

مقایسه‌ی اثر ویتامین D و کلستریول بر دانسیته‌ی استخوانی در بیماران پیوند کلیه

دکتر شهرزاد شهیدی^۱، دکتر سیما کلاهدوز^۲، دکتر مژگان مرتضوی^۱

چکیده

مقدمه: ویتامین D و آنالوگ‌های آن از درمان‌های پیشگیری از افت سریع تراکم استخوان پس از پیوند کلیه می‌باشند. به علت اختلاف زیاد هزینه‌ی درمان با ویتامین D فعال در مقایسه با فرم غیر فعال آن، این مطالعه تأثیر درمان با این دو دارو را بر دانسیته‌ی استخوانی بیماران پیوند کلیه مقایسه کرد.

روش‌ها: پژوهش حاضر از نوع کارآزمایی بالینی کنترل شده بود. ۳۷ بیمار پس از پیوند کلیه، وارد مطالعه شدند و به مدت ۱ سال تحت درمان با ویتامین D و کلسیم یا کلستریول و کربنات کلسیم قرار گرفتند. دوز داروی بیماران بر اساس سطح کلسیم خون و ادرار ۲۴ ساعته متغیر بود. تراکم معدنی استخوان قبل و ۱ سال بعد از پیوند کلیه اندازه‌گیری شد. سنجش سطح سرمی فسفر و کلسیم به صورت ماهانه، سطح سرمی هورمون پاراتیروئید و آلکالین فسفاتاز، قبل از پیوند و سپس هر ۶ ماه و محاسبه‌ی فیلتراسیون گلومرولی و سنجش سطح کلسیم ادرار ۲۴ ساعته هر ۳ ماه انجام شد.

یافته‌ها: در گروه ویتامین D، T-score و Z-score در مهره‌های کمری و هیپ افزایش یافت. در گروه کلستریول، T-score و Z-score در مهره‌های کمری کاهش و در هیپ افزایش یافت. افزایش Z-score مهره‌های کمری در گروه ویتامین D و اختلاف بین این افزایش و کاهش آن در گروه کلستریول معنی‌دار بود ($P = 0/03$). کاهش هورمون پاراتیروئید و آلکالین فسفاتاز، در هر دو گروه چشم‌گیر بود. کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در گروه کلستریول افزایش معنی‌داری داشت ($P = 0/01$).

نتیجه‌گیری: با توجه به اثرات مطلوب‌تر ویتامین D و کلسیم بر تراکم معدنی استخوان و قیمت مناسب‌تر آن توصیه می‌شود از این دارو به جای کلستریول استفاده شود.

واژگان کلیدی: پیوند کلیه، ویتامین دی ۳، کلستریول، تراکم معدنی استخوان

مقدمه

امروزه پیوند اعضا یک مداخله‌ی درمانی نجات‌بخش برای بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه محسوب می‌شود. پیشرفت‌های زیادی که در تکنیک‌های پیوند و داروهای سرکوب‌گر ایمنی در یک دهه‌ی گذشته رخ داده است منجر به بقای طولانی مدت بیماران و عضو پیوندی شده است. اگر چه پیوند موفق، قادر به درمان بسیاری از عوارض نارسایی کلیه می‌باشد، اما از این بین، اختلال متابولیسم مواد معدنی و استخوان

باعث ایجاد ناخوشی (Morbidity) بالا و افزایش خطر شکستگی به خصوص در ماه‌های اول پس از پیوند می‌شود (۱). در اکثر مطالعات، کاهش چشمگیر تراکم معدنی استخوان (Bone mineral density یا BMD) در طی ماه‌های اول پس از پیوند کلیه دیده شده است (۲-۴). در یک مطالعه‌ی مروری این افت در مهره‌های کمری، طی ۶ ماه اول به طور متوسط ۴/۱ درصد و تا پایان سال اول با میزان کمتر و ۳/۴ درصد بود. در گردن فمور نیز در همان فواصل زمانی به طور متوسط

^۱ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: دکتر سیما کلاهدوز

این افت $2/8$ و $3/8$ درصد بود (۵). مکانیسم‌های مختلفی که در بیماران نارسایی مزمن کلیه برای کنترل متابولیسم مواد معدنی به جریان می‌افتد، باعث بروز طیف وسیعی از اختلالات اسکلتی می‌شود که در مجموع رنال استئودیستروپی خوانده می‌شوند. این اختلالات در اغلب بیماران قبل از پیوند نیز وجود دارند و پس از پیوند، عللی همچون استفاده از داروهای سرکوب‌گر ایمنی، تداوم هیپوپاراتیرویدی، هیپوفسفاتی و اختلال متابولیسم ویتامین D، روند افت تراکم استخوان را که از قبل آغاز شده است شدت می‌بخشد (۶).

