

بررسی تاثیر دی پیریدامول در درمان هیپوفسفاتیسمی در گیرندگان پیوند کلیه

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۲/۱ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۲/۱۰

خلاصه

مقدمه

هیپوفسفاتیسمی می تواند در بیماران گیرنده پیوند کلیه دیده شود. دی پیریدامول سبب افزایش جذب توبولی فسفات در بعضی از شرایط کلینکی میشود. در حال حاضر اطلاعات اندکی در باره اثرات این دارو در بیماران پیوندی وجود دارد.

روش کار

در مطالعه حاضر ۲۸ بیمار پیوند کلیوی که کمتر از ۹ ماه از پیوند سطح سرمی فسفر کمتر از ۲ میلی گرم در دسی لیتر آن‌ها می گذشت، انتخاب شدند و پس از بررسی اولیه از نظر کلسیم، فسفر، PTH، GFR و renal tubular reabsorption of pi در بیمار تحت درمان با دی پیریدامول ۷۵ میلی گرم ۴ بار در روز قرار گرفتند و سپس در پایان ۳ هفته مجدداً بررسی فوق تکرار شد و نتایج به دست آمده مقایسه شدند.

نتایج

هیچ کدام از بیماران دارویی که متابولیسم فسفات را تغییر دهد دریافت نمی کردند. متوسط سطح سرمی و سطح ادراری فسفات قبل از درمان به ترتیب برابر با $0.36 \pm 1/68$ و $735/32$ میلی گرم در دسی لیتر و پس از درمان متوسط سطح سرمی و ادراری فسفات به ترتیب برابر با $0.72 \pm 2/47$ و $667/91$ بود. در سطح سرمی فسفات و مقدار جذب توبولی آن قبل و پس از درمان با دی پیریدامول اختلاف قابل توجهی مشاهده شد، اما در سطح ادراری اختلاف قابل توجهی مشاهده نشد.

نتیجه گیری

درمان کوتاه مدت با دی پیریدامول می تواند سبب افزایش سطح سرمی و افزایش جذب توبولی فسفات شود. در این مطالعه اثرات منفی بر فانکشن کلیه با این درمان مشاهده نشد.

کلمات کلیدی

هیپوفسفاتیسمی، پیوند کلیه، دیپیریدامول

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

مهین قربان صباغ^۱

فاطمه ناظمیان^۲

عباسعلی زراعتی^۳

موسی ملکی^۴

رضا جاویدی دشتیباض^{۵*}

۱-استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد

۲-استاد گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد

۳-دانشیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد

۴-نفرولوژیست

۵-دانشجوی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد

*نویسنده مسئول

مشهد- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد

تلفن تماس: ۰۹۱۵۱۵۷۳۴۹۰

Email: reza.javidi.db@gmail.com

مقدمه

هیپوفسفاتی یکی از مشکلات شایع پس از انجام موفق پیوند کلیه به خصوص در هفته‌ها و ماه‌های اول پس از انجام پیوند می‌باشد و در برخی از رفرانس‌ها شیوع آن تا ۹۰٪ گزارش شده است. اما ممکن است ایجاد هیپوفسفاتی تا ۱۲ ماه پس از پیوند به تاخیر افتد و گاهی برای چندین سال پایدار بماند (۱-۲).

اگرچه در گذشته علت هیپوفسفاتی پس از پیوند را هیپوپاراتیروئیدیسم ثالثیه می‌دانستند، مطالعات اخیر مطرح کننده نقش FGF23 به عنوان علت هیپوفسفاتی است (۳-۴). هیپوفسفاتی پس از پیوند می‌تواند سبب ایجاد اختلال در عملکرد لکوسیته و پلاکت‌ها، اختلالات مغزی و نارسایی تنفسی و قلبی و حتی رابدومیولیز شود (۵).

گاید لاین درمانی مشخص برای این عارضه به درستی تعریف نشده است و درمان جایگزینی فسفات اگرچه کمک کننده است اما می‌تواند سبب هایپر پاراتیروئیدیسم ثانویه و هم‌چنین افزایش خطر سنگ کلیه شود.

در بیماران غیر پیوندی دی پیریدامول سبب کاهش دفع ادراری فسفات و افزایش سطح سرمی فسفر می‌شود اما در بیماران پیوندی این موضوع کاملاً ثابت نشده است.

در این مطالعه بیماران پیوند کلیه و هیپوفسفاتی به مدت ۳ هفته تحت درمان با دی پیریدامول قرار گرفتند و تاثیر این دارو در افزایش سطح سرمی فسفر بررسی شد.

