

Aldursbundnar breytingar á þéttni kalkkirtlahormóns kannaðar með mismunandi rannsóknaraðferðum

Ágrip

Jakob Pétur Jóhannesson¹

LÆKNANEMI Á 5. ÁRI

Ólafur Skúli Indriðason²

LÆKNIR, SÉRFRÆÐINGUR Í

LYFLÆKNINGUM OG

NÝRNASJÚKDOMUM

Leifur Franzson³

LYFJAFRÆÐINGUR

Gunnar Sigurðsson^{1,2}

LÆKNIR, SÉRFRÆÐINGUR Í

INNKIRTLA- OG EFNA-

SKIPTASJÚKDOMUM

Inngangur: Þær aðferðir sem nú eru notaðar til mælinga á kalkkirtlahormóni (parathyroid hormone, PTH) greina ekki aðeins virka formið, PTH(1-84), heldur einnig stór niðurbrotsefni þess, helst PTH(7-84). Ný aðferð hefur verið þróuð sem talið er að mæli eingöngu virka formið. Tilgangur þessarar rannsóknar var að kanna hvort hægt væri að útskýra þá hækkun sem fylgir aldri, þyngd og versnandi nýrnastarfsemi með miklu magni niðurbrotsefna.

Efniviður og aðferðir: Notuð voru gögn úr þversniðsrannsókn á aldersbundnum breytingum á kalk- og beinabúskap 40-85 ára Íslendinga sem nú stendur yfir. Á 12 mánaða tímabili var 1096 einstaklingum boðið í beinþéttmælingu, blóðprufu, hæðar- og þyngdarmælingu og að svara spurningalista um heilsufar og lyfjanotkun. Fyrir þessa rannsókn útlökum við þá sem voru á lyfjum sem hafa áhrif á kalkbúskap. PTH var mælt með PTH elecsys (Roche) og nýju PTH cap (Scantibodies). Við notuðum Kappa tölfræði til að meta samræmi rannsóknaraðferðanna með tilliti til efri viðmiðunarmarkna þeirra og ANOVA greiningu, Pearsons og Spearman fylgnistuðla við annan samanburð. Konur og karlar voru rannsökuð sér.

Niðurstöður: Af 746 einstaklingum sem mættu nýttust niðurstöður frá 456, 247 konum og 209 körlum. PTH var að meðaltali um 40% lægra með nýju PTH cap aðferðinni. Fylgni mælingaraðferðanna var 0,787 ($P < 0,001$) hjá konum og 0,690 ($P < 0,001$) hjá körlum. Kappa samræmið reyndist 0,486 ($P < 0,001$) hjá konum og 0,283 ($P < 0,001$) hjá körlum sem bendir til að samræmið sé meðalgott til gott. Hefðbundna aðferðin sýndi tölfræðilega marktæka hækkun PTH með aldri ($P = 0,03$ hjá konum og $P = 0,01$ hjá körlum) en nýja aðferðin ekki ($P = 0,7$ hjá konum og $P = 0,09$ hjá körlum). Einnig sýndi hefðbundna aðferðin jákvæða fylgni við Cystatín C ($r = 0,20$, $P < 0,01$ hjá konum, $r = 0,18$, $P < 0,05$ hjá körlum) en nýja aðferðin ekki. Bæði aðferðir sýndu svipaða fylgni við þyngdarstuðul ($r = 0,16-0,24$, $P < 0,05$) bæði meðal kvenna og karla.

Ályktanir: Talsverður munur virðist vera á mæliaðferðunum í hópi heilbrigðra einstaklinga. Líklegt er að það sé aukning niðurbrotsefna PTH sem skýri aukið PTH með hækkandi aldri og versnandi nýrnastarfsemi. Sú hækkun sem sést fylgja aukningu í BMI (Body Mass Index, þyngdarstuðull) er þó sennilega vegna aukningar á virka forminu, PTH(1-84).

ENGLISH SUMMARY

Jóhannesson JP, Indriðason ÓS, Franzson L, Sigurðsson G

Assessment of age-related changes in parathyroid hormone levels by different methods

Læknablaðið 89; 2003; 191-7

Background: Current assays measuring intact PTH may not only measure the active form, PTH(1-84), but also some large breakdown products, including PTH(7-84). A new method is believed to measure only PTH(1-84). The purpose of this study was to examine whether increases in intact PTH that accompany age, weight and worsening renal function could be related to breakdown products interfering with traditional assays.

Methods: We used data from an ongoing cross-sectional study on bone health in 40-85 years old Icelanders. Over a 12 month period, 1096 subjects were invited for a DEXA scan, blood test, height and weight measurements and each subject answered a questionnaire on health and medication. For the current analysis we excluded those who were taking medications affecting bone and mineral metabolism. PTH was measured using PTH elecsys (Roche) and the new PTH cap (Scantibodies). We used kappa statistic to assess agreement with regard to levels above upper reference values for each assay and ANOVA, Pearson's and Spearman's correlation coefficients for other analysis. Women and men were analyzed separately. **Results:** Of 746 individuals who came for the study, after exclusion, 247 women and 209 men remained for this analysis. PTH was on the average roughly 40% lower with the new PTH cap assay. The correlation between the assays was 0.787 ($P < 0.001$) for women and 0.69 ($P < 0.001$) for men. Kappa statistic was 0.486 ($P < 0.001$) for women and 0.283 ($P < 0.001$) for men, indicating fair to good agreement. PTH elecsys increased with age ($P = 0.03$ and $P = 0.01$ for women and men, respectively) but not PTH cap ($P = 0.7$ and $P = 0.09$ for women and men, respectively). PTH elecsys was positively associated with cystatin C ($P < 0.05$ for both genders), but the correlation between PTH cap and Cystatin C was not statistically significant. The association with body mass index was similar for the two assays ($r = 0.16$ to 0.24 , $P < 0.05$) for both genders.