کلیه محل اصلی ساخت متابولیت فعال ویتامین D (کلسیتریول) می‌باشد. وقتی کلیرانس کراتینین به زیر $60-50$ میلی‌لیتر در دقیقه برسد، کاهش توده‌ی کلیوی باعث کاهش پیشرونده در میزان آنزیم 1 آلفا هیدروکسیلاز و در پی آن کاهش سنتز کلسیتریول می‌شود (۷). پس از پیوند نیز به علت افزایش خطر بروز سرطان‌های پوستی در پی مصرف داروهای سرکوب‌گر ایمنی به بیماران توصیه می‌شود که در معرض آفتاب قرار نگیرند و در نتیجه، مرحله‌ی اول سنتز ویتامین D که توسط اشعه‌ی فرابنفش و در پوست آغاز می‌شود تا حد زیادی مختل می‌شود (۸).

تا آن جایی که ما اطلاع داریم تاکنون مطالعه‌ای که در آن تأثیر درمان با ویتامین D فعال و غیر فعال مقایسه شود، انجام نشده است و مطالعات در این زمینه، اثر هر یک از این داروها را به طور مجزا مورد بررسی قرار داده‌اند. درمان با ترکیبات ویتامین D در مطالعات نتایج متفاوتی داشته است. در دو مطالعه، درمان با آلفا کلسیدیول (۹-۱۰) و در مطالعه‌ی دیگری درمان با کوله‌کلسیفرول (۱۱) با افزایش BMD همراه

بودند، اما در یک مطالعه نیز درمان ماهانه با ویتامین D نقشی در پیشگیری از افت تراکم استخوان نداشت (۱۲). کلسیتریول نیز در اغلب مطالعات (۱۳-۱۵) به جز یک مطالعه (۱۶) اثر مطلوبی در پیشگیری از افت تراکم استخوان داشت. با توجه به قیمت بالای کلسیتریول در مقایسه با ویتامین D غیر فعال (کوله‌کلسیفرول) و از طرفی امکان تولید آن در بدن از ویتامین D غیر فعال، هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی اثر دو داروی ویتامین D و کلسیتریول در پیشگیری از کاهش سریع دانسیته‌ی استخوانی بیماران بعد از پیوند کلیه بود.

روش‌ها

این پژوهش یک کارآزمایی بالینی کنترل شده و آینده‌نگر بود که از شهریور سال ۱۳۸۴ لغایت شهریور سال ۱۳۸۹ در شهر اصفهان و در مرکز نفرولوژی انجام شد. معیار ورود به این طرح، افراد بالای ۱۸ سال بودند که برای بار اول یا دوم تحت عمل پیوند کلیه از دهنده‌ی زنده قرار می‌گرفتند. سابقه‌ی قبلی پاراتیروئیدکتومی، تداوم هیپرکلسیمی به مدت دو هفته بعد از پیوند، درمان با کورتیکواستروئید قبل از پیوند، به تأخیر افتادن عملکرد کلیه (Delayed graft function یا DGF) برای بیشتر از یک هفته بعد از پیوند کلیه، عدم تحمل دارو به علت بروز عوارض از جمله عوارض گوارشی مثل یبوست، لزوم تجویز داروهایی که بر استئوپروز (بهبود یا تشدید آن) تأثیر دارند شامل هپارین (به مدت طولانی) و دیورتیک‌های تیازیدی و نیاز به دوزهای بالاتر دارو به علت بروز علائم کلینیکی و پاراکلینیکی هیپوکلسمی معیارهای خروج بیماران از مطالعه بودند. معیار DGF در این طرح

هورمون پاراتیروئید (PTH) و آلکالین فسفاتاز (ALP) سرم، قبل از پیوند و ۶ و ۱۲ ماه بعد و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته هر ۳ ماه اندازه‌گیری شد.

محاسبه‌ی GFR (Glomerular filtration rate) بیماران با فرمول Cockroft-Gault هر ۳ ماه پس از پیوند صورت گرفت. اطلاعات بیماران از قبیل مشخصات دموگرافیک، پارامترهای آزمایشگاهی، دوز ماهانه‌ی داروهای مصرفی (داروهای سرکوب گر ایمنی و ترکیبات ویتامین D) و تعداد اپیزودهای نارسایی حاد کلیه در طول مدت اجرا توسط مجری طرح در چک لیستی ثبت شدند.

آنالیز داده‌ها توسط آزمون‌های Student-t، χ^2 و Wilcoxon و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گردید.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۳۷ بیمار پیوند کلیه که در دو گروه کلی ویتامین D (۱۳ نفر) و کلسیتریول (۲۴ نفر) قرار داشتند، انجام شد. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران در جدول ۱ آورده شده است.

میزان ادراری (Output) کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر در ساعت در روز اول یا عدم افت کراتینین حداقل به میزان ۳۰ درصد یا نیاز به همودیالیز در هفته‌ی اول بود. حجم نمونه‌ی برآورد شده ۴۸ نفر و شیوه‌ی نمونه‌گیری به صورت آسان بود. نمونه‌گیری از بین بیماران آماده‌ی پیوند کلیه که با تکمیل رضایت‌نامه موافقت خود را به شرکت در مطالعه اعلام کرده بودند و شرایط ورود به مطالعه را داشتند، انجام شد.

