

A D-vitamin-ellátottság és egyes fehérjefrakciók közötti összefüggés vizsgálata vesebetegekben

Kovács László dr.^{1,2} ■ Horváth Eszter Dóra dr.¹ ■ Pótáriné Kispál Renáta³
Lőcsei Zoltán dr.¹ ■ Kálmán Bernadette dr.⁴ ■ Toldy Erzsébet dr.^{5,6}

¹Vas Vármegyei Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Általános Belgyógyászati Osztály, Szombathely

²B. Braun 6. számú Dialízisközpont, Szombathely

³SYNLAB Kiskunhalasi Laboratórium, Kiskunhalas

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

⁵Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Diagnosztikai Tanszék, Pécs

⁶SYNLAB Hungary Kft. Diagnosztikai Központ, Klinikai Kémiai és Immunológiai Laboratórium, Budapest

Bevezetés: A krónikus vesebetegség gyakran jár együtt súlyos D-vitamin-hiánnyal. Kimutatása a szérumban 25-hidroxi-D-vitamin-szintjének mérése alapján történik, amelyhez a rutinban főként az immunoassay-t alkalmazzák. Ennek hátránya, hogy az eredmény függ a minta D-vitaminkötő és egyéb fehérjéinek szintjétől is.

Célkitűzés: Egyes szérumban fehérjék és a D-vitamin-ellátottság közötti kapcsolat tanulmányozása D₃-vitamin-naiv, krónikus vesebetegekben.

Módszerek: 103 beteg (30 nem dializált, 36 peritonealis dializált és 37 hemodializált) szérumban mértük meg az összes 25-hidroxivitamin-D, a kalcium, az összfehérje, az albumin, a D-vitaminkötő fehérje és az elektroforetikus fehérjefrakciók szintjét. Az intakt parathormon koncentrációt 2. és 3. generációs módszerrel is meghatároztuk.

Eredmények: Elégséges D-vitamin-ellátottságot egy esetben sem igazoltunk. A nem dializáltak 87%-a, a hemodializáltak 86%-a, a peritonealis dializált betegek mindegyike D-vitamin-hiányos volt. A dializáltakban a referenciatartományon kívül eső alfa-1- (18%), béta- (22%) globulin és az albumin/globulin hányados (19%) szignifikánsan ritkábban fordult elő, mint a dialízisben nem részesülő esetekben, szemben a D-vitaminkötő fehérjével (37%). A peritonealis kezeltekben szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az összes 25-hidroxivitamin-D, kalcium és összfehérje, gamma-globulin, albumin/globulin hányados értéke és szignifikánsan magasabbnak az alfa-1,2-globulin és a D-vitaminkötő fehérje szintje. Csak a peritonealis dializált betegekben igazolódott az összes 25-hidroxivitamin-D és az intakt parathormon között szignifikáns negatív korreláció mindkét módszerrel mérve, míg ez a hemodializált betegek esetében csak 3. generációs módszerrel igazolódott.

Következtetés: Krónikus vesebetegekben a gyakori D-vitamin-hiány súlyosbodik a dialízis után, különösen a peritonealis dializáltakban, ezért nekik nagyobb dózis D₃-vitamin adása szükséges. A magas alfa-1-globulin-szint D-vitamin-hiánnyal jár együtt mind a dializált, mind a nem dializált esetekben. A peritonealis dializáltakban a D-vitaminkötő fehérje és az egyéb szérumban fehérjék szintjei gyakrabban eltérnek a referenciatartománytól, mint a hemodializáltakban. A szekunder hyperparathyreosis kezelésében a natív D-vitamin adásának is jelentősége van. Ez a peritonealis dialízisben mindkét intaktparathormon-módszerrel, de hemodialízisben csak a 3. generációs módszerrel igazolódott, ezért hemodialízisben ennek a módszernek a használata javasolt.

Orv Hetil. 2024; 165(30): 1154–1165.

Kulcsszavak: veseelégtelenség, D-vitamin-ellátottság, D-vitamin-kötő fehérje, fehérjefrakciók, albumin

Relationship between the vitamin D supply and some protein fractions in patients with chronic kidney disease

Introduction: Chronic kidney disease is often associated with severe vitamin D deficiency. Diagnosis is based on the serum 25-hydroxyvitamin D level, which is routinely measured mainly by the immunoassay. This method depends on the level of vitamin D-binding and other proteins in the sample.

Objective: To study the relationship between serum proteins and vitamin D supply in vitamin D₃ naive patients with chronic kidney disease.

Methods: Total 25-hydroxyvitamin D, vitamin D-binding protein, calcium, total protein, albumin, and electrophoretic protein fractions were measured in the serum of 103 chronic kidney disease patients (30 non-dialysis, 36 peri-

toneal dialysis, 37 hemodialysis). Intact parathormone levels were also determined using 2nd- and 3rd-generation methods.

Results: Sufficient vitamin-D supply was not found in any cases, 87% of non-dialysis, 86% of hemodialysis, and all peritoneal dialysis patients were vitamin D deficient. Outside the reference range values for alpha-1- (18%), beta- (22%) globulin and albumin/globulin (19%) ratio occurred significantly less frequently in dialysis patients than in non-dialysis patients, in contrast to vitamin D-binding protein (37%). Lower total 25-hydroxyvitamin D, calcium and total protein, gamma-globulin, albumin/globulin values, higher alpha-1,2-globulin and vitamin D-binding protein levels were found in peritoneal dialysis patients. Negative correlation between total 25-hydroxyvitamin D and intact parathormone, with both methods, was confirmed in peritoneal dialysis patients. This relationship was significant only by the 3rd-generation method in hemodialysis patients.

Conclusion: In chronic kidney disease patients, especially in those with peritoneal dialysis, vitamin D deficiency worsens after started dialysis, therefore, they need higher doses of vitamin D₃. High alpha-1 globulin level is associated with vitamin D deficiency in both dialysis and non-dialysis cases. Dialysis treatment, particularly peritoneal dialysis, affects the deviation of the vitamin D-binding protein and other serum proteins from the reference ranges. Giving native vitamin D is also important in the treatment of secondary hyperparathyroidism. To verify this in hemodialysis, the use of the 3rd-generation method is recommended.

Keywords: kidney failure, vitamin D supply, vitamin D-binding protein, protein fractions, albumin

Kovács L, Horváth ED, Pótáriné Kispál R, Lőcsei Z, Kálmán B, Toldy E. [Relationship between the vitamin D supply and some protein fractions in patients with chronic kidney disease]. *Orv Hetil.* 2024; 165(30): 1154–1165.

(Beérkezett: 2024. május 4.; elfogadva: 2024. május 26.)

Rövidítések

CRP = C-reaktív protein; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerularis filtrációs ráta; IL6 = interleukin-6; N-PTH = (N-terminal molecular form of parathyroid hormone) a parathormon N-terminális molekuláris formája; PTH = (parathyroid hormone) parathormon; PTHi = intakt parathormon; RAAS = (renin-angiotensin-aldosterone system) renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer; t-25(OH)D = (total 25-hydroxyvitamin D) összes 25-hidroxivitamin-D; UVB = (ultraviolet B) ultraibolya B

A krónikus vesebetegség a lakosság közel 10–16%-át érinti; prevalenciája világszerte emelkedett az utóbbi években, és jelentős halálteki tényezővé vált [1–3]. A betegséget kísérő ásványianyagcsere-zavarok és a megváltozott csontanyagcsere biokémiai markerei összefüggést mutatnak a dializált és a nem dializált, krónikus vesebetegségben szenvedő betegek fokozott mortalitásával. A betegség szövődményei közül az egyik fő probléma a szekunder hyperparathyreosis és az ezzel együtt járó fokozott cardiovascularis mortalitás, amelyben kulcsszerepe van a D-vitamin metabolizmusának [4–7]. Egyre több adat van arról, hogy a D-vitamin nem egyszerű „calcemic hormone” és csontanyagcserét szabályozó faktor, hanem szerepet játszhat a cardiovascularis, fertőző, autoimmun betegségek, bizonyos daganatok és a diabetes mellitus kialakulásában [8]. Ismert, hogy az átlaglakossághoz képest [9, 10] a krónikus vesebetegek körében jóval nagyobb a D-vitamin-hiány, illetve -elégtelenség prevalenciája [11, 12], és ez kifejezetten igaz a peritonealisan dializált betegekre [13, 14].

