

## Bone Status Based on Biomarkers in Hemodialysis Patients

Robab Modarresi<sup>1</sup>, Elmira Mostafidi<sup>2,4\*</sup>, Akbar Moeen<sup>3</sup>, Mohammadreza Ardalan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Toxicology, School of Pharmacy, Islamic Azad University of Ahar, Ahar, Iran

<sup>2</sup>Department of Pathology, Imam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>School of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Kidney Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 12 Dec , 2014      Accepted: 21 Jan , 2015

### Abstract

**Background and Objectives:** Kidney Disease has been known to be associated with bone abnormalities as early as 1883. Despite of the emergence of new and more inclusive terms; low turnover and high turnover definition still are useful definitions. Aluminum toxicity also is a great threat among these patients.

**Materials and Methods:** The study was started on 30 patients recruited from several hemodialysis (HD) units in Tabriz. Six patients left the study and only 24 patients completed their work up (10 female and 14 males) Immunoradiometric assay was used to measure the bone specific alkaline phosphatase (BAP) and intact parathyroid hormone (iPTH). Serum Aluminum was studied by atomic absorption

**Results:** In 8 patients (8/24, 33%) serum level of iPTH was lower than 150pg/ml, and in 14 patients (14/24, 58%) serum BAP levels was lower than 27 U/L, but only in 5 patients(5/24, 20%) the combination of low iPTH (<150 ng/ml) and low BAP (<27 U/L) was present. serum aluminum of lower than <60 ng/ml is considered normal in HD patients. We had 21 patients (21/24, 87%) with serum Aluminum level above this defined limit.

**Conclusion:** This preliminary study at first revealed us the probable percentage of 20% for low turnover bone disease among our patients. Secondly and more importantly disclosed the high rate of aluminum exposure in our dialysis population

**Keywords:** Aluminum, Bone Specific Alkaline Phosphatase, Intact Parathyroid Hormone

\*Corresponding author:

**E-mail:** elimostafidie@gmail.com

## وضعیت استخوانی بر اساس بیومارکرها در بیماران همودیالیزی

رباب مدرسی<sup>۱</sup>، المیرا مستفیدی\*<sup>۲،۳</sup>، اکبر معین<sup>۳</sup>، محمد رضا اردلان<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>بخش سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی اهر، اهر، ایران  
<sup>۲</sup>بخش آسیب شناسی، بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۳</sup>دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه علوم تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران  
<sup>۴</sup>مرکز تحقیقات کلیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۳/۸/۲۰ پذیرش: ۹۳/۱۱/۱

### چکیده

ارتباط بیماری کلیوی با اختلالات استخوانی از سال ۱۸۸۳ شناخته شده است. علی رغم تعاریف جامع تر همچنان تقسیم بندی این اختلالات استخوانی به انواع با ترن اور بالا و ترن اور پایین بک تقسیم بندی عملی و مهم میباشد. مسمومیت با آلومینیوم هم همواره یک تهدید مهم در این بیماران میباشد. مطالعه بر روی ۳۰ بیمار انتخاب شده از بخش های همودیالیز در شهر تبریز صورت گرفت ولی ۶ بیمار مطالعه را ترک کردند و فقط ۲۴ بیمار تا آخر مطالعه پیگیری شدند. ۱۰ نفر از بیماران، خانم و ۱۴ نفر آقا بودند. روش ایمنورادیومتری برای اندازه گیری الکالان فسفاتار استخوانی و مولوکامل هورمون با راتیروید بکار رفت. و آلومینیوم سرم هم به روش جذب اتمی مورد سنجش قرار گرفتند. در ۸ بیمار (۸۰/۳۳/۲۴٪)، سطح سرمی iPTH کمتر از ۱۵۰ pg/ml و در ۱۴ بیمار (۱۴/۵۷/۲۴٪)، سطح سرمی BAP کمتر از ۲۷ U/L بود، ولی فقط در ۵ بیمار (۵۰/۲۴/۲۴٪) ترکیبی از iPTH کمتر از ۱۵۰ pg/ml و BAP کمتر از ۱۲/۹ به طور همزمان وجود داشت با توجه به اینکه سطح سرمی آلومینیوم کمتر از ۶۰ ng/ml در بیماران همودیالیزی به عنوان نرمال تلقی میشود، ما ۲۱ بیمار (۲۱/۸۷/۲۴٪) با سطوح سرمی آلومینیومی بالای این محدوده تعریف شده را داشتیم. این مطالعه مقدماتی، اولاً بیماران با بیماری استخوانی low turn over را برای ما مشخص نمود، ثانیاً و از همه مهم تر درصد بالای مواجهه با آلومینیوم را در جمعیت بیماران دیالیزی ما آشکار ساخت

