

پیوند کلیه و استئوپوروز: یک مطالعه مقطعی

دکتر محبوب لسان پزشکی*، دکتر میترا مهدوی مزده**، دکتر محمد پژوهی***،

دکتر مجتبی صداقت*، دکتر زهره حمیدی***، دکتر باقر لاریجانی***

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، دانشکده پزشکی، گروه پزشکی اجتماعی
 ** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، بخش نفرولوژی بیمارستان امام خمینی
 *** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

چکیده

کاهش تراکم استخوان در بیماران پیوند کلیه، امری شناخته شده است. در مورد این نوع استئوپوروز و عوامل مؤثر بر آن، مطالعات زیادی در جریان است. با توجه به اهمیت این مطلب و کمبود اطلاعات در این زمینه، این مطالعه جهت بررسی شیوع پوکی استخوان پس از پیوند در کشورمان و عوامل مؤثر بر آن طراحی شده است.

در ۶۱ بیمار پیوند کلیه، با حداقل سن ۲۰ سال، سنجش تراکم استخوان در دو ناحیه ستون مهره ها و لگن، به روش DXA و با استفاده از دستگاه لونا DPX-MD صورت گرفت. ۴۴ درصد شرکت کنندگان (۲۷ نفر) مرد و ۵۶ درصد آنان (۳۴ نفر)، زنان بوده اند. متوسط سن آنها به ترتیب $44/3 \pm 13/7$ و $40/7 \pm 13/7$ بوده است. متوسط مدت پیوند $33/2 \pm 33/9$ ماه (۱۷۲-۰ ماه) و متوسط مدت دیالیز 14 ± 12 ماه (۷۲-۰ ماه) بود. پوکی استخوان، با توجه به تعریف WHO در ۱۸ بیمار (۲۹/۵ درصد کل بیماران)، حداقل در یکی از مناطق اندازه گیری شده، وجود داشته است (۱۴/۸٪ بیماران در ناحیه گردن ران (Neck)، ۱۹/۷٪ در منطقه عمومی ران (Total) و ۱۶/۴٪ در منطقه ستون مهره ها (Spine)، پوکی استخوان داشتند). شیوع پوکی استخوان در افرادی که BMI کمتر از ۱۹ داشتند به طور معنی داری بالاتر بود ($P=0/007$). سن، جنس، مدت دیالیز، مدت پیوند، علت زمینه‌ای پیوند، دوز تجمعی کورتون و دوز تجمعی سیکلوسپورین رابطه معنی داری با کاهش تراکم در هیچ یک از مناطق فوق‌الذکر نداشتند.

این نتایج نشان دهنده شیوع بالای پوکی استخوان در بیماران دریافت کننده پیوند کلیه در ایران می‌باشد. غربالگری و تداخل درمانی در این مورد، باید مورد توجه خاص قرار بگیرد. (مجله طبیب شرق، سال پنجم، شماره ۱، بهار ۱۳۸۲، ص ۳۹ تا ۴۴)

کلواژه ها: سنجش تراکم استخوان، پیوند کلیه، پوکی استخوان

مقدمه

پیوند کلیه طول عمر بیماران نارسایی کلیه را در دهه‌های گذشته بهبود بخشیده و بقای آنها را سبب شده است. اکنون توجه به عوارض دیررس این روش درمانی و بهبود کیفیت زندگی این بیماران جلب شده است. پوکی استخوان از جمله این عوارض است و با کاهش تراکم معدنی استخوان معلوم می‌شود. این عارضه منجر به افزایش استعداد استخوان به بروز شکستگی‌های خود به خودی و با حداقل ضربه می‌شود.^(۱) شیوع این معضل در بیماران پیوند کلیه، بالا است^(۲،۳) و این مطلب به

