

ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน ภายหลังจากการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย



นาย น้อย เตชะวัฒนวรรณ

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

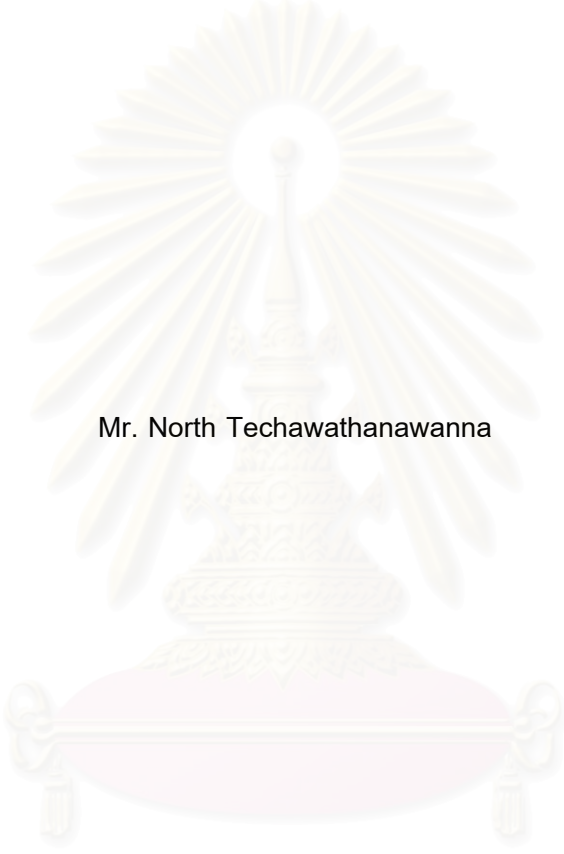
ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-7119-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THE PREVALENCE AND RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS AFTER RENAL  
TRANSPLANTATION IN THAI PATIENTS

Mr. North Techawathanawanna



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine  
Faculty of Medicine  
Chulalongkorn University  
Academic year 2004  
ISBN 974-17-7119-3

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความชุกและปัจจัยเสี่ยง ของโรคกระดูกพรุน ภายหลังการปลูกถ่ายไต ในผู้ป่วยไทย
โดย	นายน็อต เตชะวัฒนวรรณ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยິงยศ อวิหิงสานนท์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กำมันต์ พันธุ์จินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยິงยศ อวิหิงสานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์)

..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชालาประวรรตน์)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล )

น้อต เตชะวัฒนวรรณ : ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน ภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย (THE PREVALENCE AND RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS AFTER RENAL TRANSPLANTATION IN THAI PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา: ผศ. นพ. ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.นพ. เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์; 60 หน้า. ISBN 974-17-7119-3.

**ความเป็นมา** โรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย โดยพบได้ตั้งแต่ปีแรกหลังจากการปลูกถ่ายไต และอาจมีความรุนแรงมากขึ้นตามระยะเวลาหลังจากที่ได้รับการปลูกถ่ายไต การศึกษานี้ต้องการแสดงให้เห็นถึงความชุก และปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศไทย

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยง ของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย

**วิธีการศึกษา** ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2530 ถึง 2546 จำนวน 102 ราย ได้รับการตรวจความหนาแน่นของกระดูกด้วยเครื่องมือ dual energy x-ray absorptiometer เพื่อวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน รวมทั้งทำการวิเคราะห์ห้ข้อมูลทางคลินิก เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคดังกล่าว

**ผลการศึกษา** พบว่ามีความชุกของโรคกระดูกพรุนที่ตำแหน่งของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกร้อยละ 24.5 และ 9.8 ตามลำดับ เมื่อทำการวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนโดยวิธี binary logistic regression พบว่าที่ตำแหน่งกระดูกสันหลัง ปัจจัยเดียวที่เป็นตัวทำนายโรคคือ ขนาดสะสมของยาสเตอรอยด์ ( $p = 0.023$ , adjusted OR = 1.005) ในขณะที่พบว่าดัชนีมวลกาย ( $p = 0.005$ , adjusted OR = 0.738) และอายุ ( $p = 0.052$ , adjusted OR = 1.077) เป็นสองปัจจัยที่เป็นตัวทำนายโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพก

**สรุป** โรคกระดูกพรุนเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย ภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย โดยเฉพาะที่บริเวณกระดูกสันหลัง โดยขนาดสะสมของยาสเตอรอยด์ ปัจจัยเดียวที่เป็นตัวทำนายโรค ในขณะที่พบว่าดัชนีมวลกาย และอายุ เป็นสองปัจจัยที่เป็นตัวทำนายโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพก

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....  
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา.....2547..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4575235130 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEY WORDS : OSTEOPOROSIS / RENAL TRANSPLANTATION / DUAL-ENERGY X-RAY  
ABSORPTIOMETRY

NORTH TECHAWATHANAWANNA : THE PREVALENCE AND RISK FACTORS OF  
OSTEOPOROSIS AFTER RENAL TRANSPLANTATION IN THAI PATIENTS. THESIS  
ADVISOR : ASST. PROF. YINGYOS AVIHINGSANON, M.D., THESIS CO-ADVISOR :  
ASST. PROF. KERKIAT PRADITPORNILPA, M.D. 60 pp. ISBN 974-17-7119-3.

**Background:** Osteoporosis is a major cause of morbidity among the renal allograft recipients. The objective of the study is to determine the prevalence and risk factors of osteoporosis after renal transplantation (RT) in Thai patients.

**Methods:** This was a cross-sectional analytic study of 102 Thai renal allograft recipients, who underwent surgery between 1987 and 2003. Bone mineral density of lumbar spine 1-4 and nondominant hip was measured by a dual energy x-ray absorptiometer. Correlations were made between the clinical parameters and the occurrences of osteoporosis.

**Results:** The prevalence of osteoporosis was 24.5%, and 9.8% for lumbar spine, and total hip respectively. Binary logistic regression analysis revealed that cumulative prednisolone dose was the only significant predictor of osteoporosis of lumbar spine ( $p = 0.023$ , adjusted OR = 1.005), whereas body mass index ( $p = 0.005$ , adjusted OR = 0.738) and age ( $p = 0.052$ , adjusted OR = 1.077) were the good predictors of osteoporosis of the hip region. By linear regression analysis, cumulative steroid dose had a major effect on lumbar T score ( $p = 0.006$ ,  $r = -0.27$ ), whereas body mass index ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.49$ ) and age ( $p = 0.016$ ,  $r = -0.23$ ) were found to have major effects on hip T score.

**Conclusion:** Osteoporosis is also common in Thai renal allograft recipients, especially in the lumbar vertebrae. Cumulative steroid dose is the only significant predictor of low bone density in lumbar vertebrae whereas age and body mass index are good predictors of low bone density in hip region.

Department ..Medicine..... Student's signature.....  
Field of study ..Medicine..... Advisor's signature.....  
Academic year ..2004..... Co-advisor's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวม และคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวม และคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์นายแพทย์สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงคนึงนิจ กิ่งเพชร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อง ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ของห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตทุกท่าน ผู้ให้ความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือดและปัสสาวะ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ของหน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์ทุกท่าน ผู้ให้ความช่วยเหลือในการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูก

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุน และเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.5 วิธีดำเนินการวิจัย.....	3
1.6 ปัญหาทางจริยธรรม.....	4
1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 นิยามและความสำคัญของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไต.....	5
2.2 ระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง.....	7
2.3 ระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไต.....	9
2.4 พยาธิกำเนิดของการสูญเสียมวลกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต.....	13
2.5 พยาธิวิทยาของกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต.....	18
2.6 การป้องกันและการรักษาโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไต.....	20
3. วิธีการวิจัย.....	28
3.1 ประชากร.....	28

บทที่	หน้า
3.2 การสังเกตและการวัด.....	29
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	30
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	30
4. ผลการวิจัย.....	31
4.1 ข้อมูลพื้นฐาน.....	31
4.2 พารามิเตอร์ทางชีวเคมี.....	33
4.3 ค่าความหนาแน่นของกระดูก.....	33
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	42
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	42
5.2 อภิปรายผล.....	42
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	44
รายการอ้างอิง.....	46
ภาคผนวก.....	57
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	60

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญญัตินำ

ตารางที่	หน้า
2.1 การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก.....	5
2.2 การแบ่งกลุ่มตามลักษณะทางพยาธิวิทยาของ renal osteodystrophy.....	7
2.3 ความชุกของโรคกระดูกพรุนตามระดับของGFR และในกลุ่มควบคุมที่มีการทำงานของไตปกติ.....	8
2.4 การศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต.....	12
2.5 ผลของยากดภูมิคุ้มกันที่มีต่อกระดูกและเมตาบอลิซึมของเกลือแร่ที่เกี่ยวข้อง.....	16
2.6 การศึกษาที่แสดงถึงพยาธิวิทยาของกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต.....	19
2.7 แนวทางการให้การป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต.....	21
2.8 ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไต.....	22
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	32
4.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	33
4.3 ความชุกของโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกบาง.....	34
4.4 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับของ PTH ในเลือดเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยเชิงเส้นตรง.....	35
4.5 ค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ต่างๆในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคกระดูกพรุนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลัง.....	38
4.6 ค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ต่างๆในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคกระดูกพรุนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพก.....	39
4.7 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังส่วนเอว เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยโลจิสติก.....	40
4.8 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพก เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยโลจิสติก.....	40
4.9 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังส่วนเอว เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยเชิงเส้นตรง.....	41
4.10 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังส่วนเอว เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยเชิงเส้นตรง.....	41

## สารบัญรูปร่างภาพ

รูปที่		หน้า
2.1	ค่าเฉลี่ยการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกสันหลังของผู้ป่วย ที่ระยะเวลา 6 และ 18 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต.....	10
2.2	กลไกการสูญเสียมวลกระดูกจากผลของยาสเตอรอยด์.....	14
2.3	พยาธิสภาพของกระดูกของผู้ป่วยที่ได้รับยา pamidronate หรือ ได้อาหลอก ที่ระยะเวลา 0 และ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต.....	24
4.1	ร้อยละของผู้ป่วยเมื่อแบ่งตามระดับของ PTH ในเลือด.....	34
4.2	ค่าเฉลี่ยของ T-score ที่กระดูกสันหลัง เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามเพศ และภาวะหมดประจำเดือนในเพศหญิง.....	36
4.3	ค่าเฉลี่ยของ T-score ที่กระดูกสันสะโพก เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามเพศ และภาวะหมดประจำเดือนในเพศหญิง .....	37

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

BMD	=	bone mineral density
BMI	=	body mass index
CAPD	=	chronic ambulatory peritoneal dialysis
CCr	=	creatinine clearance
CyA	=	cyclosporine A
DEXA	=	dual-energy x-ray absorptiometry
GFR	=	glomerular filtration rate
PTH	=	parathyroid hormone



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การปลูกถ่ายไตให้แก่ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายนับเป็นการรักษาที่ได้ผลดีที่สุดทั้งในแง่ของการลดอัตราการตาย และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยในปัจจุบันได้มีพัฒนาการในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุยืนยาวขึ้นกว่าในอดีตและมีภาวะสุขภาพโดยรวมที่ดีขึ้นตามลำดับ

แม้ว่าการปลูกถ่ายไตให้แก่ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายจะเป็นการรักษาที่ช่วยลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากไตวายได้เป็นส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตาม จากการติดตามผู้ป่วยในระยะยาวพบว่าภาวะแทรกซ้อนหลายอย่างเพิ่มมากขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากผลของการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไตหรือเกิดจากปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่มีอยู่เดิมในผู้ป่วยเหล่านี้ซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้ด้วยการปลูกถ่ายไต หนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่กำลังทวีความสำคัญมากขึ้น เนื่องจากมีผลต่อทั้งอัตราการตาย และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ได้แก่ โรคกระดูกพรุน

โรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อย โดยมีความชุกสูงถึงร้อยละ 53 ในการศึกษาหนึ่งในต่างประเทศ(1) โดยพบได้ตั้งแต่ปีแรกหลังจากการปลูกถ่ายไต และอาจมีความรุนแรงมากขึ้นตามระยะเวลาหลังจากที่ได้รับการปลูกถ่ายไต แม้ว่าผู้ป่วยจะมีความทำงานของไตอยู่ในระดับปกติก็ตาม นอกจากนี้ยังพบว่าโรคกระดูกพรุนเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของกระดูกหัก ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 17 ในการศึกษาหนึ่งในต่างประเทศ(2)

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยเหล่านี้ ได้แก่ การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน (โดยเฉพาะสเตียรอยด์ฮอร์โมน), พาราไธรอยด์ฮอร์โมนที่สูงผิดปกติ, ภาวะ renal osteodystrophy ที่มีอยู่เดิม, ภาวะฟอสเฟตต่ำในกระแสเลือด, การลดลงของฮอร์โมนเพศ, พันธุกรรม, อายุ, และค่าดัชนีมวลกายที่ต่ำ เป็นต้น(1, 3-9)

สำหรับในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งการศึกษานี้อาจเป็นข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว และเป็นข้อมูลในการให้กำกับการป้องกันและการรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ต่อไปในอนาคต

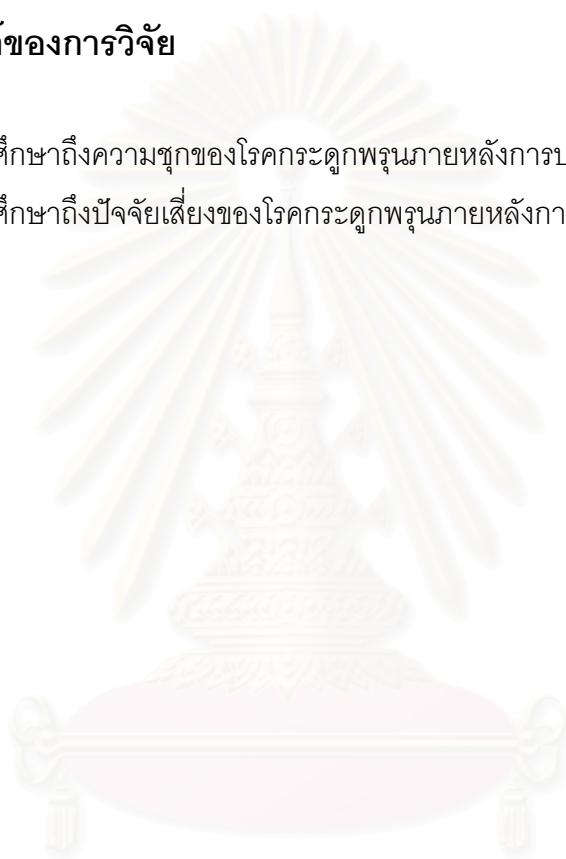
## 1.2 คำถามของการวิจัย

โรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทยมีความชุก และปัจจัยเสี่ยงเป็นอย่างไร

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

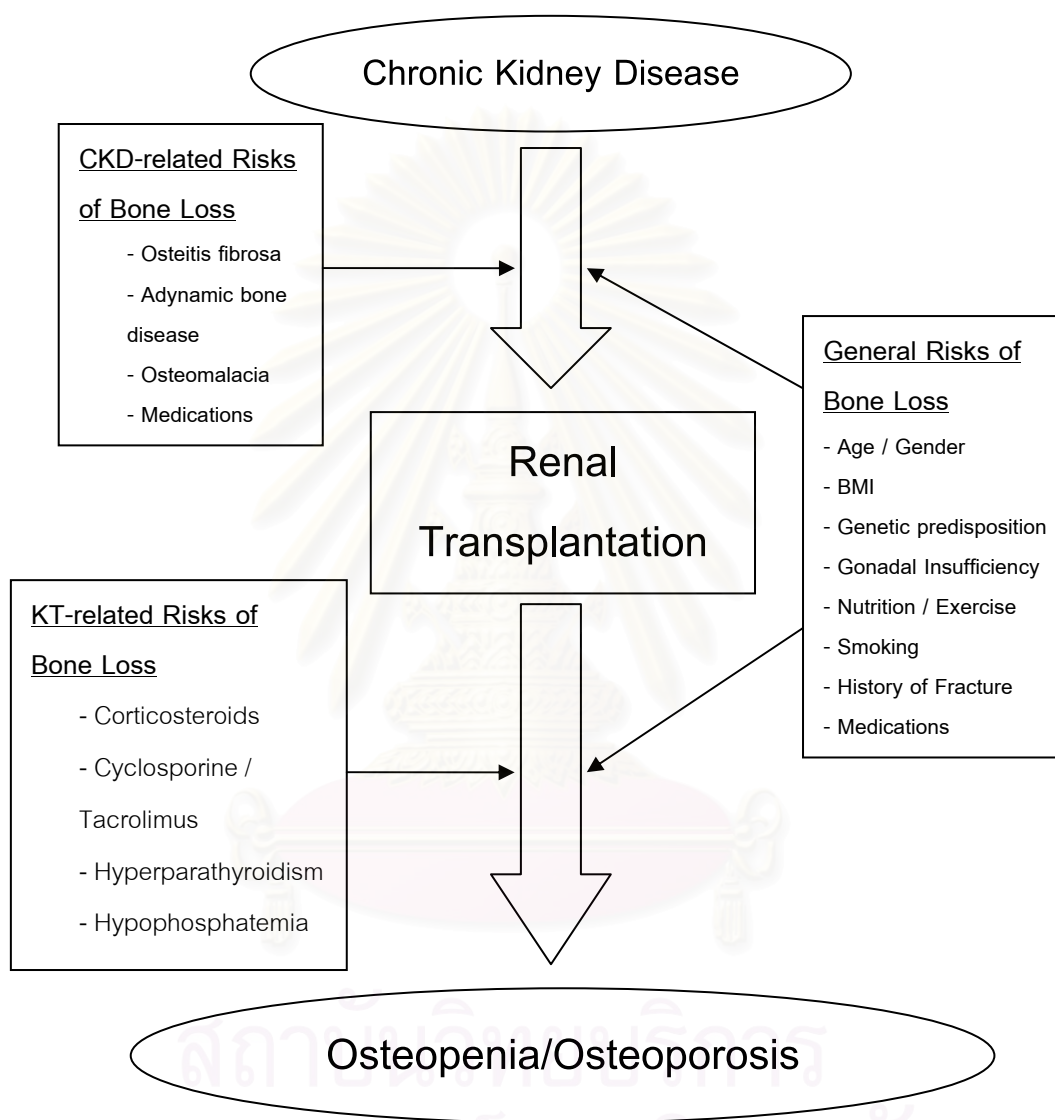
1.3.1) เพื่อศึกษาถึงความชุกของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย

1.3.2) เพื่อศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



## 1.5 วิธีดำเนินการวิจัย

ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ cross-sectional analytic study โดยการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกและเก็บข้อมูลทางคลินิก แล้วทำการวิเคราะห์เพื่อหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน ที่มาตรวจติดตามที่คลินิกผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

## 1.6 ปัญหาทางจริยธรรม

การวิจัยนี้ผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครจะได้รับการตรวจการวัดความหนาแน่นของกระดูก (Bone mineral density, BMD) ด้วยวิธี dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) ซึ่งถือเป็นมาตรฐานการตรวจวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนในปัจจุบัน โดยวิธีดังกล่าวนอกจากจะช่วยในการวินิจฉัยแล้วยังสามารถใช้ในการติดตามผลการรักษาได้โดยสะดวก รวดเร็ว และมีความปลอดภัยต่อผู้ป่วย เนื่องจากใช้ปริมาณรังสีในขนาดต่ำจึงไม่น่าจะก่อให้เกิดโทษใดๆต่ออาสาสมัครผู้เข้าร่วมในการศึกษา

ทั้งนี้การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมในงานวิจัยของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 1.7 ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยนี้ ใช้รูปแบบการวิจัยแบบ cross-sectional analytic study จึงไม่สามารถบอกได้ว่าโรคกระดูกพรุนที่ตรวจพบในอาสาสมัครนั้น เกิดขึ้นในช่วงเวลาก่อนหรือหลังการปลูกถ่ายไตและไม่สามารถบอกได้ว่าปัจจัยใดเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนในอาสาสมัครแต่ละราย

## 1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การศึกษานี้ก่อให้เกิดความรู้ถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในประเทศไทย และสามารถเป็นแนวทางในการพิจารณาให้การตรวจวินิจฉัย การป้องกันและการรักษาที่เหมาะสมในอนาคต

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 นิยามและความสำคัญของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไต

ความหมายของโรคกระดูกพรุนตามนิยามขององค์การอนามัยโลก ซึ่งใช้การวัดความหนาแน่นของกระดูกที่บริเวณกระดูกสันหลังส่วนเอว และกระดูกสะโพกและแปลผลเป็น T-score ซึ่งหมายถึงค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยความหนาแน่นของกระดูกของประชากรวัยหนุ่มสาวเพศและเชื้อชาติเดียวกันนั้น โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) หมายถึงภาวะที่ความหนาแน่นของกระดูกมีค่า T-score น้อยกว่า -2.5 ในขณะที่โรคกระดูกบาง (osteopenia) หมายถึง ภาวะที่ความหนาแน่นของกระดูกมีค่า T-score ตั้งแต่ -1 ถึง -2.5(10) ซึ่งการแบ่งกลุ่มตามนิยามนี้ช่วยในการพยากรณ์ถึงความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะเกิดกระดูกหักเทียบกับผู้ที่มีความหนาแน่นกระดูกอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ตารางที่ 2.1)

**ตารางที่ 2.1** การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก(10, 11)

กลุ่ม	ความหมาย	ความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหัก
ปกติ	T-score > -1.0	เท่ากับประชากรวัยหนุ่มสาว
Osteopenia	$-2.5 \leq \text{T-score} \leq -1.0$	เพิ่มขึ้น 4 เท่า
Osteoporosis	T-score < -2.5	เพิ่มขึ้น 8 เท่า
Severe osteoporosis	T-score < -2.5 และประวัติมีกระดูกหัก	เพิ่มขึ้น 20 เท่า

อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง ซึ่งครอบคลุมถึงผู้ป่วยไตวายระยะก่อนการล้างไต ผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไต และผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้น ยังพบว่ามี ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของกระดูก ที่เรียกว่า renal osteodystrophy(12) ที่อาจมีความ หลากหลายทางพยาธิสภาพของกระดูก ตั้งแต่ภาวะที่มี bone turnover สูงผิดปกติคือ hyperparathyroidism ไปจนถึงภาวะที่มี bone turnover ต่ำผิดปกติคือ adynamic bone disease หรือ osteomalacia (ตารางที่ 2.2) ซึ่งเป็นความผิดปกติในเชิงคุณภาพของกระดูก ที่เกิดจากความผิดปกติในการควบคุมการผลัดเปลี่ยนหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover) โดยที่ความผิดปกติใน



เชิงคุณภาพนี้ เป็นส่วนหนึ่งที่ส่งผลถึงความแข็งแรงของกระดูกโดยตรง ดังนั้นการประเมินความผิดปกติของกระดูกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ซึ่งอาจพบว่ามีโรคกระดูกพรุนร่วมกันกับภาวะ renal osteodystrophy จึงมีความแตกต่างไปจากในประชากรกลุ่มอื่นๆ อย่างชัดเจน โดยจะต้องมีการพิจารณาถึงความสำคัญของทั้งสองส่วนนี้ ทั้งในแง่ของการวินิจฉัยเพื่อประเมินความเสี่ยงของกระดูกหัก ที่จะต้องใช้ข้อมูลและหลักฐานที่จำเพาะต่อกลุ่มต่างๆ ของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และในแง่ของการให้การป้องกันและรักษา เนื่องจากอาจมีการรักษาบางอย่างที่ใช้เป็นมาตรฐานในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน ซึ่งอาจส่งผลเสียเมื่อนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคไตวายเรื้อรังกลุ่มต่างๆ(11)

สำหรับในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้น แม้ว่าความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมของกระดูกจะได้รับการแก้ไขจากการทำงานของไตที่ดีขึ้นเป็นอย่างมากก็ตาม แต่จากการศึกษาติดตามผู้ป่วยเป็นจำนวนมาก บ่งชี้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจะมีอัตราการเกิดกระดูกหักสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไตอย่างมีนัยสำคัญ(3, 13-15) นอกจากนี้ในการศึกษาหนึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักสูงกว่าประชากรปกติถึง 18 เท่า และ 34 เท่าในกลุ่มอายุ 25 ถึง 44 ปี และกลุ่มอายุ 45 ถึง 64 ปีตามลำดับ(15)

ดังนั้นโรคกระดูกพรุนที่พบสูงขึ้นเป็นอย่างมากภายหลังการปลูกถ่ายไตจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งการศึกษาถึงระบาดวิทยา กลไกการเกิดโรค และปัจจัยเสี่ยงของกระดูกพรุนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต จึงมีความสำคัญต่อการวางแผนในการป้องกันและรักษาโรคนี้ต่อไปในอนาคต

## ตารางที่ 2.2 การแบ่งกลุ่มตามลักษณะทางพยาธิวิทยาของ renal osteodystrophy(12)

Disorder	Description	Pathogenesis	Frequency
Osteitisfibrosa	Peritrabecular fibrosis, increased remodeling ( resorption and formation )	Secondary hyperparathyroidism, secondary role of cytokines and growth factors	50%
Osteomalacia	Increased osteoid, defective mineralization	Aluminum deposition, plus unknown factors	7%
Mixed disease	Features of both osteitis fibrosa and osteomalacia	Secondary hyperparathyroidism and aluminum deposition, plus unknown factors	13%
Mild disease	Slightly increased remodeling	Early or treated secondary hyperparathyroidism	3%
Adynamic renal bone disease	Hypocellular bone surfaces, no remodeling	Aluminum deposition, parathyroid hormone suppression, and other factors (deficiency of bone growth factors or increased suppressors of bone remodeling)	27%

## 2.2 ระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง นอกจากภาวะ renal osteodystrophy แล้ว ยังพบว่ามีภาวะแทรกซ้อนทางกระดูกที่สำคัญอีกอย่างคือ โรคกระดูกพรุน โดยพบได้มากกว่าในประชากรปกติ ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษาทดแทนไต และในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการล้างไต จากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษาทดแทนไต โดย Przedlaki และคณะในปี พ.ศ.2538 พบว่าในจำนวนผู้ป่วย 26 คน ที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง ซึ่งมีอายุเฉลี่ยประมาณ 50 ปี และมีค่าอัตราการกรองของพลาสมาผ่านทางโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate; GFR) น้อยกว่า 50 มล./นาที่ มีความชุกของโรคกระดูกพรุนที่บริเวณกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังส่วนเอวประมาณร้อยละ 20 และร้อยละ 8 ตามลำดับ(16)

ในปี พ.ศ.2542 Rix และคณะรายงานผลการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจำนวน 113 คน ที่มีค่า GFR เฉลี่ยประมาณ 37 มล./นาที่ พบว่ามีความชุกของโรคกระดูกพรุนสูงถึงร้อยละ 30 เทียบกับกลุ่มควบคุมที่มีการทำงานของไตปกติ และมีอายุ ดัชนีมวลกาย และเพศเดียวกัน ซึ่งพบโรค

กระดูกพรุนเพียงร้อยละ 10 โดยเมื่อแยกกลุ่มผู้ป่วยตามระดับของ GFR แล้วพบว่า ความชุกของโรคกระดูกพรุน แปรผกผันกับระดับของ GFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2.3) (17)

**ตารางที่ 2.3** ความชุกของโรคกระดูกพรุนตามระดับของ GFR และในกลุ่มควบคุมที่มีการทำงานของไตปกติ(17)

Region with osteoporosis	Group1 (N=28)	Group2 (N=28)	Group3 (N=28)	Group4 (n=29)	All patients (N=113)	Controls (N=89)
<i>Spine</i>	27a	24	6	7	19 b	8
<i>Hip</i>	42 a	26	13	4	26 c	2
<i>Distal forearm</i>	55 a	24	20	14	33 c	10
<i>Spine and/or Hip</i>	NA	NA	NA	NA	30 c	10

ข้อมูลแสดงเป็นค่าร้อยละของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

mean GFR ; group1=16, group2=39, group3=58, group4=86 ml/min

a P< 0.05 group1 compared to group3

b P< 0.05 all patients compared to controls

c P< 0.0001 all patients compared to controls

NA, not available

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการล้างไต Taal และคณะพบว่า ในกลุ่มตัวอย่างของผู้ป่วยจำนวน 88 คน ที่มีอายุเฉลี่ยประมาณ 58 ปี และได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) เป็นระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 3.5 ปี มีความชุกของโรคกระดูกพรุนที่บริเวณกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังส่วนเอว ประมาณร้อยละ 19 และร้อยละ 16 ตามลำดับ(18)

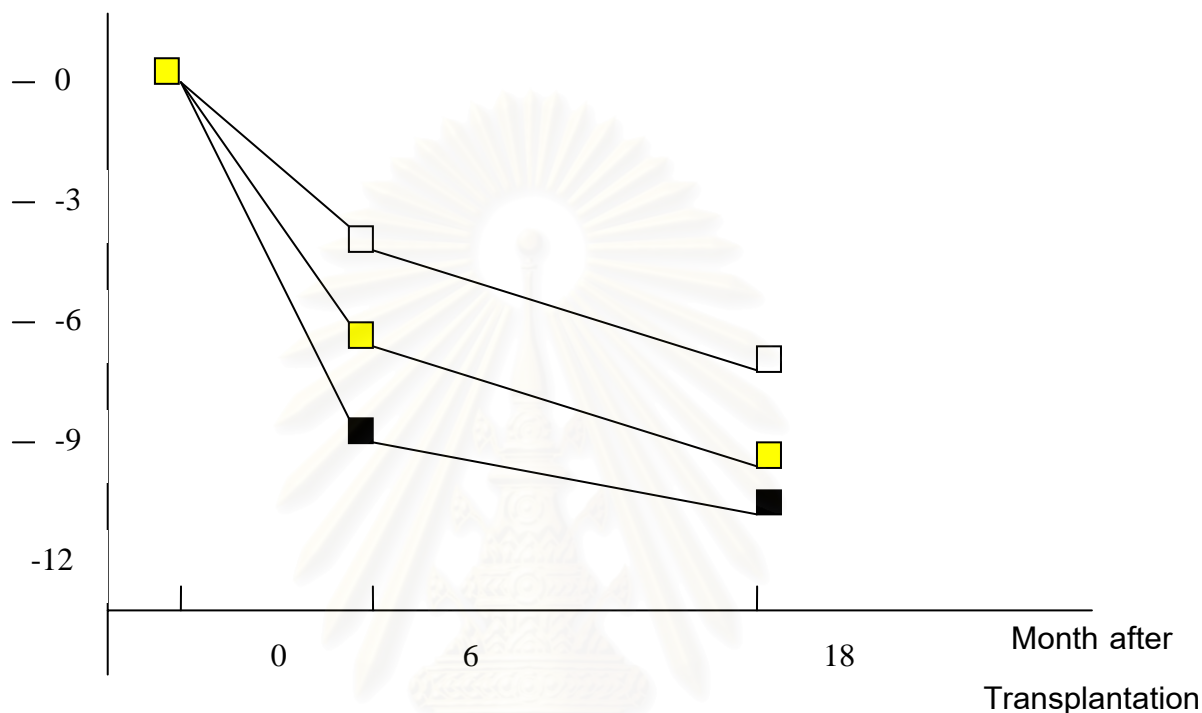
ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยไทยโดย สิริภา ช้างศิริกุลชัย และคณะ ที่โรงพยาบาลรามาริบัติในปี พ.ศ.2543 พบว่าในจำนวนผู้ป่วย 56 คนที่มีอายุเฉลี่ยประมาณ 45 ปี และได้รับการล้างไตเป็นเวลาประมาณ 3.5 ปี พบว่ามีความชุกของโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังส่วนเอว ประมาณร้อยละ 12 และร้อยละ 15 ตามลำดับ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไตทางหน้าท้อง (chronic ambulatory peritoneal dialysis; CAPD) มีค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของกระดูกต่ำกว่าผู้ป่วยที่ล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) แต่ความแตกต่างนั้นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ความหนาแน่นของกระดูกสะโพกจะแปรผกผันกับระยะเวลาที่ได้รับการรักษาโดยการล้างไต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(19) และล่าสุดในปี พ.ศ.2545 มิ่งขวัญและคณะ ได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วยที่ล้างไตด้วยเครื่องไตเทียมที่โรงพยาบาลศิริราช จำนวน 90 คน ที่มีอายุ

เฉลี่ยประมาณ 51.5 ปี และได้รับการล้างไตมานานประมาณ 5.7 ปี โดยพบว่ามีกระดูกของโรคกระดูกพรุนที่บริเวณกระดูกสะโพก, กระดูกสันหลังส่วนเอวและกระดูกแขนส่วนปลายที่ประมาณร้อยละ 13, 10 และ 32 ตามลำดับ(20)

### 2.3 ระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไต

ในปี พ.ศ.2534 Julian และคณะได้รายงานการศึกษาติดตามผู้ป่วยจำนวน 20 รายที่ได้รับ การปลูกถ่ายไต ซึ่งได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตอยู่ (living-related kidney transplantation) โดยทำการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกข้อมือก่อนผ่าตัด และหลังจากผ่าตัดแล้ว เป็นเวลา 6 เดือนและ 18 เดือนตามลำดับ ร่วมกับการตรวจทางพยาธิวิทยาของกระดูก บริเวณ iliac crest ( bone histomorphometry ) พบว่าหลังการผ่าตัดที่ระยะเวลา 6 เดือนและ 18 เดือนนั้น ค่าเฉลี่ยของความหนาแน่นของกระดูกสันหลังลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ร้อยละ 6.8 และ 8.8 ตามลำดับ ( รูปที่ 2.1) โดยพบว่าที่ระยะเวลา 6 เดือนหลังผ่าตัดนั้น ผู้ป่วย 18 ใน 20 คน มีการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกสันหลัง และ 11 ใน 20 คน มีค่าความหนาแน่นของกระดูกต่ำกว่าค่าระดับเริ่มต้นที่มีความเสี่ยงของกระดูกหัก (fracture threshold) ในขณะที่เดียวกันพบว่าความหนาแน่นของกระดูกข้อมือมีค่าสูงขึ้นในช่วง 6 เดือนหลังการผ่าตัด(13) การศึกษาต่อมาโดย Horber และคณะ พบว่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังของผู้ป่วยในช่วง 5 เดือนหลังการผ่าตัดมีอัตราการลดลงสูงถึงร้อยละ 1.6 ต่อเดือน(14)