روش کار

در مطالعه حاضر بیماران پیوند کلیوی با گذشت کمتر از ۹ ماه از پیوند که سطح سرمی فسفر کمتر از ۲ میلی گرم در دسی لیتر و کراتینین کمتر از ۱/۸ میلی گرم در دسی لیتر داشتند انتخاب شدند. در ابتدا این بیماران از نظر کلسیم، فسفر، PTH، ویتامین D، GFR و tpmi/GFR (renal tubular reabsorbtin) دوز تجمعی استروئید، سطح سرمی سیکلوسپورین، ادرار ۲۴ ساعته از نظر کلسیم و فسفر و CI مورد بررسی قرار گرفتند. سپس بیماران را تحت درمان با دی پیریدامول ۷۵ میلی گرم ۴ بار در روز قرار داده و در پایان ۳ هفته مجدداً بررسی‌های فوق تکرار شدند و نتایج به دست آمده مقایسه و تحت ارزیابی قرار گرفتند. (جدول ۱)

جدول ۱. مقایسه سطوح متغیرها قبل و پس از درمان با دیپیریدامول

متغیر	واحد	قبل از درمان	پس از درمان	P value (pair t test)
کراتینین سرم		۲/۱۹ ± ۳/۹۴	۱/۱۷ ± ۰/۲۵	۰/۹۳
کراتینین ادرار		۹۰۶/۰۳ ± ۵۳۹/۶۹	۱۱۱۵/۳۹ ± ۴۶۵/۲	۰/۰۸
کلسیم سرم		۸/۳۰ ± ۰/۴۵	۸/۷۶ ± ۰/۶۸	۰/۰۰۶
کلسیم ادرار		۱۷۶/۸۴	۱۴۰/۷۴	۰/۰۵
فسفر سرم		۱/۶۸ ± ۰/۳۶	۲/۷۴ ± ۰/۷۲	۰/۰۰۱
فسفر ادرار		۷۲۵/۳۲ ± ۵۴۴/۲۵	۶۶۷/۹۱ ± ۲۵۹/۸۵	۰/۵۷
۲۵ هیدروکسی ویتامین D		۱۵/۱۰ ± ۱/۰۵	۱۵/۳۲ ± ۹/۸۹	۰/۸۳
PTH		۸۵/۷ ± ۸۵/۱۶	۸۶/۱۰ ± ۶/۱۲	۰/۹۷
بازجذب توپولی		۹۹۹/۴۲ ± ۰/۴	۹۹۹/۶۹ ± ۰/۲۲	۰/۰۰۵

میزان جذب توبولی فسفات از فرمول زیر محاسبه شد:

$$TRP = 1 - (UP/PP) (PCr/UCr)$$

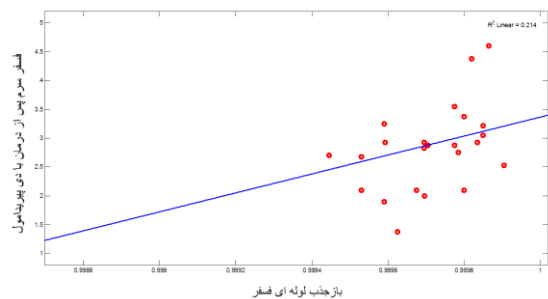
هیچ کدام از بیماران مصرف داروهای موثر بر متابولیسم فسفر را نداشتند و نیز ترکیبات کلسیم و ویتامین D، آلومینیوم هیدروکسید و sevelamer را مصرف نمی کردند. به بیماران توصیه شد که در مدت مطالعه، رژیم غذایی مشابه قبل، مصرف نمایند.

داده‌های توصیفی به صورت میانگین + انحراف معیار بیان شدند. مقایسه‌های قبل و بعد از مداخله با آزمون تی زوجی یا معادل ناپارامتریک آن، آزمون ویلیکاکسون انجام شد. تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۵) انجام شد. $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

