**خلاصه:**

**مقدمه:**استخوان یک بافت پیچیده است که متشکل از سلول‌ها، ماتریکس کلاژنی و اجزای غیرآلی می‌باشد. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، انواع مختلفی از بیماری‌های متابولیک استخوان بروز می‌کند که ناشی از اختلالات پاراتیروئیدی و متابولیسم ویتامین D هستند. هدف از این مطالعه بررسی اثر پیوند کلیه بر سطح سرمی استئوپروتگرین سفتی عروقی قبل و بعد از پیوند کلیه بود.**مواد و روشها:**در یک مطالعه مقطعی توصیفی- تحلیلی که در دپارتمان نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز بر روی بیماران تحت پیوند کلیه انجام دادیم، اثر پیوند کلیه بر سطح سرمی استئوپروتگرین سفتی عروقی قبل و بعد از پیوند کلیه را مورد بررسی قرار دادیم.**نتایج:** ۱۹ بیمار مرد و ۱۱ بیمار زن بودند. میانگین سن بیماران مرد و زن به ترتیب ۱۶/۲۱ ± ۳۷/۸۴ سال و ۱۲/۰۴ ± ۳۸/۳۶ سال بود (P=۰/۹۲۷). میانگین میزان ABI اولیه در بیماران ۰/۲۴ ± ۱/۲۸ بود. میانگین میزان ABI شش ماه بعد در بیماران ۰/۱۶ ± ۱/۰۷ بود. کاهش معنی دار در میزانABI شش ماه بعد نسبت به میزان ABI اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود داشت(P<۰/۰۰۱). میانگین سطح OPG اولیه در بیماران ۳۲۹/۱۳ ± ۶۲۱/۴۹ بود، میانگین سطح OPG یک هفته بعد از پیوند در بیماران ۲۹۶/۱۰ ± ۵۴۹/۲۴ بود. میانگین سطح OPG شش ماه بعد از پیوند در بیماران ۲۱۰/۵۴ ± ۴۶۶/۶۶ بود. **نتیجه گیری:** تفاوت معنی داری در سطح OPG دریک هفته بعد از پیوند نسبت به سطح OPG اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود نداشت(P=۰/۰۹۸). کاهش معنی دار در سطح OPG ۶ ماه بعد از پیوند نسبت به سطح OPG اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود داشت(P<۰/۰۰۱). کاهش معنی دار در سطح OPG ۶ ماه بعد از پیوند نسبت به سطح OPG دریک هفته بعد از پیوند در بیماران مورد مطالعه وجود داشت(P=۰/۰۰۲). رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین ABI قبل از پیوند و ABI ۶ ماه بعد از پیوند وجود داشت(P<۰/۰۰۱ و r=۰/۷۶۵). رابطه خطی بین ABI قبل از پیوند با OPG قبل (P=۰/۰۸۰)، OPGیک هفته بعد از پیوند (P=۰/۹۲۰) و OPG ۶ ماه بعد از پیوند(P=۰/۳۰۶) وجود نداشت. رابطه خطی بین ABI ۶ ماه بعد از پیوند با OPG قبل (P=۰/۲۶۹)، OPG یک هفته بعد از پیوند (P=۰/۷۵۸) و OPG ۶ ماه بعد از پیوند(P=۰/۴۳۵) وجود نداشت.

**کلمات کلیدی:** ABI، پیوند کلیه، استئوپروتگرین

## مقدمه:

استخوان یک بافت پیچیده است که متشکل از سلول‌ها، ماتریکس کلاژنی و اجزای غیرآلی می‌باشد. این بافت عملکردهای حیاتی متفاوتی از جمله حمایت مکانیکی، محافظت از ارگان‌های حیاتی، فراهم آوردن محیطی میکروسکوپی برای خونسازی و محل ذخیره‌ای برای کلسیم و سایر مواد معدنی را فراهم می‌آورد. سطح توده استخوانی نشان‌دهنده تعادل بین تشکیل و تخریب استخوان است (۱).

در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، انواع مختلفی از بیماری‌های متابولیک استخوان بروز می‌کند که ناشی از اختلالات پاراتیروئیدی و متابولیسم ویتامین D هستند. واژه استئودیستروفی کلیوی دربرگیرنده تمامی انواع اختلالات اسکلتی است که بیماران نارسایی کلیوی مزمن از آن رنج می‌برند. از آنجا که در این بیماران GFR کاهش پیدا می‌کند، فسفات تجمع یافته و به علت هیپرفسفاتمی تولید کلسیترایول مختل می‌شود (۲) . در نتیجه این اختلال سطوح سرمی کلسیم یونیزه نیز کاهش پیدا می‌کند. مجموع این عوامل منجر به تحریک مداوم هورمون پاراتیروئید می‌شود و خود این مساله هیپرپلازی غده پاراتیروئید را و در نهایت هیپرپاراتیروئیدی ثانویه را به بار می‌آورد (۳).

تقریبا تمامی بیمارانی که دچار نارسایی پیشرفته کلیوی هستند در شروع فرایند طولانی و مزمن دیالیز شواهد بافتی (بافت استخوان) هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و مقادیر افزایش یافته هورمون پاراتیروئیدی را دارند (۴-۶). خود این مساله موجب بروز استئودیستروفی کلیوی، کلسیفیکاسیون‌های خارج استخوانی و بیماری‌های قلبی عروقی شده که همه این موارد خود موجب افزایش مرگ‌ومیر در بیمارن دیالیزی می‌شوند (۷).