## BMD Change (%)



**รูปที่ 2.1** ค่าเฉลี่ยการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกสันหลังของผู้ป่วยทั้งหมด (■) ผู้ป่วยชาย (■) และผู้ป่วยหญิง (□) ที่ระยะเวลา 6 และ 18 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต(13)

ในปี พ.ศ.2541 Kim และคณะพบว่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังจะมีค่าลดลงจนต่ำที่สุดในช่วง 6 ถึง 12 เดือนหลังการผ่าตัด และจะมีค่าคงที่เมื่อติดตามไปจนถึง 36 เดือนหลังการผ่าตัด(21) แต่จากการศึกษาต่อมาโดย Casez และคณะกลับพบว่าผู้ป่วยถึงสองในสามส่วนที่มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังลดลงในช่วง 6 เดือนแรก แต่กลับเพิ่มขึ้นมาอยู่ในระดับก่อนผ่าตัดที่ระยะเวลา 18 เดือนหลังการผ่าตัด และผู้ป่วยเพียงหนึ่งในสี่ส่วนที่มีการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกอย่างต่อเนื่องจนถึง 18 เดือนหลังผ่าตัด โดยปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงอย่างต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญได้แก่ ขนาดสะสมของคอร์ติโคสเตอรรอยด์ที่ผู้ป่วยได้รับรวมทั้งการให้การรักษาภาวะ acute rejection ด้วยยาคอร์ติโคสเตอรรอยด์ขนาดสูง(7)

การศึกษาถึงผลกระทบในระยะยาวต่อการเกิดโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกหัก แสดงให้เห็นถึงความจำเป็นในการเฝ้าติดตามภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ซึ่งยังพบได้อย่างต่อเนื่อง แม้ว่าผู้ป่วยจะมีการทำงานของไตคงที่ โดยในปี พ.ศ.2539 Pichette และคณะ รายงานการศึกษาความ

หนาแน่นของกระดูกในผู้ป่วยจำนวน 70 คน ที่มีระยะเวลาหลังการผ่าตัดเฉลี่ยประมาณ 8 ปี พบว่ามีความชุกของโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพก และกระดูกสันหลังส่วนเอว ประมาณร้อยละ 10 และ 33 ตามลำดับ และเมื่อติดตามต่อไปอีกประมาณ 2 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีค่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวลดลง เฉลี่ยร้อยละ 1.7 ต่อปี(5) Durieux และคณะพบว่าในจำนวนผู้ป่วย 59 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาแล้วเฉลี่ย 8.5 ปี มีความชุกของโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกหักสูงถึงร้อยละ 53 และ 44 ตามลำดับ(1)

ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมากกว่า 10 ปี ที่ยังมีการทำงานของไตอยู่ระดับคงที่จำนวน 29 คน พบว่ามีโรคกระดูกพรุนที่ตำแหน่งกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังส่วนเอวสูงถึงร้อยละ 53 และ 23 ตามลำดับ โดยความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวจะแปรผกผันกับระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต(8)

ในผู้ป่วยเด็กหรือวัยรุ่น (อายุเฉลี่ย 13 ปี) ที่มีระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไตเฉลี่ย 4 ปี พบว่ามีความชุกของโรคกระดูกบาง (osteopenia) หรือโรคกระดูกพรุนสูงถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 83 คน(22)

โดยสรุปแล้ว โรคกระดูกพรุนเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยพบได้ตั้งแต่ 6 เดือนแรกหลังการผ่าตัด ซึ่งเป็นช่วงที่มีการสูญเสียมวลกระดูกมากที่สุด ส่วนในระยะยาวหลังการปลูกถ่ายไต แม้ว่าจะมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีความหนาแน่นกระดูกสูงขึ้นจนเป็นปกติ แต่ยังมีผู้ป่วยอีกประมาณร้อยละ 25 ถึง 50 ที่มีความหนาแน่นของกระดูกลดลง และมีความเสี่ยงต่อโรคกระดูกหักสูงขึ้น แม้ว่าผู้ป่วยจะมีการทำงานของไตคงที่ก็ตาม สำหรับการศึกษาระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในต่างประเทศ ได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 2.4

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 2.4** การศึกษาทางระบาดวิทยาของโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต(1, 5, 6, 8, 13, 21, 23-27)

Reference	Time since KT	Regimens	Osteopenia	Osteoporosis	Comment
Julian BA (1991)	0-6-18 months	Triple	NA	NA	-60% of patients: below fracture threshold
Pichette V (1996)	8.1 years	Dual / Triple	65-75%	10-33%	- Steroid ⊖
Kim H (1998)	0,6,12,24,36 months	Dual	NA	NA	- Rapid bone loss in 6-12 mo. then stable
Cayco AV (2000)	5.8±4.3 years	Dual / Triple	45-49%	14-41%	- Bone markers: ↑ resorption
Ugur A (2001)	29 months	Triple	-	30-48%	- Steroid, ↓ Mg , ↑BUN ⊖
Patel S (2001)	5.1 years	Dual / Triple	44-50	12-18%	- Post-menopause: ↑ fracture
Cruz (2001)	6.5 years	Dual / Triple	36-52%	11.5-36%	- Histomorphometry: ↑ turnover
Brandenberg (2002)	4,5,6 years	Dual / Triple	27%	15%	- stable BMD during 24-month study
Durieux (2002)	8.5±3.1 years	Dual / Triple	40%	53%	- Steroid ⊖, Body weight ⊕ - Fracture rate = 44%
Montalban (2003)	13 years	Dual / Triple	-	23-53%	-Histomorphometry: normal bone turnover
Roe (2005)	6 years	Triple	53%	30%	- Only in male patients - PTH ⊖

Abbreviations are: KT, kidney transplantation; NA, not available; ⊖, negative impact on bone mineral density; ⊕, positive impact on bone mineral density; Dual, prednisolone + azathioprine; Triple, prednisolone + azathioprine + cyclosporine A; BMD, bone mineral density; PTH, parathyroid hormone; Mg, magnesium; BUN, blood urea nitrogen

## 2.4 พยาธิกำเนิดของการสูญเสียมวลกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต

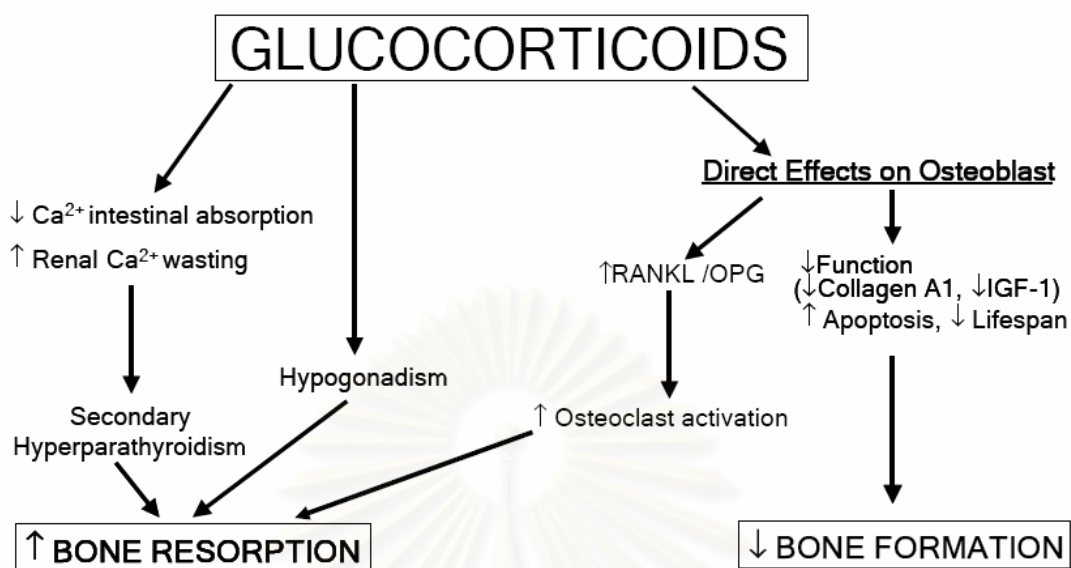
### 2.4.1 บทบาทของยากดภูมิคุ้มกัน

จากหลักฐานทางการศึกษาทางคลินิกบ่งชี้ว่าสาเหตุที่สำคัญที่สุดของการสูญเสียมวลกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไตคือ การใช้ยาสเตอรอยด์ โดยเฉพาะในระยะแรกที่มีการลดลงอย่างมากของความหนาแน่นของกระดูก ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาสเตอรอยด์ในขนาดสูง รวมถึงการรักษาภาวะ acute rejection ที่อาจเกิดขึ้นในระยะแรก ซึ่งต้องใช้ยาสเตอรอยด์ในขนาดสูงเช่นเดียวกัน(1, 5, 24, 28)

ผลกระทบจากการใช้ยาสเตอรอยด์ที่ก่อให้เกิดโรคกระดูกพรุน รวมถึงที่ทำให้เกิดความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของกระดูกและเกลือแร่ที่เกี่ยวข้องนั้น ได้รับความสนใจและเป็นที่รับทราบกันอย่างดี เนื่องจากมีการใช้ยาสเตอรอยด์กันอย่างแพร่หลายในหลายกลุ่มโรค โดยพบว่ามีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการลดลงของมวลกระดูก(29, 30) (รูปที่ 2.2) ปัจจัยหลักได้แก่ ผลโดยตรงของสเตอรอยด์ที่กีดขวางการสร้างกระดูก (inhibition of bone formation) โดยการลดการแบ่งตัวของ osteoblast และทำให้เกิด apoptosis ของ osteoblasts และ osteocytes ที่เติบโตเต็มที่แล้ว(31)นอกจากนั้นสเตอรอยด์ยังกระตุ้นการเกิด bone resorption จากผลโดยตรงที่กระตุ้นกระบวนการ osteoclastogenesis โดยการเพิ่มปริมาณของ NF-kB ligand (RANKL) และลดปริมาณของ osteoprotegerin(32) และผลทางอ้อมจากการที่ทำให้มีระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มขึ้น(33)และทำให้มีระดับ gonadotropins ลดลง(34, 35) และท้ายที่สุดนั้นสเตอรอยด์ยังมีผลให้เกิดการสูญเสียแคลเซียมจากร่างกาย โดยการลดการดูดซึมของแคลเซียมทางลำไส้(36) เพิ่มการขับแคลเซียมทางปัสสาวะ(37) และลดการออกฤทธิ์ของวิตามินดี(33)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





รูปที่ 2.2 กลไกการสูญเสียมวลกระดูกจากผลของยาสเตอรอยด์(28)

Julian และคณะ (13) ได้ทำการศึกษาลักษณะทางพยาธิวิทยาของกระดูก (bone histomorphometry) ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยเปรียบเทียบผลระหว่างก่อนและหลังการปลูกถ่ายไตไปแล้ว 6 เดือน พบว่ามีการลดลงของความหนาของกระดูกและปริมาณกระดูกที่ทดแทนในวงจรของ bone remodeling และมีระยะเวลาของการสร้างกระดูกและ mineralization lag time ที่ยาวนานขึ้น ซึ่งทั้งหมดนี้แสดงถึงภาวะที่ osteoblast ทำงานผิดปกติ ในทางตรงกันข้ามพบว่า osteoclast ยังทำงานปกติ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการสูญเสียมวลกระดูกหลังการปลูกถ่ายไตเกิดการเสียสมดุลของการสร้างและการสลายของกระดูกในวงจร bone remodeling ซึ่งมีลักษณะเข้าได้กับผลที่เกิดจากยาสเตอรอยด์

Rojas(38) และคณะได้รายงานการศึกษาดังกล่าวถึงพยาธิสภาพของกระดูกของผู้ป่วยในช่วงก่อนและหลังการปลูกถ่ายไตที่ระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 2 เดือน ซึ่งพบว่าการลดลงของ osteoblastogenesis และมีการเพิ่มขึ้นของ osteoblast apoptosis ในช่วงหลังการปลูกถ่ายไต ทำให้เกิดการลดลงของจำนวน osteoblast osteoid surface และ osteoblast surface โดยพบว่าร้อยละของ osteoblast surface แปรผกผันกับขนาดของยาสเตอรอยด์ที่ผู้ป่วยได้รับ นอกจากนี้ยังพบว่าพยาธิสภาพดังกล่าวเกิดขึ้นร่วมกับภาวะ renal osteodystrophy ที่มีอยู่เดิมของผู้ป่วยอย่างไม่แตกต่างกันทั้งที่เป็น high turnover หรือ low turnover bone disease มาก่อน แต่ระดับของ PTH ที่สูงกว่าจะมีผลดีต่อจำนวน osteoblast ที่อยู่รอดเพิ่มขึ้น

ผลของยา cyclosporine A ต่อมวลกระดูกนั้น ยังไม่เป็นที่สรุปแน่ชัดในปัจจุบัน โดยการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า cyclosporine A ทำให้เกิด high turnover osteoporosis (39) การศึกษาต่อมาพบว่า cyclosporine A เพิ่ม bone turnover โดยการลดการสร้าง antiresorptive cytokine จาก T cell (40) อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ยา cyclosporine A ไม่ก่อให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกในมนุษย์ โดย Torregrosa และคณะ(41) ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา cyclosporine A เพียงอย่างเดียวกับการให้ยา cyclosporine A ร่วมกับ prednisolone พบว่าที่ระยะเวลา 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา cyclosporine A เพียงอย่างเดียวไม่ลดลง ในขณะที่มีการลดลงของความหนาแน่นกระดูกอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา prednisolone ร่วมด้วย ซึ่งการศึกษาต่อมาโดย Aroldi และคณะ(42) ก็ได้ผลในลักษณะเดียวกัน โดยพบว่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine A เพียงอย่างเดียวในช่วง 6 เดือน และเพิ่มขึ้นในช่วง 18 เดือนหลังการเปลี่ยนไตอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาที่บ่งชี้ว่า cyclosporine A อาจมีผลในการรักษาสมดุลของ bone remodeling โดยมีผลตรงกันข้ามกับ สเตอรอยด์ ที่ลดการสร้างกระดูก ในขณะที่ cyclosporine A อาจช่วยเพิ่มการสร้างกระดูก ซึ่ง Westeel และคณะ(43) แสดงให้เห็นว่าการให้ cyclosporine A ร่วมกับการให้ prednisolone ขนาดต่ำ (10 มก./วัน) ตั้งแต่ในช่วง 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ทำให้ผู้ป่วยมีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นเมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 24 เดือน โดยแสดงให้เห็นว่ามีการเพิ่มขึ้นของ bone remodeling markers ที่สัมพันธ์กับระดับของยา cyclosporine ในเลือด

อย่างไรก็ตามการศึกษาทางพยาธิวิทยาของกระดูกโดย Cueto-Manzono และคณะ(44) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 10 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของพยาธิสภาพของกระดูกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine A เพียงอย่างเดียวกับกลุ่มที่ได้รับยาสเตอรอยด์ร่วมด้วย โดยพบว่ามีการทำงานของ osteoclast เพิ่มขึ้นร่วมกับการทำงานของ osteoblast ที่ลดลง ทำให้มีการสร้างกระดูกลดลง และพบว่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม ดังนั้นจากข้อมูลในปัจจุบันจึงยังไม่สามารถสรุปได้ถึงผลของยา cyclosporine A ต่อมวลกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต

ผลของยา tacrolimus ไม่แตกต่างจาก cyclosporine A(39) หรือมีผลน้อยกว่า(45) ในการทำให้มวลกระดูกลดลงในสัตว์ทดลอง ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus มีความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 1 ปี ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา cyclosporine A ที่มีความหนาแน่นของกระดูก

ลดลง แม้ว่าทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับยาสเตอรอยด์ในขนาดที่ไม่แตกต่างกัน และยังพบอีกว่า biological marker ของ bone turnover ในกลุ่มที่ได้รับยา tacrolimus ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา cyclosporine A ถึงแม้ว่าจะไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม(46)

สำหรับยากดภูมิต้านทานอื่นๆ ยังมีข้อมูลเกี่ยวกับผลต่อมวลกระดูกไม่มากนักโดย azathioprine และ mycophenolate mofetil ไม่มีผลต่อกระดูก(33, 47) ในขณะที่ rapamycin ไม่ทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูกในสัตว์ทดลอง แต่อาจเพิ่ม bone remodeling และลดการเจริญเติบโตได้(48)

สำหรับผลของยากดภูมิต้านทานที่มีต่อกระดูกและเมตาบอลิซึมของเกลือแร่ที่เกี่ยวข้องได้สรุปไว้ในตารางที่ 2.5