بیماران به صورت یک در میان، تحت درمان با ویتامین D و کلسیم یا کلسیتریول و کربنات کلسیم قرار گرفتند. زمان شروع درمان، در طی یک هفته‌ی اول بعد از پیوند بود و به مدت یک سال ادامه یافت. دوز دارو در ۲ گروه ثابت نبود و تغییر آن به گونه‌ای بود که کلسیم خون در محدوده‌ی طبیعی و کلسیم ادرار بین ۲۰۰-۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر حفظ شود. BMD بیماران، بلافاصله قبل از پیوند و ۱ سال بعد، توسط روش جذب‌سنجی دوگانه‌ی اشعه‌ی ایکس (DEXA یا Dual-energy X-ray absorptiometry) و با استفاده از دستگاه لونار (DPX-MD) اندازه‌گیری شد. سطح کلسیم و فسفر سرم، به صورت ماهانه، سطح

جدول ۱. مقایسه‌ی مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران در دو گروه

مشخصات	ویتامین D	کلسیتریول	مقدار P
زن/مرد (درصد)	۶۹/۳۱	۷۹/۲۱	۰/۲۵
سن (سال)	۴۲/۱ ± ۱۳/۵	۴۵/۷ ± ۱۶/۷	۰/۵۰
قد (متر)	۱۶۸/۶ ± ۷/۴	۱۶۷/۹ ± ۷/۸	۰/۷۸
وزن (کیلوگرم)	۶۱/۱ ± ۷/۲	۶۵/۳ ± ۱۲/۹	۰/۲۸
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۱/۴ ± ۱/۵	۲۳/۱ ± ۴/۱	۰/۱۷
مدت دیالیز (ماه)	۵/۴ ± ۸/۷	۱۳/۵ ± ۲/۱	۰/۱۹
دوز تجمعی سالانه‌ی پردنیزولون (گرم)	۶/۲ ± ۱	۵/۷ ± ۱/۱	۰/۲۱
دوز تجمعی سالانه‌ی سیکلوسپورین (گرم)	۸۶/۷ ± ۲۸/۵	۸۹/۸ ± ۲۹/۷	۰/۷۵
دوز تجمعی سالانه‌ی میکوفنولات موفتیل (گرم)	۵۴۶/۶ ± ۱۸۹/۵	۵۶۵/۳ ± ۱۶۸	۰/۷۵

مطالعه و ۱۲ ماه بعد در دو گروه درمانی نشان می‌دهد. در گروه ویتامین D، T-score و Z-score هم در مهره‌های کمری و هم در استخوان هیپ در پایان مطالعه نسبت به ابتدای آن افزایش داشتند که از این بین افزایش Z-score مهره‌های کمری معنی‌دار بود ($P = 0/02$). در گروه کلسیتریول نیز T-score و Z-score در مهره‌های کمری کاهش و در استخوان هیپ افزایش یافت.

شکل ۱، میانگین تغییرات BMD را در دو گروه نشان می‌دهد. در مقایسه‌ی میانگین تغییرات بین دو گروه، اختلاف بین افزایش Z-score مهره‌های کمری در گروه ویتامین D و کاهش آن در گروه کلسیتریول معنی‌دار بود ($P = 0/03$).

در گروه ویتامین D، بیشترین علت نارسایی کلیه‌ی بیماران، گلومرولونفریت و پس از آن دیابت و موارد ارثی بود. در گروه کلسیتریول، گلومرولونفریت و پس از آن فشار خون و دیابت شایع‌ترین علت نارسایی کلیه بودند.

میانگین دوز مصرفی روزانه‌ی دارو در گروه ویتامین D و کلسیم، 160 ± 500 واحد ویتامین D و 400 ± 1250 میلی‌گرم کربنات کلسیم و در گروه کلسیتریول، 350 ± 750 میلی‌گرم کربنات کلسیم و $0/1 \pm 0/25$ میکروگرم کلسیتریول بود. در طول مطالعه، میانگین دوز تجمعی داروی سرکوب‌گر ایمنی بین دو گروه، اختلاف معنی‌داری نداشت.

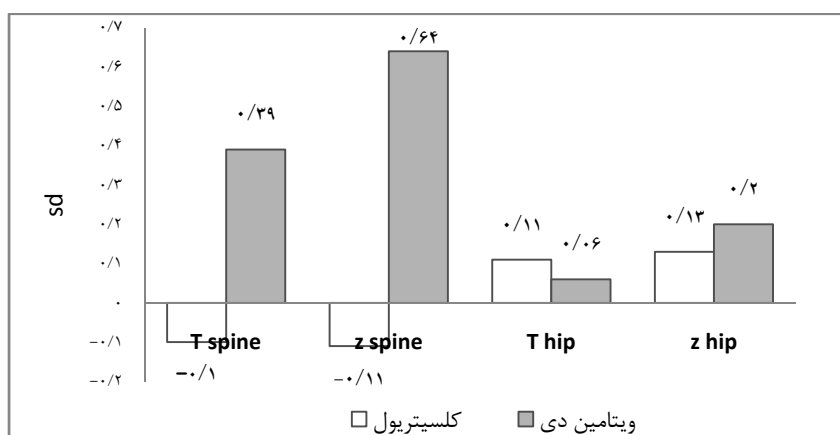
جدول ۲، مقادیر T-score و Z-score را قبل از

