

# ارتباط مابین تراکم استخوان و وضعیت هورمون‌های جنسی در مردان مبتلا به

## نارسایی مزمن کلیه

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در خطر استئودیسτροφی کلیوی می‌باشند. این شرایط در مراحل اولیه نارسایی کلیوی دیده می‌شود و طیفی از تغییرات استخوان مانند استئوپوروز را شامل می‌شود. هیپوگنادیسم در مردان مبتلا به نارسایی مزمن کلیه شایع است. بسیاری از تظاهرات هیپوگنادیسم مانند بیماری استخوان، به طور شایع در مابین بیماران تحت دیالیز مشاهده می‌گردد. هدف از این مطالعه مقایسه سطح تستوسترون، PTH، LH، BUN، کراتینین، و فسفاتاز قلیایی خون در مردان مبتلا به نارسایی مزمن کلیه در دو گروه با سنجش تراکم استخوان طبیعی و غیرطبیعی می‌باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مقطعی ۶۳ بیمار مبتلا به نارسایی مزمن کلیه ارزیابی شدند. سنجش تراکم استخوان با روش DEXA برای همه بیماران درخواست شد. سطح خونی تستوسترون، PTH، BUN، کراتینین، فسفاتاز قلیایی و LH در دو گروه با سنجش تراکم طبیعی و غیرطبیعی مقایسه شد. نتایج با تست Pearson، Chi-square تجزیه و تحلیل شد. p value کمتر از ۰/۰۵ با ارزش تلقی گردید.

**یافته‌ها:** در این مطالعه ۶۳ بیمار ارزیابی شدند. متوسط سن بیماران  $50/08 \pm 12/22$  سال بوده است. ارتباط معنی‌داری مابین سن، میزان تستوسترون و PTH در دو گروه بیماران با سنجش تراکم استخوان طبیعی و غیرطبیعی به دست آمد ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** استئوپوروز یک یافته مهم در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه است و مطالعه دیگری برای تعیین نتایج درمان با تستوسترون مکمل توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ۱- نارسایی مزمن کلیه ۲- تراکم استخوان ۳- هورمون‌های جنسی مردانه

دکتر مصدق جباری I

\*دکتر مهشید طالبی طاهر II

دکتر فرزانه جعفری III

دکتر آریا جنابی IV

تاریخ دریافت: ۸۷/۵/۱۶، تاریخ پذیرش: ۸۷/۸/۲۱

### مقدمه

زمینه بیماری‌های حاد و مزمن از جمله CRF رخ دهد و ذکر می‌شود سطح خونی تستوسترون در ۲/۳ مردان تحت دیالیز در حد هیپوگنادیسم می‌باشد.

کمبود آندروژن و کاهش در سلول‌های Leydig حساس به LH در CRF حتی با کاهش متوسط در فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular Filtration Rate -GFR) رخ می‌دهد.<sup>(۳)</sup> هیپوگنادیسم می‌تواند قبل از نیاز به دیالیز آغاز شود و با شروع دیالیز نیز بهبود نمی‌یابد. بسیاری از تظاهرات هیپوگنادیسم مانند بیماری استخوان و وضعیت

یکی از مهم‌ترین عوارض نارسایی مزمن کلیوی، اختلال در متابولیسم مواد معدنی (عمدتاً کلسیم و فسفر) و به دنبال آن بروز بیماری استخوانی است که اصطلاحاً استئودیسτροφی کلیوی نامیده می‌شود. این عارضه در مراحل اولیه بروز نارسایی مزمن کلیه (Chronic Renal Failure-CRF) آغاز می‌گردد، به طوری که این بیماران قبل از رسیدن به مرحله دیالیز از لحاظ بالینی در ده درصد و از لحاظ بافت شناسی استخوان در ۴۰-۳۵٪ مواقع مبتلا به استئودیسτροφی می‌باشند.<sup>(۲،۳)</sup> هیپوگنادیسم می‌تواند در

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر فرزانه جعفری جهت دریافت درجه دکترای عمومی به راهنمایی دکتر مصدق جباری، سال ۸۶-۱۳۸۵.

این مطالعه تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است.

I) استادیار و متخصص نفرولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران  
II) استادیار و متخصص بیماری‌های عفونی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران (\* مولف مسئول)

III) متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

IV) استادیار و متخصص نفرولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

سال بوده است. متوسط سن در بیماران مبتلا به استئوپنی و استئوپوروز  $53/20 \pm 12/35$  سال و متوسط سن در بیماران با تراکم استخوان نرمال  $40/94 \pm 11/21$  سال بوده است. ارتباط مابین سن بیماران و استئوپنی و استئوپوروز معنی‌دار بوده است ( $p < 0.06$ ).

