



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;
eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

I. Dudar, Y. Gonchar, V. Savchuk, O. Loboda

doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.05

Blood vitamins status in patients with stages 2-5 chronic kidney disease

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Citation:

Dudar I, Gonchar Y, Savchuk V, Loboda O. Blood vitamins status in patients with stages 2-5 chronic kidney disease. Ukr Journ Nephrol Dial. 2018;2(58):29-33. [In Ukrainian]. doi: 10.31450/ukrjnd.2(58).2018.05

Abstract. *Patients with chronic kidney disease (CKD) are prone to development hypovitaminosis due to dietary constraints, diseases of the gastrointestinal tract, comorbid conditions, etc. Determination of vitamins level in patients with CKD will allow timely correction of their deficiency, prevent the development of hypervitaminosis and reduce oxidative stress. The purpose of the study was to examine the level of vitamins depending on the stage of CKD.*

Methods. *Vitamin D levels (level 25-hydroxyvitamin D), A, E, B12, K, folic acid were determined in 44 patients with CKD stages II-V (mean age $54,63 \pm 2,63$ years, 24 men - 55%). According to the study, patients should not have received any drugs or biologically active additives containing vitamins for 3 months.*

Results. *There was no significant difference in the level of studied vitamins in CKD st. II-III. There was a significant decrease in the levels of vitamin K, folic acid, and vitamin D levels with the progression of CKD. Vitamin A levels in CKD st. IV, V compared to CKD st. II were significantly higher. Considering large number drugs containing vitamins and trace elements and wide uncontrolled use in the population, in particular in patients with CKD, it is important to continue to study the levels of vitamins and trace elements in patients at different stages of the CKD, depending on the CKD nosology. Study of efficiency and safety applying vitamins in patients with CKD, particularly in the late stages of CKD, are appropriate.*

Conclusions. *For patients with CKD characteristic of vitamins deficiency (in our study - vitamin K, folic acid), but also an increase in their levels (vitamins A and E). Progression of CKD is accompanied by a change in the levels of vitamins. A significant decrease in the level of vitamin K, folic acid, vitamin D was noted for patients with GFR <30 ml/min/1.73 m².*

Keywords: *chronic kidney disease, vitamins A, E, D, K, B12, folic acid.*

Conflict of interest statement: all the authors declared no competing interests.

© I. Dudar, Y. Gonchar, V. Savchuk, O. Loboda, 2018. All rights reserved
Correspondence should be addressed to Irina Dudar irina_d@ukr.net

Article history:

Received 28 May 2018

Received in revised form 05 June 2018

Accepted 20 June 2018



© Дудар І. О., Гончар Ю. І., Савчук В. М., Лобода О. М., 2018

УДК: 616.61-085.38-073.27

І. О. Дудар, Ю. І. Гончар, В. М. Савчук, О. М. Лобода

Статус вітамінів крові хворих на хронічну хворобу нирок II-V стадій

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”

Резюме. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) схильні до розвитку гіповітамінозів у зв'язку з дієтарними обмеженнями, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, коморбідними станами тощо. Визначення вмісту вітамінів у хворих з ХХН дозволить своєчасно корегувати їх дефіцит, запобігати розвитку гіпервітамінозів та зменшувати окисний стрес. Метою роботи було вивчити рівень вітамінів в залежності від стадії ХХН.

Матеріали та методи. У 44 хворих з ХХН II-V стадій (середній вік $54,63 \pm 2,63$ років), з них чоловіків 24 (55%), жінок 20 (45%), визначалися рівні вітамінів Д (за рівнем 25-гідроксिवітаміну D), А, Е, В12, К, фолієвої кислоти. За умовами дослідження пацієнти протягом 3 місяців не повинні були отримувати будь-які лікарські засоби або біологічно активні добавки, які містять вітаміни.

