

اثر کوتاه مدت درمان با متیل پردنیزولون به روش پالس بر متابولیسم کلسیم و فسفر

دکتر محمود سوید^۱، دکتر الهام افلاکی^۲

خلاصه

درمان با پالس گلوکوکورتیکوئید از روش های رایج برای معالجه بعضی از بیماری های با منشاء ایمنی است. با توجه به اثرات شناخته شده درمان طولانی مدت با گلوکوکورتیکوئیدها بر متابولیسم استخوان، کلسیم، فسفر و کم بودن مطالعات انجام شده راجع به اثرات درمان با پالس، تصمیم به انجام این مطالعه گرفته شد. هدف از این مطالعه بررسی اثر درمان با متیل پردنیزولون به روش پالس بر سطح سرمی و ادراری کلسیم و فسفر و میزان هورمون پاراتیروئید (PTH) سرم بوده است. در این بررسی آینده نگر، ۴۰ بیمار که به علل مختلف پالس متیل پردنیزولون دریافت کردند، مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران دچار نارسایی کلیه و کسانی که داروهای مؤثر بر متابولیسم کلسیم و فسفر دریافت می کردند از مطالعه حذف شدند. کلسیم تام، فسفر، کراتینین و PTH سرم و کلسیم، فسفر و کراتینین ادرار قبل و در روزهای اول، دوم و سوم بعد از دریافت پالس اندازه گیری شد. سطح PTH و کلسیم تام سرم و کلسیم ادرار تغییر قابل توجهی نداشت ولی فسفر سرم کاهش داشت و در روز دوم به حداقل رسید. هم زمان فسفر ادرار افزایش نشان داد. نتایج نشان می دهد که درمان با پالس گلوکوکورتیکوئید مستقیماً دفع کلیوی فسفر را افزایش داده ولی بر روی متابولیسم کلسیم اثر قابل توجهی ندارد.

واژه های کلیدی: گلوکوکورتیکوئید، متیل پردنیزولون، درمان با پالس، کلسیم، فسفر، PTH

مقدمه

تجویز مقادیر بالای گلوکوکورتیکوئید در مدت زمان کوتاه (پالس تراپی) شیوه رایج درمان بسیاری از بیماری‌های ایجاد شده با مکانیسم‌های ایمنی است (۳). اگر چه عوارض طولانی مدت این روش درمانی کمتر از درمان مداوم با گلوکوکورتیکوئید است، عوارض حاد ایجاد شده می‌توانند گاهی کشنده باشند (۲۲). عوارض حاد معمولاً در عرض ۲۴ ساعت بعد از درمان با پالس ایجاد می‌شود و شامل هیپرگلیسمی، هیپووهیپرکالمی، بالارفتن و یا افت فشارخون، عوارض گوارشی، اختلالات روانی، گرگرفتگی، تعریق و گاهی مرگ ناگهانی است (۲۳). مرگ ناگهانی احتمالاً به علت جابجایی (Shift) ناگهانی الکترولیت‌ها، ایجاد آریتمی و ایست قلبی است (۲۳ و ۲۲). به علت این خطرات، در بسیاری از مراکز، بیماران دریافت کننده پالس تحت مانیتورینگ قلبی قرار می‌گیرند (۲۲). مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها باعث زیاد شدن خوردگی استخوان (bone resorption) و زیاد شدن دفع ادراری کلسیم و در نهایت استئوپوز می‌شود (۲۰). در مورد اثر درمان با گلوکوکورتیکوئید به روش پالس بر میزان سطح سرمی و ادراری کلسیم و فسفر مطالعات انجام شده انگشت شمار بوده و نتایج برخی از این بررسی‌ها متناقض می‌باشد (۱،۲).