علل نارسایی مزمن کلیه به شرح زیر می‌باشد: ۱۵ نفر (۲۳/۸۰٪) افزایش فشارخون، ۱۹ نفر (۳۰/۱۵٪) دیابت، یک نفر (۱/۵۸٪) نروپاتی انسدادی، ۷ نفر (۱۱/۱۱٪) گلوومرولونفریت، ۳ نفر (۴/۷۶٪) رفاکس، ۱۱ نفر (۱۷/۴۶٪) ایدیوپاتیک، یک نفر (۱/۵۸٪) وگنر و ۶ نفر (۹/۵۲٪) دیابت و افزایش فشارخون. از ۶۳ بیمار مبتلا به CRF ۲۲ نفر (۳۴/۹۳٪) در گروه با تراکم استخوان نرمال و ۴۱ نفر مجموعاً (۶۵/۰۸٪) مبتلا به استئوپنی و استئوپوروز بوده‌اند.

در جدول شماره یک مقادیر اوره، کراتینین، کلسیم، فسفر، فسفاتاز قلیایی، LH، تستوسترون و PTH را در گروه مبتلا و غیرمبتلا به استئوپوروز و استئوپنی نشان داده شده است. فقط ارتباط معنی‌داری مابین سطح خونی تستوسترون و PTH در دو گروه مورد مطالعه به دست آمد ( $p < 0.05$ ). یک ارتباط منفی قوی نیز مابین سن و میزان تستوسترون ( $R = -0.228$ ) به دست آمد.

**جدول شماره ۱ - مقایسه آزمایش‌ها در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به تغییرات استخوانی**

p value	گروه غیر مبتلا (n=۲۲)	گروه مبتلا به استئوپنی و استئوپوروز (n=۴۱)	آزمایش
			گروه مبتلا و غیرمبتلا
NS	۶۱/۷۱±۲۰/۹۴	۷۱/۶۲±۲۵/۶۳	BUN(mg/dl)
NS	۵/۳۲±۱/۸۹	۶/۱۶±۲/۳۵	Cr(mg/dl)
NS	۹/۹۷±۱/۰۴	۸/۹۲±۱/۱۰	Ca(mg/dl)
NS	۵/۳۵±۱/۳۰	۵/۶۰±۱/۳۷	P(mg/dl)
NS	۱۴۶±۵۱/۹۶	۱۵۷/۸۶±۱۱۷/۳۰	Alk.P(mg/dl)
NS	۱۲/۶۵±۱۲/۰۴	۱۶/۳۸±۸/۶۶	LH(ng/ml)
<0.001	۷/۱۵±۱/۳۴	۲/۷۳±۱/۵۱	Testosterone (ng/ml)
<0.003	۹۷/۴۰±۳۹/۸۸	۱۲۱/۲۰±۶۶/۷۲	PTH(ng/ml)

NS=Non-Significant

عضلانی به طور شایع در بیماران تحت دیالیز نیز مشاهده می‌شود.<sup>(۵)</sup>

هدف از این مطالعه مقایسه میزان تستوسترون PTH، LH، BUN، کراتینین و فسفاتاز قلیایی در مردان مبتلا به نارسایی مزمن کلیه قبل از دیالیز با تراکم استخوان طبیعی و کمتر از حد طبیعی می‌باشد.

## روش بررسی

در این مطالعه مقطعی با روش آسان در دسترس، ۶۳ بیمار مرد مبتلا به [ CRF طبق تعریف کراتینین بالاتر از ۱/۵ میلی‌گرم در دسی لیتر (mg/dl) برای حداقل شش ماه ]، بستری و یا سرپایی تحت بررسی قرار گرفتند.

اطلاعات لازم در مورد سن و علت نارسایی مزمن کلیه در پرسش‌نامه وارد گردید. میزان اوره، کراتینین، کلسیم، فسفر، فسفاتاز قلیایی، LH، تستوسترون و PTH در دو گروه مردان مبتلا به CRF قبل از دیالیز با تراکم استخوان طبیعی و کمتر از حد طبیعی با یکدیگر مقایسه شدند.

