

مقاله اصلی

بررسی شیوع کاهش دانسیته معدنی استخوان در بیماران پیوند کلیه با بیش از یک سال پیوند و عوامل مؤثر بر آن

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۱۹ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۵/۸

خلاصه

مقدمه

کاهش تراکم معدنی استخوان یکی از عوارض شایع بیماران پیوند کلیه می باشد که با تشخیص و درمان به موقع می توان عواقب حاصل از آن را به حداقل رساند. در این مطالعه شیوع کاهش تراکم معدنی استخوان در بیمارانی که حداقل یک سال از پیوند شان گذشته، بررسی شده است.

روش کار

در این مطالعه مقطعی توصیفی، تمامی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا(ع) در سالهای ۱۳۸۳-۱۳۸۶ بررسی شدند. بیماران پیوند کلیه که حداقل یک سال از پیوند آنها گذشته و عملکرد کلیه پیوندی خوب بود انتخاب شدند و برای آنها تراکم معدنی استخوان به روش جذب سنجی انرژی اشعه ایکس انجام شد. میزان کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز و پاراتورمون سرم نیز اندازه گیری شد و نتایج به دست آمده به وسیله نرم افزار SPSS و آزمون های آماری تی، مجذور کای، آنالیز واریانس مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

۱۸۲ بیمار وارد مطالعه شدند. فراوانی کلی کاهش تراکم معدنی استخوان ۸۷/۴٪ بود. در استخوان ران استئوپنی در ۷۳/۶٪ و استئوپروز در ۱۳/۸٪ و در مهره های کمری استئوپنی در ۶۶/۵٪ و استئوپروز در ۲۰/۹٪ از بیماران دیده شد. در مقایسه مدت زمان دیالیز قبل از پیوند ($p=0/777$ و $p=0/420$)، طول مدت پیوند ($p=0/927$ و $p=0/271$)، میزان PTH ($p=0/908$ و $p=0/146$) و کلسیم ($p=0/348$ و $p=0/265$) در بیماران بر اساس نتایج دانسیتومتری گردن استخوان ران و ستون فقرات کمری با توجه به آزمون آنالیز واریانس تفاوت معنی داری وجود نداشت.

نتیجه گیری

فراوانی کاهش تراکم معدنی استخوان در بیماران پیوند کلیه حتی پس از یک سال از پیوند کلیه و با کارکرد خوب کلیه پیوندی، بالاست.

کلمات کلیدی: پیوند کلیه، تراکم معدنی استخوان، جذب سنجی انرژی اشعه ایکس

۱ فرزانه شریفی پور
۲ عبدالله بهرامی
۳ حبیب ... اسماعیلی
۴ عباسعلی زراعتی*
۵ فرناز کلانی مقدم
۶ مریم حامی
۷ فریبرز سلطانی
۸ ویدا معرفت

۱-۶، ۴، ۱-استادیار نفرولوژی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

۳- متخصص آمار، مشهد، ایران

۵- پزشک عمومی، مشهد، ایران

۷- کارشناس مدیریت دولتی، مشهد، ایران

۸- کارشناس پرستاری مشهد، ایران

*مشهد- بیمارستان امام رضا (ع)، گروه داخلی،

بخش نفرولوژی، مشهد، ایران

تلفن: ۹۸-۹۱۵۵۰۳۷۱۲۴

email: Zeraatia@mums.ac.ir

مقدمه

تعداد بیماران گیرنده پیوند کلیه به دنبال نارسایی مزمن کلیه رو به افزایش است و با استفاده از داروهای جدید، طول عمر بیماران و کلیه پیوندی نیز افزایش یافته است. این امر سبب شده تا عوارض غیر کلیوی در این بیماران افزایش یابد. یکی از این عوارض درگیری استخوانها است که به صورت کاهش توده معدنی استخوانها بروز می کند و سبب افزایش احتمال بروز شکستگی می شود. حداکثر میزان کاهش توده معدنی استخوان در طی سال اول پس از پیوند رخ می دهد اما می تواند در ادامه زندگی این بیماران نیز وجود داشته باشد (۱). عوامل متعددی مانند وجود استئودیسروفی کلیوی ناشی از بیماری مزمن کلیوی قبل از پیوند و مصرف داروهای مانند گلوکوکورتیکوئیدها و سیکلوسپورین پس از پیوند، در بروز کاهش تراکم معدنی استخوان در این بیماران نقش دارند (۲).

