



ارتباط سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D با کمبود ۱،۲۵-دی هیدروکسی ویتامین D در بیماران مرحله انتهایی بیماری کلیوی مراجعه کننده به بیمارستان پنجم آذر گرگان

یاسر یاقری: مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران، و گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران
محمد موچرلو: واحد گروه تحقیقات بالینی، بیمارستان صیاد شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران
سمیه سدنی: واحد گروه تحقیقات بالینی، بیمارستان صیاد شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران (* نویسنده مسئول) somayehsadani@gmail.com

چکیده

کلیدواژه‌ها

۲۵ هیدروکسی ویتامین D،
مرحله نهایی بیماری کلیوی،
سرم،
همبستگی

زمینه و هدف: ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (25(OH)D) در بیماران مبتلا به مرحله نهایی بیماری کلیوی (ESRD)--
(end stage renal disease) کاهش می‌یابد. برخی شواهد موجود نشان می‌دهد که اندازه‌گیری 25(OH)D می‌تواند
سطوح سرمی فرم فعال ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D (1,25(OH)2D) را در بیماران ESRD منعکس کند. هدف از این
مطالعه بررسی ارتباط سطح سرمی 25(OH)D با کمبود 1,25(OH)2D در بیماران ESRD بود.

روش کار: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی و مقطعی، ۸۸ بیمار ESRD مراجعه کننده به بیمارستان پنجم آذر گرگان مورد
بررسی قرار گرفتند. پس از ثبت اطلاعات دموگرافیک، سطوح سرمی 25(OH)D و 1,25(OH)2D و سایر پارامترهای
آزمایشگاهی اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-18 و آزمون‌های مجذور کای و تی
و مدل همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران ۵۶/۱±۱۴/۱ سال بود که ۴۳/۲ درصد مرد و ۵۶/۸ درصد زن بودند. ۵۱/۱ درصد از بیماران چاق
یا اضافه وزن داشتند. میانگین غلظت سرمی 25(OH)D و 1,25(OH)2D به ترتیب ۲۳/۳±۱۶/۷ و ۱۴۷/۳±۴۹/۲ نانوگرم
در دسی لیتر بود. همچنین ۵۱،۱ درصد از آن‌ها کمبود 25(OH)D، ۴۴،۳ درصد نارسایی و ۴،۵ درصد کفایت داشتند. ۱،۱٪ از
بیماران کمبود 1,25(OH)2D و ۹۸،۹٪ افزایش 1,25(OH)2D داشتند. سطح سرمی 25(OH)D در بیماران ESRD
با سطح سرمی 1,25(OH)2D همراه بود (P=۰/۰۳۷). بین غلظت سرمی ویتامین D و متغیرهای مورد مطالعه ارتباطی وجود
نداشت (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی 25(OH)D با سطح سرمی 1,25(OH)2D همبستگی معکوس
و معنی‌داری دارد. سطوح سرمی ویتامین D با هیچ یک از متغیرهای مورد بررسی ارتباط معناداری نداشت. اختلاف معناداری بین
دو گروه سنی، جنسیتی و شاخص توده بدنی از لحاظ سطوح سرمی 25(OH)D و 1,25(OH)2D وجود نداشت.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Bagheri Y, Mojerloo M, Sadani S. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level with 1,25-Dihydroxyvitamin D Deficiency in End Stage Renal Disease Patients Referred to 5th Azar Hospital of Gorgan. Razi J Med Sci. 2023(30 Oct);30.119.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level with 1,25-Dihydroxyvitamin D Deficiency in End Stage Renal Disease Patients Referred to 5th Azar Hospital of Gorgan

Yaser Bagheri: Stem Cell Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran, & Immunology department, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

Mohammad Mojerloo: Clinical Research Development Unit (CRDU), Sayad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

Somayeh Sadani: Clinical Research Development Unit (CRDU), Sayad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran (* Corresponding Author) somayehsadani@gmail.com

Abstract

Background & Aims: 25(OH)D is decreased in the patients with end stage renal disease (ESRD). Some evidences are available showed that 25(OH)D measurement can reflected the serum levels of active form of vitamin D [1,25(OH)₂D] in ESRD patients. The aim of this study was to assess the association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in end stage renal disease patients (1, 2). The hormones related to vitamin D are calcitonin and parathyroid hormone, all of which are involved in renal calcium reabsorption (3). Vitamin D production is stimulated by parathyroid hormone and decreased by calcium. Extrarenal synthesis of vitamin D occurs under the influence of cytokines and is essential for paracrine regulation and cell differentiation (4). Plasma concentrations of 1 and 25-hydroxyvitamin D (1,25 (OH) 2D) in plasma are constantly monitored by parathyroid hormone (PTH), serum calcium and phosphate, and fibroblast-like growth factor 23. Low levels of 1,25 (OH) 2D are observed even in the early stages of kidney failure. Decreased levels of 1,25 (OH) 2D are exacerbated by the progression of renal failure (5). Deficiency in the production of 1-alpha hydroxylase enzyme in renal failure is thought to be the main mechanism of this process. However, phosphate retention and FGF-23 have also been attributed to reduced synthesis of 1,25 (OH) 2D. However, phosphate retention and FGF-23 have also been attributed to reduced synthesis of 1,25 (OH) 2D. In addition, hyperphosphatemia, metabolic acidosis, and other uremic toxins may suppress 1-alpha hydroxylase activity and 1,25 (OH) 2D synthesis, but its effects in advanced stages of chronic kidney disease (CKD) such as stages 4 and 5 Reaches the maximum (6, 7). Due to the fact that studies have shown that replacing vitamin D deficiency with active drug forms D2 and D3 is more effective and potency than inactive forms of vitamin D, and these compounds suppress the increase of serum PTH and thus the side effects and pain. Therefore, the aim of this study was to investigate the relationship between serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) and deficiency of 1 and 25-hydroxyvitamin D (1,25 (OH) 2D) in patients. The final stage was kidney disease (ESRD).