A keringésben a D-vitamin jelentős része a D-vitamin-kötő proteinhez, kisebb mennyisége albuminhoz kötődik. A biológiailag aktív szabad frakció csak 0,4%-át teszi ki az összes mennyiségnek [15–17]. A D-vitaminkötő fehérje máj által szintetizált transzportfehérje, amely Gc-globulinként is ismert, és az alfa-2-globulin frakcióhoz tartozik [17, 18]. Ez a multifunkcionális fehérje a D-vitamin-transzporton kívül a veleszületett immunitásban, a macrophagok aktiválásában, a C5a-dependens neutrophil és monocyta kemotaktikus aktiválásban, a zsírsavak szállításában és a sejtérülések kapcsán az intravasalis térbe kerülő aktin eltávolításában is szerepet játszik [17–19]. Pozitív akutfázis-fehérjeként a proinflammatorikus citokinek (például IL6) szabályozzák a termelését [18, 19]. Így az összes D-vitaminkötő fehérjének csak az 5%-a áll rendelkezésre a D-vitamin-metabolitok szállítására [17]. Szöveti sérülések esetén a fel szabaduló aktin elszállításán (scavenger) keresztül a disszeminált intravasculáris coagulatio (DIC) kivédésében is fontos szerepet játszik. Ezenfelül gátolja az aktin indukálta thrombocytaaggregációt [17–19], és fokozza az osteoclastaktivitást [15, 17], továbbá a zsírsavakat és az endotoxinokat is megköti [17–19].

Ismert, hogy nephrosisszindrómában a vizelettel történő fehérjevesztés súlyossága és tartama hozzájárul a D-vitamin-hiány progressziójához a D-vitaminkötő fehérjevesztésen keresztül is, és ez igaz a diabeteses nephropathiára is [20–22]. Ezért merült fel annak lehetősége, hogy biomarkerként használható lehet a diabeteses nephropathia kialakulásának korai jelzőjeként is [21, 23]. Ennek analógiájára több szerző a peritonealis oldattal és a vizelettel együttesen történő D-vitaminkötő

fehérjevesztéssel magyarázza a peritonealis dialízisben tapasztalható alacsonyabb D-vitamin-szintet [24]. Ennek ellenére az irodalomban csak kevés cikk jelent meg a peritonealis dialízis- és hemodialízis-kezelés során tapasztalható D-vitaminkötő fehérjeszintekről, fehérjefrakciókról és ezek korrelációjáról a kalcium-foszfor anyagcsere-paraméterekkel. A peritonealis dialízissel kapcsolatban döntően kis betegszámú és többnyire gyermekeket felmérő vizsgálatokról számoltak be [24–27], de a hemodializált esetekkel kapcsolatban is igen kevés közlemény található ebben a témában [28–30]. Újabbban a fehérjék teljes körű, összetett, minőségi és funkcionális vizsgálatának (proteomika) elvégzésével próbálják feltérképezni a különböző dialízismodalitások során eltávolított peptidek, fehérjék típusait [31–34]. A jelen tanulmány célja az volt, hogy megvizsgálja a dializált és a vesepótló terápiában még nem részesülő krónikus vesebetegek D-vitaminkötő fehérjeszintjét és a rutinlaboratóriumban is mérhető szérumszintjeiket a D-vitamin-ellátottságuk tükrében és a kalcium-foszfor anyagcsere-paraméterek figyelembevételével is, olyan betegekben, akik még nem részesültek natív-D-vitamin-kezelésben.

Módszer

A vizsgált esetek

Összesen 103, krónikus vesebetegségben szenvedő beteg (55 nő, 48 férfi, életkoruk: $65,7 \pm 15,2$; min.: 19,7, max.: 95,0 év) vizsgáltunk, akik közül még senki sem szedett natív D-vitamint. Ezek közül 30 beteg még nem volt dializált (7 G3-as, 20 G4-es, 3 G5-ös stádiumban, $25,7 \pm 8,9$ ml/min/1,73 m² eGFR-rel), életkoruk $71,4 \pm 12,8$ év. Közülük 19-en kaptak RAAS-gátló szert (8: angiotenzinreceptor-blokkolót; 11: angiotenzin-konvertálóenzim-gátlót). 2 beteg aktív D-vitamint is szedett. Betegségük kórokaiként főként diabetes mellitus és hipertonia ($n = 10$ és 14) volt megnevezhető, de néhány esetben ischaemiás nephropathia, glomerulonephritis, vasculitis, analgetikum okozta nephropathia is előfordult.

A vesepótló terápiában részesült 73 beteg adatait az 1. táblázat összegzi. A betegeket korban, nemből és kórok tekintetében illesztettük egymáshoz. A dializáltak mindegyike RAAS-gátló kezelést kapott. A kétmodalitású dialízisben részesülő csoport összehasonlítása során, a vesepótló terápia időtartamában kapott szignifikáns különbség miatt fontosnak tartottuk vizsgálni azt, hogy a két csoport közötti különbséget mennyiben befolyásolhatja a dialízisidő közötti nagy eltérés. Ezért a két betegcsoporton belül a kevesebb mint 5 éve dializált betegek alcsoportjával is (22 hemodializált: $1,7$ [0,7–4,3] év vs. 33 peritonealis dializált: $1,5$ [1,02–2,3] év) végeztünk összehasonlítást, de az 1. táblázatban látható eltérések ebben az esetben sem változtak lényegesen (az adatokat nem részletezzük).

1. táblázat | A vesepótló terápiában részesülő betegek jellemző paramétereit

	A vesepótló kezelésben részesült 73 beteg		P
	PD (n = 36)	HD (n = 37)	
Életkor (év) (min.–max.)	$62,9 \pm 16,0$ (19,6–91,9)	$63,8 \pm 15,3$ (23,5–85,9)	NS
Férfi (n)	21	20	NS
Életkor (év)	61,9	68,9	
M (Q25–Q75)	(54,7–78,5)	(56,7–78,9)	
Nő (n)	15	17	
Életkor (év)	60,1	62,2	
M (Q25–Q75)	(57,1–73,0)	(55,7–73,2)	
BMI (kg/m ²) (min.–max.)	$31,2 \pm 4,1$ (6–40)	$26,0 \pm 6,1$ (16–45)	0,019
BMI>25 kg/m ² (n, %)	26 (72%)	18 (49%)	0,034
Kórok (n)			
Diabetes mellitus	13 (47%)	10 (27%)	NS
Glomerulonephritis	9	8	
Hypertonia	4	5	
Krónikus tubulointerstitialis nephritis	3	6	
Ischaemiás nephropathia	2	3	
Egyéb*	5	5	
Dialízisidő (év) (min.–max.)	$1,7$ (1,0–2,9) (0,16–7,12)	$4,5$ (1,5–6,1) (0,03–14,43)	0,002
CRP (mg/l)	$6,1$ (4,1–12,9)	$4,7$ (2,7–14,4)	NS
CRP>10 mg/l (n, %)	10 (28%)	11 (30%)	NS
Foszfátköti terápia alatt (n, %)	11 (31%)	19 (51%)	NS
Kalciumtartalmú (n)	5	10	
Kalciummentes (n)	6	9	
Aktív D-vitamint kapott (n, %)	18 (50%)	24 (65%)	NS

*Analgetikum-nephropathia; Alport-szindróma, polycystás vese, vasculitis, decompensatio cardialis, vesetumor; BMI = testtömegindex; CRP = C-reaktív protein; HD = hemodializált; medián (Q25–Q75. percentilishez tartozó érték); min. = minimum; max. = maximum; P = szignifikanciaszint, átlag ± standard deviáció; PD = peritonealis dializált

Peritonealis dialízisben részesülő betegeink maradék diuresise még jelentős volt, mindenkinél meghaladta a napi 500 ml mennyiséget. A hemodializált betegek döntő része heti háromszor 4 órás, bikarbonát-alapú és $1,5$ – $1,7$ mmol/l összes kalciumot ($1,2$ – $1,3$ mmol/l ionizált Ca) tartalmazó dializálóoldattal történő hemodialízis-kezelésben részesült, többségük oligoanuriás volt. 10 betegnél 'high-flux', 27 betegnél 'low-flux' polysulfon kapillárral történő kezelést alkalmaztunk a mintavétel idején.