Результати. Достовірної різниці у рівнях вивчених вітамінів на стадіях ХХН II-III не виявлено. З прогресуванням ХХН констатовано достовірне зменшення рівнів вітаміну К, фолієвої кислоти, рівня вітаміну Д. При ХХН IV, V стадіях рівні вітаміну А були достовірно вищими порівняно з ХХН II ст. З урахуванням великої кількості препаратів, які містять вітаміни та мікроелементи, та широкого безконтрольного їх застосування в популяції, зокрема у пацієнтів з ХХН, актуальним є продовження вивчення рівнів вітамінів та мікроелементів у пацієнтів на різних стадіях ХХН, залежно від нозології ХХН. Доцільним є також вивчення ефективності та безпечності застосування вітамінів у пацієнтів з ХХН, зокрема на пізніх стадіях ХХН.

Висновки. Для хворих на ХХН характерними як дефіцит вітамінів (в нашому дослідженні – вітамін К, фолієва кислота), а й підвищення їх рівнів (вітаміни А та Е). Прогресування ХХН супроводжується зміною рівнів вітамінів. При ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² констатовано суттєве зменшення рівня вітаміну К, фолієвої кислоти, вітаміну Д.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, вітаміни А, Е, Д, К, В12, фолієва кислота.

Вступ. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) схильні до розвитку гіповітамінозів у зв'язку з дієтарними обмеженнями, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, коморбідними станами тощо [1].

Увагу багатьох науковців привертає підвищена кількість серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з ХХН, яку пов'язують зі збільшеним окисним стресом. Проведено багато досліджень спрямованих на оцінку впливу антиоксидантної терапії, як ендогенної так і екзогенної (дієтичне і лікувальне харчування, яке включало вітамін Е, вітамін С (аскорбінова кислота) і β-каротин) на окисний стрес та серцево-судинні події [2, 3]. Накопичені дані експериментальних досліджень показують, що вітамін Д впливає не тільки на кісткову, а і на серцево-судинну та імунну систему. В одному з досліджень продемонстровано, що недостатність вітаміну Д серед пацієнтів з ХХН сягає близько 84%, з чим пов'язаний ризик смертності на всіх стадіях ХХН. Не виключають, що оптимізація

рівня вітаміну Д за рахунок додавання холекальциферолу може мати особливе значення у гальмуванні прогресування ХХН та ССЗ [4]. Відомо, що гіпергомоцистемія при ХХН приводить до підвищеного ризику розвитку атеросклерозу та ССЗ, однією з причин якої є субклінічний дефіцит вітаміну В12 та фолієвої кислоти [5, 6]. Окрім того, існують повідомлення, що дефіцит вітаміну В12 та фолієвої кислоти є причиною макроцитарної анемії та недостатньої відповіді на терапію еритропоезтимулюючими препаратами (ЕСП).

Визначення вмісту вітамінів у хворих з ХХН дозволить своєчасно корегувати їх дефіцит, запобігати розвитку гіпервітамінозів та зменшувати окисний стрес.

Метою нашого дослідження було вивчити рівень вітамінів залежно від стадії ХХН.

Матеріали та методи. Нами було проведено проспективне обсерваційне дослідження типу випадок-контроль за участю 44 хворих з ХХН II-V стадій (середній вік $54,63 \pm 2,63$ років), з них чоловіків 24 (55%), жінок 20 (45%). За нозологією з цукровим діабетом було 8 (18%) осіб, гломеруло-нефритом – 26 (59%), полікістозом нирок – 4 (9%) хворих, піелонефритом – 6 (14%) хворих. Пацієнти розподілені на 4 групи залежно від стадії хронічної хвороби нирок (ХХН): I група (n=8) – хворі на ХХН II стадії, II група (n=16) – хворі на ХХН III стадії, III група (n=14) – ХХН IV стадії, IV група

Дудар Ірина Олексіївна

irina_d@ukr.net

(n=6) – ХХН V стадії. Вивчалися клініко-лабораторні показники у цих групах, а також визначалися рівні вітамінів Д (за рівнем 25-гідроксивітаміну D), А, Е, В12, К, фолієвої кислоти. Групу контролю склали 36 здорових особи, без клінічних та лабораторних проявів хвороби.

За умовами дослідження пацієнти протягом 3 місяців не повинні були отримувати будь-які лікарські засоби або біологічно активні добавки, які містять вітаміни.

