

بررسی اثربخشی تجویز ارگوکلسیفرول خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید (iPTH) و تعیین وضعیت حیات یک ساله‌ی بیماران و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه با کمبود ویتامین D تحت همودیالیز

آریا جنابی^۱، مصدق جباری^۲، محمد نبی‌پور^۳، بهناز خادمی دلجو^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: استفاده از مکمل ویتامین D خوراکی در بیماران تحت دیالیز دچار کمبود ویتامین D (OH 25 D) به ویژه بیماران که به طور طولانی مدت تحت همودیالیز می‌باشند، شایع است، اما ایمنی و مؤثر بودن این تجویز، همچنان نامشخص است. به همین منظور، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ویتامین D خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید (Intact parathyroid hormone یا iPTH) و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران End-stage renal disease (ESRD) انجام شد.

روش‌ها: مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی حاضر، بر روی ۱۱۰ بیمار تحت همودیالیز مراجعه کننده به مرکز دیالیز بیمارستان رسول اکرم (ص) انجام شد. بدین منظور، بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد، علاوه بر دریافت امگا-۳، تحت درمان با کپسول ویتامین D ۵۰ هزار واحدی و گروه شاهد تنها تحت درمان با کپسول امگا ۳ به طور هفتگی به مدت شش هفته قرار گرفتند. پس از ۱۲ هفته از شروع ورود به مطالعه، سطوح سرمی iPTH، کلسیم، ویتامین D، آلومین، فسفر و کراتینین بیماران در همان آزمایشگاه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج بین دو گروه مقایسه گردید.

یافته‌ها: سطح سرمی iPTH در بعد از مداخله، بین دو گروه از بیماران تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). همچنین، سطح سرمی کلسیم ($P = 0/022$) و نیز ویتامین D ($P < 0/001$) بعد از مداخله در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت. در مقابل، سطح سرمی آلومین، فسفر و کراتینین قبل و بعد از مداخله در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$).

نتیجه‌گیری: بر طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، تجویز ارگوکلسیفرول سبب کاهش سطح سرمی iPTH و افزایش سطح سرمی کلسیم و نیز ویتامین D در بیماران تحت همودیالیز می‌شود، اما بر سطح سرمی آلومین، فسفر و کراتینین و مرگ و میر بیماران تغییری ایجاد نمی‌کند؛ از این رو، پیشنهاد می‌شود طول مدت پی‌گیری بیماران و عوامل مؤثر بر مرگ و میر به منظور بررسی تأثیر تجویز ویتامین D بر روی آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد.

واژگان کلیدی: همودیالیز، ارگوکلسیفرول، هورمون پاراتیروئید

ارجاع: جنابی آریا، جباری مصدق، نبی‌پور محمد، خادمی دلجو بهناز. بررسی اثربخشی تجویز ارگوکلسیفرول خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید (iPTH) و تعیین وضعیت حیات یک ساله‌ی بیماران و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه با کمبود ویتامین D تحت

همودیالیز. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۱۸): ۱۹۷-۱۹۰

توبول پروگزیمال کلیه است و منجر به پیشرفت هایپر پاراتیروئیدی ثانویه می‌شود (۱). به دنبال این تغییرات، عملکرد فیزیکی بیمار مختل می‌شود (۲-۳).

هایپر پاراتیروئیدی ثانویه در نارسایی مزمن کلیه

مقدمه

سطح سرمی 1,25-dihydroxyvitamin D یا 1, 25 (OH) 2D که فرم فعال ویتامین D است، در سیر نارسایی مزمن کلیه به سرعت کاهش پیدا می‌کند که ناشی از کاهش تولید 1α هیدروکسیلاز در

۱- استادیار. گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۲- دانشیار. گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۳- متخصص داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۴- متخصص زنان و مامایی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

از طرف دیگر، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که کمبود ویتامین D در بیماران تحت دیالیز مزمن، می‌تواند با اختلال کارکرد Access عروقی همراه باشد (۱۹).

همچنین، پژوهش‌ها نشان داده‌اند که مکمل ویتامین D خوراکی در بیماران تحت دیالیز دچار کمبود 25 (OH) D، به ویژه بیمارانی که به طور طولانی مدت تحت همودیالیز می‌باشند، شایع است، اما ایمنی و مؤثر بودن تجویز مکمل ویتامین D در این بیماران، همچنان نامشخص است. در همین راستا، در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، مشخص شد که استفاده از ارگوکلسیفرول خوراکی در بیماران تحت همودیالیز، می‌تواند سطح ویتامین D بیماران را به طور معنی‌داری افزایش دهد، اما سطح کلسیم، فسفر و PTH و نیز سطح ویتامین D فعال و نیز فراوانی مرگ و میر تفاوتی در بین دو گروه نداشت (۲۰).