A hashártyán keresztül kezelt betegek közül csak 7-nek volt folyamatos ambuláns peritonealis dialíziskezelése négyzseri oldatcserével, töltővolumen: 2000 ml. Az oldatok benntartási ideje és az oldatok típusa az egyéni igényektől függően $1,36\%$ -os és $2,27\%$ -os glükózalapú Dianeal oldat vagy nem glükózalapú icodextrin (Extraneal) kombinációja volt. 11 beteg kevesebb mint négy,

napi két vagy három oldatcserével kezelte magát a magasabb maradék vesefunkcióhoz igazított inkrementális kezelési stratégiának [35] megfelelően. 8 beteg automata peritoneális dializálókészüléket alkalmazott, közülük 2-en nappalra hosszú bent tartásra Extracel is használtak.

A vizsgált paraméterek és a laboratóriumi módszerek

A 103 beteg szérumból meghatároztuk az összes 25-hidroxivitamin-D-t [t-25(OH)D] 'protein-binding assay'-vel. A parathormont két, elektrokemiluminometrikus szendvicstechnikát alkalmazó (Cobas e411, Roche, Bazel, Svájc) módszerrel is megmértük: 2. generációs módszerrel (PTHi), amelyben az alkalmazott antitestek főként az 1-84-es PTHi-molekulát fogják meg, az egyéb fragmenseket 20%-ban (a 26–32. és a 37–42. epitópok), valamint a poszttranszlációs foszforiláción

átessett N-PTH-ra nézve közel 8%-ban reaktívak, így ez a módszer a PTHi-molekulán kívül egyéb PTH-fragmenseket is bemérve a hyperparathyreosis túlbecsléséhez vezet. Az általunk alkalmazott 3. generációs módszer (PTH [1-84]) az 1-84 PTHi-molekulát már 92%-ban fogja meg, így kiküszöböli az egyéb keresztreaktív, fent említett fragmenseket, viszont a 2. generációs módszerrel azonos mértékben beméri az N-PTH foszforilált molekulát [36].

A kalciumot, az anorganikus foszfátot, az összfehérjét és az albumint Modular automatával (Roche), a fehérjék elektroforetikus elemzését Gelelfo G26 (INTERLAB, Budapest) rendszeren végeztük. A D-vitaminkötő fehérjét turbidimetriás módszerrel – amelyben egy poliklonális nyúl anti-humán Gc-globulin antitest, reagál minden Gc-globulin-altípussal (code A0021Dako) – automatizált (Modular, Roche) módon határoztuk meg.

A kalciumszintek esetében az albuminkorrekciót a kisebb mint 40 g/l albuminszintek (48 beteg: 14 nem

2. táblázat | A veseptöltő terápiában nem részesülő és a dializált betegek fehérjefrakciói és a csontanyagcsere paraméterei

Paraméter	Referenciatartomány	Nem dializált n = 30 Medián (Q25–Q75)	Dializált n = 73 Medián (Q25–Q75)	P P*
Összfehérje (g/l)	>64	66,0 (61,0–70,0)	67,0 (62–70)	NS
Albumin (g/l)	>35	40,5 (33–46)	40,0 (38,0–43)	NS
Alfa-1-globulin (g/l)	0,8–2,3	2,1 (1,8–2,7)	1,8 (1,4–2,2)	0,005
Ref. tartományon kívül: n (%)		11 (37%)	13 (18%)	0,050*
Alfa-2-globulin (g/l)	5,4–8,8	9,3 (8,0–10,1)	9,1 (7,8–10,8)	NS
Béta-globulin (g/l)	4,8–10,4	9,3 (7,8–10,5)	8,9 (7,5–10,1)	NS
Ref. tartományon kívül: n (%)		11 (37%)	16 (22%)	0,122*
Gamma-globulin (g/l)	5,4–12,8	10,2 (8,5–12,6)	9,4 (7,6–12,4)	NS
Albumin/globulin	>1	1,1 (1,0–1,2)	1,2 (1,0–1,4)	0,025
Ref. tartományon kívül: n (%)		9 (30%)	14 (19%)	0,231*
D-vitaminkötő fehérje (DBP) (mg/l)	220–402	331 (283–379)	335 (269–385)	NS
Ref. tartományon kívül: n (%)		4 (13%)	27 (37%)	0,017*
t-25(OH)D (nmol/l)		27,9 (14,3–40,9)	18 (7,5–34,8)	NS
n (%)	Nem mérhető: <15	8 (27%)	33 (45%)	0,081
n (%)	Hiányos: <50	26 (87%)	63 (86%)	NS
n (%)	Elégtelen: 50–75	4 (13%)	10 (14%)	NS
n (%)	Elégséges: >75	–	–	–
PTHi (pg/ml)	15–65	88 (41–152)	221 (125–274)	0,001
Ref. tartomány alatt: n (%)	Dializált: 130–585			
Ref. tartomány felett: n (%)		2 (6,7%) 17 (56,7%)	19 (26%) 1 (1%)	
PTH(1-84) (pg/ml)	14,9–56,9	65 (29,3–124)	145 (64–184)	0,009
Ref. tartomány alatt: n (%)	Dializált: 114–512	1 (3,3%)	30 (41%)	
Ref. tartomány felett: n (%)		16 (53,3%)	–	
Kalcium (mmol/l)**	2,1–2,5	2,3 (2,2–2,4)	2,2 (2,1–2,3)	0,002
Anorganikus foszfát (mmol/l)	0,8–1,5	1,2 (1,1–1,4)	1,3 (1,2–1,6)	0,012

NS = nem szignifikáns; P = Mann–Whitney U-teszt; P* = khi²-teszt; PTHi = intakt parathormon 2. generációs, PTH(1-84) 3. generációs módszerrel mérve**; Ref. = referencia

Ahol nem tüntettük fel a referenciatartománytól eltérő esetszámot, ott nem volt jelentős különbség a két csoport között

dializált és 34 dializált) esetében végeztük el a *Payne*-[37] formula szerint, míg a többi esetben a közvetlenül mért összes kalciumot vettük figyelembe.

A mintavételre 2011. júniustól októberig minden esetben reggel 8 és 10 óra között került sor. A betegeket nem terheltük nagyobb mennyiségű vérvétellel, mint amennyire szükség volt az időszakosan elvégzendő vizsgálatokhoz. A szakmai protokollban nem szereplő paraméterek meghatározását a megmaradt mintáinkból végeztük. Megjegyzendő, hogy 2012-ben készült el és jelent meg az *Orvosi Hetilap* szupplementumában az első hazai D-vitamin-konszenzus [38].

Az összfehérje, a kalcium, az anorganikus foszfát, az albumin szintjének meghatározása a laboratóriumba érkezést követően azonnal megtörtént, míg a többi paraméter méréséhez a szérumokat $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a feldolgozásig. A minták tárolása nem haladta meg a 3 hónapot. A laborleletek értékelésekor figyelembe vett döntéshozatali határértékeket az Eredmények fejezetben a 2. táblázat összegzi. A D-vitamin-ellátottság megítélését a hazai konszenzusbizottság és a Nemzetközi Endokrin Társaság javaslata szerint [38, 39] a mért t-25(OH)D-szintek alapján végeztük. Ezen túl a gyártó által megállapított mérési határok alapján is elemeztük eredményeinket, a mennyiségileg mérhető ($\geq 15\text{ nmol/l}$) és nem mérhető ($< 15\text{ nmol/l}$) kategóriára bontva. A vesepótló terápiában részesülő betegek esetében a PTH-szintek döntéshozatali határértékeit a gyártó által megadott, egészséges populációra érvényes referenciatartomány (PTHi: 15–65 pg/ml és PTH[1-84]: 14,9–56,9) 2- és 9-szeresében határoztuk meg [40]. Az összes többi biomarker esetében a Magyar Nephrologiai Társaság [41] ajánlását fogadtuk el, kivéve a fehérjefrakciókat, amelyeknél a normálpopulációra érvényes 'cut-off' értékekre hagytuk meg a határokat.

Vizsgálatainkhoz – a Helsinki Deklaráció előírásainak megfelelően – megkaptuk az Intézeti Kutatásaitikai Bizottság jóváhagyását.