تمامی بیماران در بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) از لحاظ میزان تراکم استخوان به روش DEXA (Dual energy X Ray absorptiometry) مورد بررسی قرار گرفتند. T-score بالاتر از 1- به عنوان تراکم استخوان نرمال،  $-1 < Tscore < -2.5$  استئوپنی و  $Tscore < -2.5$  استئوپوروز تلقی گردید.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS V. 13 و تست‌های آماری  $t$ ،  $Chi^2$  و ضریب همبستگی پیرسون و شاخص فراوانی میانگین، انحراف معیار و خطای معیار انجام شد. سطح معنی‌دار کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

متوسط سن ۶۳ بیمار مرد مورد مطالعه  $50/58 \pm 13/32$

## بحث

بسیاری از بیماری‌های سیستمیک مانند بدخیمی‌ها، نارسایی کبد، نارسایی مزمن کلیه، عفونت با HIV، دیابت و غیره می‌توانند باعث هیپوگنادیسم شوند و هیپوگنادیسم نیز می‌تواند زمینه را برای ایجاد کاهش تراکم استخوان تسهیل نماید. کاهش سطح خونی تستوسترون در بیماری‌های حاد و مزمن نسبتاً شایع است و علل آن می‌تواند کاهش وزن، استرس، داروها و عفونت باشد.<sup>(۳)</sup>

از مابین عوارض متعدد همراه با بیماری مزمن کلیه می‌توان از استئوپوروز، استئوپنی و اختلالات هورمونی در مردان و زنان نام برد. ارتباط مابین استروژن، متابولیسم استخوان و استئوپوروز نیز کاملاً شناخته شده می‌باشد.<sup>(۷و۶)</sup>

در این مطالعه که بر روی ۶۳ بیمار مبتلا به CRF که تحت همودیالیز نبوده‌اند صورت گرفته، ارتباط قوی مابین کاهش سطح تستوسترون خون و کاهش تراکم استخوان نشان داده شده است که با مطالعات دیگر همخوانی دارد.<sup>(۸-۱۰و۳)</sup>

نتایج بالینی طولانی مدت اثر CRF بر روی استئوپوروز وابسته به سن نامشخص است که علت آن کوتاه بودن طول عمر بیماران می‌باشد. اما خطر استئودیسτροφی با افزایش سن، بیشتر می‌شود و همچنین در افراد مسن و افراد مبتلا به CRF هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه نیز شایع می‌باشد که باعث افزایش فعالیت Resorptive (Resorptive activity) می‌شود.<sup>(۱۱)</sup>

در این مطالعه ارتباط مابین سن بیماران و ایجاد استئوپوروز ثابت شده است. نقش آندروژن برای سلامت استخوان (Bone health) در مردان نامشخص است، اما در مطالعه‌ی انجام شده در سوئد نشان داده شد که نه تنها استروژن بلکه آندروژن نیز نقش مهم در سلامت استخوان افراد مسن دارد.<sup>(۷)</sup> در مطالعه‌ای دیگر اثر سن بر روی استئودیسτροφی در بیماران مبتلا به CRF قبل از دیالیز نشان داده شده است. در این مطالعه شیوع و

شدت تغییرات استخوانی در مردان بالاتر از سن ۴۰ سال قابل توجه بوده است.<sup>(۱۲)</sup> همچنین یک ارتباط منفی قوی مابین سن و میزان تستوسترون ( $R=-0.228$ ) دیده شد.

در بیماران مبتلا به CRF منوپوز و آندروپوز زودرس صورت می‌گیرد.<sup>(۱۳)</sup> بنابراین سن و CRF با یکدیگر اثر تقویتی برای ایجاد استئوپوروز دارند. غلظت هورمون‌های جنسی در نارسایی کلیه کاهش می‌یابد که عامل مهمی برای استئودیسترفی کلیوی در این بیماران می‌باشد. در مطالعه انجام شده در مردان تحت همودیالیز، غلظت تستوسترون با افزایش سن به طور قابل توجه کاهش یافته بود. همچنین سطح LH در مردان ارتباط منفی با گزارش دنیسیتومتری قسمت فوقانی فمور داشته است.<sup>(۱۴)</sup>

مقادیر LH در گروه مبتلا به استئوپوروز (که سطح تستوسترون کمتری دارند) بالاتر از گروه غیر مبتلا می‌باشد، اما یافته این مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نبوده است، که شاید علت آن هیپوگنادیسم ثانویه در مردان مبتلا به اورمی باشد که علی‌رغم مقدار تستوسترون کاهش یافته، مقادیر آزاد شده LH نیز کاهش می‌یابد.<sup>(۱۵)</sup>