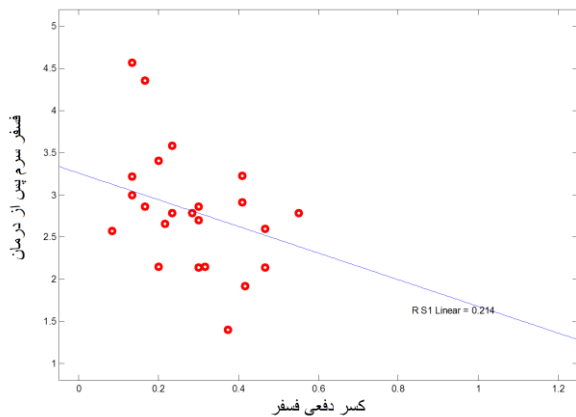
نتایج

در مدت مطالعه ۲۸ بیمار با میانگین سن ۳۸ سال با انحراف معیار ۱۲/۷۴ و حداقل سن ۱۰ سال و حداکثر ۶۳ سال مورد بررسی قرار گرفتند. در بررسی یافته‌های حاصل از پژوهش مشخص شد که از ۲۸ بیمار ۵۰٪ زن و ۵۰٪ مرد بودند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان فسفر و کلسیم سرم و باز جذب لوله‌ای فسفر به طور معنی داری پس از درمان با دی پیریدامول افزایش یافته است (نمودار ۱). میزان کلسیم ادراری پس از درمان با دی پیریدامول کاهش نشان داد که با (test pair t) $p < 0.05$ در حد مرزی معنی دار بود (نمودار ۲). میزان فسفر ادرار پس از درمان با دی پیریدامول کاهش نشان داد ولی این کاهش به لحاظ آماری معنی دار نبود. $(p = 0.057)$ (pair t test) میزان کراتینین سرم و ادرار و سطوح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D, PTH تفاوت معنی داری نشان ندادند.



نمودار ۱. باز جذب لوله ای فسفر پس از درمان با دی پیریدامول



نمودار ۲. میزان فسفر ادرار پس از درمان با دی پیریدامول

سطوح سرمی فسفر قبل و بعد از درمان با دیپیریدامول به تفکیک جنس نیز بررسی شد که در هر دو جنس سطوح سرمی فسفر پس از درمان به طور معنی داری افزایش نشان داد. (جدول ۲)

جدول ۲. مقایسه سطوح سرمی فسفر قبل و بعد از درمان با دی پیریدامول به تفکیک جنس

P value	پس از درمان	قبل از درمان	
۰/۰۰۰۱	۲/۸۴ ± ۰/۷۴	۱/۶۴ ± ۰/۴۶	مرد
۰/۰۰۱	۲/۶۲ ± ۰/۷۱	۱/۷۱ ± ۰/۲۴	زن

در مطالعه حاضر ارتباط مستقیم و معنی داری بین باز جذب لوله‌ای فسفر و سطح فسفر سرم پس از درمان با دی پیریدامول مشاهده شد. بر این اساس به ازای باز جذب ۱ میلی‌گرم فسفر ۰/۶۲ میلی‌گرم در دسی لیتر فسفر سرم افزایش یافته است.

در مطالعه حاضر ارتباط معکوس و معنی داری بین کسر دفعی فسفر و سطح فسفر سرم پس از درمان با دی پیریدامول مشاهده شد. بر این اساس به ازای یک واحد کسر دفعی فسفر، ۰/۶۴ میلی‌گرم در دسی لیتر فسفر سرم کاهش یافته است.

بحث

افزایش دفع ادراری فسفات ثانوی به هاپر پارتریوئیدی پایدار علت عمده هیپو فسفاتمی در بیماران با پیوند کلیه می باشد فاکتور سرمی غیر از PTH (فسفاتونین) یا همان FGF23 ممکن است

در مطالعه دیگر که در سال ۲۰۰۰ توسط salikaly و همکاران در ۶ بیمار با XLH انجام شد نشان داد که ۱۲ هفته درمان با دی پیریدامول خوراکی تغییری در سطح سرمی فسفر و سطح PTH و کلستریول و دفع فسفر ندارد (۱۳).

مطالعه دیگر که توسط belendet در سال ۱۹۹۶ بر روی ۶۴ بیمار با هیپوفسفاتی ایدیوپاتیک که تحت درمان با دیپیریدامول به صورت ۷۵ میلی گرم ۴ بار در روز به مدت بیش از یکسال قرار گرفتند نشان داد که فسفر سرم در ۸۰ درصد بیماران در عرض ۳ ماه افزایش پیدا کرد و ماکزیمم افزایش آن در ۹ ماه بود. یک مطالعه دیگر توسط Dominique prie و همکاران او بر روی ۶۴ بیمار با هیپوفسفاتی اتوزوم مغلوب که Tmpo4/GFR پایین داشتند، انجام شد. این مطالعه در مراحل اولیه نشان داد که انفوزیون حاد دی پیریدامول سبب افزایش جذب توبولی فسفات در این بیماران شد. Tmpo4/GFR قبل و پس از انفوزیون حاد دی پیریدامول سبب افزایش قابل توجه Tmpo4/GFR به میزان ۲۴٪ شد اما فسفر سرمی و میزان PTH سرم و غلظت کلسیم سرمی و میزان دفع CAMP ادراری بدون تغییر بود. نتیجه این مطالعه بیانگر این بود که دی پیریدامول خوراکی می تواند سبب افزایش جذب توبولی فسفات و افزایش فسفات سرمی شود و می تواند به عنوان درمانی جهت بیماران با فسفاتوری ایدیوپاتیک بکار رود.