Statisztikai módszerek

A normalitás vizsgálatot Kolmogorov–Szmirnov-teszttel végeztük ($p > 0,20$), melynek során az életkorokat kivéve a vizsgált paraméterek többsége nem bizonyult normál eloszlásúnak, így eredményeinket mediánban (M) és az alsó (25. percentilis), valamint a felső kvartilisekhez (75. percentilis) tartozó értékekkel (Q25–Q75) közöljük. A két csoport összehasonlításához a Mann–Whitney-féle U-tesztet használtuk. A paraméterek közötti összefüggések értékeléséhez Spearman-féle korrelációs és regressziós elemzéseket végeztünk. A PTH és a 25(OH)D szintjei közötti kapcsolat elemzésekor függő változónak a PTH-t tekintettük. A gyakoriságok (%) közötti eltérések értékeléséhez χ^2 -tesztet alkalmaztunk. A biostatistikát 95%-os konfidenciaintervallumnál végeztük a Statistica for Windows 12.5-ös verziójú (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA) programcsomagot használva.

Eredmények

A nem dializált és a vesepótló terápiában részesülő betegek eredményeinek elemzése

Eredményeinket a koncentrációk és a referenciatartományoktól való eltérési gyakoriságok szerinti elemzésben a 2. táblázat foglalja össze. A két csoport között a fehérjefrakciók mennyiségében csak az alfa-1-globulin és az albumin/globulin hányados között igazolódott szignifikáns eltérés. A dialízisben nem részesült krónikus vesebetegek esetében az alfa-1-globulin szintje magasabb, míg az albumin/globulin hányados alacsonyabb volt a dializáltakéhoz képest. A normálértéktől való eltérés is szignifikánsan gyakoribb volt a nem dializáltakban (37% vs. 18%). A magas alfa-1-globulin-szint mindkét csoportban – két dializált beteget kivéve – együtt járt a $< 50\text{ nmol/l}$ t-25(OH)D-szinttel ($n = 24$), ám a D-vitamin-kötő fehérjének a referenciatartománytól való eltérése szignifikánsan gyakoribb volt a dializáltakban (37% vs. 13%), míg a szintek között nem volt szignifikáns eltérés a két csoport között.

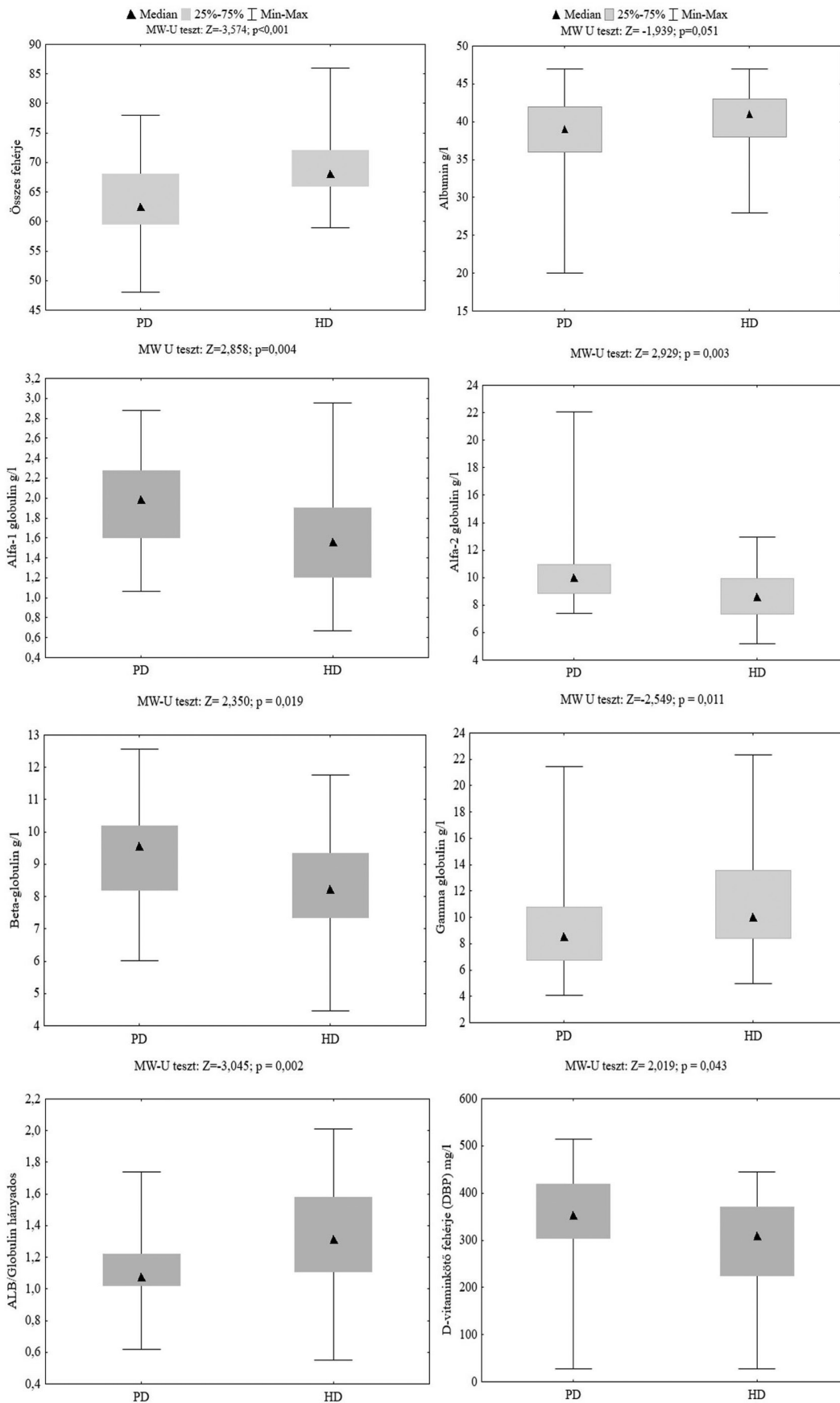
A t-25(OH)D-szintek rendkívül alacsonyak voltak, különösen a dializált betegekben, de mediánjuk nem tért el szignifikánsan a nem dializált csoporttól. Az elégséges D-vitamin-ellátottságot senki sem érte el egyik csoportban sem, és mindkettőben hasonló arányú volt a D-vitamin-hiányos állapot. A nem mérhető ($< 15\text{ nmol/l}$) t-25(OH)D-szint a dializált betegek esetében sokkal gyakrabban fordult elő, mint a nem dializált pácienseknél (45% vs. 27%).

A vártak megfelelően mindkét módszerrel szignifikánsan magasabb PTH-érték igazolódott a vesepótló terápiában részesülő betegekben az abban nem részesülőkhöz képest. Kiemelendő viszont, hogy a dializált csoporton belül PTHi-vel csak 27%-ban, míg a PTH(1-84)-módszerrel már 41%-ban fordult elő kóros eredmény (PTHi vs. PTH[1-84]: 20 vs. 30 eset). Ez az eltérés még nem szignifikáns ($p = 0,081$), de a gyakorlat számára jelentős lehet, mert eltérő terápiás döntéshozatalt indikál. A kóros leletek többsége a dializáltakra vonatkozó referenciatartomány alatt volt. A kalciumszint szignifikánsan alacsonyabb, míg az anorganikus foszfát szignifikánsan magasabb volt a dializáltakban, szintén a vártak megfelelően (a részleteket ld. a 2. táblázatban).

A paraméterek közötti korrelációk

Mind a dializált, mind a nem dializált betegcsoportban szignifikáns összefüggést kaptunk az albumin- és a t-25(OH)D-szintek között (nem dializált: $r = 0,45$, $p < 0,012$; dializált: $r = 0,31$, $p = 0,009$). Nem igazolódott szignifikáns összefüggés egyik csoportban sem a D-vitamin-kötő fehérje és a t-25(OH)D között.

Az alfa-2-globulin és a t-25(OH)D szintjei között negatív összefüggést kaptunk a dializált csoportban



1. ábra | Eltérés a kétféle vesepestítő kezelésben részesülő betegek fehérjekoncentrációja között
MW-U teszt = Mann-Whitney U-teszt

($r = -0,29$, $p = 0,014$), míg a nem dializáltak esetében ez az összefüggés nem igazolódott.

