

مقاله اصلی

ارتباط بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و سطوح سرمی هموگلوبین واندکس اریتروپوئین در بیماران دیالیز خونی

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۲/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۱/۲۳

خلاصه

مقدمه

مطالعات اخیر نشان داده اند که ویتامین D سبب تحریک خون سازی می شود. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و سطوح سرمی هموگلوبین و اندکس اریتروپوئین در بیماران دیالیز خونی می باشد.

روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد در سال ۱۳۹۱ انجام شد. تعداد ۶۲ بیمار که به طور منظم تحت دیالیز خونی بودند، وارد مطالعه شدند. سطوح سرمی هموگلوبین و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D اندازه گیری شد و اندکس اریتروپوئین (دوز هفتگی اریتروپوئین/هماتوکریت) محاسبه شد. مقاومت به اریتروپوئین در اندکس اریتروپوئین (EPOI) < 300 تعریف شد. اطلاعات با نرم افزار SPSS و آزمون پیرسون تجزیه و تحلیل شد.

نتایج

میانگین سنی بیماران $13/28 \pm 42/26$ سال بود. میانگین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در کل بیماران $20/28 \pm 26/54$ بود. ۲۴ بیمار (۳۸٪) مقاومت به اریتروپوئین داشتند. آزمون همبستگی پیرسون ارتباط معنی داری را بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با سطوح سرمی هموگلوبین و اندکس اریتروپوئین نشان نداد ولی در بیماران با اندکس اریتروپوئین بالاتر از ۳۰۰ ارتباط معنی دار و معکوسی بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با اندکس اریتروپوئین مشاهده شد ($r = -0/42$, $p = 0/04$).

نتیجه گیری

با وجودی که در این مطالعه ارتباطی بین کمبود ویتامین D و اندکس اریتروپوئین یافت نشد، با این حال در بیماران دیالیزی که به EPO مقاومت نشان می دهند، ممکن است ارتباط معکوسی بین این اندکس با سطوح سرمی ویتامین D وجود داشته باشد که باید در مطالعات آینده با حجم نمونه بیشتر اثبات گردد.

کلمات کلیدی: اندکس اریتروپوئین، دیالیز خونی، هموگلوبین، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D

بی نوشت: این مقاله برگرفته از پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری تخصصی دکتر معصومه حسن زاده و طرح تحقیقاتی مصوب به شماره ۹۰۰۸۰۱-حمایت مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه و حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

^۱عباسعلی زراعتی

^۲پروین لایق*

^۳معصومه حسن زاده

^۴فرزانه شریفی پور

^۵سیدسیف اله بلادی موسوی

^۶اندیشه نورزویان

^۷تینا زراعتی

۴، ۱-دانشیار نفرولوژی، مرکز تحقیقات

عوارض پیوند کلیه، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

۲-استادیار غدد، مرکز تحقیقات غدد درون

ریز، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳-دستیار داخلی، مرکز تحقیقات عوارض پیوند

کلیه، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵-دانشیار نفرولوژی، مرکز تحقیقات نارسائی

مزمن کلیه، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور

اهواز، اهواز، ایران

۶، ۷-دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

*مشهد: بیمارستان امام رضا(ع)، دفتر گروه

داخلی

تلفن: ۰۵۱-۹۸-۳۸۵۴۳۰۳۱

email:layeghpa@mums.ac.ir

مقدمه

نارسایی مزمن کلیوی معمولاً با کم خونی متوسط تا شدید ناشی از کاهش تکثیر همراه است. سطح کم خونی با شدت نارسایی کلیوی ارتباط دارد. کم خونی به علت نارسایی در تولید مقادیر مناسب اریتروپوئین و کاهش میزان بقای گلبول قرمز ایجاد می گردد (۱). شدت کم خونی مرتبط با بیماری کلیوی به موازات بدتر شدن عملکرد کلیه پیشرفت می کند. در مراحل ابتدایی بیماری مزمن کلیه، تولید اریتروپوئین مشابه قبل بوده، لذا تولید ناکافی آن از دلایل ابتدائی کم خونی کلیوی نمی باشد. در این مرحله کاهش سنتز گلبول قرمز بدلیل سموم یا کوتاهی نیمه عمر آنها مکانیسم اصلی کم خونی است (۲).