Під час виконання роботи дотримані принципи біоетики, законодавчих норм та вимог щодо проведення біомедичних досліджень.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» з перевіркою показників на нормальний розподіл. Розраховували середні значення показників (M) та їх середньоквадратичні відхилення (m). Опис змінних, який відрізнявся від нормального, здійснено за допомогою медіани (Me), нижнього та верхнього квартилів [25%; 75%].

Результати дослідження. Проведено обстеження 44 хворих з ХХН, із них чоловіків 24 (55%), жінок 20 (45%). За нозологією первинного захворювання нирок розподіл був наступним: з цукровим діабетом (ЦД) 8 (18%) чоловік, гломерулонефритом (ГН) – 26 (59%) чоловік, полікістозом нирок (ПК) – 4 (9%) хворих, пієлонефритом – 6 (14%) хворих. Середній вік пацієнтів 54,63±2,63 років.

Аналіз рівнів вітамінів показав, що дефіцит фолієвої кислоти був у 7 хворих (15,9%), гіпервітаміноз у жодного хворого. Дефіцит вітаміну В12 у 1 з пацієнтів (2,3%), гіпервітаміноз - у жодного пацієнта (16,3%). Дефіцит вітаміну А – 0, гіпервітаміноз А – 42 хворих (97,6%). Дефіцит вітаміну Е – 0, гіпервітаміноз Е – 18 пацієнтів (41,8%). Дефіцит вітаміну Д – у 3 пацієнтів (6,9%), гіпервітаміноз Д – 0. Дефіцит вітаміну К - у 3 пацієнтів (6,9%), гіпервітаміноз К – 0.

Порівняно з групою контролю серед хворих на ХХН рівні вітамінів А, Е достовірно вищі, а рівень вітаміну К нижчий, дані представлені у табл. 1.

Таблиця 1

Лабораторні показники у групі контролю та у групі з ХХН

Показники	Контроль (n=36)	Хворі (n=44)
Нь, г/л	131,1±1,08*	112,87±3,13*
Стать (чоловіки), %	18 (50%)	24 (55%)
Вік, роки	52,44±3,08	54,63±2,63
Вітамін А (ммоль/л)	1,99±0,08	4,8±0,28*
Вітамін Д (пмоль/л)	57,05±3,64	54,97±3,84
Вітамін Е (ммоль/л)	21,85±1,38	45,57±2,65*
Вітамін В12 (пмоль/л)	319 (233; 444)	321 (227; 576)
Вітамін К (ммоль/л)	1,9±0,26	1,05±0,21**
Фолієва кислота (нмоль/л)	16,23±1,36	11,55±1,16*

Примітка. *p<0.001, **p<0.01.

Отримані дані показали, що для хворих з ХХН характерними є як дефіцит деяких вітамінів, так і підвищення їх рівнів. У той же час рівні вітамінів Д та В12 достовірно не відрізнялися від показників групи контролю. Рівень вітамінів К та фолієвої кислоти достовірно був знижений у пацієнтів на ХХН.

Призначення вітаміну А потребує чіткого контролю, так як через зниження функції нирок погіршується виведення вітаміну А, посилюється його токсичність, підвищується рівень кальцію в крові, його вплив набуває прооксидантних властивостей [7].

Проведено визначення рівнів вітамінів залежно від стадії ХХН, дані подані у табл. 2.

Таблиця 2

Рівень вмісту вітамінів залежно від стадії ХХН

Показники	ХХН II	ХХН III	ХХН IV	ХХН V
Нь, г/л	121,5±11,06	117,68±3,41	117,9±3,4	80,0±9,59
Стать (чоловіки), %	3 (25%)	8 (43,7%)	9 (50%)	4 (50%)
Вітамін А (ммоль/л)	3,75±0,32	4,65±0,45	5,1±0,46*	5,87±1,18*
Вітамін Д (пмоль/л)	57,0±3,6	56,1±9,3	51,62±4,08*	50,0±9,07*
Вітамін Е (ммоль/л)	33,73±9,29	39,5±3,28	43,73±3,88*	52,3±4,52*
Вітамін В12 (пмоль/л)	326 (188; 373)	319 (164; 344)	311 (249; 346)	312 (250; 371)
Вітамін К (ммоль/л)	1,45±0,32	1,22±0,45	0,74±0,02	0,31±0,10*
Фолієва кислота (нмоль/л)	15,7±2,87	14,05±1,54	11,2±1,91	11,02±1,97**

