

## پوکی استخوان در بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی: ارایه راهکار ریاضی برای شناسایی بیماران پرخطر بر اساس یافته‌های بالینی

دکتر علیرضا استقامتی، دکتر رزیتا علیزاده، دکتر مهرشاد عباسی، دکتر اکبرسلطانی، دکتر حسین فروتن، دکتر باقر لاریجانی

### چکیده

**مقدمه:** فراوانی پوکی استخوان در بیماران کبدی (CLD) از جمعیت عادی بیشتر است اما مشخص نیست که کدام بیماران در معرض خطر بیشتری هستند. در این مطالعه شیوع پوکی استخوان در مبتلایان به بیماری مزمن کبد با شاهدان سالم مقایسه شده است. هم‌چنین راهکاری ریاضی برای غربالگری بیماران CLD در معرض خطر بر اساس یافته‌های بالینی پیشنهاد شده است. **مواد و روش‌ها:** مطالعه روی ۶۵ بیمار (۲۹ زن و ۳۶ مرد) مبتلا به CLD انجام شد. پس از اخذ رضایت، ثبت شرح حال و انجام معاینات، تراکم استخوان بیماران در دو جایگاه گردن فمور و مهره‌های کمری سنجیده شد. فراوانی پوکی استخوان در این بیماران تعیین و میزان تراکم استخوان آنها با افراد شاهد جور شده از نظر سن و جنس مقایسه شد. در پایان بر اساس متغیرهای اساسی مطالعه، تابعی برای کشف بیماران پرخطر که باید تراکم استخوان آنها سنجیده شود، تعریف شد. **یافته‌ها:** فراوانی استئوپنی و استئوپروز در بیماران به ترتیب ۴۷/۷٪ و ۲۳/۱٪ بود. تراکم استخوان (BMD) کلی فمور و مهره‌ها در گروه بیماران در مقایسه با افراد سالم کمتر بود (به ترتیب  $p < 0/05$  و  $p < 0/005$ ). BMD کلی فمور و مهره‌ی زنان بیمار نسبت به زنان سالم و BMD کلی مهره‌ی مردان بیمار نسبت به مردان سالم به طور بارزی کمتر بود ( $p < 0/005$  برای هر سه گروه). سن با کنترل اثر نمایه‌ی توده‌ی بدنی با تراکم کلی استخوان فمور مردان و مهره‌ی زنان رابطه‌ی خطی معکوس داشت (به ترتیب  $r = -0/5$  و  $r^2 = -0/43$ ،  $p < 0/005$ ). نمایه‌ی توده‌ی بدنی با کنترل اثر سن با تراکم استخوان فمور مردان و فمور و مهره‌ی زنان رابطه‌ی مستقیم داشت (به ترتیب  $r = 0/4$ ،  $r^2 = 0/44$  و  $r = 0/37$ ،  $r^2 = 0/51$ ،  $p < 0/05$ ). زنان مبتلا به هپاتیت خود ایمن، هپاتیت کلستاتیک و هپاتیت با علت ناشناخته از بیماران مبتلا به هپاتیت ویروسی تراکم استخوان کمتری داشتند. فراوانی پوکی استخوان در زنان دارای آسیت ( $p < 0/05$ ) و افت پلاکت ( $p < 0/05$ ) بیشتر بود. تراکم استخوان زنانی که مدت طولانی‌تری به بیماری کبدی مبتلا بودند، کمتر بود ( $p < 0/05$ ). BMD مهره‌ها در زنان مبتلا در درجه‌ی Child A از زنان Child C بیشتر بود ( $p < 0/05$ ). هم‌چنین یافته‌هایی در مردان وجود نداشت. توابع افتراق دهنده‌ی بیماران با خطر بالا و کم بر اساس چهار متغیر نمایه‌ی توده‌ی بدنی، سن، جنس و وجود آسیت تعریف شدند. این روش برای کشف بیماران در معرض خطر، حساسیت ۸۵٪ و ارزش اخباری مثبت ۸۷٪ دارد. **نتیجه‌گیری:** پوکی استخوان در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن کبدی شایع‌تر از جمعیت عادی است. از یافته‌های بالینی مانند جنس، سن، نمایه‌ی توده‌ی بدنی، و آسیت می‌توان برای تعیین بیماران در معرض خطر برای شروع زودتر اقدامات تشخیصی و درمانی استفاده کرد.