خصوص در شش ماه اول بعد از پیوند مشاهده شده است.^(۴،۵) بررسیهای موجود، مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی،^(۶،۷) ضایعات استخوانی باقیمانده از نارسایی کلیه و پرکاری پاراتیروئید اصلاح نشده^(۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲) را به عنوان عوامل ایجاد کننده آن ذکر کرده‌اند. جولیان و همکاران^(۴) پوکی استخوان را منحصر به منطقه ستون مهره ها و همراه با کاهش واگردش (Turn Over) استخوانی ذکر کرده‌اند که نشان دهنده اثرات کورتیکواستروئیدها بر استخوان است. مطالعات دیگر نشان داده

تشخیصی سازمان جهانی بهداشت) به عنوان معیار پوکی استخوان مورد توجه قرار گرفت. از ۲/۵- تا ۱- به عنوان استئوپنی و T-score بالاتر از ۱- به عنوان طبیعی تلقی شدند. انجام روشهای تشخیصی به عهده اپراتور آموزش دیده بود. از میانگین و انحراف معیار برای نشان دادن نتایج، استفاده شد. $P \leq 0/05$ به عنوان تفاوت معنی دار تلقی گردید. برای تحلیل روابط متغیرهای کیفی و کمی از روش رگرسیون، برای تحلیل روابط متغیرهای کیفی چندگانه و کمی از روش ANOVA و برای تحلیل روابط بین متغیرهای کیفی از روش X^2 و تست دقیق فیشر استفاده گردید. نرم افزار مورد استفاده SPSS ۱۰ بود.

یافته ها

در این مطالعه ۴۴ درصد شرکت کنندگان مرد و ۵۶ درصد، زن بودند. متوسط سن مردان $44/3 \pm 10/44$ و زنان $40/7 \pm 13/77$ بود. متوسط مدت پیوند $33/2 \pm 33/9$ (۱۷۲-۰ ماه) و متوسط مدت دیالیز 14 ± 12 ماه (۷۲-۰ ماه) بود. (جدول ۱) پوکی استخوان در ۱۸ بیمار، (۲۹/۵ درصد) مشاهده شد. (۱۴/۸٪ بیماران در ناحیه گردن ران (Neck)، ۱۹/۷٪ در منطقه عمومی ران (Total) و ۱۶/۴٪ در منطقه ستون مهره ها (Spine) مشاهده شد) شیوع پوکی استخوان به طور معنی داری در پایین ترین گروه BMI (کمتر از ۱۹)، بالاتر بود ($P=0/007$). سن، جنس، مدت پیوند، علت زمینه‌ای نارسایی کلیه، مدت دیالیز، سن یائسگی، سابقه رد پیوند، دوزهای تجمعی پردنیزولون و سیکلوسپورین A اثر معنی داری در تشخیص پوکی استخوان در هیچ یک از مناطق بررسی شده نداشتند. شیوع علل زمینه‌ای نارسایی کلیه در جدول ۲ ذکر شده است.

است که کاهش تراکم در مناطق استخوان غیر اسفنجی نیز رخ می‌دهد.^(۵، ۶) بهر حال در مورد اینکه حداکثر کاهش تراکم در ماههای اول پس از پیوند در زمانی که دوز مصرفی کورتون بسیار بالا است، رخ می‌دهد و اینکه سرعت کاهش تراکم استخوان بعد از ۶ تا ۱۲ ماه کم می‌شود، اجماع وجود دارد،^(۴) اما اطلاعاتی که در مورد شیوع پوکی استخوان بعد از سال اول پیوند وجود دارد تا حدودی با یکدیگر متناقض است. در حالیکه بعضی محققین، نشان داده‌اند که پوکی استخوان پیشرونده نبوده و تراکم به حدود اولیه قبل از پیوند باز می‌گردد عبارت دیگر عده ای از محققین معتقدند مدتی بعد از پیوند، تراکم استخوان به میزان قبلی آن و حتی به حالتی بهتر نسبت به قبل از پیوند برمی‌گردد.^(۱۲) عده دیگر نشان داده‌اند که روند بالای کاهش تراکم حتی تا ۸ سال بعد از پیوند و پس از آن نیز وجود دارد.^(۱۳، ۱۴) اطلاعات اندکی در مورد پوکی استخوان در بیماران پیوند کلیه ایرانی موجود است. بنابراین، این مطالعه جهت بررسی شیوع پوکی استخوان در این بیماران و عوامل مؤثر بر آن طراحی شده است.

