

Markery kostního obratu u osteoporózy

Osteoporóza je metabolické onemocnění skeletu, charakterizované postupným úbytkem kostní tkáně a změnou kvality kosti. Výsledkem je zvýšená kostní křehkost a lomivost. Jedná se o pomalu se rozvíjející onemocnění probíhající řadu let bez příznaků, kdy typickým a často prvním příznakem je až osteoporotická zlomenina. Osteoporóza zvyšuje riziko zlomeniny v kterémkoliv místě skeletu, typickými pro toto onemocnění jsou však tyto lokality: **zlomenina předloktí, zlomenina obratle a zlomenina kyčelního kloubu**. Ta patří k nejzávažnějším projevům osteoporózy. Vyšší riziko osteoporózy mají ženy po menopauze, kdy dochází ke snížení produkce ženských pohlavních hormonů. V bezpříznakovém období je diagnostika osteoporózy založena na měření kostní denzity a zhodnocení rizikových faktorů. Jedním z rizikových faktorů osteoporotických zlomenin jsou i zvýšené koncentrace vybraných markerů kostního obratu.

Kostní obrat

Kostní obrat je souhrnná aktivita dvou protichůdných procesů. Prvním je kostní resorpce reprezentovaná aktivitou osteoklastů a druhým kostní novotvorba reprezentovaná aktivitou osteoblastů. Osteoblasty jsou na povrchu kosti a produkují základní kostní hmotu zvanou osteoid, kterou se postupně obklopují a přeměňují se na osteocyty. Osteocyty jsou tak na rozdíl od ostatních kostních buněk zcela obklopeny kostní tkání a produkují kolagen s dalšími látkami tvořící extracelulární matrix kosti. Proti tomu osteoklasty jsou zodpovědné za vstřebávání kostní hmoty, kdy se uvolňují ionty vápníku, ionty fosfátů a specializované enzymy, díky nimž nakonec dojde k fagocytóze odumřelých osteocytů. Pokud jsou tyto procesy kostního obratu v rovnováze, hovoříme o kostní remodelaci. Kostní remodelace je zodpovědná za obnovu staré či poškozené kostní hmoty, za uvolnění v kostní hmotě uložených růstových faktorů a podílí se na udržení kalciofosfátové homeostázy a acidobazické rovnováhy [1].

Markery kostního obratu (BTM)

Tab.1 Názvy markerů kostního obratu (*vyšetření poskytující laboratoř Citylab s.r.o.)

Název	Zkratka	Materiál
Markery kostní novotvorby		
N-terminální propeptid prokolagenu typu I*	P1NP	sérum, plazma
C-terminální propeptid prokolagenu typu I	P1CP	sérum, plazma
Osteokalcin*	OC	sérum, plazma
Nedostatečně karboxylovaný osteokalcin	unOC	sérum, plazma
Kostní frakce alkalické fosfatázy (osteáza)*	bALP	sérum
Markery kostní resorpce		
C-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu I, α či β*	CTX-I	sérum, plazma, moč
N-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu I	NTX-I	sérum, plazma, moč
C-terminální, matrix-metaloproteinázami degradovaný, telopeptid kolagenu typu I	ICTP, CTX-MMP	sérum
Tartarát rezistentní kyselá fosfatáza, izoenzym 5b	TRAP5b	sérum, plazma
Deoxypyridinolin	DPD	moč

Vyšetření ukazatelů kostního obratu, které laboratoř Citylab s.r.o. provádí

• **P1NP (N-terminální propeptid prokolagenu typu 1)**

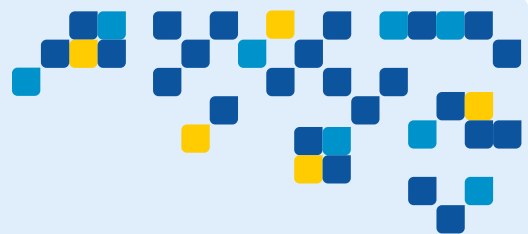
P1NP je peptid vznikající a následně uvolněný do cirkulace při syntéze kolagenu typu 1. V séru lze detekovat dvě formy P1NP. Trimer P1NP (intaktní P1NP) a monomerní formy P1NP. Trimery jsou vychytávány a degradovány v játrech (aktivní fibróza jater ovlivňuje jejich sérové hodnoty, zatímco monomery jsou vylučovány ledvinami [2]. Metoda od firmy Roche, používaná naší laboratoří, detekuje jak trimer, tak monomer. Jde tedy o stanovení celkové koncentrace P1NP v séru a hodnoty jsou ovlivněny renální insuficiencí, kdy se při selhání ledvin hodnoty zvyšují.

• **Osteokalcin (OC)**

Osteokalcin je nejhojněji zastoupeným nekolagením proteinem. Syntéza osteokalcinu je indukována vitaminem D a po syntéze dochází k posttranslační karboxylaci závislé na vitaminu K. Většina osteokalcinu vylučovaného osteoblasty je inkorporována do organické matrice kosti, avšak malá část je vylučována do oběhu. Z tohoto důvodu je osteokalcin považován za marker kostní novotvorby. Asi čtvrtina z celkového množství cirkulujícího osteokalcinu tvoří intaktní osteokalcin, zbývající část zahrnují fragmenty od N-konce až do C-konce. Při odbourávání kostní hmoty se uvolňují fragmenty osteokalcinu a plazmatické koncentrace těchto fragmentů tak mohou odrážet i resorpci kosti. Z výše uvedeného vyplývá, že naměřené hodnoty celkového osteokalcinu jsou spíše **markerem celkového kostního obratu, než jen novotvorby.**

• **Kostní alkalická fosfatáza (bALP)**

Alkalická fosfatáza (ALP) je membránový enzym katalyzující hydrolyzu fosfátových esterů při alkalickém pH. Má řadu izoenzymů v závislosti na místě tkáňové exprese (střední, placentární, jaterní, ledvinná a kostní). Kostní izoenzym je zásadní pro kostní mineralizaci a za fyziologického stavu představuje přibližně 50% celkové sérové aktivity ALP. V období růstu je zastoupení kostního izoenzymu na celkové aktivitě ALP až 95%. Kostní ALP je produkován osteoblasty a hydrolyzuje difosfát na anorganický fosfát, který



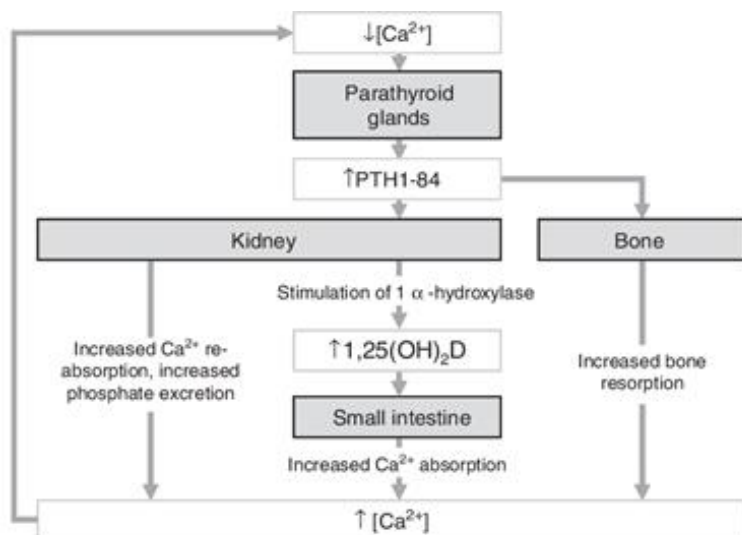
se slučuje s ionty vápníku a hořčíku a tvoří hydroxyapatit. Díky minimálnímu ovlivnění renálními funkcemi je kostní frakce ALP vhodným markerem u pacientů s chronickým renálním selháním [3].

• CTX-I (C-terminální příčně vázaný telepeptid kolagenu typu I, β -CrossLaps)

Více než 90 % organické kostní matrice tvoří kolagen typu 1. Během normálního kostního metabolismu je zralý kolagen typu 1 degradován a malé fragmenty procházejí do krevního oběhu, kde jsou pak vylučovány ledvinami. Při fyziologicky nebo patologicky zvýšené kostní resorpci (např. ve stáří nebo v důsledku osteoporózy) je kolagen 1. typu odbouráván zvýšenou rychlostí. To má za následek zvýšení fragmentů kolagenu v krvi. Tyto fragmenty mají významnou cirkadiánní variabilitu a jejich sérové koncentrace významně klesají po jídle. Vzestup hodnot je u pacientů s renální insuficiencí a jaterním selháním.