Methods: This study is descriptive-analytical and cross-sectional. The study population included all patients with end-stage renal disease referred to the Panj Azar Educational and Medical Center in Gorgan during 2014. Based on the study of Urena et al. In 2011 (20) and estimating the correlation coefficient of 0.29 for the linear relationship between serum level of 25-hydroxyvitamin D with 1 and 25-

Keywords

25 hydroxyvitamin D,
End stage of kidney
disease,
Serum,
Correlation

Received: 05/08/2023

Published: 30/10/2023

hydroxyvitamin D in ESRD patients and the following relationship at the significant level of 0.05 and Test power was 80%, sample size was calculated to be 91 people. In this study, 88 ESRD patients referred to 5th Azar Hospital in Gorgan in 2014 were studied. After recording demographic data, the serum levels of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D and other laboratory parameters were measured. Collected data were analyzed by SPSS-18 statistical software and chi-square and t tests and Pearson's correlation model. This study was approved by the ethics committee of Golestan University of Medical Sciences with ethics code IR.GOUMS.REC 31078693122416. Blood samples from all patients up to 10 cc for routine tests of patients with renal failure including CBC, Na, K, Ca, P, BUN, Cr, PTH and ALP and in the next step to measure serum level 25 - Hydroxyvitamin D as well as 1 and 25-hydroxyvitamin D were performed. Vitamin D was measured by ELISA method with a special kit. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D less than 15-30 ng / ml were considered as insufficient vitamin D, values less than 15 ng / ml were considered as vitamin D deficiency and high values above 30 ng / ml were considered normal. And outside this range was considered abnormal. The range of normal values of 1 and 25-hydroxyvitamin D was determined in a large study of 20-60 pg / ml (4). Inclusion criteria included end-stage renal disease and non-inclusion criteria were not receiving vitamin D supplements during the last month. The researcher asked all the patients included in the study about not taking vitamin D and if they did not take it, they entered the study. Dialysis adequacy factor is calculated by the formula KT / V , which was calculated monthly in the forms of dialysis patients in the 5 Azar Medical Center, and in fact, a number less than 1.5 was considered as the optimal dialysis adequacy. The sun-damaging factor was removed so that all samples were collected in one season, and all patients received normal community nutrition. The collected data were analyzed after coding and entry in SPSS software version 18. Mean, median, standard deviation and percentage were used to describe the data. If the serum levels of vitamin D were normal, t-test was used to compare the mean serum levels of vitamin D between groups (insufficient amounts, deficiency and normality of vitamin D). Chi-square test (2χ) was used to compare the ratio of vitamin deficiency between groups and Pearson correlation test was used to compare numerical variables. If the data were not normal, non-parametric tests were used. The significance level of the tests was considered 0.05.

Results: The mean age of patients was 56.1 ± 14.1 years and 43.2% of them were male and 56.8% were female. 51.1% of patients were obese or overweight. The mean serum concentrations of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D were 23.3 ± 16.7 and 147.3 ± 49.2 ng/dl, respectively. Moreover, 51.1% of them had 25(OH)D deficiency, 44.3% insufficiency and 4.5% sufficiency. 1.1% of patients had 1,25(OH)₂D deficiency and 98.9% had increased 1,25(OH)₂D. 25(OH)D serum levels in ESRD patients were associated with 1,25(OH)₂D serum levels ($P=0.037$). There was no association between vitamin D serum concentrations and studied variables ($P>0.05$).

Conclusion: The results of this study showed that 25(OH)D serum level had a negative and significant correlation with 1,25(OH)₂D serum level.

Conflicts of interest: None

Funding: None

Cite this article as:

Bagheri Y, Mojerloo M, Sadani S. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level with 1,25-Dihydroxyvitamin D Deficiency in End Stage Renal Disease Patients Referred to 5th Azar Hospital of Gorgan. Razi J Med Sci. 2023(30 Oct);30.119.

*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.

مقدمه

هیدروکسیلاز و سنتز $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ را سرکوب نمایند، اما اثرات آن در مراحل پیشرفته بیماری مزمن کلیه (Chronic kidney disease-CKD) نظیر مراحل ۴ و ۵ به حداکثر می‌رسد (۶ و ۷). مستقل از پیشرفت CKD، سطوح پایین ماده پیش ساز $25(\text{OH})\text{D}$ با سطوح پایین $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ارتباط دارد (۸).

با توجه به اینکه مطالعات نشان داده‌اند که جایگزینی کمبود ویتامین D با فرم‌های فعال دارویی D_2 و D_3 میزان اثربخشی بیشتر و Potency بیشتری نسبت به فرم‌های غیرفعال ویتامین D دارد و این ترکیبات باعث سرکوب افزایش PTH سرم و بدین وسیله از عوارض و دردهای استخوانی جلوگیری می‌نماید؛ از این رو، هدف از این مطالعه هدف بررسی ارتباط سطح سرمی $25-\text{OH}-\text{D}$ و هیدروکسی ویتامین D ($25(\text{OH})\text{D}$) با کمبود ۱ و $25-\text{OH}-\text{D}$ هیدروکسی ویتامین D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) در بیماران مرحله انتهایی بیماری کلیوی (end stage-ESRD renal disease) بود.

