



جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة ديالى  
كلية التربية للعلوم الصرفة  
قسم علوم الحياة

## تقييم دور الهبسيدين وفيتامين D وعامل نمو مولدات الخلايا الليفية 23 لدى مرضى الكلى المزمن

اطروحة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علوم الحياة  
من قبل

حياد جمعة حميد علي المشهداني

بكالوريوس علوم حياة / كلية التربية ابن الهيثم للعلوم الصرفة /جامعة بغداد ( 1987 )

ماجستير علم الحيوان /كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة ديالى ( ٢٠٠٥ )

بأشراف

الاستاذ الدكتور حميد محمود مجيد الدائمي

2021 م

١٤٤٢ هـ

Republic of Iraq  
Ministry of Higher Education and Scientific Research  
University of Diyala  
College of Education for Pure Sciences Department of Biology

---

## **Introduction**

Anemia is an important complication of chronic kidney disease (CKD), with increasing prevalence in the more advanced stages of the disease ( Stauffer and Fan, 2018). The etiology of anemia in CKD is multifactorial, and the key mechanisms involve relative deficiency of erythropoietin (EPO), iron deficiency and maldistribution, and shortened erythrocyte life span (Babitt and Lin, 2012) . IDA in CKD patients often results from absolute and functional iron deficiency and is associated with adverse outcomes in these patients (Wong *et al .*, 2019 ). Moreover, it has been shown that iron deficiency, as such, is highly prevalent in CKD patients and is associated with an increased risk of morbidity and mortality, independent of potential confounders, including anemia (Cho *et al .*, 2019 ). The last two decades have yielded significant advances in understanding the physiology of iron balance, including iron trafficking and the crosstalk between iron, oxygen, and erythropoiesis. This knowledge sheds new light on the regulation and disturbance of iron homeostasis in CKD and holds the promise for developing new diagnostic and therapeutic tools to improve the management of iron disorders ( Camashella and Pagani,2018) . Heparin, a 25-amino acid polypeptide discovered in 2000, is one of the key elements of systemic iron metabolism ( Park *et al .*, 2001 . Heparin is a hormone produced predominantly in the hepatocytes and released into the plasma. It binds to ferroportin present in the cell membrane of enterocytes and macrophages and via tyrosine phosphorylation leads to internalization of ferroportin and eventually its degradation in the lysosomes. As a result, iron transport from the duodenum to the blood circulation is diminished, iron release from macrophages and hepatocytes is blocked and, consequently, iron recirculation is impaired and serum iron levels decrease ( Tomasz *et al.*, 2021 ) .Heparin production increases in response to iron overload, inflammation or infection, while

its synthesis is diminished as a result of iron deficiency, increased erythropoiesis and hypoxia ( Filipczyk *et al .*, 2010). Iron is needed as a raw material for the formation of red blood cells. Iron deficiency increases levels of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) (Gutiérrez *et al .*, 2009). Fibroblast growth factor-23 (FGF23) is a bone-derived hormone that is crucial for maintaining normal phosphate and vitamin D homeostasis ( Martin *et al .*, 2012) . FGF23 levels increase gradually with diminishing renal function, and it seems to be an adaptive mechanism to prevent hyperphosphatemia ( Kovesdy and Quarles, 2013) . Considering that FGF23 and anemia are nontraditional risk factors for adverse outcomes in patients with CKD, and both are reciprocally changed according to kidney function, it would be intriguing to explore the relationship between FGF23 and anemia in CKD. Interestingly, the inhibitory effect of FGF23 on erythropoiesis was demonstrated in an experimental study ( Coe *et al .*, 2014) . However, only few human studies have suggested a possible association between FGF23 and anemia in patients with CKD ( Mehta *et al .*, 2017 ) . The purpose of this study was, therefore, to further clarify the relationship between FGF23 levels and anemia in patients with CKD and to examine whether high FGF23 levels increase the future development of anemia .

**Aims of study :-**

- 1-The relationship between FGF-23 levels and anemia in patients with CKD.
- 2-To examine whether high FGF-23 levels increase the future development of anemia .
- 3- The role of hepcidin in the pathophysiology of anemia during chronic disease.
- 4-The alteration in iron status, phosphorus and its induce of FGF-23 production.