در مطالعه دیگری که در تگزاس امریکا بر روی شش بیمار با هیپوفسفاتی اتوزوم مغلوب انجام شد ۱۲ هفته درمان با دی پیریدامول بر روی فسفات سرمی، هورمون پاراتیروئید، ۱ و ۲۵ ویتامین D، استوکلسین و میزان جذب توبولی فسفات و میزان دفع CAMP ادراری تاثیری مشاهده نشد و به این نتیجه رسید که احتمالاً دی پیریدامول سبب بهبود بیماری استخوانی در بیماران با هیپوفسفاتی اتوزوم مغلوب نخواهد شد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر در بیماران با پیوند کلیه دی پیریدامول در درمان هیپوفسفاتی موثر بوده بدون اینکه تغییری در فاندکشن کلیوی یا سطح آلکالن فسفاتاز ایجاد نماید و ممکن است

در این بیماران عامل هیپوفسفاتی باشد (۶-۷). از علل دیگر کاهش ۲۵ هیدروکسی و ۱ و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و داروهای ایمونو ساپرسیو می باشد (۸-۹). سطوح PTH قبل از پیوند و سطوح FGF23 قبل از پیوند پیشگویی کننده هیپوفسفاتی پس از پیوند است و این هورمونها ممکن است به صورت سینرژیک سبب افزایش فسفاتوری شوند (۶-۷). cinacalcete میتواند با کاهش PTH سبب اصلاح دفع ادراری فسفات شود بدون اینکه روی FGF23 تاثیر داشته باشد (۱۰).

عمده ترین نتیجه هیپوفسفاتی پس از پیوند از دست رفتن پیشرونده استخوان و استئومالاسی است همچنین از علل دیگر هیپوفسفاتی پس از پیوند نباید از هایپر پارائیدسم ثانویه به علت عدم کارکرد مناسب گرافت غافل بود (۱۱).

در بیماران پیوندی هیپوفسفاتی را می توان با فسفات خوراکی درمان کرد اما مکمل فسفات می تواند سبب کاهش تولید ۱ و ۲۵ ویتامین D و تحریک سنتز PTH شود. اثرات مثبت دی پیریدامول در بیماران با فسفاتوری در افراد با هایپر پاراتیروئیدسم اولیه و در مواردی که کسر دفعی فسفر افزایش داشته، نشان داده شده است. همچنین ثابت شده است که دی پیریدامول نیز می تواند سبب کاهش دفع فسفات در بیماران غیر پیوندی شود (۱۳-۱۲). در یک مطالعه با دادن ۷۵ میلی گرم ۴ بار در روز از دی پیریدامول به مدت یکسال سطح فسفر به سطح نرمال رسید و باز جذب توبولی فسفات افزایش داشت (۱۲).

مداخله کم این دارو با PTH و هموستاز کلسیم این امکان را ایجاد می کند که در بیماران پیوندی نیز تحت مطالعه قرار بگیرد. مطالعه حاضر نشان داد که درمان کوتاه مدت با دی پیریدامول می تواند سبب افزایش میزان جذب توبولی فسفات و افزایش سطح سرمی آن در بیماران با پیوند کلیه شود بدون اینکه اثرات منفی بر فاندکشن کلیوی داشته باشد. در مطالعه ای که توسط balal m و همکاران در سال ۲۰۰۵ در ترکیه بر روی ۱۱ بیمار انجام شد نشان دادند که دی پیری دامول درمان موثری جهت هیپوفسفاتی پس از پیوند می باشد (۱۴).

این دارو آلترناتیو خوبی برای درمان این عارضه در بیماران با پیوند کلیه باشد. اطلاعات درباره اثرات درازمدت دیپیدامول بر روی PTH هنوز مشخص نیست و این می تواند موضوعی باشد که در مطالعات بزرگتر آینده بررسی شود. به هر حال در مطالعات کوتاه مدت دیپیدامول اثری بر روی الکلن فسفاتاز نداشته است.

تشکر و قدردانی

از پرستاران محترم بخش پیوند کلیه، به خصوص سرکار خانم ترکمنی و سرکار خانم ذولفقاری سپاسگزاری می شود.

References:

- 1- Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SM, et al. Post-transplant hypophosphatemia: tertiary 'hyper-phosphatoninism?' *Kidney Int* 2006; 70:1486-94.
- 2- Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:213-20.
- 3- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:429-35.
- 4- Bellini E, Pia A, Brizzi MP, Tampellini M, Torta M, Terzolo M, et al. Sorafenib may induce hypophosphatemia through a fibroblast growth factor-23 (FGF23)-independent mechanism. *Ann Oncol* 2011; 22:988-90.
- 5- Brunelli SM, Goldfarb S. Hypophosphatemia: clinical consequences and management. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1999-2003.
- 6- Prasad N, Jaiswal A, Agarwal V, Kumar S, Chaturvedi S, Yadav S, et al. FGF23 is associated with early post-transplant hypophosphatemia and normalizes faster than iPTH in living donor renal transplant recipients: a longitudinal follow-up study. *Clin Kidney J* 2016; 9:669-76.
- 7- Kanaan N, Claes K, Devogelaer JP, Vanderschueren D, Depresseux G, Goffin E, et al. Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone are associated with post-transplant bone mineral density loss. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1887-92.
- 8- Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:696-706.
- 9- Taweeseed PT, Disthabanchong S. Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant* 2015; 5:231-42.
- 10- Thiem U, Gessl A, Borchhardt K. Long-term clinical practice experience with cinacalcet for treatment of hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Biomed Res Int* 2015; 2015:292654.
- 11- Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of minerals and bone disorders after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21:389-403.
- 12- Prie D, Blanchet FB, Essig M, Jourdain JP, Friedlander G. Dipyridamole decreases renal phosphate leak and augments serum phosphorus in patients with low renal phosphate threshold. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1264-9.
- 13- Seikaly MG, Quigley R, Baum M. Effect of dipyridamole on serum and urinary phosphate in X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:57-9.
- 14- Balal M, Paydas S, Seyrek N, Sertdemir Y, Karayaylali I. Dipyridamole for renal phosphate leak in successfully renal transplanted hypophosphatemic patients. *Clin Nephrol* 2005; 63:87-91.

*Original Article***Investigating the Effect of Dipyridamole on Hypophosphatemia Treatment in Kidney Transplant Recipients**

Received: 19/02/2017 - Accepted: 30/04/2017

Abstract

Introduction: Hypophosphatemia can be seen in renal transplant recipients. Hyperparathyroidism, glucocorticoid treatment, and impairment of renal tubular phosphate reabsorption are the most common causes of hypophosphatemia in these patients.

It is well-known that dipyridamole enhances renal tubular phosphate reabsorption in some clinical conditions. We did not find any information about the effect of dipyridamole in renal transplant recipients (RTRs) with hypophosphatemia. For this reason, we decided to give dipyridamole 28 RTRs with hypophosphatemia.

Subjects & methods: A total of 28 RTRs whose serum phosphate and creatinine levels were below 2.5 mg/dl and 2 mg/dl, respectively, were included in this study. None of the patients received drugs altering phosphate metabolism and they did not change their routine diets. Urinary phosphate excretion and tubular phosphate reabsorption (TPR) were calculated before 3 weeks after dipyridamole treatment.

Results: The mean levels of serum and urine (daily) phosphate and TPR were 1.68 ± 0.36 mg/dl, 725.32 ± 544.25 mg/day and 999.44 ± 0.4 , respectively. After treatment, the mean levels of serum-urine phosphate and TPR were 2.47 ± 0.72 mg/dl, 667.91 ± 259.85 mg/day and 999.69 ± 0.22 , respectively. Serum phosphate level and TPR were found to be significantly different before and after dipyridamole therapy.

No significant change was observed in phosphate level before and after dipyridamole therapy.

Conclusion: On Short-term dipyridamole treatment no negative effect was observed on renal functions in these cases. Although the number of cases included in this study is small, dipyridamole is an effective choice in management of hypophosphatemic RTRs.

Key words: hypophosphatemia, renal transplantation, dipyridamole

Acknowledgement: There is no conflict of interest.

Mahin Ghorban-Sabbagh¹
Fateme Nazemian²
Abbass-Ali Zeraati³
Mousa Maleki⁴
Reza Javidi-Dashtbayaz^{*5}

1 Assistant Professor of Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences

2 Professor of Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences Assistant Professor of Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences

3 Associate Professor of Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences Assistant Professor of Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences

4 Nephrologist

5 Student of Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences

*Corresponding Author:
Faculty of Medicine, Mashhad
University of Medical Sciences
Tel: +989151573490
Email: reza.javidi.db@gmail.com