روش کار

این مطالعه از نوع توصیفی-تحلیلی و مقطعی (Cross-Sectional) است. جمعیت مورد مطالعه شامل کلیه بیماران مرحله انتهایی بیماری کلیوی مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر شهر گرگان طی سال ۱۳۹۳ بود. بر اساس مطالعه اورنا و همکاران در سال ۲۰۱۱ (۲۰) و برآورد ضریب همبستگی $0/29$ جهت رابطه خطی سطح سرمی $25-\text{OH}-\text{D}$ و هیدروکسی ویتامین D با ۱ و $25-\text{OH}-\text{D}$ هیدروکسی ویتامین D در بیماران ESRD و رابطه زیر در سطح معنی داری $0/05$ و توان آزمون $0/80$ ، حجم نمونه برابر ۹۱ نفر محاسبه گردید. نمونه‌گیری به روش آسان و در دسترس از میان بیماران مرحله انتهایی بیماری کلیوی در یکی از فصول سال انجام شد. در این پژوهش، بیماران مبتلا به مرحله انتهایی بیماری کلیوی پس از اخذ رضایت کتبی آگاهانه وارد مطالعه شده و پس از گرفتن شرح حال و معاینه بالینی، اطلاعات دموگرافیک آن‌ها از قبیل سن و جنس ثبت گردید. کلیه بیماران از یک نژاد و رنگ پوست (به تفکیک فارس و ترکمن) انتخاب شدند. وزن افراد در ساعت ثابتی از روز با حداقل لباس و بدون کفش با ترازوی استاندارد و با دقت $0/1$ کیلوگرم اندازه‌گیری

ویتامین D یک هورمون استروئیدی است و سطح $25-\text{OH}-\text{D}$ هیدروکسی ویتامین D سرم ($25(\text{OH})\text{D}$)، به عنوان شاخص وضعیت ویتامین D فرد در نظر گرفته می‌شود و نشان دهنده ویتامین D ساخته شده در پوست و ویتامین D کسب شده از رژیم غذایی است (۱). این ویتامین از پروهورمون‌های محلول در چربی در فرم اصلی ویتامین D_2 (ارگوکلسیفرول) و ویتامین D_3 (کوله کلسیفرول) است. ویتامین D_3 در پوست تولید می‌شود و با جذب کلسیم و فسفر از طریق کلیه یا روده‌ها، سطح آن‌ها را در خون در حد مطلوبی نگه می‌دارد (۲). فرم فعال ویتامین D بر هموستاز مواد معدنی و متابولیسم استخوان مؤثر است (۲). به طور کلی هموستاز کلسیم تحت تأثیر دقیق کنترل هورمونی قرار دارد. هورمون‌های مربوط به ویتامین D، کلسیونین و هورمون پاراتیروئید هستند که همگی در بازجذب کلیوی کلسیم نقش دارند (۳). تولید ویتامین D به وسیله هورمون پاراتیروئید تحریک و به وسیله کلسیم، کاهش می‌یابد. سنتز خارج کلیوی ویتامین D تحت تأثیر سیتوکین‌ها رخ می‌دهد و برای تنظیم پاراکرین عملکرد و تمایز سلولی ضروری است (۴).

غلظت ۱ و $25-\text{OH}-\text{D}$ هیدروکسی ویتامین D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) در پلاسما دائماً توسط هورمون پاراتیروئید (PTH)، کلسیم و فسفات سرم و فاکتور رشد 23 شبه فیبروبلاستی کنترل می‌شود. سطوح پایین $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ حتی در مراحل اولیه نارسایی کلیه مشاهده می‌شود. کاهش سطح $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ با پیشرفت نارسایی کلیوی تشدید می‌یابد. بر اساس برخی از منابع علمی، حدود 13% بیماران با میزان فیلتراسیون گلومرولی تخمینی (estimated-eGFR) glomerular filtration rate) بیشتر از 80 میلی لیتر/دقیقه و بیشتر از 60% بیماران با eGFR کمتر از 30 میلی لیتر/دقیقه، سطوح سرمی $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ پایین داشتند (۵). تصور بر این است که نقص در تولید آنزیم $1-\alpha$ هیدروکسیلاز در نارسایی کلیه، مکانیسم اصلی این فرآیند باشد. با این وجود، احتباس فسفات و 23-FGF نیز به کاهش سنتز $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ نسبت داده می‌شود. علاوه بر این، هیپرفسفاتمی، اسیدوز متابولیک و سایر توکسین‌های اورمیک ممکن است فعالیت $1-\alpha$

عدم مصرف ویتامین D سؤال نمود و در صورت عدم مصرف وارد مطالعه شدند. فاکتور کفایت دیالیز به وسیله فرمول KT/V محاسبه می‌گردد که در فرم های بیماران دیالیز شونده در مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر به طور ماهانه محاسبه شده و در واقع عدد کمتر از ۱/۵ به عنوان کفایت دیالیز مطلوب در نظر گرفته شد. فاکتور مخدوش کننده نور آفتاب بدین گونه که همه نمونه ها در یک فصل جمع آوری شدند، حذف گردید و تمام بیماران نیز از تغذیه نرمال جامعه استفاده کردند.

روش‌های آماری: داده‌های جمع آوری شده پس از کدبندی و ورود در نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای توصیف داده ها از میانگین، میانه، انحراف معیار و در صد استفاده شد. در صورت نرمالیتی مقادیر سرمی ویتامین D، برای مقایسه میانگین سطح سرمی ویتامین D بین گروه (ها) مقادیر نا کافی، کمبود و نرمال بودن ویتامین D از آزمون تی (t-test) استفاده شد. آزمون کای دو (χ^2) برای مقایسه نسبت کمبود ویتامین بین گروه‌ها و آزمون همبستگی پیرسون برای مقایسه متغیرهای عددی استفاده گردید. در صورت عدم نرمالیتی داده ها از آزمون‌های ناپارامتری استفاده شد. سطح معنی داری آزمون‌ها، ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۸۸ بیمار ESRD تحت همود یالیز مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران $56/1 \pm 14/1$ سال (میان ۵۷/۵ و دامنه ۸۳-۱۶) بود که از میان آنها ۲۴ نفر (۲۷/۳٪) کمتر از ۵۰ سال و ۶۴ نفر (۷۲/۷٪)

شد. قد افراد نیز در حالت ایستاده به طوری که پشت سر، شانه‌ها، باسن و پا شنه پا از پشت مماس با دیوار بود، با قدسنج دیواری استاندارد و با دقت ۰/۱ سانتی متر اندازه گیری گردید و بر این اساس شاخص توده بدنی (Body mass index -BMI) بیماران محاسبه شد. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گلستان به کد اخلاق ۳۱۰۷۸۶۹۳۱۲۲۴۱۶ IR.GOUMS.REC مورد تایید قرار گرفت.

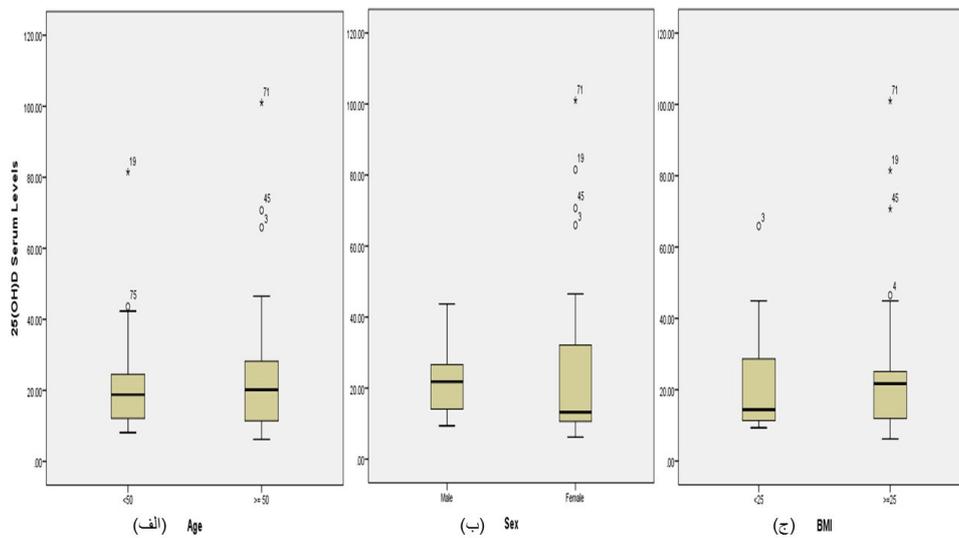
از تمام بیماران نمونه گیری خون حداکثر به میزان ۱۰ میلی لیتر برای انجام آزمایش‌های روتین بیماران مبتلا به نارسایی کلیه اعم از CBC، Na، K، Ca، P، BUN، Cr، PTH و ALP و در مرحله بعد برای اندازه گیری سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و نیز ۱-۲۵-هیدروکسی ویتامین D انجام شد. اندازه گیری ویتامین D به روش الایزا و با کیت مخصوص اندازه گیری گردید. سطح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۳۰-۱۵ نانوگرم/میلی لیتر به عنوان ویتامین D ناکافی (Insufficiency)، مقادیر کمتر از ۱۵ نانوگرم/میلی لیتر به عنوان کمبود ویتامین D (Deficiency) و مقادیر بالای ۳۰ نانوگرم/میلی لیتر به صورت نرمال در نظر گرفته شد و خارج از این محدوده غیرنرمال در نظر گرفته شد. دامنه مقادیر نرمال ۱ و ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در یک مطالعه و سبب انجام شده ۶۰-۲۰ پیکوگرم/میلی لیتر تعیین شد (۴). معیار ورود به مطالعه شامل ابتلا به مرحله انتهایی بیماری کلیوی و معیار عدم ورود به مطالعه عدم دریافت مکمل های حاوی ویتامین D طی یک ماه اخیر بود. پژوهشگر از تمامی بیماران وارد شده به مطالعه در مورد

جدول ۱- توزیع فراوانی نسبی اختلالات همراه در بیماران ESRD

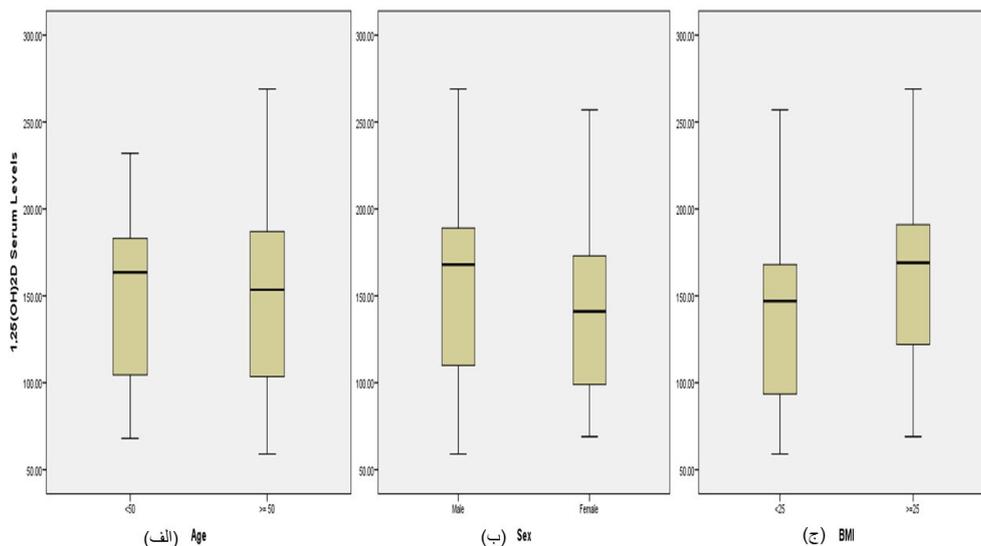
درصد	فراوانی	اختلال همراه	دیابت
۳۵/۲	۳۱	بله	
۶۴/۸	۵۷	خیر	
۶۰/۲	۵۳	بله	هیپرتانسیون
۳۹/۸	۳۵	خیر	
۳/۴	۳	بله	هیپرلیپیدمی
۹۶/۶	۸۵	خیر	
۴/۵	۴	بله	بیماری ایسکمیک قلبی
۹۵/۵	۸۴	خیر	

