

The Effect of Active Vitamin D on Treatment of Proteinuria in Patients with Diabetic Nephropathy Without Vitamin D Deficiency

Nader Saeedi^{1*}, Mohammadreza Rezvanfar², Mehdi Hadidi³, Farvah Asgharizadeh Mahani⁴,
Mojtaba Ahmadlou⁵

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2- Associate Professor, Department of Internal Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

3- Resident, Department of Internal Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

4- General Practitioner, Hospital Diabetic Clinic of Imam Khomeini, Khomeini, Iran.

5- MSc in Statistics, Clinical Research Development Unit, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Received: 24 29 Jun 2016, Accepted: 29 Jun 2016

Abstract

Background: The renin-angiotensin system(RAS) has a major role in development of diabetic nephropathy and blocking of RAS by inhibitors and blocking of angiotensin receptors is standard treatment for preventing kidney disease and proteinuria. It is reported that VIT-D analogues are able to suppress renin exertion and improve proteinuria. The aim of this study is to evaluate the effect of VitD analogue (calcitriol) on reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy.

Materials and Methods: In this clinical trial study, 132 eligible patients that had diabetic nephropathy and hadn't vit D deficiency were selected. The patients were divided into two equal groups. First group received the combination of losartan 25mg twice daily and calcitriol 0.25mg and second group received losartan 25 mg twice daily alone for 3 months. The FBS, lipid profile, ESR-CRP BUN, Cr, HbA1c, Ca, P, and 24 hours urine protein were evaluated in all patients at beginning and end of study and the results were statistically compared.

Results: The 24-hour urine protein in losartan and calcitriol group was improved compared to losartan. This difference was statistically significant ($p=0.003$). As well as, in kidney function (BUN, Cr) in the losartan and calcitriol group compared to losartan alone was significantly improved ($p<0.05$).

Conclusion: Combination of calcitriol with angiotensin receptor blockers(ARBs) is more effective than ARBs alone in improvement of proteinuria and renal function.

Keywords: Chronic kidney diseases, Diabetic nephropathy, VitD, Losartan, Proteinuria, Calcitriol

*Corresponding Author:

Address: Department of Internal Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Email: Saedi.N@arakmu.ac.ir

تأثیر ویتامین دی فعال در درمان پروتئینوری بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی بدون کمبود ویتامین دی

ناصر سعیدی^{۱*}، محمدرضا رضوانفر^۲، مهدی حدیدی^۳، فروه عسگری زاده ماهانی^۴، مجتبی احمدلو^۵

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲- دانشیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳- دستیار تخصصی، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۴- پزشک عمومی، کلینیک دیابت بیمارستان امام خمینی، خمین، ایران.

۵- کارشناسی ارشد آمار، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۹۵/۴/۹

چکیده

زمینه و هدف: سیستم رنین- آنژیوتانسین نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های کلیوی و پیشرفت آن دارد و مهار سیستم رنین- آنژیوتانسین به وسیله داروهای مهار کننده و بلوک گیرنده‌های آنژیوتانسین، درمان استاندارد جهت جلوگیری از پیشرفت بیماری کلیوی و پروتئینوری می‌باشد. گزارشات حاکی است که آنالوگ‌های ویتامین D با سرکوب کردن ترشح رنین باعث بهبود پروتئینوری می‌گردند. هدف از این مطالعه، بررسی اثر آنالوگ ویتامین D (کلسیتریول) بر کاهش پروتئینوری در بیماران مبتلا به بیماری نفروپاتی دیابتی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، تعداد ۱۳۲ بیمار مبتلا به نفروپاتی - دیابتی که کمبود ویتامین D نداشتند انتخاب و به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با ترکیب ۲۵ میلی‌گرم لوزارتان دوبار در روز و روزانه یک کپسول ۰/۲۵ میلی‌گرمی کلسیتریول و گروه دوم تحت درمان با ۲۵ میلی‌گرم لوزارتان دوبار در روز به تنهایی به مدت ۳ ماه قرار گرفتند. آزمایشات HbA1c و lipid profile, Ca, P, FBS, CRP, ESR, BUN, Cr از تمام بیماران در ابتدای مطالعه گرفته شد و همچنین میزان پروتئین ۲۴ ساعته ادرار اندازه‌گیری شد و نتایج با هم مقایسه و به صورت آماری بیان گردید.

یافته‌ها: میزان پروتئین ۲۴ ساعته ادرار در گروه لوزارتان و کلسیتریول نسبت به گروه لوزارتان بهبود پیدا کرده بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/003$) هم‌چنین میزان عملکرد کلیه (BUN, Cr) در گروه لوزارتان و کلسیتریول نسبت به گروه لوزارتان به تنهایی بهبود معنی‌داری داشت ($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: درمان با کلسیتریول همراه با مهار کننده گیرنده آنژیوتانسین در بهبود عملکرد کار کلیه و بهبود پروتئینوری نسبت به گیرنده‌های مهار کننده آنژیوتانسین به تنهایی موثرتر بود.

