

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Παναγιώτης Ι. Τρόντζας
Ρευματολόγος
Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών

Η οστεοπόρωση είναι συστηματική νόσος που χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και αλλοίωση της αρχιτεκτονικής του οστού, που οδηγεί σε ελάττωση της μηχανικής αντοχής του και αύξηση της πιθανότητας πρόκλησης αναίτιων καταγμάτων (Burckhardt και συν 1991). Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο κύριος παθογενετικός παράγοντας που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος είναι η ελάττωση της οστικής μάζας. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) προτείνει να θεωρείται ότι ένα άτομο πάσχει από «οστεοπόρωση» όταν η οστική πυκνότητα του (BMD) βρίσκεται κάτω από 2,5 σταθερές αποκλίσεις (SD) από τη μέση τιμή της BMD νεαρού ενήλικος ($T\ score < 2,5\ SD$). Οταν η μέτρηση της BMD βρίσκεται μεταξύ τιμών $T\ score 1 - 2,5\ SD$, θεωρείται ότι πάσχει από "οστεοπενία" (Kanis και συν 1994).

Η ποσότητα του οστού (οστική μάζα ή πυκνότητα) είναι το τελικό αποτέλεσμα δύο δυναμικά συνεργαζόμενων κυτταρικών διαδικασιών του παραγωγής (formation) από τους οστεοβλάστες και της απορρόφησης (resorption) από τους οστεοκλάστες. Η οστική ανακατασκευή (bone remodeling) είναι η συνεχής διαδικασία ανανέωσης των μικρομονάδων των οστών με σκοπό την επιδιόρθωση των μικροφθορών και την ομοιοστασία του ασβεστίου. Σε φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει ισορροπία οστικής παραγωγής και απορρόφησης. Οταν ο ρυθμός απορρόφησης υπερτερεί εκείνου της παραγωγής επέρχεται απώλεια οστικής μάζας που μπορεί να εμφανισθεί με δύο τρόπους: α) η οστική απορρόφηση είναι αυξημένη και η παραγωγή αποτυχάνει να καλύψει τα κενά, όπως συμβαίνει στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (τύπου I). Στην περίπτωση αυτή ο ρυθμός εναλλαγής της οστικής ανακατασκευής (bone turnover) είναι αυξημένος β) ο ρυθμός απορρόφησης είναι φυσιολογικός αλλά ο ρυθμός παραγωγής είναι ελαττωμένος, όπως συμβαίνει στη γεροντική οστεοπόρωση (τύπου II), όπου το bone turnover είναι ελαττωμένο. (Murray 1996). Επίσης άλλα μεταβολικά νοσήματα των οστών εκτός της οστεοπόρωσης μπορεί να μεταβάλλουν το ρυθμό απορρόφησης ή/και παραγωγής όπως η νόσος Paget, ο υπερπαραθυρεοειδισμός κ.λ.π.

Ο ρυθμός απορρόφησης ή παραγωγής της θεμέλιας

ουσίας του οστού (bone matrix), μπορεί να εκτιμηθεί είτε από τη μέτρηση στον ορό της δραστηριότητας ενζύμων που συμμετέχουν στην κυτταρική ανακατασκευή είτε από τον προσδιορισμό στον ορό ή στα ούρα συστατικών της θεμέλιας ουσίας που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της οστικής παραγωγής ή της απορρόφησης. Το σύνολο αυτών των εργαστηριακών παραμέτρων αποτελούν τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, που διακρίνονται σε δείκτες παραγωγής (ή οστεοβλαστικούς) και απορρόφησης (ή οστεοκλαστικούς). Ομως αυτός ο διαχωρισμός είναι σχηματικός, αφού ανάλογα με τη φάση της νόσου καθένας από τους βιοχημικούς δείκτες μπορεί να αντανακλά τον συνολικό ρυθμό οστικής εναλλαγής, παρά ξεχωριστά την παραγωγή ή την απορρόφηση, που ούτως ή άλλως είναι συζευγμένες διαδικασίες (Delmas 1993). Επίσης κανένας βιοχημικός δείκτης δεν συνδέεται αποκλειστικά με κάποια μεταβολική οστική νόσο. Υπάρχουν όμως διαφορές μεταξύ των μεταβολικών νοσημάτων των οστών ως προς την ευαισθησία των διαφόρων δεικτών.

I. Βιοχημικοί δείκτες οστικής παραγωγής

1. Αλκαλική Φωσφατάση ορού

Πρόκειται για ένζυμο που υδρολύει τον ορθοφωσφορικό εστέρα και προέρχεται κυρίως από το ήπαρ και τα οστά αλλά και από το έντερο και τον πλακούντα. Η δραστηριότητα της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης είναι ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος δείκτης οστικής παραγωγής αλλά δεν είναι ειδικός (μπορεί να οφείλεται σε ηπατική παραγωγή) ούτε ιδιαίτερα ευαίσθητος. Το οστικό κλάσμα μπορεί να προσδιορισθεί με ηλεκτροφόρηση της αλκαλικής φωσφατάσης (Crofton 1992) ή με μονοκλωνικό αντίσωμα (IRMA). Η αιμοληψία μπορεί να γίνει οποτεδήποτε αφού ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 1 έως 2 ημέρες και η νυκτερινή διακύμανση μικρή. Το οστικό κλάσμα (μέτρια αυξημένο στη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση) είναι δείκτης περισσότερο ευαίσθητος από το προκολλαγόνο αλλά λιγότερο από την οστεοκαλσίνη.

2. Οστεοκαλσίνη ορού (οστική Glx πρωτείνη, BGP)

Είναι μία μικρή μη κολλαγονική πρωτεΐνη ειδική για τον οστό ιστό και την οδοντίνη, αδιευκρίνιστης λειτουργικής σημασίας, που παράγεται από τους οστεοβλάστες και αποθηκεύεται στη θεμέλιο ουσία. Μικρή ποσότητα κυκλοφορεί στο αίμα, όπου μπορεί να προσδιορισθεί με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA) με μονοκλωνικά ή πολυκλωνικά αντισώματα. Εχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και νυχτερινή διακύμανση γι' αυτό η μέτρηση πρέπει να γίνεται πρώι, σύντομα μετά την αιμοληψία. Η ευασθησία των αντιδραστηρίων (όσον αφορά την αναγνώριση ενός ή περισσοτέρων επιτόπων) έχει μεγάλη σημασία για την κλινική εκτίμηση της οστεοκαλσίνης (αν αντανακλά δηλαδή μόνο την οστεοβλαστική ή και την οστεοκλαστική δραστηριότητα), επειδή κυκλοφορούν διαφορετικοί ανοσοαντιδραστικοί τύποι (Garnero και συν 1992). Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις η οστεοκαλσίνη είναι αξιόπιστος δείκτης της οστικής εναλλαγής όταν παραγωγή και απορρόφηση είναι σε ισορροπία, είναι δε ειδικός δείκτης οστικής παραγωγής όταν η ισορροπία είναι διαταραγμένη. Σε περιπτώσεις όμως έντονου turnover μπορεί να αντανακλά και την οστεοκλαστική δραστηριότητα λόγω απελευθέρωσης της αποθηκευμένης στη θεμέλια ουσία ποσότητας (Delmas 1993). Τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης σε ορισμένες νόσους είναι αυξημένα (οστεοπόρωση με υψηλό turnover, υπερθυρεοειδισμός, v. Paget, κατάγματα, νεφρική οστεοδυστροφία, υποφωσφαταιμικός ραχιτισμός, μεγαλακρία), σε άλλες μειωμένα (οστεοπόρωση με χαμηλό turnover ή από κορτικοειδή, υποθυρεοειδισμός και υποπαραθυρεοειδισμός, ινσουλινο-εξαρτόμενος σακχαρώδης διαβήτης) και σε μερικές εξαρτάται από το στάδιο της νόσου (κακοήθειες και πολλαπλούν μυέλωμα, οστεομαλακία).

3. Πεπτίδια του προκολλαγόνου I

Κατά τη διάρκεια της εξωκυττάριας εξεργασίας παραγωγής του δικτύου κολλαγόνων ινών τύπου I (που αποτελεί το αφθονότερο οργανικό συστατικό της θεμέλιας ουσίας), απελευθερώνονται τα αμινικά (PINP) και καρβοξυλικά (PICP) άκρα του προκολλαγόνου (πρόδρομη ουσία του κολλαγόνου). Τα πεπτίδια αυτά κυκλοφορούν στο αίμα και αποτελούν δείκτες οστικής παραγωγής. Όμως οι τιμές του PICP (που έχει καλύτερα μελετηθεί) στον ορό δεν συσχετίζονται καλά ούτε με την αλκαλική φωσφατάση ούτε με την οστεοκαλσίνη ούτε και με την οστική πυκνότητα (Hassager και συν 1993). Η αιτία αυτής της χαμηλής ευαισθησίας του δείκτη δεν είναι γνωστή. Πιθανόν οφείλεται σε διαφορετική δέσμευση των πεπτιδών στο ήπαρ. Δεν

έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι προσδιορισμού των διαφόρων ανοσοαντιδραστικών τύπων που κυκλοφορούν. Η κλινική εφαρμογή αυτού του βιοχημικού δείκτη στην οστεοπόρωση είναι ακόμα περιορισμένη.

II. Βιοχημικοί δείκτες οστικής απορρόφησης

1. Ασβέστιο ούρων

Το ασβέστιο των πρωϊνών ούρων νήστεως αντανακλά καλύτερα τον οστικό μεταβολισμό, γι' αυτό και η τιμή του ασβεστίου πρωϊνού διώρου δείγματος ούρων (μετά από πλήρη νηστεία από το βράδυ της προηγούμενης ημέρας), διορθωμένο με την τιμή της κρεατινίνης του δείγματος (λόγος) αποτελεί το φθηνότερο δείκτη οστικής απορρόφησης. Βέβαια για να υπάρξουν μεταβολές απαιτείται σημαντική αύξηση της οστικής απορρόφησης. Είναι συχνά αυξημένος στις μετεμηνοπασιακές γυναίκες με ταχύ ρυθμό οστικής εναλλαγής (fast bone losers). Το ασβέστιο ούρων εικοσιτετράρου (φυσιολογική τιμή: 2-4 mgr/Kgr βάρους σώματος) ατανακλά περισσότερο το εντερικά απορροφούμενο ασβέστιο από τις τροφές και είναι χρήσιμος δείκτης για την εκτίμηση του ισοζυγίου ασβεστίου του οργανισμού και την πιθανή ανάγκη χορήγησης βιταμίνης D σε περίπτωση δυσσαπορόφησης (π.χ. γεροντική οστεοπόρωση). Την ημέρα της συλλογής απαιτείται διακοπή της λήψης σκευασμάτων ασβεστίου καθώς και γαλακτοκομικών προϊόντων (εκτός από ένα ποτήρι γάλα).

2. Υδροξυπρολίνη ούρων (OHP)

Η υδροξυπρολίνη ούρων πρωϊνού διώρου δείγματος μετά εικοσιτετράρωρη αποχή από ζελατινώδεις τροφές, διορθωμένη επίσης με την κρεατινίνη του δείγματος (λόγος) αποτελεί ακόμα και σήμερα το σπουδαιότερο δείκτη οστικής απορρόφησης. Η υδροξυπρολίνη περιέχεται στο κολλαγόνο και αποβάλλεται κατά 10% σαν ελεύθερο ακέραιο μόριο στα ούρα, όπου και μετράται. Ο δείκτης παρουσιάζει μικρή ευασθησία και συσχετίζεται ασθενώς με την οστική απορρόφηση όπως προσδιορίζεται ιστομορφομετρικά. Επίσης παρουσιάζει μικρή ειδικότητα αφού ο σκελετός περιέχει μόνο το 50% του συνολικού κολλαγόνου του οργανισμού, αν και πρόκειται για το τμήμα εκείνο που μεταβολίζεται γρηγορότερα.

Η μέτρηση της υδροξυπρολίνης ούρων εικοσιτετράρου δεν παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες για τον οστικό μεταβολισμό, αφού προσμετράται η υδροξυπρολίνη των

τροφών έστω και αν έχει προηγηθεί δίαιτα πτωχή σε ζελατίνη (Colwell και συν 1993).

3. Υδροξυλυσίνη

Είναι παρεμφερές με την υδροξυπρολίνη αμινοξύ που περιέχεται σε μικρότερη ποσότητα στο κολλαγόνο αλλά θεωρείται καλός δείκτης οστικής απορρόφησης. Ομως δεν έχουν αναπτυχθεί ικανοποιητικές και φθηνές μέθοδοι προσδιορισμού των γλυκοζυλιωμένων μορφών της (γλυκοσίδια της υδροξυλυσίνης) που συναντώνται στα ούρα.

4. Οξινή φωσφατάση ανθεκτική στο τρυγικό οξύ

Είναι ένζυμο που υπάρχει στα οστά (οστεοκλάστες) αλλά και σε άλλους ιστούς όπως ερυθρά αιμοσφαίρια και προστάτης. Το οστικό κλάσμα που προκύπτει από την ηλεκτροφόρηση του ενζύμου που κυκλοφορεί στο αίμα, είναι δείκτης οστικής απορρόφησης αλλά υστερεί σε σχέση με την υδροξυπρολίνη ούρων και η κλινική του σημασία είναι περιορισμένη.

5. Πυριδολίνη (HP, Pyr) και Δεσοξυπυριδολίνη (LP, D-Pyr) ούρων

Πρόκειται για διασταυρούμενους σταθεροποιητικούς δεσμούς (Crosslinks) του πυριδινού και αποτελούν τμήμα του κολλαγόνου I και II (οστά και χόνδρος). Εκρίνονται σε ελεύθερη μορφή στα ούρα κατά την απορρόφηση του οστού, χωρίς να μεταβολίζονται περαιτέρω. Η συγκέντρωση τους στα ούρα εικοσιτετράωρου (τιμές διορθωμένες με την κρεατινίνη του δείγματος, αποδιδόμενες με λόγο Pyr/cr ή Dpyr/cr), είναι αυξημένη στις μετεμψηνοπαυσιακές γυναίκες και ιδιαίτερα σε όσες είναι fast bone losers και επιστρέφει στο φυσιολογικό μετά θεραπεία με οιστρογόνα. Επίσης αυξημένες τιμές συναντώνται σε υπερθυρεοειδισμό, υπερπαραθυρεοειδισμό, v. Paget, κακοήθειες και υπερβολική λήψη θυροξίνης. Σε όλες τις περιπτώσεις υπερέχουν της υδροξυπρολίνης σαν δείκτες οστικής απορρόφησης, αφού παρουσιάζουν μεγαλύτερη ειδικότητα και ευαισθησία και δεν επηρεαζονται από τη λήψη τροφών. Συσχετίζονται καλά με την απώλεια οστικής μάζας όπως προκύπτει από ιστομορφομετρικές μελέτες του οστικού μεταβολισμού με ραδιενεργό ασβέστιο. Παρουσιάζουν όπως και η οστεοκαλσίνη νυχθμερόν ρυθμό με μεγαλύτερη έκκριση τη νύκτα και μικρότερη το απόγευμα, γιατί η μέτρηση πρέπει να εκτελείται σε ούρα εικοσιτετράωρου. Η μέτρηση τους γίνεται με χρωματογραφία (HPLC), ενώ τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί ανοσολογικές μέθοδοι (Taylor και συν 1994).

6. Τελοπεπτίδια (NTX, CTX ή CrossLaps)

Πρόκειται για συνδεδεμένη πυριδολίνη με πεπτίδια του κολλαγόνου τύπου I, στο αμινοκό (NTX) ή στο καρβοξυλικό (CTX) άκρο τους. Αυτά τα τελοπεπτίδια εκκρίνονται στα ούρα αποτελώντας το 60% της συνολικής πυριδολίνης των ούρων. Το N-τελοπεπτίδιο (NTX) προσδιορίζεται με ανισοενζυμική μέθοδο (ELISA) σε πρωινό δείγμα ούρων (τιμές επίσης αποδιδόμενες σε λόγο με την κρεατινίνη) και βρίσκεται σημαντικά αυξημένο σε μετεμψηνοπαυσιακές γυναίκες σε σχέση με άνδρες (Sone και συν 1995). Ο καλύτερος όμως δείκτης οστεοπόρωσης είναι το C-τελοπεπτίδιο-2 (CTX ή CrossLapsTM), που είναι συνδεδεμένο στο καρβοξυλικό άκρο της α1 αλυσίδας του κολλαγόνου. Προσδιορίζεται με ELISA επίσης σε πρωινό δείγμα ούρων ή και στο αίμα. Πρόκειται για πολύ ευαίσθητο δείκτη που οι τιμές του ανεβαίνουν εκτός από τη μετεμψηνοπαυσιακή περίοδο, στη νόσο Paget, στις οστικές μεταστάσεις στον υπερθυρεοειδισμό αλλά και στους φυσιολογικούς υπερήλικες (Garnero και συν. 1994). Υπάρχει όμως και το C-τελοπεπτίδιο-1, που συναντάται και μετράται μόνο στο αίμα (ICTPTM). Από λίγων ετών (Ιούλιος 1977) αναπτύχθηκε ELISA με πολυκλωνικό αντίσωμα που μπορεί να προσδιορίσει στο αίμα το σύνολο του C-τελοπεπτιδίου. Πρόκειται για μέθοδο εξαιρετικά ευαίσθητη και ειδική που η βελτίωση της μπορεί να ελαττώσει τα μεθοδολογικά προβλήματα που παρουσιάζουν οι μετρήσεις των βιοχημικών δεικτών (διακύμανση τιμών μέχρι 25% στον ίδιο ασθενή από τη μία μέρα στην άλλη).

Κλινική εφαρμογή των βιοχημικών δεικτών

Τα τελευταία χρόνια η μελέτη των μεταβολικών νοσημάτων των οστών γίνεται α) με οστική βιοψία, μέθοδο επεμβατική ακατάλληλη για περιπτώσεις ρουτίνας, β) με μέτρηση της οστικής πυκνότητας με μηχανήματα ακτίνων X (DEXA), μέθοδο ακριβή, στατική (χωρίς εκτίμηση του ρυθμού οστικής εναλλαγής) και με μικρή επαναληψιμότητα (ακατάλληλη να παρακολουθήσει τα πρώιμα αποτελέσματα της θεραπευτικής αγωγής, αφού μεταβολές της οστικής πυκνότητας σε διάστημα 6-12 μηνών, εμπειρέχονται στα περιθώρια σφάλματος της μεθόδου) και γ) με προσδιορισμό των οστικών βιοχημικών δεικτών που παρέχουν δυναμική απεικόνιση της οστικής ανακατασκευής και αποτελούν τη μοναδική μέθοδο πρόβλεψης του ρυθμού οστικής απώλειας και πρώιμης ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή (Taylor και συν 1994). Τα πλεονεκτήματα αυτά των οστικών δεικτών γίνονται εμφανέστερα στην οστεοπόρωση που δεν χαρακτηρίζεται από δραματικές αλ-

λαγές στο bone turnover και η απώλεια οστικής μάζας επέρχεται μετά αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα (Delmas και συν 1993).

Οι κλινικές ενδείξεις της μέτρησης των οστικών δεικτών στην οστεοπόρωση συνίστανται:

1. Στην πρόβλεψη του ρυθμού οστικής απώλειας

Ο ρυθμός οστικής εναλλαγής αυξάνεται αμέσως μετά την εμμηνόπαυση και είναι γνωστό ότι ένα ποσοστό γύρω στο 30% των γυναικών παρουσιάζει ταχεία οστική απώλεια (fast bone losers, απώλεια άνω του 3% κατ' έτος) (Cristiansen και συν 1990). Οι δείκτες οστικής παραγωγής αυξάνονται κατά 50-100% και της οστικής απορρόφησης κατά 50-170% (κυρίως των διασταυρούμενων δεσμών πυριδολίνης και λιγότερο της υδροξυπρολίνης), (Τσακαλάκος 1997) και ελαττώνονται σημαντικά μετά θεραπεία (Garnero και συν 1994). Μεγαλύτερη αύξηση παρουσιάζουν οι δείκτες στις γυναίκες με ταχεία οστική απώλεια, η οποία επιμένει για πολλά χρόνια μετά την εμμηνόπαυση και συσχετίζονται αρνητικά με την οστική μάζα (μετρημένη με DEXA). Γυναίκες που χαρακτηρίστηκαν fast bone losers βάσει των αρχικών μετρήσεων των οστικών δεικτών, παρουσίασαν 12 χρόνια αργότερα απώλεια οστικής μάζας κατά 50% μεγαλύτερη από εκείνες που χαρακτηρίστηκαν normal bone losers και στα 15 χρόνια εμφάνισαν περισσότερα κατάγματα (Hansen και συν 1991).

Η πρόβλεψη της ετήσιας οστικής απώλειας και επομένως η έγκαιρη εντόπιση των ατόμων με ταχεία οστική απώλεια, είναι ακριβέστερη (με πιθανότητα 80%) αν αντί για μεμονωμένους δείκτες, χρησιμοποιηθεί συνδυασμός διαφόρων οστικών δεικτών (Cristiansen και συν 1990). Συνηθέστερη είναι η χρησιμοποίηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της οστεοκαλσίνης του ορού καθώς και οι λόγοι υδροξυπρολίνης και ασβεστίου προς κρεατινήν πρωϊνού δείγματος ούρων νήστεως (μετά ειδική δίαιτα αποφυγής ζελατινούχων τροφών). Οι τιμές αυτές μαζί με την ηλικία, το ύψος και το βάρος με τη χρήση μικρού υπολογιστή (Osteotrend-R), προσδιορίζουν τον ετήσιο ρυθμό οστικής απώλειας (ABL). Ο συνδυασμός αυτού του προσδιορισμού με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας του κατώτερου άκρου της κερκίδας (Osteometer, DTX-100) με την οποία παρουσιάζει συσχέτιση ($r=0,76$), μπορεί να προσφέρει εκτίμηση του κινδύνου οστεοπόρωσης, ιδιαίτερα όταν η τιμή της οστικής πυκνότητας είναι οριακή ($-1sd > BMD > -2,5sd$ από τη μέση τιμή).

2. Στην πρόβλεψη του κινδύνου κατάγματος

Ο υψηλός ρυθμός οστικής εναλλαγής δεν σχετίζεται

μόνο με αυξημένη οστική απώλεια, αλλά και με διακοπή της συνέχειας του δικτύου των οστεοδοκίδων. Αυτή η απώλεια της συνεκτικότητας των οστεοδοκίδων δεν συνοδεύεται κατ'ανάγκη από ελάττωση της οστικής μάζας. Εποιητικοί οστικοί δείκτες μπορεί να αποτελέσουν ανεξάρτητους παράγοντες πρόβλεψης του κινδύνου κατάγματος. Κυρίως οι νεώτεροι δείκτες οστικής απορρόφησης Crosslinks και Crosslaps (ιδιαίτερα οι D-Pyr και CTX), φαίνεται ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος του ισχίου και η πρόβλεψη αυτή είναι ανεξάρτητη από την τιμή της οστικής μάζας (μελέτη EPIDOS, Garnero και συν 1996).

3. Στην παρακολούθηση της θεραπείας

Η ανταπόκριση της οστικής μάζας στην αντιοστεοκλαστική θεραπεία απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα (1 με 2 χρόνια) για να τεκμηριωθεί με τη μέθοδο DEXA, (λόγω της χαμηλής επαναληψιμότητας της μεθόδου) και πάλι μόνο αν επιτευχθεί αύξηση της οστικής μάζας. Αντίθετα η μεταβολή των οστικών δεικτών μπορεί να δώσει πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε διάστημα 3 έως 6 μηνών είτε με τη χρήση των νεώτερων δεικτών (Garnero και συν 1994), είτε με τη χρήση του παραδοσιακού Osteotrend (Λυρίτης και συν 1995).

Περιορισμοί στη χρήση των βιοχημικών οστικών δεικτών

Το κυριότερο μειονέκτημα της μέτρησης των βιοχημικών οστικών δεικτών αποτελεί η μεγάλη βιολογική και μεθοδολογική διακύμανση τους που φθάνει το 12 έως 15% για τους οστεοπαραγωγικούς δείκτες και το 25 έως 30% για τους δείκτες απορρόφησης (Garnero και συν 1994). Ακόμα και έτσι όμως οι διακυμάνσεις αυτές είναι πολύ μικρότερες από τη μέση αύξηση των δεικτών των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε σχέση με την προεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Εκτός αυτού οι νέες μέθοδοι προσδιορισμού του CTX στο αίμα που αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια δεν παρουσιάζουν ούτε αυτό το μειονέκτημα. Επίσης ο προσδιορισμός των τελοπεπτιδών δεν απαιτεί ειδική προετοιμασία που χρειάζεται για τη μέτρηση της υδροξυπρολίνης (δίαιτα ζελατίνης), ούτε την επίπονη συλλογή ούρων εικισιτετράουρου που χρειάζονται τα Crosslinks.

Η ανεύρεση νέων δεικτών βελτίωσε την ευαισθησία των μετρήσεων. Η ειδικότητα επίσης αυξήθηκε σημαντικά (σε σχέση με τους παραδοσιακούς δείκτες) όσον αφορά γενικά την εξακρίβωση μεταβολικού νόσηματος των

οστών, αλλά όχι ειδικά της οστεοπόρωσης.

Σε κάθε περίπτωση όμως η χρήση των οστικών βιοχημικών δεικτών είναι μιά εύκολη, φθηνή και χρήσιμη διαγνωστική μέθοδος, που μπορεί να βοηθήσει τον κλινικό γιατρό στη διάγνωση και τη θεραπεία των μεταβολικών νοημάτων των οστών και της οστεοπόρωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Burckhardt P, Christiansen C, Fleisch HA, et al: Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of Osteoporosis. Am J Med 1991; 90:107-10.

Colwell A, Russel RGG, Eastell R. Factors affecting the assay of urinary 3-hydrixypyridinium cross-links of collagen as markers of bone-resorption. Eur J Clin Invest 1993; 23:341.

Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Screening procedure for women at risk of developing postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int 1990; 1:35-40.

Crofton PM. Wheat -germ lectin affinity electrophoresis for alkaline phosphatase isoforms in children: Age-dependent reference ranges and changes in liver and bone disease. Clin Chem 1992; 38:663.

Delmas P. Biochemical Marker of Bone Turnover I: Theoretical Considerations and Clinical Use in Osteoporosis. Am J Med 1993;95 (suppl 5A): 11S-16S.

Garnero PM, Grimaux M, Demiaux P, Preaudat C, Seguin P, Delmaw PD. Measurement of serum osteocalcin with a human-specific two-site immunoradiometric assay. J Bone Miner Res 1992; 12:1389-98.

Garnero P, Gineyts E, Riou JR. Assesment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:780-5

Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to

alendronate treatment. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:1963-700.

Garnero P, Hausherr E, Chapuy M, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women. The EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res 1996; 11:1531-8.

Hansen MA, Kristen O, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone lose in postmenopausal osteoporosis: 12 years study. Br Med J 1991; 303:961-4.

Hassanger C, Fabbi-Mabelli G, Christiansen C. The effect of the menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal propeptide of type I collagen. Osteoporosis Int 1993; 3:50-2.

Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al: The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9:1137-41.

Lyritis GP, Magiasis B, Tsakalakos N, Prevention of bone loss in early nonsurgical and nonosteoporotic high turnover patients with salmon calcitonin: The role of biochemical bone markers in monitoring high turnover patients under calcitonin treatment. Calcic. Tissue Int 1995; 56:38-41.

Murray T.: Mechanisms of Bone Loss. J Rheumatol 1996; 23(suppl.45):6-10.

Sone T, Miyake M, Takeda N, Fukunaga M. Urinary excretion of type I collagen crosslinked N-telopeptides in healthy Japanese adults: age- and sex- related changes and reference limits. Bone 1995; 17:335-9.

Taylor A, Lueken S, Libanati C, Baylink D. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. Rheum Dis Clin N Am 1994; 20(3):589-607.

Τσακαλάκος Ν. Βιοχημικοί οστικοί δείκτες: Ενδείξεις, περιορισμοί, νεώτερες εξελίξεις. Οστούν 1997; 8(4):228-32.

ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΜΕΛΕΤΗ

Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism, 3nd eds 1997.