Conclusions: There is a significant difference between these two PTH assays. It is likely that increases in intact PTH observed with age and worsening renal function are related to large breakdown products of PTH whereas the PTH increase seen with higher weight seems to be related to PTH(1-84) itself.

Keywords: parathyroid hormone, assays, age, kidney function, body mass index.

Correspondence: Jakob Pétur Jóhannesson, jakobj@hi.is

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Lyflækningadeild Landspítala Fossvogi, ³Rannsóknadeild Landspítala Fossvogi.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Jakob Pétur Jóhannesson stud. med., lyflækningadeild E-7, Landspítala Fossvogi, 108 Reykjavík. jakobj@hi.is

Lykilorð: kalkkirtlahormón, mæliaðferðir, aldur, nýrnastarfsemi, þyngdarstuðull.

Inngangur

Kalkkirtlahormón (parathyroid hormone, PTH) er 84 aminósýru peptíð sem framleitt er í kalkkirtlunum og leikur stórt hlutverk í stjórnun á kalk- og bein-efnaskiptum líkamans. Beint og óbeint eykur það styrk jónaðs kalsíums í utanfrumuvökvanum og örvar myndun 1,25-(OH)₂-vítamín D í nýrum. Seytun og framleiðsla PTH er hins vegar stjórnað af kalsíum og 1,25-(OH)₂-vítamín D með neikvæðri afturvirkni (1).

Virkt form PTH í blóði er 1-84 peptíðið, PTH(1-84), með helmingunartíma um tvær mínútur. Niðurbrotsefni af mismunandi lengd verða annaðhvort til vegna niðurbrots á virka forminu inni í kalkkirtlunum eða úti í vefjum líkamans og er eitt formið PTH(7-84). Deilt hefur verið um hvort hin ýmsu niðurbrotsefni PTH hafi einhverja líffræðilega virkni (2-8). Nýlegar rannsóknir á rottum benda til að PTH(7-84) hamli eða mótvirki PTH(1-84) (9, 10) þó enn sé óljóst með hvaða hætti og hvort það sé einnig í mönnum (11). Niðurbrotsefnin síast út í gauklum nýrna og eru brotin niður í aminósýrur í píplunum. Skert nýrnastarfsemi getur því haft áhrif á uppsöfnun þessara brota (12-14). Ýmsar rannsóknir hafa sýnt fram á hækkun PTH með aldri og versnandi nýrnastarfsemi (15) en hins vegar hefur ekki verið kannað hvort það er virka formið sem eykst eða ekki. Einnig höfum við og aðrir sýnt fram á jákvæða fylgni PTH við þyngd (15, 16).

Fyrir 1988 voru mælingar á PTH mjög ónákvæmar. Auk þess að mæla PTH(1-84) mældu þær líka mjög mikinn hluta niðurbrotsefna þess. Um það leyti komu fram nýjar ónæmisfræðilegar aðferðir sem notast við tvö mismunandi mótefni (17-20). Annað binst karboxýlenda PTH ásamt epitópum í miðhlutanum og hitt binst amínóendanum. Dæmi um bindistaði einnar hefðbundinnar mæliaðferðar er svæði sem svarar til amínósýra 55-64 og annað sem svarar til amínósýra 26-32. Þessar aðferðir voru taldar greina eingöngu PTH(1-84) og kallaðar heildar-PTH (intact PTH) aðferðir. Nú hefur hins vegar verið sýnt fram á að þessar mæliaðferðir greina líklega ýmis stærri umbrotsefni PTH, að öllum líkindum mest PTH(7-84) (9, 13, 14, 21). Mismunandi heildar-PTH mælingaraðferðir virðast einnig greina mismikið af niðurbrotsefnum PTH(1-84) (13). Ný aðferð hefur nú komið fram sem er talin mæla aðeins PTH(1-84) og nefnd virkt-PTH (whole PTH). Notuð eru tvö mótefni eins og áður, annað binst svæði 39-84 og hitt svæði 1-4 (14, 22).

Tilgangur þessarar rannsóknar var að bera saman eina hefðbundna aðferð sem mælir heildar-PTH og nýja aðferð sem mælir virkt-PTH. Athugað var hvort þessar tvær mæliaðferðir væru sambærilegar með tililiti til aldurs, fituhlutfalls og nýrnastarfsemi.

Efniviður og aðferðir

Um var að ræða þversniðsrannsókn. Rannsóknarhópurinn var valinn með slembiúrtaki úr íbúaskrá Reykjavíkur og nágrannasveitarfélaganna úr fyrirfram ákveðnum aldurshópum sem hlupu á fimm ára millibili, sá elsti fæddur 1916 og sá yngsti fæddur 1961, samtals tíu hópar. Stefnt var að því að hver hópur innihéldi að minnsta kosti 50 einstaklinga af hvoru kyni. Gert var ráð fyrir um 70% mætingu og að ákveðinn fjöldi yrði að útiloka vegna sjúkdóma og lyfjatöku. Úr hverjum aldurshópi voru því boðaðar 144 konur og 96 karlar, samtals 2400 einstaklingar, sem kallað yrði í á 24 mánaða tímabili frá og með febrúar 2001. Allir einstaklingarnir svöruðu spurningalistum um heilsufar og lyfjanotkun, tekin var blóðprufa, þeir skiluðu þvagprufu og fóru í beinþéttimælingu. Einnig voru hæð og þyngd skráð. Rannsóknin var samþykkt af Vísindasiðanefnd og Persónuvernd.

Fyrir núverandi rannsókn voru notuð gögn frá fyrstu 12 mánuðunum og útilokaðir þeir einstaklingar sem haldnir voru alvarlegum sjúkdómum eða voru á lyfjum sem hafa áhrif á kalkbúskap, svo sem þíaziðum, bisfosfónötum, kvenhormónum eða barksterum.