روش کار

همه بیماران حداقل ۲ ماه پس از پیوند مورد بررسی قرار گرفته و سن بیش از ۲۰ سال داشتند. بیمارانی که سابقه مصرف لوئیروکسین داشتند حذف شدند. محاسبه دوز تجمعی کورتون و ساندیمون بر اساس پرونده بیماران صورت گرفت.

اطلاعات دریافت شده از بیماران شامل سن، جنس، قد، وزن، وضعیت یائسگی، علت زمینه‌ای نارسایی کلیه، مدت دیالیز، مدت پیوند، سابقه رد پیوند و دوز تجمعی پردنیزولون و سیکلوسپورین A بود.

بیماران مورد سنجش تراکم استخوان به روش DXA در دو ناحیه ستون مهره ها و لگن (گردن ران و منطقه عمومی ران) قرار گرفتند. دستگاه مورد استفاده لونا DPX-MD بوده است. T-score مساوی و کمتر از ۲/۵- (مطابق راهنمای

جدول ۱: مشخصات بیماران

مقدار	متغیرها
۲۷/۳۴	مرد/زن
۳۴/۱۱	یائسه / غیر یائسه
$۴۰/۷ \pm ۱۳/۸$	سن زنان
$۴۴/۳ \pm ۱۰/۴$	سن مردان
$۲۴/۶ \pm ۵/۲$	BMI
۱۲ ± ۱۴	مدت دیالیز (به ماه)
$۳۲/۲ \pm ۳۳/۹$	مدت پیوند (به ماه)
$۱۲/۷ \pm ۱۰/۵$	دوز تجمعی کورتیکواستروئید (به mg)
$۱۷/۵ \pm ۱۹/۵$	دوز تجمعی سیکلوسپورین A (به mg)

جدول ۲: شیوع علل زمینه ای نارسایی کلیه

شیوع	علت زمینه ای نارسایی کلیه
۶۱/۴	دیابت
۱۸/۶۱	گلوبولونفریت مزمن
۶۱/۲	فشارخون بالا
۶۱/۱	بیماری کلیه پلی کیستیک
۶۱/۱	بیماریهای مادرزادی
۶۱/۳۵	علل دیگر

بحث

در این مطالعه شیوع پوکی استخوان و عوامل مؤثر بر آن، در ۶۱ بیمار ایرانی پیوند کلیه بررسی شده است. سن، جنس و سن

یائسگی رابطه ای با بروز پوکی استخوان نداشتند و این مطلب شاید مربوط به طیف سنی بیماران ما باشد، زیرا معمولاً در این سنین در افراد طبیعی نیز تفاوت قابل مشاهده ای از نظر سن و جنس مشاهده نمی شود. همچنین کمی تعداد زنان یائسه شاید مانع بروز اثرات یائسگی در پوکی استخوان شده است.

رابطه معنی داری بین بروز پوکی استخوان و مدت زمان پیوند، مدت دیالیز، علت زمینه ای نارسایی کلیه و سابقه پیوند یافت نشد. این مطلب ممکن است به علت تعداد کم بیماران مورد بررسی باشد و شاید با افزایش تعداد نمونه، اثرات آنها مشاهده شود. در این مطالعه BMI بالا اثر مثبتی بر تراکم استخوان در این بیماران در ناحیه ستون مهره ها داشت که مشابه نتایج قبلی است.^(۱۵،۵)

یک مکانیسم اصلی کاهش تراکم در این بیماران، استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی عنوان شده است اما در مطالعه حاضر، دوز تجمعی پردنیزولون در بروز پوکی استخوان، در این بیماران نقشی نداشته است که مشابه نتایج بعضی مطالعات^(۷،۱۱) و مخالف نتایج بعضی مطالعات دیگر^(۴، ۵، ۱۶) است. همچنین دوز

