

تعیین شیوع بیماری استخوانی آدینامیک در بیماران دیالیزی مراجعه کننده به مراکز دیالیز شهر تهران

نازیلا باقری^۱، کیانوش فلک نازی^۱، *مهدی زنگی^۲، پیام صفوی نائینی^۳، مهشید باقری^۳، آزاده دهقان^۴، علی نقاش ماهری^۴

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۶/۹/۱۰

تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۵/۱۱/۲۳

تاریخ اعلام وصول: ۸۵/۸/۲۴

چکیده

سابقه و هدف: در طی سالهای گذشته، شیوع انواع مختلف بیماری استئودیستروفی کلیوی در بیماران دیالیزی به طور قابل توجهی تغییر کرده است. در چند سال اخیر بیماری استخوانی آدینامیک در جمعیت بیماران دیالیزی تبدیل به شایعترین ضایعات شده، هر چند که تا یک دهه پیش، بیشتر بیماران دارای هایپر تیروئیدی ثانویه بوده‌اند.

مواد و روشها: در این مطالعه توصیفی گذشته نگر، شیوع بیماری استخوانی آدینامیک در بیماران دیالیزی (با مدت دیالیز بیش از ۳ ماه)، با توجه به میانگین شاخصهای آزمایشگاهی ارزیابی و اطلاعات بالینی بیماران در لحظه گرفتن نمونه خون وارد مطالعه گردیده است.

یافته‌ها: بیماری استخوانی آدینامیک در بیشتر بیماران دارای بیماری استخوانی کلیوی (۴۴٪) مشخص گردید در حالیکه هایپر تیروئیدی ثانویه فقط در ۱۵٪ بیماران یافت شد. در این مطالعه بین گروههای مختلف از نظر سنی، جنسیتی و مقدار هموگلوبین و آلبومین تفاوت معنی داری وجود نداشت. بیماران با بیماری استخوانی آدینامیک دارای مقدار بالاتر کلسیم و فسفر با تفاوت معنی داری نسبت به دیگر انواع بیماریها بودند و بیماران با هایپر تیروئیدی ثانویه نیز دارای مقدار بالاتر آلکالین فسفاتاز با تفاوت معنی داری نسبت به دیگران بودند.

نتیجه گیری: بیماری استخوانی آدینامیک در جمعیت استئودیستروفی کلیوی بیماران دیالیزی ایران شایعترین است.

کلمات کلیدی: استئودیستروفی کلیوی، بیماری استخوانی آدینامیک، دیالیز، هایپر تیروئیدی ثانویه

مقدمه

تغییر در متابولیسم مواد معدنی و ساختار استخوان، یکی از عوارض شایع همراه با نارسایی پیش رونده کلیه میباشد (۳-۵). انواع مختلف بیماریهای استخوانی در این بیماران عبارت است از سیستیت اوستئیت فیروزا، استئومالاسی، Adynamic Bone Disease و استئودیستروفی مختلط که در این میان در مناطق مختلف دنیا تعداد بیماران مبتلا به سیستیت اوستئیت فیروزا در حال کاهش و Adynamic Bone Disease در حال افزایش است (۶-۸).

بیماری مزمن کلیه یک مشکل بهداشتی جهانی بشمار میرود. در آمارهای جهانی، بروز و شیوع این بیماری در حال افزایش می‌باشد (۱) که می‌تواند بعلت افزایش سالانه افرادی که درمان دارویی دریافت میکنند یا افزایش طول عمر این بیماران باشد. از سوی دیگر این بیماران هزینه‌های سنگینی به سیستم بهداشتی وارد می‌کنند (۲).

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی بخش نفرولوژی
۲- دکترای حرفه‌ای، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (*نویسنده مسوول)
تلفن: ۰۹۱۲۲۵۷۳۴۱۸ آدرس الکترونیک: mahdizangi@gmail.com
۳- دکترای حرفه‌ای، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴- رزیدنت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی، بخش نفرولوژی

استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ و با کمک تستهای آماری one way ANOVA و T-test مورد مقایسه قرار دادیم.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۲۰۲ بیمار با میانگین سنی $53/6 \pm 13/9$ و محدوده بین ۱۹ تا ۸۲ سال که ۵۹٪ آنان مرد بوده‌اند صورت گرفت. میانگین مدت زمان دیالیز ۳۳/۴ ماه در محدوده ۳ ماه تا ۲۴۳ ماه بوده است. همچنین علل زمینه‌ای نارسایی کلیه در این بیماران عبارت از ۲۵/۲٪ فشار خون، ۲۷/۷٪ دیابت، ۸/۹٪ هر دو، ۵/۴٪ PCKD، ۸/۴٪ گلوومرولونفریت، ۳/۵٪ پیلونفریت و ۲۰/۸٪ دیگر علل یا نامشخص بوده است.