Blóðrannsóknir

Öll blóðsýni voru tekin milli klukkan 08:00 og 10:00 til að forðast dægursveiflu og voru einstaklingarnir allir fastandi. Blóðsýnin voru skilin innan klukkustundar og fryst við -80 °C fram að mælingu. PTH var mælt í plasma með tveimur mismunandi aðferðum. Annars vegar með heildar-PTH mælingu, PTH elec-sys (Roche Diagnostics Corporation, USA, viðmiðunarmörk 10-65 pg/ml, mælibreytileiki [%CV] 4-7%), sem er ElectroChemiLuminescence Immuno-Assay (ECLIA). Hins vegar var notuð ný virkt-PTH aðferð, PTH cap (Scantibodies Laboratory, Inc., USA, viðmiðunarmörk 7-39 pg/ml, mælibreytileiki [%CV] 4-7%), sem er ImmunoRadioMetric Assay (IRMA). 25-(OH)-vítamín D var mælt með Radio-Immuno Assay (RIA, DiaSorin, USA) sem mælir bæði vítamín D₂ (ergocalciferól) og vítamín D₃ (cholecalciferól). Cystatín C (mælikvarði á nýrnastarfsemi) var mælt með gruggmælingu (Dako, Danmörk). Heildarmagn kalsíum, fosfór og kreatínín, alkalískir fosfatasar og magnesíum voru mæld í sermi með þurrkemíu aðferðum (Vitros-Autoanalyser). Jónað kalsíum var mælt með radiometric aðferð (Ortho-Clinical Diagnostics, USA).

Úrvinnsla gagna og tölfræði

Þyngdarstuðull (BMI) var reiknaður út frá hæð og þyngd (kg/m²). Fylgni milli PTH mælinganna var könnuð með Pearsons fylgnistuðli. Samræmið milli þeirra var mælt með Kappa tölfræði ($\kappa > 0,75$ = mjög gott samræmi, $0,4 \leq \kappa < 0,75$ = gott samræmi, $\kappa < 0,4$ = ekki mikið samræmi) og miðað var við efri viðmiðun-

armörk aðferðanna. Spærmans fylgnistuðull var notaður til að kanna fylgni PTH mælinganna við þær breytur sem ekki voru normaldreifðar en Pearsons fylgnistuðull var notaður þar sem um normaldreifðar breytur var að ræða. Litið var á konur og karla sérstaklega. Við skoðun á tengslum við aldur var hópnunum skipt niður í fimm aldursflokka. Við framkvæmdum einnig stigbætta línulega fjölþátta aðhvarfsgreiningu til að kanna tengsl PTH mælinga við aðrar breytur eftir að hafa umbreytt PTH með náttúrulegum lógaritma til að ná fram normaldreifingu. Við settum 0,05 marktæknimörk fyrir inngöngu í módel og 0,10 fyrir útlökun. Sjálfstæðar breytur sem við könnuðum voru BMI, aldur, 25-(OH)-vítamín D, Cystatín C og jónað kalsíum. Við útreikninga á öllu öðru en fylgni og samræmi milli aðferðanna tveggja var þeim einstaklingum sem greindust með kalkvakaóhóf (1° hyperparathyroidism) sleppt þar sem eðlilegt samband kalsíums, D-vítamíns og PTH er truflað hjá þeim einstaklingum. Kalkvakaóhóf var skilgreint sem PTH gildi ofan viðmiðunarmarka PTH elecsys og heildar kalsíum yfir 2,60 eða jónað kalsíum yfir 1,33. Niðurstöður eru skráðar sem meðaltal \pm staðalfrávik nema annað sé tekið fram. Við útreikninga var notast við SPSS 11,0 tölfraeðiforrit.

Niðurstöður

Rannsóknarhópurinn og helstu breytur

Fyrstu 12 mánuði rannsóknartímans voru 1200 einstaklingar valdir í úrtak rannsóknarinnar. 1096 fengu boð um þátttöku þar sem útlendingar, burtfluttur og látnir voru ekki teknir með. Af þeim komu 746, 492 konur og 254 karlar til skoðunar sem er 68%. Fyrir okkar úrvinnslu útlökkuðum við 290 manns vegna lyfjanotkunar eða sjúkdóma. Eftir stóðu 456 einstaklingar, 247 konur og 209 karlar. Skiptingu í aldursþópá má sjá í töflu I.

Meðaltal PTH elecsys mælingarinnar var $43,9 \pm 22,2$ pg/ml hjá konum og $38,4 \pm 15,3$ pg/ml hjá körlum. Meðaltal PTH cap mælingarinnar var $25,6 \pm 12,2$ pg/ml hjá konum og $23,0 \pm 9,6$ pg/ml hjá körlum. PTH cap mældist í flestum tilfellum lægra en PTH elecsys. Þó mældust 19 einstaklingar með herra PTH cap en PTH elecsys, 5 konur og 14 karlar. Meðaltal og staðalfrávik annarra þátta má sjá í töflu II.

Fylgni og samræmi PTH mælinganna

Fylgni milli PTH elecsys og PTH cap reyndist vera 0,787 ($P < 0,001$) fyrir konur og 0,690 ($P < 0,001$) fyrir karla (mynd 1).