جدول ۲. مقایسه‌ی مقادیر T-score و Z-score در مهره‌های کمری و استخوان هیپ بیماران دو گروه قبل و بعد از پیوند

پارامترهای BMD	ویتامین D		گروه کلسیتریول	
	قبل از پیوند	بعد از پیوند	قبل از پیوند	بعد از پیوند
مهره‌های کمری	Z-score	$-0/85 \pm 1/4$	$-0/2 \pm 1/1$ *	$-0/72 \pm 1/4$
	T-score	$-1/08 \pm 1/7$	$0/69 \pm 1/4$	$-1/25 \pm 1/4$
هیپ	Z-score	$-0/91 \pm 1/5$	$-0/7 \pm 1/2$	$-0/77 \pm 1/5$
	T-score	$-1/7 \pm 1/5$	$-1/62 \pm 1/2$	$-1/34 \pm 1/6$

↑: افزایش BMD score ↓: کاهش BMD score P < 0/05 *

BMD: Bone mineral density



شکل ۱. مقایسه‌ی تغییر میانگین BMD (T-score و Z-score) بین ابتدا و انتهای مطالعه

در مهره‌های کمری و هیپ به تفکیک در دو گروه ویتامین D و کلسیتریول

مقادیر میانگین پارامترهای بیوشیمیایی مورد سنجش قرار گرفته در جداول ۳ و ۴ آورده شده است. میانگین PTH و آلکالین فسفاتاز قبل از مطالعه در دو گروه، اختلاف آماری معنی داری نداشت. میانگین PTH در هر دو گروه ویتامین D و کلسیتریول در طی یک سال کاهش یافت. در گروه ویتامین D، این کاهش طی ۶ ماه دوم ($P = 0/04$) و سال اول پس از پیوند ($P = 0/05$) و در گروه کلسیتریول طی ۶ ماه اول ($P = 0/009$) و سال اول پس از پیوند ($P = 0/03$) معنی دار بود. میانگین کاهش PTH طی ۶ ماه اول و سال اول پس از پیوند در گروه ویتامین D بیشتر از گروه کلسیتریول بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نشد.

هم در ابتدا و هم در انتهای مطالعه، میانگین T-score و Z-score در مهره‌های کمری و هیپ بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. در پایان مطالعه در گروه ویتامین D وضعیت T-score (طبیعی، استئوپنی و استئوپروز) استخوان هیپ در ۱۰ درصد بیماران بهتر و ۳۰ درصد بیماران بدتر و در مهره‌های کمری در ۴۰ درصد بیماران به طور چشمگیری بهتر ($P = 0/02$) و در هیچ بیماری بدتر نشد. در گروه کلسیتریول، در استخوان هیپ وضعیت ۱۳ درصد بیماران بهتر و ۱۷/۴ درصد بیماران بدتر شد و در مهره‌های کمری وضعیت ۱۷/۴ درصد بیماران بهتر و ۲۶ درصد بیماران بدتر شد.

جدول ۳. میانگین پارامترهای بیوشیمیایی بیماران در فواصل سنجش شده به تفکیک در دو گروه ویتامین D و کلسیتریول

مقدار P	گروه کلسیتریول	گروه ویتامین D	زمان سنجش	پارامتر بیوشیمیایی
0/23	8/9 ± 0/8	9/2 ± 0/7	ماه ۱	کلسیم اصلاح شده
0/28	7/4 ± 0/5	9 ± 1/8	ماه ۶	
0/40	9/4 ± 0/6	9/4 ± 0/6	ماه ۱۲	
0/57	3/4 ± 0/3	3/5 ± 0/4	ماه ۱	آلبومین
0/93	4/1 ± 0/3	4/1 ± 0/7	ماه ۶	
0/61	4/23 ± 0/5	4/3 ± 0/4	ماه ۱۲	
0/06	87/5 ± 5/1	124/2 ± 7/0/6	ماه ۳	کلسیم ادرار ۲۴ ساعته
0/02	138/66 ± 69/6	90/16 ± 57/8	ماه ۶	
0/07	137/26 ± 70/7	100 ± 65/1	ماه ۹	
0/26	130/6 ± 59/2	110 ± 116/7	ماه ۱۲	فسفر
0/04	3/9 ± 1/8	2/8 ± 1/2	ماه ۱	
0/40	4/1 ± 1/3	4 ± 1/5	ماه ۶	
0/74	4 ± 1	3/5 ± 0/5	ماه ۱۲	GFR
0/63	63 ± 22/5	66/7 ± 22/2	ماه ۳	
0/90	64/7 ± 23/4	63/6 ± 28	ماه ۶	
0/55	70/6 ± 26/5	65/2 ± 27	ماه ۹	آلکالین فسفاتاز
0/76	66 ± 25/2	63/3 ± 26/7	ماه ۱۲	
0/37	299/1 ± 225/1	276/4 ± 125/3	قبل از پیوند	
0/37	254/33 ± 20/9	232/5 ± 130/5	ماه ۶	آلکالین فسفاتاز
0/26	218/54 ± 84/4	241 ± 141/8	ماه ۱۲	

