



Przydatność badań laboratoryjnych do oceny ryzyka złamań i w diagnostyce różnicowej małej masy kostnej u asymptomatycznych kobiet po menopauzie

Utility of laboratory tests in evaluation of fracture risk and in differential diagnostics of low bone mass in asymptomatic postmenopausal women

Magdalena Walicka, Ewa Marcinowska-Suchowierska

Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Wstęp: Dotychczas nie ustalono jednoznacznie jaki panel badań laboratoryjnych powinien być wykonany, aby ustalić przyczynę małej gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*) u osób asymptomatycznych. Celem pracy było określenie przydatności badań laboratoryjnych do oceny ryzyka złamań i w diagnostyce różnicowej małej BMD u asymptomatycznych kobiet po menopauzie.

Materiał i metody: Retrospektywnie badaniem objęto 207 kobiet, u których oceniono: testy laboratoryjne, densytometrię, RTG kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego. Analizowano związek między BMD oraz złamaniami kręgow, a nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych. U pacjentek z małą BMD oceniono jej przyczyny oraz koszty laboratoryjnej diagnostyki różnicowej.

Wyniki: Nie wykazano różnic w częstości występowania nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych u kobiet z BMD niespełniającą i spełniającą kryteria densytometryczne osteoporozy (85,05% vs. 82,00%), podobnie u osób bez złamań i ze złamaniami kręgow (84,44% vs. 86,27%). Nie stwierdzono związku między osteoporozą a występowaniem nieprawidłowego wyniku określonego parametru laboratoryjnego z wyjątkiem PTH, dla którego szansa wystąpienia nieprawidłowej wartości była istotnie większa w grupie osób ze złamaniami kręgow. U 64% badanych powodem obniżenia BMD była inna niż osteoporoza pierwotna patologia o przebiegu asymptomatycznym — najczęściej niedobór witaminy D (52,00%). Koszty badań laboratoryjnych użytych do diagnostyki różnicowej wahały się w granicach 45–153 PLN na jedną osobę i 182,50–409,10 PLN na jedno rozpoznanie.

Wnioski:

1. Wykonywanie podstawowych badań laboratoryjnych nie jest przydatne do oceny ryzyka złamania.
2. U asymptomatycznych kobiet po menopauzie, aż w 64% przyczyną obniżonej masy kostnej, poza osteoporozą pierwotną, może być inna, współistniejąca patologia.
3. W celu wyjaśnienia przyczyn obniżonej BMD, poza badaniami podstawowymi, powinno się oceniać stężenie 25(OH)D w surowicy krwi. (*Endokrynol Pol* 2009; 60 (2): 88–96)

Słowa kluczowe: badania laboratoryjne, diagnostyka różnicowa, gęstość mineralna kości, złamania

Abstract

Introduction: Until now, there are no specific guidelines for laboratory evaluation in asymptomatic patients with low bone mineral density (BMD). The aim of the study was to estimate the utility of laboratory tests in evaluation of fracture risk and in differential diagnostics of low bone mass in asymptomatic postmenopausal women.

Material and methods: That was a retrospective study of 207 women. The results of laboratory investigations, densitometry and thoracic-lumbar X-rays were analyzed. The relationship between BMD, vertebral fractures and abnormal lab tests was investigated. In patients with low BMD, reasons of this pathology was determined and costs of differential diagnostics were estimated.

Results: There were no differences in prevalence of abnormal lab tests in women with BMD that met and didn't meet densitometry criteria of osteoporosis (85.05% vs. 82.00%). Similarly, in people with and without vertebral fractures (84.44% vs. 86.27%). There was no relationship between osteoporosis and abnormal tests except of high PTH in the group with vertebral fractures. In 64% of women, the cause of low BMD was asymptomatic pathology other than primary osteoporosis — most often vitamin D deficiency (52.0%). Costs of lab tests used in differential diagnostics were between 45 and 153 PLN, person and 182.50–409.10 PLN per diagnosis.

Conclusions:

1. Laboratory tests aren't useful to assess fracture risk.
2. In 64% of asymptomatic postmenopausal women with low BMD, the cause of this abnormality may be pathology that coexists with primary osteoporosis.
3. To assess the cause of low BMD, except basic lab tests, 25(OH)D should be tested. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (2): 88–96)

Keywords: laboratory tests, differential diagnostics, bone mineral density, fractures

Praca finansowana z tematu badawczego CMKP nr 501-2-3-01-09/08



Dr med. Magdalena Walicka, Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, SPSK im. prof. W. Orłowskiego, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, tel.: (022) 628 69 50, faks: (022) 622 79 81, e-mail: m_walicka@wp.pl

Wstęp

Osteoporoza powoduje obniżenie wytrzymałości kości i zwiększa ryzyko ich złamania. Diagnostyka osteoporozy polega na ocenie 10-letniego całkowitego indywidualnego ryzyka złamania (RB-10) na podstawie wywiadu i obecności klinicznych czynników ryzyka złamania. Wykonywanie podstawowych badań laboratoryjnych już na wstępnym etapie oceny ryzyka złamania często traktuje się jako rutynowe postępowanie u wszystkich osób z podejrzeniem osteoporozy.

Zebranie wywiadu i badanie przedmiotowe zazwyczaj pozwalają na identyfikację pacjentów zagrożonych złamaniem (selektywne badania przesiewowe) wskutek osteoporozy pierwotnej (niedobór estrogenów, starzenie się ustroju) lub osteoporozy wtórnej (inne znane przyczyny) przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Podejrzenie osteoporozy wtórnej jest podstawą do bezpośredniego kierowania tych osób do dalszej diagnostyki i leczenia specjalistycznego — w zależności od choroby podstawowej [1]. Zaobserwowano jednak, że u jednej na pięć kobiet po menopauzie, kierowanych do Poradni Specjalistycznej Osteoporozy w celu leczenia osteoporozy pierwotnej (u których wykonano badanie gęstości mineralnej kości [BMD, *bone mineral density*]), przyczyną obniżenia masy kostnej nie jest osteoporoza pierwotna, ale inna choroba ogólnoustrojowa o przebiegu asymptomatycznym, skutkują-

ca obniżeniem BMD. Najczęściej są to: niedobór witaminy D, pierwotna i wtórna nadczynność przytarczyc, choroby wątroby, nerek lub nadczynność tarczycy [2–7]. Dlatego u osób, u których stwierdzono małą masę kostną ($T\text{-score} \leq -2,5$), nawet bez wywiadu i cech klinicznych wskazujących na istnienie osteoporozy wtórnej (asymptomatycznych), niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki różnicowej obniżonej BMD na podstawie ukierunkowanych, specjalistycznych badań laboratoryjnych. Dobór badań powinien uwzględniać to, aby jak najtrafniej i przy minimalnym koszcie postawić rozpoznanie. Dotychczas jednoznacznie nie ustalono jaki panel (zestaw) badań laboratoryjnych powinien być wykonany (biorąc pod uwagę ich dostępność i koszty), aby ustalić przyczynę małej masy kostnej u osób asymptomatycznych. Przytaczane w piśmiennictwie algorytmy diagnostyki różnicowej małej BMD, zalecane przez organizacje i towarzystwa zajmujące się osteoporozą nie są jednolite, a niektóre z tych Towarzystw nie ustalają nawet strategii postępowania (tab. I).

Przyczyn tej sytuacji należy dopatrywać się w braku danych populacyjnych, dotyczących częstości występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u osób asymptomatycznych (bez wywiadu i cech klinicznych, wskazujących na przyczynę obniżonej BMD) z małą i prawidłową masą kostną.

Przy braku porozumienia dotyczącego rodzaju i zakresu diagnostyki laboratoryjnej małej masy kostnej

Tabela I. Algorytmy diagnostyki różnicowej małej BMD zalecane przez organizacje zajmujące się osteoporozą

Table I. Low BMD differential diagnostics algorithms recommended by organizations engaged in osteoporosis

Organizacje/Towarzystwa	Badania laboratoryjne
<i>National Osteoporosis Foundation</i> [8]	Nie ustalono strategii
<i>National Institutes of Health Consensus Development Panel of Osteop. Preven. Diagn. Therapy</i> [9]	Nie ustalono strategii
<i>North American Menopause Society</i> [10]	Nie ustalono strategii
<i>American Association of Clinical Endocrinologist</i> [11]	Morfologia, Ca_s , ALP, TSH, albuminy, UCa/24 h, aminotransferazy, kreatynina
<i>World Health Organization</i> [12]	Rutynowo: morfologia, OB, Ca_s , P_s , albuminy, kreatynina, ALP, transaminazy W zależności od potrzeb badania specjalistyczne: PTH, 25(OH)D, proteinogram, UCa/24 h — kortyzol, TSH; u mężczyzn: LH, FSH, testosteron, PRL
<i>Guidelines Advisory Committee — Canadian Consensus Conference on Osteoporosis</i> [13]	Nie ustalono strategii
Polska Fundacja Osteoporozy i Polskie Towarzystwo Osteoartrologii [14]	Badania podstawowe (I rzutu): OB, morfologia, Ca_s , P_s , ALP, aminotransferazy, kreatynina, UCa/24 h Badania specjalistyczne (II rzutu): PTH, 25(OH)D, białko monoklonalne
Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotyczne [15]	Badania podstawowe: OB, morfologia, Ca_s , P_s , kreatynina, białko całkowite + albumina w surowicy Badania dodatkowe: PTH, UCa/24 h, ALP, 25(OH)D, TSH, markery nowotworowe, biopsja szpiku itd.

ALP — fosfataza alkaliczna; Ca_s — wapń; FSH — folikulotropina; LH — hormon luteinizujący; P_s — fosfor; PRL — prolaktyna; TSH — tyreotropina

u osób asymptomatycznych, w ustalaniu jej przyczyn pozostają do wykorzystania doświadczenia klinicystów. Należy także uwzględnić dostępność badań laboratoryjnych, a także możliwości ich finansowania przez płatnika.

W Polsce również nie dysponuje się opracowaniami, które pozwoliłyby określić celowość wykonywania badań laboratoryjnych u asymptomatycznych kobiet po menopauzie, diagnozowanych w kierunku osteoporozy i ocenianych pod kątem ryzyka złamania. Nieznane są też zakres i przydatność badań laboratoryjnych w różnicowaniu przyczyn małej masy kostnej. Rekomendacje Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF, *International Osteoporosis Foundation*), które stały się podstawą opracowań postępowania wobec osteoporozy w Polsce [14, 15], nie wskazują także uniwersalnych rozwiązań.

Celem niniejszej pracy są:

- ocena częstości występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych w grupie asymptomatycznych kobiet po menopauzie, których masa kostna spełnia lub nie spełnia densytometrycznych kryteriów osteoporozy (wg WHO), a także z obecnością i bez obecności złamań w obrębie kręgosłupa;
- ocena przyczyn obniżonej masy kostnej, zidentyfikowanych na podstawie badań laboratoryjnych u asymptomatycznych kobiet z obniżoną BMD;
- ocena kosztów diagnostyki różnicowej przyczyn obniżonej masy kostnej, przeprowadzonej za pomocą badań laboratoryjnych.

Materiał i metody

Badanie miało charakter retrospektywny. Przeanalizowano dokumentację medyczną pacjentów ($n = 1050$, w tym 950 kobiet i 100 mężczyzn z terenu Warszawy), których w latach 2005–2008 skierowano do Specjalistycznej Poradni Osteoporozy przy SPSK im. prof. W. Orłowskiego z podejrzeniem osteoporozy pierwotnej. Po wyłączeniu mężczyzn wstępnej analizie poddano tylko dokumentację kobiet, u których na podstawie wywiadu nie stwierdzono: złamań patologicznych, choroby nerek, wątroby, metabolicznych chorób kości, chorób nowotworowych, nieuzasadnionej utraty masy ciała oraz przyjmowania leków mających wpływ na przebudowę tkanki kostnej (przeciwpadaczkowe, neuroleptyki, glikokortykoidy, heparyny drobnocząsteczkowe, hormony tarczycy).

Do badań włączono kobiety ($n = 207$) w wieku powyżej 50 lat, będące co najmniej 2 lata po menopauzie, u których na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego nie stwierdzono cech klinicznych jawnej osteoporozy pierwotnej oraz patologii mogącej stanowić przyczynę osteoporozy wtórnej (a więc asymptomatyczne) i wykonano badania: laboratoryjne (podstawo-

we i specjalistyczne), BMD, RTG kręgosłupa piersiowo-łędźwiowego.

Powyższą grupę kobiet podzielono na podgrupy — pierwszego podziału dokonano na podstawie T-score w szyjce kości udowej (Grupa A i B), natomiast za podstawę drugiego podziału przyjęto złamania w RTG kręgosłupa piersiowego i łędźwiowego (Grupa C i D):

- **Grupa A** ($n = 107$) T-score $> -2,5$ (niespełniająca kryterium densytometrycznego rozpoznania osteoporozy wg WHO);
- **Grupa B** ($n = 100$) T-score $\leq -2,5$ (spełniająca kryteria densytometryczne rozpoznania osteoporozy wg WHO);
- **Grupa C** ($n = 126$) bez złamań w RTG kręgosłupa piersiowego i łędźwiowego;
- **Grupa D** ($n = 51$) ze złamaniami w RTG kręgosłupa piersiowego lub łędźwiowego (zawansowana osteoporoza).

U 30 osób nie wykonano RTG kręgosłupa.

Po dokonaniu podziału na powyższe podgrupy badano związek między występowaniem osteoporozy (BMD w szyjce kości udowej $\leq -2,5$ lub obecność złamań w RTG kręgosłupa) a nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych. U pacjentek z obniżoną BMD (spełniająca kryteria osteoporozy wg WHO) i nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych ustalono inne niż osteoporoza pierwotne przyczyny obniżonej masy kostnej. Wykorzystano badania z panelu rekomendowanego przez Polską Fundację Osteoporozy i Polskie Towarzystwo Osteoartrologii (tab. I).

Metodami powszechnie stosowanymi w akredytowanych laboratoriach wykonano następujące badania laboratoryjne krwi:

- podstawowe:
 - morfologia krwi obwodowej, AlAt (aminotransferaza alaninowa), AspAt (aminotransferaza asparaginianowa), ALP (fosfataza alkaliczna), bilirubina całkowita, albuminy, Ca_s (wapń), P_s (fosfor), kreatynina, Na (sód), K (potas), TSH (tyreotropina);
- specjalistyczne:
 - 25(OH)D (25-hydroksywitamina D) oraz PTH (parathormon).

Wyniki badań laboratoryjnych klasyfikowano jako prawidłowe (znajdujące się w zakresie wartości referencyjnych) lub nieprawidłowe (znajdujące się powyżej lub poniżej zakresu wartości referencyjnych).

Do pomiaru BMD wykorzystano dwuenergetyczną densytometrię rentgenowską (DEXA Hologic Delphi). Zgodnie z zaleceniami WHO, BMD oceniano w bliższym odcinku kości udowej lewej w miejscach standardowych (szyjka kości udowej, krętarz, okolica międzykrętarzowa). Analizowano opcję neck-L (lewa szyjka kości udowej), a wyniki wyrażono w bezwzględnych wartościach g/cm² oraz T-score.

Tabela II. Cennik badań laboratoryjnych użytych w celu diagnostyki różnicowej przyczyn małej masy kostnej**Table II.** Price list of lab tests used in low bone mass differential diagnostics

Parametr	Koszt w PLN
Morfologia	6
ALP	7
AlAt	7
AspAt	7
Kreatynina	6
Ca _s	6
P _s	6
25(OH)D	70
PTH	38

ALP — fosfataza alkaliczna; AlAt — aminotransferaza alaninowa; AspAt — aminotransferaza asparaginianowa; Ca_s — wapń; P_s — fosfor; PTH — parathormon

Rentgen kręgosłupa piersiowo-lędźwiowego wykonywano w projekcji bocznej. Oceny złamań trzonów kręgowych (Th4–L5) dokonano metodą półilościową według schematu zaproponowanego przez Genanata. Kręgi uznawano za złamane, jeśli obniżenie którejkolwiek jego wysokości wynosiło więcej niż 20% [14, 16].

Do analizy kosztów badań laboratoryjnych wykorzystanych w diagnostyce różnicowej przyczyny obniżonej masy kostnej użyto cennika obowiązującego w Poradni Osteoporozy SPSK im. prof. W. Orłowskiego (tab. II).

Biorąc za podstawę zestaw badań laboratoryjnych, dokonano podziału na trzy strategie postępowania, które przedstawiono w tabeli III.

Oceniono liczbę rozpoznań, które udało się ustalić za pomocą użytego w poszczególnych strategiach zestawu badań oraz koszty przypadające na jednego pacjenta i na jedno rozpoznanie.

Związek między osteoporozą (określoną wg kryteriów WHO lub na podstawie obecności złamań) a występowaniem nieprawidłowego wyniku określonego parametru laboratoryjnego badano za pomocą ilorazu szans wraz z 95-procentowym przedziałem ufności. Badano, czy szansa wystąpienia nieprawidłowego wyniku laboratoryjnego jest taka sama w grupie kobiet z BMD mniejszą lub równą $-2,5$ oraz większą niż $-2,5$. W analogiczny sposób rozpatrywano grupę kobiet ze złamaniami oraz grupę, w której nie stwierdzono złamań kręgosłupa.

Związek pomiędzy występowaniem osteoporozy (określoną wg kryteriów WHO lub obecność złamań kręgosłupa) a występowaniem jednej lub więcej nieprawidłowości w panelu badań laboratoryjnych okreś-

Tabela III. Strategie diagnostyki różnicowej obniżonej masy kostnej**Table III.** Low bone mass differential diagnostics strategies

Strategia	Badania
1	Morfologia, ALP, aminotransferazy, kreatynina, Ca _s , P _s
2	Morfologia, ALP, aminotransferazy, kreatynina, Ca _s , P _s , 25(OH)D
3	Morfologia, ALP, aminotransferazy, kreatynina, Ca _s , P _s , 25(OH)D, PTH

ALP — fosfataza alkaliczna; Ca_s — wapń; P_s — fosfor; PTH — parathormon

lano na podstawie tabel częstości oraz ilorazu szans wraz z 95-procentowym przedziałem ufności.

Analizy statystyczne wykonano, wykorzystując oprogramowanie STATISTICA 6.1 (własność CMKP nr seryjny AXAP 3φ6Cφφφ41φFA).

Wyniki

Średni wiek pacjentek włączonych do badania wynosił 69,8 lat, natomiast średni wiek po menopauzie — 20,6 lat. Poszczególne grupy nie różniły się między sobą w tym zakresie. Średnia waga i wzrost pacjentek w poszczególnych grupach również były porównywalne (odpowiednio: 61,6 kg i 156,2 cm) (tab. IV).

Średnie stężenia badanych parametrów laboratoryjnych w całej grupie oraz podgrupach mieściły się w granicach normy z wyjątkiem stężeniem 25(OH)D, które było obniżone (tab. V).

Analizując częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, stwierdzono, że w całej grupie 83,57% kobiet miało jedną lub więcej nieprawidłowości w wykonanych badaniach. Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań w podgrupie bez osteoporozy i z osteoporozą w DEXA bliższego odcinka kości udowej nie różniła się (85,05% vs. 82,00%), podobnie w podgrupie osób bez złamań i ze złamaniami kręgow (84,44% vs. 86,27%).

Nie stwierdzono związku między osteoporozą (wg kryteriów WHO) a występowaniem nieprawidłowego wyniku określonego parametru laboratoryjnego. Szansa wystąpienia nieprawidłowego wyniku laboratoryjnego była taka sama w grupie kobiet z T-score w DEXA bliższego odcinka kości udowej zarówno powyżej $-2,5$, jak i mniejszej lub równej $-2,5$.

W grupie osób ze złamaniami szansa wystąpienia nieprawidłowej wartości PTH była istotnie większa niż w grupie osób bez złamań. Wykazano także ujemną korelację PTH z 25(OH)D (tab. VI).

Tabela IV. Podstawowe dane antropometryczne (wartości średnie ±)

Table IV. Basic anthropometric data (average values ±)

Parametr	Cała grupa (n = 207)	Podział według kryterium densytometrycznego osteoporozy		Podział według obecności złamań kręgosłupa	
		Grupa A (n = 107)	Grupa B (n = 100)	Grupa C (n = 126)	Grupa D (n = 51)
Wiek (lata)	69,8 ± 7,3	68,1 ± 6,6	71,6 ± 7,5	69,4 ± 7,3	71,7 ± 8,0
Lata po menopauzie	20,6 ± 7,7	19,7 ± 7,4	21,6 ± 8,0	19,9 ± 7,5	22,5 ± 8,2
Waga [kg]	61,6 ± 9,3	63,4 ± 9,3	59,6 ± 8,8	62,1 ± 9,4	61,1 ± 9,1
Wzrost [cm]	156,2 ± 6,1	156,8 ± 6,2	155,5 ± 6,0	156,3 ± 6,6	156,6 ± 5,3

Tabela V. Średnie wartości uzyskanych wyników badań laboratoryjnych

Table V. Average values of lab tests results

Parametr	Wartość średnia ± odchylenie standardowe				
	W całej grupie (n = 207)	Grupa A (n = 107)	Grupa B (n = 100)	Grupa C (n = 126)	Grupa D (n = 51)
Hb [g/dl]	13,6 ± 0,9	13,7 ± 0,9	13,5 ± 1,0	13,6 ± 1,0	13,5 ± 0,8
WBC [K/ μ l]	6,24 ± 1,62	6,39 ± 1,71	6,07 ± 1,48	6,25 ± 1,60	6,10 ± 1,61
AlAt [IU/l]	21,1 ± 13,7	22,8 ± 16,7	19,1 ± 9,1	19,5 ± 8,3	18,7 ± 9,4
AspAt [IU/l]	24,1 ± 9,6	24,3 ± 10,6	23,9 ± 8,4	22,5 ± 6,5	23,6 ± 7,1
ALP [IU/l]	77,5 ± 29,5	76,6 ± 28,0	78,4 ± 31,1	74,3 ± 22,7	79,1 ± 39,1
Bilirubina [μ mol/l]	9,46 ± 3,88	9,45 ± 3,32	9,48 ± 4,60	9,81 ± 4,18	9,06 ± 3,51
Kreatynina [μ mol/l]	77,4 ± 14,9	76,2 ± 12,9	78,7 ± 16,7	77,8 ± 13,8	73,4 ± 13,9
Na [mmol/l]	141,8 ± 3,7	141,6 ± 4,0	142,0 ± 3,4	141,3 ± 4,2	142,2 ± 2,8
K [mmol/l]	4,39 ± 0,42	4,31 ± 0,38	4,49 ± 0,44	4,36 ± 0,41	4,42 ± 0,47
Ca _s [mmol/l]	2,43 ± 0,11	2,42 ± 0,10	2,43 ± 0,11	2,42 ± 0,11	2,41 ± 0,11
P _s [mmol/l]	1,25 ± 0,64	1,29 ± 0,86	1,21 ± 0,24	1,19 ± 0,16	1,20 ± 0,13
Albuminy [g/l]	42,2 ± 2,8	42,3 ± 2,8	42,0 ± 2,7	42,2 ± 2,9	42,1 ± 2,8
TSH [mIU/l]	1,64 ± 1,68	1,65 ± 1,70	1,64 ± 1,65	1,66 ± 1,60	1,63 ± 2,13
PTH [pg/ml]	43,2 ± 20,6	39,4 ± 17,1	47,1 ± 23,2	42,4 ± 17,8	47,2 ± 25,2
25(OH)D [nmol/l]	60,8 ± 27,1	64,3 ± 24,3	56,7 ± 29,7	63,5 ± 26,6	52,1 ± 26,7

AlAt — aminotransferaza alaninowa; ALP — fosfataza alkaliczna; AspAt — aminotransferaza asparaginianowa; Ca_s — wapń; Hb — hemoglobina; K — potas; Na — sód; P_s — fosfor; PTH — parathormon; TSH — tyreotropina; WBC — krwinki białe

Tabela VI. Korelacja PTH — 25(OH)D w grupach osób bez złamań w RTG kręgosłupa i z obecnością złamań

Table VI. PTH — 25(OH)D correlation in groups with and without vertebral fractures

	Grupa C	Grupa D
PTH [pg/ml]	42,4 ± 17,8	47,2 ± 25,2
25(OH)D [nmol/l]	63,5 ± 26,6	52,1 ± 26,7
Współczynnik korelacji	-0,1945	-0,5071
p	0,1714	0,0059*

*Wynik istotny statystycznie; PTH — parathormon

W przypadku pozostałych badanych parametrów szansa wystąpienia nieprawidłowego wyniku laboratoryjnego była taka sama zarówno w grupie kobiet z obecnością złamań w RTG kręgosłupa, jak i bez nich.

W grupie 100 kobiet, u których masa kostna w bliższym odcinku trzonu kości udowej lewej spełniała densytometryczne kryteria osteoporozy, stwierdzono, że u 64% powodem obserwowanej patologii była nie tylko osteoporoza pomenopauzalna, ale dodatkowo inna patologia o przebiegu asymptomatycznym. Najczęstszą przyczyną był niedobór witaminy D, który wykazano

Tabela VII. Koszty badań laboratoryjnych

Table VII. Costs of lab tests

Strategia	Badania	Liczba osób z rozpoznaną przyczyną ↓ BMD	Średni koszt na pacjenta (PLN)	Średni koszt na rozpoznanie (PLN)
1	Morfologia, ALP, aminotransferazy, kreatynina, Ca _s , P _s	11	45	409,10
2	Morfologia, ALP, aminotransferazy, kreatynina, Ca _s , P _s , 25(OH)D	63	115	182,50
3	Morfologia, ALP, aminotransferazy, kreatynina, Ca _s , P _s , 25(OH)D, PTH	64	153	239,00

BMD (*bone mineral density*) — gęstość mineralna kości; ALP — fosfataza alkaliczna; Ca_s — wapń; P_s — fosfor; PTH — parathormon

aż u 52 osób (52%). U 8 osób (8%) z obniżoną BMD stwierdzono hiperkalcemię (ze względu na retrospektywny charakter badania jej przyczyny nie ustalono). Podejrzanie choroby Pageta wysunięto u 3 osób (3%), a pierwotną nadczynność przytarczyc rozpoznano u 1 osoby (1%).

Stwierdzono, że w przeliczeniu na jedną osobę, w zależności od tego czy wykonywano jedynie badania podstawowe czy również specjalistyczne, koszty badań wahały się w granicach 45–153 PLN. Badania podstawowe wiązały się z kosztem 45 PLN na jednego pacjenta. Za ich pomocą zidentyfikowano przyczynę małej masy kostnej u 11% badanych, zatem koszt jednej diagnozy wyniósł 409,10 PLN (koszt diagnozy = koszt wszystkich badań rozpatrywanych w danej strategii i wykonanych w grupie pacjentek z osteoporozą (n = 100) podzielony przez liczbę rozpoznań ustalonych za pomocą tego zestawu). Rozszerzenie panelu badań o 25(OH)D to dodatkowy koszt 70 PLN na pacjenta oraz wzrost liczby rozpoznań do 63%. Koszt diagnozy wynosił wówczas 182,50 PLN. Dołączenie do zestawu badań oznaczenia stężenia PTH pozwoliło zidentyfikować przyczynę małej masy kostnej u większej liczby chorych (64%), aczkolwiek zwiększyło to koszty na jednego pacjenta o kolejne 38 PLN; koszt diagnozy wzrósł do 239 PLN (tab. VII).

