

مطالعه سطح سرمی فتوئین آ و ارتباط آن با سطوح ویتامین D و iPTH بیماران تحت همودیالیز

شهنام ولی‌زاده شهبازلو^۱، امیر قربانی حق‌جو^۲، ناصر صمدی^۳، نادره رشتچی‌زده^۴،
حسن ارگانی^۵، جمال حلاج‌زاده^۶، سخاوت ابوالحسینی^۷

تاریخ دریافت 1392/02/11 تاریخ پذیرش 1392/04/11

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: پروتئین فتوئین آ یکی از مهم‌ترین مهارکننده کلسیفیکاسیون عروقی است و ممکن است کلید تنظیمی در جلوگیری از کلسیفیکاسیون نابجا در نارسایی کلیه از طریق واکنش با رسپتور ویتامین D موجود در بافت عروقی باشد. مطالعه حاضر سطح سرمی فتوئین آ و ارتباط آن با سطوح ویتامین D و iPTH در بیماران تحت همودیالیز در مقایسه با افراد سالم به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار می‌دهد.

مواد و روش کار: ۴۶ بیمار همودیالیزی شامل ۲۸ مرد و ۱۸ زن و ۴۳ نفر فرد سالم شامل ۲۰ مرد و ۲۳ زن به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. سطوح سرمی فتوئین آ، ویتامین D و هورمون پاراتیروئید به همراه سایر فاکتورهای بیوشیمیایی مؤثر در کلسیفیکاسیون عروقی با استفاده از روش‌های استاندارد اندازه‌گیری و نتایج با استفاده از روش‌های آماری مقایسه گردیدند.

یافته‌ها: نتایج حاکی از کاهش فتوئین آ ($p=0/004$) و ویتامین D ($p=0/002$) در بیماران دیالیزی و افزایش فسفر و هورمون پاراتیروئید ($p=0/001$) در گروه بیمار نسبت به افراد کنترل است. همچنین کاهش ویتامین D و افزایش سطح سرمی PTH زنان نسبت به مردان دیالیزی در مطالعه حاضر نشان داده شد ($p<0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: کاهش ویتامین D و فتوئین آ به همراه افزایش PTH می‌تواند در افزایش کلسیفیکاسیون عروقی بیماران تحت همودیالیز مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: فتوئین آ، ویتامین D، هورمون پاراتیروئید، بیماران همودیالیز

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره پنجم، ص ۳۹۷-۴۰۴، مرداد ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: تبریز - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - مرکز تحقیقات کاربردی دارویی - آزمایشگاه بیوشیمی، تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۶۴۶۶۶

Email: ghorbaniamir@hotmail.com

مقدمه

با ریسک ابتلا به بیماری‌های عروق کرونری طبقه بندی شده است (۲). نارسایی کلیوی با تشکیل پلاک‌های آترواسکلروز و کلسیفیکاسیون عروقی همراه بوده که این امر با تشکیل پلاک‌های آترواسکلروز و همچنین نفوذ ترکیبات حاصل از کلسیفیکاسیون به لایه‌های داخلی عروق در این دسته از بیماران همراه می‌باشد (۳، ۴). همچنین مشخص شده است که با کاهش عملکرد کلیه سطح ویتامین D فعال شده نیز به دلیل

عوارض قلبی و عروقی به‌عنوان یکی از علل اصلی مرگ در بیماران با مرحله آخر نارسایی کلیوی^۱ قلمداد شده است. نشان داده شده است که حدود ۵۰ درصد علت مرگ‌ومیر در بین این دسته از بیماران عوارض قلبی و عروقی ناشی از اختلالات کلیوی هست که حدود ۳۰ برابر بیشتر از میزان مرگ‌ومیر در جمعیت عادی هست (۱). در گزارش‌های انجمن قلب آمریکا، بیماران در مرحله ESRD و نیز بیماران تحت درمان با دیالیز جزو بیماران

^۱ کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۲ دانشیار بیوشیمی بالینی - مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز. (نویسنده مسئول)

^۳ ستادیار بیوشیمی بالینی - گروه بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۴ استاد بیوشیمی بالینی - مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۵ استاد نفروژزی - مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۶ دانشجوی دکتری تخصصی بیوشیمی بالینی - مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۷ دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

^۸ End Stage Renal Diseases (ESRD)

