

ارتباط بین سطح سرمی هورمون پاراتیروئید با مارک‌های متابولیسم استخوان در بیماران همودیالیزی اصفهان

دکتر عبدالامیر عطاپور^۱، دکتر حمید میرمحمدصادقی^۲، خدیجه محبوب‌نیا^۳، دکتر مرتضی پورفرزام^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اکثر بیماران مرحله‌ی ۳ تا ۵ بیماری مزمن کلیوی درگیر اختلالات متابولیسم استخوان و استئودیس‌تروفی کلیوی هستند. غلظت آلکالین فسفاتاز (ALP) با منشأ استخوانی در این بیماران بالا است که یک مارکر برای ارزیابی استئودیس‌تروفی اورمیک است. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی ارتباط بین سطح سرمی هورمون پاراتیروئید (PTH یا Parathyroid hormone)، ALP، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۳، کلسیم و فسفات در بیماران همودیالیزی بود.

روش‌ها: در این مطالعه ۹۰ بیمار همودیالیزی، ۵۶ مرد و ۳۴ زن بررسی شدند. محدوده‌ی سنی بیماران ۳۰ تا ۶۰ سال و میانگین سن آن‌ها ۱۱/۴ ± ۳۶/۰ سال بود. طول مدت دیالیز ۲ ماه تا ۲۳ سال با میانگین ۷۱ ± ۸۰ ماه بود. سطح سرمی PTH، ALP، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۳، کلسیم و فسفات اندازه‌گیری شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها: فراوانی محدوده‌ی غیر طبیعی کلسیم و فسفات سرم در مردان بیشتر از زنان بود (کلسیم به ترتیب ۶۳/۶ درصد و ۵۲/۸ درصد و فسفر به ترتیب ۷۲/۷ درصد و ۵۰ درصد) بود؛ اما فراوانی محدوده‌ی غیر طبیعی ALP، PTH و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۳ در زنان بیشتر از مردان (ALP: ۷۵ درصد در برابر ۵۴/۵ درصد، PTH: ۹۷/۲ درصد در برابر ۹۴/۵ درصد و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۳: ۶۳/۹ درصد و ۳۲/۷ درصد) بود. ارتباط بین هورمون PTH با ALP در بیماران همودیالیزی ($r = ۰/۷۳$) معنی‌دار بود ولی PTH با سایر عوامل ارتباط معنی‌داری نداشت. ارتباط بین مدت دیالیز و هورمون PTH ($r = ۰/۵۸۸$ با $P < ۰/۰۵$) بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان‌دهنده‌ی عدم کنترل مناسب هیپرپاراتیروئیدی و فسفات در این بیماران بود. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، شدت هیپرپاراتیروئیدی ثانویه و تأثیرات آن روی بافت استخوان در زنان بیشتر از مردان است.

واژگان کلیدی: همودیالیز، مارک‌های متابولیسم استخوان، بیماری مزمن کلیوی، هیپرپاراتیروئیدی

ارجاع: عطاپور عبدالامیر، میر محمد صادقی حمید، محبوب‌نیا خدیجه، پورفرزام مرتضی. ارتباط بین سطح سرمی هورمون پاراتیروئید با

مارک‌های متابولیسم استخوان در بیماران همودیالیزی اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۴۴): ۱۰۶۶-۱۰۵۹

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۱۹۱۰۱۰ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: pourfarzam@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مرتضی پورفرزام

