

Wartość diagnostyczna wybranych markerów metabolizmu kostnego w ocenie przemian kostnych u hemodializowanych chorych w zależności od stężenia PTH

W ostatnich latach diagnostyka osteodystrofii nerkowej uległa znacznemu poszerzeniu z powodu większej dostępności specyficznych markerów metabolizmu kostnego, takich jak frakcja kostna fosfatazy alkalicznej, osteokalcyna, C- i N-końcowe fragmenty kolagenu kości. Celem pracy była ocena metabolizmu kostnego u pacjentów leczonych regularnymi hemodializami w zależności od stężenia parathormonu (PTH). Badaniem objęto 77 chorych leczonych nerkoza-
stępczo za pomocą hemodializ (40 mężczyzn, 37 kobiet, średni wiek 54 ± 13 lat, średni czas leczenia dializami $38,7 \pm 32,8$ miesięcy). U wszystkich badanych oznaczono stężenia parathormonu (PTH), osteokalcyny (OC), usieciowanych telopeptydów kolagenu kości (β -Cross Laps) oraz aktywność frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej (bAP). Próbkę krwi pobierano rano przed sesją dializacyjną. 75 pacjentów otrzymywało węglan wapnia w średniej dawce 6 g/dobę jako jedyne leczenie osteodystrofii nerkowej. Badanych podzielono na trzy grupy w zależności od stężenia PTH. Za stężenie niskie uznano stężenie PTH poniżej 120 pg/ml, za przedział „prawidłowy” wartości 120-300 pg/ml, za wysokie stężenie PTH powyżej 300 pg/ml. Średnie stężenie β -CTx u badanych z niskim PTH wynosiło 1567 ± 783 pg/ml, w grupie z „prawidłowym” PTH wynosiło 1847 ± 725 pg/ml, w grupie z wysokim PTH wynosiło 3396 ± 1548 pg/ml ($p < 0,0001$). Średnie stężenie OC u badanych z niskim PTH wynosiło 203 ± 90 ng/ml, w grupie z prawidłowym PTH 209 ± 79 ng/ml a w grupie z wysokim PTH wynosiło 279 ± 36 ng/ml ($p < 0,001$). Aktywność bAP w grupie z niskim PTH wynosiła 28 ± 30 U/l, w grupie z „prawidłowym” PTH 36 ± 27 U/l a w grupie z wysokim PTH 88 ± 107 U/l ($p < 0,02$). Uzyskane wyniki wskazują na fakt, iż badane grupy były istotnie różne, zależnie od stężenia PTH. Potwierdza to wcześniejsze doniesienia, pokazujące bardzo silne korelacje między stężeniem PTH a innymi markerami obrotu kostnego. β -Cross Laps, OC i bAP stanowią użyteczne markery w ocenie obrotu kostnego w osteodystrofii nerkowej z szybkim i wolnym obrotem kostnym. Różnicowanie pacjentów z niskim i „prawidłowym” metabolizmem kostnym jest trudne i w tych przypadkach markery metabolizmu kostnego cechują się tylko częściową użytecznością. Dla odpowiedniej oceny metabolizmu kostnego konieczne jest jednoczesne oznaczanie wskaźników kościotworzenia i resorpcji kostnej.

(NEFROL. DIAL. POL. 2006, 10, 7-11)

Markers of bone metabolism and its usefulness in assessment of bone turnover in hemodialysis patients in relation to PTH concentration

In the last years diagnostic abilities of renal osteodystrophy have been greater extended because new specific and repeatable for bone estimations have been elaborated, as bone alkaline phosphatase isoenzyme, osteocalcin, C- and N-terminal procollagen propeptides, C- and N-terminal cross-links bone telopeptides. The aim of this study was to evaluate bone metabolism in patients undergoing haemodialysis in all subjects, in groups divided in relation to PTH concentration. Seventy-seven uremic patients undergoing hemodialysis (40 male, 37 female, age 54 ± 13 years, HD treatment 38.7 ± 32.8 months) were included in the study. In all subjects parameters of bone metabolism were measured (PTH, N-MID-osteocalcin (OC), β -CrossLaps (β -CTx), bone specific alkaline phosphatase (bAP). PTH, OC and β -CTx were measured in EDTA plasma (Elecsys, Roche Diagnostics). Bone specific alkaline phosphatase (bAP), was detected by standard biochemical method. Blood samples were drawn in the morning, before dialysis session. Seventy-five patients received calcium carbonate in mean dose 6 g per day. Patients were divided in three groups in relation to PTH concentrations. Low PTH it was below 120 pg/ml, "normal" PTH it was range 120-300 pg/ml, and high PTH it was above 300 pg/ml. The mean concentration of β -CTx in