واژگان کلیدی: بیماری‌های مزمن کلیه، نفروپاتی دیابتی، پروتئینوری ویتامین D، کلسیتریول، لوزارتان

*نویسنده مسئول: ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه داخلی

Email: Saedi.N@arakmu.ac.ir

مقدمه

سازمان بهداشت جهانی دیابت را شایع‌ترین بیماری غدد در جهان می‌داند که سالانه موجب وقوع ۴ میلیون مرگ در جهان می‌شود. طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی و فدراسیون جهانی دیابت، در حالی که تعداد بیماران دیابتی در سال ۲۰۰۰ میلادی کمتر از ۲۰۰ میلیون نفر بوده است، این رقم در سال ۲۰۱۵ به بیش از ۳۸۲ میلیون نفر رسیده و پیش بینی می‌شود تا سال ۲۰۲۵ بیش از ۳۰۰ میلیون بیمار دیابتی در دنیا وجود داشته باشد و تا سال ۲۰۳۵ این تعداد به رقم ۵۹۲ میلیون نفر برسد (۱).

از هر ۲۰ ایرانی یک نفر به دیابت مبتلاست و نیمی از این تعداد نمی‌دانند که دیابت دارند. هر ۱۰ ثانیه یک نفر در جهان به دلیل عدم آگاهی از دیابت و روش کنترل آن، جان خود را از دست می‌دهد. هر ۳۰ ثانیه یک نفر در جهان به علت عدم آگاهی از دیابت و روش کنترل آن، پای خود را از دست می‌دهد (۲).

یکی از عضوهای درگیر در بیماران دیابتی، کلیه می‌باشد. نروپاتی دیابتی شایع‌ترین عارضه کلیوی در بیماران دیابتی است که باعث نارسایی غیرقابل برگشت کلیه (ESRD) می‌گردد. پس از این که بیمار دچار نروپاتی گردید، مهم‌ترین هدف واستراژی درمان این است که از پیشرفت این بیماری جلوگیری شود تا به دیالیز و پیوند کلیه کشیده نشود که در این وضعیت بیمار مجبور خواهد بود که به طور مداوم تحت همودیالیز و یا پیوند کلیه قرار گیرد. در این حالت کیفیت زندگی بیماران شدیداً افت خواهد کرد (۳). بنابراین تلاش‌های زیادی صورت گرفته است تا بر اساس پاتوفیزیولوژی ایجاد و پیشرفت نروپاتی از ایجاد پیشرفت آن جلوگیری شود. یکی از مکانیسم‌های ایجاد و پیشرفت نروپاتی نقش سیستم رنین آنژیوتانسین می‌باشد (۴).

بالا بودن قند خون مهم‌ترین عامل تعیین کننده برای ایجاد نروپاتی دیابتی می‌باشد که از راه‌های متعدد باعث آسیب به گلو مرونول می‌گردد؛ این راه‌ها عبارت‌اند از: تحریک فاکتورهای پیش التهابی، فاکتورهای فیروز دهنده و افزایش استرس اکسیداتیو. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که مهم‌ترین

عامل واسطه که باعث نارسایی کلیه ناشی از دیابت می‌گردد فعال شدن موضعی سیستم رنین-آنژیوتانسین در کلیه است. شواهد حاکی است که قند خون بالا باعث تولید رنین و آنژیوتانسین II در سلول‌های مزانژیال و پودوسیت‌ها می‌گردد (۵).

با توجه به نقش اساسی و مهم سیستم رنین-آنژیوتانسین در آسیب کلیه‌های دیابتی، در حال حاضر سیستم رنین-آنژیوتانسین اولین خط درمانی برای درمان نروپاتی دیابتی در انسان می‌باشد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که داروهایی که سیستم RAS را مورد هدف قرار می‌دهند از جمله مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (ACEI)، مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARB) و مهارکننده‌های رنین، باعث کاهش پیشرفت گلو مرنولواسکلروزیس و فیروز توبولوپاتر سیسیال در انسان می‌گردند (۶). به علت شکسته شدن حلقه مهارتی باز خورد منفی در تولید رنین یک مشکل در درمان با داروهای مهارکننده سیستم RAS می‌باشد که به صورت جبرانی تولید رنین را افزایش داده، باعث افزایش تولید آنژیوتانسین II شده و اثرات مهارتی RAS را کاهش می‌دهد (۷). هم‌چنین رنین باعث فعال شدن گیرنده PRO رنین می‌گردد که این وضعیت باعث آسیب کلیوی و قلبی عروقی مستقل از آنژیوتانسین ۲ می‌شود و از طرف دیگر نیز تمام اجزای سیستم RAS در بیماران دیابتی به صورت تنظیم کاهشی تنظیم می‌شوند. در کلیه بیماران دیابتی مقدار آنژیوتانسین II داخل کلیوی و بافت بینابینی حدود ۱۰۰۰ برابر سطح پلاسما می‌باشد. ولی در مطالعات بیماران مشاهده شده است که علیرغم مهار سیستم رنین آنژیوتانسین در بیماران دارو، هم‌چنان نروپاتی دیابتی ایجاد می‌گردد و به پیشرفت خود ادامه می‌دهد. بنابراین ممکن است مکانیسم‌های دیگری در این زمینه دخیل باشند و هم‌چنین این درمان کافی نمی‌باشد (۸). تعداد روز افزون بیماران دیابتی که مبتلا به نروپاتی دیابتی می‌گردند گواه بر این موضوع است که این درمان جهت جلوگیری و پیشرفت نروپاتی دیابتی ناکافی است. یکی از مشکلاتی که باعث کاهش تأثیر این

هم افزایی با بلوک کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARB) هستند که اساس مولکولی این خاصیت متوقف کردن حالت جبرانی افزایش رنین است که در اثر مهار کننده‌های سیستم RAS اتفاق می‌افتد. و علت این امر خاصیت 1.25(OH)VitD3 است که یک تنظیم کننده منفی سیستم RAS است. 1.25(OH)VitD3 و آنالوگ‌های آن باعث سرکوب کردن ترجمه ژن رنین می‌گردند(۱۴).