Parathormon (PTH)

Nezastupitelnou roli v tvorbě kostní tkáně hrají přísun kostních minerálů (vápník, fosfor). Při nízké hladině ionizovaného vápníku se zvyšuje sekrece parathormonu produkovaného příštítními tělisky. Hlavním úkolem parathormonu je zvýšení hladiny vápníku v séru, čehož se dosáhne stimulováním uvolňování vápníku z kostí a jeho renální resorpci v distálním tubulu. Parathormon dále stimuluje hydroxylaci 25-OH vitamínu D v ledvinách a podílí se na snižování koncentrace anorganických fosfátů v séru. Na obrázku jsou schematicky znázorněny regulační role PTH ve vztahu k metabolismu a funkci ledvin a kostí.



Variabilita měření PTH

Metody pro laboratorní stanovení hladiny PTH můžeme rozdělit do 3 generací podle toho, jakou část molekuly jsou schopny detekovat. I. generace, používaná především v prvních RIA metodách, nebyla zcela specifická pro celou molekulu PTH. Docházelo ke zkříženým reakcím s biologicky neúčinným C-fragmentem, chyběla standardizace metody. Metody II. generace byly vyvinuty se snahou o změření celé molekuly - intaktního PTH. Vazebná místa pro protilátky byla orientována i na biologicky aktivní část molekuly. Problémem však zůstávají non 1-84 fragmenty, které mohou vést k falešně vyšším výsledkům u některých skupin pacientů zejména s chronickým renálním poškozením. K eliminaci falešných reakcí non 1-84 fragmentů jsou vyvíjeny metody III. generace. U těchto metod je snaha o posunutí vazebného místa protilátky co nejvíce k N-terminálnímu konci molekuly PTH, což by mělo vést ke stanovení celé molekuly PTH, tzv.

biointaktního PTH. Metody II. generace jsou komerčně označovány jako „intact“ PTH, metody III. generace jsou označovány jako „biointact“ PTH nebo také jako „(1-84/ PTH“. Problém je v zásadní nesrovnatelnosti různých metod mezi sebou, a to větší mezi generacemi, menší, ale významné, uvnitř nich.

Metoda používaná v laboratoři Citylab s.r.o. je Roche Cobas PTH intaktní a řadí se mezi metody II. generace, která stanovuje molekulu PTH ještě před rozštěpením mezi aminokyselinami v pozicích 34 a 35. Z porovnávacích výsledků firmy Roche vyplývá, že hodnoty naměřené metodou Roche PTH (1-84) III. generace u pacientů s chronickým renálním onemocněním jsou v průměru o 40 % nižší než hodnoty získané metodou Roche PTH intaktní. **Je proto velmi důležité u zvýšených hodnot získaných metodou PTH intaktní zvažovat možnost ovlivnění získaných výsledků renálním selháváním [4].**

Laboratoř Citylab s.r.o. bude od 7/2024 přecházet na mezinárodně doporučené jednotky u metody Parathormon, a to z ng/l na pmol/l (**Přepočít: pmol/l = ng/l x 0,106**). Na výsledkovém listu budou dočasně uváděny oboje jednotky.

Literatura

1. Langdahl, B., Ferrari, S., Dempster, D. W. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. Ther. Adv. Musculoskelet. Dis., 2016, 8, p. 225–235. <https://doi.org/10.1177/1759720X16670154>
2. Szulc, P. Bone turnover: Biology and assessment tools. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2018, 32, p. 725–738.
3. Ketteler, M., Block, G. A., Evenepoel, P. et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int., 2017, 92, p. 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
4. Roche, Labor Actuell : Porovnání metod Elecsys PTH a Elecsys PTH (1-84) na vzorcích z rutinní klinické praxe

Vypracovala: Mgr. Jana Zavázalová