

Osteoporóza, riziko zlomenin a biochemické markery kostní remodelace

Prof. MUDr. Jan ŠTĚPÁN, DrSc., Univerzita Karlova, 1. LF, III. interní klinika, Praha

Důvody současného velkého zájmu o osteoporózu jsou nejenom zdravotnické, ale také sociální a ekonomické. Osteoporóza je onemocněním masového výskytu a jako hlavní příčina zlomenin ve vyšším věku je časovanou hrozbou pro ekonomiku zdravotnictví. Souvisí to zejména s prodlužující se střední délkou života a zvyšujícím se počtem starších osob. Většina zlomenin proximálního femuru, kterých bylo v roce 1997 přes 17 000, totiž vzniká u osob starších 70 let (84% u žen a 66% u mužů) (1). Od roku 1960 se v České republice počet žen i mužů ve věku 70 let a starších téměř zdvojnásobil a podle demografických údajů se bude dále zvyšovat. S tím pochopitelně dále poroste počet zlomenin, operací a náklady na péči o postižené pacienty. Závažné jsou však i další typicky osteoporotické zlomeniny - komprese obratlových těl, zlomeniny distálního předloktí, pánve, proximálního humeru, distálního femuru a žeber. Pravděpodobnost prodělat do konce života některou z osteoporotických zlomenin má 40 žen a 13 mužů ze sta. Přímé materiálové náklady na léčení zlomenin a osteoporózy v České republice v r. 1996 činily 2,5 miliardy Kč, skutečné náklady však byly podstatně vyšší a během dalších let se budou znásobovat (2). Jediným zdůvodněným způsobem, jak snížit počet zlomenin a náklady na jejich léčbu, je včas identifikovat ohrožené osoby, předejít u nich dalšímu úbytku kostní hmoty a tím snížit riziko osteoporózy a zlomenin. Tím se dostáváme k jedné ze základních otázek - jak zjistit riziko zlomenin u jednotlivého pacienta.

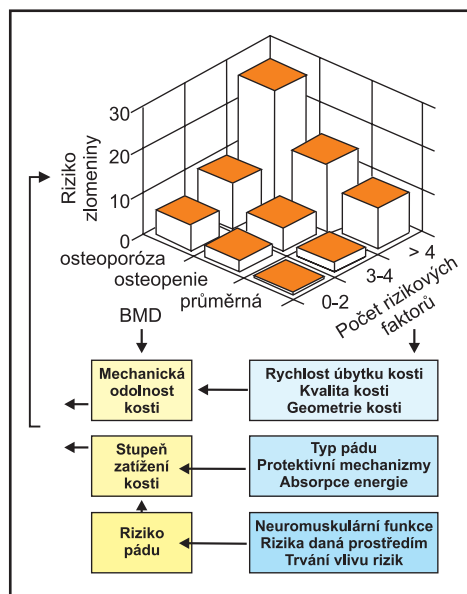
A. Klinická diagnóza osteoporózy a riziko zlomenin

Osteoporóza je definována jako progresující systémové onemocnění skeletu charakterizované stupněm úbytku kostní hmoty a poruchami mikroarchitektury kostní tkáně a v důsledku toho zvýšenou náchylností kostí ke zlomeninám (3). V praxi se však klinická diagnóza osteoporózy často vyslovuje chybně - jen na základě pouhého změření denzity kostního minerálu. Pacient je tím zbytečně stresován a řadu let mu mohou být zbytečně předepisovány drahé léky. Odrazem toho může být i skutečnost, že v České republice během uplynulých 10 let vzrostly náklady na medikamentózní léčbu os-

teoporózy 70x, ačkoli jsou účinně léčena pouze 4% žen s osteoporózou (2). V uvedeném období se přitom zdvojnásobila incidence zlomenin proximálního femuru. Účinná medikamentózní léčba osteoporózy je drahá (tisíce až desetitisíce korun ročně), může mít nežádoucí účinky a její monitorování je nákladné. Taková léčba má zdůvodnění jen pokud prokazatelně snižuje riziko zlomenin. Dá se však riziko zlomenin spolehlivě určit? S plnou jistotou jistě nikoli; jedná se o statistický odhad. Nicméně míra spolehlivosti takového odhadu se zvyšuje s počtem uvažovaných rizikových faktorů (4). Místo rizika odhadovaného jen podle obsahu minerálu ve skeletu se dnes prosazuje koncepce posuzování kumulativního rizika zlomenin (graf 1). Takto lze účelně využít dostupných prostředků a garantovat nákladnou léčbu os-

teoporózy pro nejvíce ohrožené pacienty. Cílem tohoto článku je popsat uplatnění biochemických vyšetření při hodnocení rizika osteoporózy a zlomenin a při monitorování léčby. K tomu je vhodné vysvětlit některé další souvislosti.

Všichni zdraví lidé nemají stejné množství minerálu v kostech. Protože i zde platí rozložení podle gaussovské křivky, má plných 15% zdravých dospělých žen před menopauzou denzitu minerálu v kostech sniženu v rozmezí -1 až -2,5 směrodatné odchylky pod průměr. Tento stupeň deficitu kostního minerálu se označuje jako osteopenie (3). Oste-



Graf 1.: Koncepce kumulativního rizika zlomenin. Denzita kostního minerálu (BMD) je t.č. nejlépe kvantitativně hodnotitelnou determinantou rizika zlomenin.

Podle Štěpán, J.: Osteoporóza a riziko zlomenin. Forum Medicinæ, 1, 1999, 42-53.

openie je projevem fyziologické variability skeletu, zejména v důsledku působení genetických faktorů a v menší míře i vlivů výživy a fyzické aktivity na utváření kostní hmoty v dospívání. Při zrychleném úbytku kostní hmoty po menopauze jsou právě ženy s takto nízkou kostní hmotou vystaveny většímu riziku osteoporózy než ženy, které do období menopauzy vstupují s průměrnou nebo nadprůměrnou kostní hmotou.