از سوی دیگر، در مطالعه‌ی دیگری، تجویز ارگوکلسیفرول سبب افزایش قابل توجه در سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و آلبومین سرم همراه با کاهش قابل توجه C-reactive protein (CRP) در شش ماه پس از درمان گردید (۲۱).

بنابراین، همان‌طور که بیان شد، در سال‌های اخیر مطالعاتی در مورد بررسی اثربخشی تجویز مکمل ویتامین D به صورت کلسیفرول در بیماران مبتلا به CKD با سطوح پایین 25 (OH) D انجام شده است؛ به ویژه این که شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ویتامین D دارای اثرات غیر اسکلتی به ویژه بر روی سیستم ایمنی بدن، پیش‌گیری از بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت و برخی سرطان‌ها در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه می‌باشد.

از طرفی، کمبود ویتامین D به عنوان یک مشکل سلامت عمومی در جهان مطرح شده است (۲۲) و این کمبود در بیماران با نارسایی مزمن کلیه و تحت همودیالیز، مشکل‌سازتر و شایع‌تر می‌باشد. با این وجود، تجویز معمول مکمل ویتامین D در بیماران CKD تحت همودیالیز به عنوان یک بخش از درمان انجام نمی‌شود (۲۳) و مطالعه‌ای در این زمینه در کشور ما انجام نشده است. با توجه به شرایط اقلیمی متفاوت در کشور ما که خود بر کمبود ویتامین D و تجویز نوع مکمل ویتامین D تأثیرگذار است، نتایج مطالعات انجام شده در خارج از کشور قابل تعمیم به بیماران ایرانی تحت همودیالیز نیست و از طرف دیگر، همان‌طور که اشاره شد، نتایج آن مطالعات نیز با تناقض همراه می‌باشد. به این دلیل، در مطالعه‌ی حاضر، به تعیین اثربخشی تجویز ارگوکلسیفرول خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران دچار نارسایی مزمن کلیه و تحت همودیالیز مراجعه‌کننده به بیمارستان رسول اکرم (ص) پرداخته شد.

(Chronic kidney disease یا CKD) و مرحله‌ی انتهایی بیماری کلیوی (End-stage renal disease یا ESRD) در پاسخ به اختلال در ترشح پاراترومون (Parathyroid hormone یا PTH) ناشی از تغییر در سطح سرمی کلسیم و فسفر و کاهش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D رخ می‌دهد (۴). اگر چه نقش مولکولی ویتامین D در عضلات اسکلتی به طور کامل شناخته شده است، اما به تازگی، تمرکز بر ویتامین D در بیماران ESRD جهت جلوگیری و درمان هایپر پاراتیروئیدی ثانویه و تأثیر آن بر متابولیسم استخوان و کلسیفیکاسیون بافتی است (۵).

ویتامین D، نقش اساسی در رشد عضلات و انقباض عضلات دارد و از طریق انتقال کلسیم و فسفر، انقباض عضلات را تنظیم می‌کند (۶). مطالعات متعددی در حیوانات و انسان نقش کمبود ویتامین D را بر جنبه‌های مختلف عملکرد سلول عضلانی نشان داده‌اند (۷-۸). کمبود ویتامین D با کاهش اندازه‌ی عضله و کاهش قدرت عضله به ویژه در عضلات بزرگ اکستنسور و فلکسور اندام تحتانی همراهی دارد و منجر به کاهش فعالیت‌های فیزیکی و افتادن‌های مکرر در افراد مسن می‌شود (۹-۱۰). شواهدی وجود دارد که این اختلالات، می‌تواند با تجویز مکمل ویتامین D بهتر شود (۱۰).

علاوه بر کاهش ۱،۲۵ هیدروکسی ویتامین D، بیماران اورمیک ممکن است کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D هم داشته باشند. کاهش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، سبب اختلال عملکرد عضلانی در بیماران غیر اورمیک می‌شود، اما تأثیرش بر عملکرد عضلانی در بیماران اورمیک ناشناخته است (۱۱-۱۲). ویتامین D، علاوه بر نقشی که در متابولیسم استخوان و مواد معدنی دارد، در فیزیولوژی سایر اعضای بدن نظیر اندوکراین و سیستم قلبی-عروقی و سیستم ایمنی نیز تأثیر دارد (۱۳). کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با طیف وسیعی از بیماری‌ها نظیر سرطان‌های مختلف همراهی دارد. به تازگی، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی نشان داده است که کوله‌کلسیفرول نقش حفاظتی در مقابل سرطان‌ها دارد (۱۴-۱۵).

علاوه بر آن، کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با آلبومینوری، پیشرفت به سمت ESRD و مرگ و میر را به همراه دارد و سطح بالای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، سبب بقای بیشتر در بیماران CKD می‌شود (۱۶-۱۷). در همین راستا، مکمل ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، ممکن است علاوه بر تحریک تولید ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D، در ایجاد یک سوبسترا برای عملکرد خارج کلیوی غیر وابسته به کلیه و عملکرد α ۱ هیدروکسیلاز در بیماران اورمیک‌شدید سودمند باشد. بنابراین، یک سطح طبیعی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، ممکن است حتی در غیاب فعالیت α ۱ هیدروکسیلاز کلیوی مفید باشد (۱۸).