Meðal kvenna lentu 18 ofan viðmiðunarmarka framleiðenda við báðar mæliaðferðir. 14 ofan viðmiðunarmarka eingöngu hjá PTH elecsys og 15 eingöngu hjá PTH cap (tafla III). Meðal karla lentu þrjár ofan viðmiðunarmarka á báðum prófum, sjö eingöngu hjá PTH elecsys og sex eingöngu hjá PTH cap

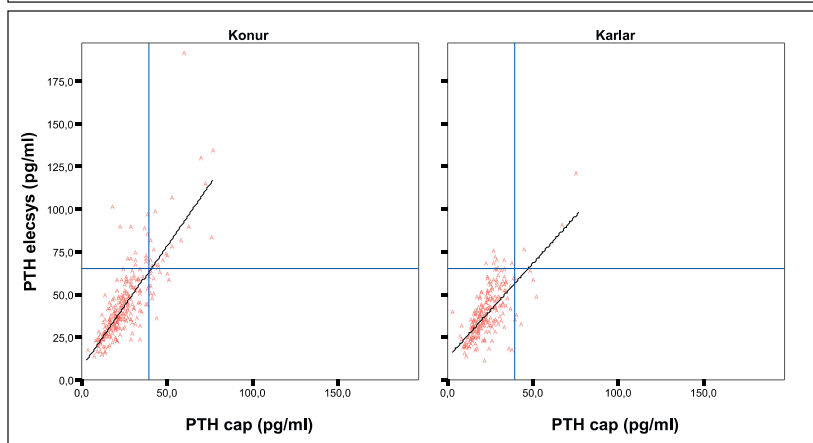
Tafla I. Aldursskipting rannsóknarhópsins.

Fæðingarár	Konur		Karlar	
	Fjöldi	%	Fjöldi	%
1916	14	5,7	11	5,3
1921	21	8,5	16	7,7
1926	26	10,5	18	8,6
1931	30	12,1	24	11,5
1936	22	8,9	29	13,9
1941	14	5,7	22	10,5
1946	15	6,1	26	12,4
1951	23	9,3	25	12,0
1956	32	13,0	20	9,6
1961	50	20,2	18	8,6
Samtals	247	100,0	209	100,0

Tafla II. Helstu breytur í rannsóknarhópnum.

	Konur (N=247)	Karlar (N=209)
Breytur		
Aldur (ár)	59 \pm 15	61 \pm 13
BMI* (kg/m ²)	26,6 \pm 4,8	27,1 \pm 3,8
Fituhlutfall (%)	35,7 \pm 6,1	24,6 \pm 5,3
Blóðrannsóknir		
PTH elecsys (pg/ml)	43,9 \pm 22,2	38,4 \pm 15,3
PTH cap (pg/ml)	25,6 \pm 12,2	23,0 \pm 9,6
Heildarkalsíum (mmól/L)	2,34 \pm 0,09	2,33 \pm 0,08
Jónað kalsíum (mmól/L)	1,24 \pm 0,05	1,24 \pm 0,03
Fosfór (mmól/L)	1,12 \pm 0,15	1,00 \pm 0,15
25-(OH)-vítamín D (nmól/L)	45 \pm 20	47 \pm 19,4
Cystatín C (mg/L)	1,04 \pm 0,26	1,02 \pm 0,21
Kreatínín (μ mól/L)	72,3 \pm 14,2	89,1 \pm 13,8
Alkalískir fosfatasar (U/L)	150 \pm 54	151 \pm 35

* Body Mass Index



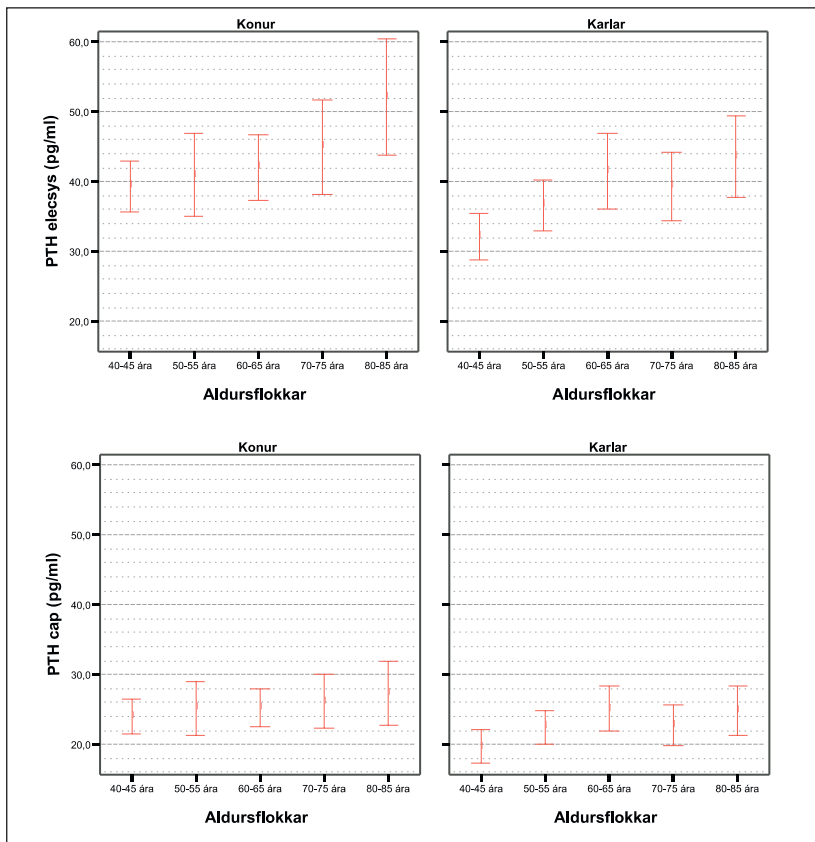
Mynd 1. Fylgni milli PTH elecsys og PTH cap. $PTH\ elecsys = 7,30 + 1,43 * PTH\ cap$ fyrir konur og $PTH\ elecsys = 13,02 + 1,11 * PTH\ cap$ fyrir karla. Fylgni var 0,787 ($P < 0,001$) fyrir konur og 0,690 ($P < 0,001$) fyrir karla. Bláu línurnar tákna efri viðmiðunarmörk aðferðanna.

Tafla III. Samræmi milli PTH elecsys og PTH cap hjá konum.

		PTH cap viðmiðunarmörk ofan marka		Samtals
		innan marka	innan marka	
PTH elecsys viðmiðunarmörk	ofan marka	18	14	32
	innan marka	15	200	215
Samtals		33	214	247

Tafla IV. Samræmi milli PTH elecsys og PTH cap hjá körlum.

		PTH cap viðmiðunarmörk		Samtals
		ofan marka	innan marka	
PTH elecsys viðmiðunarmörk	ofan marka	3	7	10
	innan marka	6	193	199
Samtals		9	200	209

**Mynd 2.** Meðalgildi PTH mælinga fyrir konur og karla eftir aldri mælt með PTH elecsys og PTH cap. Sútur gefa til kynna 95% öryggismörkin. Hækkunin var tölfræðilega marktæk fyrir PTH elecsys ($P=0,03$ hjá konum og $P=0,01$ hjá körlum) en ekki PTH cap ($P=0,7$ hjá konum og $P=0,09$ hjá körlum).**Tafla V.** Fylgni PTH mælinganna við aðrar breytur. Fylgnistuðull Spearman er notaður við breytur sem ekki eru normaldreifðar og fylgnistuðull Pearson við þær sem eru normaldreifðar.

	Konur		Karlur	
	PTH elecsys	PTH cap	PTH elecsys	PTH cap
Spearman's rho				
Aldur	0,16*	0,08	0,21**	0,13
BMI	0,21**	0,21**	0,16*	0,24**
Fituhlutfall	0,23**	0,24**	0,22**	0,25**
Cystatín C	0,20**	-0,04	0,18*	-0,06
Kreatínín	0,12	0,03	0,1	0,13
Jónað kalsíum	-0,02	-0,01	-0,13	-0,03
Alkalískir fosfatasar	0,19**	0,21**	0,12	0,26**
Pearson				
25-(OH)-vítamín D	-0,19**	-0,17**	-0,16*	-0,15*
Heildarkalsíum	0,03	-0,02	-0,14	-0,21**
Fosfór	-0,21**	-0,23**	0,02	-0,05

* P gildi minna en 0,05; ** P gildi minna en 0,01

(tafla IV). Kappa samræmið var 0,486 ($P<0,001$) hjá konum og 0,283 ($P<0,001$) hjá körlum.

Af öllum hópnum reyndust þrjár konur hafa kalkvakaóhóf. Tvær mældust hafa hækkun á PTH á báðum prófum en ein mældist aðeins með hækkun á PTH elecsys.

PTH eftir aldri og BMI

PTH elecsys hækkadi með auknum aldri hjá báðum kynjum. Hækkunin frá yngsta hópnum, 40-45 ára, til þess elsta, 80-85 ára, var um 28% ($P<0,05$) hjá konum og um 36% ($p<0,01$) hjá körlum en ekki reyndist marktæk aukning á PTH cap (mynd 2). PTH elecsys sýndi jákvæða fylgni við aldur bæði meðal kvenna 0,16 ($P<0,05$) og karla 0,21 ($P<0,01$). PTH cap sýndi hins vegar ekki tölfræðilega marktæka fylgni við aldur.

Bæði PTH elecsys og PTH cap sýndu tölfræðilega marktæka hækkun með auknu BMI. Fylgni PTH elecsys við BMI var 0,20 ($P<0,01$) hjá konum og 0,16 ($P<0,05$) hjá körlum. Fylgni PTH cap við BMI var 0,20 ($P<0,01$) hjá konum og 0,24 ($P<0,01$) hjá körlum (mynd 3).

Fylgni við aðrar breytur

Fylgni við aðrar breytur sést í töflu V. PTH elecsys sýndi fylgni við Cystatín C bæði hjá konum 0,20 ($P<0,01$) og körlum 0,18 ($P<0,05$). PTH cap sýndi hins vegar ekki tölfræðilega marktæka fylgni við Cystatín C. Hvorug aðferðin sýndi tölfræðilega marktæka fylgni við kreatínín. Báðar aðferðir sýndu neikvæða fylgni við 25-(OH)-vítamín D og reyndist fylgnin hjá konum vera -0,19 ($P<0,01$) fyrir PTH elecsys og -0,17 ($P<0,01$) fyrir PTH cap og hjá körlum reyndist hún vera -0,18 ($P<0,05$) fyrir PTH elecsys og -0,15 ($P<0,05$) fyrir PTH cap.

Stigbætt línuleg fjölþátta aðhvarfsgreining

Fyrir PTH cap sýndi BMI sjálfstæða fylgni bæði fyrir konur ($b=0,019$, $P=0,005$) og karla ($b=0,020$, $P=0,015$). 25-(OH)-vítamín D sýndi einnig sjálfstæða fylgni hjá konum ($b=0,003$, $P=0,04$). Fyrir PTH elecsys sýndi aftur á móti Cystatín C ($b=0,40$, $P=0,001$), BMI ($b=0,015$, $P=0,018$) og 25-(OH)-vítamín D ($b=0,004$, $P=0,018$) sjálfstæða fylgni meðal kvenna og aldur ($b=0,008$, $P=0,001$) og 25-(OH)-vítamín D ($b=0,004$, $P=0,005$) meðal karla.