GFR: Glomerular filtration rate

جدول ۴. میانگین هورمون پاراتیروئید بر حسب pg/ml در فواصل قبل و ۶ و ۱۲ ماه پس از پیوند به تفکیک در دو گروه ویتامین D و کلسیتریول

مقدار P	گروه کلسیتریول	گروه ویتامین D	
۰/۲۱	۲۴۰/۷ ± ۳۱۴/۲	۳۵۸/۱ ± ۴۶۶	PTH قبل از پیوند
۰/۱۳	۷۳/۹۲ ± ۶۴/۵	۱۰۸/۱ ± ۹۹	PTH ۶ ماهه
	۰/۰۹	۰/۰۹	مقدار P
۰/۱۳	۷۳/۹۲ ± ۶۴/۵	۱۰۸/۱ ± ۹۹	PTH ۶ ماهه
۰/۳۰	۵۵/۴۸ ± ۴۲/۴	۶۴/۶۴ ± ۴۴/۶	PTH ۱۲ ماهه
	۰/۱۰	۰/۰۴	مقدار P
۰/۲۱	۲۴۰/۷ ± ۳۱۴/۲	۳۵۸/۱ ± ۴۶۶	PTH قبل از پیوند
۰/۳۰	۵۵/۴۸ ± ۴۲/۴	۶۴/۶۴ ± ۴۴/۶	PTH ۱۲ ماهه
	۰/۰۳	۰/۰۵	مقدار P

PTH: Parathyroid hormone

پیوند بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. میانگین کراتینین، کلسیم و فسفر ماه ۶ و ۱۲ پس از پیوند بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

بحث

در پایان مطالعه، در گروه ویتامین D، T-score و Z-score مهره‌های کمری و استخوان هیپ نسبت به قبل از پیوند افزایش یافت که در مورد Z-score مهره‌های کمری این افزایش معنی دار نیز بود. در گروه کلسیتریول، T-score و Z-score در مهره‌های کمری کاهش و در استخوان هیپ افزایش پیدا کردند. در مقایسه‌ی میانگین تغییر BMD بین دو گروه، اختلاف بین افزایش Z-score مهره‌های کمری در گروه ویتامین D و کاهش آن در گروه کلسیتریول معنی دار شد. در گروه ویتامین D، ۱۲ ماه پس از پیوند برآیند وضعیت T-score (استئوپروز، استئوپنی و طبیعی) در استخوان هیپ بدتر (به عنوان مثال تغییر وضعیت از استئوپنی به استئوپروز) و در مهره‌های کمری به طور معنی داری بهتر شد. در گروه کلسیتریول هم در استخوان هیپ و

در پایان مطالعه، در گروه ویتامین D در ۵۰ درصد بیماران و در گروه کلسیتریول در ۴۵/۸ درصد بیماران سطح PTH به محدوده‌ی طبیعی رسید که در هر دو گروه این کاهش در میزان PTH به ترتیب با $P = ۰/۰۲۳$ و $P = ۰/۰۰۲$ معنی دار بود (جدول ۴).

در گروه ویتامین D، هیچ بیماری از PTH طبیعی به هیپارپاراتیروئیدی نرسید، ولی در گروه کلسیتریول ۴/۲ درصد بیماران هیپارپاراتیروئید شدند. آلکالین فسفاتاز سرمی طی ۶ ماه اول و سال اول پس از پیوند در هر دو گروه ویتامین D و کلسیتریول به ترتیب با $P = ۰/۰۲۵$ و $P = ۰/۰۰۳$ کاهش معنی داری پیدا کرد. میانگین کلسیم ادرار ۲۴ ساعته به جز ماه سوم، در ماه‌های ۶، ۹ و ۱۲ در گروه کلسیتریول بیشتر از گروه ویتامین D بود. در گروه ویتامین D، کلسیم ادرار ۲۴ ساعته‌ی ماه ۱۲ نسبت به ماه ۳، کاهش و در گروه کلسیتریول افزایش معنی داری پیدا کرد ($P = ۰/۰۱$). تفاوت این افزایش و کاهش نیز بین دو گروه معنی دار بود ($P = ۰/۰۴$). میانگین GFR محاسبه شده با فرمول Cockcroft-Gault در ماه‌های ۳، ۶، ۹ و ۱۲ پس از

هم در مهره‌های کمری برآیند وضعیت به سمت بدتر شدن رفت. علت این تناقض با نتیجه‌ی مقایسه‌ی قبلی که در آن T-score استخوان هیپ در هر دو گروه درمان افزایش پیدا کرده بود ولی وضعیت بیماران به سمت بدتر شدن رفت، این است که در هر دو گروه درمان با ویتامین D و کلسیتریول، افرادی وجود داشتند که T-score آن‌ها در حدودی بود که با میزان بسیار کم کاهش به یک رده پایین‌تر رفت. از طرفی میزان افزایش T-score در سایر بیماران به حدی نبود که باعث ارتقای وضعیت آن‌ها به یک سطح بالاتر شود.