اين اساس، ۴۵ نفر (۵۱/۱٪) كمبود ۲۵-هيدروكسي ويتامين D، ۳۹ نفر (۴۴/۳٪) ويتامين D ناكافي و ۴ نفر (۴/۵٪) ويتامين D كافي داشتند. ميانگين غلظت سرمي 1,25(OH)2D، $147/3 \pm 49/2$ نانوگرم در دسي ليتر (با دامنه ۲۶۹/۰-۵۹/۰) بود كه بر اين اساس، ۱ نفر (۱/۱٪) و ۲۵-هيدروكسي ويتامين D نرمال (۶۰-۲۰ نانوگرم در دسي ليتر) و ۸۷ نفر (۹۸/۹٪) ميزان بيش از حد نرمال (بيشتر يا مساوي ۶۰ نانوگرم در دسي ليتر) داشتند، اما هيچ يك از بيماران كمبود

بيشتر يا مساوي ۵۰ سال سن داشتند. ۳۸ نفر (۴۳/۲٪) از آن ها مذكر و ۵۰ نفر (۵۶/۸٪) مؤنث بودند. ميانگين BMI بيماران نيز $26/4 \pm 6/7$ كيلوگرم بر مترمربع بود كه ۴۳ نفر (۴۸/۹٪) BMI نرمال (كمتر از ۲۵) و ۴۵ نفر (۵۱/۱٪) BMI بالا (بيشتر يا مساوي ۲۵) داشتند. توزيع فراواني اختلالات همراه در بيماران ESRD در جدول ۱ نشان داده شده است. ميانگين غلظت سرمي 25(OH)D، $23/3 \pm 16/7$ نانوگرم در دسي ليتر (با دامنه ۱۰۱/۰-۶/۲) بود كه بر



شکل ۱- نتايج مقايسه سطح سرمي 25(OH)D در دو گروه سني (الف)، جنسيتي (ب) و BMI (ج) نشان داده شده است.



شکل ۲- نتايج مقايسه سطح سرمي 1,25(OH)2D در دو گروه سني (الف)، جنسيتي (ب) و BMI (ج) نشان داده شده است.

1,25(OH)₂D (کمتر از ۲۰ نانوگرم در دسی لیتر) نداشتند. علاوه بر این، میانگین KT/V به دست آمده برابر $1/36 \pm 0/37$ و میانگین URR، $65/81 \pm 8/98$ بود. براساس فرمول کفایت دیالیز K شامل کلیرانس دیالیزر، t به معنای زمان و V به معنای حجم می باشد؛ زمانی که این عدد بالاتر و مساوی ۱/۲ باشد به عنوان کفایت دیالیز محسوب می شود و معیار دیگر کاهش درصدی اوره (Urea Reduction Ratio-URR) است که بیانگر سرعت کاهش اوره پس از دیالیز است که عدد بالاتر از ۶۵ درصد میزان دیالیز کافی در نظر گرفته می شود که بدین ترتیب کلیه بیماران مورد مطالعه از کفایت دیالیز مطلوب بهره مند بوده اند.

نتایج حاصل از آزمون کولوگروف اسمیرنوف برای رعایت مفروضات نرمالیتی بیانگر آن است که سطح سرمی 25(OH)D دارای توزیع نرمال نمی باشد ($p < 0/001$)، سطح سرمی 25(OH)D در افراد زیر ۵۰ سال $22/75 \pm 3/23$ و در بیماران بزرگ تر/مساوی ۵۰ سال $23/47 \pm 2/14$ برآورد گردید که با توجه به آزمون ناپارامتری من-وینتی این اختلافها بین دو گروه سنی (کمتر از ۵۰ سال و بالاتر و مساوی ۵۰ سال) معنی دار نبوده است ($P=0/92$). سطح سرمی 25(OH)D بین دو جنس نیز، تفاوت معناداری با هم نداشت ($P=0/23$). علاوه بر این، بین دو گروه BMI، اختلاف معناداری از لحاظ سطح سرمی 25(OH)D وجود نداشت ($P=0/51$). در شکل ۱ نتایج مقایسه سطح سرمی 25(OH)D در دو گروه سنی (الف)، جنسیتی (ب) و BMI (ج) نشان داده

شده است.

نتایج حاصل از آزمون کولوگروف اسمیرنوف برای رعایت مفروضات نرمالیتی بیانگر آن است که سطح سرمی 1,25(OH)₂D دارای توزیع نرمال می باشد (p > 0.2) و سطح سرمی 1,25(OH)₂D بین دو گروه سنی (کمتر از ۵۰ سال و بالاتر و مساوی ۵۰ سال) اختلاف معناداری با هم نداشت ($P=0/76$). سطح سرمی 1,25(OH)₂D بین دو جنس نیز، تفاوت معناداری با هم نداشت ($P=0/20$). علاوه بر این، بین دو گروه BMI، اختلاف معناداری از لحاظ سطح سرمی 1,25(OH)₂D وجود نداشت ($P=0/06$). در شکل ۲ نتایج مقایسه سطح سرمی 1,25(OH)₂D در دو گروه سنی (الف)، جنسیتی (ب) و BMI (ج) نشان داده شده است.

