

**OSTEOFORMAČNÉ A OSTEORESORPČNÉ BIOCHEMICKÉ
MARKERY KOSTNEJ REMODELÁCIE U POSTMENOPAUZÁLNYCH
ŽIEN**

**OSTEOFORMATION AND RESORPTION BIOCHEMICAL MARKERS OF
BONE REMODELING IN POSTMENOPAUSAL WOMEN**

Blaščáková Marta¹, Poráčová Janka¹, Blaščáková Ludmila², Nagy Melinda³, Franková Lucia¹, Sedlák Vincent⁴, Kotosová Janka⁴

¹ Katedra biológie, Fakulta humanitných a prírodných vied, Prešovská univerzita v Prešove,

² Katedra biofyziky, Fakulta prírodných vied, UPJŠ v Košiciach, ³Katedra biológie, Pedagogická fakulta, Univerzita J. Selyeho v Komárne

⁴ Katedra ekológie, Fakulta humanitných a prírodných vied, Prešovská univerzita v Prešove

Summary

Osteoporosis is the result of an imbalance between two fundamental bone remodeling (bone resorption and osteoformation) which leads to a negative balance of bone (Kmečová, 2008).

According to the World Health Organization (1994) Osteoporosis is a metabolic bone disease characterized by low bone density, defects in the microstructure and the consequent increase in fragility and fracture risk.

The most common sites of fractures are the neck of the femur, vertebrae and forearm. According to the Statistical Office of the Slovak Republic (SR) is a big assumption, that the coming years will see a doubling of the number of patients with this disease regardless of gender. Therefore, it is necessary to highlight the risk of a particular group and the possibilities for prevention of the disease. The focus of prevention activities should be geared towards all age groups, regardless of gender.

In our work we studied postmenopausal women (n = 209), which were divided into two groups - control (n = 104) and osteoporosis (n = 105) based on densitometry measurements (DXA Hologic Discovery W) provided the selected osteoformation (ALP, OC, PINP), bone resorption markers (CTx) and mineral elements (Ca, P, VITD-T) in the blood serum. Concerning the anthropometric parameters, we investigated the basic physical parameters such as: weight, height, waist and hip circumference, age and the age of the onset of menopause.

In the study group of postmenopausal women, we found a higher BMD in the osteoporotic group (0.59 ± 0.47 g/cm²) than in the control group (0.56 ± 0.08 g/cm²). By using the Student T-test were found statistically significant differences (p <0.01) between the control and the comparison groups osteoporostickou body weight, height as well as biological age of circuit plates. In biochemical markers of statistical significance (p <0.01) between the control group and osteoporosis which was found in PINP, statistical significance (p <0.05) which was found in OC (osteocalcin) and P (phosphorus).

Key words: biochemical parameters, bone mineral density, anthropometric measurements, postmenopausal women

ÚVOD

Osteoporóza je multifaktoriálne ochorenie, ktoré sa v priebehu posledných rokov stalo závažným epidemiologickým, sociálnym, ekonomickým a lekárskeým problémom. Za najrizikovejšiu skupinu vzniku osteoporózy sú považované ženy po menopauze, u ktorých

dochádza k zníženej produkcii estrogénov, ktoré vedie k vystupňovanej osteoresorpcii a vysokej aktivite osteoklastov. V súvislosti s kostným metabolizmom bolo v posledných rokoch skúmaných množstvo biochemických markerov. Ide predovšetkým o enzýmy a produkty kostného metabolizmu, ktoré sa nachádzajú v rôznych koncentráciách v krvi a v moči.

Prostredníctvom osteoformačných a osteoresorpčných biochemických markerov je možné určiť metabolický obrat v kostiach, a tak posúdiť syntézu osteoblastov a osteoklastov. Biochemické markery poukazujú na aktuálny funkčný stav kostného metabolizmu, pomáhajú pri diferencovaní diagnózy osteoporózy, plnia dôležitú funkciu pri sledovaní pacientov s osteoporózou, ktorí sú farmakologicky liečení.