تاکنون مطالعه‌ای که در آن، درمان با ویتامین D غیر فعال و فرم فعال مقایسه شود، انجام نشده است. تمام مطالعاتی که از سال ۱۹۹۶ تاکنون صورت گرفته‌اند، اثر هر یک از این داروها را به طور مجزا مورد بررسی قرار داده‌اند. در مطالعه‌ی Talalaj و همکاران، درمان به مدت یک سال با آلفا کلسیدیول (۰/۴ میکروگرم روزانه) به همراه کربنات کلسیم (۳ گرم روزانه) در مقایسه با کلسیم تنها، باعث افزایش مختصر BMD در مهره‌های کمری و گردن فمور نسبت به گروه شاهد شد (۹).

El-Agroudy و همکاران نیز به نتایج مشابهی از درمان با آلفا کلسیدیول (۰/۵ میکروگرم روزانه) به همراه کربنات کلسیم (۵۰۰ میلی‌گرم روزانه) در مقایسه با کربنات کلسیم و دارونما رسیدند. در این مطالعه BMD مهره‌های کمری و گردن فمور و ساعد نسبت به گروه شاهد افزایش چشمگیری پیدا کرد (۱۰).

استفاده از ویتامین D خوراکی در بیماران پیوند قلب و ریه با دوزهایی بین ۴۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد در روز، باعث پیشگیری از افت تراکم استخوان نشده است (۱۷-۱۸).

در مطالعه‌ی Wissing و همکاران نیز درمان با ویتامین D به مدت ۳ ماه (۲۵۰۰۰ واحد) و کربنات کلسیم (۴۰۰ میلی‌گرم روزانه) در مقایسه با کربنات کلسیم تنها، نقشی در پیشگیری از افت تراکم استخوان نداشت و کاهش BMD مهره‌های کمری در پایان سال اول پس از مداخله در گروه ویتامین D بیشتر از گروه شاهد بود (۱۲)؛ اما Sahin و همکاران در زمینه‌ی تأثیر درمان با ویتامین D به نتیجه‌ی عکس نتیجه‌ی فوق رسیدند که به نتیجه‌ی مطالعه‌ی ما نیز شبیه بود. در این مطالعه، همه‌ی بیماران تحت درمان با کوله‌کلسیفرول (۴۰۰ واحد در روز) و کلسیم (۶۰۰ میلی‌گرم روزانه) قرار گرفتند و یک سال پس از شروع درمان، BMD مهره‌های کمری و استخوان و گردن فمور افزایش یافت (۱۱).

از مطالعات انجام شده در زمینه‌ی بررسی میزان تأثیر درمان با کلسیتریول در پیشگیری از افت تراکم استخوان، بیشتر مطالعات با اثرات مطلوب همراه بودند. De Sevaux و همکاران با استفاده از کلسیتریول (۰/۲۵ میکروگرم روزانه) و کلسیم (۱ گرم در روز) به مدت ۶ ماه، افت تراکم استخوان در مهره‌های کمری و تروکانتر را کاهش دادند و در گردن فمور به طور کامل از این افت پیشگیری کردند (۱۳). در یک مطالعه که توسط Josephson و همکاران صورت گرفت، نیز یک سال بعد از درمان با کلسیتریول و کربنات کلسیم، BMD مهره‌های کمری، کاهش مختصر پیدا کرد، ولی افزایش در گردن فمور و انتهای رادیوس چشمگیر بود (۱۴).

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Torres و همکاران صورت گرفت، درمان با کلسیتریول (۰/۵ میکروگرم هر ۴۸ ساعت) و کربنات کلسیم (۵۰۰ میلی‌گرم

با توجه به این که میزان کلسیم ادرار ۲۴ ساعته یکی از معیارهای بسیار خوب جهت بررسی اثربخشی درمان‌های حفظ تراکم استخوان و سطح مطلوب کلسیم خون می‌باشد، سنجش آن از اهمیت بالایی برخوردار است. میانگین مصرف ماهانه‌ی کربنات کلسیم در گروه ویتامین D و کلسیتریول به ترتیب، ۳۷۵۰۰ میلی‌گرم و ۲۱۵۰۰ میلی‌گرم بود. به جز ماه ۳، در ماه‌های ۶، ۹ و ۱۲ میانگین کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در گروه کلسیتریول بیشتر از گروه ویتامین D بود. در گروه ویتامین D، کلسیم ادرار ۲۴ ساعته ماه ۱۲ نسبت به ماه ۳، کاهش و در گروه کلسیتریول افزایش معنی‌داری پیدا کرد. تفاوت این افزایش و کاهش نیز بین دو گروه معنی‌دار بود.

به طور کلی در مطالعه‌ی ما با وجود این که گروه ویتامین D، کربنات کلسیم بیشتری مصرف کرده بودند، اما درمان با کلسیتریول با نتایج بهتری از کلسیم ادرار ۲۴ ساعته همراه بود و به جز ماه ۳، در ماه‌های ۶، ۹ و ۱۲ همواره میزان آن بالای ۱۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. این در حالی بود که در طی همین زمان‌ها میزان آن در گروه ویتامین D همواره کمتر از این مقدار بود.

در زمینه‌ی درمان با کلسیتریول، در مطالعه‌ی De Sevaux و همکاران کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در ماه‌های ۳ و ۶ پس از پیوند در گروه درمان بیشتر از شاهد بود (۱۳) و در مطالعه‌ی Torres و همکاران نتیجه‌ی عکس حاصل شد و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در ماه ۱۲ نسبت به ماه ۳ کاهش یافت (۱۵). در زمینه‌ی درمان با ویتامین D در مطالعه‌ی El-Agroudy و همکاران کلسیم ادرار ۲۴ ساعته در هر دو گروه درمان با آلفا کلسیدیول و شاهد کاهش یافت (۱۰). ممکن

روزانه) به مدت ۳ ماه در مقایسه با کربنات کلسیم و دارونما، BMD مهره‌های کمری را مختصری کاهش داد، ولی BMD استخوان هیپ طی ۳ و ۱۲ ماه پس از پیوند در گروه درمان بهتر از گروه شاهد حفظ شده بود (۱۵).

در مطالعه‌ی Cueto-Manzano و همکاران درمان با کلسیتریول (۲۵/۰ میکروگرم روزانه) و کربنات کلسیم (۵۰۰ میلی‌گرم روزانه) نسبت به گروه شاهد اثر چشمگیری در پیشگیری از افت تراکم استخوان نداشت، اما مهار استئوکلاستی، حفظ حجم تراکولار استخوان و بهبود BMD محوری در گروه درمان دیده شد (۱۶). در هر دو گروه ویتامین D و کلسیتریول، کاهش آکالین فسفاتاز و PTH در طی یک سال و کم شدن تعداد بیماران دچار هیپرپاراتیرویدی، معنی‌دار بود. درمان با ویتامین D در اغلب مطالعات، مشابه مطالعه‌ی ما، با کاهش PTH همراه بوده است. هم‌سویی تغییرات آکالین فسفاتاز و PTH در مطالعه‌ی ما در هر دو گروه درمان، نشانه‌ی اثرات مثبت ترکیبات ویتامین D (فرم فعال و غیر فعال) در کنترل مناسب هیپرپاراتیرویدی و کند کردن روند بازجذب استخوانی می‌باشد.

El-Agroudy و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود به نتیجه مشابهی رسیدند و به موازات کاهش PTH، سطح آکالین فسفاتاز سرمی نیز کاهش پیدا کرد (۱۰)، اما در ۳ مطالعه‌ی درمانی با کلسیتریول که Torres و همکاران (۱۵)، De Sevaux و همکاران (۱۳) و Cueto-Manzano و همکاران (۱۶) انجام دادند، با وجود کاهش سطح PTH، سطح آکالین فسفاتاز سرمی در گروه‌های درمانی افزایش مختصری پیدا کرد که البته میزان این افزایش از نظر آماری چشم‌گیر نبود.

کلسیم ادرار ۲۴ ساعته و فسفر در گروه کلسیتریول حتی وضع بهتر نیز بود.

کم بودن تعداد افراد مورد بررسی، نبودن امکان مقایسه بین میزان دوز داروی ویتامین D و کلسیتریول به علت اختلاف واحدها، نبودن امکان ثابت ماندن دوز داروها در دو گروه در طی مطالعه و عدم سنجش سطح $25(OH)D_3$ و $25(OH)D_3$ و ۱ از محدودیت‌های این مطالعه بود.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که با توجه به اثرات مشابه و حتی مطلوب‌تر ویتامین D در افزایش نمره‌ی BMD و نیز قیمت مناسب‌تر این دارو، توصیه می‌شود در بیماران پیوند کلیه با عملکرد مطلوب کلیه، به جای کلسیتریول از ویتامین D استفاده شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند از زحمات جناب آقای دکتر حسن زاده مشاور آماری این طرح و جناب آقای دکتر کریم زاده رئیس مرکز سنجش تراکم استخوان به جهت همکاری صمیمانه در اجرای طرح، تشکر و قدردانی نمایند. این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره‌ی ۱۸۴۰۰۴ می‌باشد و منابع مالی آن توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأمین گردید.

است از نتایج این مطالعه این طور تلقی شود که علت نتیجه‌ی بهتر BMD و PTH در گروه ویتامین D، استفاده از تعداد بیشتر قرص ویتامین D کلسیم (در مقایسه با کلسیتریول و کربنات کلسیم) برای بالا آوردن سطح پایین کلسیم ادرار ۲۴ ساعته باشد.

در مطالعات آورده شده است که برای حفظ تراکم استخوان بیماران پیوند کلیه، به دوزی در حدود ۴۰۰ تا ۸۰۰ واحد ویتامین دی در روز نیاز است (۱۹). میانگین مصرف در مطالعه‌ی ما نیز در همین محدوده قرار داشت. متأسفانه به دلیل یکسان نبودن واحد ویتامین D و کلسیتریول و عدم امکان معادل‌سازی آن‌ها نمی‌توان در مورد برابر بودن میزان دوز این دارو قضاوت کرد اما در مورد کربنات کلسیم به وضوح می‌توان دید که متوسط دوز ماهانه آن در گروه ویتامین D بیشتر بوده است. با این وجود با توجه به نتایج کلسیم، فسفر و کلسیم ادرار ۲۴ ساعته بسیار بعید است که مصرف کلسیم بیشتر در گروه ویتامین D باعث افزایش BMD و کاهش PTH شده باشد؛ چرا که عمده‌ترین مکانیسمی که ترکیبات ویتامین D به واسطه‌ی آن‌ها سطح PTH را کاهش می‌دهند و روند افت تراکم استخوان را بهبود می‌بخشند، تنظیم کردن سطح کلسیم و فسفر خون می‌باشد. از این نظر سطح کلسیم سرم بین دو گروه اختلافی نداشت و در مورد

References

1. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2): 526-9.
2. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325(8): 544-50.
3. Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994; 66(1): 52-7.
4. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75(1): 49-54.
5. Mitterbauer C, Oberbauer R. Bone disease after kidney transplantation. *Transpl Int* 2008; 21(7): 615-24.
6. Hamdy NA. Calcium and bone metabolism pre- and post-kidney transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(4): 923-35.

7. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(6): 1026-33.
8. Randle HW. The historical link between solid-organ transplantation, immunosuppression, and skin cancer. *Dermatol Surg* 2004; 30(4 Pt 2): 595-7.
9. Talalaj M, Gradowska L, Marcinowska-Suchowierska E, Durlik M, Gaciong Z, Lao M. Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1996; 28(6): 3485-7.
10. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Ghoneim MA. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(11): 2975-9.
11. Sahin G, Yasar NS, Sirmagul B, Bal C, Yalcin AU. The effect of low-dose cholecalciferol and calcium treatment on posttransplant bone loss in renal transplant patients: a prospective study. *Ren Fail* 2008; 30(10): 992-9.
12. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz D. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005; 79(1): 108-15.
13. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(6): 1608-14.
14. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 2004; 78(8): 1233-6.
15. Torres A, Garcia S, Gomez A, Gonzalez A, Barrios Y, Concepcion MT, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004; 65(2): 705-12.
16. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R, et al. Effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(2): 227-36.
17. Trombetti A, Gerbase MW, Spiliopoulos A, Slosman DO, Nicod LP, Rizzoli R. Bone mineral density in lung-transplant recipients before and after graft: prevention of lumbar spine post-transplantation-accelerated bone loss by pamidronate. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(8): 736-43.
18. Shane E, Rodino MA, McMahon DJ, Adesso V, Staron RB, Seibel MJ, et al. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17(11): 1089-96.
19. Guichard SW. Nutrition in the kidney transplant recipient. In: Danovitch GM, editor. *Handbook of kidney transplantation*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 490.

Comparison between the Effects of Calcitriol and Cholecalciferol on Bone Mineral Density of Renal Transplant Patients

Shahrzad Shahidi MD¹, Sima Kolahdooz MD², Mojgan Mortazavi MD¹

Abstract

Background: Vitamin D and its analogues are a part of preventing rapid bone loss after kidney transplantation. According to difference in cost of active and inactive forms of vitamin D, we decided to compare the effects of these drugs on bone mineral density (BMD) of kidney transplant patients.

Methods: In a randomized, controlled, clinical trial, 37 kidney transplant patients were treated with vitamin D plus calcium or calcitriol plus calcium carbonate for one year. Drug dose in both groups was changing according to serum calcium and 24-hour urine calcium. BMD was measured before and one year after transplantation. Serum calcium and phosphorus were checked monthly. Serum parathyroid hormone (PTH) and alkaline phosphatase (ALKP) levels were checked before transplantation and every six months. Glomerular filtration rate (GFR) and 24-hour urine calcium were measured every three months.

Findings: In the vitamin D group, T and Z scores in lumbar spine and hip were increased. However, in the calcitriol group, the scores decreased in lumbar spine and increased hip. The increment in Z scores of lumbar spine in vitamin D group and the difference between Z scores of the two groups were significant ($P = 0.03$). In both groups, PTH and ALKP decreased significantly. In the calcitriol group, 24 h urine calcium increased significantly ($P = 0.01$).

Conclusion: Compared to calcitriol, vitamin D-calcium is cheaper and more effective on BMD. Therefore, we recommend the use of vitamin D-calcium in kidney transplant patients.

Keywords: Kidney transplantation, Vitamin D3, Calcitriol, Bone mineral density

¹ Associate Professor, Isfahan Kidney Diseases Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² General Practitioner, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Sima Kolahdooz MD, Email: simakolahdooz@yahoo.com