در مراحل پیشرفته تر نارسایی کلیه، تولید اریتروپوئین کم شده به طوری که سطوح آن به زیر مقادیر طبیعی افت کرده و در کلیرانس کراتی نین کمتر از 30 ml/min کمبود حقیقی این هورمون عامل اصلی کم خونی است. علاوه بر این کمبود، در نارسایی کلیه حجم گلبول قرمز به دلیل اختلال در تولید و طول عمر آن ثانویه به اختلال عملکرد اندوکراین ۱ و آگروکراین ۲ تحت تاثیر قرار گرفته و کمبود فاکتورهای نظیر آهن، نقائص تغذیه ای و مهار کننده های اورمیک در شدت کم خونی نقش دارند (۳). با توجه به تنوع عملکردهای بیولوژیکی ویتامین D علاقمندی به عواقب بالینی کمبود ویتامین D رو به تزايد است (۴). علاوه بر نقش تنظیمی ویتامین D بر متابولیسم استخوان و مواد معدنی، طیف دیگری از عملکردهای بیولوژیک مانند قوی سازی عضلات، پرولیفوآسیون سلولی، تعدیل سیستم ایمنی، مهار سنتز رنین و تولید انسولین به ویتامین D مرتبط می باشد (۵). نقش ویتامین D بر روی اریتروپوئین با بسیاری از مشاهدات بالینی پیشنهاد شده است (۶). تجویز ویتامین D با کاهش دوز داروهای محرک اریتروسیت و افزایش رتیکولوسیتوز همراه بوده است. ویتامین D سبب افزایش فعالیت مغز استخوان می شود و سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در مغز استخوان نزدیک ۱۰۰ برابر بیشتر از پلاسما می باشد (۸). علی رغم وجود این مشاهدات،

مطالعات اندکی در مورد نقش کمبود ویتامین D بر سطوح هموگلوبین در بیماران دیالیزی انجام شده است.

روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی در بیمارستان امام رضا مشهد در سال ۱۳۹۱ انجام شد. در این مطالعه تعداد ۶۲ بیمار دیالیز خونی (۲۶ زن و ۳۶ مرد) مورد مطالعه قرار گرفتند. اطلاعات و تاریخچه بالینی بر اساس سابقه پزشکی و تکمیل پرسشنامه جمع-آوری شد. سن، جنس، طول مدت دیالیز، ثبت گردید. بیماران همودیالیزی تحت برنامه منظم هفته ای سه بار در هفته وبا محلول دیالیزی بیکربنات و به مدت حداقل ۴ ساعت دیالیز می شدند. تمامی بیماران در ابتدای بررسی (ماه اول)، تحت ارزیابی سطح سرمی آهن، TIBC، فریتین، پاراتورمون، کلسیم، فسفر، اوره هموگلوبین و هماتوکریت، قرار گرفتند و در صد اشباع ترانسفرین (TSAT) (آهن تقسیم بر $TIBC \times 100$) نیز محاسبه شد و سپس تا پایان ۳ ماه، ماهانه اندازه گیری میزان سرمی کراتینین هموگلوبین و هماتوکریت تکرار و در ماه دوم، سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D مورد ارزیابی قرار گرفت. در پایان هر ماه اندکس اریتروپوئین (دوز هفتگی اریتروپوئین/هماتوکریت) محاسبه گردید و میانگین این ۳ ماه، جهت سنجش میزان مقاومت به اریتروپوئین لحاظ گردید. مقاومت به اریتروپوئین با اندکس اریتروپوئین ($EPOI < 300$) تعریف شد. معیارهای ورود و خروج مطالعه عبارتند از: حداقل ۳ ماه از شروع دیالیز خونی گذشته باشد، وضعیت بیمار در ۲ ماه گذشته ثابت (stable) بوده باشد. معیارهای خروج، مصرف دیورتیک، بستری در بیمارستان در ۲ ماه گذشته، شواهد بالینی نارسایی قلبی، وجود بدخیمی. داده های توصیفی به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده و برای بررسی همبستگی بین متغیرها از آزمون پیرسون استفاده شد. تحلیل آماری با استفاده از SPSS انجام گردید. P value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

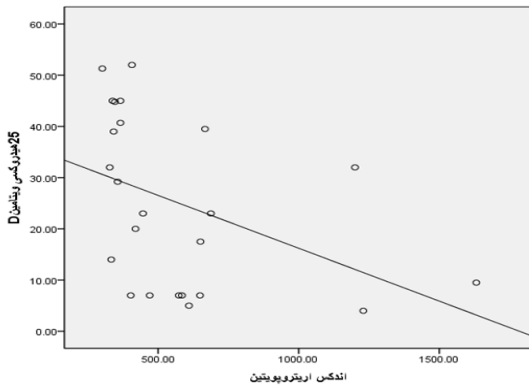
از ۶۲ بیمار، ۳۶ بیمار (۳۷٪) مرد و ۲۶ بیمار (۶۳٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران $42/26 \pm 13/28$ سال بود. میانگین طول دوره دیالیز خونی $21/5 \pm 18/35$ ماه بود.

جدول ۱، میانگین و انحراف معیار سطوح سرمی هموگلوبین، کلسیم، فسفر، PTH، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، آهن، فریتین و اندکس اریتروپوئین را در بیماران دیالیز خونی تحت مطالعه نشان می دهد. در ۵۰٪ از بیماران سطوح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۳۰ نانوگرم در دسی لیتر بود که کمبود ویتامین D در نظر گرفته شد.

۳۷٪ از بیماران اندکس اریتروپوئین بیشتر از ۳۰۰ و مقاومت به اریتروپوئین داشتند. جهت بررسی هدف اصلی پژوهش، آزمون همبستگی پیرسون، ارتباط معنی داری بین سطوح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با سطوح سرمی هموگلوبین ($r = -0/03$) و بین سطوح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و اندکس اریتروپوئین ($r = -0/07$) نشان نداد ولی در بیماران با اندکس اریتروپوئین بالاتر از ۳۰۰ ارتباط معنی دار و معکوسی بین سطوح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با اندکس اریتروپوئین مشاهده شد ($r = -0/385$) ($p = 0/036$) (نمودار ۱). بین اندکس اریتروپوئین با سایر متغیرها مانند سن، کلسیم، فسفر، PTH، آهن، فریتین ارتباط معنی داری مشاهده نشد.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای آزمایشگاهی

متغیر	واحد	میانگین	انحراف معیار
هموگلوبین	گرم در لیتر	۱۱/۲۸	۱/۹۳
۲۵ هیدروکسی ویتامین D	نانوگرم در دسی لیتر	۲۶/۵۴	۲۰/۲۸
اندکس اریتروپوئین		۴۴/۷۶	۱۰/۷۹
آهن	میلی گرم در لیتر	۵۱/۲۷	۲۳/۸۷
اشباع ترانسفرین	درصد	۴۱	۳۳
PTH	پیکوگرم بر میلی لیتر	۵۵۵	۳۷۲
کلسیم	میلی گرم در دسی لیتر	۸/۶	۰/۹۸
فسفر	میلی گرم در دسی لیتر	۵/۵۷	۱/۸۳



نمودار ۱- ارتباط اندکس اریتروپوئین با ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (نانوگرم در دسی لیتر)

بحث

در این پژوهش بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با سطوح سرمی هموگلوبین و اندکس اریتروپوئین ارتباط معنی داری مشاهده نشد ولی در بیماران با اندکس اریتروپوئین بالاتر از ۳۰۰ ارتباط معنی دار و معکوسی بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با اندکس اریتروپوئین مشاهده شد. بر اساس رهنمودهای تجدید نظر شده اروپایی مقاومت به عوامل محرک اریتروپوئینزیس (ESA) به صورت شکست در دست یافتن به سطح Hgb هدف با وجود دریافت بیشتر از ۳۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم اپویتین در هفته (۲۰۰۰۰ واحد در هفته) یا $1/5 \text{ mg/kg}$ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم دارایی پویتین a (۱۰۰ میلی گرم در هفته) یا نیاز مستمر به این دوزها برای حفظ سطح هموگلوبین هدف، تعریف شده است (۹).

لوکاتلی ۲ و همکارانش عنوان کردند که بیش از ۹۰٪ بیماران دچار آنمی ناشی از بیماری مزمن کلیوی به اریتروپوئین با دوز کمتر از ۲۰۰۰۰ واحد اپویتین در هفته یا ۱۰۰ کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در هفته دارایی پویتین a به طور مناسبی پاسخ می دهند (۹). در مطالعات مشاهده ای که توسط هورل ۳ و گرین وود ۴ و همکاران انجام گرفته است، بیان شده که نیاز به دوز بالای

^۱Erythropoietin Stimulated Agents

^۲Locatelli

^۳Horl

^۴Greenwood

اریتروپویتین با آنمی شدیدتر در بیماران دیالیزی مرتبط می‌باشد (۱۰،۱۱).

گویکوپچیا ۱ و همکاران افزایش متوسط ۱ میلی گرم در دسی لیتر هموگلوبین را پس از ۱۳ ماه تزریق داخل وریدی کلسیتریول در بیماران دیالیز خونی و نوس ۲ و همکاران افزایش متوسط ۱/۲ گرم در دسی لیتر هموگلوبین را در تجویز ۱۲ ماهه کلسیتریول نشان دادند (۱۲، ۱۳). در مطالعه ای در بیماران دیالیز خونی با غلظتهای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D کمتر از ۷۵ نانو مول در لیتر، تجویز ویتامین D2 همراه با کاهش غیر معنی داری در حد ۱۶٪ در میزان نیاز به اریتروپویتین همراه بوده است (۱۴). ویتامین D تولید سیتوکاینهای سیستمیک را که با ایجاد التهاب سبب کم خونی می شوند تعدیل می کند (۱۴). رسپتورهای ویتامین D در بسیاری از بافتهای غیر کلیوی از جمله مغز استخوان مشاهده شده است. طبیعی شدن بافتی سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D ممکن است سو بسترای کافی برای تولید بافتی موضعی او ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D را در بافتهای هماتوپویتیک از طریق فعالیت آنزیم ۱ آلفا هیدروکسیلاز ایجاد کند. غلظت های بالای موضعی ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بافت های هماتوپویتیک ممکن است مستقیما سبب فعال شدن سلولهای پیشساز (پره کورسور) با مکانیسم پاراکرین شود (۱۵). این مطالعات به طور عمده تاثیر تجویز فراورده های ویتامین D را بر روی سطوح هموگلوبین و پاسخ به اریتروپویتین نشان داده اند. در مطالعه حاضر، ارتباط بین سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D

با بسیاری از متغیرها به ویژه سطوح هموگلوبین و اندکس اریتروپویتین بررسی شده است که با هیچکدام از متغیرها ارتباط معنی داری مشاهده نشد و تنها در بیماران که مقاومت به اریتروپویتین رانشان می دادند سطوح پایین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با اندکس اریتروپویتین بالاتری همراه بود.

نتیجه گیری

در این پژوهش بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با سطوح سرمی هموگلوبین و اندکس اریتروپویتین ارتباط معنی داری مشاهده نشد ولی در بیماران با اندکس اریتروپویتین بالاتر از ۳۰۰ ارتباط معنی دار و معکوسی بین سطح سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با اندکس اریتروپویتین مشاهده شد که می تواند نقش احتمالی سطوح پایین ۲۵ هیدروکسی ویتامین D را در مقاومت به اریتروپویتین نشان دهد، ولی با توجه به تعداد کم بیماران با اندکس اریتروپویتین بالاتر از ۳۰۰، انجام مطالعه با حجم نمونه بالاتر در این گروه از بیماران جهت تعمیم نتایج توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه جهت اخذ درجه دکتری تخصصی دکتر معصومه حسن زاده و طرح تحقیقاتی مصوب به شماره 900881 و با حمایت مرکز تحقیقات عوارض پیوند کلیه و حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

References:

1. Lameire NH, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2008 Nov;74(10):1237-1240.
2. Gillespie BS, Inrig JK, Szczech LA. Anemia management in chronic kidney disease. *Hemodial Int* 2007 Jan;11(1):15-20.
3. Bárány P, Müller HJ. Maintaining control over haemoglobin levels: optimizing the management of anaemia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Jun;22(Suppl 4):iv10-iv18.
4. Kimata N, Akiba T, Pisoni RL, Albert JM, Satayathum S, Cruz JM, *et al.* Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2005 May;20(5):927-935.
5. Patel NM, Gutiérrez OM, Andress DL, Coyne DW, Levin A, Wolf M. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010 Apr;77(8):715-720.
6. Nazem AK, Makó J. The effect of calcitriol on renal anaemia in patients undergoing long-term dialysis. *Int Urol Nephrol* 1997;29(1):119-127.
7. Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Horonyi P, *et al.* Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011;117(4):c373-378.
8. Goicoechea M, Martin J, de Sequera P, Quiroga JA, Ortiz A, Carreño V, *et al.* Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998 Oct;54(4):1337-1343.
9. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, *et al.* European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004 May;19 Suppl 2:ii1-47.
10. Hörl WH, Jacobs C, Macdougall IC, Valderrábano F, Parrondo I, Thompson K, *et al.* European best practice guidelines 14-16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 4:43-50.
11. Greenwood RN, Ronco C, Gastaldon F, Brendolan A, Homel P, Usvyat L, *et al.* Erythropoietin dose variation in different facilities in different countries and its relationship to drug resistance. *Kidney Int Suppl* 2003 Nov;(87):S78-86.
12. Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz MA, Gomez-Campdera F, Perez-García R, Valderrábano F. Intravenous calcitriol improves anaemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephron* 1998;78(1):23-27.
13. Neves PL, Triviño J, Casaubon F, Santos V, Mendes P, Romão P, *et al.* Elderly patients on chronic hemodialysis with hyperparathyroidism: increase of hemoglobin level after intravenous calcitriol. *Int Urol Nephrol* 2006;38(1):175-177.
14. Perlstein TS, Pande R, Berliner N, Vanasse GJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood* 2011 Mar 10;117(10):2800-2806.
15. Zittermann A, Jungvogel A, Prokop S, Kuhn J, Dreier J, Fuchs U, *et al.* Vitamin D deficiency is an independent predictor of anemia in end-stage heart failure. *Clin Res Cardiol* 2011 Sep;100(9):781-788.