بیشتر مطالعات در بیماران پیوندی در سال اول پیوند کلیه صورت گرفته است در این زمان مقادیر داروی مصرفی بالا است و بیماران در ریسک پس زدن حاد و نارسایی کلیه پیوندی و مصرف کورتیکواستروئید با دوز بالا قرار دارند. هدف از این مطالعه تعیین میزان شیوع کاهش تراکم استخوانی یک سال پس از پیوند در گیرندگان پیوند با کار خوب کلیه پیوندی (که در آنها میزان مصرف داروها بخصوص کورتیکواستروئیدها بسیار کاهش یافته) و بررسی عوامل موثر بر آن است.

روش کار

در این مطالعه مقطعی توصیفی، تمامی بیمارانی که بین سالهای ۱۳۸۳-۱۳۸۶ به کلینیک پیوند کلیه بیمارستان امام رضا(ع) مشهد مراجعه کرده بودند، و حداقل ۱۲ ماه از پیوند آنها می گذشت و کار کلیه پیوندی آنها طبیعی بود و پس زدن حاد در شش ماه اخیر نداشتند، وارد مطالعه شدند. به تمام بیماران در مورد عوارض استخوانی در پیوند کلیه و لزوم بررسی آن توضیحات لازم داده شد. بیماران تحت درمان با ترکیبات ویتامین D و بیس فسفوناتها از مطالعه حذف شدند در مجموع ۱۸۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. در تمام این بیماران دانسیتمتری استخوان به روش جذب سنجی دوگانه اشعه ایکس (DEXA)

انجام شد. کراتینین، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز و پاراتورمون (PTH) سرم نیز همزمان اندازه گیری شد. اطلاعات مربوط به بیماران شامل سن، جنس، مدت زمان دیالیز، مدت زمانی که از پیوند آنها گذشته بود، دفعات پیوند، سابقه دیابت، نوع داروهای مصرفی برای پیوند و مقدار آنها، BMI به همراه نتایج آزمایشات ثبت شد. تفسیر نتایج بررسی تراکم استخوان بر مبنای تعریف WHO انجام گرفت که بر اساس آن T-score کمتر از $-2/5$ - معادل استئوپروز، و T-score بین -1 تا $-2/5$ معادل استئوپنی و T-score بیشتر از -1 طبیعی تلقی می شود.

اطلاعات به دست آمده در بسته بندی نرم افزاری SPSS قرار گرفت تا مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گیرد. در این تحقیق از روش های آماری تی دوگانه، مجذور کای، و آنالیز واریانس استفاده شد. برای تمام بیماران در مورد عوارض استخوانی در پیوند کلیه و لزوم بررسی آن توضیح داده شد و در صورت تمایل آزمایشات و بررسی تراکم معدنی استخوان به روش جذب سنجی دو گانه اشعه ایکس انجام می شد. این بررسی ها هیچگونه خطری را متوجه بیماران نمی کند.

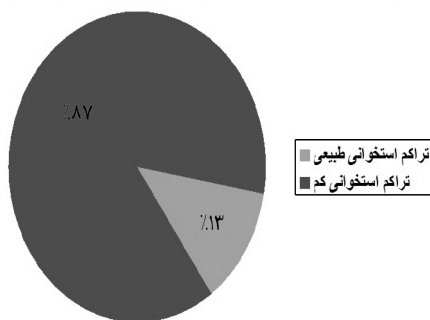
نتایج

از مجموع ۱۸۲ بیمار ۹۳ نفر (۵۱٪) مرد و ۸۹ نفر (۴۹٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران $36/1 \pm 12/3$ سال بود. ۱۲ نفر دیابتی (۶/۶٪) و ۱۷۰ نفر غیر دیابتی (۹۳/۴٪) بودند. ۱۷۱ نفر پیوند اول (۹۴٪) و ۱۱ نفر پیوند دوم (۹۴٪) بودند. میانگین مدت زمان دیالیز $20/2 \pm 23/2$ ماه و میانگین زمان سپری شده پس از پیوند کلیه $45/8 \pm 23/5$ ماه بود. در بررسی تراکم معدنی استخوان به روش DEXA در گردن استخوان ران میانگین T-score $0/70 \pm$ و $1/68$ Z-score $0/75 \pm 1/39$ بود. در بررسی مهره های کمری T-score $0/79 \pm 1/92$ و Z-score $0/77 \pm 1/58$ بود. اطلاعات مربوط به بیماران در جدول ۱ آمده است.