دخالته کلیه در متابولیسم و فعال‌سازی ویتامین D، کاهش چشمگیری می‌یابد که در نهایت می‌تواند به هیپر پاراتیروئیدیسم ثانویه منجر گردد. به‌موازات آن کاهش فیلتراسیون کلیه منجر به احتباس فسفر می‌شود که می‌تواند موجب تولید بیشتر PTH و فاکتور رشد فیبروبلاست در این دسته از بیماران گردد (۵). PTH در بیان ریسک‌های ویتامین D و فعالیت آنزیم ۱- α هیدروکسیلاز و دفع ادراری فسفر و جریان کلسیم و فسفر از استخوان از طریق بازسازی استخوان نقش‌های مؤثری را ایفا می‌نماید (۶) و خود به‌وسیله مکانیسم‌های ژنتیکی از طریق ویتامین D و کلسیم و فسفر و مکانیسم‌های دیگر از قبیل افزایش برداشت کلسیم از روده تنظیم می‌شود. تحت شرایط فیزیولوژیکی کلسیم و فسفر سرم به‌واسطه واکنش‌های متقابل بین فاکتورهای متعدد شامل PTH و ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D و سطح مواد معدنی سرمی تنظیم می‌شود (۷). مطالعات سال‌های اخیر دلالت بر وجود و دخالت پروتئین‌هایی دارد که به‌طور مستقیم و غیرمستقیم در اثر عوامل اشاره‌شده در فرایند کلسیفیکاسیون و آترواسکلروز دخالت دارند که از این میان می‌توان به پروتئین اصلی درگیر در این فرایند یعنی فتوئین آ اشاره کرد. کاهش سطح سرمی این پروتئین (Fetuin-A) با افزایش کلسیفیکاسیون عروقی مرتبط هست و ممکن است کلیدهای تنظیمی در جلوگیری از کلسیفیکاسیون نابجا در نارسایی کلیه از طریق واکنش با VDR موجود در بافت عروقی و قلبی باشد (۸). فتوئین آ^۱ یک پروتئین چند عملکردی موجود در گردش خون است که ۶۴KD وزن داشته و غلظت سرمی آن حدود ۱-۰/۵ (g/l) می‌باشد. این پروتئین توسط کبد سنتز و ترشح می‌شود؛ و به‌عنوان یک پروتئین فاز حاد منفی و مهارکننده کلسیفیکاسیون عروق و بافت‌های نرم شناخته شده است و به‌طور عمده این کار را با مکانیسم اتصال به ساختارهای هیدروکسی آپاتیت انجام می‌دهد (۹). تحقیقات جدید نشان داده است که سطح فتوئین آ بعد از پیوند کلیه و برگشت عملکرد آن افزایش چشمگیری دارد (۱۰). همچنین نشان داده شده است که در مراحل آخر بیماری کلیوی (ESRD) سطح سرمی آن کاهش پیدا می‌کند و مطالعات انجام‌شده در این خصوص بیانگر ارتباط معکوس فتوئین آ با مرگ بیماران کاردیوواسکولار^۲ می‌باشد. نشان داده شده است که در انسان افزایش فتوئین آ با مقاومت به انسولین، چاقی و بیماری کبد چرب غیرالکلی ارتباط دارد. مکانیسم پیشنهادی در این خصوص اتصال به ریسک‌های تیروزین کینازی انسولین در بافت اسکلتی و هپاتوسیتی و مهار عمل انسولین می‌باشد (۱۱). گفته شده است

که فتوئین آ ممکن است یکی از فاکتورهای مرتبط با اختلال در عملکرد لایه اندوتلیال در بیماران مزمن کلیوی باشد. همچنین ارتباط مستقیمی بین فتوئین آ و آترواسکلروزیس در مراحل اولیه دیده شده است که با اولتراسونوگرافی تأیید شده است و نیز ارتباط مثبتی بین افزایش فتوئین آ و سفتی آرتریول‌ها در افراد سالم دیده شده است. مطالعات نشان داده‌اند که سطح پائین فتوئین آ در ارتباط با مرگ بیماران دیالیزی در اثر مبتلا شدن به بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد. البته نقش فتوئین در بیماری‌های قلبی عروقی همچنان مورد بحث است که این امر بخصوص با اثبات وجود ارتباط بین افزایش فتوئین و افزایش خطر سکت قلبی اهمیت بیشتر پیدا کرده است (۱۲).