استئوپروتگرین (OPG) یکی از اعضای خانواده بزرگ ژن‌های گیرنده فاکتور نکروز بافتی است که به صورت یک عامل ترشحی از فعالیت و تکامل استئوکلاست‌ها هم در محیط in vitro و هم در محیط in vivo جلوگیری می‌کند ( ۸).در بیماران دیالیزی دارای مقادیر بیش از نرمال استئوپروتگرین هستند که بدین ترتیب با استفاده از فعالیت مهاری خود بر روی استئوکلاست‌ها بر مسیرهای متابولیسم هورمون پاراتیروئیدی اثرگزار است. همچنین استئوپروتگرین ممکن است موجب افزایش بازتولید استخوان و تشکیل استخوان جدید شود(۹).

بیماران دیالیزی با داشتن مقادیر بالاتر سرمی استئوپروتگرین و مقادیر پایین‌تر RANKL بیشتر در معرض افزایش فعالیت استئوکلاستی هستند. هورمون پاراتیروئیدی موجب تحریک RANKL و مهار ترشح استئوپروتگرین می‌شود و در نهایت تغییر سطح سرمی این دو در بیماران دیالیزی می‌شود و بدین ترتیب این مجموعه به عنوان واسطه‌ای برای ایجاد اثرات هورمون پاراتیروئیدی بر روی متابولیسم استخوانی عمل می‌کند و موجب تغییرات تراکم استخوان و بروز انواع استئودیستروفی‌های کلیوی می‌شود (۱۰).

هدف از این مطالعه بررسی اثر پروگنوستیک OPGدر خصوص عوارض عروقی و سفتی عروقی در بیماران دیالیزی و بررسی تاثیر پیوند بر این مسئله است.

# مواد و روشها

در یک مطالعه مقطعی توصیفی- تحلیلی که در دپارتمان نفرولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز بر روی بیماران تحت پیوند کلیه انجام دادیم، اثر پیوند کلیه بر سطح سرمی استئوپروتگرین سفتی عروقی قبل و بعد از پیوند کلیه را مورد بررسی قرار دادیم.

در این مطالعه ۳۰ بیمار که بیماری مزمن کلیوی داشته و تحت همودیالیز طولانی مدت قرار دارند و کاندید پیوند کلیه بودند، وارد مطالعه شدند.

بیمارانی که دچار هیپرپاراتیروئیدی ثانویه راجعه منجر به پاراتیروئیدکتومی آدنوم پاراتیروئید، عفونت اخیر، بیماری-های گوارشی، بیماری‌های بدخیم، بیماری قلبی عروقی و بیماریهای پیشرفته آترواسکلروز، از مطالعه حذف شدند.

نمونه خون بیماران برای اندازه‌گیریOPG سرمی قبل از جراحی قبل از پیوند (D0)، هفته اول پس از جراحی ( W1) ماه ۶ پس از جراحی (M6) گرفته شد.

در این نمونه ها کلسیم توتال خون، فسفات، آلکالین فسفاتاز ، آلبومین و iPTH نیز قبل و بعد۱هفته و 6ماه پس از پیوند اندازه‌گیری گردید.

**روش تعیین میزان ABI:** ابتدا فشار سیستولیک اندام فوقانی(شریان براکیال) با دستگاه سونوداپلر اندازه گیری می شود و سپس فشار سیستولیک اندام تحتانی همان سمت با دستگاه سونوداپلر اندازه گیری می شود و اعداد حاصل برهم تقسیم می شوند.

میزان ABI بیماران در قبل و ۶ ماه بعد از پیوند اندازه گیری و مورد بررسی قرار گرفت.

## آنالیز آماری داده ها:

جهت انجام آنالیز آماری از روش های توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین±انحراف معیار) و جهت انجام مقایسه از آزمون آماری کای دو (X2) و آزمون تفاوت میانگین استفاده شد. جهت ارزیابی روند تغییرات متغییرهای مورد مطالعه در زمانهای مختلف اندازه گیری از تست Repeated measures ANOVA استفاده کردیم. تمام آنالیز های آماری با نرم افزار آماری SPSS 16 صورت گرفت. مقدار $p<۰/۰۵$ در تمامی موارد معنی دار تلقی گردید.

## ملاحظات اخلاقی:

تمامی اقدامات صورت گرفته در راستای تشخیص و درمان و یا پیگیری بیماری بوده و به طور معمول صورت می گیرند، لذا هیچ هزینه اضافی بر بیماران تحمیل نگردید. در صورتی که اقدامات انجام شده ضرورتی در پیگیری بیماری بیماران نداشته باشد هزینه آن از بودجه طرح تامین گردید به بیماران اطمینان داده خواهد شد که شرکت این افراد در مطالعه کاملا داوطلبانه و محرمانه بوده، در جایی نام و نشانی از آن ها ذکر نخواهد شد. کمال امانت داری در مورد اطلاعات شخصی افراد در طول مدت مطالعه صورت خواهد گرفت.

# نتایج:

در این مطالعه ارتباط اثر پیوند کلیه بر سطح سرمی استئوپروتگرین سفتی عروقی قبل و بعد از پیوند کلیه را مورد بررسی قرار دادیم و نتایج زیر بدست آمد:

۱۹ نفر از بیماران مرد و ۱۱ نفر از بیماران زن بودند.

میانگین سن بیماران مرد ۱۶/۲۱ ± ۳۷/۸۴ سال و میانگین سنی بیماران زن ۱۲/۰۴ ± ۳۸/۳۶ سال بود.تفاوت معنی داری از نظر سنی در بین بیماران دو جنس وجود نداشت(P=۰/۹۲۷).

میانگین میزان ABI اولیه در بیماران ۰/۲۴ ± ۱/۲۸ بود. میانگین میزان ABI شش ماه بعد در بیماران ۰/۱۶ ± ۱/۰۷ بود. کاهش معنی دار در میزانABI شش ماه بعد نسبت به میزان ABI اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود داشت(P<۰/۰۰۱).

میانگین سطح OPG اولیه در بیماران ۳۲۹/۱۳ ± ۶۲۱/۴۹ بود.میانگین سطح OPG یک هفته بعد از پیوند در بیماران ۲۱۰/۵۴ ± ۴۶۶/۶۶ بود. میانگین سطح OPG شش ماه بعد از پیوند در بیماران ۲۹۶/۱۰ ± ۶۲۷/۲۴ ود.

کاهش معنی دار در سطح OPG یک هفته بعد از پیوند نسبت به سطح OPG اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود داشت(P<۰/۰۰۱).

تفاوت معنی داری در سطح OPG در ۶ ماه بعد از پیوند نسبت به سطح OPG اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود نداشت(P=۰/۸۹۳).

رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین ABI قبل از پیوند و ABI ۶ ماه بعد از پیوند وجود داشت(P<۰/۰۰۱ و r=۰/۷۶۵).

رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین OPG قبل از پیوند و OPG یک هفته بعد از پیوند وجود داشت(P<۰/۰۰۱ و r=۰/۷۳۱).

رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین OPG قبل از پیوند و OPG ۶ ماه بعد از پیوند وجود داشت (P<۰/۰۰۱ و r=۰/۹۳۸).

رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین OPG یک هفته بعد از پیوند و OPG ۶ ماه بعد از پیوند وجود داشت(P<۰/۰۰۱ و r=۰/۹۲۳).

رابطه خطی معنی دار معکوسی بین ABI قبل از پیوند با سطح PTH قبل از پیوند وجود داشت(P=۰/۰٤٦ و r=-۰/۳۷٦) ولی ارتباط معنی داری با سطح Ca(P=۰/۳۳۹)، P(P=۰/۳٤۷) و Ca*P(P=۰/۵۸۷) قبل از عمل وجود نداشت.

رابطه معنی داری بین ABI قبل از پیوند با سطح PTH(P=۰/٤۷۸)، Ca(P=۰/۲۵٦)، P(P=۰/۲۵۰) و Ca*P(P=۰/۳۳٦) یک هفته بعد از پیوند وجود نداشت.

رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین ABI قبل از پیوند با سطح Ca شش ماه بعد از پیوند وجود داشت(P=۰/۰٤۰ و r=۰/۳۷۸) ولی ارتباط معنی داری با سطح PTH(P=۰/۱٤۰)، P(P=۰/۰٦۲) و Ca*P(P=۰/۱۰۷) شش ماه بعد از پیوند وجود نداشت.

رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین ABI شش ماه بعد از پیوند با سطح PTH قبل از پیوند وجود داشت(P=۰/۰۱۲ و r=۰/٤٥٥) ولی ارتباط معنی داری با سطح Ca(P=۰/٦۱٥)، P(P=۰/٦۳۹) و Ca*P(P=۰/۷۸۲) قبل از عمل وجود نداشت.

رابطه معنی داری بین ABI شش ماه بعد از پیوند با سطح PTH(P=۰/۱۲۷)، Ca(P=۰/٤٦٥)، P(P=۰/۲۰٦) و Ca*P(P=۰/۲۰۲) یک هفته بعد از پیوند وجود نداشت.

رابطه معنی داری بین ABI شش ماه بعد از پیوند با سطح PTH(P=۰/٤۳۳)، Ca(P=۰/۱۹٤)، P(P=۰/۲٦۰) و Ca*P(P=۰/۳۱٤) شش ماه بعد از پیوند وجود نداشت.

رابطه معنی داری بین OPG قبل از پیوند با سطح PTH(P=۰/٥۳٦)، Ca(P=۰/۲٤۹)، P(P=۰/۲۱۸) و Ca*P(P=۰/٤٦۰) قبل از پیوند وجود نداشت.

رابطه معنی دار مستقیمی بین OPG قبل از پیوند با Ca(P=۰/۰۰۹ و r=۰/٤۷۰) یک هفته بعد از پیوند وجود داشت ولی ارتباط معنی داری بین OPG قبل از پیوند با سطح PTH(P=۰/۲٦٦)، P(P=۰/۳۱۳) و Ca*P(P=۰/۱۹٦) یک هفته بعد از پیوند وجود نداشت.

رابطه معنی داری بین OPG قبل از پیوند با سطح PTH(P=۰/۳۰۸)، Ca(P=۰/۲۰۳)، P(P=۰/۳۲٥) و Ca*P(P=۰/۲٥۰) شش ماه بعد از پیوند وجود نداشت.

رابطه معنی داری بین OPG یک هفته بعد از پیوند با سطح PTH(P=۰/۸٥٦)، Ca(P=۰/۹۰۷)، P(P=۰/۳۳۰) و Ca*P(P=۰/٤۳۱) قبل از پیوند وجود نداشت.

رابطه معنی دار مستقیمی بین OPG یک هفته بعد از پیوند با Ca(P=۰/۰٤٤ و r=۰/۳۷۰) یک هفته بعد از پیوند وجود داشت ولی ارتباط معنی داری بین OPG یک هفته بعد از پیوند با سطح PTH(P=۰/۲٥۹)، P(P=۰/۷۹۹) و Ca*P(P=۰/٥۹۳) یک هفته بعد از پیوند وجود نداشت.

رابطه معنی داری بین OPG یک هفته بعد از پیوند با سطح PTH(P=۰/۰۸۲)، Ca(P=۰/۰۹٤)، P(P=۰/۹۱۷) و Ca*P(P=۰/۹۰۰) شش ماه بعد از پیوند وجود نداشت.

رابطه معنی داری بین OPG شش ماه بعد از پیوند با سطح PTH(P=۰/٦٥۹)، Ca(P=۰/٤۷۹)، P(P=۰/۲۳۳) و Ca*P(P=۰/٤۱۳) قبل از پیوند وجود نداشت.

رابطه معنی دار مستقیمی بین OPG شش ماه بعد از پیوند با Ca(P=۰/۰۱۲ و r=۰/٤٥٤) یک هفته بعد از پیوند وجود داشت ولی ارتباط معنی داری بین OPG شش ماه بعد از پیوند با سطح PTH(P=۰/۲۲۸)، P(P=۰/٤۸٥) و Ca*P(P=۰/۳۱۷) یک هفته بعد از پیوند وجود نداشت.

رابطه معنی داری بین OPG شش ماه بعد از پیوند با سطح PTH(P=۰/۱٤٤)، Ca(P=۰/۱۱٥)، P(P=۰/٦۱۷) و Ca*P(P=۰/٤۷۸) شش ماه بعد از پیوند وجود نداشت.

# بحث

در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، انواع مختلفی از بیماری‌های متابولیک استخوان بروز می‌کند که ناشی از اختلالات پاراتیروئیدی و متابولیسم ویتامین D هستند. استئوپروتگرین (OPG) یکی از اعضای خانواده بزرگ ژن‌های گیرنده فاکتور نکروز بافتی است. بیماران دیالیزی دارای مقادیر بیش از نرمال استئوپروتگرین هستند که بدین ترتیب با استفاده از فعالیت مهاری خود بر روی استئوکلاست‌ها بر مسیرهای متابولیسم هورمون پاراتیروئیدی اثرگذار است.

استخوان یک بافت پیچیده است که متشکل از سلول‌ها، ماتریکس کلاژنی و اجزای غیرآلی می‌باشد. این بافت عملکردهای حیاتی متفاوتی از جمله حمایت مکانیکی، محافظت از ارگان‌های حیاتی، فراهم آوردن محیطی میکروسکوپی برای خونسازی و محل ذخیره‌ای برای کلسیم و سایر مواد معدنی را فراهم می‌آورد. سطح توده استخوانی نشان‌دهنده تعادل بین تشکیل و تخریب استخوان است (۳۹).

در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، انواع مختلفی از بیماری‌های متابولیک استخوان بروز می‌کند که ناشی از اختلالات پاراتیروئیدی و متابولیسم ویتامین D هستند. واژه استئودیستروفی کلیوی دربرگیرنده تمامی انواع اختلالات اسکلتی است که بیماران نارسایی کلیوی مزمن از آن رنج می‌برند. از آنجا که در این بیماران GFR کاهش پیدا می‌کند، فسفات تجمع یافته و به علت هیپرفسفاتمی تولید کلسیتریول مختل می‌شود (۴۰). در نتیجه این اختلال سطوح سرمی کلسیم یونیزه نیز کاهش پیدا می‌کند. مجموع این عوامل منجر به تحریک مداوم هورمون پاراتیروئید (PTH) می‌شود و خود این مساله هیپرپلازی غده پاراتیروئید را و در نهایت هیپرپاراتیروئیدی ثانویه را به بار می-آورد (۴۱). تقریبا تمامی بیمارانی که دچار نارسایی پیشرفته کلیوی هستند در شروع فرایند طولانی و مزمن دیالیز شواهد بافتی (بافت استخوان) هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و مقادیر افزایش یافته هورمون پاراتیروئیدی را دارند (۴۴-۴۲).

امروزه توجه زیادی درمورد OPG و لیگاند آن و نقش های آنها در مورد متابولیسم استخوان وجود دارد. رشد و ریمودلینگ استخوان یک فرایند دینامیک است که در نتیجه بالانس بین سنتز ماتریکس استخوان توسط استئوبلاست ها و بازجذب آنها توسط سلول های چند هسته ای استئوکلاست ایجاد می شود(۳۸-۳۷).

در کنار نقش فوق العاده مهم آن برای توسعه و فعال شدن استئوکلاست ها، امروزه اثبات شده است که OPGدارای نقش حیاتی در ارتباطات مولکولی بین سلول های دندریتیک و زنده ماندن آنها نیز می باشد(۴۶-۴۵).

در افراد مبتلا به آرتریت های التهابی، OPG همچنین به عنوان یک عامل مهم در تنظیم تحلیل استخوان پدید آمده است. بافت سینوویال در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و استئوآرتریت نشان داده شده است که سطح بالایی از بیان OPGرا دارند . به همین ترتیب، بیماران مبتلا به spondyloarthropathies نیز یافت شده است بیان سطح بالایی از OPG در سینوویال آسیب دیده دارند(۴۶).

در مطالعه ما در بیماران پیوندی، میانگین سطح OPG اولیه در بیماران ۳۲۹/۱۳ ± ۶۲۱/۴۹ بود. میانگین سطح OPG یک هفته بعد از پیوند در بیماران ۲۱۰/۵۴ ± ۵۴۹/۲۴ بود. میانگین سطح OPG شش ماه بعد از پیوند در بیماران ۲۱۰/۵۴ ± ۴۶۶/۶۶ بود. تفاوت معنی داری در سطح OPG دریک هفته بعد از پیوند نسبت به سطح OPG اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود نداشت(P=۰/۰۹۸). کاهش معنی دار در سطح OPG ۶ ماه بعد از پیوند نسبت به سطح OPG اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود داشت(P<۰/۰۰۱). کاهش معنی دار در سطح OPG ۶ ماه بعد از پیوند نسبت به سطح OPG دریک هفته بعد از پیوند در بیماران مورد مطالعه وجود داشت(P=۰/۰۰۲).

تا حال حاضر ،مطالعات بالینی مختلفی انجام شده و نتایج تا حدودی متناقض می باشند.این تفاوت ها ممکن است در نتیجه استفاده از متد های مختلف برای اندازه گیری پروبانـد های OPG می باشد. به علاوه نسبت OPG/RANKL برای تفسیر های بالینی تعیین کننده می باشند. در حال یک روش واحد و وسیله واحد برای اندازه گیری RANKL موجود نیست.پارامتر های ریمودلینگ استخوانی یک ارتباط خاص را باOPG نشان می دهد.برای مثال OPG و استئوکلسین ،دئوکسی پیریدینولین و OPG و C terminal collagen I propeptide. (۳۰).

از طرف دیگر مطالعات دیگر هیچ ارتباط دیگر را با مارکر های استخوانی و OPG نشان نمی دهند(۳۲). برخی از نویسندگان رابطه مختصرا منفی را بین OPG و غلظت های کلسیم و رابطه مختصرا مثبت را بین OPG وPTH نشان داده اند(۳۱). به نظر می رسد که غلظتOPG در انسان با سن ارتباط دارد که با افزایش سن افزایش می یابد و همچنین یک رابطه جزئی بین تستوسترون و استرادیول ها نیز مشاهده شده است. محتمل است که در موارد فوق OPG افزایش یافته است ولی نسبت OPG/RANKL ابتدا کاهش و سپس افزایش یافته است(۳۲).

در یک مطالعه که توسط Covic و همکارانش در بخش پیوند کلیه و همودیالیز Iasi رومانی در سال ۲۰۰۵ انجام دادند، بیان کردند که سفتی عروق در بینارن مبتلا به CRF و پیوند کلیه یک ریسک فاکتور بیماریهای کاردیواسکولار می باشد(۴۷).

Hujairi و همکارانش بیان کردند که بیماریهای کاردیوواسکولار یکی از علل ماژور مورتالیته در بیماران مبتلا به CRF می باشد و سفتی عروق و کلسیفیکاسیون عروقی در این بیماران شایع است(۴۸).

در مطالعه ما نیز، میانگین میزان ABI اولیه در بیماران ۰/۲۴ ± ۱/۲۸ بود. میانگین میزان ABI شش ماه بعد در بیماران ۰/۱۶ ± ۱/۰۷ بود.

در یک مطالعه که توسط Premuzic و همکارانش در دپارتمان نفرولوژی زاگرب در سال ۲۰۱۵ انجام گرفت، بیان کردند که سفتی عروقی در بیماران همودیالیزی بصورت معنی داری بیشتر بود(۴۹).

در مطالعه ما نیز، کاهش معنی دار در میزانABI شش ماه بعد نسبت به میزان ABI اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود داشت(P<۰/۰۰۱).

Birdwell و همکارانش با بررسی سفتی عروقی در بیماران CRF، بعد از پیوند کلیه، بیان کردند که سفتی عروقی در سال اول بعد از پیوند در این بیماران پیشرفت نمی کند(۵۰).

رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین ABI قبل از پیوند و ABI ۶ ماه بعد از پیوند وجود داشت(P<۰/۰۰۱ و r=۰/۷۶۵). رابطه خطی بین ABI قبل از پیوند با OPG قبل (P=۰/۰۸۰)، یک هفته بعد از پیوند (P=۰/۹۲۰) و ۶ ماه بعد از پیوند(P=۰/۳۰۶) وجود نداشت. رابطه خطی بین ABI ۶ ماه بعد از پیوند با OPG قبل (P=۰/۲۶۹)، یک هفته بعد از پیوند (P=۰/۷۵۸) و ۶ ماه بعد از پیوند(P=۰/۴۳۵) وجود نداشت. رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین OPG قبل از پیوند با و OPG یک هفته بعد از پیوند (P<۰/۰۰۱ و r=۰/۷۳۱) و OPG ۶ ماه بعد(P<۰/۰۰۱ و r=۰/۹۳۸) از پیوند وجود داشت. رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین OPG یک هفته بعد از پیوند و OPG ۶ ماه بعد از پیوند وجود داشت(P<۰/۰۰۱ و r=۰/۹۲۳).

## نتیجه گیری:

نفر از بیماران مرد و ۱۱ نفر از بیماران زن بودند. میانگین سن بیماران ۱۴/۶۰ ± ۳۸/۰۳ سال بود. میانگین میزان ABI اولیه و شش ماه بعد بیماران به ترتیب ۰/۲۴ ± ۱/۲۸و ۰/۱۶ ± ۱/۰۷ بود. کاهش معنی دار در میزانABI شش ماه بعد نسبت به میزان ABI اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود داشت. میانگین سطح OPG اولیه، یک هفته و شش ماه بعد از پیوند به ترتیب ۳۲۹/۱۳ ± ۶۲۱/۴۹، ۲۱۰/۵۴ ± ۵۴۹/۲۴ و ۲۱۰/۵۴ ± ۴۶۶/۶۶ بود. کاهش معنی دار در سطح OPG ۶ ماه بعد از پیوند و یک هفته بعد از پیوند نسبت به سطح OPG اولیه در بیماران مورد مطالعه وجود داشت. رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین ABI قبل از پیوند و ABI ۶ ماه بعد از پیوند وجود داشت. رابطه خطی بین ABI قبل از پیوند با OPG قبل، یک هفته بعد از پیوند و ۶ ماه بعد از پیوند وجود نداشت. رابطه خطی بین ABI ۶ ماه بعد از پیوند با OPG قبل، یک هفته بعد از پیوند و ۶ ماه بعد از پیوند وجود نداشت. رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین OPG قبل از پیوند با و OPG یک هفته بعد از پیوند و OPG ۶ ماه بعد از پیوند وجود داشت. رابطه خطی معنی دار مستقیمی بین OPG یک هفته بعد از پیوند و OPG ۶ ماه بعد از پیوند وجود داشت.

## پیشنهادات:

با توجه به نتایج بدست آمده اندازه گیری OPG و ABI در بیماران پیوندی توصیه می شود و همچنین انجام مطالعات بزرگتر با حجم نمونه بیشتر و همچنین مدت پیگیری طولانی تر توصیه می شود.

# فهرست منابع


1. Nijweide PJ, Burger EH, Feyen JH (1986). Cells of bone: proliferation, differentiation, and hormonal regulation. *Physiological Reviews*, 66, 855-886.

2- Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, et al (1997) Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol*, 11,1961–1970

3- Feinfeld DA, Sherwood LM (1988). Parathyroid hormone and 1,25(OH)2D3 in chronic renal failure. *Kidney Int*, 33,1049–1058

4- Reiss E, Canterbury JM, Egdahl RH(1968). Experience with a radioimmunoassay of parathyroid hormone in human sera. *Trans Assoc Am Physicians*, 81, 104-l 14.

6- Arnaud CD(1973). Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int*, 4, 89-95.

7- Ellis HA, Peart KM(1973). Azotaemic renal osteodystrophy: a quantitative study on iliac bone. *J Clin Pathol*, 26, 83- 101.

8- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, et al(1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell,* 89(2), 309-19.

9- Yao Y, Wang G, Wang C, Zhang H, Liu C (2011). Synergistic enhancement of new bone formation by recombinant human bone morphologic protein-2 and osteoprotegerin in trans0sutural distraction ontogenesis : a pilot study in dogs. *J Oral Maxillofac Surg*, 69, 446-455.

10- Coen G, Ballanti P, Balducci A (2002). Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant*, 17, 233-238.

11-Meneghini M, Regalia A, Alfieri C, Barretta F, Croci D, Gandolfo MT, Vettoretti S, et al(2013). Calcium and osteoprotegerin levels predict the progression of the abdominal aortic calcifications after kidneytransplantation. *Transplantation*, 96(1),42-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3182934cee.

12- Lee JE, Kim HJ, Moon SJ, Nam JS, Kim JK, Kim SK, Yun GY, et al(2013). Serum osteoprotegerin is associated with vascular stiffness and the onset of new cardiovascular events inhemodialysis patients. *Korean J Intern Med*, 28(6),668-77. doi: 10.3904/kjim.2013.28.6.668. Epub 2013 Oct 29.

13- Svensson M, Dahle DO, Mjøen G, Weihrauch G, Scharnagl H, Dobnig H, März W, et al(2012). Osteoprotegerin as a predictor of renal and cardiovascular outcomes in renal transplant recipients: follow-updata from the ALERT study. *Nephrol Dial Transplant*, 27(6),2571-5. doi: 10.1093/ndt/gfr694. Epub 2011 Dec 15.

14- Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (2012) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition, volume 2, pages 2801-6.

15- Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ (1999). Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*, 3, 345–57.

16- Kaneda T, Nojima T, Nakagawa M(2000). Endogenous production of TGF-beta is essential for osteoclastogenesis induced by a combination of receptor activator of NF-kappa B ligand and macrophage-colony-stimulating factor. *J. Immunol*, 165, 4254–4263.

17- Haltner WJ(2002). The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J. Bone. Res*, 16, 348–360.

18- Corisdeo S, Gyda M, Zaidi M, Moonga BS, Troen BR(2001). New insights into the regulation of cathepsin K gene expression by osteoprotegerin ligand. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 285, 335–9.

19- Shalhoub V, Faust J, Boyle WJ(1999). Osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand Effects on Osteoclasts formation from human peripheral blood mononuclear cell precursors. *J. Cell. Biochem*, 72, 251–261.

20- Hofbauer LC, Heufelder AE(2001). Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J. Mol. Med*, 79, 243–53.

21- Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, et al(2001). Catabolic effects of continuous human PTH (1–38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology*, 142, 4047–54.

22- Yano K, Nakagawa N, Yasuda H, Tsuda E, Higashio K(2001). Synovial cells from a patient with rheumatoid arthritis produce osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin: reciprocal regulation of the production by inflammatory cytokines and basic fibroblast growth factor. *J. Bone. Miner. Metab*, 6, 365–72.

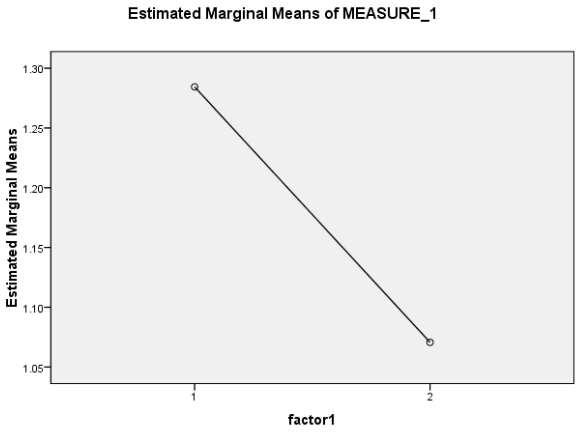
23- Aubin JE, Bonnelye E(2000). Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos. Int*, 11, 905–13.

24- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL(1999). Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucorticoids ih human osteoblastic lineage cells. *Endocrinology*, 140, 4282–4289.

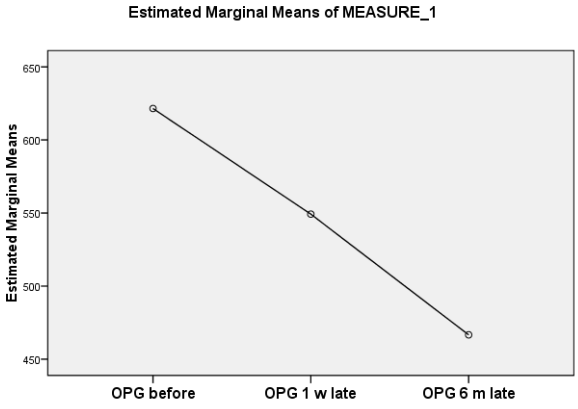
25- Tintut Y, Demer LL(2001). Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification. *Curr. Opin. Lipidol*, 12, 555–60.

26- Thirunavukkarasu K, Miles RR, Halladay DL, Yang X, Galvin RJ, Chandrasekhar S, Martin TJ, Onyia JE(2001). Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor-beta (TGF-beta). Mapping of the OPG promoter region that mediates TGF-beta effects. *J. Biol. Chem*, 276, 36241–50.

27- Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE(2001). Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer*, 92, 460–70.
28- McCauley LK(2001). Transgenic mouse models of metabolic bone disease. *Curr. Opin. Rheumatol*, 13, 316–25.
29- Kostenuik PJ, Shalhoub V(2001). Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr. Pharm. Des*, 7, 613–35.
30- Seidel C, Hjertner O, Abildgaard N, Heickendorff L, Hjorth M, Westin J(2001). Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood,* 98, 2269–71.
31- Browner WB, Li-Yang L, Cummingsa SR(2001). Associations of Serum Osteoprotegerin Levels With Diabetes, Stroke, Bone density, fractures and mortality in Elderly Women. *The J. of Clin. Endocrinology and Metabolism*, 86, 631–637.
32- Szulc P, Hofbauer LC, Heufelder AE, Roth S, Delmas PD(2001). Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 86, 3162–5.
33- Pearse RN, Sordillo EM, Yaccoby S, Wong BR, Liau DF, Colman N, et al(2001). Multiple myeloma disrupts the TRANCE/ osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 98, 11581–6.
34- Kazama JJ, Maruyama H, Gejyo F(2001). Osteoclastogenesis and osteoclast activation in dialysis-related amyloid osteopathy. *Am. J. Kidney Dis*, 38(1), 156–60.
35- Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK(2001). Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Rev. Invest. Clin*, 4, 362–9.
36- Kostenuik PJ, Capparelli C, Morony S, Adamu S, Shimamoto G, Shen V, et al(2001). OPG and PTH-(1-34) have additive effects on bone density and mechanical strength in osteopenic ovariectomized rats. *Endocrinology*, 142, 4295–304.
37- Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM(1999). Osteoprotegerin ligand: a common link between osteoclastogenesis, lymph node formation and lymphocyte development. *Immunol Cell Biol*, 77,188-93.
38- Takahashi N, Udagawa N, Suda T(1999). A new member of tumor necrosis factor ligand family, ODF/OPGL/TRANCE/RANKL, regulates osteoclast differentiation and function. *Biochem Biophys Res Commun*,256,449-55.
39- Nijweide PJ, Burger EH, Feyen JH. (1986) Cells of bone: proliferation, differentiation, and hormonal regulation. *Physiological Reviews*, 66, 855-886.
40- Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, et al (1997) Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol*, 11:1961–1970.
41- Feinfeld DA, Sherwood LM (1988) Parathyroid hormone and 1,25(OH)2D3 in chronic renal failure. *Kidney Int*, 33,1049–1058.
42- Reiss E, Canterbury JM, Egdahl RH(1968). Experience with a radioimmunoassay of parathyroid hormone in human sera. *Trans Assoc Am Physicians*, 81, 104-l 14.
43- Arnaud CD(1973). Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int*, 4, 89-95.
44- Ellis HA, Peart KM(1973). Azotaemic renal osteodystrophy: a quantitative study on iliac bone. *J Clin Pathol*, 26, 83-101.
45- Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL(1997). A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature,*390,175-9.
46- Bachmann MF, Wong BR, Josien R, Steinman RM, Oxenius A, Choi Y(1999). TRANCE, a tumor necrosis factor family member critical for CD40 ligand-independent T helper cell activation [see comments]. *J Exp Med*,189,1025-31.
47- Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ(2005). Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis*, 45(6),965-77.
48- Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ(2004). Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. *Am J Kidney Dis*,43(2),234-43.
49- Premuzic V, Leko N, Stipancic Z, Ivkovic V, Teskera T, Vinkovic M, Barisic M(2015). ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH ENDEMIC NEPHROPATHY UNDERGOING HEMODIALYSIS. *J Hypertens*, 33(1), e63. doi: 10.1097/01.hjh.0000467515.13639.9c.
50- Birdwell KA, Jaffe G, Bian A, Wu P, Ikizler TA(2015). Assessment of arterial stiffness using pulse wave velocity in tacrolimus users the first year post kidney transplantation: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*, 16,93. doi: 10.1186/s12882-015-0092-7.




نمودار ۱: تغییرات ABI در ۶ ماه بعد از پیوند نسبت به قبل از پیوند




نمودار ۲: تغییرات OPG در یک هفته و ۶ ماه بعد از پیوند نسبت به قبل از پیوند

جدول ۱-۴: بررسی پارامترهای آزمایشگاهی در قبل از پیوند

| | جنس | | P |
|---|---|---|---|
| | مرد | زن | |
| iPTH | 348.58±309.29 | 463.22±278.43 | ۰/۳۲۰ |
| Ca | 8.77±0.78 | 8.34±0.75 | ۰/۱۴۴ |
| P | 6.02±1.30 | 5.83±2.01 | ۰/۷۵۶ |
| BUN | 112.32±38.93 | 135.64±43.79 | ۰/۱۴۲ |
| Cr | 8.62±1.65 | 10.17±2.98 | ۰/۰۷۷ |
| Alb | 4.24±0.78 | 4.52±0.43 | ۰/۲۷۹ |
| Alp | 380.89±367.38 | 393.36±245.78 | ۰/۹۲۱ |

جدول ۲-۴: بررسی پارامترهای آزمایشگاهی در یک هفته بعد از پیوند

| | جنس | | P |
|---|---|---|---|
| | مرد | زن | |
| iPTH | 189.05±151.41 | 209.09±120.04 | ۰/۷۱۰ |
| Ca | 8.53±0.43 | 8.35±0.34 | ۰/۲۵۲ |
| P | 2.82±0.93 | 2.42±0.63 | ۰/۲۱۸ |
| BUN | 61.47±27.96 | 47.91±11.67 | ۰/۱۳۹ |
| Cr | 1.36±0.43 | 1.15±0.24 | ۰/۱۴۱ |
| Alb | 3.55±0.50 | 3.62±0.22 | ۰/۶۸۶ |
| Alp | 201.00±138.30 | 173.73±62.91 | ۰/۵۴۴ |

جدول ۳-۴: بررسی پارامترهای آزمایشگاهی در ۶ ماهه بعد از پیوند

| | جنس | | P |
|---|---|---|---|
| | مرد | زن | |
| iPTH | 108.68±62.36 | 94.36±101.08 | ۰/۶۳۴ |
| Ca | 8.72±0.30 | 8.70±0.33 | ۰/۸۵۹ |
| P | 3.06±0.81 | 2.60±.63 | ۰/۱۱۸ |
| BUN | 47.84±13.50 | 40.64±7.81 | ۰/۱۱۸ |
| Cr | 1.24±0.28 | 1.07±0.13 | ۰/۰۶۲ |
| Alb | 3.96±0.29 | 3.71±0.25 | ۰/۰۲۱ |
| Alp | 174.95±82.80 | 198.09±61.66 | ۰/۴۲۸ |