**کلیدواژه ها.** آلومینیوم، الکالان فسفاتار استخوانی، هورمون با راتیروید

\*ایمیل نویسنده رابط: elimostafidie@gmail.com

### مقدمه

ROD متغیر می باشد. استیومالاسی در بیماران همودیالیزی، عارضه ای از مسمومیت با آلومینیوم تلقی میشود. ارزیابی کمی استخوان با Dual x-ray absorptiometry (DXA) و روش های بر پایه CT مقدور می باشد، ولی ارزیابی کیفی استخوان به صورت غیر تهاجمی بسیار دشوار است. با اینکه بافت شناسی استخوان، فقط پنجره ای رو به استخوان از یک دیدگاه باز می کند، ولی روشی تهاجمی بوده و برای مطالعه تغییرات تدریجی در طول زمان، کاربردی نمیباشد. مطالعات جدید تصویر برداری و روشهای سرولوژیک می توانند به عنوان ابزاری برای کمک به تصمیمات درمانی، تکمیل کننده بیوپسی استخوان باشند (۵ و ۴). هدف این مطالعه، ارزیابی شیوع turn over بالا و بیماری استخوان adynamic و همچنین overload آلومینیوم در گروهی از بیماران همودیالیزی می باشد.

ارتباط بیماری کلیوی با اختلالات استخوانی از سال ۱۸۸۳ شناخته شده است، زمانی که Lucas، اصطلاح "ریکتز کلیوی" را برای دفورمیتی های استخوانی همراه با آلبومینوری مطرح کرد. در سال ۱۹۴۳، Liu و Chu از اصطلاح renal osteodystrophy (ROD) استفاده کردند که توضیح دهنده یافته های بافت شناسی استخوان، اینرمالایته های اسکلتی و بیوشیمیایی همراه با بیماری کلیوی می باشد (۱).

Chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) یک اصطلاح وسیع و تازه تعریف شده است که همچنین شامل کلسیفیکاسیون عروقی میشود (۳ و ۲). از نظر بافت شناسی، ROD از یک turn over بالا که یک نوع هیپر پارا تیروئیدیسم شدید می باشد تا turn over کم و یک فرم مختلط از

## بیماران

turn over تلقی گردید(۶). آلومینیوم سرمی با روش atomic absorption graphite furnace (با روش آنالیزی GFAAS) اندازه گیری شد. نمونه های خونی برای این اندازه گیری ها در روز های غیر دیالیز جمع آوری شد.