Jako nemoc (osteoporóza) se označuje až snížení obsahu minerálu ve skeletu o více než 2,5 směrodatné odchylky pod průměr u mladých zdravých žen (3). Zatímco v období menopauzy má osteoporózu necelé jedno procento žen, s postupujícím věkem se počet nemocných osteoporózou zvyšuje. Kolem 80. roku věku má osteoporózu už polovina českých žen (1). A jaký to má vztah k riziku zlomeniny? Obecně platí, že každým snížením denzity kostního minerálu o 1 směrodatnou odchylku pod průměr se zdvojnásobuje riziko zlomeniny (5). Má-li tedy žena kostní denzitu sníženu o 2,5 směrodatné odchylky pod průměr u mladých zdravých žen, je její riziko zlomeniny pětinašobně vyšší. V České republice však má takto nízkou denzitu kostí kolem 400 000 žen a 200 000 mužů. Jen necelá 3% z nich během jednoho roku utrpí zlomeninu. Je to důvodem pro léčení všech 600 000 lidí? Publikované studie a zdravotní pojišťovny tuto představu odmítají jako nezdůvodněnou. Někteří lékaři se však domnívají, že je oprávněná. Pomocí periferních kostních denzitometrů provádějí plošný screening a každému, kdo má kostní denzitu pod - 2,5 směrodatné odchylky, doporučují léčbu. Pokud není motivací předepisování jen určitých léků a odmyslíme-li, že periferní (a zejména ultrazvukové) denzitometry nejsou vhodné pro monitorování nehormonální léčby, jde jistě o jeden ze způsobů, jak šířit povědomí o osteoporóze. Účinněji však v tom pomáhají praktičtí lékaři a sdělovací prostředky, jejichž prostřednictvím se ohrožené skupiny populace dovídají

kvalitní informace o rizikových faktorech osteoporózy (6). Jde například o pacienty, kteří sami (nebo některý z jejich rodičů) prodělali zlomeninu po 45. roce věku, ženy po předčasném přechodu a ženy s déletrvajícím poruchami cyklu, pacienty léčené glukokortikoidy a thyroidálními hormony a osoby starší 60 let, pokud mají nízkou tělesnou hmotnost (< 57 kg). Právě u nich by měla být přednostně změřena kostní denzita.

B. Biochemická vyšetření při diferenciální diagnostice osteoporózy

U pacienta s denzitometricky dokumentovaným stupněm úbytku kostního minerálu musí lékař prokázat, že pacient je ohrožen nebo již trpí osteoporózou a ne jinou metabolickou nebo nádorovou osteopatií (např. osteomalácií, Pagetovou kostní chorobou, primární hyperparatyreózou, mnohočetným myelomem) a musí upřesnit příčinu úbytku kostní hmoty (např. dlouhotrvající deficit sexagenů, hyperkortizolismus, hypertyreóza, střevní malabsorpce, chronická nedostatečnost ledvin). Přitom se nemůže obejít bez kvalitního rtg a biochemického vyšetření.

Laboratorní biochemická vyšetření u nemocných s kostním onemocněním mají několik cílů:

1. Dokumentovat celkový stav pacienta a přispět k diferenciální diagnos-

tice osteopatií a stavů, které k nim vedou, např. hyperkalcémie a hypokalcémie (6) (tab. 1). Více než 1,5-násobné zvýšení sérové celkové ALP svědčí, že u pacienta nejde velmi pravděpodobně o osteoporózu, ale o jinou vysokoobratovou osteopatii. Vyšší celková aktivita sérové ALP však vypovídá spolehlivě o zvýšení aktivity osteoblastů jen za předpokladu, že je aktivita GMT normální. V opačném případě je vhodné stanovit kostní izoenzym ALP. Vyšší kostní ALP upozorní na vysokou aktivitu osteoblastů zejména při Pagetově kostní chorobě, kdy může být koncentrace osteokalcinu jen hraniční nebo zcela normální. Výrazné snížení aktivity sérové ALP (resp. kostního a jaterního isoenzymu) signalizuje vrozený defekt, hypofosfatázii. Kostní ALP zpravidla koreluje statisticky velmi významně s koncentrací osteokalcinu v séru. Výjimkou je už zmíněná disociace výpovědi obou markerů při Pagetově kostní chorobě a charakteristické snížení koncentrace osteokalcinu při hyperkortizolismu, kdy bývá kostní ALP naopak zvýšená. Diferenciálně diagnosticky cenná může být také výrazná převaha aktivity kostního isoenzymu kyselé fosfatázy nad markery osteoresorpce u dětí s osteopetrózou. Další uplatnění markerů v diferenciální diagnostice je uvedeno v bodě 3.

2. Dokumentovat homeostázu vápníku a fosforu (případně hořčíku). U nemocných s osteoporózou, jejíž příčinou je deficit pohlavních hor-

Standardně prováděná vyšetření	Diferenciální diagnostika	Cílená vyšetření
fS-Ca, PO ₄ , ALP, GMT dU-Ca	Hyperkalcemický a hypokalcemický syndrom, Pagetova kostní choroba.	fS-Ca ²⁺ , iPTH, isoenzymy ALP, 25-hydroxyvitamin D 2-hodinový test: fU-Ca, PO ₄ , renální tubulární práh pro fosfáty
fP-osteokalcin	Hyperkortizolismus	dU-volný kortizol
fS-TSH	Hypertyreóza	fS-T ₃ , T ₄
fS-testosteron (muži)	Hypogonadismus	fS-volný testosteron, LH
fS-elektroforéza bílkovin	Mnohočetný myelom	difer. diagnostika panaproteinémie

f - nalačno, S - sérum, P - plazma, U - moč, d - za 24 hod, iPTH - imunoreaktivní parathormon
Tab. 1. Doporučená laboratorní vyšetření při diferenciální diagnostice osteoporózy (kromě základních biochemických a hematologických vyšetření)

monů nebo stárnutí, jsou koncentrace sérového kalcia a fosfátů v mezích normálních hodnot. U starších lidí s dlouhodobě nedostatečným příjmem vápníku a vitamínu D však lze zjistit v séru snížené koncentrace 25-hydroxyvitamínu D a hraniční zvýšení koncentrace intaktního imunoreaktivního parathormonu (iPTH). Oba tyto ukazatele se při suplementaci vápníkem a vitamínem D upravují do oblasti fyziologických hodnot. Zvýšenou kostní remodelaci vedoucí k osteoporóze může m.j. navodit těžká a dlouhotrvající hyperkalcie. Ale jen malá část pacientů s hyperkalcie má skutečný „renální únik kalcia“.

