadakis P.S. et al.:** Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin. Nephrol.* 2006, 66, 247.
31. **Urena P., De Vernejoul M.C.:** Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int.* 1999, 55, 2141.
32. **Visser M., Deeg D.J., Puts M.T. et al.:** Low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in older persons and the risk of nursing home admission. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 84, 616.