**ตารางที่ 2.5** ผลของยากดภูมิต้านทานที่มีต่อกระดูกและเมตาบอลิซึมของเกลือแร่ที่เกี่ยวข้อง(33)

Immunosuppressive agent	Effect
<b>Glucocorticoids</b> - Systemic effect  - Direct effects on bone	-Reduces intestinal calcium absorption -Increases urinary calcium excretion -Decreases the effect of vitamin D -Increases parathyroid hormone -Decreases adrenal and gonadal steroid synthesis -Decreases osteoblastic bone formation -Increases bone resorption
<b>Calcineurin inhibitors</b> ( Cyclosporine A and Tacrolimus )	-Increases bone resorption and formation (in vivo) Resorption >> Formation -Inhibits bone resorption (in vitro) -Decreases gonadal steroid synthesis
<b>Azathioprine</b>	-No effect on bone volume -May increase osteoclast number
<b>Mycophenolate mofetil</b>	-No effect
<b>Rapamycin (sirolimus)</b>	-Increases bone remodeling -Inhibit longitudinal growth

#### 2.4.2 ภาวะ secondary hyperparathyroidism

PTH มีผลต่อกระดูกบริเวณต่างๆ แตกต่างกัน โดยขึ้นอยู่กับสัดส่วนระหว่าง trabecular bone และ cortical bone ที่มีอยู่ในกระดูกบริเวณนั้นๆ โดย trabecular bone จะมีปริมาณเพิ่มขึ้นทั้งในภาวะ hypoparathyroidism และภาวะ hyperparathyroidism ในขณะที่ cortical bone จะลดลงในภาวะ hyperparathyroidism และเพิ่มขึ้นในภาวะ hypoparathyroidism(49) ดังนั้นในภาวะ hyperparathyroidism จึงพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของมวลกระดูกที่บริเวณกระดูกสันหลัง (ซึ่งประกอบด้วย trabecular bone เป็นส่วนมาก) และมีการลดลงของมวลกระดูกที่บริเวณกระดูกสะโพก (ซึ่งประกอบด้วย cortical bone เป็นส่วนใหญ่)

ภายหลังการปลูกถ่ายไตในระยะแรก ผู้ป่วยที่มีภาวะ pre-existing secondary hyperparathyroidism ส่วนใหญ่จะมีระดับของ PTH ลดลงอย่างรวดเร็ว เนื่องมาจากการทำงานของไตที่ดีขึ้น ซึ่งส่งผลให้มีการลดลงของมวลกระดูกที่บริเวณกระดูกสันหลังอย่างรวดเร็ว เพราะขาดการกระตุ้นการสร้างกระดูก (anabolic effect) ที่เคยมีในช่วงที่มี PTH ในระดับสูง ส่วนในระยะยาวนั้น ผู้ป่วยที่ยังมีระดับ PTH สูงผิดปกติ (persistent hyperparathyroidism) จะมีความเสี่ยงต่อการสูญเสียมวลกระดูกที่บริเวณกระดูกสะโพกมากขึ้น(50)

Torres และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ก่อนการปลูกถ่ายไตสูงกว่า 250 พก./มล. จะมีการสูญเสียมวลกระดูกที่บริเวณกระดูกสันหลังในช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไตสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ต่ำกว่า 250 พก./มล.(51) ต่อมา Moreno และคณะได้รายงานผลการศึกษาดูตามผู้ป่วยตั้งแต่ 0-5 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต และพบว่าความรุนแรงของการสูญเสียมวลกระดูกในระยะ 6 เดือนแรก มีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะ hyperparathyroidism (PTH > 240 พก./มล.) ก่อนการปลูกถ่ายไต นอกจากนี้การฟื้นตัวของความหนาแน่นของกระดูกในระยะยาวของผู้ป่วยที่มี persistent hyperparathyroidism จะด้อยกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ PTH ปกติหลังการปลูกถ่ายไต(52)

Heaf และคณะ(53) พบว่ามีการลดลงอย่างต่อเนื่องของความหนาแน่นของกระดูกสะโพกในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาเป็นระยะเวลา 3 ปี โดยมีภาวะ persistent hyperparathyroidism (PTH > 150 พก./มล.) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญปัจจัยหนึ่ง และล่าสุด Roe และคณะพบว่า persistent hyperparathyroidism เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดต่อการเกิดโรคกระดูกบางและโรคกระดูกพรุนที่บริเวณกระดูกสะโพกและกระดูกข้อมือในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาเป็นระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 6 ปี(26)

#### 2.4.3 ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม

การสูญเสียมวลกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไตมีความรุนแรงแตกต่างกันในแต่ละบุคคล แม้ว่าจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันที่ ไม่แตกต่างกันทั้งชนิดและขนาด เนื่องมาจากความหลากหลาย

ทางพันธุกรรมที่อาจเป็นตัวกำหนดการตอบสนองของเมตาบอลิซึมของกระดูกต่อสิ่งกระตุ้นจากภายนอก ซึ่งพบว่าเป็นตัวแปรสำคัญที่มีผลต่อความหนาแน่นของกระดูกในประชากรทั่วไป(54) ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมมีผลต่อความหลากหลายของความหนาแน่นของกระดูกถึงร้อยละ 60 ถึง 80 ในการศึกษาหนึ่ง(55)

สำหรับข้อมูลของปัจจัยทางด้านพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตยังมีไม่มากนัก Torres และคณะพบว่า vitamin D receptor (VDR) polymorphism มีผลต่ออัตราการสูญเสียมวลกระดูกในช่วงปีแรกหลังการปลูกถ่ายไต(51) โดยในผู้ป่วยที่มี VDR genotype แบบ “bb” มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังมากกว่าผู้ป่วยที่มี VDR genotype แบบ “Bb” หรือ “BB” อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยไม่ขึ้นกับระดับของ PTH ก่อนการปลูกถ่ายไต เช่นเดียวกับการศึกษาของ Torregrosa และคณะ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มี VDR genotype แบบ “bb” มีการสูญเสียมวลกระดูกเพียงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ VDR genotype แบบอื่นในช่วง 1 ปี หลังการปลูกถ่ายไต(50) ความแตกต่างของ VDR genotype มีผลต่อการดูดซึมแคลเซียมของลำไส้ ซึ่งในภาวะที่ผู้ป่วยได้รับยาสเตอรอยด์ที่มีผลลดการดูดซึมแคลเซียมของลำไส้ ความแตกต่างนี้อาจแสดงออกอย่างเด่นชัดมากขึ้น

ความก้าวหน้าของการศึกษาทางด้านพันธุศาสตร์น่าจะแสดงถึงผลของปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีต่อความหนาแน่นของกระดูกให้เป็นที่เข้าใจมากขึ้นในอนาคต

#### 2.4.4 ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง

ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อความหนาแน่นของกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต ได้แก่ ภาวะ hypophosphatemia(38) การผ่าตัดและการเคลื่อนไหวที่น้อยลงในช่วงหลังผ่าตัด(28) และความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมของไทรามินดี(56) เป็นต้น

## 2.5 พยาธิวิทยาของกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไตที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ การลดลงของการสร้างกระดูกร่วมกับการสลายของกระดูกที่เพิ่มขึ้นหรือปกติ ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ในผู้ป่วยทั่วไปที่ได้รับยาสเตอรอยด์ นอกจากนี้ยังพบภาวะ osteomalacia ในบางการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาเป็นเวลานาน (44, 57, 58)

การที่พบว่ามีภาวะ low turnover ของกระดูกในหลายการศึกษาบ่งชี้ว่าการให้การป้องกันและรักษาภาวะกระดูกพรุนด้วยยาที่มีผลในการลด bone remodeling เช่น antiresorptive agent ต้องทำด้วยความระมัดระวังมากขึ้น เนื่องจากอาจส่งผลเสียมากกว่าประโยชน์ที่จะได้รับ เนื่องจาก

อาจทำให้เกิดภาวะ adynamic bone disease มากขึ้น สำหรับการศึกษาศึกษาที่แสดงถึงพยาธิวิทยาของกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2.6

**ตารางที่ 2.6** การศึกษาที่แสดงถึงพยาธิวิทยาของกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต(13, 44, 51, 57-62)

Reference	n	Months After KT	Types of Bone Lesion	Predominant Lesion	Immunosuppression
Julian et al.	20	6	NA	Low turnover + normal resorptive	CyA + Pred + Aza
Bniner et al.	20	17 ± 0.8	NA	High turnover	CyA ± Pred ± Aza
Torres et al.	15	12	NA	High turnover	CyA + Pred ± Aza
Velasquez-Forero et al.	16	84 ± 83	75% adynamic 25% normal	Low turnover	CyA + Pred ± Aza (n=6) Pred + Aza (n=10)
Sanchez et al.	47	38 ± 17	66% normal 23% mild HPT 11% adynamic	High turnover	CyA + Pred ± Aza ± MMF
Parker et al.	38	96 ± 10	5% normal 53% mild HPT 37% adynamic 5% osteomalacia	High turnover	CyA ± Pred ± Aza
Cueto-Manzano et al.	43	127 ± 70	16% normal 14% mild HPT 23% adynamic 47% mixed	Low turnover + Increased resorptive	CyA mono : n=16 CyA + Pred + Aza : n=8 Pred + Aza : n=19
Faugere et al.	53	65 ± 10	NA	Low turnover : generalized osteomalacia 16% + focal osteomalacia 21%	CyA mono : n=5 CyA + Aza : n=3 CyA + Pred ± Aza : n=25 Pred ± Aza ± MMF : n=14 Pred + MMF : n=2
Carlini et al.	25	90 ± 69	NA	Low turnover + Increased resorptive	CyA + Pred ± Aza : n+17 Pred + Aza : n=8

Abbreviation; NA, not available; CyA, cyclosporine A; Pred, prednisolone; Aza, azathioprine; MMF, mycophenolate mofetil

## 2.6 การป้องกันและการรักษาโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไต

โรคกระดูกพรุนที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนไตมีพยาธิกำเนิดแตกต่างจากที่เกิดขึ้นในสตรีวัยหมดประจำเดือน หรือในผู้ป่วยได้รับยาคอร์ติโคสเตอรรอยด์อื่นๆ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ มักมีภาวะ renal osteodystrophy ร่วมด้วย ทำให้ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีหลักฐานจากการศึกษาทดลอง มากเพียงพอที่จะเป็นแนวทางในการให้การป้องกันและการรักษาที่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม คำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญในแต่ละประเทศหรือสถาบันต่างๆ ได้นำข้อมูลจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการ ปลูกถ่ายไตมาปรับใช้เป็นส่วนใหญ่ (ตารางที่ 2.7) โดยยังขาดข้อมูลจากการศึกษาวิจัยโดยตรงใน ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยเฉพาะผลกระทบของการให้การรักษาด้วยยาชนิดต่างๆ ที่มีต่อ อัตราการเกิดกระดูกหัก, อัตราการเจ็บป่วย อัตราการตาย หรือแม้กระทั่งการทำงานของไต รวมถึง ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา

**ตารางที่ 2.7** แนวทางการให้การป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต(63, 64)

Guideline	Country	Year	Recommendation
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative	USA	2003	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Serum calcium, phosphorus and intact parathyroid hormone levels monitored</li> <li>2.Lowest effective dose of glucocorticoids</li> <li>3.DEXA scan at renal transplantation and 1, 2 year after</li> <li>4.When BMD T-score <math>\leq</math> -2 SD, parenteral bisphosphonate considered</li> </ol>
European Best Practice Guidelines	Europe	2002	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.When possible, pretransplantation BMD measurement</li> <li>2.Glucocorticoid dose minimization</li> <li>3.Steroids coadministered with ergocalciferol or calcitriole and calcium supplement</li> <li>4.Bisphosphonates for established osteopenia</li> </ol>
International Congress of the Transplantation Society	Not applicable	2000	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.Pretransplantation DEXA to detect osteoporosis</li> <li>2.BMD measurement every 6 month</li> <li>3.Minimum calcium intake, 1500 mg/d; vitamin D intake, 400-1000 IU/d</li> <li>4.Sex hormone replacement when insufficiency exists</li> <li>5.Lowest dose of glucocorticoids</li> <li>6.Treatment of established osteopenia with bisphosphonates &gt; 1 year</li> </ol>

เนื่องจากกลไกการเกิดโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไตที่สำคัญที่สุดคือ ความผิดปกติในการสร้างและการสลายกระดูกรวมถึงความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของแคลเซียม อันเนื่องมาจากการได้รับยาสเตอรอยด์ ดังนั้นในปัจจุบันจึงได้มีความพยายามในการใช้ยากลุ่มต่างๆ ที่ออกฤทธิ์ในการแก้ไขความผิดปกติดังกล่าว (ตารางที่ 2.8)



**ตารางที่ 2.8** ยาที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไต(65)

Mechanism of action	Agents
Enhanced calcium balance	- Calcium - Vitamin D - Calcitriol
Antiresortive	- Biophosphonates - Calcitonin - Estrogen
Bone forming (Anabolic)	- PTH - Fluoride

### 2.6.1 แคลเซียมและวิตามินดี

ผู้ป่วยภายหลังปลูกถ่ายไตมีความต้องการแคลเซียมเพื่อรักษาสมดุลของเมตาบอลิซึมของแคลเซียมอย่างน้อย 1,000 มก./วัน ในผู้ป่วยทั่วไปและ 1,500 มก./วัน ในสตรีวัยหมดประจำเดือน โดยการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้สามารถเพิ่มขึ้นได้จากฤทธิ์ของ calcitriol ซึ่งเป็น active form ของวิตามินดีที่ได้มาจากเมตาบอลิซึมที่ตับและไตตามลำดับ และ/หรือ นอกจากนั้น calcitriol ยังมีผลโดยตรงต่อการเพิ่มการสร้างยับยั้งการสลายกระดูก โดยกลไกที่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด(65) Ugur และคณะพบว่าทำให้ calcitriol (0.5 มคก./วัน) ร่วมกับแคลเซียม (1,200 มก./วัน) มีผลดีกว่าการให้แคลเซียมเพียงอย่างเดียวในการป้องกันการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกสันหลังส่วนเอวในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาแล้วประมาณ 3 ปี(66) แต่ Cueto-Manzano และคณะกลับไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการป้องกันการลดลงของมวลกระดูกระหว่างกลุ่มที่ให้ calcitriol (0.25 มคก./วัน) ร่วมกับ calcium (500 มก./วัน) กับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ให้การรักษาใดๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมานานเฉลี่ยประมาณ 10 ปี จำนวน 30 คน(67)

De Sevaux และคณะได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้ 1- $\alpha$  OH vitamin D (0.25 มคก./วัน) ร่วมกับแคลเซียม (1,000 มก./วัน) กับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา ในผู้ป่วยที่เพิ่งได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 111 คน พบว่าหลังการรักษา 6 เดือน กลุ่มที่ได้รับการรักษามีความหนาแน่นของกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ(68) เช่นเดียวกับ El-Agroudly และคณะที่รายงานการเพิ่มขึ้นของความหนาแน่นของกระดูกสันหลัง, กระดูกสะโพก และกระดูกปลายแขนอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบระหว่างการให้ 1- $\alpha$  OH vitamin D (0.5 มคก./วัน) ร่วมกับ

แคลเซียม (500 มก./วัน) กับการให้ calcium เพียงอย่างเดียว เป็นเวลา 1 ปี นับตั้งแต่ที่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต(69)

นอกจากนั้น Torres และคณะยังพบอีกว่า การให้ calcitriol (0.5 มคก./วันเว้นวัน) เป็นเวลา 3 เดือนร่วมกับการให้แคลเซียม (500 มก./วัน) เป็นเวลา 1 ปี นับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต ยังช่วยลดระดับ PTH อย่างรวดเร็วและป้องกันการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกสะโพกได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมที่ให้แคลเซียมเพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพันธุกรรมของตัวรับไวตามินดีที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคกระดูกพรุน (at-risk allele of the VDR genotype)(70)

ส่วนภาวะแทรกซ้อนจากการให้ไวตามินดี ได้แก่ ภาวะแคลเซียมในเลือดสูงผิดปกตินั้นไม่พบว่ามีผลแตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงถึงผลในการลดอัตราการเกิดกระดูกหักหรือลดอัตราการตายจากการให้ไวตามินดี

### 2.6.2 Calcitonin

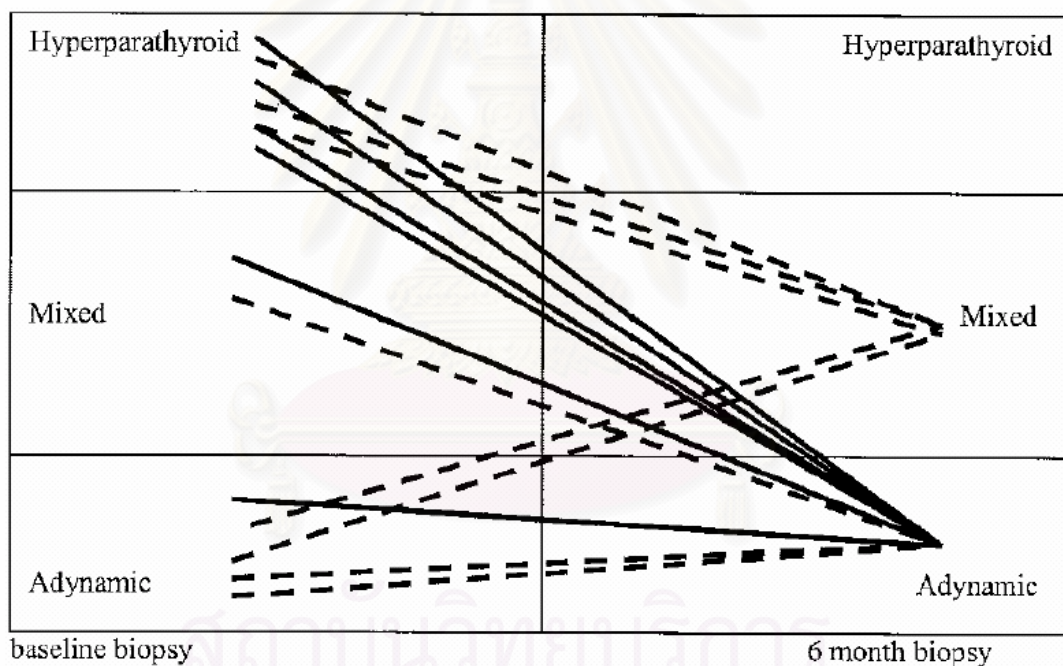
calcitonin ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการสลายกระดูกของ osteoclast โดยกลไกที่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด โดยไม่มีผลต่อการสร้างกระดูก(71) แต่ผลของ calcitonin ต่อร่างกายมักจะหมดไปภายใน 2 ปีหลังจากที่เริ่มใช้ เนื่องมาจากลดลงของตัวรับ (receptor downregulation) และการสร้าง antibody ต่อยาของร่างกาย(72, 73) Ugur และคณะศึกษาเปรียบเทียบการให้ calcitonin ทางจมูกในขนาด 200 IU วันเว้นวัน เป็นเวลา 6 เดือน ร่วมกับ calcitriol (0.5 มคก./วัน) และแคลเซียม (1,200 มก./วัน) เป็นเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมานานเฉลี่ย 1.5 ปี พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความหนาแน่นกระดูกสันหลังสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับแคลเซียมเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ calcitriol ร่วมกับแคลเซียม(66) ในขณะที่ Grotz และคณะพบว่า การให้ calcitonin ทางจมูกมีผลทำให้ความหนาแน่นของกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีผลต่อกระดูกสะโพกในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมานาน 3.5 ถึง 6 ปี โดยเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ให้การรักษา และเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ clodronate (800 มก./วัน) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(74)

ส่วนผลต่อการเกิดกระดูกหักและอัตราการตายพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในกลุ่มที่ได้ยา calcitonin เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา

### 2.6.3 Bisphosphonates

Bisphosphonates เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในการยับยั้งการสลายกระดูกโดย osteoclast ผ่านกลไกที่ยับยั้งการแบ่งตัว ลดการทำงาน และทำให้เกิด apoptosis โดยไม่มีผลต่อการสร้างกระดูกโดย osteoblast(75) ยากลุ่มนี้มีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาอย่างชัดเจนในการรักษาโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากสเตอรอยด์ที่ใช้ในการรักษา rheumatologic disorders เนื่องจากมีหลักฐานว่าช่วยเพิ่มความ

หนาแน่นของกระดูกและลดอัตราการเกิดกระดูกหักอย่างมีนัยสำคัญ(76) สำหรับในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้น ในปัจจุบันมีการศึกษาที่สนับสนุนการใช้ยาในกลุ่มนี้มากขึ้นเรื่อยๆ โดย Fan และคณะศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา pamidronate ทางหลอดเลือด (0.5 มก./กก.) ที่เวลา 0 และ 1 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการรักษา พบว่าในกลุ่มควบคุมมีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกลดลงประมาณร้อยละ 7 ในขณะที่กลุ่มที่ให้ยา pamidronate ไม่มีการลดลงดังกล่าว โดยติดตามผลการรักษาที่ระยะเวลา 3 และ 12 เดือน(77) การศึกษาของ Coco และคณะซึ่งให้ยา pamidronate ขนาด 60 มก.หลังการปลูกถ่ายไตและขนาด 30 มก. ที่ระยะเวลา 1, 2, 3 และ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าได้ผลเช่นเดียวกัน แต่มีอุบัติการณ์ของ adynamic bone disease เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ( รูปที่ 2.3 )(78)



**รูปที่ 2.3** พยาธิสภาพของกระดูกของผู้ป่วยที่ได้รับยา pamidronate (—) หรือ ได้ยาหลอก (---) ที่ระยะเวลา 0 และ 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต(78)

ยาตัวอื่นๆ ในกลุ่มนี้ที่มีการนำมาใช้ในการศึกษา ได้แก่ Etidronate(79), Clodronate(74), Ibandronate(80), Alendronate(81-84)และ Zoledronic acid(85, 86) โดยพบว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับยา calcitriol กลุ่มที่ได้รับยา bisphosphonates จะมีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีความแตกต่างกันในการลดอุบัติการณ์ของกระดูกหัก

ข้อมูลที่น่าสนใจอีกอย่างคือ มี 3 การศึกษาในผู้ป่วยรวมกันทั้งหมด 108 คน ที่พบว่ากลุ่มที่ได้ยา Bisphosphonates (pamidronate, ibandronate และ zoledronic acid) มีอัตราการเกิด graft rejection น้อยกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 0.59, 95% CI 0.39-0.90)(77, 80, 86) ซึ่งจากหลักฐานในปัจจุบันพบว่า bisphosphonates อาจมีฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันและการต่อต้านการอักเสบ โดยลดการทำงานของ T-cell ผ่านกลไกที่ลดการผลิต cytokines จาก activated macrophages หรือ monocytes(87, 88) และลดอัตราการเกิด graft rejection ในสัตว์ทดลอง(89) อย่างไรก็ตามยังคงมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ว่ายาในกลุ่มนี้ช่วยลดอุบัติการณ์ของ graft rejection ได้จริงหรือไม่

โดยสรุปยาในกลุ่ม bisphosphonates มีประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนที่เกิดภายหลังการปลูกถ่ายไต โดยการศึกษาที่ผ่านมายังไม่มีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่มนี้จะช่วยลดอุบัติการณ์ของกระดูกหักได้อย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ ซึ่งอาจจำเป็นต้องมีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น และติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลานานขึ้น ส่วนผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ adynamic bone disease และการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงและผู้ป่วยอายุน้อย ต้องมีความระมัดระวังเป็นพิเศษเนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเพียงพอ

#### 2.6.4 การให้ฮอร์โมนเพศ (Gonadal Hormone Replacement)

การให้ฮอร์โมนเพศทดแทนในผู้ป่วยทั้งเพศชายและหญิงที่มีโรคกระดูกพรุนจากภาวะ hypogonadism สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังมักพบว่ามีกระดูกพรุนมากเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังจากที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้ว(90) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ฮอร์โมนเพศทดแทนในผู้ป่วยที่ล้างไตหรือได้รับการปลูกถ่ายไต

#### 2.6.5 ยาที่เพิ่มการสร้างกระดูก (Treatments to enhance bone formation)

ในปัจจุบันยังมีการศึกษาเกี่ยวกับยาที่เพิ่มการสร้างกระดูกในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนไม่มากนัก Sodium fluoride เป็นยาตัวแรกที่มีการนำมาใช้โดยในการศึกษาแรกพบว่ามีผลข้างเคียงสูงมาก(91) แต่ในการศึกษาต่อมาเมื่อปรับขนาดและเปลี่ยนรูปแบบการออกฤทธิ์ของยา พบว่ามีผลข้างเคียงลดลง(92, 93) Meys และคณะ(94)ศึกษาการใช้ยา monofluorophosphate (200 มก./วัน) ร่วมกับ calcidiol และแคลเซียมเทียบการใช้ยา calcidiol ร่วมกับแคลเซียมเป็นระยะเวลา 24 เดือน ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนหัวใจ พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา calcidiol และแคลเซียม ไม่มีการลดลงของความหนาแน่นของกระดูกสันหลัง ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยา monofluorophosphate ร่วมด้วย มีความหนาแน่นของกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้นร้อยละ 12.5 และ 29.5 ที่ระยะเวลา 12 เดือนและ 24 เดือน

ตามลำดับ แต่พบว่าเมื่อผลข้างเคียงสูงถึงร้อยละ 16 และยังไม่มีการศึกษาใดที่บ่งถึงประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ของโรคกระดูกหักจากการใช้ยานี้ ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่ากระดูกที่สร้างใหม่จากการใช้ยานี้ไม่แข็งแรงเท่ากระดูกปกติ(95)

Parathyroid hormone (PTH) มีประสิทธิภาพในการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกเมื่อบริหารยาโดยการฉีดใต้ผิวหนังวันละครั้ง โดยในปัจจุบันมีการผลิตยาตัวแรกในกลุ่มนี้ได้แก่ teriparatide ซึ่งเป็น mRNA-produced synthetic human 1-34 PTH จากการศึกษาเบื้องต้นพบว่ายานี้มีประสิทธิภาพสูงกว่ายาในกลุ่ม antiresorptives มากในแง่ของการเพิ่มความหนาแน่นของกระดูก และมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันในแง่ของการลดอัตราการเกิดกระดูกหัก ผลข้างเคียงที่พบได้แก่ อาการปวดศีรษะและภาวะ hypercalcemia ในช่วง 4-6 ชั่วโมงหลังได้รับยา ที่สำคัญคือพบว่ามีอุบัติการณ์ของ osteosarcomas ในสัตว์ทดลอง นอกจากนี้ยังมีราคาสูงกว่ายาในกลุ่ม antiresorptives ประมาณ 10 เท่า ดังนั้นในปัจจุบันการใช้ยานี้จึงมีข้อบ่งชี้เฉพาะในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนที่มีอาการรุนแรง (severe osteoporosis) และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาชนิดอื่น(95) Lane และคณะพบว่ายานี้สามารถเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกในผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุนจากการใช้ยาสเตอรอยด์ (96) ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้นยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้

## 2.6.6 การป้องกันและการรักษาอื่นๆ

### ก) การค้นหาปัจจัยเสี่ยงและแก้ไขในผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายไต

ผู้ป่วยที่เตรียมพร้อมสำหรับการปลูกถ่ายไตทุกราย ควรได้รับการประเมินความผิดปกติของกระดูกเพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงและแก้ไขความผิดปกติที่เกิดขึ้นโดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคกระดูกพรุน ได้แก่ การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การขาดการออกกำลังกาย ยาต่างๆที่มีผลต่อกระดูก ภาวะ hypogonadism และการขาดแคลเซียมและวิตามินดี รวมถึงภาวะ renal osteodystrophy ซึ่งควรได้รับการดูแลรักษาตามแนวทางปฏิบัติในผู้ป่วยทุกราย(97)

มีหลักฐานในบางการศึกษาว่าความหนาแน่นของกระดูกต่ำ เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ(98) ทำให้ในหลายสถาบันแนะนำให้มีการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกก่อนการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยทุกราย เพื่อค้นหาและให้การรักษาโรคกระดูกพรุน (64) อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดในการแปลผลการตรวจในผู้ป่วยที่มีภาวะ renal osteodystrophy ร่วมด้วย โดยเฉพาะในรายที่มีภาวะ osteomalacia ทำให้ต้องมีความระมัดระวังในการให้รักษาผู้ป่วยแต่ละราย

### ข) การใช้ยาสเตอรอยด์ในขนาดต่ำ

มีการศึกษาถึงการใช้ยาสเตอรอยด์ในขนาดที่น้อยกว่าปกติ การลดขนาดยาให้เร็วขึ้น และการหยุดใช้ยาสเตอรอยด์ในที่สุด (99) พบว่ามาตรการดังกล่าวช่วยให้มวลกระดูกเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว อย่างไรก็ตามพบว่าอุบัติการณ์ของ acute rejection และ graft loss สูงกว่าในกลุ่มควบคุม ทำให้ไม่เป็นที่นิยมในการปฏิบัติ(100)



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 3

### วิธีการวิจัย

#### 3.1 ประชากร

##### 3.1.1 ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยคนไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน ที่ยังมีการทำงานของไตอยู่ในระดับปานกลางถึงปกติ

##### 3.1.2 ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน ที่มาตรวจติดตามที่คลินิกผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

##### 3.1.3 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion Criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน
- 2) มีระดับครีอะตินินในเลือดน้อยกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

##### 3.1.4 กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการทำ Dual-energy X-ray Absorptiometry
- 2) เคยได้รับการวินิจฉัยและการรักษาโรคกระดูกพรุนมาก่อน

##### 3.1.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample Size Determination)

จากการศึกษาโดย Durieux และคณะ(1) พบว่าโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีความชุก ร้อยละ 53 ในการศึกษาหนึ่งในต่างประเทศ

กำหนด  $\alpha = 0.05$  และ กำหนด precision ยอมให้มีความคลาดเคลื่อนของโอกาสที่จะพบโรคได้ = 20% หรือ 0.2

$$\text{สูตร } n = Z^2 pq / d^2$$

$$Z\alpha = Z_{0.05} = 1.96 \text{ (two- tailed)}$$

$$p = \text{สัดส่วนความชุกของโรค} = 0.5$$

$$q = 1 - p = 0.5$$

$$d = \text{ความคลาดเคลื่อนของโอกาสที่จะพบโรค}$$

$$= 0.2 \times p = 0.1$$

$$\text{แทนค่า } n = (1.96)^2(0.5)(0.5) / (0.1)^2$$

= 96.04

การศึกษานี้จะทำการศึกษาในประชากร 102 คน

### 3.2 การสังเกตและการวัด

3.2.1 **ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย** ได้แก่ เพศ, อายุ, น้ำหนักตัว, ค่าดัชนีมวลกาย, สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง, ระยะเวลาของการฟอกไตก่อนการปลูกถ่ายไต, วิธีการฟอกไตก่อนการปลูกถ่ายไต ระยะเวลาหลังจากการปลูกถ่ายไต, ชนิดของการปลูกถ่ายไต, ประวัติกระดูกหักในอดีต, ปริมาณสะสมของสเตอรอยด์ฮอร์โมน และ ยาไฮโดรคอร์ติซอลที่ได้รับ หลังจากการปลูกถ่ายไต, ระดับความเข้มข้นในเลือดของยูเรีย, ครีเอตินิน, แคลเซียม, ฟอสฟอรัส, แมกนีเซียม และพาราไทรอยด์ฮอร์โมน, และค่าการขจัดของครีเอตินิน

3.2.2 **ข้อมูลที่ศึกษา** ได้แก่ โรคกระดูกพรุน ซึ่งวินิจฉัยโดยใช้วิธีการวัดค่าความหนาแน่นกระดูก (Bone Mineral Density, BMD) เปรียบเทียบกับมาตรฐาน (T-score)

#### 3.2.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวัด

1) ระดับของยูเรียในเลือด ตรวจโดยห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยใช้ enzymatic method ด้วยเครื่อง Beckman CX-3

2) ระดับครีเอตินินในปัสสาวะ และ ในเลือด ตรวจโดยห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยใช้วิธี Jaffe ด้วยเครื่อง Beckman CX-3

3) แคลเซียม ฟอสฟอรัส และ แมกนีเซียม ตรวจโดยห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยแคลเซียมใช้ colorimetric method ด้วยเครื่อง Beckman CX-3, ฟอสฟอรัสใช้ colorimetric method ด้วยเครื่อง Milton Roy spectronic 401, และ แมกนีเซียมใช้ atomic absorption method ด้วยเครื่อง Perkin Elmer spectrophotometer 1100B

4) ระดับความเข้มข้นในเลือดของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน (intact parathyroid hormone) ตรวจโดยห้องปฏิบัติการหน่วยโรคต่อมไร้ท่อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยใช้วิธี electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)

5) ค่าความหนาแน่นกระดูก (bone mineral density, BMD) ที่กระดูกสันหลัง (lumbar spine), และกระดูกสะโพก (hip region) ทำการตรวจด้วยวิธี dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) โดยใช้เครื่อง QDR series, Delphi W Model, Hologic Inc.,



USA และแปลผลการตรวจโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาวิชารังสีนิวเคลียร์ ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### 3.2.4 การคำนวณ (Calculations)

Creatinine clearance คำนวณจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง หรือคำนวณจากระดับครีอะตินินในเลือด โดยใช้สมการของ Cockcroft-Gault ดังนี้

Cockcroft-Gault Equation:

$$Ccr = (140 - \text{age}) \times (\text{weight}) / (72 \times \text{SCr}) \times 0.85 \text{ if female}$$

### 3.3 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

ผู้ทำการวิจัยเป็นผู้เก็บรวบรวมข้อมูล บันทึกข้อมูล และตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูล เพื่อให้ได้ครบถ้วนตามจำนวนที่ต้องการ และนำมาวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

### 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ผลการศึกษาแสดงโดยใช้ค่าเฉลี่ยมัธยฐานเลขคณิต  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

เปรียบเทียบความแตกต่างของตัวแปรเชิงปริมาณระหว่างข้อมูลสองชุดโดยใช้ independent sample t-test

ทดสอบความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆโดยใช้ความถดถอยเชิงเส้นตรง (Linear regression analysis) โดยกำหนดให้ความหนาแน่นของกระดูกที่แปลผลเป็น T-score เป็นตัวแปรตาม และกำหนดให้ เพศ, อายุ, น้ำหนักตัว, ค่าดัชนีมวลกาย, ระยะเวลาของการฟอกไตก่อนการปลูกถ่ายไต, ระยะเวลาหลังจากการปลูกถ่ายไต, ปริมาณสะสมของยาสเตอรอยด์ และ ยาไซโคลสปอรินที่ได้รับ หลังจากการปลูกถ่ายไต, ระดับความเข้มข้นในเลือดของ ครีอะตินิน, แคลเซียม, ฟอสฟอรัส, แมกนีเซียม และพาราไธรอยด์ฮอร์โมน, และค่าการขจัดของครีอะตินิน เป็นตัวแปรอิสระ

ทดสอบความสัมพันธ์ของตัวแปรต่างๆโดยใช้ ความถดถอยโลจิสติก (Binary logistic regression analysis) โดยกำหนดให้โรคกระดูกพรุนที่ตรวจพบ (T-score < -2.5) เป็นตัวแปรตาม และกำหนดให้ เพศ, อายุ, น้ำหนักตัว, ค่าดัชนีมวลกาย, ระยะเวลาของการฟอกไตก่อนการปลูกถ่ายไต, ระยะเวลาหลังจากการปลูกถ่ายไต, ปริมาณสะสมของยาสเตอรอยด์ และ ยาไซโคลสปอรินที่ได้รับ หลังจากการปลูกถ่ายไต, ระดับความเข้มข้นในเลือดของ ครีอะตินิน, แคลเซียม, ฟอสฟอรัส, แมกนีเซียม และพาราไธรอยด์ฮอร์โมน, และค่าการขจัดของครีอะตินิน เป็นตัวแปรอิสระ

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนทั้งสิ้น 102 ราย เป็นเพศชาย 52 ราย เพศหญิง 50 ราย (หมดประจำเดือนแล้ว 23 ราย) มีอายุระหว่าง 18 ถึง 68 ปี (เฉลี่ย  $46.2 \pm 10.7$  ปี) สาเหตุของภาวะไตวายได้แก่ เบาหวาน 18 ราย glomerulonephritis 13 ราย autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) 10 ราย obstructive uropathy 4 ราย และไม่ทราบสาเหตุ 57 ราย

ก่อนการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยได้รับการรักษาทดแทนไต (renal replacement therapy) ด้วยวิธีการฟอกเลือด (hemodialysis) 99 ราย และวิธีการฟอกช่องท้อง (CAPD) 3 ราย โดยมีระยะเวลาที่ได้รับการรักษาทดแทนไต เฉลี่ย  $20.3 \pm 16.5$  เดือน (พิสัย 1 ถึง 87.5 เดือน)

ประเภทของการปลูกถ่ายไต เป็นการปลูกถ่ายไตจากญาติพี่น้อง (living-related kidney transplantation) 36 ราย และการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคไตที่เป็นผู้ป่วยสมองตาย (cadaveric kidney transplantation) 66 ราย โดยมีระยะเวลาภายหลังการปลูกถ่ายไตเฉลี่ย  $47 \pm 38$  เดือน (ระหว่าง 6 เดือน – 2 ปี, 34 ราย; 2-5 ปี, 35 ราย; 5-10 ปี, 28 ราย และ มากกว่า 10 ปี, 5 ราย)

ผู้ป่วยทุกรายได้รับยากดภูมิต้านทานตั้งแต่ปลูกถ่ายไตจนถึงวันที่เข้าร่วมการศึกษา โดย ยังได้รับ prednisolone 92 คน ได้รับยา cyclosporine A 99 คน ได้รับยา tacrolimus 2 คน และได้รับยา azathioprine 80 คน โดยมีขนาดยาสเตอรอยด์สะสมเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวเท่ากับ  $165 \pm 98$  มก./กก. และมีขนาดยา cyclosporine A สะสมเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวเท่ากับ  $3,501 \pm 2,617$  มก./กก.

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาแสดงไว้ในตารางที่ 4.1

**ตารางที่ 4.1** ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ลักษณะผู้ป่วย	ผลลัพธ์
เพศ (ชาย / หญิง)	52 / 50
เพศหญิงที่หมดประจำเดือน / เพศหญิงทั้งหมด	23 / 50
อายุเฉลี่ย (ปี)	46.2 ± 10.7
น้ำหนักเฉลี่ย (กิโลกรัม)	65.3 ± 13.8
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย	25.1 ± 5.2
สาเหตุของภาวะไตวาย (ราย)	
- เบาหวาน	18
- glomerulonephritis	13
- ADPKDก	10
- obstructive uropathy	4
- ไม่ทราบสาเหตุ	57
ชนิดของการล้างไตก่อนการปลูกถ่ายไต (ราย)	
- Hemodialysis	99
- CAPDข	3
ประเภทของการปลูกถ่ายไต (ราย)	
- LRKTค	36
- CDKTง	66
ระยะเวลาที่ล้างไตเฉลี่ย (เดือน)	20.3 ± 16.5
ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไตเฉลี่ย (เดือน)	47 ± 38
ขนาดของยา steroid สะสมเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัว (มก./กก.)	165 ± 98
ขนาดของยา cyclosporine A สะสมเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัว (มก./กก.)	3501 ± 2617

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยมัชฌิมเลขคณิต ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ก Autosomal dominant polycystic kidney disease

ข Chronic ambulatory peritoneal dialysis

ค Living-related kidney transplantation

ง Cadaveric kidney transplantation

## 4.2 พารามิเตอร์ทางชีวเคมี

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แสดงค่าการทำงานของไตและพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของแคลเซียม แสดงไว้ในตารางที่ 4.2 ค่าเฉลี่ยของระดับครีอะตินินในเลือด เท่ากับ  $1.4 \pm 0.5$  มก./ดล. และค่าการขจัดครีอะตินิน (creatinine clearance) เท่ากับ  $63.9 \pm 21.2$  มล./นาที ค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และแมกนีเซียมในเลือดอยู่ที่  $9.4 \pm 0.4$  มก./ดล.  $3.6 \pm 0.6$  มก./ดล. และ  $1.8 \pm 0.2$  มก./ดล. ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด

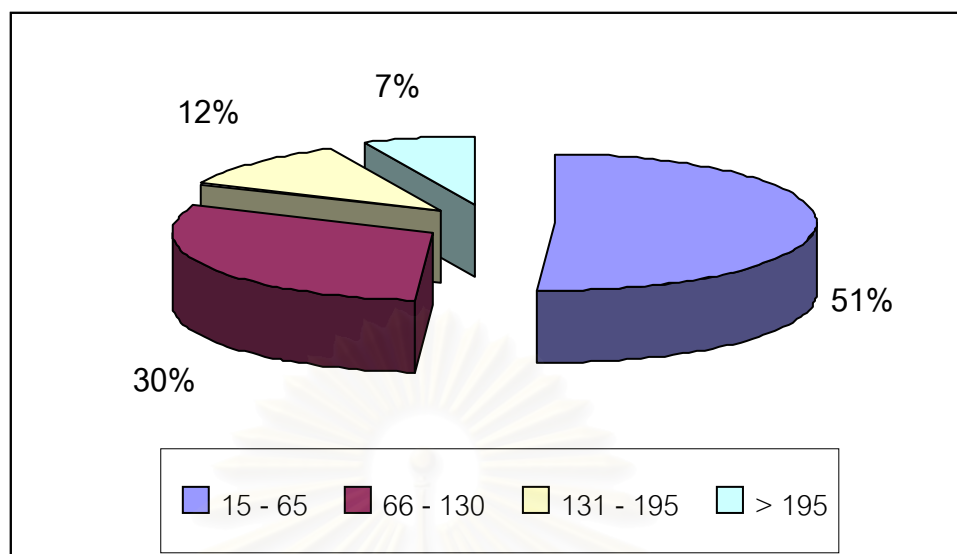
**ตารางที่ 4.2** ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

Biochemical parameters	ค่าเฉลี่ย	ค่าปกติ
serum creatinine (mg/dL)	$1.4 \pm 0.50$	0.5 - 1.2
creatinine clearance (ml/min)	$63.9 \pm 21.20$	60 - 120
serum calcium (mg/dL)	$9.4 \pm 0.40$	9 - 11
serum phosphorus (mg/dL)	$3.6 \pm 0.60$	2.5 - 4.8
serum magnesium (mg/dL)	$1.8 \pm 0.20$	1.7 - 2.8
serum intact parathyroid hormone (pg/mL)	$88.78 \pm 71.55$	15 - 65

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยมัธยฐานเลขคณิต  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ระดับพาราไธรอยด์ในเลือดมีค่าเฉลี่ย  $88.78 \pm 71.55$  พก./มล. (พิสัย 20.9 – 496.2, ค่าปกติ 15 - 65 พก./มล.) โดยมีผู้ป่วยถึงประมาณร้อยละ 49 ที่มีระดับพาราไธรอยด์ในเลือดสูงกว่าปกติ และมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 18.5 ที่มีระดับพาราไธรอยด์ในเลือดสูงกว่าปกติมากกว่า 2 เท่า (รูปที่ 4.1) แต่ในจำนวนนี้ไม่มีรายใดที่พบว่ามีระดับแคลเซียมในเลือดสูงกว่าปกติ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



**รูปที่ 4.1** ร้อยละของผู้ป่วยเมื่อแบ่งตามระดับของ PTH ในเลือด

เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยเชิงเส้นตรง(linear regression analysis) พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับของ PTH ได้แก่ ระยะเวลาที่ล้างไตก่อนได้รับการปลูกถ่ายไต ( $r = 0.47, p < 0.001$ ) (ตารางที่ 4.3)

**ตารางที่ 4.3** ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับระดับของ PTH ในเลือดเมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยเชิงเส้นตรง (linear regression analysis)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		Beta	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	45.864	11.394		4.025	.000
	dialysis time before transplantation	.070	.015	.471	4.722	.000

a Dependent Variable: serum parathyroid hormone

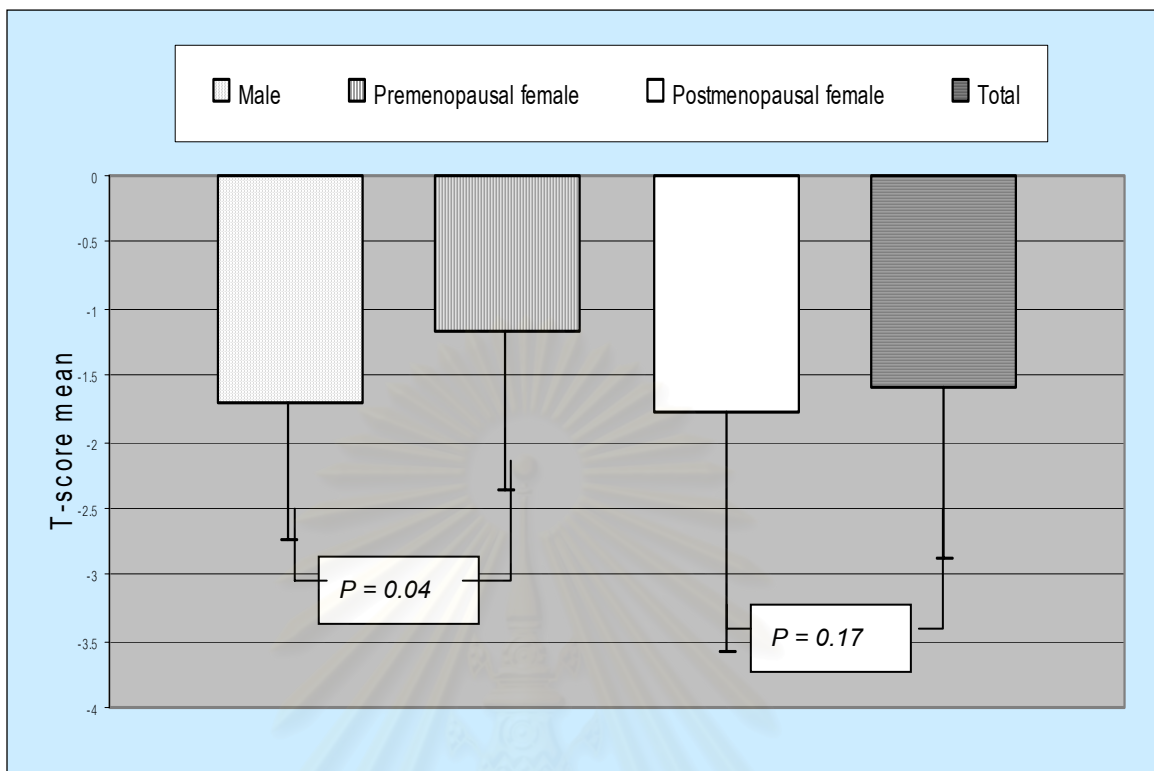
### 4.3 ค่าความหนาแน่นของกระดูก

เมื่อใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคกระดูกพรุนขององค์การอนามัยโลกโดยใช้ค่า T-score พบว่ามีความชุกของโรคกระดูกพรุนที่ตำแหน่งของกระดูกสันหลังส่วนเอวและกระดูกสะโพกร้อยละ 24.5 และ 9.8 ตามลำดับ และมีความชุกของโรคกระดูกบางที่ตำแหน่งของกระดูกสันหลังส่วนเอว และกระดูกสะโพกร้อยละ 47.1 และ 56.9 ตามลำดับ (ตารางที่ 4.4)

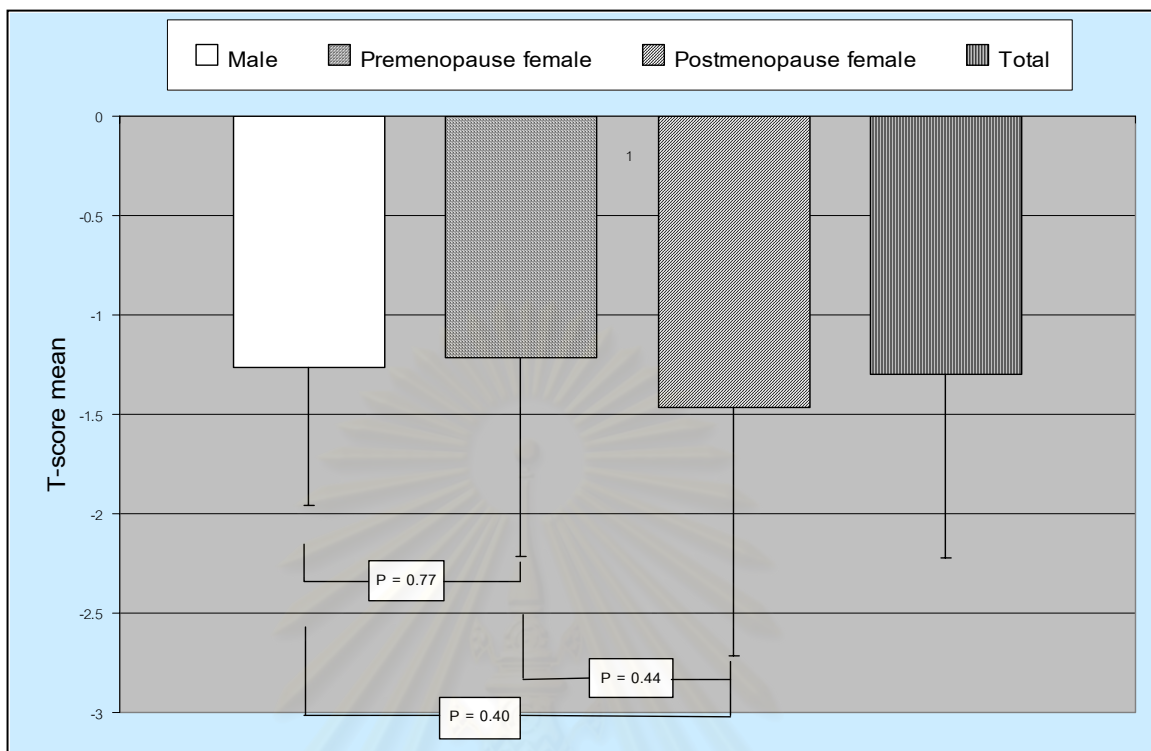
**ตารางที่ 4.4** ความชุกของโรคกระดูกพรุนและโรคกระดูกบาง

ตำแหน่ง	Normal N (%)	Osteopenia N (%)	Osteoporosis N (%)
L1-4	29 (28.4)	48 (47.1)	25 (24.5)
Total Hip	34 (33.3)	58 (56.9)	10 (9.8)

เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามเพศ และภาวะหมดประจำเดือนในเพศหญิง และคำนวณค่าเฉลี่ยของ T-score ในแต่ละกลุ่ม (รูปที่ 4.2 และ 4.3) พบว่ากลุ่มที่มีค่า T-score เฉลี่ยต่ำที่สุดที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกคือ กลุ่มของผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือน แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มเพศชายและเพศหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนแล้ว ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