Tito pacienti mají koncentrace vápníku v séru na dolní hranici fyziologických hodnot; důsledkem toho je mírné zvýšení sérových koncentrací PTH a tím navozená vyšší osteoresorpce. Naopak normální nebo snížený sérový PTH a současně zjištěná hraničně vyšší koncentrace vápníku v séru obvykle svědčí pro nadměrnou absorpci vápníku. Pokud je koncentrace sérového iPTH zvýšená a poklesne po podání thiazidu, jde pravděpodobně o sekundární hyperparatyreózu, podmíněnou renálním únikem kalcia. Pokud sérový PTH po podání thiazidu nepoklesne, pacient trpí pravděpodobně primární hyperparatyreózou. Thiazidová diuretika zvyšují tubulární reabsorpci vápníku a zvyšují tak koncentraci kalcia v séru.

3. Dokumentovat úroveň kostní remodelace. Kostní remodelace je za fyziologických podmínek u zdravých dospělých osob charakterizována anatomickým a funkčním spřažením aktivity osteoklastů a osteoblastů. Toto spřažení je vyjádřeno i vzájemným vztahem mezi markery osteo-

resorpce a kostní novotvorby. U zdravých dospělých osob i u rostoucích dětí proto hodnoty markerů spolu navzájem statisticky velmi významně korelují (7). Jejich disociace vypovídá o poruše spřažení funkce osteoklastů a osteoblastů. Příkladem při mnohočetném myelomu je zvýšení markerů osteoresorpce ve stupni, který je zcela nepřiměřený malé změně markerů novotvorby kosti. Obdobně se při metastázách karcinomu prostaty do kostí nebo při osteomalacii zjišťuje aktivitu kostní ALP, která je nepřiměřeně vysoká v porovnání s markery osteoresorpce (6). Markery tedy vyjadřují nejen

úbytku kostní hmoty a pozdější osteoporózy (8). V tak krátkém časovém úseku nelze jinými metodami úbytek kostní hmoty prokázat. Po 6-12 měsících lze zvýšenou kostní remodelaci dokumentovat i pomocí markerů kostní novotvorby. Nicméně i pak lze biochemicky prokázat převahu osteoresorpce nad novotvorbou. Tento stav přetrvává během nejméně 10 let po menopauze, i když absolutní hodnoty markerů kostní remodelace postupně klesají.

Biochemické markery kostní remodelace jsou jednak produkty degradace kostní matrix uvolněné při

osteoresorpci z organické kostní matrix, jednak sérové nebo močové proteiny a enzymy syntetizované v osteoblastech nebo osteoklastech. Markery se sice rozdělují na markery osteoresorpce a novotvorby kosti, ale ve skutečnosti jak u zdravých lidí, tak i ve většině patologických situací jsou funkce kostních buněk spřaženy a oba typy markerů se mění ve stejném



normální trabekulární kosti



trabekulární kosti postižené osteoporózou

směru, i když v nestejném stupni.

směru, i když v nestejném stupni. stupeň kostní resorpce a novotvorby, ale také rovnováhu (spřažení) mezi oběma procesy. Spřažení aktivity osteoklastů a osteoblastů je v různém stupni porušeno nejen za různých patologických situací, ale i fyziologicky (po menopauze a ve stáří). Lze to dokumentovat disociací biochemických markerů u žen v prvních letech po menopauze. Např. deficit sexagenů navozuje již po několika týdnech zvýšení osteoresorpce, které není kompenzováno úměrným zvýšením novotvorby. Důsledkem toho je izolované zvýšení hodnot markerů osteoresorpce, kterého lze užít k velmi časně identifikaci těch žen, které mají po menopauze zvýšené riziko akcelerovaného

směru, i když v nestejném stupni.

Hodnoty biochemických markerů v séru nebo v moči mohou být ovlivněny řadou faktorů:

- stupněm kostní remodelace (osteoresorpce nebo novotvorby),
- tvorbou a uvolňováním obdobných markerů z tkání jiných než kost,
- metabolickou clearance (v játrech, ledvinách, vychytávání markeru v jiných tkáních, např. na kostní hydroxyapatit),
- preanalytickými vlivy (doba odběru materiálu, způsob oddělení séra či plazmy, protisrážlivé prostředky, hemolýza, uchovávání vzorku, zmrazení),
- analytickými faktory při vlastním

stanovení markerů (typ antigenu rozpoznávaného protilátkou užitou v imunoanalýze, oddělení chemicky příbuzných nebo rušivých látek, pipetování, měření).

Tyto podmínky se mohou lišit také při různých typech osteopatií, a proto ani výpověď jednoho markeru při daném onemocnění nelze přímo přenášet pro interpretaci výsledků při jiném onemocnění nebo u jiné věkové skupiny vyšetřovaných osob. Výpověď markeru je tedy třeba ověřit pro danou klinickou situaci.

Markery se liší svou specificitou a senzitivitou.

Podmínku *specificity pro kostní tkáň* splňují kostní izoenzym alkalické fosfatázy, osteokalcin a osteoklastická kyselá fosfatáza. Pro kolagen typu I, který je dominantním kolagenem kostní matrix jsou specifické extendující řetězce prokolagenu typu I a degradační produkty kolagenu typu I (deoxyypyridinolin, CTx a NTx). Požadavek *sensitivity* markerů (tedy i na jejich krátkodobou i dlouhodobou reprodukovatelnost) (9) vynikne, uvedeme-li, že ve srovnání s hodnotami u mladých zdravých osob je remodelace při osteoporóze změněna zpravidla jen o několik desítek procent. Pokud lze marker stanovit s variačním koeficientem (CV) 5-10% (typicky některé metody měření sérové ALP, osteokalcinu, PINP, CTx), pak nejmenší zjistitelná změna markeru (12-28%) zpravidla postačuje i u jednotlivých pacientů s osteoporózou ke zjištění změny oproti hodnotám u mladých zdravých osob (20-60%). Stanovení většiny markerů v moči je (m.j. i pro nutnost korekce na močový kreatinin) zatíženo větší chybou (15-48%) a vzhledem k odpovídající nejmenší zjistitelné změně markeru (36-132%) a obvyklým změnám markeru při osteoporóze (40-70%) je interpretace výsledků u jednotlivých pacientů obtížná. Proto se dnes od stanovení močových markerů upouští.

Důležitou podmínkou reprodukovatelnosti výsledků měření všech mar-

kerů kostní remodelace, které mají krátký biologický poločas, je odběr krve vždy ve stejnou denní dobu, protože markery mají výrazný cirkadiánní rytmus s maximem v ranních hodinách.

Normální hodnoty markerů zde nejsou uvedeny, protože žádný marker zatím není standardizován a každá laboratoř musí mít vlastní rozmezí normálních hodnot. Údaje výrobců souprav lze přijmout pouze jako orientační. Každá laboratoř musí rovněž dokumentovat vlastní data o reprodukovatelnosti metody. Užívání komerčních souprav je nákladné a indikace vyšetření musejí být zodpovědně zvažovány.



Z **markerů kostní novotvorby** má stanovení **izoenzymů ALP** hlavní indikace při diferenciální diagnostice hyperfosfatázie. Elektroforetická separace různých forem ALP je rychlá a dostupná a může identifikovat i nádorové ALP. Imunoanalýzy kostní ALP zatím zklamaly, protože užívané protilátky jeví klinicky významnou zkříženou imunoaktivitu s jaterním izoenzymem. **Extendující řetězce prokolagenu** typu I (např. PINP) se uplatňují nejen v diferenciální diagnostice poruch syntézy kolagenu (osteogenesis imperfecta, hyperkortizolismus), ale také při monitorování léčby osteoporózy. **Osteokalcin** je specificky syntetizován v osteoblastech kosti a dentinu. Jeho

exprese je stimulována 1,25-dihydroxyvitamínem D, kofaktorem syntézy tří reziduí kyseliny gama-karboxyglutamové (Gla) je vitamin K. Osteokalcin se zčásti ukládá do extracelulární kostní matrix, zčásti přechází do oběhu jednak jako intaktní molekula, jednak jako její fragmenty. Osteokalcin v séru je labilní a poměrně rychle a individuálně nestandardně se proteolyticky degraduje. Asi třetinu imunoreaktivního osteokalcinu v oběhu tvoří intaktní osteokalcin (49 aminokyselin - AK), asi třetinu různé malé fragmenty osteokalcinu a asi třetinu velký fragment molekuly proteinu (43 AK). Intaktní osteokalcin lze s výhodou měřit v plazmě, která je hned po odběru krve zmrazena na -70°C (kit OSCAtest), případně v séru odebraném do speciálních zkumavek (OSCAstabil, BRAHMS, Berlín). Měření intaktního osteokalcinu v nekonzervovaném séru nelze doporučit. Pro takové případy je vhodnější měřit sumu intaktního osteokalcinu a jeho velkého štěpu pomocí dvou protilátek (kit N-Mid Osteocalcin, CIS, Francie). Různé komerčně dostupné imunoanalýzy se liší specificitou pro osteokalcin a jeho štěpy. Proto jsou výsledky různých komerčních kitů jen málo srovnatelné. V krvi má osteokalcin krátký biologický poločas, je metabolizován játry a vylučován ledvinami. Tím je limitována jeho výpověď (10). Při osteoporóze při deficitu sexogenů je výpověď osteokalcinu srovnatelná s výpovědí všech ostatních markerů. Pouze během prvního roku po menopauze u žen se koncentrace osteokalcinu (a dalších markerů kostní novotvorby) zvyšuje významně pomaleji než koncentrace markerů osteoresorpce a v tomto období proto nemají osteokalcin nebo kostní izoenzym sérové ALP očekávanou klinickou výpověď (8). Při hyperkortizolismu je syntéza osteokalcinu v osteoblastech suprimována, podnormální koncentrace osteokalcinu má diagnostickou výpověď a zvyšování koncentrace je ukazatelem úspěšné léčby základního onemocnění. Kar-

boxylace osteokalcinu v poloze gama může být porušena při některých typech osteoporózy, zejména u starých lidí, a stanovení takto modifikovaného osteokalcinu by mohlo mít další cennou výpovědní hodnotu (11).

K **markerům osteoresorpce** patří degradační produkty kolagenu typu I a osteoklastická kyselá fosfatáza. Kalcipurie (Ca / kreatinin v druhé ranní moči, dvouhodinový test) informuje o osteoresorpci pouze orientačně. Příčné spojky kolagenu typu I (**pyridinolin a deoxypyridinolin**) jsou v oběhu a v moči přítomny jednak jako volné, jednak jako asociované v obou nehelixových koncových úsecích kolagenu označovaných jako C- a N-**telopeptidy**. V moči lze stanovit pyridinolin a deoxypyridinolin jako volný, nebo jako celkový (po kyselé hydrolyze moče) pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie. Pro imunoanalýzu volných spojek lze užít komerčních kitů (např. deoxypyridinolin volný a vázaný v nízkomolekulárních peptidech, Pyrilinks-D, Metra, USA). Pyridinolinové a deoxypyridinolinové spojky kolagenu typu I ať již volné, nebo asociované v peptidech nejsou pro kolagen ani pro kost absolutně specifické a asi pětina močového deoxypyridinolinu pochází ze tkání jiných než kost. Imunoanalýza spojek byla dokonce původně navržena jako specifický test postižení chrupavky při revmatoidní artritidě. S výhradou takto zkreslené výpovědi při stavech se zvýšeným metabolismem kolagenu v jiných tkáních je deoxypyridinolin v moči dospělých osob považován za poměrně specifický ukazatel osteoresorpce. Komerčně jsou dostupné také kity pro stanovení N-telopeptidů v moči (NTx, Ostex, USA) a C-telopeptidů v séru (ICTP, Orion, Finsko). Protilátka proti syntetické lineární sekvenci 8 aminokyselin obsažených v C-telopeptidu se užívá v kitu CrossLaps ELISA (CIS, Francie), Serum CrossLaps One Step ELISA (Osteometer, Dánsko) (12) a pro chemiluminiscenční stanovení (Elecsys, Roche). Výpověď produktů degradace kola-

geny má řadu omezení. U zdravých dospělých osob je asi 40 % pyridinolinových a deoxypyridinolinových spojek ve volné formě, zbytek je v peptidech. Se stupněm osteoresorpce se však toto zastoupení mění ve prospěch peptidové formy a klesá podíl volných spojek. V krvi jsou pochopitelně přítomny degradační produkty kolagenu také z jiných tkání než kosti. Peptidy jsou v ledvinách dále degradovány a v moči se zvyšuje absolutní množství volných spojek. Peptidicky vázané spojky jsou tedy produkty degradace kolagenu a volné spojky v moči mohou být produktem jejich periferního metabolismu. U starých lidí může být v důsledku zhoršení funkce ledvin významným způsobem ovlivněn periferní metabolismus pyridinolinových spojek. Při hormonální substituční léčbě žen s osteoporózou klesá vylučování volných spojek i jejich peptidů, zatímco při léčbě bisfosfonáty klesá jen podíl peptidicky vázaných spojek. Dalším omezením jsou změny telopeptidů, ke kterým dochází při stárnutí kolagenu. Takovým fenoménem je izomerizace asparagिनových zbytků v již zmíněné sekvenci 8 aminokyselin C-terminálního telopeptidu. Ve zralejším kolagenu je takto modifikovaných řetězců více a naopak. Izomerizace je specifickými protilátkami rozpoznávána a množství měřeného telopeptidu proto závisí i na stupni zralosti degradovaného kolagenu.

Osteoklastickou **kyselou fosfatázu** lze stanovit imunoanalýzou v séru (13) nebo fotometricky v plazmě (jako tartarát - rezistentní enzym) (7). Využití enzymu jako markeru osteoresorpce je limitováno, protože vypovídá spíše o množství osteoklastů a nikoli o jejich osteoresorpční aktivitě. Svědčí o tom vysoká aktivita osteoklastické kyselé fosfatázy v plazmě dětí s osteopetrózou anebo velmi pomalý, průměrně 10 dnů trvající, pokles aktivity enzymu po odstranění adenomu příštítných tělísek u nemocných s primární hyperparatyreózou (6). Přesto u pacientů s osteoporózou aktivita osteoklastické kyselé fosfatázy koreluje statisticky

vysoce významně s markery osteoresorpce a lze ji užít jak k hodnocení stupně kostní remodelace, tak k monitorování účinnosti anti-resorpční léčby (14). Další cennou indikační oblastí pro stanovení osteoklastické kyselé fosfatázy je kostní onemocnění u pacientů s chronickým selháním ledvin (10), protože (na rozdíl od osteokalcinu či produktů degradace kolagenu) se enzym nevylučuje ledvinami a jeho aktivita koreluje se stupněm sekundární hyperparatyreózy.

C. Biochemická vyšetření při odhadu rizika zlomeniny a rozhodování o léčbě

Pokud lékař diferenciálně diagnosticky potvrdí osteoporózu nebo její zvýšené riziko (osteopenii) a vyloučí sekundární příčiny změn skeletu, musí pacienta informovat o vhodném dalším léčebném postupu. Vychází přitom z odhadu rizika zlomenin a z posouzení přínosu a rizik léčby pro pacienta.

Pokud jde o ženu s postmenopauzálně akcelerovaným úbytkem kostního minerálu, která chce a může dlouhodobě užívat **hormonální substituční léčbu (HST)** (m.j. nemá rodinnou nebo osobní anamnézu estrogen-dependentního nádorového onemocnění a má normální mamografický nálezy), je pro gynekologa denzitometrické zjištění osteopenie nebo osteoporózy (případně odpovídající stupeň změn ultrazvukových parametrů při kostní ultrasonometrii) dostatečným potvrzením vhodnosti dlouhodobého zajištění léčby. Vyšetření biochemického markeru k tomuto rozhodnutí nepřispívá, může však být použito během léčby k ověření efektu HST (viz níže).

Na rozdíl od HST, kde roční náklady léčby jsou nízké (kolem 4 000 Kč) a kde se léčba příznivě uplatňuje v řadě tkání a indikace se neřídí jen stavem skeletu, představuje rozhodování o dlouhodobé **nehormonální léčbě osteoporózy** (např. kalcitoninem nebo bisfosfonátem) daleko větší problém. S výjimkou su-

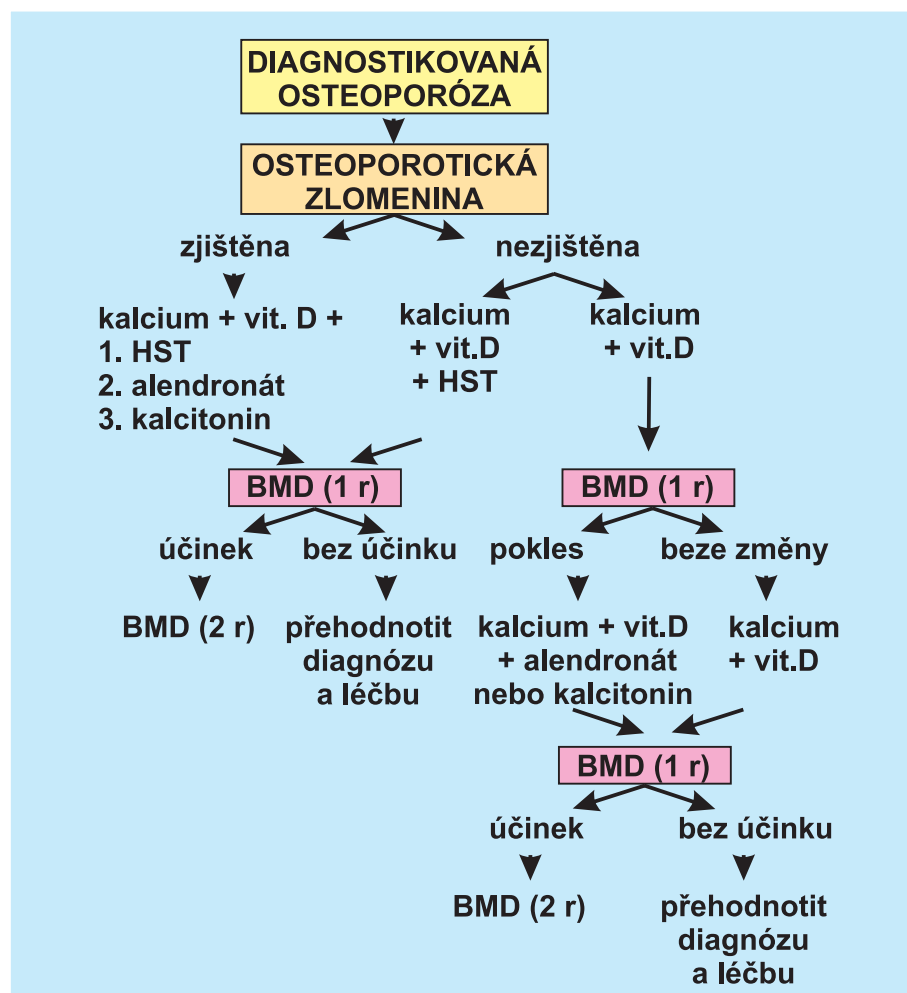
plementace kalcium a vitamínem D jde o nákladnou léčbu (19 000 - 43 000 Kč za rok), jejíž plná úhrada má být využita pro pacienty s prokazatelně vysokým rizikem zlomenin. Při odhadu rizika zlomeniny je nutné současně s kostní denzitou zvažovat nejméně 3 další faktory (neuvádíme faktory rizika pádů): *věk*, (resp. očekávanou zbývající délku života), *počet již prodělaných osteoporotických zlomenin* (prodělaná zlomenina nejméně zdvojnásobuje riziko další fraktury, nezávisle na denzitě kostního minerálu) a *rychlost úbytku kostní hmoty*. U žen před menopauzou a u mužů ubývá 0,2-0,5% kostní hmoty za rok. Během života však může být tento pomalý úbytek vystřídán obdobími zrychlené ztráty kostní hmoty. V prvních deseti letech po menopauze ztrácejí ženy za rok průměrně 1-2 % hmoty kostí, některé však až 7 %. Zrychlení úbytku kostní hmoty se zjišťuje také ve stáří, zpravidla po 70. roce věku. U žen, které jsou nejméně 30 let po menopauze, lze zvýšenou osteoresorpcí dokonce vysvětlit 40-50% variability kostní denzity (15).

Měření rychlosti úbytku kostní hmoty vypovídá o metabolickém obratu skeletu v daném časovém úseku. Hrubě vypovídá o tendenci změny skeletu v budoucnosti, ale u jednotlivého pacienta nelze užít jednorázového měření k predikci množství kostní hmoty po několika dalších letech. Pokud je u pacienta zjištěn zrychlený úbytek kostní hmoty (3% minerálu během jednoho roku), je riziko zlomenin v budoucnosti dvojnásobné, než o jakém svědčí jednorázově naměřená kostní denzita. Měří-li se rychlost úbytku kostního minerálu denzitometricky, vypovídá pochopitelně o změnách jen v měřeném úseku skeletu. Interval mezi měřeními závisí na přesnosti denzitometru. Roční změnu denzity o 3% lze hodnotit v bederní páteři (CV = 1%) už po roce, ale v proximálním femoru (CV = 1,9%) až po dvou letech.

Biochemické markery kostní remodelace jsou v praxi výhodnějším způsobem stanovení stupně kostní re-

modelace, i když vypovídají o úrovni kostní resorpce a novotvorby jen v celém skeletu. Několik prospektivních studií zcela přesvědčivě dokumentovalo, že pokud jsou hodnoty biochemického markeru osteoresorpce nad horní mezí normy, vypovídají o akcelerované osteoresorpci, tedy o úbytku kostní hmoty nejméně o 3% za rok a v důsledku toho zdvojnásobení rizika zlomenin. Hansen et al. (16) zjistili, že ženy, u kterých byl časné po menopauze pomocí biochemických markerů předpovězen akcelerovaný úbytek kostní hmoty, ztratily po dalších 12 letech

o 50% více kostního minerálu než ženy s basálně normálními kostními markery. Po 15 letech sledování utrpělo 23 z těchto žen periferní zlomeninu a 25 žen komprese obratlů. Ženy se zlomeninami měly vyšší bazální markery kostní remodelace, než ženy bez zlomenin (17). Ve velké multicentrické studii (EPIDOS ve Francii) byly bazální hodnoty močového C-telopeptidu (CTx) a volného deoxy pyridinolinu (nikoli však sérového osteokalcinu a kostní ALP) vyšší u žen, které během dalších dvou let utrpěly zlomeninu. Zvýšení CTx a volného deoxy pyridinolinu bylo

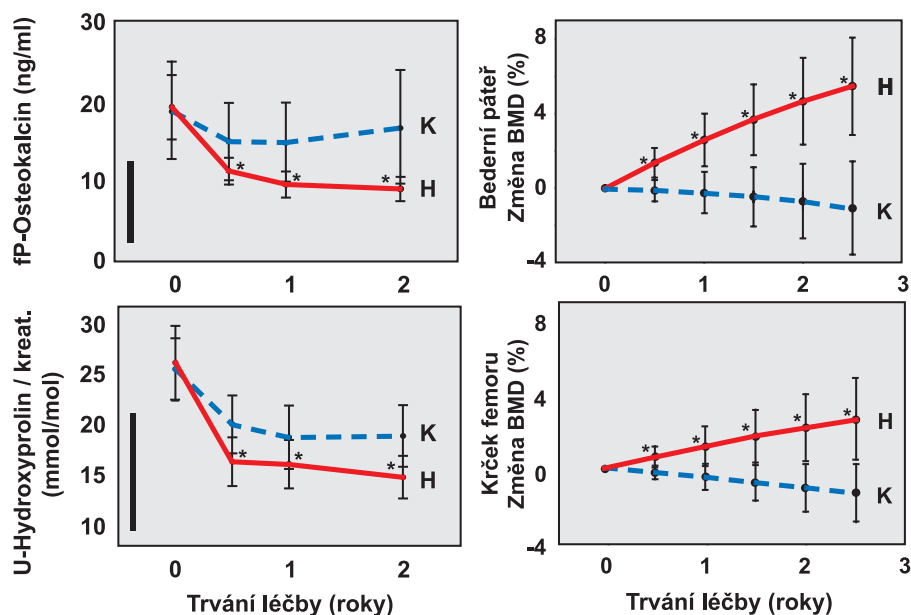


Graf 2.: Rozhodovací postup při léčbě osteoporózy a jejím monitorování. HST: hormonální substituční terapie u žen po menopauze; BMD: denzita kostního minerálu (bone mineral density); „bez účinku“ a „pokles“: hodnocení s přihlédnutím k chybě měření. Postup byl navržen a je užíván na pracovišti autora. Schéma se netýká sekundární osteoporózy, jejíž léčba má být kauzální. Ve schématu nejsou uvedeny další rizikové faktory zlomenin (např. genetické faktory, délka krčku femuru, biochemicky dokumentovaný stupeň remodelace nebo riziko pádů), které jsou zvažovány a uplatňovány podle konkrétní klinické situace. Podle Štěpán, J.: Osteoporóza a riziko zlomenin. Forum Medicinæ, 1, 1999, 42-53.

statisticky významně asociováno se zdvojnásobením rizika zlomeniny kyčle, a to nezávisle na denzitě kostního minerálu (18). Zvýšená osteoresorpce se přitom uplatňuje jednak snížením kostní hmoty, jednak perforacemi kostních trámčů, tedy zhoršováním kvality kosti. Výpovědní hodnotu však má i další z markerů kostní novotvorby, nedostatečně karboxylovaný osteokalcin. Zvýšené koncentrace tohoto markeru svědčí o špatném stavu výživy a zejména o deficitu vitamínu K a D. Ženy s hodnotami tohoto markeru nad horní hranici premenopauzálních koncentrací měly dvojnásobné riziko zlomenin v porovnání se ženami bez vyššího markeru (11).

Výpověď biochemických markerů má přesto nejméně dvě významná omezení. Nebyla dosud prokázána možnost užití jednorázového vyšetření kostních markerů k predikci rychlosti úbytku kostní hmoty u jednotlivých pacientů. Tuto výpověď mají markery jen při statistickém hodnocení větších skupin nemocných, kdy zvýšení biochemických markerů kostní remodelace nad horní hranici normálu svědčí o průměrně 3% úbytku kostní hmoty za rok. Za druhé, bazální zjištění zvýšené hodnoty biochemického markeru kostní remodelace nemůže identifikovat nemocné osteoporózou, kteří budou na léčbu (hormony, kalcitoninem nebo alendronátem) reagovat lépe nebo hůře. Rada klinických studií dostatečně prokázala, že léčbou kalcitoninem i alendronátem se po 3 - 5 letech riziko zlomenin obratlů (podobně i riziko zlomeniny proximálního femoru při léčbě alendronátem) prokazatelně sníží, a to bez ohledu na původní hodnotu markerů (19,20).

Přes uvedená omezení lze konstatovat, že nález zvýšené hodnoty biochemického markeru kostní remodelace (za předpokladu užití citlivého a specifického markeru s průměrnou chybou stanovení) přispívá nezávisle na výpovědi kostní denzity k rozhodování lékaře o stupni rizika zlomenin a vhodném způsobu léčby jeho pacienta. Takový pacient má tedy



Graf 3.: Změny biochemických ukazatelů kostní remodelace a kostní denzity u žen s postmenopauzálně zrychleným úbytkem kostní hmoty a osteoporózou léčených hormonální substituací (H) a nebo intranazálním lososím kalcitoninem (K). Silné sloupce u os markerů vyjadřují oblast normálních hodnot. Podle (22).

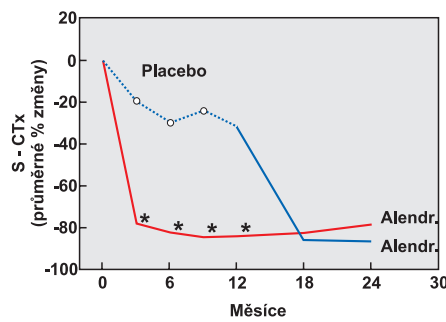
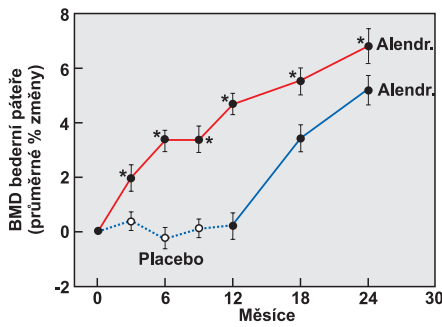
zhruba dvojnásobně vyšší riziko budoucí zlomeniny oproti pacientovi, který má obdobný stav skeletu, ale nemá zrychlený úbytek kostní hmoty. Sami proto u pacientů s normální hodnotou biochemického markeru a densitometricky dokumentovanou málo pokročilou osteoporózou (pokud není možná HST) zajišťujeme v prvním roce jen doporučený denní přívod kalcia a vitamínu D. Pokud se i pak kostní denzita prokazatelně sníží, přehodnocujeme léčbu (graf 2).

Výpověď dalších biochemických vyšetření o riziku zlomenin zatím nebyla dostatečně dokumentována. Samotné hodnocení koncentrací 25-hydroxyvitamínu D a parathormonu v séru u populace starších zdravých lidí nemělo přímou průkaznou výpověď o riziku zlomeniny (21). Otázka výpovědní hodnoty měření koncentrace estradiolu v séru je komplikována metodickými obtížemi měření nízkých koncentrací estradiolu různými metodami. Ženy s neměřitelným sérovým estradiolem (< 5 ng/l) však měly 2,5-krát vyšší riziko zlomenin kyčle a obratlů v porovnání se ženami s vyššími koncentracemi estradiolu v séru (21). V téže studii byla s mírným zvýšením rizika zlo-

menin obratlů (nikoli však kyčle) spojena i vysoká koncentrace SHBG v séru. Ženy s neměřitelnými koncentracemi esteradiolu a vysokými koncentracemi SHBG v séru měly relativní riziko zlomenin 7-krát zvýšené.