روش‌ها

این مطالعه، از نوع شاهددار تصادفی شده‌ی یک سو کور بود که از خردادماه ۱۳۹۴ در مرکز دیالیز بیمارستان رسول اکرم (ص) بر زنان و مردانی که حداقل به مدت شش ماه و حداقل هفته‌ای یک بار همودیالیز می‌شدند، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل مواردی نظیر کفایت دیالیز [(کلیرنس × زمان) / حجم (KT/V) < 1/2]، کمپلیانس خوب دیالیز (عدم ترک دیالیز بیشتر از ۲ بار در ماه)، سن بیشتر و مساوی ۱۵ سال، آلبومین سرم بیشتر و مساوی ۳ گرم بر دسی‌لیتر، بیمارانی که حداقل شش ماه تحت درمان با همودیالیز بودند، بیمارانی که حداقل یک بار در هفته تحت همودیالیز قرار می‌گرفتند، بیمارانی که سابقه‌ای از مصرف ویتامین D به صورت خوراکی یا تزریقی ظرف دو ماه اخیر نداشته‌اند، بیمارانی که سابقه‌ی مصرف متابولیت فعال ویتامین (روکالترو) در طی شش ماه گذشته نداشته‌اند و سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۳۰ نانوگرم/میلی‌لیتر (بیماران دچار کمبود ویتامین D) بودند (۲۴).

همچنین، مواردی مانند مدت دیالیز کمتر از شش ماه، فاز کاتابولیک نظیر بدخیمی، Human immunodeficiency virus (HIV) و عفونت فعال و عدم کفایت KT/V از روی چارت بیمارانی تحت دیالیز، از معیارهای خروج بیمار از مطالعه بودند (۲۵).

پس از کسب رضایت‌نامه‌ی کتبی از هر یک از بیماران و اخذ کد اخلاق از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، برای هر بیمار داده‌های سن، جنس، شاخص توده‌ی بدنی، علت نارسایی کلیه، وجود دیابت و سایر بیماری‌های همراه ثبت شد. کلسیم، فسفر، آلبومین و هموگلوبین برای هر بیمار در آزمایشگاه مرکزی بیمارستان رسول اکرم (ص) قبل از انجام دیالیز و بعد از مداخله اندازه‌گیری گردید. ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (نانوگرم/میلی‌لیتر)، در یک لوله‌ی واحد با روش (ELISA) اندازه‌گیری شد. iPTH قبل و پس از انجام مداخله به روش Electrochemiluminescence immunoassay (ELICA) (Third generation method) در یک آزمایشگاه واحد انجام شد.

نمونه‌ی خون در شروع جلسه‌ی همودیالیز از دسترسی عروقی برای کلسیم، فسفر، آلبومین و آلکالن فسفاتاز جمع‌آوری شد. این نمونه‌ها، برای تجزیه و تحلیل به آزمایشگاه فرستاده شد. D (OH) 25 و PTH دست نخورده‌ی نمونه در یک لوله‌ی جداگانه گرفته و سریع سانتریفیوژ انجام شد. نمونه‌ها در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد ذخیره‌سازی شد و پس از حصول اطمینان از زنجیره‌ای سرد به آزمایشگاه فرستاده شدند. اندازه‌گیری کلسیم با روش Aresanzo، فسفر با روش کاهش Phoshomolybdate، آلکالن فسفاتاز با روش فسفات 4-Nitrophenyl هموگلوبین و آلبومین به روش Bromocresol انجام شد.

این بیماران، به طور تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی

به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد علاوه بر دریافت امگا-۳، تحت درمان با کپسول ویتامین D ۵۰ هزار واحدی ساخت شرکت داروسازی زهراوی به طور هفتگی به مدت شش هفته قرار گرفت و پس از ۱۲ هفته از شروع ورود به مطالعه، تحت سنجش مجدد شاخص‌های آزمایشگاهی پیش‌گفته در همان آزمایشگاه قرار گرفتند. گروه شاهد تنها تحت درمان با کپسول امگا ۳ به مدت شش هفته (مشابه گروه مورد) قرار گرفتند و بار دیگر پس از ۱۲ هفته از شروع مطالعه، موارد سرمی مربوط، در آن‌ها اندازه‌گیری شد. به علاوه، بیمارانی که دچار عوارض ناخواسته شدند و یا به هر دلیل تمایل به خروج از مطالعه داشتند، از مطالعه خارج شدند.

پیش از انجام مداخله، اختلال در عملکرد اکسس نیز در بیماران دو گروه بررسی و ثبت شد. همچنین، وضعیت حیات و بقای بیماران در دو گروه پس از یک سال از طریق تماس تلفنی یا در صورت لزوم حضوری تعیین گردید و تأثیر درمان دارویی بر روی بقای یک ساله‌ی بیماران ارزیابی شد.