مقدمه

بیماری مزمن کلیوی (Chronic kidney disease یا CKD) یک مشکل تهدیدکننده‌ی سلامت با میزان مرگ و میر بالا است (۱). میزان شیوع نارسایی مزمن کلیه (Chronic renal failure یا CRF) در جهان ۲۴۲ مورد در هر ۱۰۰۰۰ نفر جمعیت است. سالانه حدود ۸ درصد به این میزان افزوده می‌شود و هم‌اکنون میزان مرگ و میر این بیماری در آمریکا ۱۸ درصد است (۲). استئودیسستروفی کلیوی (renal osteodystrophy) و اختلال متابولیسم استخوان و مواد معدنی (MBD) یا (Mineral and bone disorder) یک یافته‌ی بالینی شایع در بیماران CKD دیالیزی (مرحله‌ی ۵) و اکثر بیماران مرحله‌ی ۳ تا ۵ CKD می‌باشد (۳). CKD-MBD به صورت یک اختلال سیستمیک در متابولیسم استخوان و مواد معدنی ناشی از اختلال متابولیسم کلسیم، فسفات، هورمون پاراتیروئید (Parathyroid hormone یا PTH) و ویتامین D تعریف می‌شود که منجر به تخریب بافت استخوان، اختلال در معدنی‌سازی و رشد استخوان و کلسیفیکاسیون عروقی و بافت نرم می‌شود (۳). فرم فعال ویتامین D در بدن $1,25(OH)2D3$ است. عملکرد $1,25(OH)2D3$ از نظر بالینی برای بیماران مبتلا به CRF بسیار حائز اهمیت است (۴). ویتامین D در سال ۱۹۲۰ به عنوان یک ویتامین ضروری برای هموستاز کلسیم مطرح شد (۵). در مسیر تبدیل ویتامین D به $1,25(OH)2D3$ ، vit D₃ باید به پروتئین اتصال‌ی ویتامین D یا آلبومین در گردش خون متصل شود و به کبد منتقل گردد تا در آن جا توسط آنزیم‌های سیتوکروم

P-450 به $25(OH)D3$ تبدیل شود (۶). برای مرحله‌ی دوم فعال‌سازی، $25(OH)D3$ توسط CYP27B1 که یک آنزیم سیتوکروم P-450 میتوکندریایی است، به شکل فعال هورمونی $1,25(OH)2D3$ تبدیل می‌شود (۷). کلیه محل اصلی تولید $1,25(OH)2D3$ است. $1,25(OH)2D3$ از کلیه به داخل جریان خون آزاد می‌شود و به سایت‌های هدف در سراسر بدن منتقل می‌شود (۸). $1,25(OH)2D3$ سنتز PTH را مهار می‌کند و از تکثیر سلولی غده‌ی پاراتیروئید جلوگیری می‌کند (۹). در مقابل PTH تحت شرایط فیزیولوژیکی مختلف، مثل سطح پایین کلسیم خون، تبدیل کلیوی $25(OH)D3$ به $1,25(OH)2D3$ را تحریک می‌کند (۱۰). بیماران کلیوی توانایی تولید $1,25(OH)2D3$ را ندارند، در نتیجه سطح PTH گردش خون در این بیماران بالا است. افزایش در سطح سرمی PTH یکی از اولین اختلالات در متابولیسم مواد معدنی در بیماران مبتلا به CKD می‌باشد. PTH در دفع ادراری فسفات و جریان کلسیم و فسفات از استخوان نقش دارد (۱۱). در نتیجه کمبود ویتامین D باعث افزایش تخریب استخوان می‌شود که منجر به راشی‌تیس در کودکان و استئومالاسی در بزرگسالان و هیپوپاراتیروئیدیسم می‌شود (۱۲). به موازات آن کاهش فیلتراسیون کلیه منجر به احتباس فسفات می‌شود که باز هم موجب افزایش ترشح PTH و فاکتور رشد فیروبلاست-۲۳ می‌گردد. فاکتور رشد فیروبلاست-۲۳ فعالیت ۱-آلفا هیدروکسیلاز کلیوی را مهار می‌کند (۱۳). این اختلالات بالینی از طریق یافته‌های آزمایشگاهی مثل افزایش سطح سرمی آلکالن فسفاتاز (ALP) مشخص می‌شود (۱۴). غلظت ALP با منشأ استخوانی در

انعقاد گرفته شد. پس از سانتریفوژ کردن، سرم جدا شد و در حجم‌های ۱ میلی‌لیتری در فریزر ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد تا هنگام آنالیز نگهداری شد. کلیه‌ی اندازه‌گیری‌های بیوشیمی در کمتر از دو ماه انجام گرفت. غلظت PTH سرم با روش Two-site immunoradiometric assay با استفاده از کیت CIS bio international (France) اندازه‌گیری شد. ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۳ با روش Radio Competitive method و فعالیت ALP سرم با روش کالیمتریک با استفاده از کیت پارس آزمون و غلظت کلسیم تام و فسفات معدنی تام سرم با روش فتومتریک با استفاده از کیت زیست‌شیمی سنجش شد.