هر چند مطالعات متعددی به نقش فاکتورهای مرتبط با کلسیفیکاسیون عروقی نظیر کلسیم، فسفر و ارتباط آن با بیماری‌های استخوان و اختلالات مربوط به هورمون iPTH و همچنین موارد مربوط به کاهش واختلالات متابولیسم ویتامین D اشاره داشته‌اند اما در خصوص نقش این دسته از فاکتورها و ارتباط آن با پروتئین فتوئین آ بیماران همودیالیزی مطالعات کمتری صورت گرفته است. در مطالعه حاضر علاوه بر سطوح سرمی ویتامین D و iPTH به همراه سایر فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط نظیر کلسیم و فسفر، سطوح سرمی فتوئین آ نیز به‌عنوان یکی از پروتئین‌های اصلی در گیر در کلسیفیکاسیون عروقی در بیماران تحت همودیالیز که از اصلی‌ترین بیماران با افزایش احتمال بروز آترواسکلروز و همچنین کلسیفیکاسیون عروقی به‌عنوان دلیل اصلی مرگ‌ومیر این دسته از بیماران قلمداد شده است مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش کار

این مطالعه به‌صورت مقطعی (cross-sectional) بر روی ۴۶ بیمار همودیالیزی جمعیت آذربایجان شرقی (۲۸ مرد، ۱۸ زن؛ محدوده سنی ۱۴/۵±۶۰/۳ سال) با طول مدت حداقل شش ماه دیالیز مربوط به مرکز همودیالیز بیمارستان شهید مدنی در مدت‌زمان بهمن ۹۱ تا اردیبهشت ۹۲ انجام گرفت. بیماران ۲ یا ۳ بار در هفته و متوسط ۴ ساعت دیالیز می‌شدند. بیمارانی که سابقه بیماری قلبی عروقی، درمان با مکمل‌های ویتامین D و درمان با هورمون پاراتیروئید داشته‌اند جزو موارد خروج از مطالعه در نظر گرفته شدند. علل نارسایی کلیوی در گروه بیماران شامل دیابت نروپاتی (۳۹/۱ درصد)، هیپرتانسیون (۴/۳ درصد)، پلی‌کیستیک (۲/۲ درصد)، گلوومرولونفریت (۸/۷ درصد) و علل ناشناخته (۴۵/۷ درصد) بود. همچنین ۴۳ نفر فرد سالم (۲۰ مرد و ۲۳ زن) پس از معاینه توسط پزشک متخصص و همچنین پر کردن

¹ Fetuin- A

² cardiovascular

اطلاعات به دست آمده در بانک اطلاعاتی نرم افزار spss (ویرایش ۱۸) ذخیره و سپس تحلیل آماری انجام شد. نتایج کمی به صورت توصیفی میانگین \pm انحراف معیار نمایش داده شده اند و جهت مقایسه مقادیر کمی از آزمون تی استوسوندت و برای نتایج غیرکمی و یا غیرهموزنیزه از آزمون یومن ویتنی استفاده گردید. همبستگی بین نتایج با استفاده از آزمون همبستگی اسپیرمن انجام شد. در تمامی موارد سطح $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جدول شماره ۱ اطلاعات دموگرافیک و بیوشیمیایی دو گروه مورد مطالعه را نشان می‌دهد. همان گونه که از نتایج مشخص می‌باشد اختلاف معنی داری بین میانگین سنی گروه‌های مورد مطالعه وجود ندارد. تفاوت معنی داری در میانگین سطح سرمی پروتئین فتوئین آ در دو گروه مورد مطالعه مشاهده شد ($p = 0.004$). هر چند تفاوت معنی داری بین مردان دو گروه در غلظت سرمی فتوئین آ به دست آمد ($p = 0.01$) اما این تفاوت در بین زنان دو گروه در غلظت سرمی فتوئین آ مشاهده نشد ($p = 0.1$). تفاوت معنی داری بین زنان و مردان در گروه بیمار ($p = 0.09$) و همچنین در گروه کنترل ($p = 0.3$) در غلظت سرمی فتوئین آ مشاهده نگردید (جدول ۲).

پرسشنامه و در صورت لزوم انجام آزمایش‌های روتین که فاقد هرگونه بیماری کلیوی بوده و سابقه بیماری قلبی عروقی نیز نداشتند، به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند.