## نتایج

مشخصات آماری بیماران و نوع بیماری کلیوی اولیه آنها در جدول ۱ نشان داده شده است. طول مدت دیالیز درمانی در این بیماران بین ۶-۷۶ ماه بوده است. میانگین سطوح کلسیم و فسفر سرم به ترتیب  $۱/۸-/+۹/۹$  و  $۳/۲-/+۵/۸$  بود. هیپرپاراتیروئیدیسم ثانویه از نظر بالینی در ۵ بیمار تشخیص داده شد. آنها هم چنین سطوح بسیار بالای iPTH را داشتند و در ۲ نفر از آنها ندول های hyperfunctional با اسکن رادیونوکلئوتید شناسایی شدند. در ۸ بیمار ( $۸۳/۳۳/۲۴$ ٪)، سطح سرمی iPTH کمتر از  $۱۵۰ \text{ pg/ml}$  و در ۱۴ بیمار ( $۱۴۵/۵۸/۲۴$ ٪)، سطح سرمی BAP کمتر از  $۲۷ \text{ U/L}$  بود، ولی فقط در ۵ بیمار ( $۵۵/۲۰/۲۴$ ٪) ترکیبی از iPTH کمتر از  $۱۵۰ \text{ pg/ml}$  و BAP کمتر از  $۱۲/۹$  به طور همزمان وجود داشت. این یافته همزمان برای شناسایی بیماری استخوانی low turn over بسیار حساس بوده و ما را به وضعیت واقعی استخوان نزدیکتر می کند. با توجه به اینکه سطح سرمی آلومینیوم کمتر از  $۶۰ \text{ ng/ml}$  در بیماران همودیالیزی به عنوان نرمال تلقی میشود، ما ۲۱ بیمار ( $۲۱۸۷/۲۴$ ٪) با سطوح سرمی آلومینیومی بالای این محدوده تعریف شده را داشتیم.

مطالعه بر روی ۳۰ بیمار انتخاب شده از بخش های همودیالیز در شهر تبریز صورت گرفت ولی ۶ بیمار مطالعه را ترک کردند و فقط ۲۴ بیمار تا آخر مطالعه پیگیری شدند. ۱۰ نفر از بیماران، خانم و ۱۴ نفر آقا بودند و متوسط سنی بیماران ۶۸-۱۹ سال بود. علل نارسایی کلیه در بیماران ما، نارسایی الگرافت کلیه در ۳ بیمار، بیماری کلیه پلی کیستیک اتوزوم غالب (ADPKD) در ۲ بیمار، دیابت ملیتوس (DM) در ۶ بیمار، علل زمینه ای ناشناخته (UNW) در ۳ بیمار، افزایش فشار خون در ۲ بیمار، گلو مرونولونفریت (GN) در ۶ بیمار و انسداد در ۲ بیمار بودند. آنها عمدتاً تحت درمان با کربنات کلسیم و به طور ناشایع Sevelamer hydrochloride به عنوان عوامل متصل شونده به فسفات بودند. برخی از بیماران سابقه قبلی دریافت آلومینیوم را داشتند، ولی ما فقط بیمارانی را که مصرف آلومینیوم را برای حد اقل ۵ ماه قبل از ورود به مطالعه قطع کرده بودند، وارد مطالعه کردیم. بیمارانی که تحت درمان با کورتیکواستروئید، ضد تشنج ها و داروهای ضد انعقاد بوده و سابقه بیماری کبدی یا افزایش آنزیم های کبدی را داشتند از مطالعه خارج شدند.

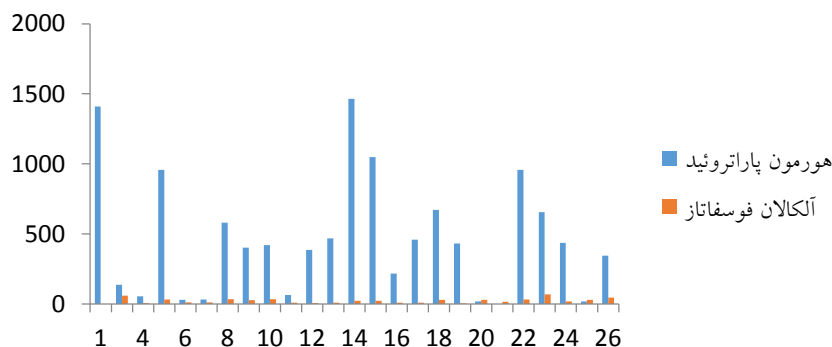
## اندازه گیری

روش ایمنورادیومتریک برای اندازه گیری bone specific alkaline phosphatase (BAP) و intact PTH (iPTH) استفاده شد. برای BAP، سطوح زیر  $۲۷ \text{ U/L}$  به عنوان بیماری استخوانی low