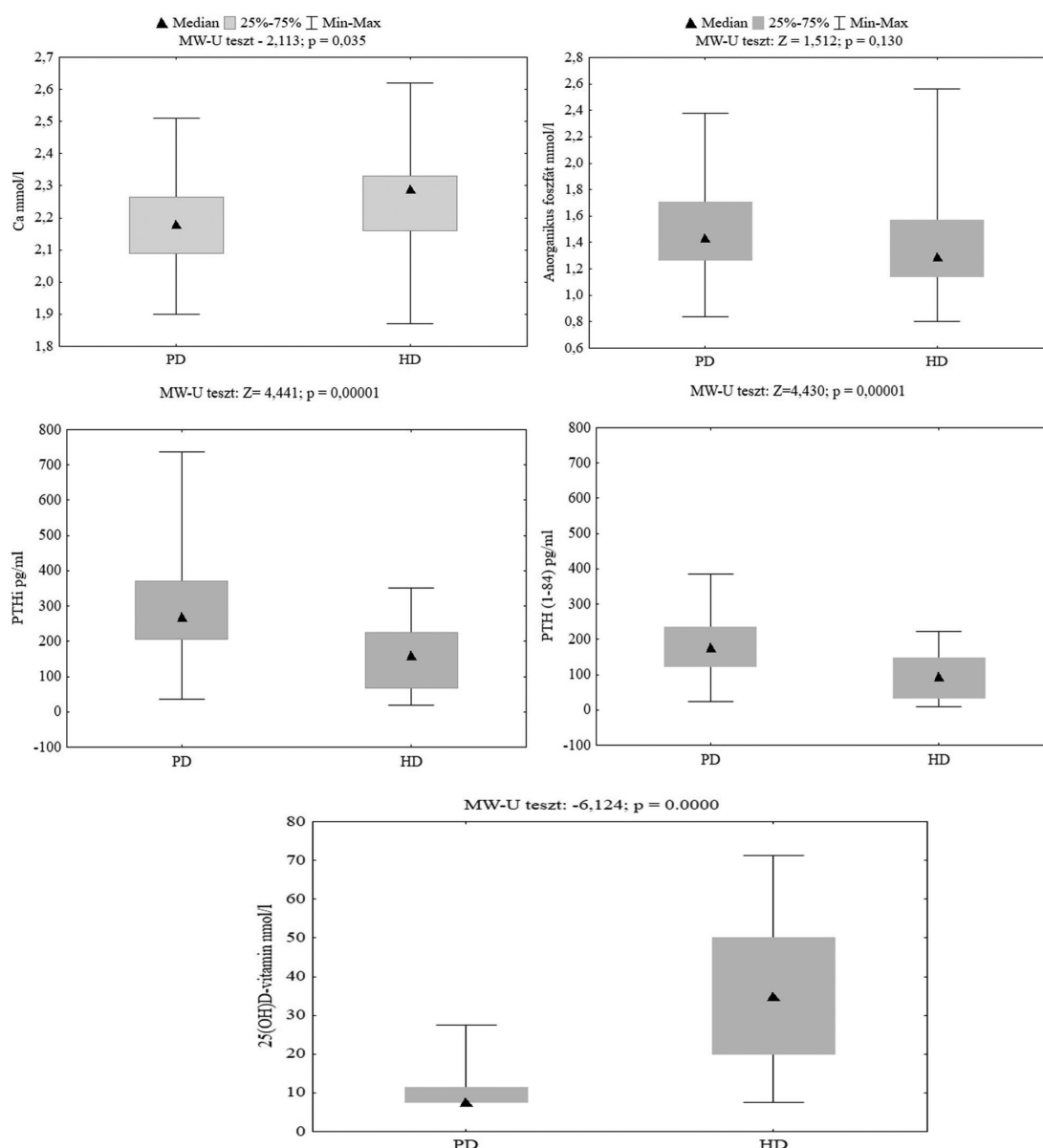
A PTH- és a kalciumszintek közötti negatív korreláció sokkal erősebb volt mindkét módszerrel a nem dializált csoportban a dializáltakhoz képest (nem dializált: PTHi-Ca: $r = -0,57$, $p = 0,003$ vs. dializált: $r = -0,22$, NS; nem dializált: PTH[1-84]-Ca: $r = -0,51$, $p < 0,001$ vs. dializált $r = -0,25$, $p = 0,039$).

Ezen túl csak a nem dializáltak esetében bizonyult jelentős összefüggés a t-25(OH)D és a béta-globulin között ($r = 0,47$, $p = 0,008$). Az anorganikus foszfát és az albumin szintjei között negatív összefüggés igazolódott ($r = -0,68$, $p < 0,001$). A D-vitamin-kötő fehérje szignifikáns korrelációt mutatott az albuminnal ($r = 0,65$, $p < 0,001$) és a béta-globulinnal ($r = 0,46$, $p = 0,011$).

Csak a dializált csoportban kaptunk szignifikáns korrelációkat a gamma-globulin és a t-25(OH)D ($r = 0,31$, $p = 0,008$), az albumin/globulin hányados és a t-25(OH)D között ($r = 0,28$, $p = 0,018$).

Eltérések a peritonealisan dializált és a hemodializált csoport között

A kétféle vesepótló terápiában részesülő betegek fehérjefrakciói közötti eltéréseket az 1. ábra szemlélteti. Majdnem mindegyiknél – az albumint kivéve ($p = 0,051$) – szignifikáns eltérés igazolódott. A peritonealisan dializáltak csoportjában alacsonyabb összfehérje-, albumin-, gamma-globulin-szint és albumin/globulin hányados, de magasabb alfa- és béta-globulin-, valamint



2. ábra

A D-vitamin-szinttel összefüggő biomarkerek szintje a peritonealisan dializált (PD) és a hemodializált (HD) csoportban
MW-U teszt = Mann-Whitney U-teszt

D-vitamin-kötő-fehérje-szint igazolódott, mint a hemodializált csoportban.

A 2. ábra összegzi a peritonealis dialízis- és hemodialízis-kezelésben részesült csoportok esetében a kalcium, az anorganikus foszfát, a kétféle módszerrel mért PTH és a t-25(OH)D szintjeit. Peritonealis dialízis esetén szignifikánsan alacsonyabb kalcium- és t-25(OH)D-értékeket, míg nem szignifikánsan, de magasabb foszfát- és szignifikánsan magasabb PTH-koncentrációkat kaptunk. Ezeket az adatokat a klinikai gyakorlatban alkalmazott, terápiás konzekvenciával járó döntéshozatali határértékek szerint értékelve az alábbi eredményekre jutottunk:

A peritonealis dialízisben részesülők esetében szignifikánsan gyakrabban tapasztaltunk alacsony összfehérjét ($n = 19$; 53% vs. hemodializált: $n = 2$; 5,4%, $p < 0,001$) és emelkedett alfa-2-globulint (peritonealis dialízis: $n = 27$; 75% vs. hemodializált: $n = 14$; 38%, $p = 0,001$).

Magas D-vitamin-kötő-fehérje-szint peritonealisan dializáltakban gyakrabban volt észlelhető (28%), mint hemodializáltakban (11%).

Mennyiségileg nem mérhető t-25(OH)D-szintek a peritonealisan dializáltakban szignifikánsan gyakrabban ($n = 30$, 83% vs. $n = 3$, 8%, $p < 0,001$) fordult elő.

A peritonealisan dializált betegek mindegyike D-vitamin-hiányos volt, míg a hemodializáltakban ez 73%-ban fordult elő ($p < 0,001$).

A peritonealis dialízisben részesülőknél a referenciatartománytól eltérő PTHi-szintet 4 (11%), míg a hemodializált betegeknél 16 esetben (43%) tapasztaltunk ($p = 0,002$). A PTH(1-84)-eredmények szerint a peritonealis dialízisben részesülőknél 8 (22%), míg a hemodializáltaknál 22 esetben (59%) fordult elő a javasolt terápiás tartományon kívüli PTH-érték ($p = 0,001$). A többi paraméter esetében nem volt jelentős eltérés a két csoport között.

Korrelációk a két eltérő modalitású dialízisben részesülő betegcsoportokban

Csak peritonealis dialízisben igazolódott szignifikáns korreláció az összfehérje és a t-25(OH)D ($r = 0,44$, $p = 0,007$), az albumin és a t-25(OH)D ($r = 0,36$, $p = 0,029$), valamint a PTHi és a gamma-globulin ($r = -0,38$, $p = 0,021$) között.