از بیماران و گروه کنترل فرم رضایت آگاهانه اخذ شد و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی و قبل از عمل همودیالیز نمونه‌گیری انجام و پس از سانتریفوژ کردن، جهت اندازه‌گیری ویتامین D و فتوئین آ و سایر فاکتورهای بیوشیمیایی سرم جدا شده و در حجم‌های ۱ میلی‌لیتری در فریزر -20°C درجه سانتی‌گراد تا هنگام آنالیز نگهداری شد. اندازه‌گیری کلسیم، فسفر، پروتئین تام، آلومین و فعالیت آلکالین فسفاتاز سرمی به روش آنزیمی و با استفاده از دستگاه اتوآنالیزور (Abbott analyzer, Abbott laboratories,) (Abbott Park, North Chicago, IL) سطح سرمی پروتئین fetuin-A با استفاده از کیت الیزا (BioVendor Laboratory Medicine Inc., Brno, Czech Republic) دستگاه ELISA plate reader (STATFAX2100, Multi-detection Multi Plate Reader. USA) با $\text{CV} = 6.5\%$ ($\text{CV} = 5.1\%$, limit detection $= 0.35 \text{ ng/mL}$, intra-assay $\text{CV} = 5.1\%$, limit detection $= 0.35 \text{ ng/mL}$) اندازه‌گیری شد. سنجش سطح سرمی ویتامین D با روش الیزا و کیت تجاری (Immunodiagnostic systems Lds, 10 Didcot Way, Boldon Business Park. Tyn & Wear. NE35 9PD.UK) انجام گرفت. هورمون پاراتیروئید نیز با روش الیزا با استفاده از کیت (Bolden, UK) اندازه‌گیری گردید.

جدول (۱): اطلاعات دموگرافیک گروه بیمار و کنترل

| متغیر | گروه کنترل تعداد=۴۳ | گروه بیمار تعداد=۴۶ | سطح معنی داری |
|---|------------------------|------------------------|------------------|
| سن (سال) (انحراف معیار \pm میانگین) | ۵۴/۶ \pm ۱۷/۸ | ۶۰/۳ \pm ۱۴/۵ | ۱۱/۰ |
| جنس (زن / مرد) | ۲۰/۲۳ | ۲۸/۱۸ | ۱۲/۰ |
| علل بیماری | | تعداد (درصد) | |
| نفریاتی دیابتی | | ۱۸ (۳۹٪) | |
| گلوومرولونفریت حاد | | ۴ (۸٪) | |
| فشارخون | | ۲ (۴٪) | |
| بیماری پلی کیستیک کلیوی | | ۱ (۲٪) | |
| علت ناشناخته | | ۲۱ (۴۵٪) | |
| کلسیم (mg/dL) (انحراف معیار \pm میانگین) | ۹/۵ \pm ۲۴/۵ | ۸/۵ \pm ۲۴/۵ | ۰۰۱۱/۰ |
| فسفر (mg/dL) (انحراف معیار \pm میانگین) | ۳/۹ \pm ۲۴/۵ | ۶/۰۵ \pm ۲۴/۵ | ۰۰۱۱/۰ |
| هورمون پاراتیروئید (pg/dL) (انحراف معیار \pm میانگین) | ۲۶/۷ \pm ۲۴/۵ | ۳۶/۳ \pm ۲۴/۵ | ۰۰۱/۰ |
| ویتامین D (ng/mL) (انحراف معیار \pm میانگین) | ۳۶/۲ \pm ۲۴/۵ | ۲۲/۷ \pm ۲۴/۵ | ۰۰۲۱/۰ |
| پروتئین تام (gr/dl) (انحراف معیار \pm میانگین) | ۶/۷ \pm ۱/۶ | ۶ \pm ۱/۲ | ۰۰۱/۰ |
| آلکالین فسفاتاز (IU/L) (انحراف معیار \pm میانگین) | ۱۸۳/۶ \pm ۵۹/۴ | ۴۱۱/۲ \pm ۲۴/۵ | ۰۰۲۱/۰ |
| آلومین (g/dL) (انحراف معیار \pm میانگین) | ۴ \pm ۰/۵ | ۳/۶ \pm ۰/۷ | ۰۰۸۱/۰ |
| فتوئین آ (ng/mL) (انحراف معیار \pm میانگین) | (۱۸۴/۷ \pm ۹۳/۴) | (۱۲۸/۱ \pm ۲۴/۵) | ۰۰۴۱/۰ |

^۱ آزمون تی مستقل

^۲ آزمون کای مربع

جدول (۲): مقایسه سطوح سرمی ویتامین D، فتوئین آ و هورمون پاراتیروئید به تفکیک جنسیت در دو گروه بیمار و کنترل