در گردن استخوان ران از مجموع ۱۸۲ نفر، ۲۳ نفر (۱۲/۶٪) در محدوده طبیعی، ۱۳۴ نفر (۷۳/۶٪) دچار استئوپنی و ۲۵ نفر (۱۳/۸٪) دچار استئوپروز بودند که در مقایسه فراوانی استئوپنی در گردن استخوان ران با آزمون مجذور کای بدون پارامتر میزان شیوع استئوپنی قابل توجه است ($p=0/000$) (نمودار ۱).

جدول ۱- مشخصات گیرندگان پیوند کلیه (تعداد ۱۸۲ نفر)

| مرد/زن | ۸۹/۹۳ |
|-------------------------------------|----------------|
| سن (سال) | ۳۶/۱۴ ± ۱۲/۲۶ |
| دیابت ملیتوس | ۱۲ نفر |
| مدت زمان همودیالیز (ماه) | ۲۳/۱ ± ۲۰/۲ |
| مدت زمان پس از پیوند (ماه) | ۴۵/۸ ± ۲۳/۵ |
| پیوند مجدد | ۱۱ نفر |
| مقدار پردنیزولون میلی گرم در روز | ۵/۶۵ ± ۱/۸۸ |
| مقدار سیکلوسپورین (میلی گرم در روز) | ۱۶۸/۶ ± ۳۸/۴ |
| مایکوفولات (گرم در روز) | ۱/۵ ± ۰/۵ |
| کراتینین سرم (میلی گرم در دسی لیتر) | ۱/۲۲ ± ۰/۳۳ |
| PTH (ng/l) | ۴۷/۲۷ ± ۲۸/۵۶ |
| کلسیم سرم (میلی گرم در دسی لیتر) | ۹/۳۸ ± ۰/۳۸ |
| فسفر سرم (میلی گرم در دسی لیتر) | ۳/۷۱ ± ۰/۰۶ |
| آلکالین فسفاتاز | ۱۲۸/۶۸ ± ۶۵/۸۶ |



نمودار ۲- درصد فراوانی کاهش تراکم استخوانی در بیماران

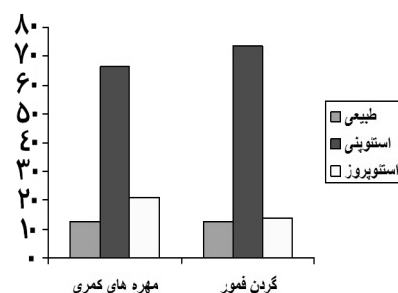
پیوند کلیه مورد مطالعه

با در نظر گرفتن شیوع بالای کاهش تراکم معدنی استخوان در بیماران پیوند کلیه، بررسی عواملی که می توانند سبب کاهش تراکم معدنی استخوان شوند مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

در مقایسه مدت زمان دیالیز قبل از پیوند در بیماران بر اساس نتایج دانسیتومتری گردن استخوان ران و ستون فقرات کمری با توجه به آزمون آنالیز واریانس تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p=0/420$ و $p=0/777$).

بین مدت زمان سپری شده از هنگام پیوند کلیه براساس نتایج دانسیتومتری گردن استخوان ران و مهره های کمری با توجه به آزمون آنالیز واریانس تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p=0/927$ و $p=0/271$). در مقایسه فراوانی نتایج دانسیتومتری گردن استخوان ران و مهره های کمری در بیماران به تفکیک سابقه دیابت با توجه به آزمون مجذور کای، تفاوت قابل توجهی وجود نداشت ($p=0/384$ و $p=0/818$).