A regressziós modellben a PTH-szinteket függő, a t-25(OH)D-t független változóként definiálva negatív összefüggés (PTHi: $b = -0,35 \pm 0,16$, $p = 0,039$; PTH[1-84]: $b = -0,34 \pm 0,16$, $p = 0,043$) igazolódott peritonealis dialízisben, míg ilyen szignifikáns összefüggést a hemodializált betegeknél csak a 3. generációs módszerrel mért PTH(1-84)-szintek esetében ($b = -0,39 \pm 0,16$, $p = 0,017$) kaptunk.

Megbeszélés

A t-25(OH)D az apoláros karaktere miatt főként fehérjéhez kötött formában kering [15, 16, 18, 19]. Ugyanakkor az is ismert, hogy a rutinban alkalmazott, fehérjékötésen alapuló módszerekkel mért apoláros molekuláknál az analitikai bizonytalanság nő, ha a normálistól eltérő, főként a csökkent fehérjefrakciók miatt megváltozik a szérum mátrixa [42, 43]. A krónikus vesebeteg fehérjevesztése ismert tény, mind a vizelettel, mind a dialízis során, a modalitástól függően. Ezért elemeztük betegeink D-vitamin-ellátottságát és ezzel összefüggő paramétereiket a fehérjefrakcióik tükrében, a rutin kórházi laboratóriumban rendelkezésre álló kvantitatív módszereket alkalmazva.

A dialízisben részesülő betegeknél szignifikánsan alacsonyabb alfa-1-globulint és emelkedettebb albumin/globulin hányadost kaptunk a nem dializált páciensekhez képest. Tankönyvi adat szerint a nephrosisos tünetcsoportban az összfehérje, az albumin, a gamma-globulin csökken, míg az alfa-2- és a béta-globulin nő [44]. Nem dializált betegeink között azonban nem volt nephrosiszindrómás beteg. Mi azt tapasztaltuk, hogy 24 beteg közül 22-nél az emelkedett alfa-1-globulin-szint mellett a t-25(OH)D-szint minden esetben kisebb volt, mint 50 nmol/l.

Az alfa-2-globulin és a D-vitamin-kötő fehérje között, valamint az albumin és a t-25(OH)D között mindkét csoportban igazolódott pozitív korreláció, de a t-25(OH)D és a D-vitamin-kötő fehérje között nem találtunk összefüggést. Viszont kóros értékű D-vitamin-kötő-fehérje-szintek közel háromszor gyakrabban fordultak elő a dializáltakban, mint a dialízisben még nem részesülő betegeknél. Mindkét csoportban akár magas, akár alacsony volt a D-vitamin-kötő fehérje szintje, a többségük D-vitamin-hiányos volt.

Ezek az adatok felvetik, hogy az emelkedett alfa-1-globulin-szintek akutfázis-reakcióval járó szövetpusztulással is összefügghetnek. A D-vitamin-kötő fehérje és a t-25(OH)D szintjei közötti korreláció hiánya azt jelezheti, hogy a krónikus vesebetegekben mérhető D-vitamin-kötő-fehérje-molekulák többnyire nem a 25(OH)D-t kötik, hanem mint multifunkciós fehérjék más funkciót látnak el.

A t-25(OH)D-szint mind a dializált, mind a nem dializált csoportban rendkívül alacsony volt. Nem mérhető t-25(OH)D-szint a dializáltak esetében sokkal gyakrabban fordult elő. Ezen belül a peritonealis dialízisben részesülők többségében, míg a hemodializáltakban csak néhány esetben észleltünk nem mérhető t-25(OH)D-szinteket. A peritonealisan dializált betegek mindegyike, a hemodializált páciensek kétharmada volt D-vitamin-hiányos, míg elégséges ellátottság egyik csoportban sem fordult elő.

Több szerző leírta, hogy a dializáltak között, a peritonealis dialízisben részesülőknél tapasztalható a súlyosabb D-vitamin-hiány [11, 13, 14, 22, 26, 45]. Közülük *Shah és mtsai* az esetek 86%-ában tapasztaltak nem kimutatható D-vitamin-szintet [14]. A hemodialízisben részesülők körében is gyakori a D-vitamin-hiány (65–73%) – a mi eredményeinkhez hasonlóan [22, 26, 45].

A modalitásfüggő D-vitaminkötő fehérjeszinteket viszont kevésbé tanulmányozták eddig rutin laboratóriumi körülmények között. Mi a kezelés típusát figyelembe véve szignifikánsan magasabb D-vitaminkötő fehérjeszinteket kaptunk a peritonealis dialízisben részesülők esetében, mint a hemodializáltakban, annak ellenére, hogy a D-vitaminkötő fehérjeszintjei döntően a referenciatartományban voltak mindkét csoportban. Ennek legfőbb oka az lehet, hogy jelenleg csak az egészséges, ép vesefunkcióval rendelkező egyénekre vonatkozó referenciatartományok állnak rendelkezésre, míg a krónikus vesebetegek esetében nincs meghatározva a D-vitaminkötő fehérje referenciatartománya. Az általunk peritonealis dialízisben tapasztalt, szignifikánsan magasabb D-vitaminkötő fehérjeszint ellentétben áll azokkal a publikációkkal, amelyekben a peritonealis dialízisben mért alacsonyabb D-vitaminszinteket a peritonealis és a vizelettel történő együttes D-vitaminkötő fehérjevesztés következményeként tartották számon [22, 24, 25]. Az újabb proteomikai elemzések igazolják, hogy található a peritonealis dializátumban D-vitaminkötő fehérje, de a 'high-flux' hemodialízis-kezelések dializátumában is megtalálható a D-vitaminkötő fehérje [34]. Az általunk elemzett 36 hemodializált beteg közül csak 10-nél volt ilyen 'high-flux' kezelés.

Peritonealis dialízisben részesülő betegeink magasabb D-vitaminkötő fehérjeszintjét gyulladás következményeként is értelmezhetnénk, mivel a D-vitaminkötő fehérje pozitív akutfázis-fehérjeként is funkcionál [17, 18]. Több irodalmi adat támogatja, hogy különböző gyulladásos folyamatok kapcsán megnövekszik a D-vitaminkötő fehérjeszintje. Egyes szerzők pozitív korrelációt találtak a prokalcitonin és a D-vitaminkötő fehérjeszintjei között [46], krónikus obstruktív tüdőbetegségben is [47]. Peritonealis dialízisben részesülő betegeink CRP-szintje valamivel magasabb volt, mint a hemodializált betegeinké, de ez az eltérés nem volt szignifikáns. A CRP-szintek csak pár esetben haladták meg a 10 mg/l-t, és egy sem érte el a klinikailag is releváns (>20 mg/l) értéket. Betegeink között peritonitis nem volt igazolható, és a vizsgálatunk előtt is csak kis esetszámban fordult elő.

A két dializált, krónikus vesebeteg csoport között tapasztalt biomarker-különbségek a peritonealis dialízis-kezelés folyamatosságán és az idegen felület hiányán kívül a dializálóoldat összetételében is keresendő. A hemodialízis során a renalis acidosis korrekciójára bikarbonátot, míg peritonealis dialízisben laktátot használunk. A laktátot a máj alakítja át bikarbonáttá [48], ahol a D-vitaminkötő fehérje is szintetizálódik. Az utóbbi években kide-

rült, hogy a laktátnak szerepe van a hiszton fehérjék poszttranszlációs modifikációjában a laktáció révén és így a gyulladásos folyamatokban részt vevő gének expressziójában [49]. Elképzelhető, hogy a fokozott D-vitaminkötő fehérjeszintézis hátterében peritonealis dialízisben is ez a mechanizmus állhat. Egy vizsgálat azt is jelezte, hogy a dializálóoldat hosszú bent tartása miatt ürült több D-vitaminkötő fehérje a peritonealis dialízis során [24]. Betegeink közül csak 8 esetben volt négyeszeres oldatcsere, 11 betegnél háromszori csere volt, ebből 3 páciensnél volt éjszakai hosszú bent tartás, és a 8, automatizált peritonealis dialízis-kezelést kapó beteg esetén is csak 2-nél volt nappali hosszú bent tartás, míg a maradék 9 esetben csak kétszeri oldatcsere történt, így a D-vitaminkötő fehérjevesztés peritonealis esélye valószínűleg jóval kisebb volt. Ez is magyarázhatja peritonealis dialízisben részesülő betegeink magasabb D-vitaminkötő fehérjeszintjét. Bár egyes szerzők korrelációt találtak a peritonealis dialízisoldattal történő albuminvesztés és a dializátum D-vitaminkötő fehérjevesztése között, a mi betegeinknél a kevés oldatcsere ellenére az albuminszint peritonealis dialízisben alacsonyabb volt, mint a hemodializált esetekben [24].

