

بررسی ارزش تشخیصی آلکالین فسفاتاز در مقایسه با هورمون پاراتیروئید برای درمان استئودیسτροφی کلیوی با کلسیتریول در بیماران همودیالیز مزمن

دکتر نادر نوری ماجلان*، دکتر هوشنگ سندگل**

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۲/۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۲/۳۱

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی یزد، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای داخلی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای داخلی

چکیده

زمینه و هدف: استئودیسروفی کلیوی شامل استیت فیروزاسیتیکا، استئومالاسی، بیماری استخوانی آدینامیک و آمیلوئیدوز با دیالیز ارتباط دارند و درمان با کلسیتریول (Calcitriol) در مواردیکه PTH خون بالاتر یا مساوی ۲۰۰ pg/ml است باید مد نظر باشد. از آنجاکه اندازه گیری PTH در همه مراکز مقدور نیست و از طرفی اندازه گیری سطح خونی ALP در همه مراکز قابل دسترس و ارزان است، در این مطالعه به مقایسه ارزش تشخیصی سطح خونی ALP در مقایسه با سطح خونی PTH برای تشخیص استئودیسروفی کلیوی نیازمند به درمان با کلسیتریول بر آمدم.

مواد و روش کار: این مطالعه توصیفی بوده و به روش مقطعی روی ۷۵ بیمار که تحت دیالیز خونی مزمن بودند انجام شد. مقادیر سطح خونی ALP و PTH بطور همزمان اندازه گیری شد و PTH بعنوان Gold Standard در نظر گرفته شد.

یافته ها: با تعیین نقطه برش (Cutoff point) برای ALP برابر ۳۰۰ IU/L ارتباط PTH و ALP در تشخیص نیاز به درمان با کلسیتریول بوسیله تست کاپا (Kappa) آزمون گردید مشخص شد و این دو آزمایش با یکدیگر بطور معنی داری همبستگی دارند. ($P=0/000$) در تعیین ارزش تشخیصی ALP برای هیپرپاراتیروئیدوزم ثانویه شدید ($PTH>200$ pg/ml) که نیاز به درمان با کلسیتریول دارد حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی و قابلیت اعتماد به ترتیب برابر با ۸۸/۹٪، ۹۳/۹٪، ۶۶/۷٪، ۹۸/۴٪ و ۹۳/۳٪ بود.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان میدهد که ALP یک تست خوب برای تشخیص لزوم به درمان با کلسیتریول در هیپرپاراتیروئیدوزم شدید ($PTH>200$ pg/ml) می باشد. (مجله طبیب شرق، سال هشتم، شماره ۴، زمستان ۸۵، ص ۲۳۹ تا ۲۴۴)

کلواژه ها: استئودیسروفی کلیوی، دیالیز، هورمون پاراتیرومون، آلکالین فسفاتاز

مقدمه

فعال [1,25 (OH)₂D₃] یا کلسیتریول می باشد که البته معیار درمان با کلسیتریول مقدار PTH سرم است، بطوریکه اگر PTH مساوی یا بیشتر از ۲۰۰ pg/ml باشد این درمان اندیکاسیون پیدا میکند و در PTH کمتر از ۲۰۰ pg/ml درمان با کلسیتریول سبب بدتر شدن بیماری استئودیسروفی و حتی ایجاد بیماری ABD و دردهای استخوانی و افزایش بروز شکستگی استخوان می شود^(۱). در تعدادی از مطالعات ارتباط مستقیم بین PTH و ALP نشان داده شده است. در واقع، افزایش PTH سبب فعال

یکی از شایعترین عوارض نارسایی کلیه استئودیسروفی کلیوی (Renal Osteodystrophy) می باشد که شامل استیت فیروزا سیستیکا (Osteitis Fibrosa Cystica)، استئومالاسی (Osteomalacia)، بیماری استخوانی آدینامیک (Adynamic Bone Disease) یا ABD و آمیلوئیدوزیس مرتبط با دیالیز می باشد. استئودیسروفی کلیوی سبب دردهای استخوانی، شکستگی و بد شکلی استخوان در بیماران می شود. یکی از درمانهای عمده برای استئودیسروفی تجویز ویتامین D