| متغیر | جنسیت | |
|------------------------------------|------------------------|------------------------|
| | مردان | زنان |
| سطح معنی‌داری ۱ | (میانگین±انحراف معیار) | (میانگین±انحراف معیار) |
| ویتامین D (ng/mL) (بیمار) | ۷/۶±۲۴/۵ | ۴/۸±۱۹/۹ |
| ویتامین D (ng/mL) (کنترل) | ۱۳/۹±۳۲/۶ | ۱۵/۹±۳۹/۳ |
| سطح معنی‌داری ۲ | ۰/۰۰۵ | ۰/۰۰۱ |
| فتوئین آ (ng/mL) (بیمار) | ۸۹/۴±۱۳۰ | ۹۰/۳±۱۲۵ |
| فتوئین آ (ng/mL) (کنترل) | ۸۶/۴±۱۹۷/۹ | ۹۹/۵±۱۷۳/۱ |
| سطح معنی‌دار ۳ | ۰/۰۱ | ۰/۱ |
| هورمون پاراتیروئید (pg/dL) (بیمار) | ۱۳۹±۳۳۶/۸ | ۱۱۱/۸±۴۱۴/۷ |
| هورمون پاراتیروئید (pg/dL) (کنترل) | ۱۷/۸±۲۳/۵ | ۱۳/۱±۲۹/۶ |
| سطح معنی‌داری ۴ | ۰/۰۰۱ | ۰/۰۰۱ |

تفاوت بین گروه‌ها Mann-Whitney U test بررسی شده است.

^۱ سطوح سرمی ویتامین D، فتوئین آ و هورمون پاراتیروئید (مردان در برابر زنان)

^۲ سطوح سرمی ویتامین D (گروه بیمار در مقابل کنترل)

^۳ سطوح سرمی فتوئین آ (گروه بیمار در مقابل کنترل)

^۴ سطوح سرمی هورمون پاراتیروئید (گروه بیمار در مقابل کنترل)

جدول (۳): همبستگی بین سطوح سرمی ویتامین D، فتوئین آ و هورمون پاراتیروئید در گروه بیمار و کنترل

| متغیر | گروه کنترل | گروه بیمار |
|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | ضریب همبستگی سطح معنی‌داری ۱ | ضریب همبستگی سطح معنی‌داری ۱ |
| فتوئین آ و D ویتامین | ۰/۲ - ۰/۲ | ۰/۰۹ - ۰/۳ |
| هورمون پاراتیروئید و فتوئین آ | ۰/۳ - ۰/۲ | ۰/۶ - ۰/۰۸ |
| D هورمون پاراتیروئید و ویتامین | ۰/۳ - ۰/۲ | ۰/۳ - ۰/۱ |

^۱آزمون اسپیرمن

همبستگی بین سطوح سرمی ویتامین D، پروتئین فتوئین آ و هورمون پاراتیروئید نشان داد که هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین این پارامترها در هر دو گروه بیمار و کنترل وجود ندارد (جدول ۳).

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر سطوح سرمی فتوئین آ، ویتامین D و هورمون پاراتیروئید به‌عنوان فاکتورهای دخیل در کلسیفیکاسیون عروقی در دو گروه بیماران تحت همودایلیز و گروه کنترل مقایسه شده است. نتایج مطالعات انجام‌شده در این خصوص حاکی از آن است که یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی عوارض قلبی-عروقی می‌باشد (۱۳). نقش فتوئین آ،

سطح سرمی ویتامین D در بیماران با $p=0/002$ در مقایسه با افراد سالم کاهش داشته که با تفکیک جنسیت این تفاوت فقط در گروه بیمار مشاهده شد ($p=0/02$). همچنین این تفاوت بین مردان ($p=0/005$) و زنان ($p=0/001$) هر دو گروه در سطح سرمی ویتامین D مشاهده گردید (جدول ۲).

همان‌طور که جدول ۱ نشان می‌دهد غلظت سرمی هورمون پاراتیروئید در گروه بیمار نسبت به افراد سالم افزایش داشته است ($p=0/001$) که با تفکیک جنسیت این تفاوت بین مردان و زنان هر دو گروه نیز مشاهده شد. همچنین این تفاوت را می‌توان به‌صورت معنی‌دار در مقایسه مردان دو گروه و زنان هر دو گروه با هم مشاهده کرد (جدول ۲). نتایج آنالیز آماری مربوط به آزمون

سنتز پروتئین‌های فاز حاد منفی شده و می‌تواند دلیلی بر کاهش سطح سرمی پروتئین فتوئین آ در بیماران همودیالیزی باشد.