A kétféle dialízisben részesülő vesebetegeink között a kezelésben eltöltött időben jelentős eltérés volt, amely jóval rövidebb volt a peritonealis dialízisben részesülők esetében. *Prytula és mtsai* [24] peritonealisán kezelt gyermekeknél azt találták, hogy a dialízisben eltöltött idő negatívan korrelál a D-vitaminkötő fehérje szérumszintjével, tehát a rövidebb ideje kezelték esetében magasabb a D-vitaminkötő fehérje szintje. Nem diabeteses hemodializáltaknál végzett 4 éves utánkövetéses vizsgálat során azt találták, hogy a D-vitaminkötő fehérje indulási alacsony szintje rosszabb túléléssel társult [33].

Az összfehérje- és az albuminszintet is alacsonyabbnak találtuk a dializáltak körében, mint a nem dializált krónikus vesebetegekben, de ez nem volt szignifikáns. A peritonealis dializáltakban a hemodializált csoporthoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabbak voltak ezek az értékek.

Caravaca és mtsai [50] az albumin és további szérumproteinfrakciók változását utánkövetéssel vizsgálták peritonealis dialízisben részesülő betegeknél, és hasonló eredményeket kaptak, mint mi: az alfa-1-globulin-szint folyamatosan emelkedett, és az alfa-2 is, bár kisebb mértékben. Az összfehérjevesztés nem korrelált az albuminnal, csak az összfehérjével. Emellett azt találták, hogy az albumincsökkenés a proteinkatabolikus rátával mutat összefüggést peritonealis dialízisben.

Ismert, hogy az albuminszint csökkenése összefüggésbe hozható a nem megfelelő táplálkozással is. Ez irányban betegeinket nem vizsgáltuk, viszont májfunkciós paramétereik eredménye normál volt, így májbetegség nem állt fenn, tehát ez sem okozhatta az alacsonyabb albuminszintjüket.

A kétféle PTH-módszerrel nyert eredményeink megerősítik azt a korábban már több szerző és munka-

csoportunk által is felvetett adatot, mely szerint a 2. generációs módszerek – főként előrehaladottabb vesebetegekben – jobban bemérik a PTH-molekula egyéb fragmenseit is, és ez a hyperparathyreosis túlbecsléséhez vezethet, különösen hemodializáltakban, ezért esetükben a 3. generációs PTH-teszt használata megbízhatóbb eredményt szolgáltathat [11, 36]. Nem véletlen, hogy egyes szerzők a mortalitás és a PTHi közötti korrelációt csak a 3. generációs módszerrel tudták bizonyítani, a 2. generációval nem [51].

Tanulmányunk hiányosságaként kell megemlítenünk, hogy a 103 krónikus vesebeteg elemzése során kapott alcsoportok kis esetszámúak. Ezen túl, a vizeletből és a dializátumból nem volt lehetőségünk fehérjefrakciókat és D-vitaminkötő fehérjét mérni. Nem vizsgáltuk az albuminszinttel összefüggő tápláltsági állapotot, valamint a dializáltak maradék vesefunkciójáról sincs adatunk. Ugyanakkor közleményünk érdekéért kiemelhetjük, hogy hazánkban – jelen ismereteink szerint – krónikus veseelégtelen és dializált betegek körében még nem vizsgálták a D-vitamin-ellátottságot a fehérjefrakciók és a D-vitamin-kötő fehérje összefüggésében. Vizsgálatunkat abban az időben végeztük, amikor a szakmai irányelvek még kevésbé hívták fel a figyelmet a vesebetegek rendszeres natív-D-vitamin-szubsztitúciójára, ezért a vizsgált betegek natív-D-vitamin-pótlásban még nem részesültek. Így főként az UVB-expozíciót és a hazai táplálkozási szokások csekély D-vitamin-bevitelét tükröző t-25(OH) D-t mértük. Veseelégtelenségben és dialízisben a modalitástól függetlenül is negatív korreláció volt észlelhető a D- és a PTHi-szintek között. Így a szekunder hyperparathyreosis megelőzésben és kezelésében is fontos szerepe van a natív-D-vitamin-szubsztitúciónak az egyéb, korábban említett jótékony hatásai mellett. Ez is támogatja a jelenlegi hazai és nemzetközi ajánlásokban szereplő D-vitamin-pótlás jelentőségét [38–41, 52].

Következtetések

A krónikus vesebetegek körében nagyon gyakori a D-vitamin-hiány, amely tovább súlyosbodik a dialízis során, és főként a peritonealisan kezelt betegekben fokozottabb. Elégséges D-vitamin-ellátottságú eset nem is volt a vizsgálatunkban szereplő betegek között, többségük a hiányos kategóriába volt sorolható.

A natív-D-vitamin-pótlás krónikus vesebetegeknek predialízisben és dialízisben is szükséges. A peritonealis dialízisben részesülőknél tapasztalható súlyosabb hiány miatt nekik nagyobb dózisú D₃-vitamin szükséges.

A dializált betegek szekunder hyperparathyreosisának kezelésében a natív-D-vitaminnak is fontos szerepet kell tulajdonítanunk, ezt támasztják alá a PTHi és a t-25(OH) D között kapott regressziós eredményeink is. E célból peritonealis dialízisben mind a 2., mind a 3. generációs PTH-módszer használható, a hemodializáltak esetében viszont a 3. generációs PTH-módszer használata megbízhatóbbnak ígérkezik.

A kétféle PTH-módszerrel kapott, a javasolt terápiás tartományon kívüli értékek előfordulási gyakorisága felhívja a figyelmet arra, hogy dializált betegek esetében ígéretesebbnek tűnik a 3. generációs PTH(1-84) módszer alkalmazása.

A kalcium és a PTH közötti negatív 'feedback' mechanizmus a dialízis során gyengül, mert a normális reguláció sérül. Ezért a két marker közötti negatív korreláció egyre gyengébbnek bizonyult.

A magas alfa-1-globulin-szint D-vitamin-hiánnyal jár együtt mind a dializált, mind a nem dializált betegek esetében.

A peritonealisan kezelt betegek magasabb D-vitaminkötő fehérjeszintjei nem magyarázhatók a kötőfehérje pozitív akutfázis-reakció következményeként, így a jelenség magyarázatához további vizsgálatok szükségesek.

Anyagi támogatás: A tudományos munka és a közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. L.: A téma felvetése, a betegadatok kigyűjtése, rögzítése, a mintavételek szervezése, a laborleletek eredményeinek összegyűjtése, rögzítése, a betegek követése, a közlemény megírása és a hivatkozások összeállítása. H. E. D.: A betegminták gyűjtése, kiválasztása, az adatok komputerbe vitele, biostatistikai munkákban és a közlemény megírásában való aktív részvétel. Pné K. R.: Az adatok ellenőrzése, szakirodalom gyűjtése, frissítése, a közleményhez tartozó táblázatok, ábrák készítése és a közlemény átnézése, javítása a levelező szerzővel együttműködve. L. Z., K. B., T. E.: A kutatás kezdetétől a közlemény megírásáig mindhárman aktívan részt vettek mind a technikai, mind a közlemény megírásával kapcsolatos irányításban, a kézirat többszörös javításában. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozunk a dialízisközpontban dolgozó ápolóknak, nővéreknek a mintavételben és a Központi Laboratórium Immun és Immunoassay Részlegében dolgozó asszisztenseknek a mintagyűjtésben, -tárolásban és a mérések során végzett lelkiismeretes munkájukért.