جدول ۱: ویژگی های دموگرافیک علل زمینه ای نارسایی کلیه و سطوح سرمی المینیوم و مولوکل کامل هورمون پاراتیروئید و الکالان فسفاتاز استخوانی در بیماران همودیالیز مورد مطالعه

iPTH	BAP	Aluminum (ng/L)	Patient number
۱۴۲۰	۷۱/۱	۶۱/۲۱	۳۴۵/yr/M/ALF
۱۳۶	۶/۲	۷۶/۱۱	۲۹/yr/F/ADPKD
۵۴	۶/۹	۸۰/۰۱	۷۵/yr/M/DM
۹۵۷	۳۱/۸	۷۷/۳۳	۵۵/yr/M/UKW
۲۹	۱۰/۶	۶۵/۱۱	۶۳/yr/F/HYP
۳۰	۱۲/۳	۵۸/۳۶	۳۷/yr/M/GN
۵۸۰	۳۳	۷۳/۰۳	۴/ yr/F/GN
۴۰۲	۲۸	۸۹/۲۰	۴۵ yr/M/ALF
۴۲۰	۳۳/۵	۹۱/۱۸	۲۰ yr/M/GN
۶۴	۹/۸	۸۱/۲۹	۵۶/F/DM
۳۸۷	۶/۶	۶۹/۱۳	۶۸ yr/M/UKW
۴۶۹	۹/۲	۶۷/۱۱	۶۷ yr/M/OBS
۱۴۶۴	۲۳/۴	۶۰/۴۴	۴۲yr/F/GN
۱۰۴۸	۲۳/۵	۷۴/۱۲	۲۵ yr/M/ ALF
۲۱۷	۹/۹	۸۲/۸۱	۴۳ yr/M/HYP
۴۶۰	۷/۸	۹۰/۲۱	۵۴ yr/F/GN
۶۷۲	۲۸/۵	۹۶/۱۱	۲۵ yr/F/UKW
۴۳۲	۴/۸	۷۳/۰۹	۱۹ yr/F/GN
۱۸/۹	۲۹/۷	۶۵/۰۰	۴۵yr/M/DM
۳۳/۶	۱۶/۳	۶۹/۲۱	۴۴ yr/M/DM
۹۵۷	۳۱/۸	۶۳/۲۱	۳۵yr/M/OBS
۶۵۵	۶۳/۳	۶۹/۹۸	۵۶ yr/F/GN
۲۳۶	۱۷/۹	۷۹/۳۳	۴۸ yr/M/ADPKD
۱۷	۲۹/۷	۵۸/۲۱	۵۷ yr/M/DM

iPTH: Intact molecule of parathyroid hormone, BAP: Bone specific alkaline phosphatase, Aluminum; serum level of alliminium, ALF; Kidney Allograft failure, ADPKD: Autosomal dominant polycystic kidney disease, DM: diabetes mellitus, UNW: unknown or undiscovered underlying cause, HYP; Hypertension, GN: glomerulonephritis, OBS: Obstruction



نمودار ۱: مقایسه دو به دو الکلان فسفاتاز استخوانی و هورمون پاراتیروئید در بیماران دیالیز مورد مطالعه