MATERIÁL A METÓDY

V našej práci sme u postmenopauzálnych žien ($n = 209$), ktoré boli rozdelené do dvoch skupín (kontrolná (KS) $n = 104$; osteoporotická (OS) $n = 105$) na základe denzitometrického merania (DXA Hologic Discovery W) stanovovali vybrané osteoformačné (ALP – alkalická fosfatáza, OC – osteokalcín, PINP – aminoterminálny propeptid prokolagénu typu I); osteoresorpčné markery (CTX - karboxyterminálny telopeptid kolagénu typu I) a minerálne prvky (Ca – vápnik, P – fosfor, VITD-T – celkový vitamín D) v krvnom sére. Postmenopauzálnym ženám bola odobraná vzorka periférnej krvi z *vena ulnaris*. Krv pre biochemické a imunochemické analýzy bola odoberaná do skúmaviek s obsahom koagulačného činidla. Zo vzoriek krvi pre biochemické a imunochemické analýzy bolo separované krvné sérum centrifugáciou (Hettich Universal 320) pri otáčkach 4000 rpm po dobu 10 minút. Biochemické markery kostného obratu (β Cross Laps – CTx, osteokalcín – OC, PINP – aminoterminálny propeptid prokolagénu typu I, vitamín D total – VITD - T) boli stanovené prostredníctvom automatického klinického analyzátora Cobas e411 (Roche, Japonsko), ostatné biochemické markery (ALP, Ca, P) boli stanovené prostredníctvom biochemického analyzátora Cobas Integra 400 (Roche, Švajčiarsko).

Z antropometrických parametrov sme zisťovali základné telesné parametre, a to: telesnú hmotnosť, telesnú výšku, obvod pása a obvod bokov, ďalej vek a vek nástupu menopauzy. Telesná hmotnosť bola meraná na osobnej váhe s presnosťou 100 g. Telesná výška bola meraná v stojaci pri stene, ktorej sa jedinec dotýkal päťami, sedacím svalstvom a lopatkami. Špičky nôh boli mierne od seba. Obvod pása bol meraný periumbilikálne a obvod bokov peritrochantericky, pričom sme použili textilnú pásovú mieru.

VÝSLEDKY A DISKUSIA

Vo všeobecnosti vzniká osteoporóza na základe negatívnej bilancie kostnej hmoty, ktorá je dôsledkom rozpojenia (uncoupling) aktivity dvoch základných procesov kostnej remodelácie – osteoformácie a osteoresorpcie. Nízka hustota kostnej hmoty (BMD – *body mass density*) spolu s poruchou mikroarchitektúry vedie k poruche pevnosti kostí. U mužov a žien hustota kostnej denzity vekom postupne klesá. U žien je tento proces urýchlený po menopauze kvôli estrogénovému deficitu (Martiniaková a Omelka, 2003).

V našom sledovanom súbore majoritnej populácie sme zistili vyššiu hodnotu BMD v osteoporotickej skupine ($0,59 \pm 0,47 \text{ g/cm}^2$) ako v kontrolnej skupine ($0,56 \pm 0,08 \text{ g/cm}^2$).

Hustota kostí bola v oboch sledovaných meraná v oblasti lumbálnej chrbtice celotelovým denzitometrom DXA Hologic Discovery W (Hologic, Waltham, USA). Nameranú hodnotu minerálnej denzity kostí (BMD) prístroj porovnáva s priemernou hodnotou zdravej populácie a vyhodnocuje hodnotu T-skóre.

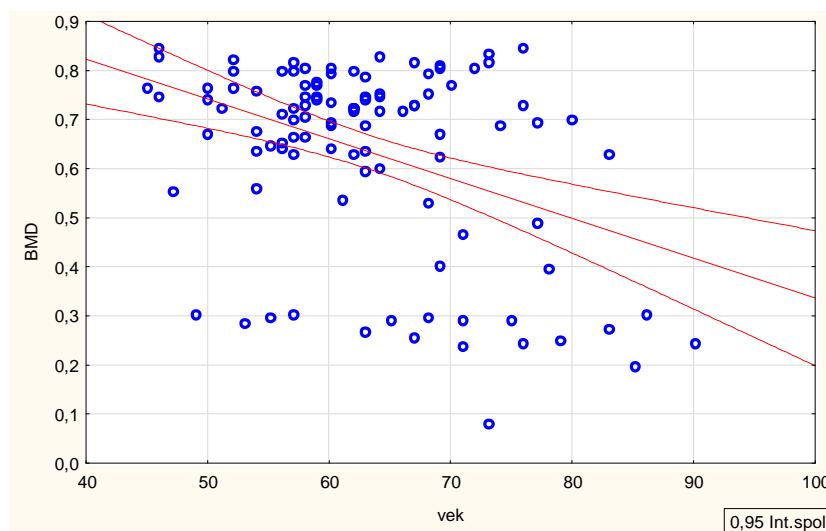
XXX. Zoborský deň a XI. Západoslovenský deň o osteoporóze 2013

Priemerná hodnota T-skóre v kontrolnej skupine bola $-0,25 \pm 0,68$; norma a priemerná hodnota T-skóre v osteoporotickej skupine bola $-2,9 \pm 0,4$, čo diagnostikuje osteoporózu (tab. 1).

Tab. 1 Denzitometrické meranie kostnej hmoty u kontrolnej a osteoporotickej skupiny

Parameter	skupina	n	priemer	median	min.	max.	rozpätie	\pm SD
T-skóre	KS	104	-0,25	-0,40	-1,00	2,90	3,90	0,68
	OS	105	-2,90	-2,80	-4,50	-2,50	2,00	0,40
BMD (g/cm ²)	KS	104	0,56	0,54	0,46	0,91	0,44	0,08
	OS	105	0,59	0,71	-3,80	0,85	4,65	0,47

Na základe Kruskal-Walisovej neparametrickej analýzy rozptylu sme v kontrolnej skupine nezistili významnú závislosť medzi biologickým vekom a BMD; vekom nástupu menopauzy a BMD. V osteoporotickej skupine bola prostredníctvom korelačnej analýzy zistená štatistická významnosť ($p < 0,01$) medzi BMD a telesnou hmotnosťou, BMD a BMI, BMD a obvodom pása, BMD a obvodom bokov. Na základe toho konštatujeme, že znížené hodnoty BMI, telesnej hmotnosti, obvodu pása a obvodu bokov spôsobujú pokles hustoty kostnej hmoty. Na obr. 1 je znázornený vzťah biologického veku a hodnoty BMD.



Obr. 1 Vzťah biologického veku a BMD v osteoporotickej skupine postmenopauzálnych žien
($p < 0,05$)

V sledovaných skupinách postmenopauzálnych žien majoritnej populácie sme z antropometrických ukazovateľov sledovali telesnú hmotnosť, telesnú výšku, BMI (*body mass index* – telesná hmotnosť/telesná výška), obvod pása, obvod bokov, biologický vek a vek nástupu menopauzy. Priemerné hodnoty biologického veku boli u KS $54,37 \pm 7,45$ rokov, v osteoporotickej skupine (OS) $63,02 \pm 9,53$ rokov. Priemerné hodnoty veku nástupu menopauzy boli v oboch skupinách (KS = $47,91 \pm 7,78$ rokov a OS = $47,17 \pm 4,86$ rokov) približne rovnaké. Priemerné hodnoty telesnej výšky (KS = $163,19 \pm 5,85$ cm; OS = $160,99 \pm 5,97$ cm), telesnej hmotnosti (KS = $74,71 \pm 12,44$ cm; OS = $69,02 \pm 11,05$ cm), obvodu bokov (KS = $108,26 \pm 8,63$ cm; OS = $104,52 \pm 8,87$ cm) boli vyššie v kontrolnej skupine ako

v osteoporotickej skupine. V rámci porovnania telesnej hmotnosti, telesnej výšky, biologického veku, obvodu bokov medzi kontrolnou skupinou a osteoporostickou skupinou boli zistené prostredníctvom Studentovho T-testu štatisticky významné rozdiely na hladine významnosti $p < 0,01$.

Priemerná hodnota BMI (*body mass index*) bola v celom sledovanom súbore $27,37 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$. Vyššia hodnota BMI bola zistená v kontrolnej skupine ($28,11 \pm 4,76 \text{ kg/m}^2$) a nižšiu hodnotu sme vypočítali v skupine osteoporotických pacientok ($26,65 \pm 4,13 \text{ kg/m}^2$).

V rámci sledovania indexu BMI boli taktiež zistené prostredníctvom Studentovho T-testu štatisticky významné rozdiely medzi kontrolnou skupinou a osteoporotickou skupinou na hladine významnosti $p < 0,05$.

Kategorizáciou hodnôt BMI podľa WHO (2007) sme v sledovanom súbore zistili, že celková hodnota BMI bola ($27,37 \pm 4,5$). Na základe zaradenia skupín do jednotlivých kategórií (BMI) sme kontrolnú skupinu a osteoporotickú skupinu zaradili do kategórie nadhmotnosť ($25,0 < 29,9 \text{ kg/m}^2$). Pri detailnejšom rozdelení BMI do kategórií sme zistili, že 38,462% kontrolnej skupiny má nadhmotnosť, 26,923 % má obezitu I. stupňa, 5,769 % obezitu II stupňa. Obezitou III. stupňa trpí 1,922 % pacientok kontrolnej skupiny. V osteoporotickej skupine sme zistili, že nadhmotnosť má 40,953 %, obezitu I. stupňa 17,143 % pacientok; 2,857 % pacientok má obezitu II stupňa.

Bencová et al. (2012) v svojej práci porovnávajú hodnoty BMI medzi ženami zo Slovenskej republiky a ženami z okolitých krajín. Zistili, že slovenské ženy vo veku 60 až 90 rokov vykazujú vyššie hodnoty BMI ako talianske ženy v rovnakom veku. Príčinou môžu byť odlišné stravovacie návyky.

Zmena životného štýlu, úprava stravovacích návykov a zvýšenie fyzickej aktivity je najdôležitejší faktor v prevencii rozvoja metabolických ochorení (Cvíčelová et al., 2010).

Wei et al. (2007) v populácii 307 pekingských pacientov vo veku 65 – 84 rokov, v skupine 208 mužov a 99 žien nezistil štatisticky významný rozdiel medzi priemernou hodnotou BMI u mužov ($24,4 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$) a žien ($24,8 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$).

Steinschneider et al. (2003) sledovali vzťah medzi BMD krčka stehnovkej kosti a BMI u žien po menopauze. Výsledky naznačujú, že zvýšená hodnota BMD bola často zistená u žien s nadváhou. Konštatujú, že tento fakt môže vyplývať z metabolizmu mäkkých tkanív.

Výsledky našej štúdie naznačujú, že pokročilý vek a nižšia hodnota BMI sú významné rizikové faktory pre vznik nízkej hodnoty BMD. Ďalšie vedecké štúdie sú potrebné, aby sa prostredníctvom nich skúmal vplyv ďalších faktorov, ako sú slnečné žiarenie, príjem vápnika a ďalších negatívnych návykov (fajčenie, strava, alkohol, a pod.).

Biochemické markery nám dávajú predstavu o miere rýchlosti kostnej formácie a resorpcie. Vysoká rýchlosť kostnej remodelácie koreluje s hustotou kostnej hmoty. Nedostatok estrogénov po menopauze zvyšuje mieru kostnej remodelácie, ktorá má za následok stratu kostnej hmoty. Osteoblasty a špecifické receptory, ktoré sa na nich nachádzajú, nefungujú optimálne z dôvodu nedostatku hormónov. To sa odráža významne na hodnotách hladín jednotlivých markerov v postmenopauze.

V sledovaných skupinách postmenopauzálnych žien majoritnej populácie sme sledovali vplyv vybraných osteoformačných (ALP, OC, P1NP), osteoresorpčných markerov (CTx), minerálnych prvkov (Ca, P, VITD-T) na kvalitu kostnej hmoty. Priemerné hodnoty biochemických parametrov a ďalšie štatistické hodnoty (Studentov T-test) uvádzame v tab. 2.

Biochemické markery vypovedajú o celotelovej rýchlosti novotvorby kostí a osteoresorpcie. Vyšetrenie biochemických markerov kostnej remodelácie umožňuje stanovenie stupňa metabolického kostného obratu. To môže byť prínosom v diferenciálnej diagnostike, pri upresnení rizika zlomeniny u starších žien, pri posúdení vhodnosti nasadenej liečby. Výsledky biochemických markerov nemôžeme interpretovať priamo ako mieru množstva vytvorenej alebo stratenej kostnej hmoty. Je potrebné sledovať spôsob uvoľňovania

XXX. Zoborský deň a XI. Západoslovenský deň o osteoporóze 2013

markerov z kostných buniek a z kostí, biologickú variabilitu koncentrácie markerov podmienenú cirkadiánnymi rytmami (odber biologického materiálu), sezónne vplyvy, výživu a iné faktory.

Tab. 2 Hodnoty biochemických markerov v kontrolnej a osteoporotickej skupine

Parameter	skupina	n	priemer	median	min.	max.	rozpätie	±SD	p
ALP (μ kat/l)	KS	104	1,12	1,04	0,58	2,70	2,12	0,36	0,872
	OS	105	1,14	1,07	0,00	7,20	7,20	0,71	
OC (μ g/l)	KS	104	15,93	14,56	5,66	43,75	38,09	6,26	0,024*
	OS	105	13,65	11,60	1,80	41,75	39,95	8,12	
PINP (μ g/l)	KS	104	34,51	33,05	8,91	82,45	73,54	14,62	0,009**
	OS	105	27,79	21,92	5,00	159,70	154,70	21,69	
CTx (ng/l)	KS	104	0,19	0,17	0,04	0,52	0,48	0,10	0,859
	OS	105	0,20	0,15	0,01	0,86	0,85	0,16	
	OS	105	3,82	1,50	1,50	58,15	56,65	9,03	
VITD-T (μ g/l)	KS	104	16,49	15,93	3,00	58,53	55,53	8,63	0,299
	OS	105	17,86	16,10	3,00	54,11	51,11	10,37	
Ca (mmol/l)	KS	104	2,52	2,54	2,08	2,87	0,79	0,14	0,233
	OS	105	2,48	2,50	0,77	3,51	2,74	0,39	
P (mmol/l)	KS	104	1,32	1,33	0,72	1,76	1,04	0,22	0,016*
	OS	105	1,55	1,29	0,57	5,50	4,93	0,94	
	OS	105	0,87	0,87	0,47	1,09	0,62	0,12	

Legenda: n – počet jedincov, min. – minimálna nameraná hodnota, max. – maximálna nameraná hodnota, SD – smerodajná odchýlka (\pm), KS – kontrolná skupina, OS – osteoporotická skupina, ALP – alkalická fosfatáza, OC – osteokalcín, PINP - N-terminálny peptidu prokolagénu typu I, CTx - C-terminálny telopeptid kolagénu typu I (β Cross Laps), VITD-T – vitamín D total, Ca – vápnik, P – fosfor, * - štatistická významnosť ($p < 0,05$), ** - štatistická významnosť ($p < 0,01$)

ZÁVER

Správna a včasná diagnostika osteoporózy so zohľadnením všetkých faktorov (ovplyvniteľných a neovplyvniteľných) je základom pre posúdenie rizika a zahájenie cielenej a efektívnej terapie. Napriek tomu, že osteoporóza je z 80% podmienená geneticky, môžeme proces osteoformácie a osteoresorpcie do určitej miery ovplyvniť správnym životným štýlom (nefajčiť, nekonzumovať alkohol a nápoje s vysokým obsahom kofeínu, dostatok telesného pohybu, strava bohatá na vápnik).

So zvyšujúcou sa prevalenciou osteoporózy v Slovenskej republike, zlepšuje sa situácia v možnostiach technického vybavenia (osteodenzitometer) a laboratorného vyšetrenia osteoresorpčných a osteomalačných ukazovateľov. Vznikajú centra (osteocentrá) pre diagnostiku, liečbu a prevenciu osteoporózy. Úrady verejného zdravotníctva taktiež ponúkajú aktivity a projekty pre postmenopauzálne ženy.

Osteoporóza je ochorenie, ktoré svojimi dôsledkami zhoršuje kvalitu života každého jedinca. Preto je potrebné venovať jej pozornosť u oboch pohlaví a v neobmedzenom vekovom rozmedzí.

Pod'akovanie: The work was supported by the Agency of Ministry of Education, science, research and sport of the Slovak Republic, the project ITMS: 26110230069.

LITERATÚRA

1. BENCOVÁ, D. et al. 2012. Variant in the FTO gene and biomarkers related to health in mature Slovak women. In *Anthropologischer Anzeiger*, vol. 69, no. 2, p. 189-200.
2. CVÍČELOVÁ, M. et al. 2010. Vybrané parametre a indexy telesného zloženia pre a postmenopauzálnych žien zo Slovenska. In *Slovenská antropológia*, roč. 13, s. 1–6.
3. KMEČOVÁ, Z. 2008. Sekundárna osteoporóza pri zápalových chorobách čreva. In *Via practica*, roč. 5, č. 11, s. 469-471.
4. MARTINIAKOVÁ, M., OMELKA, R. 2003. Histologické, genetické a molekulárno-biologické aspekty osteoporózy. In: *Výchova k zdraviu a zdravému životnému štýlu*, roč. 3, 2003, s. 17-24, ISBN 80-8050-739-2.
5. STEINSCHNEIDER, M. et al. 2003. Discordant effect of body mass index on bone mineral density and speed of sound. In *BMC Musculoskelet Disord.*, vol. 4, no. 1, p.15.
6. WEI, M. et al. 2007. Anti-osteoporosis activity of naringin in the retinoic acid-induced osteoporosis model. In *Am. J. Chin. Med.*, vol.35, no. 4, p. 663-667.
7. World Health Organization. 1994. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series, Geneva: WHO.
8. WHO (2007). [online]. [cit. 2011-05- 01]. Dostupné na internete: < <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html> >.

Kontaktná adresa:

RNDr. Marta Blaščáková, PhD., Katedra biológie, Fakulta humanitných a prírodných vied, Prešovská univerzita v Prešove, Ul. 17. novembra č.1, 080 01 Prešov, e mail: martablascakova@gmail.com