Примітка. *p<0.05

Як видно з табл. достовірної різниці у рівнях вичених вітамінів на стадіях ХХН II-III не виявлено, однак з прогресуванням ХХН констатовано суттєве зменшення рівня вітаміну К, фолієвої кислоти. Звертає на себе увагу зменшення рівня вітаміну Д з прогресуванням ХХН, достовірно – при ХХН IV та V стадіях. При ХХН IV, V стадіях рівні вітаміну А були достовірно вищими порівняно з ХХН II ст.

ОБГОВОРЕННЯ. Для хворих на ХХН характерними як дефіцит вітамінів (в нашому дослідженні – вітамін К, фолієва кислота), а й підвищення їх рівнів (вітаміни А та Е). Прогресування ХХН супроводжується зміною рівнів вітамінів. Отже, призначення хворим на ХХН лікарських засобів та біологічно активних добавок, які містять вітаміни, слід враховувати можливість накопичення їх надлишку в організмі, та появи ознак гіпервітамінозу (зокрема це стосується вітаміну А), що може бути вкрай не-

безпечним. З іншого боку, слід вчасно корегувати дефіцит вітамінів, зокрема фолієвої кислоти.

Наші дані щодо підвищеної концентрації вітаміну А у пацієнтів з ХХН узгоджуються з даними інших дослідників, зокрема Jing J. та співавт. [7]. В їхньому дослідженні концентрація ретинолу (вітаміну А) була удвічі більшою у хворих на ХХН, при цьому спостерігалася негативна кореляція між ретинолом плазми та рШКФ.

Останнім часом з'являється все більше робіт, в яких показана роль вітаміну К у розвитку ускладнень, зокрема судинної кальцифікації, у хворих на ХХН, а також обговорюються можливість та доцільність корекції дефіциту вітаміну К [8, 9]. В таблиці 3 підсумовується фізіологічна функція основних вітамін К- залежних протеїнів (ВКЗП) та наслідки дефіциту вітаміну К у пацієнтів з ХХН та нормальною функцією нирок [8].

Таблиця 3

Наслідки дефіциту вітаміну К у загальній популяції та хворих на ХХН

ВКЗП	Фізіологічна функція	Дефіцит вітаміну К у загальній популяції	Дефіцит вітаміну К при ХХН
Фактори згортання X, IX, VII та II	Частина системи згортання	Кровотеча (або варфарін - індукована антикоагуляція)	Кровотеча Варфарін акумулюється у пацієнтів з ХХН
MGP	Гальмування остеогенних факторів, кальцифікації судин і м'язових тканин	Судинна кальцифікація Смертність	Судинна кальцифікація Смертність
BGP	Бере участь в мінералізації кісток	Крихкість кісток Судинна кальцифікація Аномальний метаболізм глюкози Смертність	Крихкість кісток Судинна кальцифікація
GAS6: експресується в ендотеліальних клітинах, судинних гладких м'язових клітинах та кістковому мозку	Опосередковується через активацію рецепторів TAM – Вплив на первинний гемостаз та коагуляцію – протизапальний або прозапальний ефект, – залежно від типу клітини – Апоптоз судинних гладком'язових клітин	Невідомі наслідки (передбачається: ефекти від гемостазу, запалення та зростання раку)	Невідомі наслідки
Протеїн S	– Кофактор для білка С – Прямий інгібітор коагуляційних факторів	Дефіцит протеїну S асоціюється з тромбозом, зокрема венозною тромбоемболією	Бере участь у розвитку кальцифікації
GRP	– Регулювання позаклітинного метаболізму кальцію – Інгібітор кальцифікації судин і клапанів – Новий протизапальний агент, з потенційним позитивним впливом на прогресування остеоартриту	Невідомі наслідки	Невідомі наслідки