در نهایت، اطلاعات به دست آمده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و برای متغیرهای کمی از میانگین ± انحراف معیار استفاده گردید و متغیرهای کیفی به صورت فراوانی خام و درصد فراوانی توصیف شدند. داده‌های کیفی با استفاده از آزمون χ^2 و داده‌های کمی با استفاده از آزمون Paired t Independent t جهت مقایسه‌ی میانگین بین دو گروه، آزمون Paired t جهت مقایسه‌ی میانگین متغیرها قبل و بعد از مداخله در هر گروه و آزمون ANCOVA جهت شناسایی عوامل مؤثر بر تغییرات iPTH در بعد از مداخله نسبت به قبل از آن مورد استفاده قرار گرفتند. $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، به صورت تصادفی تعداد ۱۲۰ بیمار واجد شرایط انتخاب شدند که از میان آن‌ها تعداد ۱۱۰ بیمار دارای کمبود ویتامین D بودند و از این نظر، شیوع کمبود ویتامین D در بیماران ۹۱/۶۶ درصد بود.

از ۱۱۰ بیمار شرکت‌کننده، تعداد ۱۲ بیمار به علت عدم مراجعه و مراجعه به سایر مراکز دیالیز، مطالعه را تا انتها ادامه ندادند. ۴ بیمار با تشخیص پزشک، تحت درمان با روکالترو قرار گرفتند و از مطالعه خارج شدند. یک بیمار در مدت ۱۲ هفته از بررسی به دلیل عارضه‌ی قلبی - عروقی فوت کرد. ۳ بیمار نیز به دلیل عدم مصرف منظم دارو از مطالعه حذف شدند و یک بیمار در مرحله‌ی واکاوی داده‌ها به سبب داده‌های نامتعرف (احتمالاً به سبب تکمیل نامناسب پرسش‌نامه) از مطالعه حذف گردید. در نهایت، تعداد ۹۰ بیمار شامل ۴۵ بیمار در گروه مورد و ۴۵ بیمار در گروه شاهد در مطالعه باقی ماندند.

جدول ۱. مقایسه‌ی داده‌های دموگرافیک و اطلاعات پایه بین دو گروه بیماران

متغیر	گروه	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	مقدار P
جنسیت	مرد	۲۴ (۵۳/۳۳)	۲۹ (۶۴/۴۴)	۰/۱۹۶*
	زن	۲۱ (۴۶/۶۷)	۱۶ (۳۵/۵۶)	
		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
سن (سال)		۶۶/۶۷ \pm ۸/۵۰	۶۲/۸۰ \pm ۱۸/۷۰	۰/۱۱۶**
مدت زمان انجام دیالیز (ماه)		۳۰/۲۹ \pm ۲/۸۶	۳۵/۳۳ \pm ۴/۰۴	۰/۲۸۴**
طول مدت دیالیز در هر جلسه (ساعت)		۳/۹۹ \pm ۰/۰۸	۳/۹۶ \pm ۰/۱۰	۰/۴۱۳**
نمایه‌ی توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)		۲۶/۹۰ \pm ۶/۷۰	۲۴/۶۰ \pm ۳/۷۰	۰/۰۴۵**

*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون χ^2 در مقایسه‌ی توزیع فراوانی جنسیت در بین دو گروه مورد مطالعه؛ **: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Independent t در مقایسه‌ی میانگین متغیر در بین دو گروه مورد مطالعه

از میان این ۹۰ بیمار، ۵۳ نفر (۵۸/۸۹ درصد) مرد و ۳۷ نفر (۴۱/۱۱ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران شرکت کننده در مطالعه، $۶۴/۶۴ \pm ۱۴/۲۳$ سال با محدوده‌ی ۸۲-۱۴ سال بود. علت از کار افتادن کلیه در بیماران، شامل ۲۸/۹ درصد دیابت، ۱۳/۳ درصد فشار خون بالا و ۵۷/۸ درصد ابتلای هم‌زمان به فشار خون بالا و دیابت بود. داده‌های دموگرافیک و اطلاعات پایه در جدول ۱ بین دو

گروه بیماران مقایسه شده است که از نظر آماری، دو گروه همسان ارزیابی شدند ($P > ۰/۰۵۰$). مطابق با جدول ۲، سطح سرمی iPTH در بین دو گروه در قبل از مداخله اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشت، اما در بعد از مداخله، سطح سرمی iPTH در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشته است ($P < ۰/۰۰۱$).