اطلاعات به دست آمده در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) وارد شد و سپس تحلیل آماری انجام شد. در مرحله‌ی اول میانگین و انحراف معیار داده‌ها تعیین شد و نسبت‌ها به صورت درصد بیان شد. جهت ارزیابی ارتباط بین متغیرهای مورد بررسی از آزمون همبستگی Pearson استفاده شد. مقادیر اختلاف با ارزش $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی شدند.

یافته‌ها

۵۶ نفر از افراد مورد مطالعه مرد، ۳۴ نفر زن بودند و میانگین سنی آن‌ها $11/4 \pm 36/0$ بود. میانگین طول مدت دیالیز 71 ± 80 ماه بود. علت CRF در این بیماران، در ۴۳ نفر گلوبولونفریت مزمن، ۳۹ نفر دیابت و ۸ نفر ناشناخته بود. در این جمعیت، ۲۹ بیمار مبتلا به دیابت غیر وابسته به انسولین بودند. ۱۷ بیمار Calcitriol خوراکی به صورت دوره‌ای

مبتلایان به CRF بالا است که یک مارکر برای ارزیابی استئودیسτροφی اورمیک در این بیماران است (۱۵). درد شدید، ضعف و شکستگی استخوان در این بیماران شایع است. هیپوکلسمی، هیپرفسفاتی و کمبود کلسیتریول (1,25(OH)2D3) نقش اصلی در ایجاد ضایعات استخوان متعاقب هیپرپاراتیرویدی دارند (۱۶). مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی PTH، ALP، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۳، کلسیم و فسفات در جمعیت بیماران همودیالیزی اصفهان انجام گرفت. با توجه به شیوع بالای اختلالات متابولیسم مواد معدنی و استئودیسτροφی کلیوی در بیماران دیالیزی و اهمیت پاراتیروید در هموستاز کلسیم و فسفات، انجام این تحقیق می‌تواند وضعیت پارامترهای دخیل در این فرایند را به نحو مناسبی نشان دهد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۹۰ بیمار همودیالیزی در محدوده‌ی سنی ۳۰ تا ۶۰ سال مربوط به دو مرکز همودیالیز بیمارستان الزهرا (س) و بیمارستان نور و حضرت علی اصغر در مدت زمان مهر تا آذر ۱۳۹۱ انجام گرفت. بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی، بر اساس فعالیت سرمی گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT) و همچنین زنان باردار در مطالعه وارد نشدند. بیماران ۲ یا ۳ بار در هفته دیالیز می‌شدند. در صورتی که غلظت فسفات سرم بیماران بیشتر از ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، آن‌ها برای کنترل آن کربنات کلسیم خوراکی مصرف می‌کردند.

نمونه‌های خون وریدی بعد از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی و قبل از شروع دیالیز، بدون فاکتور ضد

(Pulse therapy) دریافت می‌کردند.

نتایج آزمایشگاهی نمونه‌های خون بیماران نشان داد که سطح فسفات در ۲۷/۳ درصد از مردان در محدوده‌ی طبیعی و ۷۲/۷ درصد خارج از حدود طبیعی (۲/۵-۴/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) بود، در صورتی که در مورد زنان ۵۰ درصد دارای سطح فسفات در محدوده‌ی طبیعی و ۵۰ درصد خارج از محدوده‌ی طبیعی بودند. غلظت سرمی کلسیم در ۳۶/۴ درصد مردان در محدوده‌ی طبیعی (۱۰/۳-۸/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر) و ۶۳/۶ درصد خارج از محدوده‌ی طبیعی بود؛ در حالی که ۴۷/۲ درصد زنان دارای سطح سرمی کلسیم در محدوده‌ی طبیعی و ۵۲/۸ درصد خارج از محدوده‌ی طبیعی بودند (جدول ۱).