Andrzej BUNIO^{1,4}

Andrzej STECIWKO^{2,3}

Agnieszka MASTALERZ-MIGAS^{2,3}

Ryszard KWIECIŃSKI^{1,3}

¹Oddział Nefrologiczny i Stacja Dializ Wojewódzkiego Centrum Medycznego w Opolu
Ordynator: Dr n. med. Ryszard Kwieciński

²Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej we Wrocławiu
Kierownik:
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Steciwko

³Państwowa Medyczna Wyższa Szkoła Zawodowa w Opolu
Rektor: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Steciwko

⁴Politechnika Opolska
Zakład Morfologii Funkcjonalnej
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Janusz Kubicki

Słowa kluczowe:

- osteodystrofia nerkowa
- PTH
- markery metabolizmu kostnego

Key words:

- renal osteodystrophy
- PTH
- markers of bone metabolism

Adres do korespondencji:

Dr Andrzej Bunio
Oddział Nefrologiczny i Stacja Dializ WCM
45-418 Opole, al. Witosa 26
Tel.: 077 4520-812; Fax: 077 4520 811
e-mail: nefrologia@wcm.opole.pl

group with low PTH was 1567 ± 783 pg/ml, in the group with "normal" PTH was 1847 ± 725 pg/ml and in the group with high PTH was 3396 ± 1548 pg/ml ($p < 0.0001$). The mean concentration of OC in the group with low PTH was 203 ± 90 ng/ml, in group with "normal" PTH was 209 ± 79 ng/ml and in group with high PTH was 279 ± 36 ng/ml ($p < 0.001$). The mean activity of bAP in the group with low PTH was 28 ± 30 U/l, in group with "normal" PTH bAP was 36 ± 27 U/l and in group with high PTH was 88 ± 107 U/l ($p < 0.02$). Obtained results indicate that investigated groups were different according to PTH values. These facts confirmed early observations which showed strong correlations between PTH levels and other markers of bone metabolism. β -Cross Laps, OC and bAP seem very useful in evaluation of renal osteodystrophy with low and high bone turnover. Differentiation between patients with low and "normal" bone turnover is difficult and markers of bone metabolism are only partially useful. Simultaneous measurements of markers of osteogenesis and bone resorption are necessary for adequate bone turnover estimation and dynamic of bone metabolism.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2006, 10, 7-11)

Wstęp

Przewlekła niewydolność nerek, niezależnie od etiologii prowadzi do poważnych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, ujmowanych pod wspólną nazwą osteodystrofii nerkowej. Zmieniona gospodarka wapniowo-fosforanowa, a szerzej ujmując, zaburzenia metabolizmu i przebudowy kości stwierdzane są u zdecydowanej większości chorych z przewlekłą niewydolnością nerek [18,26]. Pierwsze cechy zaburzonego metabolizmu kostnego stwierdza się już w początkowych stadiach upośledzenia funkcji wydalniczej nerek [25]. Osteodystrofia nerkowa nie jest jednolitym zespołem chorobowym. Pomimo wspólnej etiologii, zaburzenia metabolizmu kostnego mogą przybierać różny charakter, prowadząc do zwiększonego lub zmniejszonego obrotu kostnego [40]. Również leczenie stosowane w celu korygowania zaburzeń kostnych może wpływać na zmianę szybkości metabolizmu kostnego [17].

Rozpoznanie osteodystrofii nerkowej jest zadaniem stosunkowo prostym, prawdziwą trudnością jest natomiast precyzyjne określenie rodzaju zaburzeń metabolizmu kostnego w przewlekłej niewydolności nerek.

Postawienie ścisłej diagnozy wymaga czasami wykonania biopsji kostnej, określanej często mianem „złotego standardu” [11, 12,27].

Pomiary stężenia parathormonu (PTH) mogą służyć do odróżnienia osteodystrofii z szybkim i mieszanym metabolizmem kostnym od postaci ze zwolnionym metabolizmem kostnym, jednak nie zawsze są użyteczne u pojedynczego pacjenta, szczególnie ograniczeniem jest uprzednie leczenie aktywnymi metabolitami witaminy D₃ [29, 30].