جدول ۲. مقایسه‌ی عوامل خونی قبل و بعد از انجام مداخله بین دو گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه	گروه مورد میانگین \pm انحراف معیار	گروه شاهد میانگین \pm انحراف معیار	مقدار P
iPTH	قبل از مداخله	۲۹۲/۸۸ \pm ۸۱/۹۴	۲۷۶/۹۲ \pm ۵۶/۷۷	۰/۲۸۵
	بعد از مداخله	۲۲۴/۲۴ \pm ۸۴/۶۱	۳۸۴/۴۲ \pm ۳۷/۹۶	
مقدار P		< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱	
آلبومین	قبل از مداخله	۳/۸۳ \pm ۰/۳۷	۳/۷۳ \pm ۰/۴۷	۰/۹۹۸
	بعد از مداخله	۴/۰۹ \pm ۰/۴۶	۴/۰۱ \pm ۰/۵۷	
مقدار P		< ۰/۰۰۱	۰/۰۱۲	
فسفر	قبل از مداخله	۵/۵۵ \pm ۱/۷۷	۵/۷۳ \pm ۱/۲۲	۰/۵۷۵
	بعد از مداخله	۶/۱۴ \pm ۱/۵۱	۵/۸۵ \pm ۰/۶۸	
مقدار P		۰/۰۹۲	۰/۵۶۵	
هموگلوبین	قبل از مداخله	۱۲/۸ \pm ۱/۸۶	۱۲/۱۸ \pm ۱/۳۷	۰/۰۷۵
	بعد از مداخله	۱۳/۱۲ \pm ۱/۷۹	۱۳/۰۹ \pm ۱/۰۹	
مقدار P		۰/۴۰۷	۰/۰۸۱	
کلسیم	قبل از مداخله	۸/۶۰ \pm ۰/۶۲	۸/۷۸ \pm ۰/۸۴	۰/۲۵۱
	بعد از مداخله	۹/۱۸ \pm ۰/۵۳	۸/۸۰ \pm ۰/۹۶	
مقدار P		< ۰/۰۰۱	۰/۹۱۶	
کراتینین	قبل از مداخله	۸/۸۶ \pm ۲/۱۵	۸/۳۴ \pm ۲/۰۳	۰/۲۴۱
	بعد از مداخله	۸/۳۴ \pm ۲/۲۱	۷/۹۵ \pm ۱/۳۴	
مقدار P		۰/۲۶۱	۰/۲۸۵	
ویتامین D	قبل از مداخله	۲۳/۸۱ \pm ۹/۲۳	۲۴/۸۶ \pm ۸/۰۷	۰/۵۶۷
	بعد از مداخله	۵۵/۶۴ \pm ۱۲/۰۸	۲۷/۲۶ \pm ۹/۸۶	
مقدار P		< ۰/۰۰۱	۰/۲۰۹	

iPTH: Intact parathyroid hormone

۱. سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Independent t در مقایسه‌ی میانگین متغیر در بین دو گروه مورد مطالعه در قبل و بعد از مداخله
۲. سطح معنی‌داری حاصل از آزمون Paired t جهت مقایسه در مقایسه‌ی میانگین متغیرها در بعد از مداخله نسبت به قبل از آن در هر یک از دو گروه مورد مطالعه

متابولیسم استخوان و کلسیفیکاسیون بافتی، مطالعات محدودی صورت گرفته است. به همین منظور، در مطالعه‌ی حاضر نیز به ارزیابی اثربخشی تجویز ارگوکلسیفرول خوراکی بر تغییرات هورمون پاراتیروئید (iPTH) و تعیین وضعیت حیات یک ساله‌ی بیماران و عوامل مرتبط با همودیالیز در بیماران نارسایی مزمن کلیه با کمبود ویتامین D تحت همودیالیز پرداخته شد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد تجویز ارگوکلسیفرول به مدت ۱۲ هفته، سبب می‌گردد سطح سرمی iPTH در بیماران کاهش یابد و از این نظر، بین گروه دریافت‌کننده‌ی امگا-۳ به تنهایی (به عنوان گروه شاهد) و گروه دریافت‌کننده‌ی ارگوکلسیفرول به همراه امگا-۳، تفاوت معنی‌داری وجود داشت. همچنین، یافته‌ها نشان داد سطح سرمی کلسیم و نیز ویتامین D بعد از مداخله در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشتند.

در مطالعه‌ی Heaf و همکاران، مشخص شد که کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران اورمیک بسیار شایع است (۱۸). در مطالعه‌ی حاضر نیز شیوع کمبود این ویتامین ۹۱/۶۶ درصد بود که نشان از شیوع بالای این کمبود دارد.

به علاوه، بسیاری از مطالعات پیشین نشان می‌دهند که ویتامین D یک مهارگر قوی سیستم رنین-آنژیوتانسین (RAS) و مسیر Nuclear factor kappa B (NF-κB) می‌باشد (۲۷-۲۶). در مطالعات انسانی، سطح پایین ویتامین D با سطح بالای رنین و آنژیوتانسین ۲ همراهی دارد (۲۸). این دو مسیر RAS و NF-κB نقش مهمی در فرایند پاتوژنز آسیب‌کلیوی دارند (۲۹). کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با آلبومینوری، پیشرفت به سمت ESRD و مرگ و میر همراهی دارد و سطح بالای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، سبب بقای بیشتر در بیماران CKD می‌شود (۱۸-۱۶). نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد تجویز ارگوکلسیفرول سبب کاهش مرگ و میر افراد مورد مطالعه می‌گردد. در واقع، می‌توان گفت افزایش ویتامین D و جبران کمبود آن، می‌تواند از بروز بیماری‌هایی نظیر دیابت، اختلالات عملکردی و مشکلات قلبی-عروقی جلوگیری نماید که به دنبال آن خطر مرگ و میر در فرد کاهش خواهد یافت.