یافته‌های آزمایشگاهی ای بیماران اعم از PTH، کلسیم، فسفر، آلبومین و هموگلوبین در جدول شماره ۱ آمده است. بر اساس مقدار PTH، ۴۴٪ بیماران دارای Adynamic Bone Disease، ۱۵٪ بیماری استخوانی کلیوی هایپرپاراتیروئیدی و ۴۰٪ دیگر به مواردی اعم از استخوان طبیعی یا افزایش و یا کاهش بازسازی استخوانی مبتلا بودند.

جدول ۱- یافته‌های آزمایشگاهی بیماران

محدوده	انحراف معیار \pm میانگین	
۲/۹ تا ۹۱۱۸	۳۲۲/۸ \pm ۱۹۶	PTH
۵/۱ تا ۱۲/۴	۹/۲۵ \pm ۱/۰۸	کلسیم
۲/۱ تا ۱۴/۶	۵/۸ \pm ۲	فسفر
۲/۸ تا ۷/۷	۴/۲۸ \pm ۰/۶۶	آلبومین
۱۴/۶ تا ۳/۸	۱۰/۵ \pm ۲	هموگلوبین

در بررسی این بیماران از نظر جنسیت، بیماران دارای Adynamic Bone Disease (۶۳٪ مرد)، بیماری استخوانی کلیوی هایپرپاراتیروئیدی (۵۴٪ مرد) و دیگر موارد اعم از استخوان طبیعی یا با افزایش یا کاهش بازسازی استخوانی (۶۱٪ مرد) بوده‌اند که بین آنها از این نظر اختلاف معنی داری وجود نداشت. ($P=0/291$) در ارزیابی سنی آنها، بیماران دارای Adynamic Bone Disease (۵۶ سال)، بیماری استخوانی هایپرپاراتیروئیدی (۵۵ سال) و دیگر موارد اعم از استخوان طبیعی یا با افزایش یا کاهش بازسازی استخوانی (۵۰ سال) بود که بین آنها اختلاف معنی داری وجود نداشت. ($P=0/08$).

در بررسی و مقایسه میانگین مدت زمان دیالیز در بیماران

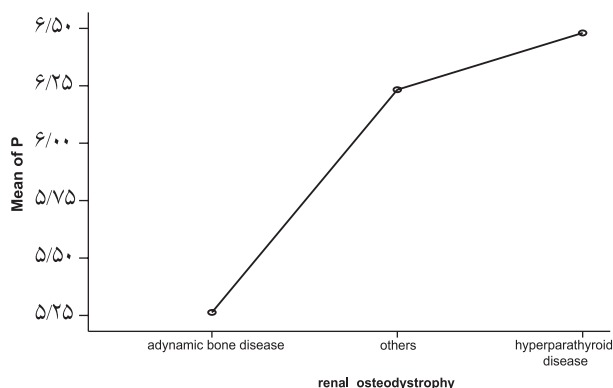
افزایش در شیوع بیماری Adynamic Bone Disease، بعلت فاکتورهای مختلفی از جمله تغییر در درمان بیماری استخوانی کلیوی (درمان با روکالترو و کربنات کلسیم) و تغییر در نوع تکنیک‌های دیالیز و همچنین جمعیت دیالیزی میباشد (افزایش تعداد افراد مسن تر و دیابتی) میباشد و این بیماری هم اکنون اصلی ترین مشکل بیماری استخوان در دیالیز پریتونئال و همودیالیز بشمار میرود (۹). عامل اصلی در ایجاد این بیماری سرکوب بیش از حد هورمون PTH در اثر استفاده از کلسیم و کلسی تریول می باشد (۱۴-۱۰). اگرچه بیشتر این بیماران بدون علامت هستند، اما از عوارض مهم این بیماری، افزایش احتمال شکستگی لگن نسبت به سایر افراد جامعه می باشد (۱۵).