بیماران و روش اجرا

۴۰ بیمار که در طول یک سال در بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی شیراز پالس گلوکوکورتیکوئید دریافت کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران دچار نارسایی کلیوی، دارای سابقه مصرف داروهای گلوکوکورتیکوئیدی در ۶ ماه قبل از بررسی و بیمارانی که داروهای دیورتیک، ضد تشنج و یا مکمل‌های حاوی کلسیم و یا ویتامین D مصرف می‌کردند، از مطالعه حذف شدند. بیماران شامل ۳۲ زن و ۸ مرد با دامنه سنی ۱۶-۴۵ سال (میانگین $32/9 \pm 7/1$ سال) بودند. علت دریافت پالس استروئید در این بیماران شامل موارد زیر بود: آرتریت روماتوئید (۲۴ نفر)، لوپوس اریتماتوز سیستمیک (۷ نفر)، مولتیپل اسکلروز (۳ نفر)، پلی‌میوزیت (۲ نفر)، آرتریت پسوریاتیک، اسکروز سیستمیک، بیماری بهجت و اسپوندیلیت انکیلوزان هر کدام یک نفر. بیست و هفت بیمار ۱۰۰۰ میلی‌گرم متیل پردنیزولون در یک روز و ۱۳ بیمار ۱۰۰۰ میلی‌گرم در سه روز متوالی به صورت درون وریدی دریافت کردند. رژیم غذایی بیماران در طول مطالعه معمولی بود و میزان کلسیم مصرفی روزانه بر پایه نظر کارشناس تغذیه بیمارستان حدود ۷۰۰ میلی‌گرم

تخمین زده شد. بیماران از یک روز پیش از دریافت پالس استروئید در بیمارستان بستری شدند و ادرار ۲۴ ساعته و نمونه خون ناشتا پیش از دریافت پالس و در روزهای اول، دوم و سوم بعد از خاتمه پالس گرفته شد. در بیمارانی که سه روز متوالی پالس دریافت کرده بودند، جمع‌آوری نمونه‌ها از روز سوم شروع شد. کلیترانس کراتینین در همه بیماران طبیعی و میانگین آن $92/5 \pm 8$ میلی‌لیتر در دقیقه بود. آلبومین سرم نیز به منظور تصحیح سطح کلسیم تام اندازه‌گیری شد ولی در هیچ‌کدام از بیماران آلبومین سرم کمتر از $3/5$ گرم در دسی‌لیتر نبود. میزان کلسیم، فسفر، کراتینین و PTH سرم و کلسیم، فسفر و کراتینین ادرار در نمونه‌های قبل و روزهای اول و دوم و سوم بعد از درمان با پالس گلوکوکورتیکوئید اندازه‌گیری شد. کلسیم سرم و ادرار با روش کالریمتری (۸)، فسفر سرم و ادرار با روش ترکیب فسفات با مولیبدات و اندازه‌گیری آن با روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۵۴۰ نانومتر (۸)، کراتینین سرم و ادرار با روش ژافه (۱۸) و با استفاده از دستگاه اتوآنالیز RA-۱۰۰۰ و PTH سرم به روش IRMA با استفاده از کیت آزمایشگاهی شرکت DSL آمریکا اندازه‌گیری شد. مصرف گلوکوکورتیکوئید بر میزان دفع کلیوی کراتینین اثر ندارد (۴). به منظور برطرف کردن خطای ناشی از اشکال در جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته، از نسبت کلسیم و فسفر به کراتینین در تفسیر نتایج استفاده شد (۱۰). آنالیز آماری با استفاده از برنامه SPSS انجام شد. برای مقایسه میانگین دو گروه از آزمون T و برای مقایسه نتایج چند گروه از آنالیز واریانس یک طرفه (one way ANOVA) استفاده شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار به حساب آمد.

نتایج

بر اساس نتایج به دست آمده (جدول ۱) تغییرات کلسیم سرم و نسبت کلسیم به کراتینین ادرار از نظر آماری معنی‌دار نبود. فسفر سرم از روز اول بعد از دریافت پالس کاهش داشته، در روز دوم به حداقل رسید و در روز سوم به میزان اولیه نزدیک شده است. کاهش فسفر در هر سه روز از نظر آماری معنی‌دار بود. در روز دوم فسفر سرم ۲۰ درصد نسبت به میزان اولیه کاهش نشان داد. نسبت فسفر به کراتینین بعد از تجویز پالس گلوکوکورتیکوئید افزایش داشت و این افزایش در روز دوم و سوم از نظر آماری معنی‌دار بود. حداکثر نسبت فسفر به کراتینین در روز دوم مشاهده شد. این نسبت در روز دوم $16/4$ درصد نسبت به میزان اولیه افزایش نشان داد. نمودار ۱ منحنی تغییرات فسفر سرم و نسبت فسفر به کراتینین ادرار را نشان می‌دهد. تغییرات PTH از نظر آماری