(نسخه ۱۱) استفاده شد. تمام بیماران تحت درمان با کربنات کلسیم بعنوان باند کننده های فسفر بودند و هیچکدام ترکیبات ویتامین D دریافت نمی کردند. انتخاب نقطه برش برای سطح مناسب ALP در تشخیص هیپرپاراتیروئیدسم بر اساس $PTH \geq 200$ pg/ml به عنوان معیار طلایی^(۱) از طریق رسم منحنی Receiver Operator Characteristic (ROC) تعیین شد. برای تعیین ارزش تشخیصی ALP حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی و قابلیت اعتماد آن بر اساس Gold Standard محاسبه شد. ارتباط بین سطح سرمی ALP و PTH، در تشخیص نیاز به درمان با کلسیتریول بوسیله آزمون Kappa تست شد.

یافته ها

از تعداد ۷۵ بیمار ۴۱ نفر (۵۴/۷٪) مرد، ۳۴ نفر (۴۵/۳٪) زن بودند. سن بیماران در محدوده ۱۴ تا ۸۵ سال و با میانگین ۵۰/۸۸ و انحراف معیار ۱۷/۲۵ سال بود. بقیه متغیرها در جدول شماره یک آمده است.

جدول (۱): خصوصیات افراد جامعه مورد بررسی (۷۵ بیمار)

متغیر	کمترین میزان	بیشترین میزان	متوسط	انحراف معیار (SD)
مدت درمان همودیالیز (ماه)	۱	۱۹۲	۱۸	۲۹/۸۶
طول مدت دیالیز در هر بار (ساعت)	۳	۴	۳/۶۸	۰/۴۰
میزان PTH (pg/ml)	۷/۸	۱۰۷۶	۱۲۱/۷۵	۲۱۲/۶۲
میزان ALP (IU/L)	۲۴	۱۸۸۴	۲۳۸/۱۶	۲۴۱/۴۷

ارتباط سطح خونی PTH و ALP در تشخیص نیاز به درمان با کلسیتریول بوسیله تست Kappa آزمون گردید و مشخص شد بین سطح خونی این دو ماده بطور معنی داری همبستگی وجود دارد ($P=0/0001$). سطح خونی PTH بعنوان معیار طلایی برای شروع درمان با کلسیتریول محاسبه شد بطوریکه $PTH > 200$ pg/ml اندیکاسیون درمان و $TH > 200$ pg/ml عدم اندیکاسیون درمان با کلسیتریول را داشت. از طریق رسم منحنی

شدن استئوبلاست استخوان و به نوبه خود افزایش آنزیم ALP می شود.^(۲) همچنین ارتباط بین هیستولوژی استخوان و PTH و ALP نشان داده شده است و حساسیت و ویژگی PTH بالاتر از ALP در پیشگویی استتیت فیروزا سیستمکا بترتیب برابر ۸۱٪ و ۶۶٪ و در مورد ALP بیشتر از ۳۰۰ IU/L به ترتیب برابر ۳۰٪ و ۱۰۰٪ گزارش شده است.^(۳) با توجه به اینکه اندازه گیری سطح خونی PTH در تمام مراکز دیالیز بخصوص در مراکز کوچک مقدور نیست، هدف این مطالعه تعیین حساسیت و ویژگی سطح سرمی ALP، بعنوان یک تست قابل دسترس و ارزان، به منظور شروع درمان با کلسیتریول در بیماران استودیستروفی کلیوی بود.

روش کار

مطالعه حاضر از نوع مطالعات تشخیصی (Diagnostic Study) بوده و به روش مقطعی (Cross Sectional) انجام شد. برای تعیین حجم نمونه با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد و برآورد حساسیت و ویژگی تست در حد ۷۰ درصد و $P\text{-value} < 0/05$ ، هفتاد و پنج نفر برآورد شد. برای انتخاب بیماران، روش نمونه گیری آسان مورد استفاده قرار گرفت. یعنی بطور متوالی ۷۵ بیمار دیالیز خونی مزمن که در بخش دیالیز بیمارستان شهید رهنمون تحت درمان بودند، وارد مطالعه شدند. در روند انتخاب بیماران، ۶ بیمار با آنزیمهای کبدی بالا و ۲ بیمار بخاطر بیماری هیپاتیت B و ۱ بیمار بخاطر هیپاتیت C از مطالعه حذف شدند و با همان شیوه ذکر شده با بیماران دیگری جایگزین شدند. نمونه خونی بیماران قبل از شروع همودیالیز جهت اندازه گیری PTH و ALP تهیه شد. بدین صورت که ۵ سی سی خون وریدی از هر بیمار گرفته و داخل لوله آزمایش ساده ریخته شد. روش اندازه گیری PTH از طریق RIA (Radio Immuno Assay) و کیت آن از شرکت Biosource کالیفرنیا بود. اندازه گیری ALP بروش Kinetic و با دستگاه Alision بود. در تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS

جدول شماره ۲: تعیین ارزش تشخیصی سطح فونی ALP برای تشفیص هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه شدید ($PTH > 200$ pg/ml) جهت درمان با کلسیتریول

PTH \geq 200	PTH $<$ 200	
۱ (۱/۳)	۶۲ (۸۲/۷)	ALP $<$ 300
۸ (۱۰/۷)	۴ (۵/۳)	ALP \geq 300

$\%93/3 =$ شاخص قابلیت اعتماد $\%93/9 =$ ویژگی $\%88/9 =$ حساسیت

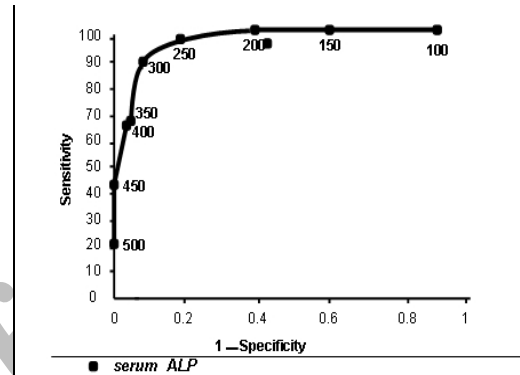
$\%98/4 =$ ارزش اخباری منفی $\%66/7 =$ ارزش اخباری مثبت

۳۰۰ IU/L است با اطمینان بالایی میتوان ازدادن کلسیتریول اجتناب کرد.

ارتباط مستقیم بین ALP و PTH در بیماران استنودیسستروپی کلیوی در مطالعات متعدد نشان داده شده است (۶،۵،۴) که میتواند بخاطر اثر تحریکی PTH روی استوبلاست ها و افزایش ترشح ALP بخاطر اثر PTH باشد (۷). البته در مورد استنودیسستروپی با توجه به انواع آن پروتکل های متعدد درمان وجود دارد که مثلا در مورد استیت فیروزا سیستمیک یا هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه درمان با کلسیتریول برای مهار ترشح PTH لازم است (۷). در مورد بیماری استخوانی آدینامیک، دادن کلسیتریول باعث افزایش میزان شکستگی استخوان می شود (۷۸).

معیارهای تشخیصی تعیین نوع استنودیسستروپی استخوان شامل رادیوگرافی، اندازه گیری PTH و ALP و بیوپسی استخوان است. برای مثال در مطالعه ای که بیوپسی استخوان بعنوان معیار طلایی در تشخیص هیپرپاراتیروئیدیسم در نظر گرفته شده بود، ALP با منشاء استخوان و ALP توتال اندازه گیری شد و نشان داده شد که PTH در مقادیر بالای ۱۰۰ pg/ml دارای حساسیت ۸۱٪ و ویژگی ۶۶٪ و ALP در مقادیر بالای ۳۰۰ IU/L دارای حساسیت ۳۰٪ و ویژگی ۱۰۰٪ می باشد. در مطالعه ما بجای ALP با منشا استخوانی که تست گران و غیرقابل دسترس در تمام مراکز می باشد از ALP توتال استفاده شد. البته برای اطمینان از اینکه ALP از منشاء استخوانی است، تمام بیمارانی که آنزیمهای کبدی بالا داشتند و همچنین بیماران مبتلا به هپاتیت C و B از مطالعه خارج شدند. در مطالعه دیگری که توسط

ROC جهت تعیین نقطه برش مقدار سطح خونی ALP در تشخیص هیپرپاراتیروئیدیسم شدید ($PTH > 200$ pg/ml) که نیاز به درمان با کلسیتریول دارد برابر با ۳۰۰ IU/L برآورد شد. در این سطح ALP بیشترین میزان حساسیت و ویژگی را داشت (حساسیت $\%88/9$ و ویژگی $\%93/3$) (شکل ۱).