Dyskusja

W niniejszej pracy autorzy wykazali, że u asymptomatycznych kobiet po menopauzie, częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych jest taka sama w grupach z prawidłową oraz małą masą kostną, a także bez obecności, jak również z obecnością złamań osteoporotycznych w RTG kręgosłupa. Dane te wskazują na to, że wykonywanie badań laboratoryj-

nych na etapie oceny ryzyka złamania osteoporotycznego jest bezzasadne, ponieważ nie umożliwiają one różnicowania między osobami z małą i prawidłową masą kostną oraz ze złamaniami i bez złamań trzonów kręgow. Takie postępowanie generuje natomiast dodatkowe koszty oraz wywołuje niepokój u badanych pacjentek. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wskazują na istnienie innej niż osteoporoza patologii, wymagającej dodatkowej diagnostyki i leczenia. Podobne wnioski wynikają z analizy badań laboratoryjnych (wtórnej) z badania klinicznego *Fracture Intervention Trial* (FIT) [2]. Jamal i wsp. [2] wykazali, że częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u kobiet po menopauzie, asymptomatycznych (na podstawie wywiadu), w grupach z małą masą kostną wynosiła 57,1%, a z prawidłową — 58,3%. Również Rajeswari i wsp. [17] w swojej pracy badającej 327 pacjentów nie stwierdzili, aby u osób z osteoporozą częściej występowały nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

W odróżnieniu od cytowanej analizy Jamal i wsp., autorzy niniejszej pracy nie wykazali, aby obniżone stężenie TSH występowało częściej w grupie pacjentek z osteoporozą. W swoim materiale stwierdzili oni natomiast, że w grupie pacjentek ze złamaniami kręgowymi szansa wystąpienia nieprawidłowego wyniku PTH jest większa w porównaniu z osobami bez złamań. Ponadto w grupie osób ze złamaniami wykazano ujemną korelację PTH — 25(OH)D. Można więc wnioskować, że w grupie tej częściej występuje wtórna do niedoboru witaminy D nadczynność przytarczyc.

Analiza przyczyn małej masy kostnej w badanej grupie asymptomatycznych kobiet po menopauzie, skierowanych do Poradni Osteoporozy, wykazała, że aż u 64% pacjentek powodem obniżonej BMD, poza osteoporozą pierwotną, była jeszcze inna, współistniejąca

Tabela VIII. Przyczyny małej masy kostnej na podstawie piśmiennictwa i wyników badań własnych

Table VIII. Causes of low bone mass on the basis of literature and own research results

Autor	N	Procent przyczyn wtórnych	Rozpoznanie	Odsetek
Tannenbaum C i wsp. [20]	173	32,4	Hiperkalciuria	9,8
			Zaburzenia wchłaniania	8,1
			Pierwotna nadczynność przytarczyc	6,9
			Niedobór witaminy D (< 30 nmol/l)	4,1
			Nadczynność tarczycy	2,3
			Choroba Cushinga	0,6
			Hiperkalcemia hiperkalciuryczna	0,6
Freitag A i wsp. [19]	272	25,3	Niedobór witaminy D (< 40 nmol/l)	17,9
			Hiperkalciuria	6,7
			Pierwotna nadczynność przytarczyc	0,7
Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E	207	64,0	Niedobór witaminy D (< 75 nmol/l)	52,0
			Hiperkalcemia	8,0
			Podjęzrenie choroby Pageta	3,0
			Pierwotna nadczynność przytarczyc	1,0

z nią patologia. Najczęściej był to niedobór witaminy D, który wykazano u 52% osób. Jest to zgodne z danymi z piśmiennictwa dotyczącymi częstości niedoborów witaminy D w populacjach osób zdrowych. Dane te wskazują, że 70% osób dorosłych ma niedobór tej witaminy, co w miarę upływu czasu skutkuje obniżeniem BMD [18, 19]. Retrospektywne badania Tannenbauma i wsp. [20], przeprowadzone w grupie 173 kobiet z osteoporozą, wykazały, że przyczyną małej masy kostnej w 32,4% były inne niż osteoporoza choroby o przebiegu asymptomatycznym. Najczęstszymi patologiami były: hiper- i hipokalciuria, zaburzenia wchłaniania u osób z przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego, nadczynność przytarczyc (pierwotna i wtórna), niedobór witaminy D. W grupie 272 pacjentów (92% kobiet) z małą masą kostną Freitag i Barzel [19] stwierdzili u 25,3% badanych osób obecność osteoporozy wtórnej. W powyższej pracy również najczęstszą przyczyną małej masy kostnej był niedobór witaminy D (17,9%). Wyższy odsetek wtórnych przyczyn obniżonej masy kostnej — w tym niedoboru witaminy D — wykazany w niniejszej pracy, wynika niewątpliwie z przyjętej przez autorów tego artykułu normy dla 25(OH)D powyżej 75 nmol/l (30 ng/ml). Autorzy cytowanych powyżej prac za dolną granicę normy stężenia witaminy D przyjmowali 30 nmol/l lub 40 nmol/l (12 ng/ml lub 16 ng/ml) (tab. VIII). Obserwacje, że wydzielanie PTH jest minimalne, a efektywność wchłaniania wapnia w jelitach największa przy stężeniu 25(OH)D przekraczającym 30 ng/ml (75 nmol/l), stały się podstawą uznania za minimalne prawidłowe stężenie 25(OH)D wartości — 30 ng/ml (75 nmol/l) [18, 21].

Dotychczas jednoznacznie nie ustalono zestawu badań laboratoryjnych zalecanych w diagnostyce ma-

łej masy kostnej u osób asymptomatycznych (bez wywiadu i cech klinicznych, wskazujących na przyczynę obniżonego BMD). W niniejszej pracy do oceny przyczyn małej masy kostnej autorzy wybrali panel badań rekomendowany przez Polską Fundację Osteoporozy i Polskie Towarzystwo Osteoartrologii (tab. VIII). Koszt zestawu badań laboratoryjnych dla jednego pacjenta w Poradni wynosił 45–153 PLN w zależności od tego, czy wykonywano jedynie badania podstawowe, czy również specjalistyczne. Badania podstawowe (45 PLN w przeliczeniu na jednego pacjenta) pozwoliły na zidentyfikowanie jedynie 11% pacjentów z inną niż osteoporoza pierwotną przyczyną małej masy kostnej. W tej strategii postępowania koszt jednej diagnozy wynosił 409 PLN. Dołączenie do badań podstawowych oznaczenia 25(OH)D spowodowało co prawda wzrost kosztu diagnostyki jednego pacjenta do 115 PLN, ale dzięki takiemu postępowaniu ustalono rozpoznanie u 63% osób i obniżenie kosztu jednej diagnozy do 182,50 PLN. Wykonanie dodatkowo oznaczenia stężenia PTH już tylko nieznacznie zwiększyło liczbę prawidłowych rozpoznań (64%), zwiększyło natomiast koszty na jednego pacjenta do 135 PLN, a koszt diagnozy do 239 PLN. Oczywiście autorzy niniejszej pracy zdają sobie sprawę, że przedstawiony szacunek kosztów badań biochemicznych nie jest uniwersalny i w innych Ośrodkach może kształtować się inaczej.

Trudność odniesienia wyników badań otrzymanych przez autorów niniejszej pracy nad efektywnością i kosztami diagnostyki małej masy kostnej do danych przedstawianych przez innych autorów, polega na wykorzystaniu innych zestawów badań laboratoryjnych. W pracy Tannenbauma i wsp. [20] stwierdzono, że oznaczenie stężenia TSH u kobiet leczonych substy-

Tabela IX. Diagnostyka różnicowa małej masy kostnej — sugerowany panel badań diagnostycznych oraz ich interpretacja
 Table IX. Differential diagnostics of low bone mass — suggested diagnostic tests panel and its interpretation

Nieprawidłowy wynik	Sugerowana patologia
↑ OB	Szpiczak
↓ Hb	Szpiczak
↓ Ca _s	Zaburzenia wchłaniania, niedobór witaminy D → osteomalacja
↑ Ca _s	Pierwotna nadczynność przytarczyc, choroba nowotworowa
↓ P _s	Osteomalacja, pierwotna nadczynność przytarczyc
↑ ALP	Choroba wątroby, choroba Pageta, osteomalacja
↑ aminotransferazy	Choroba wątroby
↑ kreatyniny	Choroba nerek
↓ UCa/24 h	Zaburzenia wchłaniania, niedobór witaminy D → osteomalacja
↑ PTH	Pierwotna nadczynność przytarczyc, wtórna nadczynność przytarczyc, osteomalacja
↓ 25(OH)D	Osteomalacja, pierwotna nadczynność przytarczyc, wtórna nadczynność przytarczyc

Ca_s — wapń; Hb — hemoglobina; P_s — fosfor; PTH — parathormon

tucyjnie oraz ocena dobowej calciurii u wszystkich kobiet, a w przypadku jej nieprawidłowości rozszerzenie badań o oznaczenie we krwi stężenia wapnia i PTH pozwoliło w 59% na ustalenie przyczyny małej BMD. Wykonanie jednocześnie oznaczeń dobowej calciurii, TSH, stężenia wapnia i PTH we krwi pozwoliło na ustalenie właściwego rozpoznania u 86%, a po ich rozszerzeniu o oznaczenie 25(OH)D odsetek właściwych rozpoznań zwiększył się aż do 98%. Koszt diagnozy opierający się na wyżej wymienionych badaniach diagnostycznych wynosił odpowiednio 116, 272 i 366 dolarów, a średni koszt badań laboratoryjnych u jednego pacjenta — 22,75 i 116 dolarów.

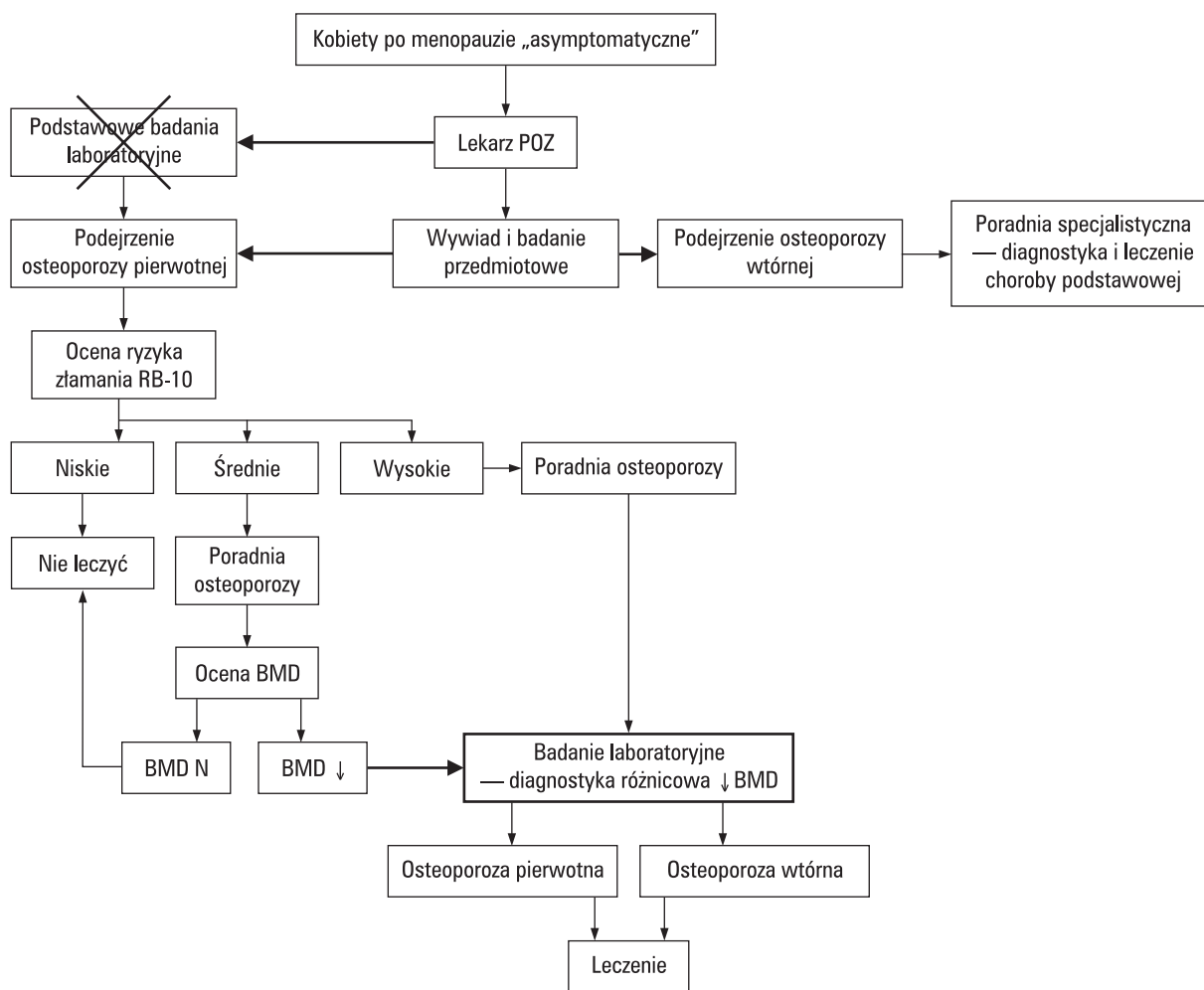
Biorąc pod uwagę odsetek rozpoznań (86%) i koszty (272 dolary), Tannenbaum i wsp., w celu wyjaśnienia przyczyny małej BMD, sugerują wykonywanie następujących badań: dobowe wydalanie wapnia z moczem i oznaczenie stężenia we krwi — wapnia, PTH oraz TSH u osób leczonych substytucyjnie. Badania Freitaga i Barzela [19], opierające się na podobnym zestawie badań dodatkowych, wskazały ponadto na konieczność oznaczenia stężenia 25(OH)D w surowicy krwi (mimo wzrostu kosztów).

Uzyskane przez autorów niniejszej pracy wyniki wskazują na stosunkowo niski koszt i znaczną efektywność w ustalaniu przyczyn małej masy kostnej u kobiet asymptomatycznych, panelu badań podstawowych

wraz z 25(OH)D. Uwzględniając wyniki badań Tannenbauma i wsp. oraz Freitaga i Barzela, jak i dostępność w warunkach polskich oceny dobowej calciurii i OB, wydaje się, że rozszerzenie badanego przez autorów niniejszej pracy zestawu o powyższe badania pozwoliłoby (przy niskim koszcie) na zwiększenie odsetka prawidłowych rozpoznań (tab. IX).

Wnioski

1. Wykonywanie podstawowych badań laboratoryjnych u asymptomatycznych kobiet po menopauzie przez lekarza POZ jest niecelowe, ponieważ nie pozwalają one na wyodrębnienie pacjentek z małą masą kostną oraz ze złamaniami w obrębie kręgosłupa. Nie są zatem one przydatne w ocenie ryzyka złamania (ryc. 1).
2. U asymptomatycznych kobiet po menopauzie, skierowanych do Poradni Osteoporozy, aż w 64% przyczyną obniżonej masy kostnej, poza osteoporozą pierwotną, może być inna, współistniejąca patologia.
3. Biorąc pod uwagę odsetek rozpoznań oraz koszty badań laboratoryjnych, w celu wyjaśnienia przyczyn obniżonej BMD u kobiet asymptomatycznych, to poza badaniami podstawowymi (morfologia krwi obwodowej, transaminazy, ALP, Ca_s, P_s, kreatynina) powinno się oceniać stężenie 25(OH)D w surowicy krwi.



Rycina 1. Algorytm diagnostyki osteoporozy u asymptomatycznych kobiet po menopauzie, z uwzględnieniem miejsca badań laboratoryjnych na podstawie uzyskanych wyników

Figure 1. Algorithm of osteoporosis diagnostics in asymptomatic postmenopausal women, regarding the position of lab tests according to achieved results

Piśmiennictwo

- Wehren LE. The role of the primary care physician in diagnosis and management of osteoporosis. *Int J Fertil Womens Med* 2002; 47: 116–122.
- Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM i wsp. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 534–540.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N i wsp. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215–3224.
- Lichtenstein GR, Sands BE, Panzianas M. Prevention and treatment of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 797–813.
- Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J i wsp. Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 556–571.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 137–144.
- Favus MJ. Postmenopausal osteoporosis and the detection of so-called secondary causes of low bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3800–3801.
- National Osteoporosis Foundation 2008. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–795.
- Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2006; 13: 340–367.
- Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP i wsp. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003; 9: 544–564.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C i wsp. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women *Osteoporosis Int* 2008; 19: 399–428.
- Brown JP, Fortier M. Canadian consensus conference on osteoporosis. 2006 update. SOGC Clinical Practice Guideline *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 172: S95–S112.
- Bandurski J, Czerwiński E, Marcinowska-Suchowierska E. Zalecenia Polskiej Fundacji Osteoporozy i Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii wobec osteoporozy w oparciu o stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF). *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2007; 9 (supl. 3): 1–20.
- Lorenc RS, Głuszko P, Karczmarewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 15: 11–39.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C i wsp. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J. Bone Miner Res* 1993; 8: 1137–1148.
- Rajeswaran C, Spencer J, Barth JH i wsp. Utility of biochemical screening in the context of evaluating patients with a presumptive diagnosis of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 362–365.
- Wehren LE. The role of the primary care physician in diagnosis and management of osteoporosis. *Int J Fertil Womens Med* 2002; 47: 116–122.
- Freitag A, Barzel US. Differential diagnosis of osteoporosis. *Gerontology* 2002; 48: 98–102.
- Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K i wsp. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4431–4437.
- Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006; 92: 26–32.