علی‌رغم این مطالعات، هنوز نقش ویتامین دی در کاهش GFR بهبود آلبومینوری مشخص نشده است و مکانیسم‌هایی که در مورد نقش ویتامین دی ذکر گردید بیشتر به صورت تئوری و در سطح آزمایشگاهی می‌باشد و به دلیل همین تناقضات است که هنوز به صورت درمان روتین و استاندارد در کاهش آلبومینوری در گاید لاین‌ها و کتب در نیامده است. از این رو، با توجه به نتایج متناقض در این زمینه و موثر نبودن درمان‌های حاضر و نیز عدم یکپارچگی و مشخص نبودن نتایج مطالعات و از طرفی نتایج این مطالعات، تصمیم به این مطالعه گرفته شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه، مداخله‌ای و از نوع کارآزمایی بالینی می‌باشد.

بیماران مبتلا به پروتئینوری و دیابت مراجعه کننده به کلینیک نفرولوژی و غدد بیمارستان امیر المومنین (ع) شهر اراک و شهر خمین جامعه آماری این پژوهش را تشکیل می‌دادند. داده‌های این پژوهش با استفاده از فرم اطلاعات محقق ساخته متغیرهای جمعیت شناختی و آزمایشات بیوشیمی جمع‌آوری شد. چک لیست‌های مورد نظر کدبندی گردید و اطلاعات ورودی به رایانه از طریق نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در توصیف اطلاعات از جداول فراوانی، نمودارها و شاخص‌های مرکزی و پراکندگی استفاده شد. اطلاعات با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه تجزیه و تحلیل گردید. میزان خطای نوع اول حداکثر ۵ درصد در نظر گرفته شد.

مهارکننده‌های RAS می‌گردد، افزایش جبرانی ستر رنین به علت شکسته شدن و از بین رفتن حلقه بازخورد منفی است که از طریق این مهارکننده‌ها به وجود می‌آید. رنین که در پلاسما و فضا‌های بینابینی ساخته می‌شود باعث تحریک تبدیل آنژیوتانسین و نهایت آنژیوتانسین می‌گردد و تجمع آنژیوتانسین باعث محدودیت تأثیر مهار RAS می‌شود و شاید توجه این مسئله باشد که مهار کننده‌های سیستم RAS به طور کامل مطلوب نیستند. بنابراین جهت پیش‌گیری از نفروپاتی دیابتی درمان‌های دیگری لازم است(۹). چنانچه سطح 25OHVITD3 بیش‌تر از ۲۵ باشد، بیمار دچار کمبود ویتامین دی خواهد بود.

۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D3 که شکل هورمونی ویتامین D می‌باشد، یک هورمون اندوکرین دارای عملکردهای متعدد فیزیولوژیک است. با توجه به این که در مطالعات به اثبات رسیده است که آنالوگ‌های ویتامین D دارای خاصیت تنظیم سیستم ایمنی هستند، استفاده از آن‌ها در بیماری‌های کلیوی روبه افزایش است. ویتامین D باعث مهار شدن پرولیفراسیون T-cell ها و فعال شدن آن‌ها می‌گردد و سیتوکین‌های IL-2، اینترفرون γ و TNF- α را کاهش داده و هم‌چنین باعث کاهش تولید TGF-B می‌شوند. یکی دیگر از منافع بالقوه ویتامین D کاهش آسیب به پودوسیت‌ها می‌باشد(۱۰). کولمان و همکاران طی یک مطالعه در موش‌ها نفروکتومی نیمه کامل انجام دادند و دریافتند که استفاده از مکمل vitD باعث می‌شود که پودوسیت‌ها آسیب کمتری بینند و کمتر دچار هایپرتروفی شوند. علاوه بر این، کمبود ویتامین D باعث می‌شود که سیستم رنین-آنژیوتانسین فعال شود(۱۱).

لی و همکاران طی مطالعه‌ای دریافتند که موش‌های فاقد گیرنده ویتامین D در معرض افزایش رنین و فشارخون بالا هستند که علت این امر احتمالاً بیان بیش از حد ژن رنین می‌باشد(۱۲).

در مطالعه‌ای مشخص شد که کمبود ویتامین D با افزایش خطر آلبومینوری ارتباط دارد(۱۳). نتایج مطالعات حاکی است که آنالوگ‌های ویتامین D دارای یک خاصیت

یافته‌ها

در این مطالعه کار آزمایشی بالینی که با هدف مقایسه اثر ترکیبی مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین و آنالوگ‌های مختلف ویتامین دی در درمان پروتئینوری بیماران با نفروپاتی دیابتی انجام گردید، ۱۳۲ نفر (گروه مورد یا گروه دریافت کننده لوزارتان همراه با روکاترول و گروه شاهد یا دریافت کننده لوزارتان به تنهایی) با میانگین سنی ۵۵/۴±۸/۷ سال (حداقل ۴۲ و حداکثر ۷۰ سال) وارد مطالعه شدند. نسبت جنسی در کل شرکت کنندگان ۵۹/۱ درصد مرد و ۴۹/۹ درصد زن بود. میانگین سن در دو گروه مورد و شاهد به ترتیب ۵۶/۶±۸/۳ سال و ۵۴/۱±۹ سال بود که بر اساس آزمون تی تست گروه‌های مستقل، تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (همسان سازی سنی و جنسی انجام شد). مقایسه پروفایل لیپید نیز در دو گروه، قبل از اجرای مداخله بر اساس آزمون تی تست مستقل مشابه جدول ۱ بود.