D. Biochemické markery při monitorování onemocnění a léčby

Třetí perspektivní oblastí uplatnění biochemických markerů kostní remodelace (vedle zmíněné diferenciální diagnostiky a odhadu rizika zlomenin) je monitorování onemocnění a léčby u jednotlivých pacientů. Ani z tohoto hlediska nejsou markery rovnocenné a pro různé situace jsou vhodné různé markery. Např. pro monitorování léčby osteomalacie, primární hyperparatyreózy nebo Pagetovy kostní choroby postačuje opakovaně měřit sérovou alkalickou fosfatase. O obnově funkce osteoblastů po odstranění příčiny hyperkortizolismu vypovídá úprava koncentrace osteokalcinu v séru. Pro monitorování léčby postmenopauzální osteoporózy hormonální substituací (graf 3) nebo alendronátem (graf 4)



Graf 4.: Změny biochemických ukazatelů kostní remodelace a kostní denzity u žen s postmenopauzálně zrychleným úbytkem kostní hmoty a osteoporózou léčených alendronátem a kalcielem (Alendr.) a nebo placebem a kalcielem (Placebo). *: statistická významnost změny v porovnání s placebem ($p < 0.01$). Podle Štěpán et al.: Clin. Chim. Acta v tisku

lze prakticky užít kteréhokoli kvalitního markeru, protože léčba účinně upravuje koncentrace markerů k premenopauzálním hodnotám (zpravidla více, než kolik činí minimální detekovatelná změna markeru) (22). Při léčbě postmenopauzální osteoporózy kalcitoninem však koncentrace markerů klesají v průměru jen k horní hranici premenopauzální normy markeru, tedy zpravidla méně, než činí minimální detekovatelná změ-

na markeru (graf 3). Obvyklé srovnání jedné hodnoty markeru po 6 měsících léčby s hodnotou před léčbou proto nebývá u jednotlivého pacienta průkazné (22) a bylo by třeba průběžného monitorování. Samotná opakovaná zjištění malé změny markeru u pacientů léčených kalcitoninem nebo kalcielem však nemohou být důvodem pro jakékoli klinicky relevantní opatření (např. vysazení léčby). U pacientek léčených hormonální

substitucí nebo alendronátem to sice platí také, nicméně nález nemění se hodnoty biochemického markeru po 3 až 6 měsících léčby je významnou podporou pro přehodnocení diagnózy a změnu léčby u nemocných, jejichž kostní denzita po roce léčby průkazně klesá. Nález stále zvýšené hodnoty biochemického markeru po 3 až 6 měsících léčby je kromě toho cenným upozorněním na možnou špatnou compliance pacientky, případně na nesprávný způsob užívání léku (např. alendronátu při snídání) nebo na špatnou individuální biologickou dostupnost nebo účinnost léku (23). Z tohoto hlediska má stanovení hodnoty biochemického markeru po 3 až 6 měsících léčby alendronátem nebo hormonální substitucí plně zdůvodnění a FDA ve Spojených státech ho doporučila. Před společnostími klinické biochemie a osteologickými společnostmi nyní stojí náležitý úkol unifikace a standardizace metod stanovení biochemického markeru (markerů).

LITERATURA

- 1.) Štěpán, J., Záhora, R., Poláková, L., Křenková, J., Mašatová, A.: Prevalence osteoporózy v České republice. Čas. Lék. Čes., 137, 1998, 237-239.
- 2.) Štěpán, J., Šmíd, M., Prokeš, M., et al: Ekonomické aspekty osteoporózy. Čas. Lék. Čes., 137, 1998, 707-715.
- 3.) WHO Study Group: Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical reports Series 843, World Health Organization, Geneva, 1994.
- 4.) Cummings, S.R., Nevitt, M.C., Browner, W.S., et al: Risk factors for hip fracture in white women. N. Engl. J. Med., 332, 1995, 767-773.
- 5.) Marshall, D., Johnell, O., Wedel, H.: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. Brit. Med. J., 312, 1996, 1254-1259.
- 6.) Štěpán, J.: Osteoporóza v praxi. Triton, Praha, 1998.
- 7.) Štěpán, J.J., Tesařová, A., Havránek, T., et al: Age and sex dependency of the biochemical indices of bone remodelling. Clin. chim. Acta, 151, 1985, 273-283.
- 8.) Štěpán, J.J., Pospíchal, J., Presl, J., Pacovský, V.: Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically-induced postmenopausal women. Bone 8, 1987, 179-284.
- 9.) Blumsohn, A., Eastell, R.: The performance and utility of biochemical markers of bone turnover: do we know enough to use them in clinical practice? Ann. Clin. Biochem., 34, 1997, 449-459.
- 10.) Štěpán, J.J., Lachmanová, J., Straková, M., Pacovský, V.: Serum osteocalcin, bone alkaline phosphatase

- 11.) Szulc, P., Chapuy, M.C., Meunier, P. J., Delmas, P. D.: Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. Bone, 5, 1996, 487-488.
- 12.) Christgau, S., Rosenquist, Ch., Alexandersen, P. et al: Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELIS, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides. Clin. Chem., 44, 1998, 2290-2300.
- 13.) Halleen, J. M., Karp, M., Viloma, S., et al: Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. J. Bone Mineral Metab., 14, 1999, 464-469.
- 14.) Štěpán, J. J., Pospíchal, J., Schreiber, V., et al: The application of plasma tartrate resistant acid phosphatase to assess changes in bone resorption in response to artificial menopause and its treatment with estrogen or norethisterone. Calcif. Tissue Int., 46, 1989, 273-280.
- 15.) Garnero, P., Sornay-Rendu, E., Chapuy, M. C., Delmas, P. D.: Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J. Bone Mineral Res., 11, 1996, 337-349.
- 16.) Hansen, M.A., Kirsten, O., Riis, B.J., Christiansen, C.: Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 years study. Brit. Med. J., 303, 1991, 961-964.
- 17.) Riis, S.B., Hansen, A.M.,

- Jensen, K., Overgaard, K., Christiansen, C.: Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture. A 15 year follow-up study. Bone, 19, 1996, 9-12.
- 18.) Garnero, P., Hausser, E., Chapuy, M.C. et al: Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. J. Bone Mineral Res., 11, 1996, 1531-1538.
- 19.) Stock, J.L., Avioli, L.V., Baylink, D.J., et al: Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women: three-year interim results of the PROOF study. J. Bone Mineral Res., 12, 1997, S149.
- 20.) Pols, H. A.P., Felsenberg, D., Hanley, D., Štěpán, J., et al: A multinational randomized trial of alendronate on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Osteoporosis Int., 9, 1999, 461-468.
- 21.) Cummings, S.R., Browner, W.S., Bauer, D. et al: Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. N. Engl. J. Med., 339, 1998, 733-738.
- 22.) Štěpán, J., Formánková, J., Mašatová, A., Michalský, M., Roseňová, Z.: Porovnání účinnosti léčby 17β-estradiolem a kalcitoninem u žen s úbytkem kostní hmoty po menopauze. Čas. Lék. Čes., 136, 1997, s. 242-248.
- 23.) Garnero, P., Dart, C., Delmas, P.D.: A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. Bone, 1999;24:603-609.