تجمعی سیکلوسپورین A در این بیماران، اثر معنی داری در کاهش تراکم استخوان نشان نداد. اگرچه در مطالعات حیوانی اثر بالا برنده واگردش (Turn Over) استخوانی این دارو مشاهده شده است^(۷، ۱۸) و در بعضی مطالعات انسانی نیز این اثر مورد تأیید قرار گرفته است.^(۲۰، ۱۹) بهرحال نتایج مطالعه ما متفاوت از نتایج این سری از مطالعات بوده است. در توضیح تفاوت نتایج مطالعه ما با مطالعاتی که اثرات این داروها را مشاهده کرده اند،^(۴، ۱۹، ۲۰) عده ای همراهی مصرف دو دارو را مانع بروز اثرات کاهنده تراکم استخوان هریک از آنها دانسته اند. عبارتی در مراحل اولیه پس از پیوند، دوز بالای کورتیکواستروئید، باعث بروز اثرات آن در کاهش واگردش (Turn Over) استخوانی می شود، در حالیکه پس از سال اول با کاهش دوز مصرفی آن، اثرات افزایشنده واگردش (Turn Over)

خود باز می‌گردد.^(۱۲) این بیماری عارضه‌ای با چندین عامل زمینه‌ساز در پاتوفیزیولوژی آن می‌باشد که بعضی ناشناخته بوده و بعضی مورد بحث و جدل می‌باشند. مطالعات با نمونه‌های بیشتر و بصورت آینده‌نگر، شاید بتواند در اظهار نظر قطعی درباره این عوامل کمک نماید. به این مسئله نیز باید توجه شود که اطلاعات مربوط به داروهای افراد از پرونده آنها تهیه شده است و با وجود دقت فراوانی که در ثبت اطلاعات دارویی مربوط به این بیماران اعمال می‌شود، ممکن است منشا خطا در اطلاعات جمع آوری شده باشد.

بهرحال غربالگری و درمان عارضه پوکی استخوان در بیماران پیوند کلیه در کشور ایران باید مورد توجه اساسی قرار گیرد.

استخوانی سیکلوسپورین A آشکار می‌گردد.^(۲۱) بطور خلاصه شیوع بالای عارضه پوکی استخوان در بیماران ایرانی پیوند کلیه مشاهده شده است، این نسبت در افراد محدوده سنی مشابه در بین شرکت کنندگان مطالعه IMOS (Iranian Multi center Osteoporosis Study) که بطور تصادفی و با استفاده از روش نمونه‌گیری خوشه‌ای از میان افراد سالم تهرانی انتخاب شده بودند و فاقد عوامل خطر شناخته شده پوکی استخوان بودند در ناحیه گردن ران (Neck) در حدود ۱/۵ درصد، در منطقه عمومی ران (Total) حدود ۱/۹ درصد و در منطقه ستون مهره‌ها (Spine) در حدود ۴/۷ درصد بود و این مطلب مخالف نظرات گروهی از محققان است که معتقدند تراکم استخوان بعد از گذشت مدت زمانی از پیوند به میزان اولیه

References

1. Royal College of Physicians of London. Osteoporosis: Clinical guidelines for prevention and treatment. Update on pharmacological interventions and an algorithm for management. London, Royal College of Physicians of London. 2001.
2. Parker CR, Freemont AJ, Blackwell PJ, et al. Cross sectional analysis of renal transplantation osteoporosis. J of Bone & Mineral Research 1999; 14: 1943-51.
3. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, et al. Post transplant bone disease: Evidence for a High Bone Reoption State. Transplantation 2000; 70:1722- 8.
4. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. N Engl J Med 1991; 325: 544.
5. Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. Nephron 1994; 66: 52.
6. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, et al. Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. Transplant Proc 1995; 27: 2224.
7. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immuno suppressive agents and the skeleton. J Bone Miner Res 1996; 11: 1.
8. Epstein S, Shane E. Transplantation osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, et al. Osteoporosis. New York: Academic Press; 1996. 947.
9. Goodman WG, Coburn JW, Slatopolsky E, Salusky IB. Renal osteodystrophy in adults and children. In: Favus MJ, et al. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, Third ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. 341.

10. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, et al. No trend towards a spontaneous improvement of hyper parathyroidism and high bone turnover in normo calcemic long-term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 746.
11. Grotz WG, Mundinger A, Gugel B, et al. Bone mineral density after kidney transplantation: A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 982.
12. Massari P. Disorders of bone and mineral metabolism after transplantation. *Kidney Int* 1999; 50: 1726.
13. Pichette V, Bonnardeaux L, Prudhomme L, et al. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 105.
14. Bagni B, Gilli P, Cavallini A, et al. Continuing loss of vertebral mineral density in renal transplant recipients. *Eur J Nucleic Med* 1994; 21: 108.
15. Ugur A, Guvener N, Is I, et al. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation* 2001; 71:645-9.
16. Massari PU, Garay G, Ulla MR. Bone mineral content in cyclosporine- treated renal transplant patients. *Transplant Proc* 1994; 26: 2646.
17. Wolpaw T, Deal CL, Fleming-Brooks S, et al. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transplant* 1994; 58: 1186.
18. Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF, et al. The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplant* 1994; 57: 1231.
19. Wilmlink JM, Bras J, Surachno S, et al. Bone repair in cyclosporine treated renal transplant patients. *Transplant Proc* 1989; 21: 1492.
20. Aubia J, Masramon J, Serrano L, et al. Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporine. *Lancet* 1988; 1: 1048.
21. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, et al. Post transplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation* 2000; 70:1722-8.
22. Hakemi M, Ganji I, Najafi D, Sadeghi M. Bone mineral density in renal transplant recipients. (Unpublished)

Kidney Graft Recipients Bone Mineral Density in Iranian

Lessan-Pezeshki M. MD^{*}, Mahdavi-Mazdeh M. MD^{**}, Pajoochi M. MD^{***}

Sedaghat M. MD^{*}, Hamidi Z. MD^{***}, Larijani B. MD^{***}

Renal transplantation triggers an early bone loss that increases the subsequent risk of osteoporosis and fractures. Little is known about the outcome of bone status after transplantation, specially, in-patient of southwest region of Asia. Therefore, we conducted a cross-sectional evaluation of bone status to find out the frequency and predictors of osteoporosis in kidney graft recipients patients in Iran.

Spinal and hipbone mineral density were assessed using a DEXA Lunar DPX-MD scanner in 61 renal graft recipients in Tehran, Iran.

In this study, 44% of patients were men (27) and 56% of them were women (34). Mean of age of them was accordingly 44.3 ± 10.44 and 40.7 ± 13.77 . Mean of transplant duration was 33.9 ± 33.2 months (minimum was 3 month and maximum 172 months). Mean of dialysis time was 12 ± 14 months (0-72 months). Osteoporosis, according to the World Health Organization definition, was observed in 18 patients (29.5% of the total population) in any of the Total or Neck or L2-L4 region (14.8% in Neck, 19.7% in Total, 16.4% in L2-L4 regions). Frequency of osteoporosis was significantly higher in lowest BMI group ($p = 0.007$). Age, sex, transplantation duration, dialysis time, cause of renal failure, steroid cumulative dosage, cyclosporine cumulative dosage, had no significant relationship with bone loss in any of regions.

These data emphasize the high prevalence of osteoporosis in Iranian kidney graft recipients. Screening and therapeutic intervention in these patients is urgently needed.

KEY WORDS: *Osteoporosis, BMD, Renal transplantation*

***Social Medicine, Faculty of medicine, Tehran University of Medical Sciences and health services, Tehran, Iran.**

****Nephrology Center of Emam Khomeini, Tehran University of Medical Sciences and health services, Tehran, Iran.**

*****Endocrinology and Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences and health services, Tehran, Iran.**