به علاوه، نتایج مطالعه‌ی حاضر نیز نشان داد افراد تحت درمان با ویتامین D، پس از انجام مداخله به طور معنی‌داری دارای سطح خونی بالاتر ویتامین D نسبت به افراد تحت درمان با دارونما بودند؛ این نتایج، با فرضیه‌ی پیش‌گفته مطابقت دارد.

مطالعه‌ی Agarwal و همکاران که در آن ارتباط بین کمبود ویتامین D و شیوع اختلالات عروقی (Access Ventricular assist device یا VAD) در بیماران تحت همودیالیز بررسی شد، نشان داد که درمان با ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران با کمبود ویتامین D تحت

به علاوه، هر دو گروه در بعد از مداخله نسبت به قبل از آن تغییر معنی‌داری در سطح سرمی iPTH داشتند؛ به طوری که میانگین سطح سرمی iPTH در گروه مورد در بعد از مداخله، نسبت به قبل از آن کاهش و در گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). همچنین، سطح سرمی کلسیم ($P = 0/022$) و نیز ویتامین D ($P < 0/001$) بعد از مداخله در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشته است.

از طرف دیگر، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سطح سرمی آلبومین، فسفر و کراتینین قبل و بعد از مداخله در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/050$). شایان ذکر است در طی مدت زمان بررسی، هیچ کدام از افراد مورد مطالعه، دچار ناکارآمدی اکسس نشدند و هیچ گزارشی مبنی بر این مورد دریافت نگردید و از این نظر، تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت.

بر طبق نتایج حاصل از آزمون ANCOVA، هیچ یک از عوامل زمینه‌ای جنس ($P = 0/069$)، سن ($P = 0/764$) و مدت دیالیز ($P = 0/711$) بر تغییرات سطح iPTH مؤثر نبودند. در حالی که گروه‌های درمانی بر تغییرات نمره‌ی iPTH مؤثر بودند ($P = 0/001$) (جدول ۳).

جدول ۳. منابع تغییرات (iPTH) Intact parathyroid hormone

بر حسب زمان بررسی گروه‌های درمانی و عوامل زمینه‌ای

منابع تغییرات	میانگین مربعات خطا	مقدار F	مقدار P*
زمان	۴/۳	۰/۳۹	۰/۶۸۲
زمان × گروه	۲۸۳/۰	۲۶/۰۸	۰/۰۰۱
زمان × جنس	۲۹/۰	۲/۶۸	۰/۰۶۹
زمان × سن	۳/۰	۰/۲۹	۰/۷۶۴
زمان × مدت دیالیز	۳/۸	۰/۳۵۵	۰/۷۱۱

*: سطح معنی‌داری حاصل از آزمون ANCOVA در شناسایی عوامل مؤثر بر تغییرات (iPTH) Intact parathyroid hormone

بحث

با توجه به این که سطح سرمی ۲۵ و ۱ دی‌هیدروکسی ویتامین D، در سیر نارسایی مزمن کلیه به سرعت کاهش پیدا می‌کند و منجر به پیشرفت هایپر پاراتیروئیدی ثانویه می‌شود. به علاوه، هایپر پاراتیروئیدی ثانویه در نارسایی مزمن کلیه و در پاسخ به اختلال در ترشح پاراتورمون (PTH) ناشی از تغییر در سطح سرمی کلسیم و فسفر و کاهش ۲۵ هیدروکسی ویتامین D رخ می‌دهد. حال اگر چه نقش مولکولی ویتامین D در عضلات اسکلتی به طور کامل شناخته شده است، اما در خصوص نقش ویتامین D در بیماران ESRD جهت جلوگیری و درمان هایپر پاراتیروئیدی ثانویه و تأثیر آن بر

خونی بیمارانی است که در مطالعه‌ی آنان با شیوه‌نامه‌ی مشابه دارو دریافت کرده بودند.

از سوی دیگر، در مطالعه‌ی دیگری تجویز ارگوکلسیفرول سبب افزایش قابل توجه در سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و آلبومین همراه با کاهش قابل توجه CRP پس از شش ماه از درمان گردید (۲۱). این یافته با نتایج مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد.

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی نظیر انجام مطالعه در یک مرکز درمانی، تعداد کم حجم نمونه‌ی بیماران مورد بررسی و تهیه‌ی کیت‌های آزمایشگاهی و هزینه‌ی بالای انجام آزمایش‌ها بود. در نهایت، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی، مطالعاتی به صورت چند مرکزی بر روی تعداد بیشتری از بیماران انجام شود. همچنین، سعی شود طول مدت پی‌گیری بیماران و عوامل مؤثر بر مرگ و میر به منظور بررسی تأثیر تجویز ویتامین D بر روی آن‌ها مورد بررسی قرار گیرد.

در نهایت، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد تجویز ارگوکلسیفرول سبب کاهش سطح سرمی iPTH و افزایش سطح سرمی کلسیم و نیز ویتامین D در بیماران تحت دیالیز می‌شود. از طرف دیگر، نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد تجویز ارگوکلسیفرول تغییر معنی‌داری در سطح سرمی آلبومین، فسفر و کراتینین ایجاد نمی‌کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله، بخشی از پایان‌نامه‌ی دستیاری بیماری‌های داخلی به کد اخلاق IR.IUMS.REC.1394.9211160020 می‌باشد که در کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مطرح و تصویب گردید. بدین وسیله، از تمامی افرادی که مازا در انجام این مطالعه یاری نمودند، مراتب سپاس و تشکر تقدیم می‌گردد.

همودیالیز مزمن با کاهش عملکرد عروقی Access در ارتباط است. به علاوه، افرادی که تحت درمان با ارگوکلسیفرول قرار گرفتند، با کاهش قابل توجهی در VAD همراه بودند. در مطالعه‌ی پیش‌گفته، چنین نتیجه‌گیری شد که کمبود ویتامین D یا عدم کفایت آن، یک عامل خطر مستقل برای VAD در بیماران تحت همودیالیز می‌باشد و درمان با ارگوکلسیفرول سبب کاهش VAD در آن‌ها می‌شود (۱۹).

با این وجود، در مطالعه‌ی آنان، هیچ یک از افراد مورد بررسی دچار اختلال کارکرد Access نشدند که مغایر با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر است. علت این امر را می‌توان به پایین‌تر بودن حجم نمونه در مطالعه‌ی حاضر و کم بودن میزان شیوع نارسایی Access در بیماران نسبت داد. با این وجود، علت عمده‌ی مرگ و میر بیمارانی که تحت درمان با ویتامین D قرار نگرفته بودند، مسایل قلبی-عروقی بود که از این نظر، نتایج مطالعه‌ی حاضر با مطالعه‌ی پیش‌گفته هم‌خوانی دارد.

مطالعه‌ی Al-Aly و همکاران، نشان داد متوسط سطح ویتامین D به طور معنی‌داری در بیمارانی که تحت درمان هفتگی و ماهیانه‌ی ارگوکلسیفرول بودند، بالاتر از افرادی بود که دارونما دریافت می‌کردند. به علاوه، سطح کلسیم، فسفر، PTH و ویتامین D فعال، تفاوتی در بین دو گروه نداشت. علت بستری در بیمارستان و عوارض جانبی نیز در بین گروه‌های مورد مطالعه یکسان بود و مرگ و میر در بین بیمارانی که ارگوکلسیفرول دریافت کرده بودند، با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت (۲۰).

نتایج مطالعه‌ی حاضر با یافته‌های مطالعه‌ی Al-Aly و همکاران (۲۰) مطابقت دارد. در مطالعه‌ی حاضر نیز پس از تجویز ارگوکلسیفرول با شیوه‌نامه‌ی پیش‌گفته در بیماران، سطح ویتامین D به $9/86 \pm 27/26$ نانوگرم/میلی‌لیتر افزایش یافت که نزدیک به سطح

References

1. St John A, Thomas MB, Davies CP, Mullan B, Dick I, Hutchison B, et al. Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron* 1992; 61(4): 422-7.
2. Padilla J, Krasnoff J, Da Silva M, Hsu CY, Frassetto L, Johansen KL, et al. Physical functioning in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008; 21(4): 550-9.
3. Leikis MJ, McKenna MJ, Petersen AC, Kent AB, Murphy KT, Leppik JA, et al. Exercise performance falls over time in patients with chronic kidney disease despite maintenance of hemoglobin concentration. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(3): 488-95.
4. Gordon PL, Sakkas GK, Doyle JW, Shubert T, Johansen KL. Relationship between vitamin D and muscle size and strength in patients on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17(6): 397-407.
5. Eknayan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(3): 1-201.
6. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003; 144(12): 5138-44.
7. Dzik K, Skrobot W, Flis DJ, Karnia M, Libionka W, Kloc W, et al. Vitamin D supplementation attenuates oxidative stress in paraspinal skeletal muscles in patients with low back pain. *Eur J Appl Physiol* 2018; 118(1): 143-51.
8. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: Form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013; 34(1): 33-83.
9. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 2014;