بررسی ارتباط سطح سرمی ویتامین D با متغیرهای کمی با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون نشان داد که سطح سرمی 25(OH)D با سن ($P=0/83$)، BMI ($P=0/34$)، KT/V ($P=0/48$)، URR ($P=0/47$) و سطوح سرمی کلسیم ($P=0/38$)، فسفر ($P=0/99$)، PTH ($P=0/29$) و ALP ($P=0/28$)، ارتباط معناداری نداشت. همچنین سطح سرمی 1,25(OH)₂D با سن ($P=0/90$)، BMI ($P=0/38$)، KT/V ($P=0/90$)، URR ($P=0/76$) و سطوح سرمی کلسیم ($P=0/40$)، فسفر ($P=0/43$)، PTH ($P=0/61$) و ALP ($P=0/48$)، ارتباط معناداری نداشت (جدول ۲). اگرچه سطوح سرمی 1,25(OH)₂D و 25(OH)D با هیچ یک از متغیرهای کمی مورد بررسی رابطه همبستگی معناداری

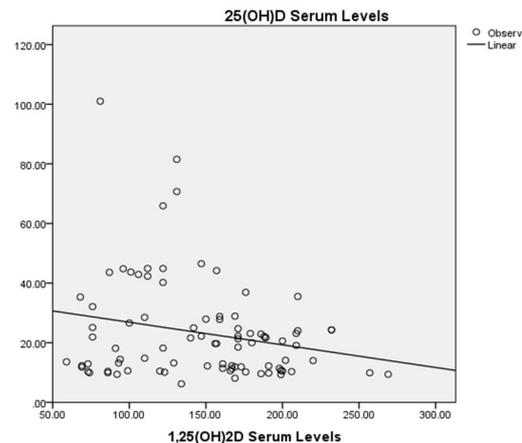
جدول ۲- مقایسه رابطه همبستگی سطوح سرمی 25(OH)D و 1,25(OH)₂D با متغیرهای کمی

سطح معنی داری (مقدار P)		متغیر
1,25(OH) ₂ D	25(OH)D	
۰/۹۰	۰/۸۳	سن
۰/۳۸	۰/۳۴	BMI
۰/۹۰	۰/۴۸	KT/V
۰/۷۶	۰/۴۷	URR
۰/۴۰	۰/۳۸	کلسیم
۰/۴۳	۰/۹۹	فسفر
۰/۶۱	۰/۲۹	PTH
۰/۴۸	۰/۲۸	ALP

گروه های سنی، جنسیتی و BMI، تفاوت معناداری با هم نداشتند. البته نسبت مقادیر 25(OH)D بین دو جنس اختلاف قابل ملاحظه ای داشت، به گونه ای که کمبود آن در جنس مؤنث شایع تر بود. همچنین سطوح سرمی هر دو فرم ویتامین D با هیچ یک از پارامترهای آزمایشگاهی مورد بررسی و نیز سن و BMI ارتباط معناداری نداشت. غلظت های سرمی 25(OH)D و 1,25(OH)2D در بیماران ESRD مبتلا به دیابت و هیپرتانسیون تفاوت معناداری نسبت به بیماران غیرمبتلا به این اختلالات نداشت.

نتایج بررسی نسبت مقادیر ویتامین D بین گروه ها حاکی از آن بود که عمده بیماران ESRD با کمبود 25(OH)D بیشتر یا مساوی ۵۰ سال سن داشتند و مؤنث بودند و اغلب آن ها BMI کمتر از ۲۵ داشتند. از سوی دیگر، بیماران با افزایش مقادیر 1,25(OH)2D عمدتاً بیشتر یا مساوی ۵۰ سال سن داشتند و مؤنث بودند، اما بیش از نیمی از آن ها BMI بالا داشتند. علاوه بر این، رابطه معکوس و معناداری میان سطوح سرمی 25(OH)D با 1,25(OH)2D یافت شد، به گونه ای که در غلظت های پایین تر (کمبود) 25(OH)D، سطوح سرمی 1,25(OH)2D با افزایش چشمگیری همراه بود.

مطالعات سایر محققان نیز نتایج مختلفی را به دنبال داشت. دبویر و همکاران در مطالعه خود پیرامون تعیین GFR تخمینی و غلظت 24,25(OH)2D3 در گردش نشان دادند که غلظت 24,25(OH)2D3 در گردش با غلظت 25(OH)D3 در گردش رابطه داشت. این ارتباط به طور ضعیف تر با eGFR پایین تر وجود داشت. علاوه بر این، افزایش در غلظت 24,25(OH)2D3 در ارتباط با غلظت 25(OH)D3 با eGFR پایین تر، کمتر بود. در نتیجه eGFR پایین تر، ارتباط قوی با کاهش کاتابولیسم ویتامین D اندازه گیری شده به وسیله غلظت 24,25(OH)2D3 در گردش داشت (۹). در مطالعه حاضر غلظت 24,25(OH)2D3 اندازه گیری نشد اما در بیماران ESRD با GFR پایین، غلظت 25(OH)D با غلظت 1,25(OH)2D ارتباط معکوس و معناداری داشت، به گونه ای که در غلظت های پایین تر 25(OH)D،



شکل ۳- مقایسه رابطه همبستگی سطوح سرمی (OH)D 25(OH)D با متغیرهای کمی نشان داده شده است.

نداشت، اما سطوح سرمی 25(OH)D با 1,25(OH)2D رابطه همبستگی معکوس و معناداری داشت (شکل ۳).

بحث

در مطالعه حاضر، داده های حاصل از اندازه گیری سطوح سرمی 25(OH)D و 1,25(OH)2D در بیماران ESRD با هم مقایسه گردید. بیماران مؤنث فراوانی بیشتری نسبت به مذکر داشتند و تقریباً نیمی از آن ها اضافه وزن و چاقی داشتند. هیپرتانسیون، شایع ترین اختلال همراه در بیماران مورد بررسی بود. از میان فاکتورهای آزمایشگاهی اندازه گیری شده، میانگین مقادیر هموگلوبین، BUN، Cr و PTH در محدوده غیرطبیعی قرار داشت، اما میانگین مقادیر سایر پارامترها از قبیل هماتوکریت، پلاکت، سدیم، پتاسیم، اسید اوریک، کلسیم، فسفر و آلکالین فسفاتاز در محدوده نرمال بود. با توجه به اینکه ضریب KT/V به دست آمده کمتر از ۱/۵ بود، از این رو، کفایت دیالیز نیز در بیماران مورد بررسی مطلوب بوده است.

بیش از نیمی از بیماران مورد بررسی کمبود مقادیر 25(OH)D داشتند اما هیچ یک از بیماران کمبود مقادیر 1,25(OH)2D نداشتند، بلکه تقریباً همه بیماران (جز یک مورد) سطوح افزایش یافته 1,25(OH)2D داشتند. از سوی دیگر، سطوح سرمی هر دو فرم ویتامین D بین

داشتند. هیچ همبستگی بین کمبود ویتامین D و سطح سرمی PTH وجود نداشت. در نتیجه شیوع کمبود ویتامین D در بیماران دریافت کننده کلیه پیوندی بالا بود (۱۲). در مطالعه حاضر نیز تنها ۴/۵٪ بیماران ویتامین D کافی داشتند که تقریباً نصف میزان به دست آمده در مطالعه فوق است. ۵۱/۱٪ نیز کمبود ویتامین D و ۴۴/۳٪ ویتامین D ناکافی داشتند. همانند مطالعه فوق، سطح PTH در بیماران مورد بررسی بالا بود و هیچ ارتباطی میان غلظت سرمی ویتامین D و سطح PTH سرم وجود نداشت. جین و همکاران در مطالعه خود با هدف ارزیابی تغییر 1,25(OH)2D در بیماران همودیالیز با کمبود ویتامین D بعد از ۶ ماه در مان با مکمل 25(OH)D3 برای شناسایی فاکتورهای مرتبط با تولید مداوم 1,25(OH)2D نشان دادند که ۸۹٪ بیماران کمبود ویتامین D داشتند. از میزان پایه تا ۶ ماه بعد از درمان، سطوح سرمی 25(OH)D و 1,25(OH)2D افزایش یافته بود. ارتباط مثبتی نیز بین سطوح سرمی 25(OH)D3 و 1,25(OH)2D مشاهده شد (۱۳). در مطالعه حاضر، ۵۱/۱٪ بیماران کمبود ویتامین D داشتند که بسیار کمتر از مطالعه فوق بود. رابطه همبستگی میان سطوح سرمی 25(OH)D و 1,25(OH)2D معکوس و معنادار بود، در حالی که در مطالعه فوق این ارتباط مثبت و مستقیم بود.

مطالعه مروری گال و اسپراگ پیرامون نقش کمبود ویتامین D در بیماری مزمن کلیه نشان داد که ارتباط معناداری بین عوارض ناشی از CKD و پیشرفت اختلالات متابولیسم مواد معدنی وجود دارد. کاهش توده کلیوی عملکردی و حفظ فسفر منجر به کاهش فعالیت ۱-آلفا هیدروکسیلاز و در نتیجه کاهش تولید کلیوی کلسی تریول می شود. کاهش کلسی تریول نیز منجر به پیشرفت هیپرپاراتیروئیدیسم و هیپرپلازی غده پاراتیروئید می گردد (۱۴). در مطالعه حاضر نیز حدود ۹۵٪ بیماران تحت همودیالیز کمبود یا بی کفایتی ویتامین D داشتند. از سوی دیگر این اختلال در متابولیسم ویتامین D با هیپرپاراتیروئیدیسم همراه بود. مطالعه دل واله و همکاران در زمینه شیوع کمبود

افزایش در غلظت 1,25(OH)2D مشهود بود که بیانگر این مطلب بود که کمبود 25(OH)D دلیلی بر کمبود 1,25(OH)2D نیست. مطالعه واکر و همکاران پیرامون ارتباط کمبود ویتامین D با مرگ و میر و پیامدهای جانبی دسترسی عروقی در بیماران ESRD نشان داد که میانگین سنی بیماران ۶۶/۷ سال و ۹۶/۸٪ آن ها مذکر بود. ۶۰/۹٪ نیز مبتلا به دیابت بودند. در مجموع، ۵۵/۵٪ بیماران کمبود ویتامین D داشتند و ۳۱٪ موارد با مرگ و میر همراه بود (۱۰). در مطالعه حاضر، ۵۱/۱٪ بیماران کمبود 25(OH)D داشتند که تقریباً مشابه مطالعه فوق است. همانند مطالعه فوق، عمده بیماران مورد بررسی با کمبود ویتامین D، بیش از ۵۰ سال سن داشتند، اما درصد بیشتری از بیماران، مؤنث بودند. میزان مرگ و میر بیماران در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار نگرفت. چو و همکاران در مطالعه خود پیرامون شیوع کمبود ۲۵-هیدروکسی ویتامین D در بیماران تحت دیالیز مزمن نشان دادند که کمبود ویتامین D در ۳۲/۲٪ بیماران و بی کفایتی ویتامین D در ۵۰/۸٪ آن ها یافت شد. بیماران با غلظت های سرمی 25(OH)D کمتر از ۳۰ نانوگرم/میلی لیتر نسبت به افراد با غلظت های نرمال 25(OH)D سرمی، سن بیشتری داشتند. هیچ همبستگی بین سطوح سرمی 25(OH)D، 1,25(OH)2D، کلسیم، فسفر یا BMI وجود نداشت (۱۱). در مطالعه حاضر نیز، ۵۱/۱٪ بیماران کمبود ویتامین D داشتند که بیش از ۱/۵ برابر مطالعه فوق است اما ۴۴/۳٪ بیماران نیز ویتامین D ناکافی داشتند که حدود ۱/۵ برابر کمتر از مطالعه فوق است. همانند مطالعه فوق، عمده بیماران با کمبود ویتامین D سن بالای ۵۰ سال داشتند. همچنین هیچ ارتباط معناداری بین غلظت های سرمی 25(OH)D و پارامترهای آزمایشگاهی مورد بررسی و همچنین سن و BMI وجود نداشت. مطالعه آگاروال و همکاران پیرامون شیوع کمبود ویتامین D در افراد با پیوند کلیه نشان داد که فقط ۸٪ بیماران ویتامین D کافی داشتند و ۳۳٪ سطح ناکافی، ۵۱٪ کمبود خفیف و ۸٪ کمبود شدید ویتامین D داشتند. ۶۹٪ بیماران سطح PTH بالایی داشتند، ۲۲٪ نرمال و ۹٪ سطح هورمون پاراتیروئید پایینی

وجود نداشت.