ALP در ۷۵ درصد زنان و ۵۴/۵ درصد مردان در

محدوده‌ی غیر طبیعی و PTH در ۹۷/۲ درصد زنان و ۹۴/۵ درصد مردان غیر طبیعی و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۳ در ۶۳/۹ درصد زنان و ۳۲/۷ درصد مردان غیر طبیعی بود. توزیع این عوامل بیوشیمیایی در بیماران به تفکیک جنس در جدول ۱ آورده شده است. برای بررسی ارتباط بین مدت دیالیز و سطح PTH از ضریب همبستگی Pearson استفاده شد که مقدار آن برابر ۰/۵۸۸ و معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$). ارتباط بین پارامترهای بیوشیمیایی در جدول ۲ ارائه شده است. با توجه به این جدول ارتباط بین ALP و PTH در کل بیماران همودیالیزی برابر ۰/۷۳ و درصد معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$)، ولی PTH با سایر عوامل ارتباط معنی‌داری نشان نداد. همبستگی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و سطح PTH منفی ولی معنی‌دار نبود.

جدول ۱. توزیع فراوانی فسفات، کلسیم، آلکالین فسفاتاز، هورمون پاراتیروئید و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۳ در بیماران همودیالیزی به تفکیک جنسیت

فاکتورهای سرمی	محدوده‌ی طبیعی*		محدوده‌ی غیر طبیعی		مردان		زنان	
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)
فسفات	۲/۶-۴/۵	۱۸ (۵۰)	۱۸ (۵۰)	۲/۵-۶/۸	۴۰ (۷۲/۷)	۱۵ (۲۷/۳)	۲/۶-۸/۸	۲۰ (۳۶/۴)
کلسیم	۸/۶-۱۰/۳	۱۹ (۵۲/۸)	۱۷ (۴۷/۲)	۶-۱۰/۳	۳۵ (۶۳/۶)	۲۰ (۳۶/۴)	۵/۵-۹/۸	۲۰ (۳۶/۴)
آلکالین فسفاتاز	۶۴-۳۰۶	۲۷ (۷۵)	۹ (۲۵)	۱۲۶-۲۸۰۵	۳۰ (۵۴/۵)	۲۵ (۴۵/۵)	۹۸-۳۱۷۵	۲۵ (۴۵/۵)
هورمون پاراتیروئید	۱۵-۶۵	۳۵ (۹۷/۲)	۱ (۲/۸)	۱۳/۲۹-۱۸۳۷	۵۲ (۹۴/۵)	۳ (۵/۵)	۲۰/۵۷-۲۶۹۴	۳ (۵/۵)
۲۵ هیدروکسی ویتامین D _۳	۴۷/۷-۱۴۴	۲۳ (۶۳/۹)	۱۳ (۳۶/۱)	۲۱-۳۳۴	۱۸ (۳۲/۷)	۳۷ (۶۷/۳)	۲۳-۳۳۵	۳۷ (۶۷/۳)

*: فسفات و کلسیم بر حسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر، آلکالین فسفاتاز واحد بین‌المللی در لیتر، هورمون پاراتیروئید پیکوگرم در میلی‌لیتر و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۳ نانومول در لیتر می‌باشند.

جدول ۲. ارتباط هورمون پاراتیروئید با کلسیم، فسفات، آلکالین فسفاتاز و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D_۳ در بیماران مورد مطالعه

پارامتر	میانگین	انحراف معیار	همبستگی با PTH
هورمون پاراتیروئید (پیکوگرم در میلی‌لیتر)	۵۰۶/۳۲	۴۷۸/۱۶	۱
کلسیم (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۸/۱۷	۱/۱۷	- ۰/۱۵
فسفات (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴/۸۴	۱/۲۹	۰/۰۵
آلکالین فسفاتاز (واحد بین‌المللی در لیتر)	۵۸۹/۴۲	۶۴۲/۵	۰/۷۳*
۲۵ هیدروکسی ویتامین D _۳ (نانومول در لیتر)	۷۴/۴۱	۶۴/۲۲	- ۰/۱۲