در این مطالعه ارتباط معنی‌دار مابین PTH در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به دست آمد، که همخوانی با مطالعات دیگر دارد. مدرک بافت‌شناسی از بیماری استخوان در نارسایی کلیه شایع است و کمبود در سنتز ویتامین D فعال (Calcitriol) یک عامل بسیار مهم در پاتوژنز هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه می‌باشد.<sup>(۱۶و۱۷)</sup> افزایش مقدار فسفر و کمبود کلسیم نیز از عوامل کلیوی در ایجاد هیپرپاراتیروئیدی ثانویه می‌باشند.

در مطالعه‌ی انجام شده بر روی بچه‌های مبتلا به CRF نشان داده شده است که بچه‌های با PTH بالاتر از ۲۰۰ پیکوگرم در هر سی‌سی (pg/ml) به طور شایع‌تر از افراد با PTH کمتر مبتلا به استئوپنی بوده‌اند.<sup>(۱۸)</sup>

در مطالعه حاضر مقادیر فسفاتاز قلیایی، کلسیم و فسفر تفاوت معنی‌داری را در دو گروه نشان نداده است که بر

بیشتری در مورد اثرات مثبت درمان با آندروژن در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم مورد نیاز است.<sup>(۶)</sup>

### نتیجه گیری

استئوپوروز باید در بیماران مبتلا به CRF به عنوان جزئی از Renal osteodystrophy در نظر گرفته شود و مطالعه در مورد اثرات مؤثر تجویز تستوسترون در این افراد مورد نیاز می‌باشد.

### تقدیر و تشکر

این بررسی با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران انجام شد و بدین وسیله نویسندگان مقاله از مسؤولین محترم کمال سپاسگزاری را دارند.

خلاف نتایج به دست آمده در مطالعه انجام شده در مصر می‌باشد، که در گروه مبتلا به استئوپوروز مقادیر فسفاتاز قلیایی و فسفر بیشتر و مقدار کلسیم کمتر بوده است.<sup>(۸)</sup>

در حال حاضر گزارش‌هایی در دنیا در مورد تجویز تستوسترون در مردان مبتلا به CRF برای پیشگیری از استئوپوروز وجود دارد، اما بی‌خطر و مؤثر بودن این روش درمانی باید تأیید شود.<sup>(۹)</sup> در مطالعه‌ی انجام شده در آمریکا به این نتیجه رسیده شد که در مردان با کمبود آندروژن، تجویز داخل عضلانی تستوسترون باعث افزایش نسبی در تراکم استخوان در ناحیه لومبار می‌شود، اما اثر بالینی مثبتی از تستوسترون بر روی پیشگیری و درمان استئوپوروز در مردان نشان نداده است.<sup>(۱۰)</sup> همچنین در مطالعه دیگری ذکر کرده‌اند که آندروژن عوارض جانبی دارد و مطالعات

### فهرست منابع

- Dolgos S, Hartmann A, Bonsnes S, Ueland T, Isaksen GA, Godang K, et al. Determinants of bone mass in end-stage renal failure patients at the time of kidney transplantation. *Clin Transplant* 2008; 22(4): 462-8.
- Ferreira A. Development of renal bone disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(Suppl 2): 2-12.
- Kalyani RR, Gavini S, Dobs AS. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(2): 333-48. Review.
- Johansen KL. Treatment of hypogonadism in men with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2004; 11(4): 348-56.
- Johansen KL. Testosterone metabolism and replacement therapy in patients with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004; 17(3): 202-8.
- Diaz Lopez JB, Rodriguez Rodriguez A, Ramos B, Caramelo C, Rodriguez Garcia M, Cannata Andia JB. Osteoporosis, estrogens, and bone metabolism. Implications for chronic renal insufficiency. *Nefrologia* 2003; 23(Suppl 2): 78-83.
- Me Ilstrom D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson AL, Lorentzon M, Mallmin H, et al. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: Mr OS Sweden. *J Bone Miner Res* 2006; 21(4): 529-35.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in adult with androgen deficiency syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 1995-2010.
- Kurnatowska I, Zygmunt A, Fijalkowska-Morawska J, Bialkowska J, Jablkowski M, Nowicki M, et al. Hormonal activity of the hypophysial-gonadal axis versus the mineral bone density and specific markers of bone turnover in hemodialysis population. *Pol Merkur Lekarski* 2006; 20(118): 408-12.
- Peters BS, Moyses RM, Jorgetti V, Martini LA. Effects of parathyroidectomy on bone remodeling markers and vitamin D status in patients with chronic kidney disease- mineral and bone disorder. *Int Urol Nephrol* 2007; 39(4): 1251-6.
- Hruska KA. New insights related to aging and renal osteodystrophy. *Geriatr Nephrol Urol* 1999; 9(1): 49-56.
- Kumchev EP, Tzvetkova SB, Enchev ED,