نتایج این مطالعه حاکی از کاهش ویتامین D در این بیماران بوده و با نتایج دیگران مطابقت دارد به طوری که Wolf و همکارانش کاهش سطح ویتامین D را در بیماران همودیالیزی با بروز عوارض قلبی عروقی و افزایش مرگ‌ومیر گزارش داده است (۲۲). همچنین نشان داده شده است که در بیماران CKD کاهش ویتامین D بیانگر پیشرفت نارسایی کلیوی است (۲۳). کاهش سطح سرمی ویتامین D و یا کاهش فعالیت رسپتور ویتامین D باعث افزایش بیان ژن‌های رنین و آنژیوتانسین شده در نتیجه موجب افزایش فشارخون می‌شود که در نهایت باعث هیپر تروفی عضله قلبی می‌شود (۲۴). در یک مکانیسم دیگر ویتامین D از طریق تأثیر بر سلول‌های T کمکی مانع استعداد ابتلا به آترواسکلروزیس می‌شود. سلول‌های (T helper1) Th_1 از طریق تولید γ -INF و باعث تحریک ماکروفاژ شده و موجب افزایش فاکتورهای پیش التهابی می‌شوند همچنین سلول‌های (T helper2) Th_2 با تولید IL-10 باعث مهار فعالیت ماکروفاژی و سلول‌های Th_1 شده و با تولید سایتوکاین‌های التهابی از تشکیل پلاک‌های آترواسکلروزیس جلوگیری می‌کند. ویتامین D از طریق اثر مهاری بر Th_1 و اثر تحریکی بر Th_2 باعث مهار التهاب شده و از تشکیل پلاک‌های آترواسکلروزیس جلوگیری می‌کند. (۲۵) و در نتیجه می‌تواند به طور غیرمستقیم از طریق کاهش التهاب بر سطح سرمی فتوئین آ مؤثر باشد.

در بیماران دیالیزی، سموم اوره و افزایش کلسیم و فسفر باعث افزایش فاکتورهای استئوژنیک Core binding alpha-1 (Cbfa1) و Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) شده و در نتیجه باعث تبدیل سلول‌های عضله صاف عروق به سلول‌های شبه استئوبلاستی می‌شود که منجر به سفتی عروق در نتیجه عوارض قلبی عروقی می‌شود. سلول‌های عضله صاف عروق دارای گیرنده ویتامین D بوده و از طریق واکنش با ویتامین D باعث مهار سنتز کلاژن نوع I می‌شود. همچنین با مهار سنتز Cbfa1 و BMP-2 و تحریک سنتز Matrix gla protein (MGP) از تبدیل سلول‌های عضله صاف عروق به سلول‌های شبه استئوبلاستی جلوگیری می‌کند (۲۶).

نتایج برخی از مطالعات حاکی از آن است که با تفکیک جنسیت، سطح سرمی فتوئین آ در بین دو جنس بیماران همودیالیزی مشابه است (۱۰) که نتایج مطالعه حاضر نیز یافته مذکور را تأیید می‌نماید. کاهش سطح ویتامین D و برعکس، افزایش هورمون پاراتیروئید در هر دو جنس افراد دیالیزی در مقایسه با گروه کنترل و همچنین سطح پایین ویتامین D و سطح

ویتامین D و هورمون پاراتیروئید در پاتوژنز بیماری قلبی-عروقی در بیماران کلیوی در بسیاری از مطالعات بررسی شده است و نشان داده شده است که ارتباط معنی‌داری بین کاهش فتوئین آ و مرگ‌ومیر بیماران دیالیزی وجود دارد. همچنین کلسیفیکاسیون عروقی و آترواسکلروز به‌عنوان یکی از مشکلات معمول بیماران تحت همودیالیز قلمداد شده است (۱۴). هرچند عمل برخی فاکتورها از قبیل استئوپوننتین، استئوپروتگرین و γ -Matrix cabaglutamic acid protein به‌عنوان مهارکننده‌های کلسیفیکاسیون عروقی در جمعیت عادی و بیماران همودیالیزی مورد تأکید قرار گرفته است اما در این میان نقش فتوئین آ اجتناب‌ناپذیر بوده و اثبات گردیده است که در بیماران با نارسایی کلیوی سطح سرمی فتوئین آ کاهش می‌یابد (۱۵، ۱۶). از طرفی دیگر تحقیقات متعددی نشان داده است که سطح پایین فتوئین آ با مکانیسم‌های مختلف و به‌طور عمده با اتصال به ساختارهای هیدروکسی آپاتیت با کلسیفیکاسیون عروقی مرتبط می‌باشد (۱۷). نتایج حاصل از این مطالعه تأییدی بر گزارش‌های Caplin و همکارانش می‌باشد که نشان دادند در بیماران ESRD سطح سرمی فتوئین آ کاهش چشمگیری از خود نشان می‌دهد و همچنین این نتایج همسو با مطالعاتی است که سطح پایین فتوئین آ را در بیماران دیالیزی گزارش کرده‌اند و آن را یکی از عوامل کلسیفیکاسیون عروقی ذکر کرده‌اند و بیانگر کاهش میزان سرمی فتوئین آ و افزایش فسفر و هورمون پاراتیروئید در گروه بیمار نسبت به افراد کنترل می‌باشد (۱۸). هرچند مکانیسم‌های مشخصی در این خصوص عنوان شده است اما کاهش عملکرد کلیه که با کاهش کلیرانس فسفر و افزایش احتباس آن که با تولید و ترشح بیشتر هورمون پاراتیروئید همراه می‌گردد که در نهایت می‌تواند موجب هیپرپاراتیروئیدسم ثانویه شده و زمینه برای کلسیفیکاسیون عروقی فراهم نماید در این خصوص اجتناب‌ناپذیر می‌باشد (۱۹). همچنین نشان داده شده است که فتوئین آ توانایی مهار تشکیل فسفات کلسیم را دارد که کاهش آن در این دسته از بیماران می‌تواند منجر به افزایش ترشح بیشتر هورمون پاراتیروئید گردد که این مکانیسم نیز در تشدید کلسیفیکاسیون عروقی می‌تواند مؤثر باشد؛ بنابراین کاهش فتوئین آ در بیماران دیالیزی می‌تواند منجر به افزایش ترشح بیشتر هورمون پاراتیروئید شده که این مکانیسم می‌تواند دلیلی بر افزایش استعداد کلسیفیکاسیون عروقی و بیماری قلبی عروقی بیماران مورد مطالعه باشد (۲۰). شواهد حاکی از آن است که در نارسایی مزمن کلیوی واکنش فاز حاد فعال‌شده و تولید سیتوکین‌های التهابی نظیر $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ افزایش می‌یابد و این امر با پیشرفت نارسایی کلیه‌ها، تشدید می‌یابد (۲۱) از طرفی، سموم اوره و التهاب باعث کاهش

کلسیفیکاسیون عروقی و استعداد ابتلا به آترواسکلروزیس در بیماران تحت همودیالیز مؤثر باشد. مطالعات بیشتر با تعداد نمونه بیماران بیشتر لازم است تا نقش پروتئین اصلی درگیر در کلسیفیکاسیون عروقی یعنی فتوئین آ را در پیشرفت نارسایی کلیوی و حتی نقش این پروتئین به‌عنوان بیومارکری جهت پی بردن به پیشرفت کلسیفیکاسیون عروقی در بیماران همودیالیزی بیشتر مشخص سازد.

بالای سرمی PTH زنان نسبت به مردان دیالیزی نشان می‌دهد که شاید در کاهش ویتامین D و افزایش PTH که در نهایت با افزایش کلسیفیکاسیون عروقی مرتبط خواهد بود جنسیت نیز دخالت داشته که علاوه بر دخالت فاکتورهایی نظیر تغذیه و مجاورت مستقیم با اشعه آفتاب مطالعات گسترده‌تری در ارتباط با نقش هورمون‌های جنسی را نیز طلب می‌نماید. در نهایت می‌توان چنین نتیجه گرفت که کاهش ویتامین D و فتوئین آ به همراه افزایش PTH می‌تواند در افزایش

References:

- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(5):1307-15.
- Sidhu MS, Dellspenger KC. Cardiovascular problems in dialysis patients: impact on survival. *Adv Perit Dial* 2010;26:47-52.
- Surana S, Keithi-Reddy S, Singh A. Diffuse vascular calcification in a dialysis patient. *Kidney Int* 2008;73(7):890-4.
- Nakayama M, Ura Y, Nagata M, Okada Y, Sumida Y, Nishida K, et al. Carotid artery calcification at the initiation of hemodialysis is a risk factor for cardiovascular events in patients with end-stage renal disease: a cohort study. *BMC nephro* 2011;12(1):56.
- Jean G, Souberbielle J-C, Lorriaux C, Mayor B, Hurot J-M, Deleaval P, et al. Clinical and biological forms of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. *Nephrol Ther* 2012;8(1):35-40.
- Varshney S, Bhadada SK, Saikia UN, Sachdeva N, Behera A, Arya AK, et al. Simultaneous expression analysis of vitamin D receptor, calcium-sensing receptor, cyclin D1, and PTH in symptomatic primary hyperparathyroidism in Asian Indians. *Eur J Endocrinol* 2013;169(1):109-16.
- Carling T, Rastad J, Akerström G, Westin G. Vitamin D receptor (VDR) and parathyroid hormone messenger ribonucleic acid levels correspond to polymorphic VDR alleles in human parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7):2255-9.
- Liabeuf S, Okazaki H, Desjardins L, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(7):1275-84.
- Ketteler M, Brandenburg V, Busch B, Orlova S, Holzmann S, Westenfeld R, et al. Increase of serum Fetuin A concentrations under sevelamer-(SEV) treatment: a prospective crossover study in hemodialysis-(HD) patients. Germany: 2006.
- Argani H, Ghorbanihaghjo A, Panahi G, Rashtchizadeh N, Safa J, Meimand SM. Serum Fetuin-A and Pentraxin3 in hemodialysis and renal transplant patients. *Clin Biochem* 2012;45(10-11):775-9.
- Odamaki M, Shibata T, Takita T, Kumagai H. Serum fetuin-A and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;68(6):2915.
- Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M, Cakir E, Kilic S, Sonmez A, et al. Serum fetuin-a concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney

- disease. *Nephron Clin Practice* 2008;108(3):c233-c40.
13. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-42.
 14. Singh M, Sharma PK, Garg VK, Mondal SC, Singh AK, Kumar N. Role of fetuin-A in atherosclerosis associated with diabetic patients. *J Pharm Pharmacol* 2012;64(12):1703-8.
 15. Gheduzzi D, Boraldi F, Annovi G, DeVincenzi CP, Schurgers LJ, Vermeer C, et al. Matrix Gla protein is involved in elastic fiber calcification in the dermis of pseudoxanthoma elasticum patients. *Lab Invest* 2007;87(10):998-1008.
 16. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E, et al. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin endocrinol* 2007;66(2):246-50.
 17. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein α 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003;112(3):357-66.
 18. Caplin B, Wheeler DC. Vascular Calcification In Patients With Kidney Disease: Arterial Calcification in Dialysis Patients and Transplant Recipients. *Seminars in dialysis*. Wiley Online Library; 2007.
 19. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009;75(9):890-7.
 20. Terai K, Nara H, Takakura K, Mizukami K, Sanagi M, Fukushima S, et al. Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels. *Br J pharmacol* 2009;156(8):1267-78.
 21. Filiopoulos V, Vlassopoulos D. Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8(5):369-82.
 22. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(8):1004-13.
 23. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;75(1):88-95.
 24. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-38.
 25. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephro* 2009;4(9):1515-22.
 26. Verhave G, Siegert C. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Neth J Med* 2010;68(3):113-8.

SERUM LEVELS OF FETUIN-A AND ITS RELATIONSHIP WITH INTACT PARATHYROID HORMONE AND 25OH VITAMIN D IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Shahnam Valizadeh Shahbazlou¹, Amir Ghorbanihaghjo^{2*}, Naser Samadi³, Nadere Rashtchizadeh⁴, Hasan Arghani⁵, Jamal Hallajzadeh⁶, Sakhavat Ablhasani⁷

Received: 1 May, 2014; Accepted: 2 Jul , 2014

Abstract

Background & Aims: Fetuin-A is a circulating protein and a powerful circulating inhibitor of vascular calcification. It has been shown that Fetuin-A interactions with vascular vitamin D receptors may be an important key in preventing renal calcification. The aim of the present study was evaluating the levels of vitamin D (Vit D), intact Parathormone hormone(iPTH) and their relationship with that of Fetuin-A as the main factor involved in vascular calcification in patients suffering from heart diseases (HD).

Materials & Methods: The serum levels of iPTH, Fetuin-A, 25OH vitamin D, calcium, and phosphorus were determined in forty six hemodialysis (28 men and 18 women) and fort three age and sex matched control subjects (20 men and 23 women) by enzyme-linked immunosorbent assay and spectrophotometric methods.

Results: In HD patients Fetuin-A and Vit D levels were significantly lower than the healthy controls ($p=0.004$ and $p=0.002$ respectively). Serum iPTH and phosphorus concentrations were higher in HD patients compared to the healthy control group ($p<0.001$ both of them). Women hemodialysis patients were detected to have significantly lower Vit D and higher serum iPTH levels in comparison with HD men ($p<0.05$ all the cases).

Conclusions: Our findings suggest a lower levels of Fetuin-A, vitamin D and higher levels of iPTH may increase susptibility of atherosclerosis in patients with HD.

Keyword: Fetuin A, Vitamin D and Intact Parathyroid Hormone, Hemodialysis Patients

Address: Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Tel: +98 411-3364666

E-mail: ghorbaniamir@hotmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2014; 25(5): 404 ISSN: 1027-3727

¹ Master in Clinical Biochemistry, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

² Associate Professor, Clinical Biochemistry Department, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding Author)

³ Assistant Professor, Clinical Biochemistry Department, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁴ Professor, Clinical Biochemistry Department, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁵ Professor, Nephrology Department, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁶ PhD Candidate, Clinical Biochemistry Department, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁷ Master in Clinical Biochemistry, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran