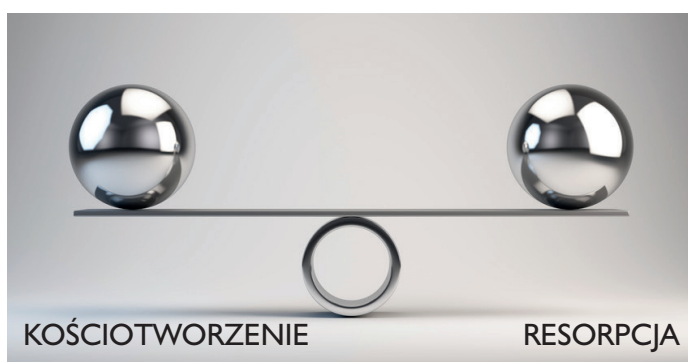


BIOCHEMICZNE MARKERY OBROTU KOSTNEGO

Diagnostyka - ocena predykcyjna - monitorowanie terapii osteoporozy i innych zaburzeń metabolizmu kości



Oznaczanie biochemicznych markerów dwóch przeciwstawnych procesów: resorpcji kości i kościotworzenia służy ocenie dynamiki i wypadkowej obrotu kostnego.

Obrót kostny fizjologicznie nasilony jest w okresie dzieciństwa, wzrostu i zrastania złamań. Pomiary markerów obrotu kostnego mają znaczenie diagnostyczne w przypadku niezrównoważonej przebudowy kości, skutkującej zmianami masy i kształtu szkieletu oraz w monitoringu skuteczności terapii farmakologicznej osteoporozy i innych zaburzeń kości. Niezrównoważony obrót kostny obserwowany jest w: osteopenii i osteoporozie związanej z wiekiem i po menopauzie; w większości postaci osteomalacji i krzywicy; w nadczynności przytarczyc i tarczycy; w hiperkalcemii złośliwej; chorobie Pageta; w szpiczaku mnogim i przerzutach nowotworowych do kości oraz we wrodzonych chorobach związanych z kościotworzeniem i przebudową kości.

Aktualne wytyczne polskie i międzynarodowe rekomendują oznaczanie dwóch markerów:
CTX jako markera resorpcji kości oraz **PINP** jako markera kościotworzenia.

PODSTAWOWE ZASTOSOWANIA OZNACZEŃ MARKERÓW OBROTU KOSTNEGO:

- Monitorowanie leczenia (ocena efektywności już po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii)
- Planowanie przerwy w leczeniu
- Ocena zagrożeń złamaniami
- Poszerzona diagnostyka u kobiet po menopauzie z T score < -2,5
- Podejrzenie nowotworów kostnych

„Aktualne zalecenia dotyczące oznaczeń markerów kostnych w celu ich harmonizacji, standaryzacji oraz automatyzacji ograniczają pomiary markerów do C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (CTX, ang. Collagen Type I Crosslinked C-telopeptide) jako markera resorpcji i N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP, ang. Procollagen I Aminoterminal Propeptide) jako markera kościotworzenia. Pomiar markerów jest przydatny w monitorowaniu leczenia, w planowaniu przerwy w leczeniu (ang. drug holiday), w ocenie zagrożeń złamaniami i podejrzeniu choroby nowotworowej. Założenia oznaczeń i interpretacji określają odpowiednie wymogi Dobrej praktyki laboratoryjnej, GLP (ang. Good Laboratory Practice)”.

Zalecenie 9. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2017.

Endokrynologia Polska Tom/Volume 68; Supplement A

„Złoty standard” diagnostyki osteoporozy - pomiar gęstości mineralnej kości - nie ocenia tempa utraty masy kostnej!

Wpływ leczenia na zauważalną w badaniu densytometrycznym zmianę gęstości kości widoczny jest dopiero po ok. 2 latach.

Różnice w poziomie markerów obrotu kostnego w odpowiedzi na terapię widoczne są już po kilku miesiącach od jej rozpoczęcia.

MARKERY KOŚCIOTWORZENIA		
3463 NOWOŚĆ	PINP całkowity	MARKER REFERENCYJNY wg IOF
164	Fosfataza zasadowa izoenzym kostny	Alternatywa dla PINP u chorych na niewydolność nerek, u których zaburzone usuwanie monomerów PINP z moczem prowadzi do fałszywie podwyższonego stężenia PINP we krwi.
162	Osteokalcyna	
3697	PICP (C-końcowy propeptyd kolagenu typu I)	
MARKERY RESORPCJI		
3447 NOWOŚĆ	Beta-Crosslaps (beta-CTX)	MARKER REFERENCYJNY wg IOF
165	C-telopeptyd kolagenu typu I (ICTP)	Zmiany stężeń tego markera są mocniej zaznaczone w resorpcji kości związanej z przerzutami nowotworowymi do kości niż z osteoporozą
166	Pyrylinks D w moczu (DPD)	

MARKERY RESORPCJI KOŚCI

Referencyjny marker ryzyka złamań kości i efektywności terapii osteoporozy rekomendowany przez IOF* :Beta-Crosslaps, beta-CTX, (ang. Collagen Type I Crosslinked C-telopeptide), C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I – stanowi marker referencyjny resorpcji kości, mimo braku bezwzględnej swoistości dla tkanki kostnej. Wzrost beta-CTX wskazuje na zwiększoną resorpcję kości; obserwowany jest w osteoporozie, osteopenii, chorobie Pageta, nadczynności tarczycy i przytarczyc. U chorych leczonych antyresorpcyjnie (bisfosfonianami, denosumabem) spadek beta-CTX \geq 25% w porównaniu ze stanem sprzed leczenia, obserwowany 3 do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, wskazuje na odpowiedź terapeutyczną.

CTX i N-końcowy - NTx, powstają podczas remodelingu kości, w wyniku proteolizy dominującego białka kolagenowego kości – fibrylarnego kolagenu I. Kolagen typu I wraz z kilkoma innymi kolagenami fibrylarnymi stanowi ponad 90% białka kości. W kolagenie fibrylarnym centralny, potrójny heliks flankowany jest przez zawierające ok. 20 aminokwasów, niehelikalne fragmenty - telopeptydy: karboksylowy i amino-terminalny (odpowiednio: C-końcowy i N-końcowy). Proteolityczna degradacja kolagenu zachodzi pod wpływem kwaśnych i obojętnych proteaz produkowanych przez osteoklasty. W miarę starzenia kości forma alfa kwasu asparaginowego w telopeptydzie C-terminalnym (alfa-CTX) zastępowana jest formą beta (beta-CTX). Beta-CTX uwalniany do krwiobiegu stanowi marker degradacji dojrzałego kolagenu typu I.

Pyrylinks D w moczu. Stężenie DPD (dezyksyrydynoliny) w DZM jest czynnikiem prognostycznym ryzyka złamań kostnych oraz wskaźnikiem skuteczności terapii lekami antyresorpcyjnymi.

C-telopeptyd kolagenu typu I, ICTP (ang. Cross-linked Carboxyterminal Telopeptide of Type I Collagen), karboksyterminalny usieciowany telopeptyd kolagenu typu I. Stężenie ICTP we krwi wzrasta po menopauzie i w przypadku przerzutów do kości nowotworów osteolitycznych.

*ang. International Osteoporosis Foundation

MARKERY KOŚCIOTWORZENIA

Referencyjny marker kościotworzenia i efektywności terapii osteoporozy rekomendowany przez IOF:

PINP całkowity (ang. Procollagen Type I Aminoterminal Propeptide, PINP; N-Propeptide of Type I Procollagen; Procollagen I Amino Terminal Propeptide; N-terminal propeptide of type 1 collagen), N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I – P1NP wraz z propeptydem C-końcowym (P1CP) powstaje w wyniku proteolitycznego rozpadu prekursora kolagenu: prokolagenu, który zachodzi w trakcie sekrecji prokolagenu z komórki. Stężenie obu propeptydów w krążeniu odpowiada liczbie nowo powstałych cząsteczek kolagenu typu I, odzwierciedlając dynamikę kościotworzenia. Ze względu na niewielki ciężar cząsteczkowy, P1NP przedostaje się z kłębuszków do moczu, w którym może być oznaczany ilościowo. Stężenie P1NP w surowicy wykazuje zmienność okołodobową, z najwyższym stężeniem w nocy. Stężenie P1NP, jako markera obrotu kostnego, stanowi wskaźnik ryzyka złamania kości i efektywności terapii anabolicznej (np. teryparatydem) oraz antyresorpcyjnej. Jest istotne w diagnostyce i leczeniu osteoporozy i łamliwości kości; w diagnostyce chorób metabolicznych tkanki kostnej, np. choroby Pageta; chorób wynikających ze zwiększonego obrotu kostnego (nadczynność przytarczyc i tarczycy, hiperkalcemia) oraz w diagnostyce przerzutów nowotworowych do kości. Pomiar stężenia P1NP nie powinien być stosowany do badań przesiewowych w kierunku osteoporozy w populacji ogólnej. Podwyższony poziom P1NP we krwi obserwowany jest w przypadku niewydolności wątroby.

Osteokalcyna; OC; BGP (ang. Osteocalcin; Bone Gla Protein, gamma-carboxyglutamate (gla) protein). Wzrost stężenia OC we krwi towarzyszy osteoporozie, nadczynności tarczycy i przytarczyc, chorobie Pageta, przerzutom nowotworowym do kości, osteomalacji i osteodystrofii nerkowej.

Fosfataza zasadowa izoenzym kostny, BAP (ang. Bone Alkaline Phosphatase) – swoisty marker aktywności osteoblastów, przydatny w ocenie odpowiedzi na terapię antyresorpcyjną.

PICP, P1CP (ang. procollagen type 1 carboxyterminal propeptide), C-końcowy propeptyd kolagenu typu I - marker obrotu kostnego i aktywności metabolicznej kości. Nie odzwierciedla zmian związanych z przebiegiem menopauzy.