پیشنهاد می شود که مطالعات تکمیلی بعدی با حجم نمونه بیشتر و با کنترل عوامل مخدوش کننده به منظور اثبات یافته های مطالعه انجام شود. نقش فاکتورهای مختلف در تغییر سطوح سرمی ویتامین D بیماران ESRD بررسی گردد. تأثیر مداخلات درمانی در بهبود سطوح سرمی ویتامین D ارزیابی شود. علاوه بر این، انتشار نتایج این مطالعه در کنگره های علمی و چاپ آن در ژورنال های معتبر علمی و پژوهشی می تواند به سایر محققان در جهت طراحی مطالعات در آینده کمک مؤثری نماید.

References

1. Das G, Crocombe S, McGrath M, Berry J, Mughal M. Hypovitaminosis D among healthy adolescent girls attending an inner city school. Arch Dis Child. 2006;91(7):569-72.
2. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. J Soc Gynecol Investig. 2004;11(5):263-71.
3. Kip SN, Strehler EE. Vitamin D3 upregulates plasma membrane Ca²⁺-ATPase expression and potentiates apico-basal Ca²⁺ flux in MDCK cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2004;286(2):F363-F9.
4. Lips P, editor The relative value of 25 (OH) D and 1, 25 (OH) 2D measurements. Endocrine Abstracts; 2009: Bioscientifica.
5. Levin A, Bakris G, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams L, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int. 2007;71(1):31-8.
6. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1, 25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. J Clin Investig. 1984;73(6):1580-9.
7. Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K. Metabolic Acidosis Suppresses 25-Hydroxyvitamin D 3-1 α -Hydroxylase in the Rat Kidney: Distinct Site And Mechanism Of Action. J Clin Investig. 1982;70(1):135-40.
8. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2004;24(5):503-10.
9. De Boer IH, Sachs MC, Chonchol M, Himmelfarb J, Hoofnagle AN, Ix JH, et al. Estimated GFR and

25(OH)D در بیماران مبتلا به مرحله ۵ نار سایه مزمن کلیه تحت همودیالیز نشان داد که میانگین سطوح سرمی 25(OH)D به طور معناداری در مردان نسبت به زنان بالاتر بود. بی کفایتی ویتامین D در ۵/۵۳٪ بیماران و کمبود ویتامین D در ۶/۲۲٪ آن ها یافت گردید. هیچ ارتباطی بین سطوح 25(OH)D با سن، PTH، کلسیم یا فسفر وجود نداشت. همبستگی مثبتی بین سطوح 25(OH)D و شدت مواجهه با نور خورشید، کراتینین سرم، آلبومین سرم و همبستگی منفی با BMI مشاهده شد. تنها مواجهه با نور خورشید، BMI و جنس، ارتباط معناداری با سطوح 25(OH)D داشت (۱۵). در مطالعه حاضر نیز نسبت کمبود ویتامین D در زنان ۲ برابر مردان بود و فراوانی کلی کمبود ویتامین D بیش از ۲ برابر مطالعه فوق بود. ارتباط معناداری بین سطح سرمی ویتامین D و پارامترهای آزمایشگاهی از قبیل کلسیم، فسفر و متغیرهای سن و BMI یافت نشد.

اختلالات ویتامین D در بیماران CKD به طور بسیار زودرس قبل از تشخیص اختلالات مواد معدنی به طور واضح با نارسایی کلیوی، هیپرفسفاتمی، هیپوکلسمی و هیپرپاراتیروئیدیسم همراه است. اگرچه کمبود ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول، شیوع بالایی دارد، به نظر می رسد که نقص در ۱ و ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول به کلسیدیول وابسته نباشد و به احتمال بیشتر در نتیجه افزایش FGF23، کاهش توده کلیوی و کاهش نسبی PTH رخ دهد. تجمع ۲۵- هیدروکسی کوله کلسیفرول در مرحله ۳ CKD در کاهش PTH نقش دارد. در حال حاضر، داده های کافی پیرامون اثرات اختلال در متابولیسم ویتامین D بر اعمال خارج اسکلتی ویتامین D وجود ندارد (۱۲).

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که سطوح سرمی 25(OH)D با 1,25(OH)2D، رابطه همبستگی معکوس و معناداری داشت. سطوح سرمی ویتامین D با هیچ یک از متغیرهای مورد بررسی ارتباط معناداری نداشت. اختلاف معناداری بین دو گروه سنی، جنسیتی و BMI از لحاظ سطوح سرمی 25(OH)D و 1,25(OH)2D

circulating 24, 25-dihydroxyvitamin D3 concentration :a participant-level analysis of 5 cohort studies and clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(2):187-97.

10. Walker JP, Hiramoto JS, Gasper WJ, Auyang P, Conte MS, Rapp JH, et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality and adverse vascular access outcomes in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg.* 2014;60(1):176-83.

11. Cho HY, Hyun HS, Kang HG, Ha IS, Cheong HI. Prevalence of 25 (OH) vitamin D insufficiency and deficiency in pediatric patients on chronic dialysis. *Perit Dial Int.* 2013;33(4):398-404.

12. Aggarwal M, Sahoo SP, Bhandari HS, Kriplani J, Mithal A. Prevalence of vitamin D deficiency in post renal transplant patients. *Ind J Endocrinol Metab.* 2012;274(2).

13. Jean G, Terrat J, Vanel T, Hurot J, Lorriaux C, Mayor B, et al. Evidence for persistent vitamin D 1-alpha-hydroxylation in hemodialysis patients: evolution of serum 1, 25-dihydroxycholecalciferol after 6 months of 25-hydroxycholecalciferol treatment. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(1):c58-c65.

14. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Role of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. *J Bone Min Res.* 2007;22(S2):V91-V4.

15. Valle ED, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25 (OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2007;11(3):315-21.