W ostatnich latach stały się dostępne nowe metody analityczne, pozwalające oceniać biochemiczne wskaźniki metabolizmu kostnego w aspekcie osteogenezy i resorpcji kości. Wobec wielu trudności diagnostycznych w dokładnym określeniu typu osteodystrofii nerkowej, aktualne staje się pytanie o użyteczność i wartość markerów metabolizmu kostnego w ocenie tempa przemian kostnych u pacjentów ze schyłkową moczną, niezależnie od jej etiologii.

Cel pracy

Celem badania była próba oceny biochemicznych markerów procesów kościo-

tworzenia i resorpcji kostnej u chorych leczonych hemodializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Badanych podzielono na grupy ze względu na stężenie PTH (niskie, „prawidłowe”, wysokie), co w znacznym stopniu koreluje z tempem metabolizmu kostnego [11,12,21].

W następnym etapie badania przeprowadzono analizę korelacji badanych markerów metabolizmu kostnego w zależności od stężenia PTH.

Materiał i metodyka

Badaniem objęto 77 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo za pomocą powtarzanych hemodializ.

Dominującą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (26%), nieznacznie mniejszy odsetek (22%) stanowiła nefropatia cukrzycowa, przewlekłe śródmiąższowe zapalenia nerek oraz nefropatia nadciśnieniowa były kolejnym powodem niewydolności nerek (po 10%), pozostałe przyczyny (zwyrodnienie wielotorbielowate nerek i amyloidozą) były znacznie rzadsze (8% i 4%). Przyczyny przewlekłej niewydolności nerek nie udało się ustalić u 14% chorych objętych badaniem.

W populacji 77 hemodializowanych chorych przeważali pacjenci z wysokim stężeniem PTH, definiowanym jako stężenie PTH powyżej 300 pg/ml (57%), chorzy z niskim stężeniem PTH (poniżej 120 pg/ml) stanowili 20% badanej grupy, stężenie PTH, rekomendowane jako odpowiednie dla zapewnienia prawidłowych przemian kostnych, określone przedziałem wartości 120-300 pg/ml [11,12,21] stwierdzono u 18 chorych (23%).

Wydzielone podgrupy nie różniły się znacznie pod względem wieku, płci i czasu leczenia hemodializami.

Badani chorzy nie otrzymywali preparatów wpływających na gospodarkę kostną, jedynym leczeniem osteodystrofii nerkowej było podawanie soli wapnia w średniej dawce dobowej 6 gramów u 75 pacjentów spośród 77 uczestniczących w badaniu.

Średnie stężenie wapnia w płynie dializacyjnym wynosiło 1,25 mmol/l.

Wszyscy pacjenci byli dializowani przy zastosowaniu płynu wodorowęglanowego.

Tygodniową dawkę dializy stanowiło 12 godzin w trzech sesjach dializacyjnych.

U przeważającej większości chorych (75%) stosowano dializatory polisulfonowe, 25% pacjentów korzystało z błon kuprofanowych.

Próbki surowicy do oznaczeń markerów obrotu kostnego (parathormon, osteokalcyna, usieciowane fragmenty kolagenu CTX, frakcja kostna fosfatazy alkalicznej) po pobraniu szybko odwirowywano i zamrażano w temperaturze -20 °C. Po zebraniu wszystkich próbek oznaczono aktywność parametrów metabolizmu kostnego.

Pomiarów stężeń natywnego parathormonu, N-MID-osteokalcyny i usieciowanych fragmentów kolagenu CTX dokonano automatycznym analizatorem ELECSYS 2010 firmy Roche. Do analizy w tej metodzie wykorzystywane są odpowiednie przeciwciała monoklonalne znakowane rutenem [3,39]. Metoda jest w pełni automatyczna.

Test do oznaczania PTH wykrywa fragmenty N-końcowy (1-37) i C-końcowy (38-84) parathormonu, co odpowiada natywnemu PTH [4,11].

W teście od oznaczania CTX wykrywane są usieciowane telopeptydy kolagenu, zawierające podwójny oktapeptyd β 8AA.

Test do oznaczania osteokalcyny wykrywa epitopy środkowe i N-końcowe cząsteczki osteokalcyny (N-Mid-Osteocalcin) [15, 20, 22].

Do określenia aktywności frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej wykorzystano klasyczną metodę precipitacji przy zastosowaniu lektyny [10].

Wszystkie próbki pobrano rano, po całkowitym odpoczynku, przed rozpoczęciem hemodializy.

Wartości laboratoryjne wyrażono jako średnie i oznaczono odpowiednie odchylenia standardowe (\pm SD).

Grupy pacjentów porównywano przy użyciu testu dokładnego *Fishera* dla danych dyskretnych i analizy wariancji (ANOVA) dla danych ciągłych. Analizę korelacji wykonano stosując współczynnik korelacji *r Pearsona* i *r Spearmana*. Wszystkie testy były dwustronne, wartość $p < 0,05$ uznano za statystycznie znamienne. Obliczeń statystycznych dokonano przy użyciu programu Statistica 5.0 PL.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetyki przy Akademii Medycznej we Wrocławiu oraz świadomą zgodę każdej z badanych osób.

Wyniki

Grupy pacjentów z niskim i „prawidłowym” stężeniem PTH różniły się pod względem stężeń PTH, frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej, usieciowanych fragmentów kolagenu (CTX) i osteokalcyny, jednak różnice te nie osiągnęły progu znamienności statystycznej (tabela I).

Badane grupy charakteryzujące się wysokim i „prawidłowym” stężeniem parathormonu wykazywały szereg różnic. Stężenia PTH, frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej, osteokalcyny i usieciowanych fragmentów kolagenu CTX były wyraźnie różne w analizowanych grupach, przyjmując zdecydowanie wyższe wartości w grupie z wysokim stężeniem PTH, odpowiednio: PTH (196,2 vs. 922,2 pg/ml, $p < 0,001$), bAP (36 vs. 87,8 U/L, $p = 0,04$), CTX (1846 vs. 3396 pg/ml, $p < 0,001$), OC (209 vs. 278,8 ng/ml, $p < 0,001$) (tabela II).

Grupa chorych z wysokim stężeniem PTH istotnie różniła się od badanych z niskimi stężeniami PTH. Stężenia PTH, frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej, osteokalcyny i usieciowanych fragmentów kolagenu CTX przyjmowały istotnie różne wartości w analizowanych grupach, osiągając wyższe wartości w grupie z wysokim stężeniem PTH, odpowiednio: PTH (67,0 vs. 922,2 pg/ml, $p < 0,001$), bAP (28,8 vs. 87,8 U/L, $p = 0,01$), CTX (1567 vs. 3396 pg/ml, $p < 0,001$), osteokalcyna (203,4 vs. 278,8 ng/ml, $p < 0,001$) (tabela III).

W celu oceny współzależności pomiędzy badanymi wskaźnikami metabolizmu kostnego przeprowadzono analizę korelacji w grupach wydzielonych ze względu na stężenie PTH w surowicy krwi.

1. Stężenie PTH: „prawidłowe” ($n=18$).

- Stężenie PTH wykazywało silnie dodatnią korelację ($r=0,64$) z czasem trwania dializoterapii.

- Pozostałe markery gospodarki kostnej nie wykazywały żadnej korelacji ze stężeniem PTH.

- Stężenie CTX było dodatnio skorelowane ($r=0,52$) ze stężeniem osteokalcyny.

2. Stężenie PTH: niskie ($n=15$).

W grupie z niskim stężeniem PTH stwierdzono inny obraz korelacji.

- Zachowana została wysoka korelacja stężeń CTX i osteokalcyny ($r=0,61$).

- Aktywność bAP była wysoko dodatnio skorelowana z czasem trwania dializoterapii ($r=0,65$).

- Nie stwierdzono innych powiązań pomiędzy markerami obrotu kostnego.

3. Stężenie PTH: wysokie ($n=44$).

- Grupa z szybkim metabolizmem kostnym cechowała się odmienną strukturą korelacji.

- Silnie dodatnie korelacje stwierdzono pomiędzy stężeniem PTH i aktywnością bAP ($r=0,68$).

- Stężenie PTH wykazywało wysoką korelację ze stężeniem CTX ($r=0,56$).

- Przeciętna korelacja dotyczyła stężenia CTX i aktywności bAP ($r=0,43$).

- Stężenie PTH wykazywało słabą ($r=0,34$), ujemną korelację z wiekiem badanych.

- Aktywność bAP była ujemnie słabo skorelowana ze stężeniem osteokalcyny ($r=-0,36$).

Nie znaleziono żadnej zależności pomię-

Tabela I

Stężenia parametrów obrotu kostnego w surowicy krwi w grupie z niskim (L) i „prawidłowym” (N) stężeniem PTH.

Concentrations of bone turnover parameters in the group with low (L) and "normal" (N) PTH concentration.

Badany parametr	Niskie stężenie PTH (L) $n=18$	"Prawidłowe" stężenie PTH (N) $n=15$	Wartość p L vs. N
PTH (pg/ml)	67,0 ± 34,0	196,2 ± 54,0	NS
bAP (U/L)	28,8 ± 30,0	36,0 ± 27,0	NS
CTX (pg/ml)	1567 ± 783	1847 ± 725	NS
OC (ng/ml)	203,4 ± 90,3	209,0 ± 79,3	NS

Tabela II

Stężenia parametrów obrotu kostnego w surowicy krwi w grupie z wysokim (H) i „prawidłowym” (N) stężeniem PTH.

Concentrations of bone turnover parameters in the group with high (H) and "normal" PTH concentration.

Badany parametr	"Prawidłowe" stężenie PTH (N) $n=15$	Wysokie stężenie PTH (H) $n=44$	Wartość p N vs. H
PTH (pg/ml)	196,2 ± 54,0	922,2 ± 724,0	$p < 0,001^*$
bAP (U/L)	36,0 ± 27,0	87,8 ± 107,0	$p = 0,04^*$
CTX (pg/ml)	1847 ± 725	3396 ± 1548	$p < 0,001^*$
OC (ng/ml)	209,0 ± 79,3	278,8 ± 36,5	$p < 0,001^*$

Tabela III

Stężenia parametrów obrotu kostnego w surowicy krwi w grupie z niskim (L) i wysokim (H) stężeniem PTH.

Concentrations of bone turnover parameters in the group with low (L) and high (H) PTH concentration.

Badany parametr	Niskie stężenie PTH (L) $n=18$	Wysokie stężenie PTH (H) $n=44$	Wartość p L vs. H
PTH (pg/ml)	67,0 ± 34,0	922,2 ± 724,0	$p < 0,001^*$
bAP (U/L)	28,8 ± 30,0	87,8 ± 107,0	$p = 0,01^*$
CTX (pg/ml)	1567 ± 783	3396 ± 1548	$p < 0,001^*$
OC (ng/ml)	203,4 ± 90,3	278,8 ± 36,5	$p < 0,001^*$

dzy stężeniami biochemicznych parametrów metabolizmu kostnego i przyczyną schyłkowej niewydolności nerek.

Omówienie

Idealne markery metabolizmu kostnego powinny być odzwierciedleniem tylko i wyłącznie przemian kostnych, powinny wskazywać na aktywność metaboliczną całego kośćca, odznaczać się wysoką czułością i dobrze korelować ze zmianami histologicznymi kości [12,39].

W ocenie obrotu kostnego wykorzystuje się obecnie wiele markerów osteogenezy i resorpcji kostnej, o różnej wartości praktycznej [7,12,28,36,38].

Użytecznym i szeroko dostępnym markerem metabolizmu kostnego jest parathormon, którego stężenie jest dobrze skorelowane ze zmianami stwierdzanymi w badaniach histomorfometrycznych kości [2,5,19,37].

Stężenie PTH pozwala w większości przypadków odróżnić chorych z przyspieszonym metabolizmem kostnym od pacjentów z wyraźnie obniżonym tempem przemian kostnych [29,30].

Również w niniejszej pracy za podstawowe kryterium różnicujące szybkość metabolizmu kostnego przyjęto stężenie PTH. Pozwoliło to na wstępny podział chorych na trzy grupy, zgodnie z arbitralnie przyjętymi przedziałami stężeń PTH.

W ostatnich latach pojawiły się dane, wskazujące na fakt, że dotychczasowe metody oznaczania PTH mierzą nie tylko stężenie całej cząsteczki PTH, ale również fragmenty C-końcowe (7-84), uwalniające się w trakcie degradacji hormonu, co częściowo

zawyża wynik badania [35]. Fragment C-końcowy PTH ma mieć działanie antagonistyczne w stosunku do całej cząsteczki PTH. Sugerowano, że stosunek stężenia 1-84-PTH (CAP – *cyclase activating PTH*) do stężenia 7-84-PTH (CIP – *cyclase inactive PTH*) może być lepszym wykładnikiem przemian kostnych w mocznicy niż oznaczenie tylko stężenia natywnego PTH [13]. Zakładano, że stosunek CAP/CIP powyżej 1 przewiduje przyspieszony lub prawidłowy obrót kostny, zaś stosunek CAP/CIP poniżej 1 jest wartością prognostyczną dla zwolnionego metabolizmu kostnego [23]. Sugestie te nie znalazły jednak pełnego potwierdzenia i nie odgrywają istotnej roli w klinicznej ocenie chorego z osteodystrofią nerkową. W obecnej pracy za wiarygodne i wartościowe klinicznie przyjęto stężenie natywnego PTH.

Istnieje jednak przedział stężeń PTH, który nie pozwala na jednoznaczny klasyfikację szybkości metabolizmu kostnego. Najczęściej przyjmuje się, że stężenie PTH w przedziale 65-450 pg/ml nie wystarcza do prawidłowej oceny metabolizmu kostnego.

Konieczne są wówczas oznaczenia innych markerów metabolizmu kostnego, pobranie biopsji kości lub wykonanie badań obrazowych (radiologicznych).

Fosfataza alkaliczna jest glikozylowanym białkiem wytwarzanym w pięciu narządach – wątrobie, kościach, nerkach, jelicie i łożysku [8,24].

W przewlekłej niewydolności nerek, stosunek poszczególnych izoenzymów i ich czas półtrwania jest zaburzony, w związku z tym w ocenie tworzenia nowej kości najbardziej użyteczne są pomiary frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej (bAP) [14].

W kościach fosfataza alkaliczna jest wytwarzana przez osteoblasty i prekursorzy osteoblastów. Rola bAP w kościach nie jest jednoznacznie określona, przyjmuje się, że uczestniczy w procesie mineralizacji osteoidu [34].

Wiele badań potwierdza wysoką czułość i swoistość oznaczeń bAP, wskazując na bardzo wysoką korelację aktywności enzymu ze zmianami histomorfometrycznymi kości [16,24,32].

Wykazano, że zarówno wysokie, jak i niskie wartości aktywności bAP, zwłaszcza w skojarzeniu z pomiarem stężenia PTH, z dużą precyzją wskazują na przypadki z wysokim i niskim tempem metabolizmu kostnego [32]. Pozostaje to w zgodzie z wynikami niniejszej pracy.

Oznaczenia osteokalcyny, niekolagenowego białka występującego w kościach, zębinie i uwapnionych chrząstkach wskazują na nadmiar tego białka, które nie zostało wbudowane do struktur kostnych, co w sposób bezpośredni odzwierciedla stan procesu osteogenezy [6,9,15,31,33].

Nowe techniki radioimmunometryczne, z zastosowaniem znakowanych specyficznych przeciwciał monoklonalnych wykazują większą precyzję, mierząc nie tylko całą cząsteczkę osteokalcyny, ale również N-końcowo-środkowe fragmenty, co pozwala na odniesienie poziomu osteokalcyny tylko do procesów osteogenezy [41].

Istnieje niewiele doniesień, oceniających zachowanie osoczowych stężeń C-końcowych usieciowanych telopeptydów kolagenu typu I (CTX), wpływ niewydolności nerek na ich stężenie i potencjalną wartość diagnostyczną [28].

W dostępnych danych wykazano wysokie wartości CTX w surowicy chorych z mocznicą, w szczególności hemodializowanych [28]. W obecnym opracowaniu wykazano istotne różnice stężeń CTX w zależności od stężenia PTH, a zatem szybkości metabolizmu kostnego. Chorzy z niską i „prawidłową” dynamiką metabolizmu kostnego charakteryzują się wyraźnie niższymi stężeniami CTX w porównaniu do chorych z wysokimi stężeniami PTH.

Jest to zgodne z oczekiwaniami, gdyż szybki metabolizm kostny musi prowadzić do wzmożonej resorpcji kostnej i akumulacji CTX w surowicy krwi.

W dużej mierze może to wynikać z nagromadzenia usieciowanych telopeptydów kolagenu typu I, które nie mogą być usunięte drogą nerkową. Z drugiej strony, wysokie stężenia CTX dobrze odzwierciedlają nasiloną aktywność resorpcyjną kości, zwłaszcza w przypadkach osteodystrofii nerkowej przebiegającej z szybkim metabolizmem kostnym i wysokimi stężeniami PTH, wielokrotnie przekraczającymi górną granicę wartości uznanych za prawidłowe [3], co potwierdzono w przeprowadzonym badaniu.

Interesujące wyniki przyniosła analiza korelacji wewnątrzgrupowych, wykazując, pomimo zachowania ogólnego schematu, różny stopień korelacji, biorąc pod uwagę grupy analizowane ze względu na stężenie PTH. Na szczególną uwagę zasługuje brak korelacji CTX jako markera resorpcji z osteokalcyną jako wskaźnikiem osteogenezy w grupie chorych z wysokim stężeniem PTH. Zjawisko to może wynikać z niewspółmier-

nie zwiększonej resorpcji kostnej w stosunku do osteogenezy, gdyż tworzenie nowej tkanki kostnej jest znacznie wolniejsze niż proces resorpcji istniejącej kości. Wymaga to szczególnie aktywnego podejścia w praktyce lekarskiej, gdyż ta grupa chorych jest szczególnie narażona na występowanie ciężkich patologii kostnych, jak złamania patologiczne i nasilone bóle kostne oraz powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego [21,25,28]. Korelacja ta istnieje i jest silna u badanych z „prawidłowym” i niskim stężeniem PTH, co prawdopodobnie wynika z zachowanego sprzężenia pomiędzy osteogenezą i resorpcją kostną.

Potwierdzają to obserwacje innych badaczy [1,4].

Wnioski

1. Biochemiczne markery metabolizmu kostnego w powiązaniu z poziomem PTH stanowią wartościowe narzędzie diagnostyczne do oceny tempa przemian kostnych u chorych z szybkim i wolnym obrotem kostnym.

2. Różnicowanie pacjentów z niskim i „prawidłowym” obrotem kostnym jest trudne i w tych przypadkach markery metabolizmu kostnego cechują się tylko częściową użytecznością.

3. Stopień korelacji pomiędzy wskaźnikami metabolizmu kostnego nie jest jednakowy u wszystkich chorych z osteodystrofią nerkową, w dużej mierze zależy od tempa przemian kostnych i stężenia PTH.

Piśmiennictwo

1. **Bonde M., Qvist P., Fledelius C. et al.:** Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLaps): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995, 80, 864.
2. **Brown E.M.:** Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983, 56, 572.
3. **Christgau S., Rosenquist C., Alexandersen P. et al.:** Clinical evaluation of the serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin. Chem.* 1998, 44, 2290.
4. **Coen G., Ballanti P., Bonucci E. et al.:** Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998, 13, 2294.
5. **Coen G., Mazzaferro S., Ballanti P. et al.:** Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: a cross-sectional study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996, 11, 813.
6. **Delmas P.D., Christiansen C., Mann K.O. et al.:** Bone Gla protein (osteocalcin) assay standardization report. *J. Bone Miner. Res.* 1990, 5, 5.
7. **Delmas P.D.:** Biochemical markers of bone turnover. I. Theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. *Am. J. Med.* 1993, 95, (Suppl. 5A), 11.
8. **Duda J.R.J., O'Brien J.F., Katzmann J.A. et al.:** Concurrent assays of circulating bone Gla-protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age, and metabolic bone disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 66, 951.
9. **Eastell R., Robins S.P., Colwell A. et al.:** Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for bone formation and bone resorption. *Osteoporosis Int.* 1999, 3, 255.
10. **Farley J.R., Chesnut C.H., Baylink D.J.:** Improved method for quantitative determination in serum of alkaline phosphatase of skeletal origin. *Clin. Chem.* 1981, 27, 2002.

11. **Fournier A., Ghitu S., Bako G. et al.:** Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999, 13, 2772.
12. **Fournier A., Oprisiu R., Said S. et al.:** Invasive versus non-invasive diagnosis of renal bone disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1999, 6, 333.
13. **Gao P., Scheibel S., D'Amour et al.:** Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J. Bone Miner. Res.* 2001, 16, 605.
14. **Garnero P., Delmas P.D.:** Assessment of serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993, 77, 1046.
15. **Garnero P., Grimaux M., Seguin P. et al.:** Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro. *J. Bone Miner. Res.* 1994, 255.
16. **Gomez B., Jr, Ardakani S., Ju J. et al.:** Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase in serum. *Clin. Chem.* 1995, 41, 1560.
17. **Gonzales E.A., Martin K.J.:** Renal osteodystrophy: pathogenesis and management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10, (Suppl. 3), 13.
18. **Goodman W.G.:** Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2001, 59, 1187.
19. **Ishii H., Wada M., Furuya Y. et al.:** Daily intermittent decreases in serum levels of parathyroid hormone have an anabolic-like action on the bones of uremic rats with low-turnover bone and osteomalacia. *Bone* 2000, 26, 175.
20. **Jensen J.E.B., Sorensen H.A., Kollerup G. et al.:** Biological variation of biochemical bone markers. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 1994, 54, (Suppl. 219), 36.
21. **Klinger M.:** Postępy w badaniach nad patogenezą i leczeniem osteodystrofii nerkowej. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2003, 110, 1117.
22. **Knapen M.H., Nieuwenhuijzen Kruseman A.C., Wouters R.S. et al.:** Correlation of serum osteocalcin fractions with bone mineral density in women during the first 10 years after menopause. *Calcif. Tissue Int.* 1998, 63, 375.
23. **Kokot F., Ficek R.:** Regulacja gospodarki wapniowej. Nowe aspekty patofizjologiczne. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000, 104, 621.
24. **Lehmann F.G.:** Human alkaline phosphatases. Evidence of three isoenzymes (placental, intestinal and liver-bone-kidney-type) by lectin-binding affinity and immunological specificity. *Biochim. Biophys. Acta* 1980, 616, 41.
25. **Luciak M.:** Przewlekła niewydolność nerek. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2002.
26. **Malluche H.H., Faugere M.C.:** Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int.* 1990, 38, 193.
27. **Malluche H.H., Ritz E., Lange H.P. et al.:** Bone histology in incipient and advanced renal failure. *Kidney Int.* 1976, 9, 355.
28. **Małyszko J.:** Diagnostyka i klinika osteodystrofii nerkowej z uwzględnieniem nowych markerów biochemicznych obrotu kostnego. *Nefrol. Dial. Pol.* 2002, 6, 100.
29. **Masiukiewicz U.S., Insogna K.L.:** The role of parathyroid hormone in the pathogenesis, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ag-ing (Milano)* 1998, 10, 232.
30. **Massry S.G., Coburn J.W., Lee D.B.N. et al.:** Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure: study in 105 subjects. *Ann. Intern. Med.* 1973, 78, 357.
31. **Minisola S., Rosso R., Romagnoli E. et al.:** Serum osteocalcin and bone mineral density at various skeletal sites: a study performed with three different assays. *J. Lab. Clin. Med.* 1997, 129, 422.
32. **Moss D.W.:** Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes. *Clin. Biochem.* 1987,

20, 225.

- 33. Nielsen H.K., Brixen K., Mosekilde L.:** Diurnal rhythm and 24-hour integrated concentrations of serum osteocalcin in normals: influence of age, sex, season, and smoking habits. *Calcif. Tissue Int.* 1990, 47, 284.
- 34. Nielsen H.K., Brixen K., Mosekilde L.:** Diurnal rhythm in serum activity of wheat-germ lectin-precipitable alkaline phosphatase: temporal relationships with the diurnal rhythm of serum osteocalcin. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 1990, 50, 851.
- 35. Onya J.E., Miles R.R., Yang X. et al.:** In vivo demonstration that human parathyroid hormone 1-38 inhibits the expression of osteoprotegerin in bone with the kinetics of an immediate early gene. *J. Bone Miner. Res.* 2000, 15, 863.
- 36. Panteghini M., Pagani F.:** Biological variation in bone-derived biochemical markers in serum. *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 1995, 55, 609.
- 37. Parisien M., Charhon S.A., Arlot M. et al.:** Evidence for a toxic effect of aluminium on osteoblasts: a histomorphometric study in hemodialysis patients with aplastic bone disease. *J. Bone Miner. Res.* 1988, 3, 259.
- 38. Rosen C., Chesnut C.H., Mallinak N.J.S.:** The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement therapy or calcium supplementation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 1904.
- 39. Rosen H.N., Moses A.C., Garber J. et al.:** Utility of biochemical markers of bone turnover in the follow-up of patients treated with bisphosphonates. *Calcif. Tissue Int.* 1998, 63, 363.
- 40. Slatopolsky E., Delmez J.A.:** Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Int. Proc. J.* 1993, 5, 3.
- 41. Vergnaud P., Garnero P., Meunier P.J. et al.:** Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 719.