## بحث

این مطالعه مقدماتی، اولاً بیماران با بیماری استخوانی low turn over را برای ما مشخص نمود، ثانياً و از همه مهم تر درصد بالای مواجهه با آلومینیوم را در جمعیت بیماران دیالیزی ما آشکار ساخت. یافته آخر، مغایر با بررسی و دقت ما برای خارج کردن بیماران با مواجهه همزمان با آلومینیوم از مطالعه بود. سطح سرمی پایین BAP (کمتر از ۲۷ U/L) و iPTH (کمتر از ۱۵۰ pg/ml) به عنوان مارکرهای استخوانی مفید از نظر بالینی برای تشخیص وضعیت استخوانی adynamic مطرح میباشند (۷۰۶). ترکیب BAP کمتر از ۲۷ U/L و iPTH کمتر از ۱۵۰ pg/ml، با حساسیت ۶۷/۷٪ و اختصاصیت ۹۱/۵٪ پیشگویی کننده وجود بیماری استخوانی adynamic میباشند. با این حال، سطح سرمی BAP کمتر از ۲۷ U/L به تنهایی و iPTH کمتر از ۱۵۰ pg/ml به تنهایی، به ترتیب اختصاصیت ۵۴٪ و ۷۶/۴٪ برای پیشگویی دارند (۷۰۶). متأسفانه، توانایی iPTH برای پیشگویی بافت شناسی استخوانی زمینه ای زمانی که در محدوده ۲-۹ برابر نرمال میباشند، غیر قطعی است (۷). آلومینیوم تجمع یافته در بیماران دیالیزی به علت اتصال پروتئینی ۹۰٪ از آن، فقط به آهستگی توسط دیالیز قابل

برداشت میباشند. آلومینیوم یک علت شناخته شده استیومالاسی، آنمی میکروسیتیک و یک نوع از انسفالوپاتی مرتبط با دیالیز میباشند. نتایج مطالعه ما نشان داد که اکثریت بیماران ما در محدوده مسمومیت با آلومینیوم قرار دارند. به نظر میرسد که مواجهه نا آشکار با آلومینیوم و عدم آگاهی از مسمومیت آن در بیماران دیالیزی امری شایع است (۹۰۸). طی دهه های اخیر، استیودیسترفونی کلوی از high bone turnover به low bone turnover تغییر یافته است. دریافت مقادیر زیاد calcium-based phosphate binders به ویژه آنالوگهای ویتامین D میتواند عامل اصلی باشد و در افزایش خطر کلسیفیکاسیون عروقی نیز نقش دارد (۷). بیماران دیالیزی در سن چهل سالگی دارای یک خطر نسبی ۸۰ برابری در شکستگیهای هیپ نسبت به موارد کنترل از نظر جنس و سن می باشند و موارد با بیماری استخوانی adynamic حتی دارای خطرات بیشتر شکستگی میباشند (۱۰-۱۲).

در این مطالعه ما یک میزان بارزی از بیماری استخوانی adynamic را در بیماران همودیالیزی مشاهده کردیم. همچنین به طور جالبی میزان بالایی از مواجهه با آلومینیوم در این جمعیت از بیماران شناسایی شد.

## References

- Ranjani N Moorthi, Sharon M. Moe Recent Advances in the Non-invasive Diagnosis of Renal Osteodystrophy *Kidney Int* 2013; **84**: 5.
- Chauhan V, Kelepouris E, Chauhan N, Vaid M. Current concepts and management strategies in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *South Med J* 2012; **105**(9): 479-485.
- Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2013; **84**: 886-894.
- Moe S, Druke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et.al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) *Kidney International* 2006; **69**(11): 1945-1953.
- Babayev R, Nickolas TL. Can one evaluate bone disease in chronic kidney disease without a biopsy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; **23**(4): 431-437.
- Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Centorrino M, Fassino V, et.al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; **13**(9): 2294-2302.
- Couttenye M.M, D'Haese P.C, Van Hoof V.O, Lemoniatou G.n, De Bro M.E. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; **11**: 1065-1072.
- Kausz AT, Antonsen JE, Hercz G, Pei Y, Weiss NS, Emerson S, Sherrard DJ. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 688-693.
- Ueda M, Inaba M, Okuno S, Maeno Y, Ishimura E, et.al. BAP as the clinically useful marker for predicting BMD reduction in diabetic hemodialysis patients with low PTH. *Life Sci* 2005; **77**(10): 1130-1139.
- Manns BJ, Hodsman A, Zimmerman DL, Mendelssohn DC, Soroka SD, Chan C, et.al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).
- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et.al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney International* 2000; **58**(1): 396-399.
- Spasovski G. Low turn-over bone disease in patients with chronic renal disease. *Med Pregl* 2007; **60** Suppl 2: 21-24.