در این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی شیوع بیماری Adynamic Bone Disease در کشورمان و مقایسه دیگر یافته‌های آزمایشگاهی این بیماران با دیگر بیماران نارسایی کلیه تحت دیالیز بپردازیم.

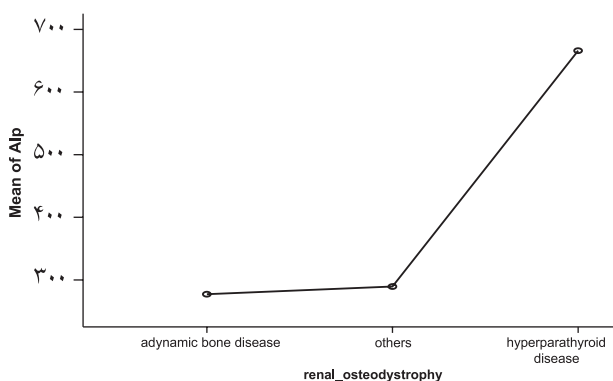
مواد و روشها

این مطالعه توصیفی گذشته نگر، بر روی بیماران دیالیزی (که بیش از ۳ ماه تحت دیالیز بوده‌اند) مراجعه کننده به مراکز دیالیز شهر تهران در سال ۱۳۸۵ صورت گرفته است که پس از اخذ رضایتنامه، بیماران دارای مشخصات لازم و تحت درمان دارویی که پرونده‌ها آنها کامل بوده، وارد مطالعه شدند و بیمارانی که دچار سایر عوارض نارسایی کلیه (غیر عارضه استخوانی) بوده‌اند از مطالعه حذف شدند. سپس. خصوصیات سن، جنس و علت زمینه‌ای بیماری نارسایی کلیه و مدت زمان تحت دیالیز بودن آنها بررسی و در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. سپس یافته‌های آزمایشگاهی آنها اعم از PTH، Ca، P، AlP، Hb و Alb ثبت شده و بر اساس میزان PTH این بیماران از نظر وجود یا عدم وجود بیماری استخوانی و نوع آن تقسیم بندی شدند (جدول ۱). در این مطالعه بیماران به سه گروه PTH بالاتر از ۴۵۰ pg/mL و تشخیص احتمالی بیماری استخوانی هایپرپاراتیروئید، PTH کمتر از ۱۰۰ pg/mL و تشخیص احتمالی بیماری استخوانی آدینامیک (Adynamic Bone Disease) و PTH در محدوده ۱۰۰ تا ۴۵۰ بعنوان مقدار طبیعی یا افزایش یا کاهش بازسازی استخوانی گروه بندی شدند (۱۶). سپس این سه گروه را از نظر معیارهای آزمایشگاهی اعم از PTH، Ca، P، AlP، Hb و Alb، با

دیگر موارد اعم از استخوان طبیعی یا با افزایش یا کاهش بازسازی استخوانی (۶/۲ Mg/dL) بود که این مقدار در بیماران دارای Adynamic Bone Disease پایین تر از بقیه بود و دارای اختلاف معنی داری با بقیه گروهها بود (P=۰/۰۰۱). در بررسی دیگر بر روی آلکالن فسفاتاز، میانگین آن در Adynamic Bone Disease (۲۷۷ U/L)، بیماری استخوانی هایپرپاراتیروئیدی (۶۶۶ U/L) و دیگر موارد اعم از استخوان طبیعی یا با افزایش یا کاهش بازسازی استخوانی (۲۸۹ U/L) بود که این مقدار در بیماران دارای بیماری استخوانی کلیوی هایپرپاراتیروئیدی بالاتر از بقیه بود و دارای اختلاف معنی داری با بقیه گروهها بود (P=۰/۰۰۰۱). نمودار (۴).



نمودار ۳- بررسی ارتباط بین مدت میزان فسفر و نوع بیماری استخوانی مبتلا به آن در بیماران دیالیزی

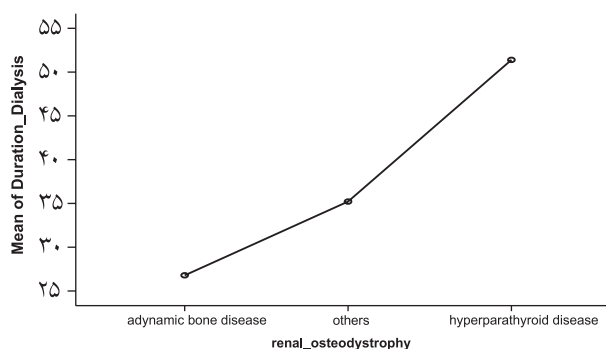


نمودار ۴- بررسی ارتباط بین مدت میزان آلکالن فسفاتاز و نوع بیماری استخوانی مبتلا به آن در بیماران دیالیزی

بحث و نتیجه گیری

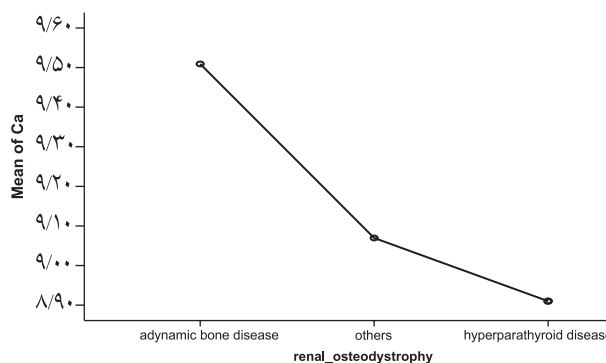
بنظر می رسد تماس و مصرف مداوم ترکیبات کلسیمی یک علت عمده در بروز ABD می باشد زیرا ترشح PTH را مهار و منجر به کاهش درصد تشکیل استخوان می گردد و مدت روزهای زیاد مصرف

Bone Disease (۲۶/۸ ماه)، بیماری استخوانی هایپرپاراتیروئیدی (ماه ۵۱/۴) و دیگر موارد اعم از استخوان طبیعی یا با افزایش یا کاهش بازسازی استخوانی (۳۵/۲ ماه) بوده است و گروه بیماران دارای Adynamic Bone Disease دارای کمترین مدت زمان دیالیز و بیماری استخوانی کلیوی هایپرپاراتیروئیدی دارای بیشترین مدت زمان دیالیز هستند و بین آنها اختلاف معنی داری وجود داشت (P=۰/۰۱۹). نمودار (۱).



نمودار ۱- بررسی ارتباط بین مدت زمان دیالیز و نوع بیماری استخوانی مبتلا به آن در بیماران دیالیزی

در ارزیابی آزمایشگاهی کلسیم و فسفر این بیماران، میانگین کلسیم در Adynamic Bone Disease (۹/۵ Mg/dL)، بیماری استخوانی هایپرپاراتیروئیدی (۸/۹ Mg/dL) و دیگر موارد اعم از استخوان طبیعی یا با افزایش یا کاهش بازسازی استخوانی (۹ Mg/dL) بود که این مقدار در بیماران دارای Adynamic Bone Disease بالاتر از بقیه بود و دارای اختلاف معنی داری با بقیه گروهها بود (P=۰/۰۰۷). نمودار (۲). در حالیکه میانگین فسفر در Adynamic Bone Disease (۵/۲ Mg/dL)، بیماری استخوانی هایپرپاراتیروئیدی (۶/۴ Mg/dL) و



نمودار ۲- بررسی ارتباط بین مدت میزان کلسیم و نوع بیماری استخوانی مبتلا به آن در بیماران دیالیزی

نسبت به دیگر بیماران بود و بیماران با تشخیص هایپر پاراتیروئیدی ثانویه مقدار Alk/Ph پایینتری نسبت به سایرین داشتند. در مطالعه Vanda Jorgetti و همکاران در سال ۲۰۰۰ استئومالاسی با $turn\ over$ پایین و استئودیستروفی مخلوط در برزیل، اوروگوئه، آرژانتین شایعتر از پرتغال و اسپانیا بود در حالیکه بیماری استخوان هایپر پاراتیروئیدی در پرتغال و اسپانیا شایعترین بود (۱۷). همچنین در مطالعه P. Ballanti و همکاران در سال ۱۹۹۶ شیوع Adynamic Bone Disease از ۱۹۸۵ تا ۱۹۹۴ در حدود ۱۵٪ ثابت بوده است (۱۸) در حالیکه در مطالعه ما بیشتر بیماران دارای Adynamic Bone Disease بودند که ۴۴٪ بیماران را در بر می گرفت. در مطالعه ای دیگر توسط M. M. Couttenye در سال ۱۹۹۷ در جمعیت اروپایی شیوع Adynamic Bone Disease در حدود ۴۳٪ بوده است (۱۹). همچنین در مطالعه Goce B و همکاران در سال ۲۰۰۳ بر روی بیماران ESRD که دیالیز نشده اند Adynamic Bone Disease در ۳۸٪ بیماران دیده شد که آماری مشابه با مطالعه ما داشت. افراد با Adynamic Bone Disease بیشتر مرد و دیابتیک و افراد با استئومالاشی بیشتر مسن (بیش از ۵۸ سال) بودند (۲۰). در مطالعه ما نیز، بیماران Adynamic Bone Disease اکثراً مرد بوده اند و سابقه دیابت بیشتر از سایرین (تا ۱۰٪ بیشتر) داشتند ولی بین آنها اختلاف معنی داری وجود نداشت. ($P=0/291$) و ($P=0/148$). و نکته پایانی آنکه با توجه به شیوع بالای Adynamic Bone Disease در کشور ما، انجام تحقیقاتی با در نظر گرفتن ریسک فاکتورهای این بیماری و نتایج درمانی پروتکل های موجود ضروری به نظر می رسد و میتواند در مواجهه با این بیماری راهگشا باشد.

کربنات کلسیم بعنوان فسفات باندر و ساپرشن وسیع پاراتیروئید با کلسیمی تریول، فاکتور مهمی در بروز ABD می باشد. Over dose با مشتقات Vitamin D از دیگر عمل بروز ABD می باشد (۱۶). در کشور ما نیز در طی دهه گذشته توجه بیشتری به کلسیم و فسفر که به خصوص هیپرفسفاتی گردیده و به این جهت بیماران تنها تحت درمان با ترکیبات فسفات باندر موجود یعنی آلومینیم هیدروکساید و کربنات کلسیم قرار گرفتند. یکی از عواملی که بنظر می رسد در افزایش میزان بروز ABD در ایران موثر باشد موجود نبودن ترکیبات فسفات باندر فاقد کلسیم بوده که به همراه مصرف قابل ملاحظه ترکیبات مشتقات Vit D مثل کلسی تریول بیماران را مواجه با سطوح بالاتر کلسیم و لذا ساپرشن بیشتر پاراتیروئید می نماید. این در حالیست که در سایر نقاط جهان ترکیبات فسفات باندر فاقد کلسیم به میزان زیادی جایگزین ترکیبات حاوی کلسیم گردیده و به این شیوه بجز کنترل موثرتر هیپرفسفاتی، بیمار به میزان زیادی غلظت کمتری از کلسیم دریافت می کنند. در این مطالعه بیماران با نارسایی مزمن کلیه تحت درمان با دیالیز (میانگین ۳۳/۴ ماه) با میانگین سنی بالاتر از ۵۰ سال که اکثراً مرد بوده اند، بر اساس میزان PTH در سه گروه Adynamic Bone Disease (۴۴٪)، بیماری استخوانی هایپر پاراتیروئید (۱۵٪) و گروه طبیعی یا با افزایش یا کاهش بازسازی استخوانی (۴۰٪) دسته بندی شده اند که بیماران دارای Adynamic Bone Disease در قیاس با دیگر بیماران دارای مدت زمان کوتاهتر دیالیز ($P=0/019$) و مقدار کلسیم بالاتر ($P=0/007$) و مقدار فسفر و آلکالین فسفاتاز پایین تر ($P=0/001$) در یافته های آزمایشگاهی خود بوده اند که دارای اختلاف معنی داری

References

- Hruska, KA, Teitelbaum, SL. Mechanisms of disease: Renal osteodystrophy. N Engl J Med 1995; 333:166.
- Fournier, A, Morinière, P, Ben Hamida, F, et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. Kidney Int Suppl 1992; 38:S50.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2003; 42(Suppl 3):S1.
- Cunningham, J, Sprague, SM, et al. Osteoporosis in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43:566.
- Martin, KJ, Olgaard, K, et al. Diagnosis, Assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. Am J Kidney Dis 2004; 43:558.
- D>Haese, PC, Spasovski, GB, Sikole, A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. Kidney Int Suppl 2003; :S73.
- Changsirikulchai, S, Domrongkitchaiporn, S, Sirikulchayanonta, V, et al. Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation. J Med Assoc Thai 2000; 83:1223.
- Moe, SM, Drueke, TB. A bridge to improving healthcare outcomes and quality of life. Am J Kidney Dis 2004; 43:552.
- Kates, DM, Sherrard, DJ, Andress, DL. Evidence that serum

- phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:809.
- 10- Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S143.
- 11- Llach, F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:663.
- 12- Slatopolsky, E, Bricker, NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973; 4:141.
- 13- Llach, F, Massry, SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:601.
- 14- Portale, AA, Booth, BE, Halloran, BP, Morris, RC, Jr. Effect of dietary phosphate on circulating concentrations on 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984; 73:1580.
- 15- Slatopolsky, E, Robson, AM, Elkan, I, Bricker, NS. Control of phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest* 1968; 47:1865.
- 16- Moe, SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004; 24:209.
- 17- Vanda Jorgetti, MD, PHD; Bernardino D'iaz Lopez, MD; Hena Caorsi, MD, PHD; Anibal Ferreira, MD, PHD; Alfonso Palma, MD, PHD; Primitiva Menendez, MD, PHD; Walter Douthat, MD, PHD; Inés olaizola, MD; Silvia Ribeiro, MD; Carlos Jarava, MD, PHD; Eleonora Moreira, MD; Jorge Cannata, MD, PHD/Different Patterns of Renal Osteodystrophy in Iberoamerica / *Jorgetti et al/August 2000* Volume 320 Number 2
- 18- P. Ballanti, B. Martin Wedard and E. Bonucci/Frequency of adynamic bone disease and aluminium storage in Italian uremic patients—retrospective analysis of 1429 iliac crest biopsies/*Nephrol Dial Transplant* (1996) 11: 663-667
- 19- M. M. Couttenye, P. C. D'Haese, J. T. Deng, V. O. Van Hoof, G. A. Verpooten and M. E. De Broe/ High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population / *Nephrol Dial Transplant* (1997) 12: 2144–2150
- 20- Goce B. Spasovski¹, An R. J. Bervoets², Geert J. S. Behets², Ninoslav Ivanovski¹, Aleksander Sikole¹, Geert Dams², Marie-M. Couttenye², Marc E. De Broe² and Patrick C. D'Haese²/ Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis/ *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18: 1159–1166.

Prevalence of Adynamic Bone Disease Among Dialysis Patients Referred to Tehran Dialysis Center

Bagheri N;MD¹, Falak Nazi K;MD¹, *Zangi M;MD², Safavi Naeeni;MD³, Bagheri M;MD³,
Dehghan A;MD⁴, Naghash Maheri A; MD³

Abstract

Background: During the last few years the spectrum of renal osteodystrophy (ROD) in dialysis patients has been studied thoroughly and the prevalence of the various types of ROD has changed considerably. Whereas until a decade ago most patients presented with secondary hyperparathyroidism (HPTH), adynamic bone (ABD) has become the most common lesion within the dialysis population over the last few years.

Materials and Methods: In this study (n=127), the prevalence of ABD in the memorialized patients (more than 3 months dialysis) was evaluated by means of these biochemical markers (especially PTH<100). Clinical data on the patients included were recorded at the moment of blood sampling.

Results: HPTH was found in only 15% of the patients, whereas ABD appeared to be the most frequent renal bone disease as it was observed in 44% of the cases. There was no significant difference between groups in age, sex and serum Albumin, Hb levels. Patients with ABD had significantly higher serum calcium and phosphorus levels, whilst HPTH patients were associated with higher serum ALP level.

Conclusion: ABD is the most prevalent type of ROD in this population.

Keywords: Adynamic Bone Disease, PTH, Renal osteodystrophy

1- Assistant Professor, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Taleghani Hospital, Department of Nephrology

2- (*Corresponding Author) General Practitioner, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Tel:09122573418 E-mail: mahdizangi@yahoo.com

3- General Practitioner, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

4- Resident, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Taleghani Hospital, Department of Nephrology