

## هیپرکلسیوری در کودکان دیابتی

مرکز طبی کودکان (۱۳۷۹)

دکتر فریدون مصطفوی، دکتر محمدجواد توکلی

بخش غدد مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

بیماری دیابت قندی شایع‌ترین بیماری متابولیک اندوکراین دوران کودکی و نوجوانی است که اثرات قابل توجه بر تکامل جسمی و روانی بیماران بر جای می‌گذارد. در مطالعات متعدد، مشخص شده که در بیماران دیابتی نوع یک، کاهش واضح توده استخوانی و نیز رشد قندی در دراز مدت ایجاد می‌شود. برای بررسی این مشکلات، تحقیقات وسیعی انجام گردیده و مشخص شده که در بسیاری از بیماران دیابتی، مقادیر مختلف کلسیم در ادرار دفع می‌گردد. ممکن است علت استئوپنی و اختلال رشد قندی کودکان دیابتی نیز دفع بیش از حد کلسیم در ادرار باشد. در این مطالعه بر آن شدیم تا با بررسی گروهی از بیماران دیابتی، میزان دفع کلسیم ادراری را در آنها بررسی کنیم و در مواردی که دفع کلسیم بیش از حد طبیعی بود، ببینیم آیا بین میزان دفع کلسیم با میزان قند خون همزمان ارتباطی وجود دارد یا خیر؟، لذا با بررسی ۵۰ کودک دیابتی که در شش ماهه دوم سال ۱۳۷۹ به بیمارستان مرکز طبی کودکان مراجعه کرده بودند، به این نتیجه رسیدیم که فراوانی هیپرکلسیوری در بیماران ۸۸٪ بود و ارتباط معنی‌داری با قند ادرار داشت و به طور معنی‌داری با افرادی که سالم هستند متفاوت بود. این تحقیق نشان دهنده تأثیر گلیکوزوری روی رشد بیماران است که می‌تواند مقداری از آن به علت دفع کالری باشد و مقداری به علت دفع کلسیم و نهایتاً با کنترل مناسب قند خون می‌توان از این دو به نحو چشمگیری کاست.

### مقدمه

دیابت ملیتوس یک اختلال غدد درون‌ریز بدن است که مهم‌ترین مشخصه آن بالا بودن قند خون است. علت آن، اختلال در ترشح انسولین و یا اختلال در اثرات انسولین و یا هر دو می‌باشد. هیپرکلسیوری عبارتست از دفع بیش از  $4 \text{ mg/kg/day}$  کلسیم در ادرار (۱). هیپرکلسیوری در بیماران دیابتی با ایجاد یک هیپوکلسیمی خفیف می‌تواند منجر به افزایش هورمون پاراتورمون شده و متعاقب آن جذب کلسیم از روده و برداشت کلسیم استخوان‌ها را تشدید نماید. همچنین علایمی نظیر سوزش ادرار، هماتوری، پروتینوری، شب‌ادراری، عفونت‌های ادراری و سنگ‌های ادراری همگی ممکن است در زمینه هیپرکلسیوری ایجاد گردد (۲).

اندازه‌گیری مقدار دفع ۲۴ ساعته کلسیم در ادرار، روش دقیقی جهت بررسی موارد هیپرکلسیوری است، ولی برای غربالگری (screening) می‌توان از اندازه‌گیری نسبت Ca/Cr در

نمونه ادرار تصادفی نیز استفاده کرد (۳). مقدار طبیعی این نسبت در کودکان (بعد از دوره شیرخوارگی) حداکثر ۰/۲۵ است (۴). از سال‌ها قبل مشخص شده که وجود هیپرکلسیوری بدون همراهی با هیپرکالسمی در کودکانی که از همه جهات دیگر سالم هستند، می‌تواند باعث استئوپنی (۵) و نیز کاهش رشد قندی در دراز مدت شود (۶). فراوانی هیپرکلسیوری در جوامع و مطالعات مختلف تفاوت‌های ناچیز نشان می‌دهد. مثلاً در مطالعه ۲۷۳ کودک سالم توسط Moore و همکاران (۷)، هیپرکلسیوری در ۲/۹٪ آنان کشف شد. و یا در مطالعه Kruse و همکاران (۸) بر روی ۵۶۴ کودک سالم، فراوانی هیپرکلسیوری ۳/۸٪ گزارش شد (البته این مطالعه بر اساس اندازه‌گیری در ادرار ۲۴ ساعته بیماران بود). همچنین در بررسی فراوانی هیپرکلسیوری در گروهی از دانش‌آموزان دبستانی تهران (۹) شد، نسبت Ca/Cr در نمونه ادرار در ۲۵٪ موارد بالاتر از مقادیر طبیعی بود. با توجه به اینکه در کودکان دیابتی، کاهش توده استخوانی و اختلال رشد قندی دیده می‌شود (۱۰، ۱۱، ۱۲). مطالعه وسیعی توسط محققین مختلف جهت کشف علت آن انجام شده است. در بررسی‌های

دیابتی نباشند، درخواست آزمایش اندازه‌گیری کلسیم و کراتینین و گلوکز در نمونه ادرار راندم، و نیز کلسیم و فسفر و آلکالین فسفاتاز و میانگین قند خون ۲۴ ساعته می‌کردیم. آزمایشات فوق همگی در آزمایشگاه بیمارستان مرکز طبی کودکان انجام شد. سپس یافته‌ها وارد رایانه شده و با بهره‌گیری از برنامه SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نوع تست آماری *t-test* غیر زوجی بود.