**واژگان کلیدی:** سنجش تراکم استخوان، پوکی استخوان، استئوپنی، بیماری مزمن کبدی، غربالگری

دریافت مقاله: ۸۴/۲/۲۲ - دریافت اصلاحیه: ۸۴/۵/۳۰ - پذیرش مقاله: ۸۴/۶/۵

## مقدمه

معدی - مروی (۳۵٪)، در ۴ نفر با وجود آسیت (۶٪) و در بقیه با کمک یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی شامل افزایش طولانی مدت آنزیم‌های کبدی، طولانی بودن زمان پروترومبین و افت آلومین سرم و پلاکت خون تأیید شد. شرح حال این بیماران شامل داده‌های دموگرافیک (سن، جنس و مدت ابتلا به بیماری کبدی)، سابقه‌ی شکستگی پاتولوژیک، مصرف سیگار، و بیماری‌های همراه در مصاحبه‌ی حضوری یا از پرونده‌ی بیمار استخراج و ثبت شد. معاینه شامل ثبت قد و وزن و بررسی علایم بالینی شامل آسیت، نارسایی قلب و آنسفالوپاتی کبدی انجام شد. تراکم استخوان (BMD)<sup>ii</sup> این بیماران با استفاده از دستگاه Lunar DPXMD مدل ۷۱۶۴ در دو جایگاه مهره‌های کمری دوم تا چهارم در نمای قدامی - خلفی و سر فمور سنجیده شد. این دستگاه به طور روزانه توسط استاندارد و فانٹوم مخصوص مورد بازبینی قرار گرفت. از معیار T برای تعیین فراوانی استئوپروز و استئوپنی در بیماران بر اساس معیار سازمان جهانی بهداشت استفاده شد.<sup>۸</sup> تراکم طبیعی استخوان با معیار T مساوی یا بیشتر از -۱ استئوپنی با معیار T بین -۱ و -۲/۵ و استئوپروز با معیار T کمتر و مساوی -۲/۵ مشخص شد. ارتباط میزان تراکم استخوان با سن، جنس، یائسگی، شدت بیماری کبدی بر حسب معیار Child، وجود سیروز و یافته‌های بالینی (آسیت و واریس) و آزمایشگاهی (سطح آلومین خون، زمان پروترومبین، آنزیم‌های کبدی) مقایسه شد. سپس تراکم استخوان این بیماران با ۶۵ فرد سالم همسال و همجنس از ذخیره‌ی اطلاعات تراکم استخوان مرکز سنجش استخوان بیمارستان دکتر شریعتی مقایسه شد. در همه‌ی موارد، مقدار تراکم استخوان کلی فمور یا مهره بر حسب گرم بر سانتیمتر مربع بیان شده است، مگر آنکه خلاف آن ذکر شده باشد. در نهایت با استفاده از شیوه‌ی آماری گروه بندی افتراقی<sup>iii</sup> با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS برای ویندوز ویرایش ۱۲، مدلی ریاضی طراحی شد تا میزان خطر وجود پوکی استخوان از روی عوامل خطر مهم به دست آمده در این مطالعه تعیین شود. مقادیر تراکم استخوان کلی فمور و مهره‌ها در زنان بیمار و مردان و زنان سالم از توزیع نرمال پیروی می‌کرد. بنا بر این برای بیان ارتباط خطی از ضریب همبستگی پیرسون (r) استفاده شد. اما در مردان بیمار، توزیع مقادیر تراکم

پوکی استخوان بیماری سنین بالا است اما در بعضی موارد در سنین پایین‌تر نیز دیده می‌شود. بیماری استخوانی یک عارضه‌ی جدی بیماری مزمن کبدی (CLD) است. مطالعه‌ها نشان داده اند که بیماری کبد باعث تشدید تحلیل توده‌ی استخوان و ابتلا به پوکی استخوان می‌شود. علت این اختلال، متعدد و پیچیده است. کبد در متابولیسم هورمون‌ها و پروتئین‌های مؤثر در نوسازی استخوان مانند هورمون‌های جنسی، IGF-1 و استئوپروتگرین<sup>i</sup> نقش دارد و عدم ساخت آنها<sup>۲۱</sup> و احتباس موادی مانند بیلیروبین<sup>۲۲</sup> می‌تواند در نو سازی استخوان اختلال ایجاد کند. همچنین در بیماری مزمن کبد، تغذیه‌ی فرد مانند سایر بیماری‌های مزمن مختل می‌شود که می‌تواند باعث تسریع پوکی استخوان شود. بعضی داروهای مورد استفاده در بیماری‌های مزمن کبد نیز ممکن است در فرایند پوکی استخوان مؤثر باشند.<sup>۲۳، ۲۴</sup> مجموع این واقعیت‌ها ما را بر آن داشت تا ضمن تعیین شیوع پوکی استخوان در مبتلایان به بیماری کبدی مزمن و مقایسه‌ی آن با افراد سالم، ارتباط میزان تحلیل استخوان با شدت درگیری کبد و عوامل خطر همراه را تعیین نماییم. به علاوه در این مطالعه مدلی ریاضی پیشنهاد شده است که می‌تواند به تعیین بیماران مزمن کبدی در معرض پوکی استخوان کمک کرده، اتخاذ تصمیم بالینی در مورد ارجاع بیمار برای سنجش تراکم استخوان را تسهیل نماید.

## مواد و روش‌ها

۱۱۱ بیمار مبتلا به نارسایی کبد که از مهر سال ۱۳۸۲ تا خرداد سال ۱۳۸۴ در بخش گوارش بیمارستان امام خمینی بستری شده یا به درمانگاه گوارش مراجعه کرده بودند، پس از اخذ رضایت وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۶۵ نفر همه‌ی آزمایش‌ها و بررسی‌های مورد نیاز را به پایان رساندند. بر اساس سوابق، حداقل یک‌سال از شروع بیماری کبدی افراد مورد مطالعه می‌گذشت و هیچ یک از آنها در سال گذشته کورتیکواستروئید، مکمل کلسیم و ویتامین D مصرف نکرده بودند. مزمن بودن بیماری کبدی در ۳۰ نفر با بیوپسی کبد (۴۶٪)، در ۱۲ نفر با شواهد اندوسکوپیک شامل واریس

ii- Bone mineral density

iii- Discriminate classification

i- Osteoprotgerin

جدول ۱- فراوانی تحلیل استخوان در بیماران به تفکیک جنس

محل BMD	وضع تراکم استخوان	زنان		مردان	
		فراوانی	نسبت فراوانی	فراوانی	نسبت فراوانی
گردن فمور	طبیعی	۱۸	٪۶۲/۱	۱۳	٪۳۶/۱
	استئوپنی	۱۰	٪۳۴/۵	۲۲	٪۶۱/۱
	استئوپروز	۱	٪۳/۴	۱	٪۲/۸
مهره‌های کمری	طبیعی	۱۰	٪۳۴/۵	۱۵	٪۴۱/۷
	استئوپنی	۱۶	٪۵۵/۲	۱۰	٪۱۷/۸
	استئوپروز	۳	٪۱۰/۳	۱۱	٪۳۰/۶
هر دو جایگاه	طبیعی	۸	٪۲۷/۶	۱۱	٪۳۰/۶
	استئوپنی	۱۷	٪۵۸/۶	۱۴	٪۳۸/۹
	استئوپروز	۴	٪۱۳/۸	۱۱	٪۳۰/۶
غیر طبیعی بودن BMD	طبیعی	۸	٪۲۷/۶	۱۱	٪۳۰/۶
	کاهش یافته	۲۱	٪۷۲/۴	۲۵	٪۶۹/۴

### الف) فراوانی پوکی استخوان در بیماران و مقایسه‌ی تراکم استخوان آنها با شاهدان سالم:

فراوانی استئوپنی و استئوپروز در بیماران در یک یا دو جایگاه مورد بررسی به ترتیب ۴۷/۷٪ و ۲۳/۱٪ بود. فراوانی استئوپروز و استئوپنی به تفکیک جنس در مهره‌ها و فمور در جدول ۱ آورده شده است. تراکم استخوان کلی فمور و مهره‌ها در گروه بیماران به ترتیب  $0.92 \pm 0.31$  و  $0.98 \pm 0.23$   $gr/cm^2$  بود که در مقایسه با افراد سالم به ترتیب  $0.98 \pm 0.14$  و  $1.19 \pm 0.19$   $gr/cm^2$  کمتر بود (به ترتیب  $p < 0.05$  و  $p < 0.005$ ). تراکم استخوان کلی فمور و مهره‌ی زنان بیمار نسبت به زنان سالم و تراکم استخوان کلی مهره‌ی مردان بیمار نسبت به مردان سالم به طور بارزی کمتر بود ( $p < 0.005$ ) برای هر سه گروه (جدول ۲).

استخوان کلی مهره و فمور نرمال نبود و با تغییرات معمول شامل لگاریتم در مبنای نپر و در مبنای ۱۰ نیز نرمال نشد. بنا بر این در بررسی ارتباطات خطی در مورد تراکم استخوان کلی مردان بیمار از آزمون‌های رتبه‌ای استفاده شد و برای بیان ضریب همبستگی مربوط به تراکم استخوان در مردان ضریب اسپیرمن (TS) ارایه شد.

### یافته‌ها

سن بیماران  $43/1 \pm 14/6$  و سن افراد سالم  $43/2 \pm 14/5$  سال بود که از نظر آماری تفاوتی نداشت. ۲۹ نفر از بیماران و ۲۹ نفر از افراد سالم زن بودند (۴۴/۶٪). زنان دو گروه از مردان به طور معنی‌داری جوان‌تر بودند ( $p < 0.005$ ). برای سهولت دسترسی، یافته‌ها در سه بخش مجزا ارایه می‌شوند.

جدول ۲- مقایسه‌ی تراکم استخوان گروه شاهد و بیمار به تفکیک جنس

جنسیت	گروه	تراکم استخوان کلی مهره‌ها	تراکم استخوان کلی فمور	سن
زنان*	بیمار (۲۹ نفر)	$1.01 \pm 0.1$	$0.87 \pm 0.09$	$48/1 \pm 14/3$
	شاهد (۲۹ نفر)	$1.14 \pm 0.17$	$0.97 \pm 0.12$	$37/1 \pm 12/5$
مردان†	بیمار (۳۶ نفر)	$0.95 \pm 0.3$	$0.95 \pm 0.15$	$48 \pm 14/4$
	شاهد (۳۶ نفر)	$1.16 \pm 0.2$	$0.98 \pm 0.15$	$37 \pm 12/6$

\* تفاوت معنی‌دار تراکم استخوان کلی فمور و مهره‌ها بین زنان بیمار و سالم ( $p < 0.005$ ); † تفاوت معنی‌دار تراکم استخوان کلی مهره‌ها بین مردان بیمار و سالم ( $p < 0.005$ ). تفاوت تراکم استخوان کلی فمور بین مردان بیمار و سالم از نظر آماری معنی‌دار نبود.

**ب) ارتباط مشخصات بیماران با تراکم استخوان:**

در گروه بیماران، سن و تراکم استخوان کلی فمور در مردان رابطه‌ی خطی قوی معکوس داشتند ( $r_s = -0.5$ ) و اما تراکم استخوان کلی مهره‌ی مردان و تراکم استخوان کلی فمور و مهره‌ی زنان با سن بیماران مربوط مرتبط نبودند. با کنترل اثر نمایه‌ی توده‌ی بدنی رابطه‌ی خطی معکوس تراکم استخوان کلی مهره‌ی زنان با سن مشخص شد ( $r = -0.43$  و  $p < 0.05$ ) و رابطه‌ی سن و تراکم استخوان کلی فمور مردان نیز باقی ماند. در افراد سالم نیز سن با تراکم کلی استخوان مهره‌ی مردان و تراکم کلی استخوان فمور و مهره‌ی زنان ارتباط خطی معکوس داشت (به ترتیب  $r_s = -0.43$  و  $p < 0.01$ ،  $r_s = -0.44$  و  $p < 0.05$ ،  $r_s = -0.62$  و  $p < 0.05$ ). تراکم استخوان کلی فمور در مردان سالم با سن آنها ارتباط نداشت. نمایه‌ی توده‌ی بدنی در مردان و زنان مبتلا با تراکم استخوان کلی فمور و مهره رابطه‌ی خطی نداشت. با کنترل اثر سن، ارتباط تراکم استخوان کلی فمور با نمایه‌ی توده‌ی بدنی در مردان ( $r = 0.4$  و  $p < 0.05$ ) و ارتباط خطی تراکم استخوان کلی فمور و مهره با نمایه‌ی توده‌ی بدنی در زنان (به ترتیب  $r = 0.44$  و  $r = 0.37$  با  $p < 0.05$  برای هر دو) به دست آمد. نمایه‌ی توده‌ی بدنی و سن در زنان بیمار به شدت با هم رابطه‌ی خطی داشتند ( $r = +0.68$ ،  $p < 0.005$ ).

فراوانی علت بیماری مزمن کبدی در جدول ۳ آمده است. زنان مبتلا به هیپاتیت خودایمن از زنان مبتلا به هیپاتیت B به طور بارزی جوان‌تر بودند ( $26 \pm 0.8$  سال در برابر  $43 \pm 0.9$  سال،  $p < 0.05$ ). نمایه‌ی توده‌ی بدنی زنان مبتلا به هیپاتیت B به نحو واضحی از زنان مبتلا به هیپاتیت خود ایمن بیشتر بود ( $27/7 \pm 8$  در مقابل  $18/5 \pm 3$   $Kg/m^2$ ،  $p < 0.05$ ). مردان مبتلا به هیپاتیت B از مردان مبتلا به هیپاتیت با علت ناشناخته مسن‌تر بوده ( $50/3 \pm 13/1$  در مقابل  $37/3 \pm 18/8$  سال،  $p < 0.05$ ). نمایه‌ی توده‌ی بدنی بیشتری، ( $26/7 \pm 3/7$  در مقابل  $20 \pm 2/5$   $Kg/m^2$ ،  $p < 0.005$ ) تراکم استخوان کلی فمور در

زنان مبتلا به هیپاتیت B ( $gr/cm^2 \cdot 0.9 \pm 0.06$ ) از زنان مبتلا به هیپاتیت خود ایمن ( $gr/cm^2 \cdot 0.8 \pm 0.1$ )، با علت ناشناخته ( $gr/cm^2 \cdot 0.8 \pm 0.40$ ) و سیروز صفراوی اولیه ( $gr/cm^2 \cdot 0.8 \pm 0.40$ ) بیشتر بود ( $p < 0.05$  برای هر سه گروه). تراکم استخوان کلی مهره‌ها در زنان و تراکم استخوان کلی مهره و فمور در مردان با اتیولوژی‌های دیگر تفاوتی نداشت. مدت ابتلا به بیماری در زنان با معیار T و Z فمور و تراکم استخوان کلی مهره ارتباط خطی معکوس داشت ( $r = -0.54$ ،  $r = -0.6$ ،  $r = -0.54$  برای هر سه گروه).

۲۴ نفر از بیماران در درجه‌ی A، ۲۶ نفر در درجه‌ی B و ۱۵ نفر در درجه‌ی C معیار Child بودند. در زنان تراکم استخوان کلی مهره‌ی بیماران Child A از بیماران Child C بیشتر بود ( $1.06 \pm 0.05$  در مقابل  $0.93 \pm 0.05$ ،  $p < 0.05$ ) (جدول ۴) اما بین معیار Child و شدت تحلیل استخوان بر اساس تراکم استخوان کلی فمور و مهره‌ها رابطه‌ی خطی وجود نداشت.

۵۵ بیمار سیروز (۸۵٪)، ۲۷ بیمار واریس مری (۴۱/۵٪)، ۲۲ بیمار آسیت (۳۴٪)، ۴۵ بیمار افزایش PT (۶۷٪)، ۱۹ بیمار کاهش پلاکت (۳۰٪)، ۲۸ بیمار کاهش آلومین (۴۳٪)، ۲۹ بیمار افزایش آنزیم‌های کبدی (۴۴/۵٪)، ۱۴ بیمار سابقه‌ی مصرف سیگار (۲۱/۵٪)، ۶ بیمار سابقه مصرف الکل (۹٪) و ۲ بیمار واریس معده (۳٪) داشتند. از این یافته‌ها فقط وجود آسیت و افت پلاکت در زنان با فراوانی پوکی استخوان بیشتر همراه بود ( $p < 0.05$ ). از بین ۱۵ زن مبتلا به آسیت، ۱۴ نفر و از ۱۴ زن بدون آسیت فقط ۷ نفر تراکم استخوان غیر طبیعی داشتند (نسبت امر محتمل (LR) =  $7/6$  و نسبت شانس =  $1.4$ ). فراوانی آسیت در بیماران با اتیولوژی مختلف متفاوت نبود. هر ۸ زن دارای افت پلاکت نیز تراکم استخوان غیرطبیعی داشتند (LR =  $9/1$ ). در این مطالعه وجود منوپوز یا درمان جایگزینی هورمونی با فراوانی بیشتر یا کمتر پوکی استخوان در زنان همراه نبود.

**جدول ۳- اتیولوژی بیماری مزمن کبدی**

علت بیماری	HBV	HCV	AIH	هیپاتیت الکلی	CH	PBC	PSC	مجموع
مردان	۱۸ (۶۹٪)	۸ (۸۹٪)	-	۲ (۱۰۰٪)	۶ (۳۰٪)	۲ (۱۰۰٪)	-	۳۶ (۵۵٪)
زنان	۸ (۳۱٪)	۱ (۱۱٪)	۴ (۱۰۰٪)	-	۱۴ (۷۰٪)	-	۲ (۱۰۰٪)	۲۹ (۴۵٪)
مجموع	۲۶ (۴۰٪)	۹ (۱۴٪)	۴ (۶٪)	۲ (۳٪)	۲۰ (۳۱٪)	۲ (۳٪)	۲ (۳٪)	۶۵

HBV = هیپاتیت B؛ HCV = هیپاتیت C؛ AIH = هیپاتیت اتوایمن؛ CH = هیپاتیت با علت نامشخص؛ PBC = سیروز صفراوی اولیه؛ PSC = کلانژیت اسکروزان اولیه.

جدول ۴- تراکم استخوان در درجات مختلف Child در دو جنس مختلف

جنسیت	Child	تراکم استخوان میانگین کلی مهره	انحراف معیار	تراکم استخوان میانگین کلی فمور	انحراف معیار
زن	A	*۱/۰۶	۰/۰۵	۰/۹	۰/۱
	B	۱/۰۲	۰/۱۲	۰/۸۷	۰/۰۷
	C	۰/۹۴	۰/۰۶	۰/۸۵	۰/۰۹
مردان	A	۰/۸۰	۰/۳۳	۰/۹۱	۰/۱۳
	B	۱/۰۳	۰/۱	۰/۹۳	۰/۱۲
	C	۱/۱۳	۰/۳۱	۱/۰۵	۰/۱۹
تمام بیماران	A	۰/۹	۰/۳	۰/۹	۰/۱
	B	۱	۰/۱	۰/۹	۰/۱
	C	۱/۱	۰/۳	۰/۹۶	۰/۲

\* تفاوت معنی دار تراکم استخوان فمور زنان Child A و Child C ( $p < 0.05$ )

برای استفاده از این توابع برای هر بیمار به جنس مؤنث مقدار ۱، به جنس مذکر مقدار ۲، به آسیت در صورت وجود آن مقدار ۱، و در صورت عدم وجود آن مقدار ۲ داده و همچنین به جای نمایه‌ی توده‌ی بدنی و سن، مقادیر عددی آنها قرار داده می‌شود. در صورتی که مقدار عددی تابع از ۱ (بله) بیشتر باشد باید بیمار را برای انجام آزمون سنجش تراکم استخوان ارجاع نمود.

### بحث

در بیماران مبتلا به CLD، فراوانی استئوپروز افزایش می‌یابد. شیوع استئوپنی و استئوپروز در بیماران CLD در یکی از دو جایگاه مهره‌های کمری و فمور بر اساس مطالعه‌ها مختلف به ترتیب از ۳۵٪ تا ۴۸٪ و از ۱۲٪ تا ۳۷٪ گزارش شده است.<sup>۱۱</sup> در این مطالعه فراوانی استئوپنی و استئوپروز به ترتیب نزدیک به ۴۸٪ و ۲۳٪ بود که نشان دهنده‌ی شیوع بالای آن در جمعیت مبتلا به بیماری مزمن کبدی نسبت به جمعیت سالم ایرانی است.<sup>۱۱،۱۲</sup> این در حالی است که بیمارانی که کورتیکواستروئید دریافت نموده بودند، وارد این مطالعه نشدند. این موضوع با توجه به افزایش طول عمر بیماران CLD به خصوص با پیوند کبد در آینده بیشتر جلوه خواهد نمود. با توجه به اینکه اکنون پوکی استخوان در کشورهای دیگر منجر به شکستگی مهره‌ها در ۲۹٪ بیماران بعد از پیوند کبد می‌شود.<sup>۱۳</sup> علت اصلی ممکن است افزایش

با آنالیز رگرسیون خطی مشخص شد از بین عوامل سن، نمایه‌ی توده‌ی بدنی، اتیولوژی بیماری کبدی و معیار Child، علایم و عوارض بیماری در مردان بهترین پیشگویی کننده معیار T فمور مجموعه‌ی سن، نمایه‌ی توده‌ی بدنی و وجود آسیت ( $r=0.67$ ) و در زنان مدت ابتلا به بیماری، نمایه‌ی توده‌ی بدنی، سن و وجود افت آلومین ( $r=0.82$ ) هستند.

### ج) راهکار ریاضی برای شناسایی بیمارانی که بهتر است تراکم استخوان آنها سنجیده شود:

برای تشخیص بیماران کبدی در معرض خطر تحلیل استخوان (مجموع استئوپروز و استئوپنی در هر یک از دو جایگاه) و تعیین لزوم ارجاع برای سنجش تراکم استخوان بر اساس چهار عامل خطر مهم جنس، سن، نمایه‌ی توده‌ی بدنی و وجود آسیت با استفاده از روش گروه‌بندی افتراقی با استفاده از ۷۵٪ بیماران مورد مطالعه توابعی برای پیش بینی میزان خطر پوکی استخوان تعریف شد و سپس با ۲۵٪ باقی مانده‌ی بیماران آزموده شد ( $p < 0.05$ ). حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی این تابع برای تشخیص بیماران پر خطر به ترتیب ۸۴/۸٪، ۶۸/۴٪، ۸۶/۷٪ و ۶۵٪ مشخص شد. توابع مذکور عبارتند از:

$$F(\text{Yes}) = 0.876 * \text{BMI} + 2.946 * \text{SEX} - 0.053 * \text{AGE} + 6.186 * \text{Ascites} - 17.249$$

$$F(\text{No}) = 1.149 * \text{BMI} + 3.168 * \text{SEX} - 0.141 * \text{AGE} + 7.635 * \text{Ascites} - 23.65$$

درجه‌ی Child C نسبت به درجه‌ی Child A، یافته‌ی دیگری که مؤید کاهش تراکم استخوان در درجات بالای Child باشد، وجود نداشت.

همانند یافته‌های این مطالعه، در مطالعه‌ها قبلی نیز گزارش شده است که یائسگی و جایگزینی هورمون‌ها تأثیری بر مقادیر تراکم استخوان ندارد.<sup>۱۰</sup> البته یافته‌های متناقض نیز وجود دارد.

در بیماران آسیتی این مطالعه، فراوانی تراکم استخوان غیرطبیعی بیشتر بود. این موضوع شاید به وضع بد تغذیه و بی‌حرکی این بیماران یا به علت زمینه‌ای بیماری مربوط باشد. البته در این مطالعه شواهدی برای اثبات یا رد این فرضیه‌ها به دست نیامد.

در مورد راهکار ریاضی تخمین میزان خطر وجود پوکی استخوان باید گفت که پیش از این نیز تلاش‌های مشابهی در مورد پیش‌بینی احتمال وجود خطر تحلیل استخوان در بیماری مزمن کبد انجام شده است که در آنها از سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی و سابقه‌ی مصرف کورتیکواستروئید استفاده شده است.<sup>۳۴،۳۵</sup> در مطالعه‌ی حاضر پس از آزمودن همه‌ی ترکیب‌های محتمل از متغیرهایی که ممکن است میزان خطر پوکی استخوان را پیش‌بینی نمایند، بر اساس چهار متغیر تأثیرگذار اصلی یعنی جنس، سن، نمایه‌ی توده‌ی بدنی، و وجود آسیت توابعی تعریف شد که به تصمیم‌گیری پزشک بر بالین بیمار کبدی ایرانی برای ارجاع یا عدم ارجاع بیمار جهت بررسی تراکم استخوان کمک می‌کند. در صورتی که تابع مثبت (f(Pos)) بیشتر از تابع منفی (f(Neg)) باشد، احتمال وجود تحلیل استخوان بیشتر خواهد بود و لازم است تراکم استخوان بیمار سنجیده شود. در غیر این صورت نیاز به بررسی بیشتر نیست.

این شیوه، حساسیت خوب (۸۵٪) و ویژگی قابل قبولی (۶۹٪) دارد که ضمن یافتن اکثر بیمارانی که نیاز به سنجش تراکم استخوان دارند از صرف هزینه‌ی بی‌جا جلوگیری می‌کند. البته باید خاطر نشان نمود در این مطالعه بیمارانی که کورتیکواستروئید می‌گرفتند، وارد نشدند و از آزمودن توان دیگر داروهای دریافتی در پیش‌بینی پوکی استخوان نیز صرف نظر شد. بنا بر این در کنار فرمول فوق باید بیماران مصرف‌کننده‌ی کورتیکواستروئید و سایر داروهای باعث پوکی استخوان، بیماران با وضع بد تغذیه، و بیماران زمین‌گیر و به شدت بد حال نیز از نظر تراکم استخوان بررسی شوند. این رو با توجه به حساسیت بیشتر نسبت به

جذب استخوان<sup>i</sup> و کاهش دوباره سازی<sup>ii</sup> آن باشد که با افزایش مارکرهای هیدروکسی پرولین، پیرینیدولین و هیدروکسی پیرینیدولین<sup>iii</sup> مشخص می‌شود.<sup>۱۴</sup>

عوامل خطر ساز شناخته شده‌ی پوکی استخوان در این بیماران افزایش سن،<sup>۱۵</sup> مصرف سیگار، الکل،<sup>۱۶،۱۷</sup> کاهش توده‌ی عضلانی، بی‌حرکی، تغذیه‌ی بد، درمان با استروئیدها،<sup>۱۸،۱۹</sup> کلستانز<sup>۲۰</sup> و شاید مونوپوز و هیپو گنادیسم باشند.<sup>۲۱،۲۲</sup>

در مطالعه‌ها قبلی سن و نمایه‌ی توده‌ی بدنی با میزان تراکم استخوان بیماران رابطه داشتند.<sup>۲۳-۲۵</sup> در این مطالعه نیز با حذف اثر یکی از این دو متغیر، متغیر دیگر با میزان تراکم استخوان رابطه داشت که این رابطه در مورد نمایه‌ی توده‌ی بدنی مستقیم و در مورد سن معکوس بود. طبیعی است که بیماران جوان‌تر و دارای توده‌ی عضلانی بیشتر، تراکم استخوان بیشتری داشتند. در کنار سن و وزن بدن احتمالاً عوامل دیگر مانند اتیولوژی بیماری کبدی در تحلیل استخوان نقش ندارند.<sup>۹</sup> با این وجود مطالعه روی موش<sup>۲۶</sup> و انسان نشان داده است که بیماری‌های کلستاتیک مانند PSC و PBC به طور ویژه باعث افزایش تحلیل استخوان می‌شود.<sup>۲۷</sup> در مطالعه‌ی حاضر، زنان مبتلا به هیپاتیت B از مبتلایان به هیپاتیت در اثر سایر علل تراکم استخوان فمور بیشتری داشتند. این بیماران سنین جوانی را در سلامت گذرانده و به حداکثر توده‌ی استخوانی<sup>iv</sup> مناسب رسیده‌اند. قسمتی از این تفاوت نیز به خاطر توده‌ی عضلانی بیشتر این بیماران است. البته احتمال وجود دلایل هورمونی و زمینه‌ای را در بیماران مبتلا به هیپاتیت خود ایمن، با علت ناشناخته و کلستاتیک نمی‌توان رد نمود.

در این مطالعه شاخص‌های تراکم استخوان فمور با طول مدت ابتلا به بیماری مربوط بوده‌اند. طبیعی است که اگر بیماری کبدی به طور مستقیم یا به واسطه‌ی تغییر وضعیت تغذیه‌ی بیمار بر تراکم استخوان بیمار اثر کند، این تأثیر در دراز مدت بیشتر خواهد بود. البته یافته‌های متناقضی در این مورد در لیتراتور وجود دارد.<sup>۲۸،۲۹</sup> یافته‌ها در مورد وجود یا عدم وجود ارتباط بین شدت بیماری کبدی و عوارض بیماری نیز با میزان تراکم استخوان متعدد و گاهی متناقض‌اند.<sup>۳۳-۳۰</sup> در این مطالعه به جز کاهش تراکم استخوان فمور در زنان

i- Bone resorption

ii- Remodeling

iii- free deoxypridinoline, pyridinoline, and hydroxyproline

iv- Peak Bone Mass

تکمیلی کمک نماید و در ضمن از اتلاف هزینه‌ی احتمالی اضافی برای سنجش تراکم استخوان بیمارانی که خطر نسبی کمتری دارند، جلوگیری نماید. البته در کنار بیماریابی زود هنگام استفاده از روش‌های شناخته شده‌ی درمانی کمک کننده است. مهمترین نکته آن است که با توجه به فراوانی استئوپنی و استئوپروز در CLD و بدون علامت بودن آنها، باید عوامل خطر آن را شناخت و با بررسی زود هنگام از راهکارهای پیشگیرانه و درمانی مناسب بهره جست.

روش IOSS<sup>۲۶</sup> و طراحی ویژه‌ی آن برای مبتلایان به CLD، مناسب‌تر و کارآمدتر به نظر می‌رسد.

به طور خلاصه باید گفت که غربالگری زود هنگام بیماران پرخطر با تراکم استخوان می‌تواند رکن پیشگیری و درمان پوکی استخوان در بیماران CLD محسوب گردد. استفاده از راهکار ریاضی این مقاله - در صورتی که در مطالعه‌ها آینده در تعداد بیشتری از بیماران مزمن کبدی به کار گرفته شود و نتایج این تحقیق را تأیید کند، می‌تواند به تشخیص زود هنگام بیماران پرخطر برای انجام بررسی‌های

## References

- Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M, Quiroga J, Muguerza B, Picardi A, et al. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol* 1998; 28: 122-31.
- Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 8: 695-9.
- Floreani A, Chiaramonte M, Giannini S, Malvasi L, Lodetti MG, Castrignano R, et al. Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliary cirrhosis (PBC) and a pilot study on calcitonin treatment. *J Hepatol* 1991; 12: 217-23.
- Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest* 1995; 95: 2581-6.
- Cabre E, Gassull MA. Nutritional and metabolic issues in cirrhosis and liver transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 345-54.
- Kurihara N, Roodman GD. Interferons-alpha and -gamma inhibit interleukin-1 beta-stimulated osteoclast-like cell formation in long-term human marrow cultures. *J Interferon Res* 1990; 10: 541-7.
- Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1083-91.
- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 1889-97.
- Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:21-6.
- Sokhi RP, Anantharaju A, Kondaveeti R, Creech SD, Islam KK, Van Thiel DH. Bone mineral density among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:648-53.
- ۱۱- بهرامی امیر، نیک نیاز علیرضا، کوشا احمد، سهرابی حبیب‌پور دولتی سعید، بلندی علی. طرح جامع پیشگیری و درمان پوکی استخوان در کشور (INOP-1): بررسی وضعیت تراکم استخوان در جمعیت ۲۰ تا ۶۹ ساله شهر تبریز در سال ۸۲-۱۳۸۱. *مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران* ۱۳۸۳؛ سال ۶. (ضمیمه‌ی ۲، خلاصه‌ی مقالات هفتمین کنگره بین‌المللی بیماری‌های غدد درون‌ریز). صفحات ۳۴ تا ۳۵.
۱۲. رحیبان رضا، لاریجانی باقر، پرزاده م ج، لایق پ. شیوع استئوپروز در مشهد. *مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران*. ۱۳۸۳؛ سال ۶، ضمیمه‌ی شماره‌ی ۲ (خلاصه‌ی مقالات هفتمین کنگره‌ی بین‌المللی بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم): صفحه‌ی ۱۱.
13. Meys E, Fontanges E, Fourcade N, Thomasson A, Pouyet M, Delmas PD. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Am J Med* 1994; 97: 445-50.
14. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Hegarty JE. Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 295-300.
۱۵. پژوهی محمد، حسین‌نژاد آرش، سلطانی اکبر، مقبولی پیلا، مدنی فرزانه، لاریجانی باقر. تراکم معدنی استخوان و استئوپروز در زنان ۱۰ تا ۷۵ ساله تهرانی. *طبيب شرق*، ۱۳۸۲. سال ۵، شماره‌ی ۱، صفحات ۲۱ تا ۲۸.
16. Mobarhan, SA, et al. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1984;4:266
17. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med* 1989; 86: 282-8.
18. Xu H, Eichstaedt H. Assessment of serial changes of bone mineral density at lumbar spine and femoral neck before and after liver transplantation. *Chin Med J (Engl)* 1999; 112: 379-81.
19. Hamburg SM, Piers DA, van den Berg AP, Slooff MJ, Haagsma EB. Bone mineral density in the long term after liver transplantation. *Osteoporos Int* 2000; 11: 600-6.
20. Floreani A, Chiaramonte M, Giannini S, Malvasi L, Lodetti MG, Castrignano R, et al. Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliary cirrhosis (PBC)

- and a pilot study on calcitonin treatment. *J Hepatol* 1991; 12; 217-23.
21. Ng TM, Bajjoka IE. Treatment options for osteoporosis in chronic liver disease patients requiring liver transplantation. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 233-5.
  ۲۲. جوادی ابراهیم، حسین‌نژاد آرش، خلیلی‌فرد علیرضا، ادیبی حسین، مقبولی پیلا، لاریجانی باقر. ارتباط دریافت و سطح سرمی کلسیم و ویتامین D با تراکم معدنی استخوان. طبیب شرق، ۱۳۸۲، سال ۵، شماره‌ی ۱؛ صفحات ۱-۱۲.
  23. Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 547-52.
  24. Masaki K, Shiomi S, Kuroki T, Tanaka T, Monna T, Ochi H. Longitudinal changes of bone mineral content with age in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol* 1998; 33: 236-40. Miller PD, Zapalowski C, Kulak CA, Bilezikian JP. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1867-71.
  25. Mabuchi M, Kawamura I, Fushimi M, Inoue T, Takeshita S, Takakura S, et al. Induction of bone loss by bile duct ligation in rats. *In Vivo* 2001; 15: 281-7.
  26. Guanabens N, Pares A, Marinoso L, Brancos MA, Piera C, Serrano S, et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1356-62.
  27. Masaki K, Shiomi S, Kuroki T, Tanaka T, Monna T, Ochi H. Longitudinal changes of bone mineral content with age in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol* 1998; 33: 236-40.
  28. Idilman R, de Maria N, Uzunalimoglu O, van Thiel DH. Hepatic osteodystrophy: a review. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 574-81.
  29. Mitchison HC, Malcolm AJ, Bassendine MF, James OF. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis at presentation. *Gastroenterology* 1988; 94: 463-70.
  30. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut*. 1986; 27: 1073-90.
  31. Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M, Quiroga J, Muguerza B, Picardi A, Santidrian S, Prieto J. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol* 1998; 28: 122-31.
  32. Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, Michaelsson K, Lof L. Increased rate of bone loss at the femoral neck in patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 43-8.
  33. Melton LJ 3rd, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1083-91.
  34. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994; 843:1-129.
۳۵. صداقت مجتبی، سلطانی اکبر، حمیدی زهره، حسین‌نژاد آرش، رحیمی ایمان، لاریجانی باقر. ایجاد یک سیستم ساده برای غربالگری استئوپروز. مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۳، سال ۶، ضمیمه‌ی ۲ (خلاصه‌ی مقالات هفتمین کنگره‌ی بین‌المللی بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم): صفحه‌ی ۵۷.



## Original Article

# Osteoporosis in chronic liver disease: a mathematical method to screen high-risk patients based on clinical findings

Esteghamati AR, Alizadeh R, Abassi M, Seltan A, Frotan H, Larijani B.

Endocrine Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehra, I.R.Iran

### Abstract

**Introduction:** Patients with chronic liver disease (CLD) have an increased prevalence of osteoporosis but it is unclear which patients are at high risk for developing bone disease. The goal of this study was to evaluate the bone mineral density (BMD) among Iranian CLD patients and to compare it with healthy controls. We have also established a mathematical method, which can be used to determine high-risk patients based on clinical findings. **Methods:** A total of 65 patients (36 male, 29 female; mean age 51.1years) with chronic liver disease were recruited over a 1-year period. BMD measurements were done using dual energy X-ray absorptiometry in the lumbar spine (LS) and femoral neck (FN). Osteoporosis and osteopenia were defined by WHO criteria and BMD of patients was compared with the BMD of 65 age and sex matched normal individuals as controls. Finally we constructed a mathematical function to identify CLD patients who are at high risk for decreased BMD. **Results:** The overall prevalences of osteopenia and osteoporosis in both sites were 47/7% and 23/1% respectively. BMDs at LS and FN were significantly lower in CLD patients than BMD in controls ( $p<0.005$  and  $p<0.05$ , respectively). BMD at LS and FN among women and BMD at LS among men was significantly lower in patients compared to controls ( $p<0.005$  for all). Increasing age was inversely correlated to BMD of females at LS and BMD of males at FN when the effect of BMI was controlled ( $r=-0.43$  and  $r_s=-0.5$ , respectively). BMI was also correlated to BMD of females at LS and FN and BMD of males at FN when the effect of age was controlled ( $r=0.37$ ,  $r=0.44$  and  $r_s=0.4$ , respectively). At FN, BMD in Women with autoimmune, idiopathic and cholestatic liver disease was lower than BMD in viral hepatitis. Osteoporosis was more frequent in women with ascites and decreased ( $p<0.05$ ). Longer duration of CLD was correlated with lower BMD in women ( $p<0.05$ ). Women with Child C liver disease had higher abnormal BMD frequency compared to Child A ( $p<0.05$ ); in men, no statistically significant correlation was found. Two functions were built based on sex, age, BMI and presence or absence of ascites, which could predict the abnormal BMD with sensitivity and positive predictive values of 85% and 87% respectively, which is significantly better than purely by guessing ( $p<0.05$ ). **Conclusion:** Osteoporosis is fairly common in CLD. We could screen high-risk patients by clinical indices as sex, age, BMI and presence of ascites so diagnostic and preventive measures could be instituted earlier in the course of the disease.

**Key words:** Osteoporosis, chronic liver disease, Screening of osteoporosis, Bone mineral densitometry