**รูปที่ 4.2** ค่าเฉลี่ยของ T-score ที่กระดูกสันหลัง เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามเพศ และภาวะหมดประจำเดือนในเพศหญิง



**รูปที่ 4.3** ค่าเฉลี่ยของ T-score ที่กระดูกสะโพก เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามเพศ และภาวะหมดประจำเดือนในเพศหญิง

เมื่อทำการวิเคราะห์ความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุน ( $T\text{-score} < 2.5$ ) กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคกระดูกพรุน ( $T\text{-score} \geq 2.5$ ) พบว่าขนาดสะสมของยาสเตอรอยด์ และขนาดสะสมของยา cyclosporine A ในกลุ่มของผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลัง มีขนาดสูงกว่ากลุ่มที่เป็นโรคกระดูกพรุนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.01$  และ  $0.04$  ตามลำดับ) (ตารางที่ 4.5)

ส่วนที่ตำแหน่งกระดูกสะโพกพบว่า ปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ น้ำหนักตัวและดัชนีมวลกายที่ต่ำกว่า ในกลุ่มที่เป็นโรคกระดูกพรุน ( $p = 0.006$  และ  $0.04$  ตามลำดับ) (ตารางที่ 4.6)



**ตารางที่ 4.5** ค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ต่างๆในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคกระดูกพรุนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลัง

Lumbar Spine	Patient without Osteoporosis (Mean (SD))	Patient with Osteoporosis (Mean (SD))	P
Number	77	25	
Age (yrs)	45.4(10.6)	48.6(11.0)	0.19
Body Weight (kg)	66.7(13.7)	60.7(12.7)	0.06
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.5(5.1)	23.8(5.2)	0.18
Time on dialysis (day)	607(506)	614(471)	0.95
Time since KT (day)	1318(966)	1694(1547)	0.15
Cumulative steroid dose (mg/kg)	151(76)	207(138)	0.01
Cumulative CycA dose (mg/kg)	3212(2161)	4390(3596)	0.04
Calcium (mg/dl)	9.40(0.45)	9.28(0.51)	0.27
Phosphorus (mg/dl)	3.55(0.64)	3.73(0.58)	0.20
Magnesium (mg/dl)	1.83(0.22)	1.83(0.15)	0.99
Creatinine (mg/dl)	1.47(0.5)	1.35(0.4)	0.30
CCr (ml/min)	62.7(20.3)	67.5(24.0)	0.33
iPTH (pg/ml)	95.3(79.6)	70.7(37.4)	0.17

**ตารางที่ 4.6** ค่าเฉลี่ยของพารามิเตอร์ต่างๆในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคกระดูกพรุนเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่เป็นโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพก

Total Hip	Patient without Osteoporosis (Mean (SD))	Patient with Osteoporosis (Mean (SD))	P
Number	92	10	
Age (yrs)	45.71(10.7)	50.3(10.1)	0.20
Body Weight (kg)	66.5(13.5)	53.9(11.8)	0.006
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.4(5.1)	21.9(4.8)	0.04
Time on dialysis (day)	606(495)	636(530)	0.86
Time since KT (day)	1434(1162)	1185(918)	0.51
Cumulative steroid dose (mg/kg)	164(101)	173(63)	0.78
Cumulative CycA dose (mg/kg)	3488(2637)	3623(2540)	0.87
Calcium (mg/dl)	9.37(0.47)	9.39(0.44)	0.91
Phosphorus (mg/dl)	3.58(0.65)	3.71(0.39)	0.54
Magnesium (mg/dl)	1.83(0.22)	1.83(0.15)	0.90
Creatinine (mg/dl)	1.45(0.5)	1.31(0.4)	0.37
CCr (ml/min)	65.1(21.2)	53.2(18.4)	0.09
iPTH (pg/ml)	90.3(74.3)	72.0(22.9)	0.52

เมื่อทำการวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนโดยความถดถอยโลจิสติก (binary logistic regression) พบว่าที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังส่วนเอว ปัจจัยเดียวที่เป็นตัวทำนายโรคคือ ขนาดสะสมของยาสเตอรอยด์ ( $p = 0.023$ , adjusted OR = 1.005) (ตารางที่ 4.7) ในขณะที่พบว่า ดัชนีมวลกาย ( $p = 0.005$ , adjusted OR = 0.738) และ อายุ ( $p = 0.052$ , adjusted OR = 1.077) เป็นปัจจัยที่เป็นตัวทำนายโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพก (ตารางที่ 4.8)

**ตารางที่ 4.7** ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังส่วนเอว เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยโลจิสติก (binary logistic regression)

		Beta	S.E.	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a)	STADBW	.005	.002	1	.023	1.005
	Constant	-1.922	.469	1	.000	.146

a Variable(s) entered on step 1: STADBW.

STADBW, steroid accumulaton dose per body weight; S.E., standard error; df, degree of freedom; Sig., significance; Exp(B), expected beta

**ตารางที่ 4.8** ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพก เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยโลจิสติก (binary logistic regression)

ตัวแปรที่อยู่ในสมการ

		Beta	S.E.	df	Sig.	Exp(B)
Step 1(a)	BMI	-.213	.088	1	.015	.808
	Constant	2.941	1.949	1	.131	18.940
Step 2(b)	BMI	-.304	.108	1	.005	.738
	AGE	.074	.038	1	.052	1.077
	Constant	1.531	2.244	1	.495	4.623

a Variable(s) entered on step 1: BMI.

b Variable(s) entered on step 2: AGE.

BMI, body mass index; S.E., standard error; df, degree of freedom; Sig., significance; Exp(B), expected beta

เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับค่า T-score โดยวิธี linear regression พบว่าขนาดสะสมของยาสเตอรอยด์ ( $p = 0.006$ ,  $r = -0.27$ ) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อค่า T-score ที่ตำแหน่งกระดูกสันหลังส่วนเอว (ตารางที่ 4.9) ในขณะที่อายุและดัชนีมวลกายเป็นปัจจัยที่มีผลต่อค่า T-score ที่ตำแหน่งกระดูกสะโพก ( $p = 0.016$ ,  $r = -0.23$  และ  $p < 0.001$ ,  $r = 0.49$  ตามลำดับ) (ตารางที่ 4.10)

**ตารางที่ 4.9** ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังส่วนเอว เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยเชิงเส้นตรง (linear regression analysis)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		Beta	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-.991	.245		-4.051	.000
	steroid accumulation dose per body weight	-.004	.001	-.270	-2.807	.006

a Dependent Variable: lumbar spine T-score

**ตารางที่ 4.10** ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันสะโพก เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ความถดถอยเชิงเส้นตรง (linear regression analysis)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		Beta	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-3.144	.413		-7.613	.000
	body mass index	.073	.016	.414	4.552	.000
2	(Constant)	-2.578	.465		-5.543	.000
	body mass index	.087	.017	.493	5.215	.000
	age	-.020	.008	-.231	-2.441	.016

a Dependent Variable: total hip T-score

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่า

1. มีความชุกของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไตสูงในผู้ป่วยไทย โดยพบได้ทุกช่วงเวลาภายหลังการปลูกถ่ายไต
2. การได้รับยาสเตียรอยด์สะสมในขนาดสูง เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังมากที่สุด
3. ดัชนีมวลกายที่ต่ำและอายุที่มากขึ้น เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพกมากที่สุด

#### 5.2 อภิปรายผล

การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย ที่มีความชุกสูงเช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศ โดยกระดูกสันหลังเป็นบริเวณที่มีความชุกสูงกว่ากระดูกสะโพก ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตที่พบว่าทั้งสองบริเวณดังกล่าวมีความชุกของโรคกระดูกพรุนไม่แตกต่างกัน(20) ทั้งนี้ อาจเป็นไปได้ว่ากระดูกสันหลังเป็นบริเวณที่ได้รับผลกระทบจากการปลูกถ่ายไตมากกว่า เช่นเดียวกับที่พบจากการศึกษาส่วนใหญ่ในต่างประเทศ(3, 5, 7, 13, 14, 21)โดยสาเหตุที่กระดูกสันหลังเป็นบริเวณที่ได้รับผลกระทบจากการปลูกถ่ายไตมากกว่าเนื่องมาจากเป็นตำแหน่งที่มีสัดส่วนของ trabecular bone ต่อ cortical bone สูงกว่า ซึ่งเป็นที่ทราบดีมาก่อนหน้านี้แล้วว่า trabecular bone เป็นกระดูกประเภทที่มีการเปลี่ยนแปลง (bone remodeling) สูงกว่า cortical bone อันเนื่องมาจากการที่มีสัดส่วนระหว่างพื้นที่ผิวต่อปริมาตรสูงกว่า อีกทั้งพื้นที่ผิวส่วนใหญ่จะสัมผัสอยู่กับ bone marrow ซึ่งเป็นต้นกำเนิดของ osteoblast และ osteoclast ดังนั้นเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมที่มีผลต่อการทำงานของ osteoblast และ osteoclast จึงส่งผลกระทบต่อ trabecular bone มากกว่า cortical bone(101)

อายุที่มากขึ้นและฮอร์โมนเพศที่ลดลง เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลกระทบต่อสมดุระหว่าง การสร้างและการสลายกระดูก ทำให้มีอุบัติการณ์ของโรคกระดูกพรุนสูงขึ้นมากในผู้สูงอายุ และหญิงวัย หมดประจำเดือน ในการศึกษานี้พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนของความหนาแน่นของ กระดูกระหว่างผู้ป่วยหญิงที่ยังมีประจำเดือน และผู้ป่วยหญิงที่ไม่มีประจำเดือน (จากการผ่าตัดรังไข่ หรือเข้าสู่วัยหมดระดูแล้ว) แต่ที่น่าสนใจคือพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนของความหนาแน่น ของกระดูก ระหว่างผู้ป่วยชายกับผู้ป่วยหญิงที่ยังมีประจำเดือน เช่นเดียวกับที่พบในการศึกษาของ Cueto-Manzano และคณะ(44) ที่พบว่าเพศชายเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อความหนาแน่นของ กระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต ที่เป็นเช่นนี้อาจเกิดจากที่ผู้ป่วยหญิงจะมีฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) เพิ่มขึ้นจากการฟื้นตัวจากภาวะ hypogonadism ภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งเป็นผลดี ต่อความหนาแน่นของกระดูก ในขณะที่ผู้ป่วยชายอาจมีฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) เพิ่มขึ้นแต่มีผลต่อความหนาแน่นของกระดูกน้อยกว่า

สำหรับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังมากที่สุดจากการศึกษานี้ ได้แก่ ปริมาณสะสมของยาสเตอรอยด์ เช่นเดียวกับที่พบจากการศึกษาส่วนใหญ่ในต่างประเทศ(1, 5, 24, 28) โดยมีกลไกหลายอย่างที่ทำความหนาแน่นของกระดูกลดลงได้แก่ ผลโดยตรงของสเต อรอยด์ที่กีดการสร้างกระดูก (inhibition of bone formation) โดยการลดการแบ่งตัวของ osteoblast และทำให้เกิด apoptosis ของ osteoblasts และ osteocytes ที่เติบโตเต็มที่แล้ว(31)นอกจากนั้น สเตอรอยด์ยังกระตุ้นการเกิด bone resorption จากผลโดยตรงที่กระตุ้นกระบวนการ osteoclastogenesis โดยการเพิ่มปริมาณของ NF-kB ligand (RANKL) และลดปริมาณของ osteoprotegerin(32) และผลทางอ้อมจากการที่ทำให้มีระดับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนเพิ่มขึ้น(33)และ ทำให้มีระดับ gonadotropins ลดลง(34, 35) และทำยที่สุดนั้นสเตอรอยด์ยังมีผลให้เกิดการสูญเสีย แคลเซียมจากร่างกาย โดยการลดการดูดซึมของแคลเซียมทางลำไส้(36) เพิ่มการขับแคลเซียมทาง ปัสสาวะ(37) และลดการออกฤทธิ์ของวิตามินดี(33)

ส่วนปริมาณสะสมของยา cyclosporine A นั้น พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน เมื่อ เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มที่เป็นและไม่เป็นโรคกระดูกพรุน ( $p = 0.04$ ) แต่เมื่อวิเคราะห์โดย วิธี multivariable analysis แล้วไม่พบว่ามีผลอย่างมีนัยสำคัญ สำหรับการศึกษานี้ ในต่างประเทศพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine A โดยไม่ได้รับยาสเตอรอยด์ร่วมด้วยนั้น มีความหนาแน่นของกระดูกสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสเตอรอยด์ร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญ(41-43) ซึ่ง ยา cyclosporine A นั้น อาจมีผลในการรักษาสมดุของ bone remodeling โดยมีผลตรงกันข้าม กับ สเตอรอยด์ ที่ลดการสร้างกระดูกในขณะที่ cyclosporine A อาจช่วยเพิ่มการสร้างกระดูก อย่างไรก็ดีตามการศึกษาทางพยาธิวิทยาของกระดูกโดย Cueto-Manzano และคณะ(44) ในผู้ป่วยที่

ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 10 ปี พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของพยาธิสภาพของกระดูกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา cyclosporine A เพียงอย่างเดียวกับกลุ่มที่ได้รับยาสเตอรอยด์ร่วมด้วย โดยพบว่ามีการทำงานของ osteoclast เพิ่มขึ้นร่วมกับการทำงานของ osteoblast ที่ลดลง ทำให้มีการสร้างกระดูกลดลง และพบว่าความหนาแน่นของกระดูกสันหลังและกระดูกสะโพกไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม ดังนั้นจากข้อมูลในปัจจุบันจึงยังไม่สามารถสรุปได้ถึงผลของยา cyclosporine A ต่อมวลกระดูกภายหลังการปลูกถ่ายไต

สำหรับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพกมากที่สุดจากการศึกษานี้ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (body mass index) และอายุของผู้ป่วย ซึ่งทั้งสองปัจจัยดังกล่าวถือเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนที่พบในประชากรทั่วไป(10)

ภาวะ secondary hyperparathyroidism จากการศึกษานี้พบว่ามีค่าความสูงถึงร้อยละ 49 โดยมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 19 ที่มีระดับ PTH ในเลือดมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในระยะแรก (6 เดือนถึง 1 ปี) และผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาเป็นเวลานาน (5 ถึง 10 ปี) มีความสูงของภาวะนี้สูงใกล้เคียงกัน โดยสาเหตุที่สำคัญน่าจะเกิดจากภาวะ secondary หรือ tertiary hyperparathyroidism ที่รุนแรงก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายไต ซึ่งอาจไม่หายเป็นปกติภายหลังการปลูกถ่ายไต โดยบางส่วนอาจเกิดภาวะนี้ขึ้นใหม่จากการทำงานของไตที่ลดลง สำหรับการศึกษานี้พบว่ามี persistent hyperparathyroidism เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการสูญเสียมวลกระดูกที่บริเวณกระดูกสะโพกในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมาเป็นเวลานาน (26, 50, 53) เนื่องจากทำให้มี cortical bone ลดลงในบริเวณดังกล่าว

แม้ว่าการศึกษานี้จะไม่พบว่ามีระดับของ PTH ในเลือดที่มีความสัมพันธ์กับโรคกระดูกพรุนในบริเวณใดๆ และไม่ทำให้เกิด hypercalcemia ร่วมด้วยก็ตาม ซึ่งอาจเกิดจากระดับของ iPTH ที่ไม่สูงมากในผู้ป่วยส่วนใหญ่ แต่ในระยะยาวภาวะ secondary hyperparathyroidism ที่ไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้เกิดภาวะ high-turnover osteodystrophy ซึ่งมีผลให้กระดูกมีความแข็งแรงน้อยลง และมีความเสี่ยงที่จะเกิด soft tissue calcification ได้(102) ดังนั้นจึงควรที่จะป้องกันและรักษาภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเช่นเดียวกับแนวทางที่ปฏิบัติในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง(64)

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

โรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้บ่อยในทุกช่วงเวลาภายหลังการปลูกถ่ายไต แม้ว่าผู้ป่วยจะมีการทำงานของไตเป็นปกติ จึงควรที่แพทย์ผู้ดูแลจะให้ความสำคัญในการป้องกันและรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น

ได้แก่ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตอรอยด์ในขนาดสูงเป็นเวลานานเพื่อรักษาภาวะ acute rejection ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยหรือดัชนีมวลกายต่ำ และผู้ป่วยสูงอายุโดยเฉพาะผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือน เป็นต้น

สำหรับการศึกษาวิจัยที่ควรมีขึ้นในอนาคตน่าจะเป็นการศึกษาเกี่ยวกับแนวทางหรือยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เนื่องจากยังขาดข้อมูลทั้งในแง่ของประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง และผลกระทบในระยะยาวต่อสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วย



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## รายการอ้างอิง

1. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, Dao H, Rioux C, Bernard M, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. **Transplantation** 2002;74(4):496-500.
2. Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. **Transplantation** 1999;67(9):1218-22.
3. Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. **Nephron** 1994;66(1):52-7.
4. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. **Transplantation** 1995;59(7):982-6.
5. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. **Am J Kidney Dis** 1996;28(1):105-14.
6. Cruz DN, Wysolmerski JJ, Brickel HM, Gundberg CG, Simpson CA, Mitnick MA, et al. Parameters of high bone-turnover predict bone loss in renal transplant patients: a longitudinal study. **Transplantation** 2001;72(1):83-8.
7. Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. **Nephrol Dial Transplant** 2002;17(7):1318-26.
8. Montalban C, de Francisco AL, Marinoso ML, Zubimendi JA, Garcia Unzueta M, Amado JA, et al. Bone disease in long-term adult kidney transplant patients with normal renal function. **Kidney Int Suppl** 2003(85):S129-32.

9. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Fenollosa B, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. **Transplant Proc** 1995;27(4):2224-5.
10. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. **Osteoporos Int** 1994;4(6):368-81.
11. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J, Coco M, Cohen-Solal M, Fitzpatrick L, et al. Osteoporosis in chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis** 2004;43(3):566-71.
12. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. **N Engl J Med** 1995;333(3):166-74.
13. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. **N Engl J Med** 1991;325(8):544-50.
14. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. **J Bone Miner Res** 1994;9(1):1-9.
15. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. **J Bone Miner Res** 1999;14(3):456-63.
16. Przedlacki J, Manelius J, Huttunen K. Bone mineral density evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry after one-year treatment with calcitriol started in the predialysis phase of chronic renal failure. **Nephron** 1995;69(4):433-7.
17. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. **Kidney Int** 1999;56(3):1084-93.
18. Taal MW, Masud T, Green D, Cassidy MJ. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant** 1999;14(8):1922-8.
19. Changsirikulchai S, Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Kunkitti N, Stitchantrakul W, et al. Renal

- osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 2000;83(10):1223-32.
20. มิ่งขวัญ สุริยันต์, ทวี ชาญชัยรุจิระ, จุฬาลักษณ์ โกมลตรี, และคณะ. ความชุกและปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะปริมาณมวลกระดูกต่ำในผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมในโรงพยาบาลศิริราช. เอกสารประกอบการเสวนาผลงานวิจัยของแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต; 7 มีนาคม พ.ศ. 2546.
  21. Kim H, Chang K, Lee T, Kwon J, Park S. Bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc* 1998;30(7):3029-30.
  22. el-Husseini AA, el-Agroudy AE, Wafa EW, Mohsen T, Sobh MA, Ghoneim MA. Bone mineral density in live related kidney transplant children and adolescents. *Int Urol Nephrol* 2004;36(1):95-100.
  23. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, Mitnick MA, Gundberg C, Kliger A, et al. Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation* 2000;70(12):1722-8.
  24. Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation* 2001;71(5):645-9.
  25. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res* 2001;16(10):1863-70.
  26. Roe SD, Porter CJ, Godber IM, Hosking DJ, Cassidy MJ. Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2005;16(2):142-8.
  27. Brandenburg VM, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Freuding T, Floege J, et al. Development of lumbar bone mineral density in the late course after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;40(5):1066-74.
  28. Maalouf NM, Shane E. Clinical Review: Osteoporosis following solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004.

29. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. **Ann Intern Med** 1990;112(5):352-64.
30. Canalis E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81(10):3441-7.
31. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. **J Clin Invest** 1998;102(2):274-82.
32. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. **Ann N Y Acad Sci** 2002;966:73-81.
33. Sprague SM. Mechanism of transplantation-associated bone loss. **Pediatr Nephrol** 2000;14(7):650-3.
34. Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1975;40(5):774-9.
35. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. **Ann Intern Med** 1998;129(3):229-40.
36. Kimberg DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. **J Clin Invest** 1971;50(6):1309-21.
37. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. **Metabolism** 1983;32(2):151-6.
38. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. **Kidney Int** 2003;63(5):1915-23.
39. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. **J Bone Miner Res** 1996;11(1):1-7.

40. Buchinsky FJ, Ma Y, Mann GN, Rucinski B, Bryer HP, Romero DF, et al. T lymphocytes play a critical role in the development of cyclosporin A-induced osteopenia. *Endocrinology* 1996;137(6):2278-85.
41. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Pons F, Martinez de Osaba MJ. Evolution of bone mineral density after renal transplantation: related factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 Suppl 6:111-3.
42. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 1997;63(3):380-6.
43. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, Hottelart C, Ivan C, Fardellone P, et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 2000;58(4):1788-96.
44. Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ, Crowley V, France MW, Freemont AJ, et al. Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 1999;55(5):2021-9.
45. Inoue T, Kawamura I, Matsuo M, Aketa M, Mabuchi M, Seki J, et al. Lesser reduction in bone mineral density by the immunosuppressant, FK506, compared with cyclosporine in rats. *Transplantation* 2000;70(5):774-9.
46. Goffin E, Devogelaer JP, Lalaoui A, Depresseux G, De Naeyer P, Squifflet JP, et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transpl Int* 2002;15(2-3):73-80.
47. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ, et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res* 1995;10(1):132-8.
48. Joffe I, Katz I, Sehgal S, Bex F, Kharode Y, Tamasi J, et al. Lack of change of cancellous bone volume with short-term use of the new immunosuppressant rapamycin in rats. *Calcif Tissue Int* 1993;53(1):45-52.

49. Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84(2):718-22.
50. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. **J Am Soc Nephrol** 2002;13(2):551-8.
51. Torres A, Machado M, Concepcion MT, Martin N, Lorenzo V, Hernandez D, et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. **Kidney Int** 1996;50(5):1726-33.
52. Moreno A, Torregrosa JV, Pons F, Campistol JM, Martinez de Osaba MJ, Oppenheimer F. Bone mineral density after renal transplantation: long-term follow-up. **Transplant Proc** 1999;31(6):2322-3.
53. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. **Clin Transplant** 2003;17(3):268-74.
54. Nguyen TV, Blangero J, Eisman JA. Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes. **J Bone Miner Res** 2000;15(3):392-401.
55. Howard GM, Nguyen TV, Harris M, Kelly PJ, Eisman JA. Genetic and environmental contributions to the association between quantitative ultrasound and bone mineral density measurements: a twin study. **J Bone Miner Res** 1998;13(8):1318-27.
56. de Sevaux RG, Hoitsma AJ, van Hoof HJ, Corstens FJ, Wetzels JF. Abnormal vitamin D metabolism and loss of bone mass after renal transplantation. **Nephron Clin Pract** 2003;93(1):C21-8.
57. Parker CR, Freemont AJ, Blackwell PJ, Grainge MJ, Hosking DJ. Cross-sectional analysis of renal transplantation osteoporosis. **J Bone Miner Res** 1999;14(11):1943-51.
58. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. **J Am Soc Nephrol** 2000;11(6):1093-9.

59. Briner VA, Thiel G, Monier-Faugere MC, Bognar B, Landmann J, Kamber V, et al. Prevention of cancellous bone loss but persistence of renal bone disease despite normal 1,25 vitamin D levels two years after kidney transplantation. **Transplantation** 1995;59(10):1393-400.
60. Velasquez-Forero F, Mondragon A, Herrero B, Pena JC. Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. **Nephrol Dial Transplant** 1996;11 Suppl 3:58-64.
61. Sanchez CP, Salusky IB, Kuizon BD, Ramirez JA, Gales B, Ettenger RB, et al. Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. **Kidney Int** 1998;53(5):1358-64.
62. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. **Am J Kidney Dis** 2000;36(1):160-6.
63. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.3.1 Long-term immunosuppression. Late steroid or cyclosporine withdrawal. **Nephrol Dial Transplant** 2002;17 Suppl 4:19-20.
64. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis** 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
65. Moe SM. The treatment of steroid-induced bone loss in transplantation. **Curr Opin Nephrol Hypertens** 1997;6(6):544-9.
66. Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Karakayali H, Erdal R. Efficiency of preventive treatment for osteoporosis after renal transplantation. **Transplant Proc** 2000;32(3):556-7.
67. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. **Am J Kidney Dis** 2000;35(2):227-36.

68. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. **J Am Soc Nephrol** 2002;13(6):1608-14.
69. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Ghoneim MA. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. **J Am Soc Nephrol** 2003;14(11):2975-9.
70. Torres A, Garcia S, Gomez A, Gonzalez A, Barrios Y, Concepcion MT, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. **Kidney Int** 2004;65(2):705-12.
71. Wallach S, Farley JR, Baylink DJ, Brenner-Gati L. Effects of calcitonin on bone quality and osteoblastic function. **Calcif Tissue Int** 1993;52(5):335-9.
72. Singer FR, Aldred JP, Neer RM, Krane SM, Potts JT, Jr., Bloch KJ. An evaluation of antibodies and clinical resistance to salmon calcitonin. **J Clin Invest** 1972;51(9):2331-8.
73. Haddad JG, Jr., Caldwell JG. Calcitonin resistance: clinical and immunologic studies in subjects with Paget's disease of bone treated with porcine and salmon calcitonins. **J Clin Invest** 1972;51(12):3133-41.
74. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Reichelt A, Kirste G, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. **Transplantation** 1998;66(8):1004-8.
75. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. **J Clin Invest** 1996;97(12):2692-6.
76. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. **N Engl J Med** 1997;337(6):382-7.
77. Fan SL, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation<sup>1</sup>. **Kidney Int** 2000;57(2):684-90.



78. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bognar I, Durkin P, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. **J Am Soc Nephrol** 2003;14(10):2669-76.
79. Arlen DJ, Lambert K, Ioannidis G, Adachi JD. Treatment of established bone loss after renal transplantation with etidronate. **Transplantation** 2001;71(5):669-73.
80. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, Cybulla M, Petersen KG, Uhl M, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. **J Am Soc Nephrol** 2001;12(7):1530-7.
81. El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed MF, Sobh MA, Ghoneim MA. Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplant children and adolescents. **Pediatr Transplant** 2004;8(4):357-61.
82. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Nobile M, Rigotti P, Bonfante L, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. **J Bone Miner Res** 2001;16(11):2111-7.
83. Koc M, Tuglular S, Arikan H, Ozener C, Akoglu E. Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant recipients. **Transplant Proc** 2002;34(6):2111-3.
84. Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A, Vidal S, Oppenheimer F. Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis. **Transplant Proc** 2003;35(4):1393-5.
85. Schwarz C, Mitterbauer C, Heinze G, Woloszczuk W, Haas M, Oberbauer R. Nonsustained effect of short-term bisphosphonate therapy on bone turnover three years after renal transplantation. **Kidney Int** 2004;65(1):304-9.
86. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Mitterbauer C, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. **Kidney Int** 2003;63(3):1130-6.
87. Chambers TJ. Diphosphonates inhibit bone resorption by macrophages in vitro. **J Pathol** 1980;132(3):255-62.

88. de Vries E, van der Weij JP, van der Veen CJ, van Paassen HC, Jager MJ, Sleeboom HP, et al. In vitro effect of (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonic acid (APD) on the function of mononuclear phagocytes in lymphocyte proliferation. *Immunology* 1982;47(1):157-63.
89. Fryer J, Jiang J, Zhong R, Metrakos P, Garcia B, Behme R, et al. Influence of macrophage depletion on bacterial translocation and rejection in small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1996;28(5):2660.
90. Hung CJ, Lee PC, Song CM, Chang YT, Tsai MT, Dai YS, et al. Clinical implication of hormone treatment in postmenopausal kidney transplants. *Transplant Proc* 1996;28(3):1548-50.
91. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322(12):802-9.
92. Pak CY, Sakhaee K, Piziak V, Peterson RD, Breslau NA, Boyd P, et al. Slow-release sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;120(8):625-32.
93. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123(6):401-8.
94. Meys E, Terreaux-Duvert F, Beaume-Six T, Dureau G, Meunier PJ. Bone loss after cardiac transplantation: effects of calcium, calcidiol and monofluorophosphate. *Osteoporos Int* 1993;3(6):322-9.
95. Kleerekoper M. Treatment of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47(2):413-23.
96. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000;15(5):944-51.

97. Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. **J Bone Miner Res** 2002;17(12):2094-105.
98. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. **Lancet** 2001;357(9253):342-7.
99. Nowacka-Cieciura E, Durlík M, Cieciura T, Talalaj M, Kukula K, Lewandowska D, et al. Positive effect of steroid withdrawal on bone mineral density in renal allograft recipients. **Transplant Proc** 2001;33(1-2):1273-7.
100. O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. **Transplantation** 2002;74(3):362-6.
101. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. **N Engl J Med** 1995;332(5):305-11.
102. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. **J Am Soc Nephrol** 2000;11 Suppl 15:S1-86.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ใบอนุญาตเข้าร่วมโครงการวิจัย

**ชื่อโครงการ :** ความชุกและปัจจัยเสี่ยง ของโรคกระดูกพรุน ภายหลังจากปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย

### วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัย

การศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน ภายหลังจากปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย และนำผลการศึกษาที่ได้ไปใช้พิจารณาความสำคัญของการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาโรคกระดูกพรุนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในอนาคต

### รายละเอียดของการศึกษาวิจัย

อาสาสมัครผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเป็นเวลามากกว่า 6 เดือน ที่มีการทำงานของไต และระบบต่าง ๆ ปกติ จำนวนประมาณ 100 คน จะเข้าร่วมในการศึกษานี้ อาสาสมัครจะถูกสัมภาษณ์ถึงประวัติความเจ็บป่วยในอดีต รวมทั้งได้รับการตรวจร่างกายและตรวจเลือดก่อนเริ่มการศึกษา กรณีที่เป็นอาสาสมัครหญิงต้องไม่ตั้งครรภ์ในระหว่างการศึกษานี้และยินดีให้มีตรวจสอบภาวะของการตั้งครรภ์

หากอาสาสมัครมีคุณสมบัติครบถ้วนที่จะเข้าร่วมในการศึกษานี้ อาสาสมัครจะได้รับการตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกโดยการใช้อัลตราซาวด์ที่มีพลังงานแตกต่างกัน 2 ค่า ( Dual-energy X-ray Absorptiometry, DEXA) และผลการตรวจจะได้รับการวิเคราะห์โดยแพทย์ผู้ทำการวิจัย เพื่อวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน และปัจจัยเสี่ยงของโรคต่อไป

### ข้อห้ามในการตรวจ

เนื่องจากมีการใช้อัลตราซาวด์ จึงมีข้อห้ามใช้ในสตรีที่กำลังตั้งครรภ์

### อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

การตรวจวัดความหนาแน่นของกระดูกโดยการใช้อัลตราซาวด์ที่มีพลังงานแตกต่างกัน 2 ค่า (Dual-energy X-ray Absorptiometry, DEXA) เป็นการตรวจโดยใช้อัลตราซาวด์ปริมาณน้อย และไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียง หรืออาการไม่พึงประสงค์ใดๆ แก่ผู้ที่ได้รับการตรวจ

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ผลการวิจัยนี้จะแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการตรวจวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศไทย และอาจก่อประโยชน์แก่อาสาสมัครโดยตรง ในแง่การดูแลรักษาในกรณีที่พบว่าอาสาสมัครเป็นโรคกระดูกพรุน

ข้อมูลต่างๆของอาสาสมัครในการศึกษานี้จะถูกรักษาไว้เป็นความลับ และจะแสดงเฉพาะใน ส่วนที่เป็นข้อมูลทางวิชาการ และในรูปที่เป็นการสรุปผลโดยไม่เปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ผู้วิจัยรับรองว่าหากผู้เข้าร่วมวิจัยเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่คิดมูลค่า

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว \_\_\_\_\_ อายุ \_\_\_\_\_ ปี ยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่อง ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของโรคกระดูกพรุนภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไทย โดยที่ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดการศึกษา วัตถุประสงค์และวิธีการดำเนินการวิจัย ตลอดจนประโยชน์ที่จะได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่มีโอกาสเกิดขึ้น และมีความเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้โดยสมัครใจ หากมีปัญหหรือข้อสงสัยใดเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามจากผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าทราบว่า ข้าพเจ้าสามารถถอนตัวจากโครงการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ จึงลงนามไว้ทำหนังสือฉบับนี้

ลงชื่อ \_\_\_\_\_ (อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการศึกษา)  
(\_\_\_\_\_)

\_\_\_\_\_ (ผู้วิจัย)  
( นายแพทย์นโอด เตชะวิธมนวรรณ )

\_\_\_\_\_ (พยาน)  
(\_\_\_\_\_)

\_\_\_\_\_ (พยาน)  
(\_\_\_\_\_)

วันที่ \_\_\_\_\_

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นายเนือต เดชะวัฒน์นวรรณา จบการศึกษาระดับปริญญาโท สาขาแพทยศาสตรบัณฑิต จาก คณะแพทยศาสตร์  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีพุทธศักราช 2540

เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ที่ โรงพยาบาลน่าน จังหวัดน่าน ระหว่างปีพุทธศักราช  
2540-2541 โรงพยาบาลสองแคว จังหวัดน่าน ระหว่างปีพุทธศักราช 2541-2543

เข้าฝึกอบรมแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ ระหว่างปีพุทธศักราช 2543-2546 และได้รับ  
วุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไปเมื่อปีพุทธศักราช 2546

ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ  
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตั้งแต่ปีพุทธศักราช 2546 จนถึงปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย