

# ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Δήμου Πλάτων  
Δ/ντής Βιοχημικού εργαστηρίου

Μετά το λεπτομερές ιστορικό, την φυσική εξέταση και την μέτρηση της οστικής μάζας που έχουν προηγηθεί, ο κλινικός γιατρός πρέπει να αποφασίσει αν θα ακολουθήσει θεραπεία και τί είδους θεραπεία, στην περίπτωση που η οστική μάζα είναι χαμηλή, είτε στα όρια της οστεοπενίας είτε της οστεοπόρωσης.

Για παράδειγμα:

Σε μία ασθενή 60 ετών με μόνο εύρημα την χαμηλή οστική μάζα, ο θεράπων ιατρός βάζει διάγνωση μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και την ασθενή σε ετήσια αγωγή με ένα αντιοστεοκλαστικό φάρμακο και μεταβολίτες της βιταμίνης D.

Διαπιστώνεται όμως σε εργαστηριακό έλεγχο εκ των υστέρων, ότι η ασθενής πάσχει από υπερασβεστιαμία και νεφρολιθίαση. Η διάγνωση πλέον μετατρέπεται σε οικογενή νεφρογενή υπερασβεστιουρία. Οπότε η ενδεικνυόμενη αγωγή είναι η συστηματική χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών και περιορισμός της λήψης ορισμένων τροφών (π.χ. αλάτι).

Η ανεύρεση επομένως χαμηλής οστικής μάζας (πυκνότητας) δεν πρέπει να ακολουθείται από θεραπεία, πριν ολοκληρωθεί η Διαφορική Διάγνωση και αποκλεισθούν άλλες ασθένειες που κάνουν χαμηλή οστική μάζα. Αυτές που αναφέρθηκαν σαν αίτια Δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης.

Η Διαγνωστική φαρέτρα του κλινικού ιατρού περιλαμβάνει πολλές εξετάσεις Αιματολογικές, Βιοχημικές, Ορμονολογικές, Καρκινικούς και οστικούς Βιοχημικούς δείκτες, η δε επιλογή των εξετάσεων αυτών πρέπει να γίνεται με κριτικό τρόπο και σε συνάρτηση με το ιστορικό, την φυσική εξέταση και τον ακτινολογικό έλεγχο.

Στην περίπτωση της οστεοπόρωσης T SCORE  $\leq$  -2,5, συνήθως μετά την οστική πυκνομετρία προχωράμε στην μελέτη των οστικών Βιοχημικών δεικτών και των ασβεστιοτρόπως ορμονών.

Οι συνήθεις εξετάσεις περιλαμβάνουν: PTH (Παραθормόνη), Ca<sup>++</sup>, P ορού, Ca<sup>++</sup>+P ούρων 24ώρου, 25

(OH) D, 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, Βιοχημικοί δείκτες οστικής παραγωγής Αλκαλική φωσφατάση και οστικό κλάσμα, Οστεοκαλσίνη, Βιοχημικοί δείκτες οστικής απορρόφησης, NTX (osteomark), CTX (Cross-Laps) ορού. Μπορούμε ακόμα να μετρήσουμε Ca<sup>++</sup> ούρων 24ώρου, που επηρεάζεται από την λήψη τροφών και να αξιολογήσουμε την Διαφορά τους για περιπτώσεις ένδειας βιταμίνης D και ανάγκης χορήγησης της.

$\Delta = \text{Ca/Cr ούρων 24ώρου} - \text{Ca/Cr ούρων 2ώρου (Φ.Τ. 0,05-0,1)}$

Τιμές < 0,05 ένδειξη χορήγησης βιταμίνης D.

Αυτά δε που μπορούν να προκύψουν από τον συνδυασμό των εξετάσεων είναι:

- 1) Όλες σχεδόν οι εξετάσεις είναι φυσιολογικές. Μάλλον πρόκειται για ιδιοπαθή οστεοπόρωση σχετιζόμενη με χαμηλή κορυφαία οστική μάζα ή αποδραμούσα οστική απώλεια.
  - 2) Αν μόνο οι Βιοχημικοί δείκτες είναι αυξημένοι, πρόκειται μάλλον για μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.
  - 3) PTH φυσιολογική Ca ορού  $\downarrow$  Ca ούρων 24ώρου  $\downarrow$ .  
Πιθανόν πρόκειται για οικογενή Υπερασβεστιουρία.
  - 4) PTH  $\downarrow$  και Ca ορού  $\downarrow$  και Ca ούρων 24ώρου  $\downarrow$ .  
Πρόκειται για πρωτοπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό και απαιτείται διερεύνηση για ανεύρεση τυχόν αδενώματος των παραθυρεοειδών.
  - 5) PTH  $\downarrow$  και Ca ορού  $\downarrow$  και Ca ούρων 24ώρου  $\downarrow$ .  
καθώς επίσης και 25 (OH)<sup>↑</sup> D και 1,25 (OH)<sub>2</sub> D  $\uparrow$ .  
Πρόκειται μάλλον για σύνδρομο δυσαπορρόφησης του Ca και Δευτεροπαθή Υπερπαραθυρεοειδισμό.
- Στην περίπτωση αυτή εάν συνυάρχουν Ακτινολογικά ευρήματα (π.χ. γραμμές LOOSER) περισσότερο δε ιστολογικά στοιχεία, η τελική διάγνωση είναι Οστεομαλακία.
- 6) Αν βρεθεί αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (Α.Φ.) και του οστικού ισοενζύμου με σύγχρονη αύξηση των Βιοχημικών οστικών δεικτών υπάρχει περίπτωση να υπάρχει PAGET, μεταστατική νόσος, αιματολογικό νόσημα, κακοήθεια.

## ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΟΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι Βιοχημικοί οστικοί δείκτες είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στην Διάγνωση και την παρακολούθηση τόσο της Πρωτοπαθούς όσο και της Δευτεροπαθούς Οστεοπόρωσης.

Μετά την εμμηνόπαυση βοηθούν στην διάκριση μεταξύ ταχείας και βραδείας οστικής απώλειας και επισημαίνουν την ανάγκη έναρξης θεραπείας.

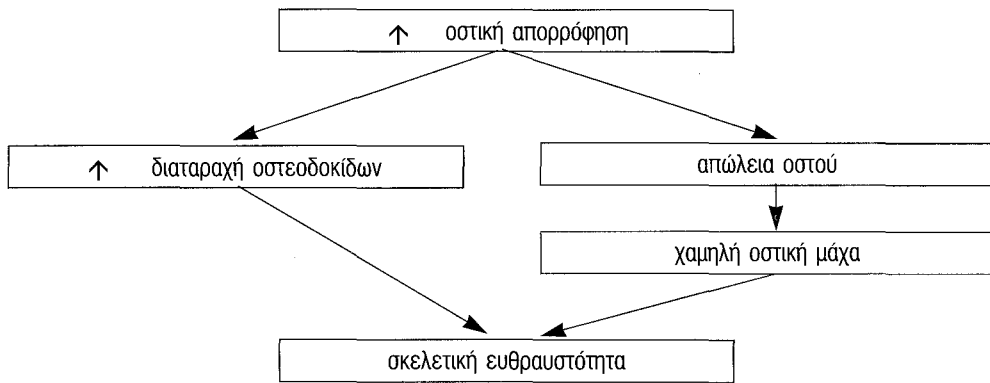
Επίσης σε άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία με εγκατεστημένη οστεοπόρωση χρησιμεύουν στον καθορισμό του θεραπευτικού σχήματος και τον έλεγχο της αποτελε-

σματικότητάς του.

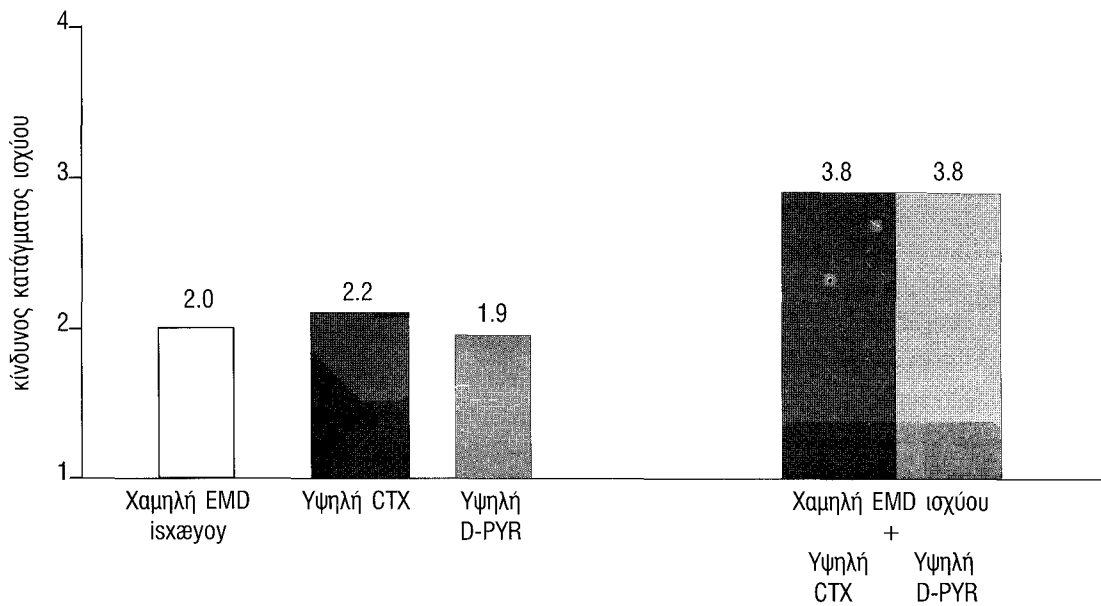
Είναι γνωστό ότι ασθενείς με υψηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής, ανταποκρίνονται καλύτερα σε μία συνεχή αντιοστεοκλαστική αγωγή, από άτομα με χαμηλό ρυθμό οστικής εναλλαγής, όπου ανταποκρίνονται καλύτερα σε μια κυκλική αγωγή ή ένα οστεοπαραγωγικό φάρμακο.

Στην περίπτωση αγωγής με Διφωσφονικά, HRT και Συμπλήρωμα Ca, παρατηρείται ανταπόκριση κυρίως των ΔΟΑ που προσδιορίζουν πεπτιδικά συνδεδεμένα μόρια NTX-CTX. Τέλος χρησιμεύουν για την πρόβλεψη κινδύνου κατάγματος ανεξάρτητα της οστικής μάζας, σε συνδυασμό δε με αυτή η πρόβλεψη γίνεται πιο σημαντική. Σχήμα 1, Σχήμα 2.

Σχήμα 1



Σχήμα 2



Οι Βιοχημικοί οστικοί δείκτες είναι ένζυμα και μόρια της θεμέλιας ουσίας που συνδέονται αφ' ενός με την οστεοβλαστική λειτουργία και ονομάζονται δείκτες οστικής

παραγωγής (ΔΟΠ) και αφ' ετέρου με την οστεοκλαστική λειτουργία και ονομάζονται Δείκτες οστικής απορρόφησης (ΔΟΑ).

Σχήμα 3

ΟΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ (BONE FORMATION)	ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ (BONE RESORPTION)
<p><b>Αίμα:</b>  <b>+ Αλκαλική φωσφατάση</b>                      (ολική και οστικό κλάσμα)  <b>+ Οστεοκαλσίνη</b>                      Προκολλαγόνο I                      Οστεονεκτίνη</p>	<p><b>Αίμα:</b>                      Ανθεκτικό στο τρυγικό άλας κλάσμα                      όξινης φωσφατάσης                      (Tartrate - Resistant Acid Phosphatase)                      Ελεύθερο γ-καρβοξυ-γλουταμικό οξύ                      C-τελοπεπτίδιο (CTX ή Cross Laps™)</p> <p>• <b>Ούρα:</b>  <b>+ Ολική και διαχεύμενη OHPr/κρεατινίνη</b>                      (Total and Dialyzable OHPr/Cr)  <b>+ Ασβέστια/κρεατινίνη</b>                      Παράγωγα πυριδινίου: (Pyr. Crosslinks)                      - Πυριδινολίνη (Pyr)                      - Δεοξυπυριδινολίνη (dPyr)                      Συνδεδεμένα πεπτιδία:                      - N -τελοπεπτίδιο (NTX)                      - C -τελοπεπτίδιο (CTX ή Cross Laps™)                      Γλυκοσίδες της υδροξυλυσίνης                      - γαλακτοσυλυδροξυλυσίνη                      - γλυκοσυλγαλακτοσυλυδροξυλυσίνη</p>
<p>OHPr = υδροξυπρολίνη                      + Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι στην κλινική πράξη                      • Κατά προτίμηση σε πρωινό δείγμα ούρων 2ώρου μετά από ολονύκτια νηστεία</p>	

Πίνακας 1: Βιοχημικοί οστικοί δείκτες

## ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΟΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

## ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

ΟΣΤΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ (ΔΟΠ) ΑΙΜΑ	ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ (ΔΟΑ) ΑΙΜΑ
1. Αλκαλική Φωσφατάση (ολική + οστεόκλασμα)	Συνδεδεμένα πεπτιδία πυριμιδίνης
2. Οστεοκαλσίνη	1. N-τελοπεπτίδιο: NTX (ΟΣΤΕΟΜΑΡΚ)
	2. C-τελοπεπτίδιο: CTX (CROSS-LAPS)

Στους νεώτερους οστικούς δείκτες ακολουθείται η λογική της αντικατάστασης των ούρων με τους αντίστοιχους του ορού λόγω καλύτερης ευαισθησίας και επαναληψιμότητας και μκρότερης διακύμανσης. Επί πλέον δεν απαιτείται ολονύκτια νηστεία συλλογή ούρων και διόρθωση με την σύγχρονη αποβολή κρεατινίνης.

1. Ολική Αλκαλική Φωσφατάση και οστικό κλάσμα. Η Αλκαλική φωσφατάση είναι μια υδρολάση που υδρολύει τον ορθοφωσφορικό εστέρα. Δεν είναι ειδική για τα οστά καθ' όσον προέρχεται και από το ήπαρ, το έντερο, τους νεφρούς, τον πλακούντα, όγκους κ.λ.π.

Το 50% της αλκαλικής φωσφατάσης παράγεται στα οστά και στο ήπαρ. Έτσι η αύξηση δεν μπορεί να αξιολογηθεί εάν συνυπάρχει ηπατοπάθεια. Καλύτερος δείκτης είναι το οστικό κλάσμα, που βρίσκεται πάνω στη μεμβράνη των οστεοβλαστών.

Σήμερα ανιχνεύεται εύκολα με ανασοενζυματική μέθοδο, με μονοκλωνικό αντίσωμα (ELISA). Βοηθάει στην καλύτερη αξιολόγηση της μεταμηνόπαυσιακής οστεοπόρω-

σης, στο PAGET, σε μεταστατικούς όγκους και σε Αιματολογικές παθήσεις.

## 2. Οστεοκαλσίνη

Μία μικρή μη κολλαγονική πρωτεΐνη 4.900 D, ειδική για τον οστίτη ιστό και την οδοντίνη. Συντίθεται κυρίως από τους οστεοβλάστες και σε μεγάλο ποσοστό δεσμεύεται από την θεμέλια ουσία. Σε ένα μικρό ποσοστό κυκλοφορεί στο αίμα, όπου μπορεί να μετρηθεί με RIA,χημειοφωταύγεια, μονοκλωνικό αντίσωμα.

Σε έντονη οστεοκλαστική δραστηριότητα, απελευθερώνεται επίσης από την θεμέλια ουσία και αντανακλά την οστική απορρόφηση.

Η ευαισθησία των αντιδραστηρίων παίζει μεγάλο ρόλο στην κλινική εκτίμηση της οστεοκαλσίνης, δηλ. εάν δείχνει την οστεοβλαστική ή οστεοκλαστική λειτουργία.

## **ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ**

Διασταυρούμενοι δεσμοί πυριδινίου pyridinium (CROSSLINKS)

### α) Υπό την ελεύθερη μορφή:

- Πυριδινολίνη (PYR)
- Δεοξυπυριδινολίνη (DPYR)

Τα δύο αυτά αμινοξέα σχηματίζουν διασταυρούμενους δεσμούς των αλυσίδων του κολλαγόνου στην ώριμη μορφή του, σταθεροποιώντας με τον τρόπο αυτό το μόριο.

Παράγονται από την λυσίνη και υδροξυλυσίνη:

Η PYR αφθονεί στο κολλαγόνο τύπου I και τύπου II.  
Η DPYR βρίσκεται μόνο στο κολλαγόνο τύπου I.

### β) Συνδεδεμένα πεπτιδία

NTX - N τελοπεπτίδιο

CTX - C τελοπεπτίδιο

NTX: Παράγεται απ' ευθείας από την δράση των οστεοκλαστών, οπότε η μέτρησή του είναι καλύτερος δείκτης δράσης των οστεοκλαστών απ' ότι η PYR. Η μέτρησή του γίνεται με ELISA.

CTX: Πολύ πρόσφατα ο BOND και οι συνεργάτες του περιέγραψαν ένα νέο παράγοντα αποδόμησης του κολλαγόνου τύπου I.

Πολλές πρόσφατες μελέτες του GARNERO και των συνεργατών του, έδειξαν μία σημαντική υπερδιπλάσια αύξηση CTX μετά την εμμηνόπαυση, διπλάσια στον υπερπαραθυροειδισμό, τετραπλάσια στον υπερθυροειδισμό, πενταπλάσια στο PAGET. Επίσης εμφανίζεται μία σαφής ελάττωση σε ποσοστό 60%, έξι μήνες μετά την θεραπεία HRT και μία δεσοεξαρτώμενη ελάττωση μετά από ενδορινική χορήγηση καλσιτονίνης σολωμού.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 1) Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delma RD: Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res 1996; 11: 337 - 49.
- 2) Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al: Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res 1996; 11: 1531 - 8.
- 3) Christensen G, Riis Bj, Rodbro P. Screening procedure for women at risk of developing postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int. 1990; 1: 35 - 40.
- 4) Γ. Π. Λυρίτης; Οστούν 1998; 9 (4): 243 - 2467