## الخلاصة

يعد مرض الكلى المزمن (CKD) سببا مهما للمراضة والوفيات المبكرة وهو مصدر قلق هام للصحة العامة في جميع أنحاء العالم. تكمن المضاعفات العديدة لمرض الكلى المزمن وراء هذا العبء ، بما في ذلك اضطرابات المعادن والعظام وفقر الدم واكتشاف الهيبسيدين منذ حوالي عقد من الزمن ، وقد أدى اكتشاف الهيبسيدين منذ حوالي عقد من الزمن إلى إلقاء ضوء جديد على التسبب في نقص الحديد في فقر الدم الكلوي. في مرضى الكلى المزمنة ، يساهم نقص الحديد الوظيفي بسبب الألتهاب وارتفاع الهيبسيدين في الدم في فقر الدم المقاوم للإريثروبويتين. أظهرت دراسة حديثة أن العلاقة بين الألتهاب وأستقلاب الحديد وعامل نمو الخلايا الليفية (FGF ٢٣ ) هي علامة حيوية مثبتة للنتائج السلبية في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى المزمنة أشارت العديد من الدراسات المقطعية إلى الارتباط المحتمل بين عامل نمو الخلايا الليفية FGF23 وفقر الدم لدى هؤلاء المرضى. لقد أكتشفنا هذا الارتباط في هذه الدراسة وفحصنا ما إذا كانت المستويات العالية من عامل نمو الخلايا الليفية FGF23 تزيد من خطر الإصابة بفقر الدم الحاد.

تم في الدراسة الحالية فحص ورصد مجموعة من المصابين بمرض الكلى المزمن وعددهم [ن = ١٤١] مريضا وتم فحص العلامات السريرية ( العلامات الباثية ) وعوامل الخطورة في تطور مرض الكلى المزمن في قسم أمراض الكلى (مركز غسيل الكلى) في مستشفى بغداد التعليمي ، بغداد / العراق.

المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين (٢٥-٧٨) سنة من مرضى الفشل الكلوي المستوى ١-٥ ، المرحلة الثانية (٣٤) مريضا ٢٠ رجلا و ١٤ سيدة ، في المرحلة الثالثة (٣٥) مريضا ٢٥ رجلا و ١٠ سيدات ، المرحلة الرابعة (٢٥) رجلا و ١٠ سيدات ، ومرحلة التحلل الدموي (٣٧) مريضا ٣٤ رجلا و ١٤ سيدة مقارنة بمجموعة ضابطة (٣٤) ١٧ رجلا و ١٧ سيدة للفترة من نيسان ٢٠١٩ - تموز ٢٠١٩.

تم الحصول على عينات الدم وفصل مصل الدم لتحديد المستويات الأساسية للهيموغلوبين قبل جلسات غسيل الكلى (Hb) و كريات الدم الحمراء (RBCs) و خلايا الدم البيضاء (WBCs) و الصفائح الدموية (PLT) و الهيماتوكريت (HCT) والفيريتين والهسدين (Hep) والسعة الكلية الرابطة بالحديد (TIBC) والفوسفور (P) وفيتامين D (Vit.D) وعامل نمو الألياف ٢٣ (FGF23).

أظهرت نتائج هذه الدراسة زيادة معنوية ( $P > 0.01$ ) في مستويات الكرياتينين وأنخفاض معنوي في معدل الترشيح الكبيبي في التحلل الدموي عند مقارنتها بمرضى المجموعة الضابطة.

أظهرت نتائج هذه الدراسة زيادة معنوية ( $P > 0.01$ ) في مستويات الهيبسيدين مع CKD مقارنة بمجموعات السيطرة العادية. كما أظهرت نتائج هذه الدراسة زيادة معنوية ( $P > 0.01$ ) في نسبة الفيريتين. زيادة معنوية ( $P > 0.01$ ) في مستوى عامل نمو الخلايا الليفية FGF23، خلايا الدم البيض  $WBC_s$  والفوسفور في CKD مقارنة بمرضى السيطرة.

أظهرت نتائج هذه الدراسة أنخفاضا معنويا ( $P > 0.01$ ) في مستويات TIBC في التحلل الدموي مقارنة بمرضى المجموعة الضابطة.

أظهرت نتائج هذه الدراسة أنخفاضا معنوي ( $P > 0.01$ ) في تركيز الهيموغلوبين، والصفائح الدموية PTL، والهيماتوكرات HCT وكريات الدم الحمر  $RBC_s$ .

بشكل عام، يمكن الاستنتاج أن هذه الدراسة تدعم دور مادة الهيبسيدين كعوامل اختطار بيوكيميائية لمرض الكلى المزمن، وأن الارتباط عالي المعنوية بين الهيبسيدين والفيريتين كان موجبا ودلالة إحصائية، وأظهرت الدراسة ارتباطا سلبيا بين مستوى الهيبسيدين والهيموغلوبين.

اكتشف العلاقة ذات الدلالة العالية بين عامل نمو الخلايا الليفية FGF23 مع مستوى الهيموجلوبين، الهيبسيدين، الفوسفور، وفيتامين Vit. D.

في الختام، ارتبطت المستويات المرتفعة من مصل عامل نمو الخلايا الليفية FGF23 وهيبسيدين المصل بزيادة خطر الإصابة بفقر الدم لدى مرضى الفشل الكلوي.