Irodalom

- [1] Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007; 72: 247–259.
- [2] Kövesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022; 12: 7–11.
- [3] Nagy J. The chronic kidney disease "epidemy". [Krónikus vesebetegségek „epidémiája”.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 43–51. [Hungarian]

- [4] Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic kidney disease – Mineral and bone disorder (CKD-MBD): current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019; 12: 263–276.
- [5] Kövesdy Cs, Nagy J. Protective roles of vitamin D in chronic kidney diseases. [A D-vitamin protektív hatásai krónikus vesebetegségben.] *Hyperton Nephrol.* 2010; 14: 273–279. [Hungarian]
- [6] Nagy J, Kovács T, Kövesdy Cs. Pleiotropic effect of vitamin-D mainly related to the cardiovascular system. [A D-vitamin pleiotrop hatásai, különös tekintettel a cardiovascularis rendszerre.] *Hyperton Nephrol.* 2010; 14: 265–272. [Hungarian]
- [7] Kiss Z, Ambrus Cs, Szabó A, et al. Prevalence of bone abnormalities and soft tissue calcification and their determining factors in dialysed patients. [Csontelváltozás és lágyrész-kalcifikáció előfordulása és meghatározó faktora dializált betegekben.] *Hyperton Nephrol.* 2012; 16: 139–147. [Hungarian]
- [8] Wacker M, Holick MF. Vitamin D-effects on skeletal and extra-skeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111–148.
- [9] Virágh É, Horváth D, Lőcsei Z, et al. Vitamin D supply among healthy blood donors in County Vas, Hungary. [D-vitamin-ellátottság felmérése Vas megye egészséges véradói körében.] *Orv Hetil.* 2012; 153: 1629–1637. [Hungarian]
- [10] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–281.
- [11] Kovács L, Virágh É, Balogh D, et al. Clinical evaluation of two parathyroid hormone assays in the context of vitamin D supply in chronic kidney disease. [Kétféle parathormonmérési módszer klinikai értékének vizsgálata krónikus veseelégtelenségben a D-vitamin-ellátottság figyelembevételével.] *Orv Hetil.* 2013; 154: 2025–2036. [Hungarian]
- [12] Kim SM, Choi HJ, Lee JP, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2014; 24: 20–25.
- [13] Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 2006; 66: 247–255.
- [14] Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005; 25: 362–366.
- [15] Chun RF. New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell Biochem Funct.* 2012; 30: 445–456.
- [16] Chun RF, Percy BE, Orwoll ES, et al. Vitamin D and DBP. The free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144: 132–137.
- [17] Meier U, Gressner O, Lammert F, et al. Gc-globulin: roles in response to injury. *Clin Chem.* 2006; 52: 1247–1253.
- [18] Bouillon R, Schuit F, Antonio L, et al. Vitamin D binding protein: a historic overview. *Front Endocrinol.* 2020; 10: 910.
- [19] Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Front Endocrinol.* 2019; 10: 317.
- [20] Schmidt-Gayk H, Grawunder C, Tschöpe W, et al. 25-hydroxyvitamin-D in nephrotic syndrome. *Lancet* 1977; 2(8029): 105–108.
- [21] Fawzy MS, Abu AlSel BT. Assessment of vitamin D-binding protein and early prediction of nephropathy in type 2 Saudi diabetic patients. *J Diabetes Res.* 2018; 2018: 8517929.
- [22] Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, et al. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int.* 1992; 41: 161–165.
- [23] Tian XQ, Zhao LM, Ge JP, et al. Elevated urinary level of vitamin D-binding protein as a novel biomarker for diabetic nephropathy. *Exp Ther Med.* 2014; 7: 411–416.
- [24] Prytuła A, Wells D, McLean T, et al. Urinary and dialysate losses of vitamin D-binding protein in children on chronic peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27: 643–649.
- [25] Chen VV, Yamaoka K, Nakajima S, et al. Evaluation of vitamin D-binding protein and vitamin D metabolite loss in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Bone Miner.* 1992; 17: 389–398.
- [26] 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: 989–996.
- [27] Joffe P, Heaf JG. Vitamin D and vitamin-D-binding protein kinetics in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Perit Dial Int.* 1989; 9: 281–284.
- [28] Speckaert MM, Glorieux GL, Vanholder R, et al. Vitamin binding protein and the need for vitamin D in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2008; 18: 400–407.
- [29] Bhan I, Powe CE, Berg AH, et al. Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012; 82: 84–89.
- [30] Cavalier E, Torres PU, Dubois BE, et al. Impact of the type of dialysis membranes on the circulating concentration of markers of vitamin D metabolism. *Int J Artif Organs* 2017; 40: 43–47.
- [31] Wen Q, Zhang L, Mao HP, et al. Proteomic analysis in peritoneal dialysis patients with different peritoneal transport characteristics. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013; 438: 473–478.
- [32] Wang HY, Tian YF, Chien CC, et al. Differential proteomic characterization between normal peritoneal fluid and diabetic peritoneal dialysate. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1955–1963.
- [33] Lin YP, Yang CY, Liao CC, et al. Plasma protein characteristics of long-term hemodialysis survivors. *PLoS ONE* 2011; 7: e40232.
- [34] Dihazi H, Müller CA, Mattes H, et al. Proteomic analysis to improve adequacy of hemo- and peritoneal dialysis: removal of small and high molecular weight proteins with high- and low-flux filters or a peritoneal membrane. *Proteomics Clin Appl.* 2008; 2: 1167–1182.
- [35] II. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for peritoneal dialysis adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(Suppl 1): S65–S136.
- [36] Toldy E, Kovács L, Elekes S, et al. Methodological and biological considerations in the assessment of parathormone levels: the reliability of cut-off values in clinical practice. [Módszertani és biológiai megfontolások a parathormonszintek értékelésében: a határértékek megbízhatósága a klinikai gyakorlatban.] *Magy Belorv Arch.* 2016; 69: 123–133. [Hungarian]
- [37] Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al. Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br Med J.* 1973; 4: 643–646.
- [38] Takács I, Benkő I, Toldy E, et al. Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. [Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében.] *Orv Hetil.* 2012; 153(Suppl): 5–26. [Hungarian]
- [39] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911–1930. Erratum: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3908. Erratum: *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jun 5: dgae373.
- [40] KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7: 1–59. Erratum: *Kidney Int Suppl* (2011). 2017; 7: e1.
- [41] Ladányi E, Árkossy O, Csiky B, et al. Modern dialysis treatment practice. [A korszerű dialíziskezelés gyakorlata.] *Hyperton Nephrol.* 2021; 25(Suppl 1): S1–S112. [Hungarian]
- [42] Ekins R. Ambient analyte assay. In: Wild D. (ed.) *The immunoassay handbook*. 4th edition. Elsevier, Amsterdam, 2013; pp. 109–137.
- [43] Kovács L, Horváth DE, Virágh E, et al. Analytical, experimental and clinical aspects of total 25-hydroxyvitamin D measurement by

- two ligand assays are differentially biased by disease-related factors. *Steroids* 2022; 180: 108968.
- [44] Johnson AM. Amino acids, peptides, and proteins. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. (eds.) *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th edition. Elsevier Saunders, Amsterdam, 2006; pp. 533–595.
- [45] Marinelli A, Pistoletti V, Rossi V, et al. Severe 25-OH vitamin D deficiency in patients on chronic hemodialysis. [Deficit severo di 25-OH vitamina D in emodialisi cronica.] *G Ital Nefrol.* 2014; 31(5): 1–8. [Italian]
- [46] Zhang X, Meng H, Sun X, et al. Elevation of vitamin D-binding protein levels in the plasma of patients with generalized aggressive periodontitis. *J Periodontol Res.* 2013; 48: 74–79.
- [47] Wood AM, Bassford C, Webster D, et al. Vitamin D-binding protein contributes to COPD by activation of alveolar macrophages. *Thorax* 2011; 66: 205–210.
- [48] Cohen RD. Roles of the liver and kidney in acid-base regulation and its disorders. *Br J Anaesth.* 1991; 67: 154–164.
- [49] Li X, Yang Y, Zhang B, et al. Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7: 305. Erratum: *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7(1): 372.
- [50] Caravaca F, Arrobas M, Dominguez C. Serum albumin and other serum protein fractions is stable patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2000; 20: 703–707.
- [51] Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorous, parathyroid hormone and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1119–1127.
- [52] Takács I, Dank M, Majnik J, et al. Hungarian consensus recommendation on the role of vitamin D in disease prevention and treatment. [Magyarországi konszenzusajánlás a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 575–584. [Hungarian]

(Dr. Salamonné Toldy Erzsébet dr.,
Szombathely, Király u. 11. II/10., 9700
e-mail: toldy.erszebet@gmail.com)

„Gutta cavat lapidem.” (Ovidius)
(A vízcsepp kivájja a követ.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)