میانگین میزان PTH بر اساس دانسیتومتری استخوانی در گردن استخوان ران و مهره های کمری با توجه به آزمون آنالیز واریانس تفاوت معنی داری نداشت ($p=0/908$ و $p=0/146$). میانگین میزان کلسیم نیز بر اساس دانسیتومتری استخوان در گردن استخوان ران و مهره های کمری نیز با توجه به آزمون آنالیز واریانس تفاوت معنی داری نداشت ($p=0/348$ و $p=0/265$). میانگین دوز کورتیکو استروئیدها در سه گروه از بیماران بر اساس دانسیتومتری استخوانی در گردن استخوان ران و ستون فقرات کمری مورد مقایسه قرار گرفت و در مجموع با توجه به



نمودار ۱- درصد فراوانی بیماران با توجه به نتیجه دانسیتومتری

استخوان ران و مهره های کمری

در مهره های کمری L2-4 از مجموع ۱۸۲ بیمار، ۲۳ نفر (۱۲/۶٪) در محدوده طبیعی، ۱۲۱ نفر (۶۶/۵٪) دچار استئوپنی و ۳۸ نفر (۲۰/۹٪) مبتلا به استئوپروز بودند. در مقایسه فراوانی استئوپنی در ستون فقرات کمری، میزان شیوع استئوپنی قابل توجه است ($p=0/000$) (نمودار ۱).

در نهایت با توجه به یافته های حاصل از بررسی تراکم معدنی استخوان مشاهده شد که شیوع کلی کاهش تراکم معدنی استخوان ۸۷/۴٪ می باشد (نمودار ۲).

استخوانی ایجاد می شود (۸-۱۰). ولی پس از کاهش دوز استروئیدها به میزان ۷/۵ میلی گرم در روز، کاهش تراکم معدنی استخوان به علل دیگری مانند سن، جنس، سایر داروها و بیماری زمینه ای رخ می دهد (۱۱،۱۲). در این مطالعه نیز با توجه به مصرف مقدار کم پردنیزولون در روز، ارتباط معنی داری بین مصرف آنها با کاهش تراکم معدنی استخوان وجود نداشت. مهار کننده های کلسینورین نیز اثرات ناخواسته ای بر استخوانها دارند که افتراق آن از عوارض ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها مشکل است (۷،۱۲). در مطالعه حاضر بیماران پس از یک سال از پیوند کلیه بررسی شدند تا اثرات مقادیر بالای گلوکوکورتیکوئیدها وجود نداشته باشد، بیماران با کار طبیعی کلیه پیوندی انتخاب شدند تا اثرات ناشی از کاهش کلیرنس کراتینین وجود نداشته باشد و پس زدن حاد در شش ماه اخیر نداشتند که مجبور به استفاده از مقادیر بالای گلوکوکورتیکوئیدها شده باشند. بیماران تحت درمان با داروهایی که بر تراکم استخوان تأثیر داشتند از مطالعه حذف شدند در این بیماران شیوع کاهش تراکم استخوانی بسیار بالا ۸۷/۴٪ بود ارتباط معنی داری بین کاهش تراکم استخوان با سن، جنس، میزان PTH سرم، کلسیم سرم، میزان پردنیزولون روزانه و مدت همودیالیز و نیز زمانی که از پیوند گذشته بود وجود نداشت اما در بیمارانی که مقادیر بالاتری سیکلوسپورین استفاده می کردند کاهش تراکم استخوان در ستون فقرات کمری بیشتر و تفاوت معنی دار بود.

نتیجه گیری

یک سال پس از پیوند که دوز کورتیکو استروئیدها و مهار کننده های کلسینورین کاهش یافته است در صورت عدم درمان، کاهش تراکم استخوان در بیماران با کار طبیعی کلیه پیوندی همچنان شایع است و درمان با کلسیم و ویتامین D یا بیس فسفوناتها توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

از حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد و خانم درسا زراعتی به جهت ویرایش مقاله سپاسگزاری می شود.

آنالیز واریانس مشاهده شد که تفاوت معنی داری در میزان کورتیکو استروئید تجویز شده به تفکیک وضعیت دانسیتمتری در بیماران وجود نداشت ($p=0/725$ و $p=0/908$).

با توجه به نتایج دانسیتمتری گردن استخوان ران، میانگین دوز روزانه سیکلوسپورین در بیماران استئوپروتیک $170/50 \pm 39/01$ در بیماران استئوپنیک $161 \pm 31/49$ و در بیماران طبیعی $32/10 \pm$ بود که در بیماران استئوپروتیک بالاتر است ولی از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت ($p=0/038$). ولی با توجه به نتایج دانسیتمتری در مهره های کمری، میانگین دوز سیکلوسپورین در بیماران گروه استئوپروتیک $176 \pm 31/8$ در بیماران استئوپنیک $168/36 \pm 20/77$ و در گروه طبیعی $22/30 \pm$ بود که تفاوت معنی دار بود ($p=0/001$).

بحث

بررسی های متعددی در مورد کاهش تراکم معدنی استخوان و عوامل مؤثر بر آن در بیماران پیوند اعضا انجام شده است. میزان شیوع کاهش توده معدنی استخوان به صورت استئوپنی و استئوپروز در مقالات مختلف متفاوت است و از ۴٪ تا ۹۰٪ و حتی ۱۰۰٪ نیز گزارش شده است (۳،۲). در مطالعه گیزا^۱ و همکاران براساس DEXA در ۲۶٪ بیماران استئوپروز، در ۳۲/۹٪ بیماران استئوپنی وجود داشته و ۴۱٪ بیماران تراکم معدنی استخوان طبیعی بوده است (۴). در مطالعه حاضر کاهش تراکم توده معدنی استخوانها به طور کلی ۸۷/۴٪ بود و ۲۲/۶٪ بیماران تراکم استخوان طبیعی داشتند. کوهن^۲ و همکاران گزارش کردند که بر اساس یافته های قبل از پیوند، احتمال شکستگی پس از پیوند رانمی توان به طور قطع تخمین زد ولی سالانه ۲٪-۳٪ و در مجموع ۲۰٪-۴۰٪ احتمال شکستگی وجود دارد (۵،۶). ریسک فاکتورهایی که بر کاهش توده معدنی استخوان در بیماران پیوند کلیه بررسی شده اند عبارتند از: سن، جنس، مدت زمان دیالیز قبل از پیوند، کلسیم سرم، PTH سرم و داروها (۷).

گلوکوکورتیکوئیدها اثرات ناخواسته ای بر استخوانها دارند (۷). در ۶-۱۲ ماه اول پس از پیوند بیشترین کاهش تراکم

¹Giza

²Cohen

References:

- 1- Cunningham J. Post transplantation bone disease. *Transplantation* 2005; 79:629-634.
- 2- López Oliva MO, Del Castillo Caba D, Sánchez Plumed J. [Changes in bone and mineral metabolism in kidney transplant patients with chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2009; 29:31-7. Spanish.
- 3- Ahmadpoor P, Reisi S, Makhdoomi K, Ghafari A, Sephrvand N, Rahimi E. Osteoporosis and related risk factors in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2009; 41:2820-2822.
- 4- Giza D, Stomper T, Katra B, Sieradzki J. Bone metabolism assessed with selected markers of bone turnover as well as densitometry analysis in patients after successful kidney transplantation. *Przegl lek* 2001; 58:979-984.
- 5- Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone disease after organ transplantation. *J bone miner Res* 2004;19:1919-1932.
- 6- Marcén R, Caballero C, Uriol O, Fernández A, Villafruela JJ, Pascual J, *et al.* Prevalence of osteoporosis, osteopenia, and vertebral fractures in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007; 39:2256.
- 7- Falkiewicz K, Boratyńska M, Zmonarski SC, Milewicz A, Patrzalek D, Biecek P, *et al.* Evolution of bone disease at 2 years after transplantation: a single-center study. *Transplant Proc* 2009; 41:3063-3066.
- 8- Weisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:1300-1313.
- 9- Cohen A, Ebeling P, Sprague S, Shane E. In : Favus MJ. editor. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington DC: American society for Bone Mineral research; 2003. p.370-379.
- 10- Nouri-Majalan N, Sanadgol H, Rahimian M, Soleimani H. Bone mineral density in kidney transplant recipients and patients on hemodialysis A Comparison With Healthy Individuals. *Iran J Kidney Dis* 2008; 2:54-59.
- 11- Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2005; 45:638-649.
- 12- Cvijetic S, Slavicek J, Karacic I, Puretic Z, Kes P. Bone density in renal transplant recipients and in patients with chronic kidney disease: a follow-up study in children and adolescents. *Clin Nephrol* 2010; 73:197-203.
- 13- Cueto-Manzano AM, Konel S, Crowley V, France MW, Freemont AJ, Adams JE, *et al.* Bone histopathology and densitometry comparison between cyclosporine a monotherapy and prednisolone plus azathioprine dual immunosuppression in renal transplant patients. *Transplantation* 2003; 75:2053-2058.