Umræða

Í þessari rannsókn skoðuðum við fylgni og samræmi tveggja mismunandi PTH mæliaðferða í hópi heilbrigðra einstaklinga og könnuðum hvort tengsl þeirra við aðra þætti væri sambærileg. Niðurstöðurnar sýndu að talsverður munur var á þessum aðferðum. PTH elecsys var að jafnaði herra en PTH cap. Fylgni aðferðanna var þó góð en ef til vill minni en búast hefði mátt við þar sem þær eiga að mæla það

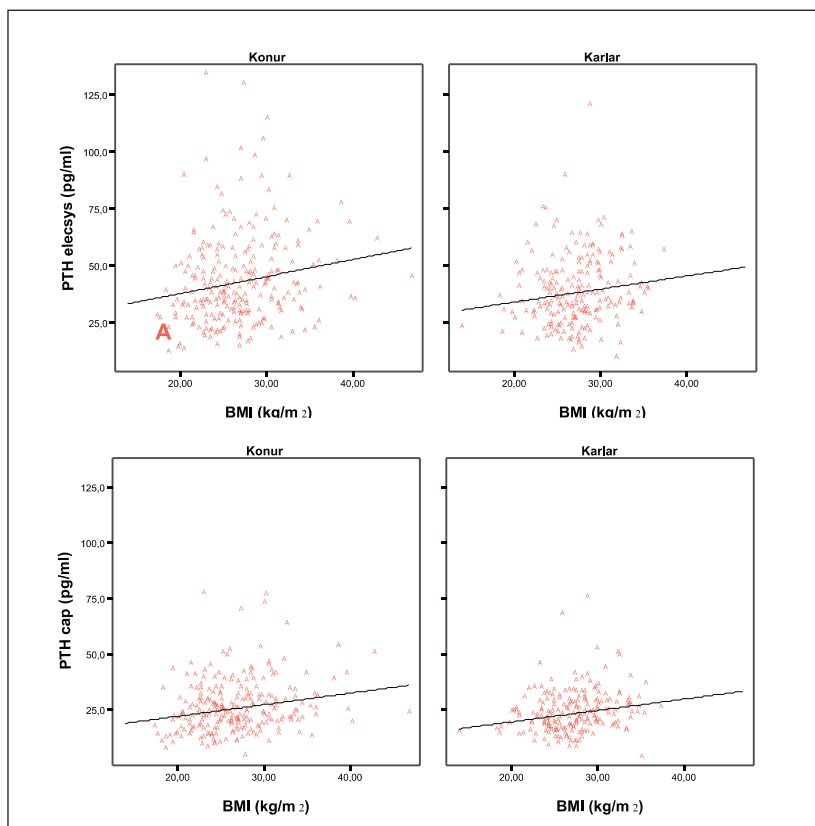
sama. Jafnframt var nokkurt misræmi í því hvaða einstaklingar mælast ofan viðmiðunarmarka. PTH elecsys hafði fylgni við aldur, nýrnastarfsemi og fituhlutfall en ekki fannst marktæk fylgni PTH cap við aldur og nýrnastarfsemi. Fylgni PTH cap við BMI var hins vegar svipuð og fyrir PTH elecsys.

Þessi rannsókn er ein sú fyrsta til að bera þessar rannsóknaraðferðir saman í heilbrigðu þýði á breiðu aldursbili. Aðrar rannsóknir hafa flestar tekið til sjúklinga til dæmis með lokastignýrnabilun (23, 24) sem ekki hafa bein- og kalkefnaskipti sambærileg við það sem gerist í heilbrigðu þýði.

Meðaltöl mæliaðferðanna voru talsvert mismunandi og bendir það til að þær mæli ekki það sama. Minni fylgni en búist var við og takmarkað samræmi styðja þetta. Sterklega kemur til greina að PTH elecsys mæli niðurbrotsefni til viðbótar við hið virka form. Þetta hefur áður sést hjá sjúklingum með lokastignýrnabilun (13, 14, 21). Rökrétt væri í því sambandi að álykta að PTH elecsys mælingin væri alltaf hærri eða jöfn PTH cap. Sú var langofast reyndin en þó ekki alltaf. Ástæður fyrir þessu eru óljósar en mælibreytileiki getur líklega skýrt það í mörgum tilvikanna þar sem báðar aðferðirnar hafa mælibreytileika (%CV) upp á 4-7%. Önnur skýring gæti verið að magn PTH sé ekki ákvarðað á sambærilegan hátt hjá aðferðunum.

Áður hefur verið lýst hækkun á PTH með aldri mælt með hefðbundnum heildar-PTH aðferðum (15, 25, 26). Það er því mjög athyglisvert að PTH cap hækkar ekki marktækt með aldri og bendir það til að það sé mestmegnis styrkur stórra niðurbrotsefna PTH sem eykst. Þekkt eru tengsl aldurs við versnandi nýrnastarfsemi og gæti það útskýrt hækkun á heildar-PTH því aðrar rannsóknir hafa sýnt aukinn styrk niðurbrotsefna PTH við versnandi nýrnastarfsemi. Það að PTH elecsys en ekki PTH cap sýndi marktæka fylgni við Cystatín C rennir frekari stoðum undir þann grun. Stigbætta fjölþátta aðhvarfsgreiningin sýndi enn fremur að Cystatín C hjá konum og aldri hjá körlum hafa sjálfstæða fylgni við PTH elecsys en ekki PTH cap. Eins og við var að búast var talsverð innbyrðis fylgni milli aldurs og Cystatín C og ef annað var í módelinu varð fylgni hinnar breytunnar ómarktæk. Sennilega á því versnandi nýrnastarfsemi hlut í þeirri aldursbundnu hækkun sem sést fyrir PTH elecsys. Önnur leið til að rannsaka þetta samband nánar væri að skoða blóðgildi PTH í hópi fólks á ákveðnum aldri skipt í undirhópa eftir gaukulsúnarhraða.

Líklegt verður að teljast að stór niðurbrotsefni PTH trufla PTH elecsys mælinguna og sennilega er PTH(7-84) eitt aðal brotið (13, 21). Ýmislegt bendir til að þessi niðurbrotsefni hafi líffræðilega virkni því fundist hefur viðtaki fyrir þau í nýrum og beinum (10). Sumar rannsóknir hafa sýnt að PTH(7-84) hamli virkni PTH(1-84) (9, 27) og gæti það að ein-



Mynd 3. Fylgni PTH við BMI mælt með PTH elecsys og PTH cap. Fylgni var 0,20 ($P < 0,01$) hjá konum og 0,16 ($P < 0,05$) hjá körlum mælt með PTH elecsys og 0,20 ($P < 0,01$) hjá konum og 0,24 ($P < 0,01$) hjá körlum mælt með PTH cap. Notaður var Spearmans fylgistuðull.

hverju leyti útskýrt minnkað næmi markvefja fyrir áhrifum PTH í endastigs nýrnabilun. Þá hefur komið í ljós að hlutfallið milli PTH(1-84) og niðurbrotsefna þess, líklega aðallega PTH(7-84), ráði mestu um heildaráhrif á beinefnaskipti hjá nýrnasjúklingum en ekki PTH(1-84) eitt og sér (24) þó aðrar rannsóknir hafi ekki staðfest það (11). Þörf er á frekari rannsóknum til að kanna þetta samband.

Þó hækkun á blóðstyrk heildar-PTH með aldri og versnandi nýrnastarfsemi tengist niðurbrotsefnum PTH virðist aukinn styrkur PTH með hækkandi BMI tengjast PTH(1-84) sjálfu þar sem hækkunin kom fram bæði hjá PTH elecsys og PTH cap. Nokkrar fyrri rannsóknir hafa bent á þetta samband PTH og líkamsþyngdar (15, 16) en lítið verið ritað um mögulegt orsakasamband. Samband BMI við beinþéttni hefur þó verið athugað og eykst beinþéttni við aukinn þyngdarstuðul (28). Það má kannski telja rökrétt í ljósi þess að aukinn styrk þarf til að bera aukinn þunga. Það hefur hins vegar komið í ljós að þetta á við um fleiri bein en þau sem sjá um burðinn (28). Hugsanlega er því beinefnaskiptum að einhverju leyti öðruvísi háttað hjá feitum en grönnum. Þetta samband þarf að kanna mun betur með frekari rannsóknum.

Fylgni PTH við alkalíska fosfatasa og 25-(OH)-D vítamín var svipuð milli aðferða (29, 30). Forvitnilegt

var að ekki fundust tölfræðilega marktæk tengsl við jónað kalsíum þar sem styrkur jónaðs kalsíum stjórnar seytun PTH. Þessar niðurstöður eru ekki í fullu samræmi við niðurstöður annarra rannsókna og þarf að kanna betur með fjölpáttagreiningu þegar heildar-rannsókninni er lokið (31, 32).

Athygli vakti að fram kom munur milli kynja í sambandi PTH við ýmsa þætti. Heildarkalsíum hefur til dæmis neikvæða fylgni við PTH hjá körlum en enga fylgni við PTH hjá konum. Fosfór sýndi neikvæða fylgni við PTH mælt bæði með PTH elecsys og PTH cap hjá konum en enga fylgni hjá körlum. Því virðist vera nokkur munur á beinefnaskiptum milli kynja og veður upp þá spurningu hvort stjórnun á framleiðslu PTH sé með einhverjum hætti öðruvísi hjá konum en körlum. Ekki væri órökrétt að ætla það þar sem beinþéttni og beinefnaskipti er mismunandi milli kynja. Nánari rannsókna er þörf til að kanna þetta.

Rannsókn okkar er meðal þeirra fyrstu sem ber saman hefðbundna og nýja aðferð til mælinga á PTH og er hér um nokkuð stóra rannsókn að ræða. Annar kostur er að rannsóknarhópurinn kemur úr mjög einsleitu þýði sem minnkar líkur á skekkjum vegna líffræðilegs misræmis í þýðinu. Þá voru einstaklingarnir á mjög breiðu aldersbili sem er augljós kostur þar sem beinbúskapur breytist mjög með aldri. Útlökun einstaklinga á lyfjum og með sjúkdóma gerir okkur einnig kleift að komast hjá þáttum sem trufla eðlileg PTH efnaskipti og gætu skekkt niðurstöður.

Helstu takmarkanir rannsóknarinnar voru í fyrsta lagi að um þversniðsrannsókn var að ræða. Ekki er víst að sömu niðurstöður hefðu fengist ef sömu einstaklingunum hefði verið fylgt eftir í 40 ár. Einnig verður mæling á árstíðasveiflum ekki eins góð þar sem best hefði verið að mæla sömu einstaklingana endurtekið yfir árið. Þannig hefðum við náð að minnka áhrif breytileika milli einstaklinga. Annað sem er vandamál með allar þýðisrannsóknir (cohort study) er að ekki er alveg víst að rannsóknarhópurinn sé dæmigerður fyrir þýðið. Þar sem 68% boðaðra mættu er ekki hægt að fullyrða um hvort útkoman hefði verið önnur ef fleiri hefðu mætt. 68% er þó þokkaleg þátttaka í svo stórra rannsókn.

Ályktanir

Munur er á milli PTH elecsys og PTH cap mæliaðferðanna sem líklega má rekja til stórra niðurbrotsefna PTH. Sú hækkun sem verður á heildar-PTH með aldri gæti skýrst að miklu leyti vegna versnandi nýrnastarfsemi og virðist að mestu vera til komin vegna aukningar á stórum niðurbrotsefnum PTH sem trufla hefðbundnar mæliaðferðir. Aukið fituhlutfall virðist á hinn bóginn tengjast PTH(1-84) beint en ekki niðurbrotsefnum þess. Í ljósi þessara niðurstæðna kæmi til álita að breyta viðmiðunargildum heildar-PTH aðferðanna, aldursstaðla þessarar að-

ferðir eða miða niðurstöðurnar að einhverju leyti við nýrnastarfsemi. Að auki gefur þessi mikla fylgni PTH við fituhlutfall ástæðu til að ætla að leiðrétta þurfi PTH gildi fyrir líkamspýngd.

Þakkir

Sérstakar þakkir fyrir veitta aðstoð fá þær Dána Óskarsdóttir fyrir allar beinþéttmælingarnar, Edda Halldórsdóttir fyrir blóðrannsóknirnar og Guðrún Kristinsdóttir fyrir yfirumsjón og skipulagningu. Einnig vilja höfundar þakka Styrktarsjóði St. Jósefsspítala Landakoti fyrir styrk til rannsóknarinnar og Roche Diagnostics Corporation og Scantibodies Laboratory Inc. fyrir efniskostnað.

Heimildir

- Wilson. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed ed: W.B. Saunders Company; 1998.
- Erdmann S, Burkhardt H, von der Mark K, Muller W. Mapping of a carboxyl-terminal active site of parathyroid hormone by calcium-imaging. *Cell Calcium* 1998; 23: 413-21.
- Erdmann S, Muller W, Bahrami S, Vornehm SI, Mayer H, Bruckner P, et al. Differential effects of parathyroid hormone fragments on collagen gene expression in chondrocytes. *J Cell Biol* 1996; 135: 1179-91.
- Kaji H, Sugimoto T, Kanatani M, Miyauchi A, Kimura T, Sakakibara S, et al. Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments stimulate osteoclast-like cell formation and osteoclastic activity. *Endocrinology* 1994; 134: 1897-904.
- Murray TM, Rao LG, Muzaffar SA. Dexamethasone-treated ROS 17/2.8 rat osteosarcoma cells are responsive to human carboxylterminal parathyroid hormone peptide hPTH (53-84): stimulation of alkaline phosphatase. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 120-3.
- Isaacs RJ, Chakravarthy B, Maclean S, Morley P, Willick G, Divieti P, et al. Receptors for the carboxyl-terminal region of pth(1-84) are highly expressed in osteocytic cells. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 441-7.
- Vargas V, Mayer H, Somjen D, Kaye AM, Divieti P. Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Bone* 2002; 30: 78-84.
- Inomata N, Akiyama M, Kubota N, Juppner H. Characterization of a novel parathyroid hormone (PTH) receptor with specificity for the carboxyl-terminal region of PTH-(1-84). *Endocrinology* 1995; 136: 4732-40.
- Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000; 58: 753-61.
- Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard JH, Lepage R, D'Amour P. Synthetic carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTH-related peptide receptor. *Endocrinology* 2001; 142: 1386-92.
- Coen G, Bonucci E, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Nicolai GA, et al. PTH 1-84 and PTH „7-84“ in the noninvasive diagnosis of renal bone disease. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 348-54.
- Hruska KA, Martin K, Mennes P, Greenwalt A, Anderson C, Klahr S, et al. Degradation of parathyroid hormone and fragment production by the isolated perfused dog kidney. The effect of glomerular filtration rate and perfusate CA⁺⁺ concentrations. *J Clin Invest* 1977; 60: 501-10.
- Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44: 805-9.
- John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Juppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4287-90.

15. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosen T, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Serum intact parathyroid hormone in a random population sample of men and women: relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 104-8.
16. Sigurðsson G, Franzson L. Increased bone mineral density in a population-based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. *J Intern Med* 2001; 250: 51-6.
17. Blind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S, Flentje D, Fischer S, Gohring U, et al. Two-site assay of intact parathyroid hormone in the investigation of primary hyperparathyroidism and other disorders of calcium metabolism compared with a midregion assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 353-60.
18. Togashi K, Takahashi N, Ando K, Tsukamoto Y, Marumo F. Comparison of different parathyroid hormone radioimmunoassays in uremic patients with secondary hyperparathyroidism. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 77-82.
19. Frolich M, Walma ST, Paulson C, Papapoulos SE. Immunoradiometric assay for intact human parathyroid hormone: characteristics, clinical application and comparison with a radio-immunoassay. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 69-72.
20. St John A, Thomas MB, Davies CP, Mullan B, Dick I, Hutchison B, et al. Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron* 1992; 61: 422-7.
21. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barre M, D'Amour P. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3923-9.
22. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John MR, Rao SD, Schmidt-Gayk H, et al. Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 605-14.
23. Nakanishi S, Kazama JJ, Shigematsu T, Iwasaki Y, Cantor TL, Kurosawa T, et al. Comparison of intact PTH assay and whole PTH assay in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 1): S172-4.
24. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1460-8.
25. Orwoll ES, Meier DE. Alterations in calcium, vitamin D, and parathyroid hormone physiology in normal men with aging: relationship to the development of senile osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1262-9.
26. Armbrrecht HJ, Boltz MA, Forte LR. Effect of age on parathyroid hormone and forskolin stimulated adenylate cyclase and protein kinase activity in the renal cortex. *Exp Gerontol* 1986; 21: 515-22.
27. Divieti P, John MR, Juppner H, Bringhurst FR. Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology* 2002; 143: 171-6.
28. Holbrook TL, Barrett-Connor E. The association of lifetime weight and weight control patterns with bone mineral density in an adult community. *Bone Miner* 1993; 20: 141-9.
29. Sigurðsson G, Franzson L, Þorgeirsdóttir H, Steingrimsdóttir L. D-vítamínhagur og árstíðabundnar sveiflur í ýmsum aldursþópum kvenna á Íslandi. *Læknablaðið* 1999; 85: 398-405.
30. Sigurðsson G, Franzson L, Steingrimsdóttir L, Sigvaldason H. The association between parathyroid hormone, vitamin D and bone mineral density in 70-year-old Icelandic women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 1031-5.
31. Minisola S, Pacitti MT, Scarda A, Rosso R, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Serum ionized calcium, parathyroid hormone and related variables: effect of age and sex. *Bone Miner* 1993; 23: 183-93.
32. Burritt MF, Pierides AM, Offord KP. Comparative studies of total and ionized serum calcium values in normal subjects and patients with renal disorders. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 606-13.