Продовження таблиці

ВКЗП	Фізіологічна функція	Дефіцит вітаміну К у загальній популяції	Дефіцит вітаміну К при ХХН
PIVKA-II	– Аномальна форма протромбіну (фактор II) – Використовується як маркер раку клітинної карциноми	Виявляється у людей з дефіцитом вітаміну К	Кровотеча

Примітка. MGP - Матріксний GLA протеїн; BGP, остеокальцин - протеїн кісток GLA, GAS6 - growth arrest-specific 6; GRP - GLA збагачений протеїн; PIVKA-II – індукований антагоністом вітаміна К протеїн II; TAM - TAM рецептори (Tyro3, Axl, and Mer).

З урахуванням великої кількості препаратів, які містять вітаміни та мікроелементи, та широкого безконтрольного їх застосування в популяції, зокрема у пацієнтів з ХХН, актуальним є продовження вивчення рівнів вітамінів та мікроелементів у пацієнтів на різних стадіях ХХН, залежно від нозології ХХН. Доцільним є також вивчення ефективності та безпечності застосування вітамінів у пацієнтів з ХХН, зокрема на пізніх стадіях ХХН.

Висновки:

1. Для хворих на ХХН характерними є як дефіцит вітамінів (вітамін К, фолієва кислота), так і підвищення їх рівнів (вітаміни А та Е).
2. У пацієнтів з ХХН II-III рівні вітамінів А, Е, В12, К достовірно не відрізнялися від групи контролю.

Література (References):

1. Jankowska M, Rutkowski B, Debska-Szlizien A. Vitamins and Microelement Bioavailability in Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2017;9 (3):282. doi: 10.3390/nu9030282
2. Coombes JS, Fassett RG. Antioxidant therapy in hemodialysis: a systematic review. *Kidney Int*. 2012; 81(3):233-46. doi: 10.1038/ki.2011.341
3. Vitamin E Supplementation and Cardiovascular Events in High-Risk Patients The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators N. *Engl. J. Med*. 2000; 342(3):154-60. doi: 10.1056/NEJM200001203420302
4. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Kidney Dis*. 2011; 58(3):374-82. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.020
5. Manns B, Hyndman E, Burgess E, Parsons H, Schaefer J, Snyder F, et al. Oral vitamin B12 and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyper-homocyst(e)inemia. *Kidney Int*. 2001; 59(3):1103-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590031103.x

3. За рівня ШКФ <30 мл/хв/1,73 м² констатовано суттєве зменшення концентрацій вітаміну К, фолієвої кислоти та вітаміну Д.
4. У пацієнтів з ХХН IV-V стадій вміст вітамінів А та Е були достовірно вищими у порівнянні з контрольною групою.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

- І. О. Дудар** – концепція та дизайн дослідження,
Ю. І. Гончар – оформлення тексту роботи,
В. М. Савчук – аналіз отриманих даних,
О. М. Лобода - оформлення тексту роботи.

6. Schiff H, Lang S.M. Folic acid deficiency modifies the haematopoietic response to recombinant human erythropoietin in maintenance dialysis patients / *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006; 21(1):133-7. doi: 10.1093/ndt/gfi086
7. Jing J, Isoherranen N, Robinson-Cohen C, Petrie I, Kestenbaum BR, Yeung CK. Chronic kidney disease alters vitamin A homeostasis via effects on hepatic RBP4 protein expression and metabolic enzymes / *Clin. Transl. Sci*. 2016; 9(4): 207-15. doi: 10.1111/cts.12402
8. Fusaro M, Plebani M, Iervasi G, Gallieni M. Vitamin K Deficiency in Chronic Kidney Disease: Evidence Is Building Up / *Am. J. Nephrol*. 2017; 45:1-3. doi: 10.1159/000451070
9. Gallieni M, Fusaro M. Vitamin K and cardiovascular calcification in CKD: is patient supplementation on the horizon? / *Kidney Int*. 2014; 86(2):232-4. doi: 10.1038/ki.2014.24