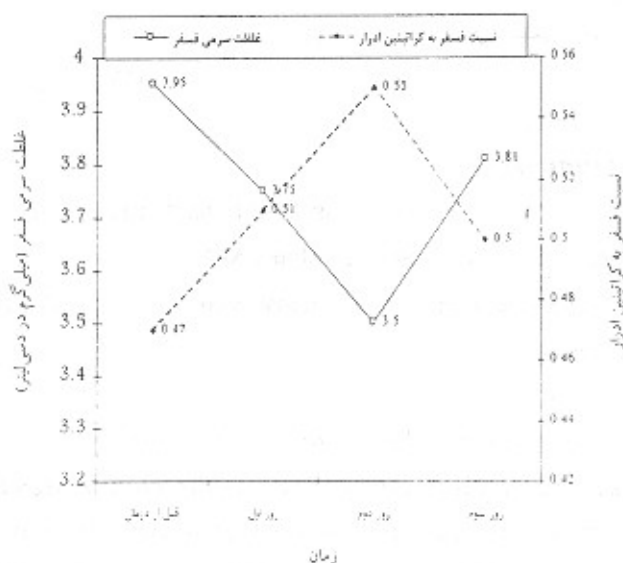
جدول ۱: تغییرات کلسیم، فسفر و PTH سرم و نسبت‌های کلسیم و فسفر به کراتینین در روزهای اول، دوم و سوم بعد از تجویز پالس متیل پردنیزولون

متغیر	قبل از درمان	روز اول	روز دوم	روز سوم
PTH یکوگرم در میلی‌لیتر	24/1 ± 1/4	24/7 ± 1/3	23/8 ± 1/7	24/3 ± 1/8
کلسیم سرم (میلی‌گرم درصد)	9/97 ± 1/1	9/77 ± 0/9	10/02 ± 0/9	9/85 ± 1
فسفر سرم (میلی‌گرم درصد)	3/95 ± 0/8	3/75 ± 0/9	3/15 ± 1/7	3/81 ± 0/82
نسبت کلسیم به کراتینین ادرار	0/17 ± 0/04	0/16 ± 0/06	0/18 ± 0/06	0/16 ± 0/05
نسبت فسفر به کراتینین ادرار	0/47 ± 0/14	0/51 ± 0/14	0/55 ± 0/09	0/50 ± 0/11
		P < 0/05	P < 0/001	P < 0/05

فعال ویتامین D (۱، ۲۵، دی هیدروکسی ویتامین D) و با اثرگذاری بر استخوان، کلیه و روده تنظیم می‌شود. PTH باعث آزاد شدن کلسیم و فسفر از ذخایر استخوانی و زیاد شدن بازجذب کلسیم از کلیه‌ها و زیاد شدن دفع کلیوی فسفر می‌شود. PTH مستقیماً بر جذب کلسیم و فسفر از روده اثر ندارد ولی با زیاد کردن فعالیت ۱-هیدروکسیلاز و بالا بردن سطح ویتامین D فعال به طور غیرمستقیم جذب روده‌ای کلسیم و فسفر را زیاد می‌کند (۵). مصرف طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها اثرات مهمی بر متابولیسم استخوان و کلسیم و فسفر دارد. مصرف مزمن این داروها باعث استئوپنی می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها باعث مهار عمل استئوبلاست و کم شدن تولید استخوان‌شده (۱۲) و تولید عامل رشد شبه انسولینی (IGF-1) توسط استئوبلاست‌ها را نیز کم می‌کند (۷). گلوکوکورتیکوئیدها مستقیماً جذب روده‌ای کلسیم را کاهش می‌دهند (۱۳، ۱۵) و این کاهش مستقل از کاهش سطح ویتامین D فعال و یا اثرگذاری بر حساسیت سلول‌های روده‌ای به ویتامین D است (۱۱، ۱۶). گلوکوکورتیکوئیدها بازجذب کلیوی کلسیم را کم کرده و دفع ادراری آن را زیاد می‌کنند (۱۴). چون گلوکوکورتیکوئیدها باعث کم شدن جذب روده‌ای و زیاد شدن دفع کلیوی کلسیم می‌شوند، به طور ثانویه باعث بالا رفتن سطح PTH می‌شوند و این اثر با تجویز کلسیم و ویتامین D مهار می‌شود (۹، ۲۱).

باید توجه کرد که اثراتی که در بالا به آن اشاره شد بعد از مصرف درازمدت گلوکوکورتیکوئیدها ایجاد می‌شود. در مورد

معنی‌دار نبود. تغییرات سطوح کلسیم، فسفر و PTH با متد تجویز پالس استروئید (۱ روزه و ۳ روزه) ارتباط معنی‌داری نداشت. تغییرات ایجاد شده در بیماران آرتریت روماتوئید با بقیه بیماران از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت.



نمودار ۱: تغییرات غلظت سرمی فسفر و نسبت فسفر به کراتینین ادرار پس از دریافت پالس متیل پردنیزولون

بحث و نتیجه‌گیری

به طور طبیعی سطح کلسیم و فسفر خون تحت اثر PTH و نوع

در حالت طبیعی ۹۰-۸۰ درصد از فسفر فیلتره شده در گلوپروولها، در ناحیه لوله‌های ابتدایی نفرون‌ها باز جذب می‌شود. میزان فسفر باز جذب شده وابسته به تنظیم در سطح سلول‌های اپیتلیوم لوله‌های ابتدایی نفرون است و رابطه معکوس با غلظت سرمی فسفر دارد. PTH بازجذب فسفر از لوله‌های ابتدایی را کاهش می‌دهد (۵). در بیماران مورد مطالعه ما دفع کلیوی فسفر بدون افزایش PTH زیاد شده و نشان می‌دهد که مقادیر بالای گلوکوکورتیکوئیدها مستقیماً بدون واسطه PTH بر کلیه اثر کرده و باز جذب فسفر را کم می‌کند. البته این اثر موقتی بوده و در روز سوم بعد از پالس سطح فسفر سرم به حد طبیعی نزدیک شده است. در بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده شده است که گلوکوکورتیکوئیدها با اثرگذاری بر گیرنده‌های خود که در لوله‌های ابتدایی نفرون قرار دارند، باز جذب وابسته به سدیم فسفات را مهار کرده و باعث دفع فسفات از ادرار می‌شوند. این اثر مستقل از PTH بوده و در حیواناتی که پاراتیروئیدکتومی شده‌اند هم مشاهده می‌شود (۱۹). به نظر می‌آید چون مدت تجویز گلوکوکورتیکوئید با روش درمان پالس کوتاه است، فرصت کافی برای اثر بر روی استخوان و جذب روده‌ای کلسیم وجود نداشته و بنابراین میزان کلسیم سرم و ادرار تغییر زیادی پیدا نکرده است. با توجه به نتایج مطالعه ما و سایر مطالعات می‌توان نتیجه گرفت که درمان با پالس استروئید اثر موقتی و خفیف بر روی متابولیسم استخوان داشته و از این نظر عارضه مهمی ایجاد نمی‌کند (۱۷).

اثر درمان با روش پالس اطلاعات محدودی وجود دارد و نتایج آن متناقض می‌باشد. در مطالعه‌ای بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید بعد از درمان با پالس، سطح کلسیم و PTH سرم و کلسیم ادرار افزایش یافته و میزان هیدروکسی پرولین ادرار که شاخص خورده شدن استخوان (resorption) است نیز کم شده است (۲). در مطالعه دیگری بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید در ۲۴ ساعت اول بعد از پالس، میزان کلسیم سرم کاهش یافته و PTH بعد از ۲۴ ساعت افزایش یافته است (۱). در بررسی دیگری روی ۱۷ بیمار آرتریت روماتوئید انجام گرفت در سه روز اول پس از درمان با پالس، سطح PTH و فسفر تغییر نکرده و کلسیم تام سرم روز اول پس از پالس بالاتر رفته است (۱۷). هر سه مطالعه اخیر در یک مرکز و بر روی تعداد نسبتاً کم (کمتر از ۲۰ نفر) بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید بوده است. نتایج مطالعه‌ای که روی ۵۶ بیمار مبتلا به مولتیپل اسکروز انجام شده شبیه نتایج مطالعه ما بوده است. در این مطالعه سطح کلسیم و PTH سرم و کلسیم ادرار بعد از درمان پالس تغییری نکرده و فسفر سرم کاهش و فسفر ادرار افزایش یافته است اما بعد از ادامه گلوکوکورتیکوئید خوراکی در هفته دوم، PTH سرم و کلسیم ادرار افزایش یافته است (۶). نتایج مطالعه ما هم نشان داد که در سه روز اول بعد از درمان با پالس گلوکوکورتیکوئید، سطح کلسیم سرم و ادرار و PTH سرم تغییر قابل توجهی نمی‌کند ولی فسفر سرم کاهش و فسفر ادرار افزایش می‌یابد و می‌توان نتیجه گرفت که علت کاهش فسفر سرم زیاد شدن دفع کلیوی آن باشد.

Summary

Calcium and Phosphorus Metabolism during Methylprednisolone Puls Therapy

M. Soveid, MD.¹ and E. Aflaki, MD².

1. Associate Professor of Internal Medicine, Shiraz University of Medical Sciences and Health Services, Shiraz, Iran 2.

Internist

Intravenous glucocorticoid pulse therapy is a common treatment for immunologically origin diseases but it can not be considered a completely benign treatment. The effects of long term administration of glucocorticoids on calcium and phosphorus metabolism are well known, but less is known about the effect of pulse therapy. The purpose of this study was to investigate the effect of methylprednisolone pulse therapy on serum and urinary calcium and phosphorus and serum parathormone. In this prospective study 40 patients who received methylprednisolone pulse therapy for different reasons were investigated. Patients with renal insufficiency and those taking medications affecting calcium and phosphorus metabolism were excluded. Serum calcium, phosphorus, parathormone, creatinin and urinary calcium, phosphorus, and creatinine were measured before pulse therapy and in three consecutive days after

treatment. This intervention had no effect on serum calcium, parathormone and urinary calcium. Serum phosphorus decreased with a nadir on the second day and urinary phosphorus increased. It was concluded that glucocorticoid pulse therapy directly increases renal phosphorus excretion, but calcium metabolism is not disturbed.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2001; 8(4): 179-184

Key words: Glucocorticoid, Methylprednisolone Pulse therapy, Calcium, phosphorus, Parathormone

References

1. Bijlsma JW, Duursma SA, Bosch R, Raymakers JA and Huber-Bruning O. Acute changes in calcium and bone metabolism during methylprednisolone pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1988; 27(3): 215-219.
2. Bijlsma JW, Duursma SA and Huber-Bruning O. Bone metabolism during methylprednisolone pulse therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45(9): 757-60.
3. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, Cupps TR and Balow JE. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases. *Ann Intern Med* 1993; 119(12): 1198-208
4. Brady H R, Brenner BM, Clarkson MR: Acute renal failure, in: Brenner BM (ed). Brenner & Rector's. The Kidney. 6th ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 2000; P1202.
5. Bringhurst ER, Demay MB, Kronenberg HM: Hormones and disorders of mineral metabolism, In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1998; PP1155-1209.
6. Cosman F, Nieves J, Herbert J, Shen V and Lindsay R. High dose glucocorticoid in multiple sclerosis patients exert direct effects on the kidney and skeleton. *J Bone Miner Res* 1994; 9(7): 1097-105.
7. Delany AM and Canalis E. Transcriptional repression of insulin-like growth factor I by glucocorticoid in rat bone cells. *Endocrinology* 1995; 136(11): 4776-4781.
8. Endres DB, Rude RK: Mineral and metabolism, In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2001; PP799-803.
9. Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GK, Bowser EN, Henderson WJ and Williams GA. Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40(1): 152-55.
10. Gokce C, Gokce O, Baydinc C, et al. Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med* 1991; 151(8): 1587-88.
11. Hahn TJ, Halstead LR and Baran DT. Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52(1): 111-115.
12. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL and Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid induced osteopenia. Effect of 25hydroxy Vit D administration. *J Clin Invest* 1979; 64(2): 655-65.
13. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF and Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25 hydroxy Vit-D and corticosteroid dose. *J Clin invest* 1977; 60(1): 253-59.
14. Laak H. The action of corticosteroids on the renal absorption of calcium. *Acta Endocrinol* 1960; 34: 60-64.

15. Lukert BP and Adams JS. Calcium and phosphorus homeostasis in man. effect of corticosteroids. *Arch intern Med* 1976; 136(11): 1249-53.
16. Lee DB. Unanticipated stimulatory action of glucocorticoids on epithelial calcium absorption. *J Clin Invest* 1983; 71(2): 322-28.
17. Lems WF, Gerrits MI, Jacobs JW, Van Vugt RM, Van Rijn HJ and Biglisma JW. Changes in markers of bone metabolism during high dose corticosteroid pulse treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(5): 288-293.
18. Newman DJ, Price CP: Nonprotein nitrogen metabolites. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. 5th ed. Philadelphia, W.B. Saunders 2001; PP799-803.
19. Noronha-Blob L and Sacktor B. inhibition by glucocorticoids of phosphate transport in primary cultured renal cells. *J Biol chem* 1986; 261(5): 2164-2169.
20. Sambrook PN and Jones G. Corticosteroid Osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34(1): 8-12.
21. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E and Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983; 32(2): 151-156.
22. White KP, Driscoll Ms, Rothe MJ and Grant-Kels JM. Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: is continuous cardiac monitoring necessary? *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(5): 768-773.
23. Wollheim FA. Acute and long term complications of corticosteroid pulse therapy. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1984; 54: 27-32.