- 21(3): 319-29.
10. Wijnia JW, Wielders JP, Lips P, van de Wiel A, Mulder CL, Nieuwenhuis KG. Is vitamin D deficiency a confounder in alcoholic skeletal muscle myopathy? *Alcohol Clin Exp Res* 2013; 37(Suppl 1): E209-E215.
 11. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendano M, et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006; 41(8): 746-52.
 12. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: A randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20(3): 187-92.
 13. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29(6): 726-76.
 14. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81.
 15. Gallieni M, Kamimura S, Ahmed A, Bravo E, Delmez J, Slatopolsky E, et al. Kinetics of monocyte 1 alpha-hydroxylase in renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268(4 Pt 2): F746-F753.
 16. Isakova T, Gutierrez OM, Patel NM, Andress DL, Wolf M, Levin A. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. *J Ren Nutr* 2011; 21(4): 295-302.
 17. 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.
 18. Heaf JG, Molsted S, Harrison AP, Eiken P, Prescott L, Eidemak I. Vitamin D, surface electromyography and physical function in uraemic patients. *Nephron Clin Pract* 2010; 115(4): c244-c250.
 19. Agarwal G, Vasquez K, Penagaluru N, Gelfond J, Qunibi WY. Treatment of vitamin D deficiency/insufficiency with ergocalciferol is associated with reduced vascular access dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2015; 19(4): 499-508.
 20. Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(1): 59-68.
 21. Kidir V, Ersoy I, Altuntas A, Gultekin F, Inal S, Dagdeviren BH, et al. Effect of cholecalciferol replacement on vascular calcification and left ventricular mass index in dialysis patients. *Ren Fail* 2015; 37(4): 635-9.
 22. Fanari Z, Hammami S, Hammami MB, Hammami S, Abdellatif A. Vitamin D deficiency plays an important role in cardiac disease and affects patient outcome: Still a myth or a fact that needs exploration? *J Saudi Heart Assoc* 2015; 27(4): 264-71.
 23. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Jr., Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(1): 50-62.
 24. Bansal B, Bansal S, Mithal A, Kher V, Marwaha R. Vitamin D deficiency in hemodialysis patients. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(2): 270-3.
 25. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20(11): 1807-20.
 26. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90(1-5): 387-92.
 27. Sun J, Kong J, Duan Y, Szeto FL, Liao A, Madara JL, et al. Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(2): E315-E322.
 28. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010; 411(17-18): 1354-60.
 29. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2010; 78(2): 134-9.

The Efficacy of Oral Ergocalciferol on Changes in Parathyroid Hormone (iPTH) and One-Year Survival and Hemodialysis Factors of Patients with Chronic Renal Failure and Vitamin D Deficiency under Hemodialysis

Aria Jenabi¹, Mosadegh Jabari², Mohammad Nabipour³, Behnaz Khademi-Deljoo⁴

Original Article

Abstract

Background: The use of vitamin D supplementation in patients with diabetes mellitus and low levels of 25 (OH) vitamin D, especially in patients under long-term hemodialysis, is common; but the safety and efficacy of vitamin D supplementation in these patients remains uncertain. The aim of this study was to examine the efficacy of oral vitamin D supplementation (Ergocalciferol) on changes in intact parathyroid hormone (iPTH) and hemodialysis factors in patients with end-stage renal disease (ESRD).

Methods: A clinical trial study was performed on 110 patients under hemodialysis referred to dialysis center of Rasoul Akram hospital, Tehran, Iran. The patients were randomly assigned into two equal groups of case and control, after informed consent. The case group received omega-3 with vitamin D (50,000 units) capsules, and the control group was only treated with omega-3 capsules weekly for six weeks. After 12 weeks from the start of the study, they were re-evaluated in the same laboratory, and the results were compared between the groups.

Findings: The serum level of iPTH was significantly different between the two groups after the intervention ($P < 0.001$). The findings also showed that serum levels of calcium ($P = 0.022$) and vitamin D ($P < 0.001$) had a significant difference between the two groups after the intervention. On the other hand, serum albumin, phosphorus, and creatinine were not significantly different between the two groups, before and after intervention ($P > 0.050$).

Conclusion: According to the results of this study, the administration of Ergocalciferol leads to a decrease in the serum level of iPTH, and increase in serum calcium and vitamin D in patients under hemodialysis; but does not change the serum level of albumin, phosphorus, creatinine, as well as mortality. So, the length of follow up, and the factors affecting mortality should be investigated to determine the effect of vitamin D on these patients.

Keywords: Hemodialysis, Ergocalciferol, Parathyroid hormone

Citation: Jenabi A, Jabari M, Nabipour M, Khademi-Deljoo B. **The Efficacy of Oral Ergocalciferol on Changes in Parathyroid Hormone (iPTH) and One-Year Survival and Hemodialysis Factors of Patients with Chronic Renal Failure and Vitamin D Deficiency under Hemodialysis.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(518): 190-7.

1- Assistant Professor, Department of Internal Disease, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Associate Professor, Department of Internal Disease, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Internist, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- Obstetrics and Gynecologist, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Mohammad Nabipour, Email: d.m.nabipour@gmail.com