جدول ۱. مقایسه میانگین و انحراف معیار پروفایل لیپید در دو گروه قبل از مداخله

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	p
تری گلیسرید	مورد	۶۶	۲۸۹/۴۲	۱۴۰/۸	۰/۹۳۴
	شاهد	۶۶	۲۸۷/۶۹	۹۵/۳	
تری گلیسرید میلی گرم بر لیتر	مورد	۶۶	۲۱۷/۵۹	۵۳/۳	۰/۹۲۳
	شاهد	۶۶	۲۱۸/۴۲	۴۴/۸	
تری گلیسرید میلی گرم بر لیتر	مورد	۶۶	۳۹/۷۷	۳/۹۰	۰/۳۴۲
	شاهد	۶۶	۴۰/۴۲	۳/۹۴	
تری گلیسرید میلی گرم بر لیتر	مورد	۶۶	۱۰۸/۲۸	۲۴/۷۰	۰/۷۹۰
	شاهد	۶۶	۱۰۷/۲۷	۱۸/۵۶	

جدول ۲ سطح ویتامین D و قند را نشان می دهد.

جدول ۲. مقایسه میانگین سطح ویتامین دی ۳ و قند در دو گروه قبل از مداخله

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	p
ویتامین D3	مورد	۶۶	۴۳/۹۸	۵/۱۸	۰/۲۱۸
	شاهد	۶۶	۳۶/۰۶	۴/۷۷	
قند خون	مورد	۶۶	۱۸۰/۵۴	۶۵/۰۲	۰/۷۵۸
	شاهد	۶۶	۱۷۷/۴۳	۴۹/۷۷	

در این مطالعه، تعداد ۱۳۲ بیمار مبتلا به نفروپاتی دیابتی که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند و رضایت آگاهانه از شرکت در مطالعه داشتند انتخاب شدند. پس از اخذ رضایت آگاهانه و توضیح روند اجرایی مطالعه، از تمام بیماران آزمایشات پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (از لحاظ حجم، کراتینین و پروتئین)، ESR، BUN، Cr، lipid profile، CRP، FBS، HBA1c (شامل TG)، (CHOLT, LDL/HDL/ p, Ca، 25(OH) vitD) قبل از مطالعه گرفته شد و سپس براساس سطح سرم، افراد بدون کمبود ویتامین $(25(OH) vitD > 25)$ وارد مطالعه شدند و میزان پروتئین ادرار ۲۴ ساعته بیمار محاسبه شد. سپس بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان ترکیبی با ۲۵ میلی گرم لوزارتان به صورت دو بار در روز به همراه روکاترول (روزانه ۱ کپسول) که فرم فعال $1.25(OH) vitD3$ است و گروه دوم تحت درمان ۲۵ میلی گرم بالوزارتان به صورت دو بار در روز به تنهایی به مدت ۳ ماه قرار گرفتند. سپس در انتهای مطالعه آزمایشات مجدداً تکرار شده و نتایج دو گروه با یکدیگر مقایسه شد و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: عدم ابتلا به بیماری شناخته شده گلومرول یا هر نوع بیماری ایجاد کننده پروتئینوری، داشتن سن ۴۰ تا ۷۰ سال، ابتلا به دیابت نوع ۲ که حداقل ۳ ماه از تشخیص بیماری گذشته باشد. دارا بودن پروتئینوری (ترشح پروتئین ادراری $> 150 mg/2h$)، رضایت آگاهانه ورود به مطالعه، مقدار کلسیم (Ca) کمتر از ۹/۵، مقدار فسفر (P) کمتر از ۵/۵، غیر فعال بودن UA در آزمایش ادرار، عدم برخورداری از هماچوری-پیوری سیلندر و کست ادراری. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: پتاسیم (K) بیشتر از ۵/۵ میلی گرم در دسی لیتر، تحت درمان بودن با ویتامین D و آنالوگ‌های آن از قبل، بیماری‌های حاد عفونی، نارسایی حاد کلیوی، نارسایی حاد قلبی، بدخیمی، حامله بودن و پروتئین ادراری بیش از $8^{gt}/2h$

جدول ۴. مقایسه میانگین و انحراف معیار فاکتورهای کلیوی در دو گروه قبل از مداخله

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	p
پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (میلی گرم)	مورد	۶۶	۹۱۱/۹	۶۷۳	۰/۴۳۴
	شاهد	۶۶	۱۰۰۴/۱	۶۷۶	
BUN (میلی گرم بر دسی لیتر)	مورد	۶۶	۳۵/۶۳	۹/۲	۰/۵۱۷
	شاهد	۶۶	۳۴/۴۲	۱۲/۰۳	
Cr	مورد	۶۶	۱/۰۶	۰/۳۰	۰/۷۰۱
	شاهد	۶۶	۱/۰۸	۰/۱۹	
ESR	مورد	۶۶	۱۷/۶	۷	۰/۶
	شاهد	۶۶	۱۶	۴/۹	

سطح کلسیم، فسفر و پتاسیم نیز در دو گروه بر اساس آزمون تی تست تی مشابه بود (جدول ۳).