شکل (۱): نمودار ROC برای سطح فونی ALP در تشفیص موارد هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه که نیاز به درمان با کلسیتریول دارند (ALP برابر 300 IU/L بیشترین حساسیت و ویژگی را دارد)

از تعداد کل ۷۵ بیمار، افراد با $PTH < 200$ pg/ml و $PTH \geq 200$ pg/ml به ترتیب ۶۶ نفر ($\%88$) و نه نفر ($\%12$) بودند. ۶۳ بیمار ($\%84$) کمتر از ۳۰۰ IU/L و ۱۲ بیمار ($\%16$) ALP بیشتر یا مساوی ۳۰۰ IU/L داشتند. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و قابلیت اعتماد سطح خونی ALP در نقطه برش ذکر شده (کمتر از ۳۰۰ در مقابل بیشتر یا مساوی ۳۰۰ IU/L) به عنوان معیار تشخیصی هیپرپاراتیروئیدیسم شدید ($PTH > 200$ pg/ml) که نیاز به درمان با کلسیتریول دارد، بترتیب برابر $\%88/9$ ، $\%93/9$ ، $\%66/7$ ، $\%98/4$ و $\%93/3$ بود که در جدول شماره ۲ آورده شده است.

بحث

در این مطالعه نشان داده شد که سطح ALP، خون آزمون مناسبی برای شروع درمان با کلسیتریول در بیماران دیالیزی (بخصوص در مراکزی که Intact PTH در دسترس نمی باشد) است و بخصوص در مواردی که ALP کمتر از

تست منفی ($ALP < 300 IU/L$) احتمال اینکه PTH سرم کمتر از $200 pg/ml$ باشد، $98/4\%$ است و بر این اساس ما می توانیم با اطمینان بالایی در بیمارانی که ALP کمتر از $300 pg/ml$ دارند کلسیتریول تجویز نکنیم. از طرفی ارزش اخباری مثبت معادل $66/7\%$ بدین معنی است که برای شخصی که $ALP \geq 300 IU/L$ است احتمال اینکه pg/ml $PTH \geq 200$ باشد فقط $66/7\%$ است و در حدود 37% از موارد ممکن است سطح خونی $PTH < 200 pg/ml$ باشد. بنابراین در مواردی که ALP بالای $300 IU/L$ باشد باید با احتیاط بیشتری کلسیتریول تجویز شود و در کنار ALP از معیار PTH بالای $200 pg/ml$ نیز استفاده شود. نکته جدید در این مطالعه که در بقیه مطالعات انجام نشده است به کار گیری $ALP \geq 300 IU/L$ یا $PTH \geq 200 pg/ml$ بجای $ALP < 300 IU/L$ یا $PTH < 200 pg/ml$ می باشد. این موضوع از آنجا اهمیت پیدا میکند که در خیلی از مراکز دیالیز در شهرهای کوچک که تست اندازه گیری PTH موجود نمی باشد، میتوان از این نتایج برای درمان استودیسرونی کلوی استفاده کرد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله بر خود واجب می دانند از زحمات پرسنل محترم بخش دیالیز بیمارستان شهید رهنمون یزد تشکر و قدردانی نمایند.

Canavese و همکاران انجام شد، ارتباط بین هیستولوژی استخوان و فاکتورهای بیوشیمیایی سرم از جمله PTH و ALP بررسی شد و نشان داده شد که PTH و ALP ارزش قابل توجهی در پیش بینی هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه دارند.^(۹) در مطالعات دیگری نیز ALP ارزش پیش بینی کننده بالایی برای ضایعات هیستولوژیک استخوان داشته است و ارتباط خطی بین PTH و ALP وجود داشته است.^(۱۰،۱۱،۱۲) بعنوان یک دستورالعمل عملی و بالینی برای درمان هیپوپاراتیروئیدیسم در بیماران همودیالیزی، Intact PTH بعنوان معیار درمان انتخاب شده است بطوریکه در موارد $PTH \geq 200 pg/ml$ درمان با کلسیتریول انجام میشود و در مقادیر کمتر از آن کلسیتریول داده نمی شود.^(۱۳)

از کاستی ها این مطالعه میتوان به یکبار اندازه گیری PTH و ALP اشاره کرد که اگر نمونه گیری دوبار انجام می گرفت و از میانگین آنها استفاده می شد دقت مطالعه افزایش می یافت. در مطالعه ما با توجه به اهمیت PTH در شروع درمان با کلسیتریول و از طرفی اهمیت تشخیصی ALP در هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه، ALP در مقادیر بالاتر یا مساوی 300 یا کمتر از $300 IU/L$ برای تشخیص هیپوپاراتیروئیدیسم ثانویه شدید (PTH بالاتر یا مساوی $200 pg/ml$) دارای حساسیت و ویژگی بسیار خوبی بود. مفهوم ارزش اخباری معادل $98/4\%$ است که برای بیمار دارای

References

- 1- Shaul G, Massry, Richard J. Glassock massry and Glassocks text book of nephrology. 4th edition Lippincott Williams & Wilks 2001: 1397-1412.
- 2- Rubini G, Anells F, Corrales M, et al. renal osteodystrophy with hyperparathyroidism: the diagnostic value of intact parathormone, alkaline phosphates, osteocalcin and procollagen. J. Nucl Bio Med 1994; 38:489-494.
- 3- Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, et al. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients, use of bone alkaline phosphates, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. Nephron 1997; 75:412-419.

منابع

- 4- Galea I, Farrugia E. Biochemical indices of renal osteodystrophy in dialysis patients on the island of malta. *Int Urol Nephrol* 2005; 37:335-340.
- 5- Beveste AR, Spasouski GB, Behets GJ, et al. Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis end-stage renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 2003 May; 41:997-1007.
- 6- Parker CR, Blackwell PJ, Freemont AJ, Hosking DJ. Biochemical measurements in the prediction of histologic subtype of renal bone disease in women. *Am J Kidney Dis* 2002 Aug; 40:385-396.
- 7- Delme ZJ, Slatopolsky E. Therapy in nephrology and hypertension a companion to Brenner and Rector's the kidney. 1st edition. WB Saunders 1999: 497-500.
- 8- Carmen Sanchez M, Auxiliadora Bajo M, Selgas R, Mate A. Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:953-961.
- 9- Canavese C, Barlo S, Gurioli L, et al. correlations between bone histopathology and serum biochemistry in uremic patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1998; 21:443-450.
- 10- Jarava C, Armas JR, Palma A. Study of renal osteodystrophy by bone biopsy. Age as an independent factor. Diagnostic value of bone remodeling markers. *Nefrologia* 2000 Jul-Aug; 20:362-372.
- 11- Mazzaferro S, Coen G, Ballanti P, et al. Osteocalcin, iPTH, alkaline phosphatase and hand X-ray scores as predictive indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy. *Nephron* 1990; 56:261-266.
- 12- Coen G, Ballati P, Bonucci E, et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Sep; 14:2294-2302.
- 13- National Kidney Foundation. K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Supplement 3):51.

Determining the diagnostic value level of alkaline phosphates in comparison with parathyroid hormone (PTH) of renal osteodystrophy for treatment with calcitriol in hemodialysis patients

Nouri-Majalan N, MD*; Sanadgol H, MD**

Background: Serum parathyroid hormone (PTH) is one of the most important tests for treatment of hemodialysis patients with calcitriol. This drug should be started when the $PTH \geq 200$ pg/ml. However, the appropriate level of serum alkaline phosphates (ALP) for starting calcitriol is unclear. The aim of this study was to determine a serum ALP as cutoff point for treatment of secondary hyperparathyroidism with calcitriol.

Method and Material: This was a cross sectional study. The serum level of PTH and ALP was measured in 75 chronic hemodialysis patients.

Results: The correlation between PTH and ALP in diagnosis for treatment with calcitriol was significant (Kappa test P -Value=0.000). In determination of diagnostic value of ALP (at level 300IU/L) for treatment with calcitriol, sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were 88.9%, 93.9%, 66.7%, 98.4% and 93.3%, respectively. The cutoff point of ALP for treatment with calcitriol was 300 IU/L (normal 100-290 IU/L).

Conclusion: These findings suggest that serum ALP is a good test for treatment of secondary hyperparathyroidism. The results also indicate that calcitriol administration should not be started with $ALP < 300$ IU/L.

KEY WORDS: Renal Dialysis, Renal Osteodystrophy, Parathyroid Hormone, Alkaline Phosphatas

*Department of Internal Medicine Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences & Health Services, Yazd, Iran.

** Psychology dept, Faculty of medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.