## یافته‌ها

از بین ۵۰ کودک دیابتی تحت مطالعه ۲۶ نفر (۵۲٪) دختر و ۲۴ نفر (۴۸٪) پسر بودند. میانگین سنی بیماران ۸/۲۲ سال بود. حداقل سن بیماران ۴ سال و حداکثر آن ۱۲ سال بود. دفع بیش از حد کلسیم در ادرار، بر اساس نسبت  $Ca/Cr$  ۲۵ درصد در ۰/۸۸ بیماران یافت شد. میانگین نسبت  $Ca/Cr$  ادراری در گروه بیماران هیپرکلسیوریک  $۰/۱۷ \pm ۰/۳۱$  بود. بین میزان قند خون و میزان دفع کلسیم در ادرار، رابطه معنی‌داری کشف نشد. همچنین میزان دفع ادراری کلسیم با سطح آلکالین فسفاتاز سرم ارتباطی نداشت ولی بین میزان دفع ادراری کلسیم با میزان دفع ادراری گلوکز ارتباط معنی‌دار وجود داشت. یعنی در مقادیر بالاتری از دفع گلوکز در ادرار، میزان دفع کلسیم در ادرار نیز افزایش نشان می‌داد (گرچه این ارتباط خطی نیست). به طوری که میانگین نسبت  $Glu/Cr$  ادراری در دیابتی‌های نرموکلسیوریک  $۱۹/۲۴ \pm ۱/۷۲$  و در دیابتی‌های هیپرکلسیوریک  $۸۳/۴۵ \pm ۳/۰۹$  بود ( $P=۰/۰۹۵$ ).

Marry F Witt (۱۳) بر روی ۲۶ کودک دیابتی، نسبت  $Ca/Cr$  در ادرار تصادفی طیف وسیعی داشت و از مقادیر نرمال تا مقادیر بسیار بیشتر از نرمال متفاوت بود، و نیز نسبت  $Ca/Cr$  ادرار ارتباطی با میزان قند خون این بیماران نداشت. همچنین مطالعات انجام شده توسط Domingueze (۱۴) Tider (۱۵)، John Imalon (۷) چنین نتیجه‌گیری کردند که میانگین نسبت  $Ca/Cr$  ادراری در ادرار راندم آنها به طور واضح بالاتر از کودکان سالم بود. و یکی از علل ایجاد استئوپنی و اختلال رشد قندی در کودکان دیابتی را هیپرکلسیوری دانستند. ما نیز در مطالعه پیش‌رو، نسبت  $Ca/Cr$  در نمونه ادرار راندم گروهی از کودکان دیابتی را بررسی کردیم، تا ببینیم نسبت به جمعیت سالم، این مقادیر تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای را نشان خواهد داد یا خیر. البته به علت مشکلات جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته در کودکان خارج از بیمارستان مخصوصاً بچه‌های کوچکتر و احتمال اشتباه این کار انجام نشد، ضمناً نمونه‌گیری ادرار در حالت ناشتا و پس از تخلیه ادرار شب انجام شد و در بیماران بستری این کار انجام نگرفت زیرا کاملاً واضح است که بی‌حرکتی باعث هیپرکلسیوری می‌شود.

## مواد و روش‌ها

تعداد ۵۰ کودک مبتلا به دیابت ملیتوس که نیمه دوم سال ۱۳۷۹ به درمانگاه مرکز طبی کودکان مراجعه کرده بودند، تحت بررسی قرار گرفتند. برای هر بیمار، پس از اطمینان از آن که به جز دیابت مشکل دیگری نداشته و نیز در حالت کنواسیدوز

جدول شماره ۱- بررسی وضعیت دفع کلسیم ادراری در ۵۰ کودک مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان در سال ۱۳۷۹

وضعیت دفع ادراری کلسیم	فراوانی	درصد	میانگین نسبت <sup>a</sup>	میانگین نسبت <sup>b</sup>
			$Glu/Cr$ ادراری $\pm$ SD	$Glu/Cr$ ادراری $\pm$ SD
هیپرکلسیوریک	۴۴	۸۸٪	$۰/۷۳ \pm ۰/۳۱$	$۸۳/۴۵ \pm ۳/۰۹$
نرموکلسیوریک	۶	۱۲٪	$۰/۱۷ \pm ۰/۰۴$	$۱۹/۴۴ \pm ۱/۷۲$
مجموع	۵۰	۱۰۰٪	—	—

$P_1 < ۰/۰۰۵$  ,  $P_2 < ۰/۰۰۹$

ادرار راندم، یک روش غربالگری جهت بررسی میزان دفع کلسیم ادرار است و برای یافتن موارد قطعی هیپرکلسیوری می‌توان از اندازه‌گیری میزان کلسیم ادرار ۲۴ ساعته کمک گرفت. ولی با توجه به مطالعات قبلی برخی محققین در مورد فراوانی هیپرکلسیوری در کودکان سالم ایرانی فراوانی بالا بودن نسبت  $Ca/Cr$  ادرار راندم ۲۵٪ بود، که پس از بررسی ادرار ۲۴ ساعته

## بحث

هدف عمده‌ای که در این مطالعه به دنبال آن بودیم، برآورد فراوانی هیپرکلسیوری در بین ۵۰ کودک مبتلا به دیابت بود. چون احتمال می‌دادیم این میزان در بین این بیماران به مقدار قابل توجه بالاتر از جمعیت سالم باشد. می‌دانیم که روش بررسی  $Ca/Cr$

فراوانی قابل توجه هیپرکلسیوری در کودکان دیابتی، بجاست که در این بیماران، در کنار سایر توجهات و کنترل‌های روتین، میزان دفع ادراری کلسیم نیز اندازه‌گیری شود، و در صورت هیپرکلسیوریک بودن اقدامات درمانی کلی که در مورد بیماران هیپرکلسیوریک غیر دیابتی رعایت می‌شود (مثل مصرف مایعات کافی، اجتناب از مصرف بیش از حد نمک، اجتناب از مصرف غذاهای حاوی اگزالات بالا، پیگیری از نظر ایجاد سنگ‌های ادراری و ...) در مورد این بیماران نیز اعمال گردد تا عوارض دراز مدت هیپرکلسیوری (مثل استئوپنی، اختلال رشد قدی، تشکیل سنگ‌های ادراری و ...) نیز به حداقل برسد. البته در بیماران دیابتی تنظیم دقیق قند خون می‌تواند هیپرکلسیوری را به حداقل کاهش دهد و در واقع مهم‌ترین اقدام برای این بیماران محسوب می‌شود.

## منابع

1. Mark A. Sperling, diabetes mellitus in Nelson textbook of ped W.B Saunders Company 2000; 1077-1079.
2. Albright FP, et al. Idiopathic hypercalciuria. A preliminary report. Proc Royal Soc Med 1983; 46: 1077-1079.
3. Santos F, Saurez D. Idiopathic hypercalciuria in children. J Pediatrics 1987; 110: 238-243.
4. Tider M, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets, with hypercalciuria. N Eng J Med 1985; 312: 611-617.
5. Rasmusen H. Familial hypophosphatemic rickets, and vit D dependent rickets. New York. Mc Grewhill 1978; 1537.
6. Coc FL, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria. N Eng J Med 1979; 300: 337-340.
7. Kruse K. Reference value for urinary calcium excretion and screening for hypercalcemia. Eur J Ped 1984; 25: 143-146.

در اینها، هیپرکلسیوری در ۳/۵ تا ۵/۳ درصد این افراد، سالم تحت بررسی قطعیت یافت (۹). اگر مطالعه خودمان را با مطالعه مذکور مقایسه کنیم، مشخص می‌شود که نسبت Ca/Cr ادراری بالاتر از نرمال، در ۸۸٪ بیماران دیابتی تحت بررسی وجود داشته است، که ۳/۴ برابر بیشتر از جمعیت سالم است. در این مطالعه ما به این نتیجه رسیدیم که در بیماران تحت مطالعه نسبت Ca/Cr ادراری طیف وسیعی داشت و در برخی بیماران در محدوده طبیعی و در برخی دیگر بسیار بیشتر بود. و نیز اینکه بین قند خون و میزان دفع ادراری کلسیم ارتباطی به دست نیامد، که این یافته‌ها با نتایج بررسی‌های Mary F Witt و همکاران (۱۳) مطابقت دارد. همچنین در مطالعه ما مشخص شده، که نسبت Ca/Cr ادراری در کودکان دیابتی خیلی بالاتر از کودکان سالم است، که دقیقاً منطبق بر نتایج بررسی‌های John I Malon (۱۲) می‌باشد. با توجه به مجموع نتایج به دست آمده و با توجه به

۸- پایان‌نامه تخصصی کودکان: دکتر سید طاهر اصفهانی، دکتر عباس مدنی، دکتر اشرف سیادت، سید علی، دکتر محمد نبوی. بررسی فراوانی هیپرکلسیوری و علائم و نشانه‌های بالینی ناشی از آن در بین کودکان منطقه ۶ آموزش و پرورش تهران ۱۳۷۸.

9. Santiago JV. Decreased cortical thickness and osteopenia in children with diabetes mellitus. J Clin Endocrinol, Metab 1977; 45: 845-848.
10. Bloom R, et al. Diminution of bone mass in childhood diabetes 1997; 26: 1052-1055.
11. John I Moio. Hypercalciuria, hyperphosphaturia and growth retardation in children with diabetes mellitus 1086; 78: 298-304.
12. Mary F Witt. Use of oral calcium loading to characterize the hypercalciuria of young IDDM. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57: 94-100.
13. Domingueze JH, Gray RW. Dietary phosphate deprivation. J Clin Endocrinol Metab 1976; 43: 10-14.