PTH: Parathormone

*: $P < ۰/۰۵$

بحث

در پیشرفت‌های اخیر در مدیریت استئودیسستروفی کلیوی، بسیاری از بیماران مرحله‌ی آخر CRF نسبت به گذشته کمتر دچار هیپرپاراتیرویدی شدید می‌شوند. با این حال تعدادی از بیماران هنوز هم مبتلا به هیپرپاراتیرویدی ثانویه شدید می‌شوند که در نهایت برای آن‌ها پاراتیرویدکتومی انجام می‌شود. هیپرپاراتیرویدی ثانویه در اثر هیپوکلسمی ناشی از کمبود فرم فعال ویتامین D و هیپر فسفاتمی ایجاد می‌شود. هیپرپاراتیرویدی ثانویه و تأثیرات آن روی بافت استخوان و عوارض قلبی-عروقی ناشی از رسوب کلسیم-فسفات در جدار عروق مشکل اصلی در CRF است. هیپرکلسمی در اکثر بیماران همودیالیزی دیده می‌شود که به علت مصرف داروهای باندشونده‌ی فسفات که حاوی کلسیم هستند، عارض می‌گردد. هیپر فسفاتمی در نتیجه‌ی اثرات PTH روی استئوکلاست‌ها در استخوان ایجاد می‌شود. همچنین در پاسخ این اثرات هورمونی میزان کلسیم سرم نیز افزایش می‌یابد. هیپر فسفاتمی تا زمانی که سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) یا Glomerular filtration rate به ۲۵-۴۰ درصد میزان طبیعی کاهش نیافته باشد، مشخص نمی‌شود. به دلیل کاهش GFR، افزایش سطح فسفات سرم منجر به کاهش کلسیم آزاد می‌شود و در نتیجه ترشح PTH تحریک می‌گردد (۱۷). تنظیم سطح فسفات در محدوده‌ی ۳-۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برای این بیماران توصیه شده است (۱۸). تجمع فسفات در این بیماران می‌تواند باعث کاهش پاسخ کلسیم به PTH شود (۱۹). تنظیم سطح فسفات سرم به طور قابل توجهی آزاد شدن PTH را بدون تغییر سطح کلسیم

مهار می‌کند (۲۰). اندازه‌گیری ALP راهنمای خوبی برای پیگیری درمان با Calcitriol و وضعیت PTH است. در بیماران دیالیزی هیپرکلسمیک، افزایش ALP سرم در کنار افزایش ترشح PTH و درد استخوان مشاهده می‌شود. ترشح PTH منجر به افزایش ترشح ایزوفرم استخوانی ALP می‌شود (۲۱).

در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در زمینه‌ی استئودیسستروفی‌های ناشی از دیالیز انجام گرفته است. شیوع هیپرپاراتیرویدی به عنوان شایع‌ترین فرم استئودیسستروفی (۲۲)، در مطالعات مختلف، نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد. در مطالعه‌ای که در ایتالیا انجام گرفت، تغییرات رادیولوژیک استخوانی در بیمارانی که سطح سرمی PTH و ALP بالاتر از محدوده‌ی طبیعی داشتند، دیده شد (۲۳). مطالعه‌ی دیگری که در این رابطه در انگلستان انجام شد، تغییرات هیستولوژیک را در بیوپسی استخوان بیماران با سطح بالاتر از طبیعی PTH و ALP نشان داد (۲۴). در بررسی ما نیز ارتباط معنی‌داری بین سطح PTH و ALP سرم وجود داشت. در مطالعه‌ی حاضر مقدار PTH در ۹۷/۲ درصد زنان و ۹۴/۵ درصد مردان غیر طبیعی بود که با افزایش سابقه‌ی همودیالیز، سطح PTH نیز به صورت صعودی افزایش نشان داد. این امر با توجه به فیزیوپاتولوژی ایجاد هیپرپاراتیرویدی در مرحله‌ی آخر بیماری کلیوی (ESRD) یا End-stage renal disease قابل توجیه است. در اکثر افراد مورد مطالعه (۷۵ درصد زنان و ۵۴/۵ درصد مردان) ALP سرم بیش از حد طبیعی بود که متعاقب هیپرپاراتیرویدی در خون بالا می‌رود. مطالعاتی که در بیمارستان شهید رهنمون یزد (۲۵)، اسپانیا (۲۶) و ایتالیا (۲۷) انجام شد، نشان داد که

هیپرفسفاتیسمی توسط متصل شونده‌های فسفات بدون کلسیم و آنالوگ‌های ویتامین D مثل Paracalcitriol می‌تواند از بروز عوارض استخوانی پیشگیری کند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که شدت هیپرپاراتیرویدی ثانویه و تأثیرات آن روی بافت استخوان در زنان بیشتر از مردان است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل تأمین منابع مالی این پژوهش سپاسگزاری می‌نماییم.

بیماران با سابقه‌ی طولانی‌تر دیالیز، سطح سرمی بالاتری از PTH داشتند. در این مطالعه ارتباط بین مدت زمان سابقه‌ی دیالیز و سطح PTH از معنی‌دار بود. در بررسی که روی ۹۰ نفر از بیماران تحت درمان با همودیالیز بیمارستان ۵ آذر گرگان انجام شد ۷۷/۸ درصد بیماران همودیالیزی سطح سرمی فسفات بالاتر از حد طبیعی داشتند (۲۸). در مطالعه‌ی ما ۷۲/۷ درصد مردان و ۵۰ درصد زنان سطح سرمی فسفات غیر طبیعی داشتند. سطح ویتامین D اکثر بیماران پایین بود. درمان زودرس و به موقع و کنترل

References

1. Wolisi GO, Moe SM. The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005; 18(4): 307-14.
2. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th. New York, NY: McGraw-Hill; p. 1653.
3. Moe S, Druke T, Block G, Cannata-Andia J, Elder G, Fukagawa M, et al. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-130.
4. Martin KJ, Gonzalez EA. Vitamin D analogs: actions and role in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Semin Nephrol* 2004; 24(5): 456-9.
5. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 2006; 147(12): 5542-8.
6. Plum L, DeLuca H. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2009; 7(1): 20-41.
7. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 26-34.
8. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lamas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 316-21.
9. Demay MB, Kiernan MS, DeLuca HF, Kronenberg HM. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(17): 8097-101.
10. Wong RG, Norman AW, Reddy CR, Coburn JW. Biologic effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol (a highly active vitamin D metabolite) in acutely uremic rats. *J Clin Invest* 1972; 51(5): 1287-91.
11. Lorenzo S, V, Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis). *Nefrologia* 2008; 28(Suppl 3): 67-78. [In Spanish].
12. Amin H, Wall BM, Cooke CR. Osteomalacia and secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation: Relationship to vitamin D deficiency. *Am J Med Sci* 2007; 333(1): 58-62.
13. Tanaka H, Komaba H, Fukagawa M. Frontiers in vitamin D; basic research and clinical application. *Vitamin D and secondary hyperparathyroidism*. *Clin Calcium* 2011; 21(11): 27-34. [In Japanese].
14. Sanchez Navarro MR, Fernandez-Conde ME, Blanco MS, Samaniego C. Alkaline phosphatase isoenzymes in the serum of patients with renal insufficiency. *An Med Interna* 2002; 19(9): 449-52. [In Spanish].
15. Oste L, Bervoets AR, Behets GJ, Dams G, Marijnissen RL, Geryl H, et al. Time-evolution and reversibility of strontium-induced osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 2005; 67(3): 920-30.
16. Ho LT, Sprague SM. Renal osteodystrophy in

- chronic renal failure. *Semin Nephrol* 2002; 22(6): 488-93.
17. Drueke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 48(1): 259-72.
18. Block GA. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54(4): 318-24.
19. Rodriguez M, Martin-Malo A, Martinez ME, Torres A, Felsenfeld AJ, Llach F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int* 1991; 40(6): 1055-62.
20. Tabata T, Shoji S, Morita A, Emoto M, Inoue T, Miki T, et al. Effects of dietary phosphorus restriction on secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients during intermittent oral high-dose 1,25(OH)2D3 treatment. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1991; 37(Suppl): S105-S112.
21. Magnusson P, Sharp CA, Magnusson M, Risteli J, Davie MW, Larsson L. Effect of chronic renal failure on bone turnover and bone alkaline phosphatase isoforms. *Kidney Int* 2001; 60(1): 257-65.
22. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2005; 63(4): 284-9.
23. Rubini G, Anelli F, Correale M, Lauriero F, Rubini D, D'Addabbo A. Renal osteodystrophy with hyperparathyroidism: the diagnostic value of intact parathormone, alkaline phosphatase, osteocalcin and procollagen. *J Nucl Biol Med* 1994; 38(3): 489-94.
24. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 44(5): 1071-7.
25. Rahimian M, Behzad F, Sami R. Prevalence of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *J Shaheed Sadoughi Univ Med Sci* 2007; 15(1): 3-8. [In Persian].
26. Brenner B. *Brenner and Rector's the kidney*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2000. p. 2103-6, 2121, 2137, 2416.
27. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
28. Shariati AR, Mojerloo M, Hesam M, Nasiri H, Roohi Gh. Relationship between serum parathyroid hormone level and some factors in hemodialysis patients. *Journal of Gorgan Bouyeh Faculty of Nursing and Midwifery* 2007; 4(2): 27-33. [In Persian].

Correlation between Serum Parathyroid Hormone and Markers of Bone Metabolism in Hemodialysis Patients

Abdolamir Atapour MD¹, Hamid Mir-Mohammad Sadeghi PhD², Khadijeh Mahboobnia³,
Morteza Pourfarzam PhD⁴

Original Article

Abstract

Background: Renal osteodystrophy is a common finding in patients with chronic kidney disease (CKD) requiring dialysis (stages 3-5). Increased serum activity of bone isoform alkaline phosphatase is a good marker for investigating uremic osteodystrophy in these patients. Considering the important effect of vitamin D on calcium, mineral homeostasis and parathyroid hormone (PTH), the objective of this study was investigation of association between serum levels of PTH, 25(OH)D3, Alkaline phosphatase (ALP), calcium (Ca) and inorganic phosphate (Pi) in hemodialysis patients.

Methods: Ninety hemodialysis patients were included in this study. Mean age of the patients was 36.0 ± 11.4 years and duration of receiving dialysis was 2 months to 23 years (Mean \pm SD: 80 ± 71 months). The serum levels of 25(OH)D3, ALP, Ca and Pi and PTH were measured. Data analysis was performed using SPSS software.

Findings: Abnormal levels of serum Ca and Pi were more common in men than women (Ca: 63.6% versus 52.8%, Pi: 72.7% versus 50%, in men and women respectively); but more women had abnormal serum levels of ALP, PTH and vitamin D compared to men (ALP: 75% versus 54.5%, PTH: 97.2% versus 94.5%, 25(OH) D3: 63.9% versus 32.7%, in women and men respectively). Statistical correlation between serum levels of ALP and PTH ($P = 0.0500$), PTH and hemodialysis duration ($r = 0.588$, $P < 0.0005$) were significant. No statistically significant correlation was observed between serum levels of PTH and other biochemical factors.

Conclusion: In the majority of studied patients, the serum Pi and PTH levels were out of normal ranges that indicate poor management of hyperparathyroidism and Pi in these patients. According to the results of this study, the intensity of secondary hyperparathyroidism and its deleterious effects on bone tissue was more common in women than men.

Keywords: Hemodialysis patients, Metabolic bone markers, Chronic kidney disease, Hyperparathyroidism

Citation: Atapour A, Mir-Mohammad Sadeghi H, Mahboobnia Kh, Pourfarzam M. **Correlation between Serum Parathyroid Hormone and Markers of Bone Metabolism in Hemodialysis Patients.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(244): 1059-66

* This paper is derived from a MSc thesis No. 191010 in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Biotechnology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Msc Student, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Morteza Pourfarzam, Email: pourfarzam@pharm.mui.ac.ir