جدول ۳. مقایسه سطح کلسیم، فسفر و پتاسیم در دو گروه قبل از مداخله

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	p
کلسیم میلی گرم بر لیتر	مورد	۶۶	۸/۴۹۵	۰/۴۶۰	۰/۱۸۹
	شاهد	۶۶	۸/۳۸۶	۰/۴۸۹	
فسفر میلی گرم بر لیتر	مورد	۶۶	۳/۰۷۲	۰/۶۱۱	۰/۰۹۴
	شاهد	۶۶	۲/۹۳۰	۰/۳۱۲	
پتاسیم میلی گرم بر لیتر	مورد	۶۶	۴/۲۴۵	۰/۳۷۷	۰/۴۶۹
	شاهد	۶۶	۴/۲۹۵	۰/۴۱۳	

پس از اجرای مداخله ۳ ماهه و پی گیری یکسان، نتایج به روش مشابه جمع آوری گردید و با استفاده از روش آماری تی گروه های زوجی تجزیه و تحلیل گردید (جدول ۵، ۶، ۷، ۸).

دو گروه از لحاظ فاکتورهای کلیوی نیز مشابه بودند (جدول ۴).

جدول ۵. مقایسه میزان تغییر در میانگین و انحراف معیار پروفایل لیپیدها به تفکیک گروه قبل و بعد از مداخله

متغیر	گروه	تعداد	میانگین ± انحراف معیار		p
			قبل از مداخله	بعد از مداخله	
تری گلیسرید	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۲۸۹/۴±۱۴۰	۲۳۸/۴±۱۲۰	۰/۰۳۴
میلی گرم بر لیتر	لوزارتان	۶۶	۲۸۷/۶±۹۵	۲۴۰/۸±۱۲۸	۰/۰۱۲
کلسترول	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۲۱۷/۵±۵۳/۳	۱۷۴/۸±۴۶/۴	۰/۰۲۱
میل گرم بر لیتر	لوزارتان	۶۶	۲۱۸/۴±۴۴	۱۹۱/۹±۳۲	۰/۰۳۳
LDL	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۱۰۸/۲±۲۴/۷	۸۸/۵±۲۲/۲	۰/۰۰۴
میلی گرم بر لیتر	لوزارتان	۶۶	۱۰۷/۲±۱۸/۵	۹۶/۱±۱۸/۹	۰/۰۴۱
HDL	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۳۹/۷±۳/۹	۴۳/۷±۹	۰/۰۰۲
میلی گرم بر لیتر	لوزارتان	۶۶	۴۰/۲±۳/۹	۴۱/۸±۴/۱	۰/۰۰۳

جدول ۶. مقایسه میزان تغییر در میانگین و انحراف معیار قند و ویتامین دی به تفکیک گروه قبل و بعد از مداخله

متغیر	گروه	تعداد	میانگین ± انحراف معیار		p
			قبل از مداخله	بعد از مداخله	
FBS	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۱۸۰/۵±۶۵/۲	۱۶۷/۹±۵۶/۳	۰/۲۱۴
میلی گرم بر لیتر	لوزارتان	۶۶	۱۷۷/۴±۴۹/۱	۲۱۳/۷±۷۸/۶	۰/۴۱۸
VITD3	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۴۳/۹±۵/۸	۴۳/۶±۷/۳	۰/۳۲۱
میلی گرم	لوزارتان	۶۶	۳۸/۹±۴/۴	۳۷/۰۱±۵/۳	۰/۴۳۱

جدول ۷. مقایسه میزان تغییر در میانگین و انحراف معیار کلسیم، فسفر و پتاسیم به تفکیک گروه قبل و بعد از مداخله

متغیر	گروه	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار		p
			قبل از مداخله	بعد از مداخله	
کلسیم	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۸/۴ \pm ۰/۴۶	۹/۴ \pm ۵/۳	۰/۰۱۳
مول بر لیتر	لوزارتان	۶۶	۸/۳ \pm ۰/۴۸	۸/۴ \pm ۰/۵۱	۰/۲۲۸
فسفر	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۳/۰۷ \pm ۰/۶۱	۳/۲ \pm ۰/۶۱	۰/۳۲۱
مول بر لیتر	لوزارتان	۶۶	۲/۹ \pm ۰/۳۱	۳/۳ \pm ۰/۳۰	۰/۳۱۳
پتاسیم	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۴/۲ \pm ۰/۳۷	۳/۱ \pm ۰/۲۳	۰/۰۱۱
مول بر لیتر	لوزارتان	۶۶	۴/۲ \pm ۰/۴۱	۴/۳ \pm ۰/۳۷	۰/۵۰۸

جدول ۸. مقایسه میزان تغییر در میانگین و انحراف معیار فاکتورهای کلیوی به تفکیک گروه قبل و بعد از مداخله

متغیر	گروه	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار		p
			قبل از مداخله	بعد از مداخله	
پروتئین ادرار	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۹۱۱/۹ \pm ۶۳	۶۰۰/۶ \pm ۵۱	۰/۰۰۳
۲۴ ساعته (میلی گرم)	لوزارتان	۶۶	۱۰۰۴/۱ \pm ۶۷	۹۰۸/۷ \pm ۶۱	۰/۲۴۶
BUN (میلی گرم بر دسی لیتر)	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۳۵/۶ \pm ۹/۲	۲۳/۷ \pm ۲/۱	۰/۰۲۱
دسی لیتر)	لوزارتان	۶۶	۳۴/۴ \pm ۱۲	۲۹/۴ \pm ۵/۵	۰/۲۳۵
Cr	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۱/۰۶ \pm ۰/۳۰	۰/۸۱ \pm ۰/۲۳	۰/۰۰۳
	لوزارتان	۶۶	۱/۰۸ \pm ۰/۱۹	۱/۱ \pm ۰/۲۱	۰/۳۲۸
ESR	لوزارتان+روکاترول	۶۶	۱۷/۶ \pm ۷/۰۱	۱۴/۶ \pm ۵/۹	۰/۲۵
	لوزارتان	۶۶	۱۶/۱ \pm ۴/۹	۱۳/۷ \pm ۴/۴	۰/۳۴

از لحاظ آماری معنی دار می باشد. در گروه لوزارتان (شاهد) نیز میزان BUN قبل از درمان ۳۴/۴ و پس از درمان، ۲۹/۴ بوده است که نشان دهنده کاهش پس از مداخله می باشد، ولی از لحاظ آماری معنی دار نبوده است.

هم چنین در گروه مورد، میزان کراتینین قبل از درمان، ۱/۰۶ و پس از درمان، ۰/۸۱ بوده است که نشان دهنده کاهش آن پس از مداخله است و این کاهش از لحاظ آماری معنی دار است و در گروه شاهد میزان آن قبل از درمان، ۱/۰۸ و پس از درمان، ۱/۱ بوده است که افزایش نامحسوسی داشته است، ولی از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد.

لازم به ذکر است در گروه مورد، TG قبل از درمان، ۲۸۹/۴ و پس از درمان، ۲۳۸/۴ بوده است و در گروه شاهد قبل از درمان ۲۸۷/۶ و پس از درمان ۲۴۰/۸ بوده است که نشان دهنده کاهش بیشتر TG در گروه مورد پس از درمان بوده و از لحاظ آماری معنی دار می باشد.

در گروه مورد، میزان کلسترول قبل از درمان، ۲۱۷/۵ و پس از درمان، ۱۷۴/۸ بوده و در گروه شاهد قبل از

هدف از مطالعه فوق بررسی تأثیر آنالوگ فعال ویتامین D بر روی کاهش پروتئینوری در بیماران مبتلا به نفروپاتی دیابتی بود که از قبل تحت درمان با لوزارتان و دارای نفروپاتی دیابتی بودند. طی این مطالعه، بیماران نفروپاتی که دارای کمبود ویتامین D نبودند انتخاب و به دو دسته تقسیم شدند. در دسته اول، علاوه بر لوزارتان، فرم فعال ویتامین دی به بیماران داده شد و دسته دوم فقط لوزارتان دریافت کردند که بر اساس نتایج به دست آمده، میزان پروتئینوری در گروه لوزارتان و روکاترول (مورد) قبل از درمان، ۹۱۱/۹ و پس از درمان، ۶۰۰/۶ بوده است و در گروه لوزارتان (شاهد)، میزان پروتئینوری قبل از درمان، ۱۰۰۴/۱ و پس از درمان، ۹۰۸/۷ بوده است. این وضعیت نشان می دهد که پروتئینوری پس از درمان در هر دو گروه کاهش یافته است و در گروه مورد کاهش بیشتری پیدا کرده است و از لحاظ آماری معنی دار بوده است.

هم چنین در گروه لوزارتان و روکاترول (مورد)، BUN قبل از درمان، ۳۵/۶ و پس از درمان، ۲۳/۷ بوده است که نشان دهنده کاهش آن پس از مداخله است و این کاهش

بحث

طبق نتایج به دست آمده از مطالعه فوق، آنالوگ‌های ویتامین D تأثیر معنی‌داری بر روی کاهش پروتئینوری در این بیماران داشته است هم‌چنین موجب کاهش معنی‌داری در پروفایل چربی بیماران، بهبود عملکرد کلیه به صورت کاهش BUN و کراتینین بیماران شده است. هم‌چنین استفاده از این داروها سبب افزایش (معنی‌دار) کلسیم در گروه مورد شد، اما این افزایش بر طبق معیارهای ورود به مطالعه حاضر (کلسیم $>9/5$) بودند و از این رو باعث ایجاد عوارضی چون هایپرکلسمی و هایپر فسفاتمی که مانع از ادامه این داروها می‌شوند، نشدند.

در این زمینه مطالعات مختلفی انجام شده است، از جمله: مطالعه مروری سیستماتیک مروناینی و همکاران در سال ۲۰۱۵ تحت عنوان «بررسی آنالوگ‌های ویتامین D در نروپاتی دیابتی». در واقع این مطالعه اولین مطالعه مروری سیستماتیک در مورد نقش ویتامین D در نروپاتی دیابتی است. در این مطالعه مروری که ۶ مطالعه را شامل می‌شود، نقش آنالوگ ویتامین D مانند کوله کلسی فرول، کلسیتریول و پاری کلسیتول در بیماران به نروپاتی دیابتی بررسی شد. در این مطالعات عملکرد کلیه و نسبت آلبومین و یا پروتئین ادرار به کراتینین و هم‌چنین پروتئینوریا و GFR بررسی گردیده است. نتیجه کلی این مطالعه مروری به این صورت بود که آنالوگ‌های ویتامین D در دو مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی از شش مطالعه مورد بررسی باعث بهبود عملکرد کلیه شده بود (۱۵). نتایج مطالعه حاضر نیز با نتایج این مطالعه مروری سیستماتیک هم‌خوانی دارد. هیچ‌کدام از مطالعات نشان ندادند که تجویز ویتامین D باعث بروز هیپرکلسمی می‌شود که با مطالعه ما نیز هم‌خوانی داشت. هم‌چنین نتایج این مطالعه نشان داد که درمان با کوله کلسی فرول می‌تواند نسبت آلبومین به کراتین ادرار (UACR) را از ۷ تا ۲۶/۴ درصد کاهش دهد که البته نشان داده شد که این کاهش محسوس در UACR در طول ۲ ماه اول درمان بوده است. هم‌چنین طی درمان با آنالوگ ویتامین D (پاری کلسیتول و کلسیتریول) پروتئینوری به صورت

درمان، ۲۱۸/۴ و پس از درمان، ۱۹۱/۹ بوده که نشان دهنده کاهش بیشتر کلسترول پس از درمان در گروه مورد بوده و این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد.

در گروه مورد، میزان LDL قبل از درمان، ۱۰۸/۲ و پس از درمان، ۸۸/۵ بوده است و در گروه شاهد میزان LDL قبل از درمان، ۱۰۷/۲ و پس از درمان، ۹۶/۱ بوده که نشان دهنده کاهش بیشتر LDL در گروه مورد پس از مداخله بوده است که این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد.

در گروه مورد، میزان HDL قبل از درمان، ۳۹/۷ و پس از درمان، ۴۳/۷ بوده است و در گروه شاهد میزان HDL قبل از درمان، ۴۰/۲ و پس از درمان ۴۱/۸ بوده که نشان دهنده افزایش بیشتر HDL در گروه مورد پس از مداخله بوده است. این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد.

در گروه مورد، سطح Ca قبل از درمان، ۸/۴ و پس از درمان، ۹/۴ بوده است و در گروه شاهد سطح Ca قبل از درمان ۸/۳ و پس از درمان، ۸/۴ بوده که نشان دهنده افزایش بیشتر سطح Ca پس از درمان در گروه مورد بوده و این افزایش از لحاظ آماری در گروه مورد معنی‌دار بوده است.

در گروه مورد، میزان K قبل از درمان، ۴/۲ و پس از درمان، ۳/۱ بوده است و در گروه شاهد، سطح K قبل از درمان ۴/۲ و پس از درمان، ۴/۳ بوده که نشان دهنده کاهش سطح K (از لحاظ آماری معنی‌دار) در گروه مورد و افزایش آن در گروه شاهد می‌باشد. این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نیست.

هم‌چنین در هر دو گروه مطالعه، قبل و پس از مداخله، سطح متغیرهای دیگری مانند FBS، 25OHVITD3، P و ESR سنجیده شد که نتایج آن‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

هم‌چنین نسبت CRP در دو گروه در کمتر از پنجاه درصد موارد برآورد شد و بر اساس آزمون کای مربع مشخص شد که تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

البرزی و همکاران نیز در سال ۲۰۰۸ دریافتند که آنالوگ‌های جدید ویتامین D مانند پاریکلسیتول باعث کاهش پروتئینوری و التهاب در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی می‌گردد (۲۰) که نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه حاضر شباهت داشت. کمبود ویتامین D در کل جهان شایع می‌باشد، به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت و فشارخون بالا، هم‌چنین با مقاومت به انسولین و بیماری‌های قلبی و عروقی در ارتباط می‌باشد که همه این بیماری‌ها پروتئینوری را تشدید می‌کنند (۲۱).

در یک مطالعه که توسط نیک داران و همکاران در سال ۲۰۱۲ با عنوان اثرات کلسیتریول بر روی پروتئینوری در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد، تعداد ۱۱۹ بیمار مبتلا به دیابت انتخاب شدند و به مدت ۸ هفته تحت درمان با کلسیتریول قرار گرفتند. در تمام بیماران سطح ویتامین D و نسبت آلبومین به کراتینین اندازه‌گیری شد و در پایان درمان نیز این آزمایشات مجدداً تکرار گردید. نتیجه نشان داد که بین سطح ویتامین D و پروتئینوری ارتباط وجود دارد و درمان با کلسیتریول باعث کاهش ترشح آلبومین می‌شود که البته این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/22$)، اما اثرات کلسیتریول بر روی کاهش فشارخون دیاستولی HbA1C و سطح کلسترول خون، LDL, HDL معنی‌دار بود (۲۲). در مطالعه حاضر نیز میزان کلسترول کاهش معنی‌داری پیدا کرده بود که با مطالعه فوق هم‌خوانی داشت. نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه ما متناقض بود، البته نویسندگان مقاله علت این عدم تأثیر کلسیتریول بر روی پروتئینوری را دوره کوتاه مدت درمان و پی‌گیری بیماران و هم‌چنین حجم کوچک مطالعه بیان کردند.

برخلاف مطالعات قلبی، کائوسوس و همکاران در سال ۲۰۱۴ طی یک مطالعه مقطعی، سطح ویتامین D را در بیماران مبتلا به CKD و بدون CKD بررسی کردند و به این نتیجه کلی رسیدند که سطح ویتامین D در افراد با بیماری کلیوی و بدون بیماری کلیوی مشابه می‌باشد (۲۳). اما در مطالعه حاضر افزایش سطح ویتامین D در گروه مورد از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

معنی‌داری کاهش پیدا کرده بود که نتایج مطالعه حاضر با نتایج این مطالعه مرور سیستماتیک مطابقت داشت. دریک مطالعه متا آنالیز که در سال ۲۰۱۳ توسط ژو و همکاران با عنوان «تأثیر ویتامین D بر روی بیماران مزمن کلیه (CKD) که تحت دیالیز نیستند» انجام شد، این نتیجه به دست آمد که ویتامین D باعث کاهش پروتئینوری می‌گردد (۱۶). این نتیجه با نتیجه یک مطالعه متا آنالیز دیگر در سال ۲۰۱۱ که توسط کاندولا و همکاران انجام شد نیز هم‌خوانی داشت (۱۷).

پروتئینوری هال مارک بیماری‌های کلیوی می‌باشد و یک فاکتور تعیین کننده مهم پیش آگهی جهت پیشرفت افت عملکرد کلیه در این بیماران است. از این رو کاهش پروتئینوری باعث بهبود عملکرد کلیوی و قلبی در این بیماران می‌گردد. بنابر این استراتژی‌های کاهش پروتئینوری بیماران که شامل مهار سیستم رنین آلدوسترون، آنژیوتانسین RAAS از طریق مهار کننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین ACEI و یا بلوک کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین ARBS و کاهش فشارخون می‌باشد، درمان‌های استاندارد برای مراقبت در این بیماری است. اخیراً دریافته‌اند که فعال کننده‌های گیرنده‌های ویتامین D VDRAs باعث کاهش پروتئینوری می‌گردند.

سیستم رنین-آنژیوتانسین نقش مهمی در پیشرفت بیماری کلیوی و نفروپاتی دیابتی بازی می‌کند و درمان با مهار کننده‌های سیستم رنین-آنژیوتانسین (ACEI, ARB) ممکن است مفید باشد.

در مطالعات گزارش شده است که درمان با این داروها ممکن است به صورت جبرانی باعث افزایش سطح داخل کلیوی رنین شود. به همین دلیل، استفاده از داروهای فوق باعث بهبود کامل و جلوگیری از پیشرفت بیماری کلیوی و پروتئینوری نمی‌گردد.

در مطالعات حیوانی گزارش شده است که آنالوگ‌های ویتامین D قادر به سرکوب بیان رنین، مهار پرولیفراسیون سلول‌های مزانژیال (۱۸)، کاهش گلوامرولو اسکروزیس (۱۹) و کاهش بیان مارکرهای فیبروزیک می‌باشند.

4. Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR. Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* 1993; 265: 477-486
5. Zimpelmann J, Kumar D, Levine DZ et al. Early diabetes mellitus stimulates proximal tubule renin mRNA expression in the rat. *Kidney Int* 2000; 58: 2320-30.
6. Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433-46.
7. Muller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 221-8.
8. Nguyen G, Delarue F, Burckle C et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417-27.
9. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: An uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 724-31.
10. Helming L, Bose J, Ehrchen J, et al: 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon-gamma-mediated macrophage activation. *Blood* 2005; 106: 4351-58.
11. Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, et al: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in subtotal nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: 526-33.
12. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP: 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
13. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 69-77.
14. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al: Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: A

هان و همکاران طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲ به نتیجه رسیدند که درمان با پاری کلسیتریول که یک فعال کننده گیرنده ویتامین D است باعث کاهش پروتئینوری در بیماران کلیوی مراحل ۴-۵ که تحت دیالیز نیستند می‌شود (۲۹) که نتایج این مطالعه نیز با نتایج مطالعه ما مطابقت داشت.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که درمان با آنالوگ ویتامین D علاوه بر درمان معمول با داروهای استاندارد مثل لوزارتان و کاپتوپریل در بیماری‌های کلیوی مزمن باعث بهبود کلسترول خون، بهبود عملکرد کلیه و کاهش پروتئینوری می‌گردد که این پروتئینوری یک فاکتور مهم در پیشرفت بیماری کلیوی و بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد. در نتیجه، کاهش پروتئینوری باعث کند شدن پیشرفت به سمت نارسایی غیر قابل برگشت کلیه شده و هم چنین استفاده از آنها موجب عوارضی هم چون هایپرکلسمی و هایپرفسفاتمی نمی‌شود. بنابراین طبق نتایج این مطالعه استفاده از آنالوگ‌های ویتامین دی به همراه درمان‌های دیگر در بیمارانی که حتی کمبود ویتامین ندارند توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک و کلیه همکاران که در اهداف تحقیقاتی ما را یاری کردند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

منابع

1. Bennett PH. Epidemiology of type 2 diabetes mellitus. In: LeRoith D, Taylor SI, Olfky JM. *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 544-8.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31
3. Azizi F. Diabetes mellitus in the Islamic Republic of Iran. *IDF Bull* 1996; 41: 38-9.

- randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249-55.
15. Chokhandre, Mrunalini K., et al. Vitamin D & its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2015; 14(1), 1.
16. Xu, Lijuan, et al. "Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2013: 61387.
17. Kandula, Praveen, et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011; 6(1): 50-62.860.
18. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E: Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998, 53(6): 1696-170.
19. Panichi V, Migliori M, Taccola D, Filippi C, De Nisco L, Giovannini L, et al: Effects of 1,25(OH)₂D₃ in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int* 2001, 60(1): 87-95.
20. Alborzi, Pooneh, et al. "Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease a randomized double-blind pilot trial." *Hypertension* 2008; 52(2): 249-255
21. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731):2073-80.
22. Bonakdaran, S., M. Hami, and A. Hatefi. "The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus." *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2012; 23(6): 1215.
23. Guessous, Idris, et al. Comparisons of Serum Vitamin D Levels, Status, and Determinants in Populations With and Without Chronic Kidney Disease Not Requiring Renal Dialysis: A 24-Hour Urine Collection Population-Based Study." *Journal of Renal Nutrition* 2014; 24(5): 303-12.
24. Jorgensen, Hanne S., et al. Effect of vitamin-D analogue on albuminuria in patients with non-dialysed chronic kidney disease stage 4-5: a retrospective single center study. *BMC nephrology* 2012; 13(1): 102.