Yaneva MP, Dimitrova RH, Botushanova AD, et al. Influence of age, sex and body weight on renal osteodystrophy in predialysis patients with chronic renal failure. *Folia Med (plovdiv)* 2000; 42(2): 28-33.

13. Valdes Socin H, Magis D, Betea D, Dechenne C, Legros JJ, Beckers A. Pituitary diseases in elderly patients with chronic renal insufficiency. *Rev Med Liege* 2002; 57(6): 375-81.

14. Doumouchtsis KK, Kostakis AI, Doumouchtsis SK, Graspas EI, Passalidou IA, Tziamalidis MP, et al. The effect of sexual hormone abnormalities on proximal femur bone mineral density in hemodialysis patients and the possible role of RANKL. *Hemodial Int* 2008; 12(1): 100-7.

15. Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(6):1381-8. Review.

16. Ismail N. Use of erythropoietin, active vitamin D3 metabolites, and alkali agents in predialysis patients. *Semin Nephrol* 1997; 17(4): 270-84.

17. Douthat WG, Garay G, de Arteaga J, Fernandez Martin JL, Cannata Andia JB, Massar PU. Biochemical and histological spectrum of renal osteodystrophy in Argentina. *Nefrologia* 2003; 23(Suppl 2): 47-51.

18. Bakr Am. Bone mineral density and bone turnover markers in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(12): 1390-3.

19. Chatterjee R, Wood S, Mc Garrigle HH. A novel therapy with testosterone and Sildenafil for erectile dysfunction in patients on renal dialysis or after renal transplantation. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30(2): 88-90.

## *The Relation Between Bone Density and Sexual Hormone in Men with Chronic Renal Failure*

M. Jabbari, MD<sup>I</sup> \*M Talebi Taher, MD<sup>II</sup>  
F. Jaffari, MD<sup>III</sup> A. Jenabi, MD<sup>IV</sup>

### *Abstract*

**Background and Aim:** Patients with Chronic Renal Failure (CRF) are at high risk of renal osteodystrophy, and this condition develops at the early stages of chronic renal failure and covers a spectrum of bone changes such as osteoporosis. Hypogonadism is common among men with CRF. Many of the manifestations of hypogonadism such as bone disease, are also frequently seen among dialysis patients. The goal of this study was to determine the levels of testosterone, PTH, LH, BUN, Cr, and Alkaline phosphatase (Alk.p) in men with CRF in two groups with normal and abnormal bone densitometry.

**Patients and Methods:** In this cross-sectional study, 63 patients with CRF were evaluated. Bone mineral densitometries (BMD) by DEXA method were requested for all patients. The level of testosterone, PTH, BUN, Cr, Alk.p and LH were compared in two groups with normal and abnormal densitometry. The results were analyzed by Pearson, T and Chi-square tests. A p value of <0.05 was regarded as a significant level.

**Results:** Sixty three patients were studied in this research. The average age of the patients was  $50.58 \pm 13.32$  years. We found significant relation between age, level of testosterone and PTH between patients with normal and abnormal BMD (p value < 0.05).

**Conclusion:** Osteoporosis is an important finding in CRF patients and another study to determine the beneficial results of testosterone replacement therapy is recommended.

**Key Words:** 1) Chronic Renal Failure (CRF) 2) Bone density  
3) Male sexual hormone

---

*This article is a summary of the thesis by F. Jaffari, MD under the supervision of M. Jabbari, MD (2006-07).*

*This study has been conducted under the financial support of of Iran University of Medical Sciences and Health Services.*

**I)** Assistant Professor of Nephrology, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

**II)** Assistant Professor of Infectious Diseases, Niayesh Str, Sattarkhan Ave, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (\* Corresponding Author)

**III)** Internist, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

**IV)** Assistant Professor of Nephrology, Hazrat-e-Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran