



Rola markerów metabolizmu kostnego w kwalifikacji do leczenia osteoporozy. Wyniki programu POMOST

The role of bone metabolic markers in qualification for treatment of osteoporosis. Results of POMOST study

Jerzy Przedlacki^{1, 2}, Zbigniew Bartoszewicz^{3, 4}, Krystyna Książkowska-Orłowska^{1, 5}, Agnieszka Kondracka³, Artur Grodzki¹, Tomasz Bartuszek¹, Dorota Bartuszek^{1, 2}, Andrzej Świrski¹, Ewa Loth¹, Jan Musiał¹, Elżbieta Łuczak¹, Paweł Teter¹, Andrzej Łasiewicki¹, Andrzej Walkiewicz¹, Iwona Drozdowska-Rusinowicz¹

¹Krajowe Centrum Osteoporozy, Warszawa

²Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁴Zakład Badawczo-Lecniczy Endokrynologii, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

⁵Zakład Rehabilitacji Reumatologicznej, Instytut Reumatologii, Warszawa

Streszczenie

Wstęp: Za niezależny czynnik ryzyka złamania kości uważa się podwyższenie stężenia markerów metabolizmu kostnego (BTM, *bone turnover markers*). Nie uwzględniono tego jednak w metodzie oceny 10-letniego ryzyka złamania kości (FRAX) zaproponowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), która ma ułatwiać decyzję o farmakologicznym leczeniu osteoporozy. Celem niniejszej pracy była ocena przydatności oznaczania stężenia markerów metabolizmu kostnego w kwalifikacji do leczenia farmakologicznego osteoporozy.

Materiał i metody: Badania wykonano u 152 osób (20 mężczyzn i 132 kobiet), skierowanych do Krajowego Centrum Osteoporozy (KCO), spośród których 132 były zakwalifikowane do leczenia, a 20 do profilaktyki osteoporozy na podstawie metody jakościowej stosowanej w KCO. U wszystkich pacjentów oznaczono stężenie w surowicy markerów tworzenia kości: N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP) i N-końcowy fragment osteokalcyny (OC) oraz resorpcji kości: C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I (CTX).

Wyniki: Wartości powyżej progu uznanego za niezależny czynnik ryzyka złamania kości stwierdzono u 39 kobiet w przypadku PINP, 39 — OC i 41 — CTx (brak progowych wartości dla mężczyzn). Część chorych miała obniżone stężenie markerów w surowicy (10 kobiet 3 markery, 35 co najmniej 1). Nie stwierdzono istotnej różnicy stężeń markerów w zależności od obecności poszczególnych czynników ryzyka złamania kości (przebytego złamania osteoporotycznego kości, złamania biodra u rodziców i przewlekłego leczenia glikokortykoidami) oraz od kwalifikacji do leczenia osteoporozy na podstawie metody jakościowej i metody FRAX. Nie było istotnej różnicy w częstotliwości występowania czynników ryzyka złamania kości w zależności od obniżenia czy podwyższenia stężeń (BTM).

Wnioski: Nie wykazano praktycznego zastosowania oznaczania stężenia markerów metabolizmu kostnego przy podejmowaniu decyzji o konieczności leczenia farmakologicznego osteoporozy. (*Endokrynol Pol* 2009; 60 (1): 25–32)

Słowa kluczowe: czynniki ryzyka, densytometria kostna, leczenie, markery metabolizmu kostnego, osteoporoza, złamanie

Abstract

Introduction: Increased bone turnover markers (BTM) level is considered as independent risk factor of bone fracture. However, it was not used in 10-year probability of bone fracture method (FRAX) proposed by WHO, which helps in qualification of patients for pharmacological treatment of osteoporosis. The aim of the study was to evaluate the usefulness of BTM in qualification for pharmacological treatment of osteoporosis.

Material and methods: The study was performed in 152 subjects (20 men and 132 women) referred to Krajowe Centrum Osteoporozy. One-hundred thirty two of them were qualified for pharmacological treatment and 20 for prophylaxis on the basis of qualitative method. The following BTM were examined in all patients: of bone formation — N-terminal propeptide of procollagen type I (PINP) and N-terminal osteocalcin (OC) and of bone resorption — C-terminal cross-linked telopeptide of collagen type I (CTX).

Results: The values over that considered as independent fracture risk (in women only, no data for men) were found in 39 women with PINP, 39 with OC and 41 with CTx. Part of women had decreased serum BTM (10 women 3 BTM and 35 with 1 at least). There were not significant differences in serum BTM depending on the presence of clinical fracture risk factors: osteoporotic fracture in past, osteoporotic hip fracture in parents, chronic treatment with glucocorticosteroids and qualification for pharmacological treatment on the basis of qualitative and FRAX method. There was no significant difference in the presence of fracture risk factors depending on increased or decreased serum BTM.

Conclusions: Results of the study did not show the practical use of BTM in qualification for pharmacological treatment of osteoporosis. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (1): 25–32)

Key words: risk factors, bone densitometry, treatment, bone turnover markers, osteoporosis, fracture



Dr hab. med. Jerzy Przedlacki, Krajowe Centrum Osteoporozy, ul. Syrokomli 32, 03-335 Warszawa, tel.: 022 675 12 97, faks: 022 675 74 87, e-mail: przedl1@poczta.onet.pl

Wstęp

Stężenie markerów metabolizmu kostnego (BTM, *bone turnover markers*), oznaczane w surowicy lub moczu, odzwierciedla aktywność osteoblastów i osteoklastów i informuje o stanie metabolizmu kostnego. Przyjmuje się, że podwyższenie stężenia BTM stanowi niezależny, między innymi od wartości gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*), czynnik ryzyka złamania kości i dodatnio koreluje z tym ryzykiem [1]. Według aktualnych zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [2], aby podjąć decyzję o konieczności leczenia za pomocą leków o udowodnionej aktywności przeciwzłamaniowej ocenia się 10-letnie ryzyko złamania kości (w procentach), oddzielnie biodra i głównych złamań kości, takich jak: kręgosłupa, biodra, kości przedramienia i kości ramiennej. Służy temu metoda FRAX (*WHO Fracture Risk Assessment Tool*) [2–5]. Opracowany kalkulator wymaga wprowadzenia danych dotyczących wybranych objawów klinicznych (czynników ryzyka złamania kości) i wyniku badania densytometrycznego (*T-score* szyjki kości udowej lub *total*). Przy jego braku 10-letnie ryzyko złamania kości jest uzależnione od wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). Zastosowanie wyniku BMD pozwala lepiej ocenić ryzyko złamania kości (www.iofbonehealth.org). Dla każdego kraju wymagane jest przyjęcie granicznego ryzyka złamania kości, które z medycznego i ekonomicznego punktu widzenia uzasadniałoby rozpoczęcia leczenia. W Polsce proponuje się przyjąć 14-procentowe [6] lub 20-procentowe [7] ryzyko złamania głównych kości za takie wskazanie. W kalkulatorze FRAX nie uwzględniono jednak wyników oznaczeń stężenia BTM. Według informacji ze strony internetowej *International Osteoporosis Foundation* (www.iofbonehealth.org) nie ma powszechnej zgody, dotyczącej sposobu wykorzystania w kalkulatorze informacji o aktualnym stężeniu BTM.

Metoda FRAX dotychczas nie została zaakceptowana w Polsce przez wszystkie środowiska medyczne. W Krajowym Centrum Osteoporozy (KCO) przy kwalifikacji do leczenia osteoporozy stosuje się metodę jakościową wykorzystującą obecność wybranych klinicznych czynników ryzyka złamania kości (odpowiedni wiek, przebyte osteoporotyczne złamanie kości, przebyte osteoporotyczne złamanie bliższego odcinka kości udowej u rodziców, przewlekłe, przez co najmniej 3 miesiące, leczenie za pomocą glikokortykosteroidów [GK] w dziennej dawce odpowiadającej co najmniej 5 mg prednizolonu) oraz odpowiedniego wyniku badania densytometrycznego [8, skrócona wersja z 2008 roku na stronie www.osteoporoza.drukarz.net]. W polskiej literaturze medycznej dostępne są również inne opracowania dotyczące zasad postępowania w osteoporozie [6, 7].

Celem niniejszej pracy była ocena przydatności oznaczania stężenia markerów tworzenia i resorpcji kości w kwalifikowaniu pacjentów z osteoporozą do leczenia farmakologicznego za pomocą leków o udowodnionej aktywności przeciwzłamaniowej. Badanie prowadzono w KCO od marca 2006 roku w ramach programu POMOST (Propozycja i Ocena Modelu Postępowania diagnostyczno-leczniczego w Osteoporozie), którego zadaniem jest wypracowanie optymalnego schematu postępowania w osteoporozie w Polsce.

Materiał i metody

Badania wykonano u 152 pacjentów, w tym 20 mężczyzn w wieku $71,2 \pm 6,2$ roku i 132 kobiet w wieku $70,6 \pm 7,3$ roku, skierowanych pierwszorazowo w 2006 roku do KCO, głównie przez lekarzy rodzinnych, w celu diagnostyki i leczenia osteoporozy w ramach umowy refundacyjnej z Narodowym Funduszem Zdrowia. Pacjentów kwalifikowano do programu według kolejności zgłaszania się do KCO. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Naczelnej Izbie Lekarskiej, a pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w programie. Pacjentów pytano o przebyte osteoporotyczne złamanie kości, przebyte osteoporotyczne złamanie biodra u rodziców, przewlekłe stosowanie glikokortykoidów, współistniejące choroby (reumatoidalne zapalenie stawów, nadczynność tarczycy, pierwotna nadczynność przytarczyc, cukrzyca), przyjmowanie glikokortykoidów, używki (tytoń, alkohol). Wykorzystywano do tego ujednoliconą ankietę przygotowaną w KCO. U pacjentów wyliczano BMI i wykonano podstawowe badania laboratoryjne (stężenie wapnia i fosforanów w surowicy, aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy, wydalanie wapnia w dobowej zbiórce moczu). U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego oznaczono w surowicy stężenie markerów tworzenia kości (N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I [PINP, *N-terminal propeptide of procollagen type I*] i N-końcowo-środkowy fragment osteokalcyiny [OC, *N-mid osteocalcin*]) oraz markera resorpcji kości (C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I [β -CrossLaps, CTx, *C-terminal cross-linked telopeptide of collagen type I*]). Stężenie markerów oznaczano, opierając się na wysokoczułej technologii elektrochemiluminescencji (ECL, *electrochemical luminescence*), przy zastosowaniu magnetycznych cząstek opłaszczonych streptawidyną za pomocą zestawów firmy Roche Diagnostics na automatycznym analizatorze immunodiagnostycznym Elecsys 2010 firmy Hitachi. Do czasu oznaczenia próbki surowicy przechowywano w temperaturze -70°C . Badania wykonano w Pracowni Naukowej Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Tabela I. Kryteria kwalifikacji do leczenia farmakologicznego osteoporozy według metody jakościowej stosowanej w KCO
Table I. Qualification criterions for the pharmacological treatment of osteoporosis in accordance to qualitative method used in KCO

Wiek	Czynniki kliniczne	Wynik badania DXA
Osoby w każdym wieku	Przebyte złamanie kręgosłupa i/lub biodra o charakterze osteoporotycznym	Każdy wynik BMD
Kobiety w wieku ≥ 65 lat i mężczyźni w wieku ≥ 70 lat	Bez towarzyszących czynników klinicznych	W zakresie szyjki kości udowej: T-score $\leq -2,5$
Kobiety w wieku ≥ 65 lat i mężczyźni w wieku ≥ 70 lat	Towarzyszące złamanie osteoporotyczne, przebyte złamanie biodra u rodziców i/lub przewlekłe stosowanie glikokortykoidów	W zakresie szyjki kości udowej: T-score $< -2,0$
Kobiety w wieku < 65 lat i mężczyźni w wieku < 70 lat	Towarzyszące złamanie osteoporotyczne, przebyte złamanie biodra u rodziców Przewlekłe stosowanie glikokortykoidów	W zakresie szyjki kości udowej/kręgosłupa lędźwiowego: T-score $\leq -2,5$ W zakresie szyjki kości udowej/kręgosłupa lędźwiowego: T-score $< -2,0$

BMD (bone mineral density) — gęstość mineralna kości; DXA (dual energy x-ray absorptiometry) — dwuwieżkowa absorpcjometria rentgenowska

w Warszawie (kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Bar-Andziak). Za referencyjne dla kobiet i mężczyzn przyjęto wartości uzyskane w ramach programu EPOLOS [9]. Za górne wartości prawidłowych stężeń markerów metabolizmu kostnego u kobiet przyjęto te, które zaproponowano jako niezależne czynniki ryzyka złamania kości [9]. Brakuje podobnych progowych wartości dla mężczyzn. U wszystkich pacjentów wykonano badanie densytometryczne szyjki kości udowej (135 pacjentów) lub kręgosłupa lędźwiowego (L_1-L_4 ; 17 pacjentów). Pacjentów kwalifikowano do leczenia za pomocą leków o udowodnionej aktywności przeciwzłamaniowej, wapnia i witaminy D lub jej aktywnego metabolitu — alfa-kalcydolu, na podstawie przyjętej w KCO metody jakościowej [8, skrócona wersja z 2008 r. na stronie: www.osteoporoza.drukarz.net]. Metoda ta opierała się na dostępnych w literaturze medycznej opracowaniach [10–12]. Zasady kwalifikacji do leczenia według metody jakościowej przedstawiono w tabeli I. Pozostali pacjenci otrzymywali wapń i witaminę D lub jej aktywny metabolit — alfa-kalcydol. Oddzielnie wskazania do leczenia wyliczono z użyciem kalkulatora FRAX opracowanego dla Wielkiej Brytanii (www.iofbonehealth.org). U osób, u których nie był dostępny wynik badania gęstości kości w zakresie szyjki kości udowej ryzyko złamania oceniono, wykorzystując metodę FRAX-BMI. Dotychczas nie ustalono skali ryzyka złamań kości w Polsce. Wybór kalkulatora brytyjskiego był decyzją arbitralną opierającą się na szacowanej podobnej częstości złamań kości w obu krajach (niepublikowane opinie krajowych ekspertów). Podobnego wyboru dokonano w jedynej dotąd publikowanej w polskim piśmiennictwie pracy Badurskiego [13], uwzględniającej metodę FRAX w ocenie ryzyka złamania kości. Za wskazanie do leczenia farmakologicznego przyjęto w obecnej analizie 20-procentowy próg ryzyka złamania głównych kości [7].

Wyniki przedstawiono jako średnią z odchyleniem standardowym oraz w części przypadków z podaniem mediany. W analizie statystycznej wykorzystano test *t*-Studenta dla wartości niepowiązanych lub test χ^2 , jeżeli to było wskazane z uwzględnieniem poprawki Yatesa i współczynnika korelacji. Za różnice znamienne statystycznie uznawano te, dla których $p < 0,05$.

Wyniki

Do leczenia farmakologicznego za pomocą leków o udowodnionej aktywności przeciwzłamaniowej, na podstawie metody jakościowej stosowanej w KCO, zakwalifikowano 132 pacjentów, w tym 17 mężczyzn w wieku $72,7 \pm 4,3$ roku i 115 kobiet w wieku $71,0 \pm 6,9$ roku. Dwudziestu pozostałym pacjentom (3 mężczyznom w wieku $62,7 \pm 9,2$ roku i 17 kobietom w wieku $66,7 \pm 9,1$ roku) zalecono postępowanie profilaktyczne, w tym stosowanie witaminy D lub jej aktywnego metabolitu (alfa-kalcydolu) oraz wapnia. Na podstawie metody FRAX do leczenia zakwalifikowano by 55 osób, w tym 1 mężczyznę w wieku 72 lat i 54 kobiety w wieku $74,5 \pm 5,7$ roku.

Wyniki stężenia w surowicy poszczególnych markerów metabolizmu kostnego, osobno dla mężczyzn i kobiet oraz liczbę wyników prawidłowych i nieprawidłowych przedstawiono w tabeli II. W tabeli III przedstawiono wartości stężenia poszczególnych markerów metabolizmu kostnego u kobiet, w zależności od obecności poszczególnych klinicznych czynników ryzyka złamania kości. Ze względu na małą liczbę mężczyzn nie przeprowadzono dla nich podobnej (jak i innych) analizy. W tabeli IV zaprezentowano wyniki stężenia markerów metabolizmu kostnego w grupie kobiet zakwalifikowanych i niezakwalifikowanych do leczenia farmakologicznego na podstawie metody jakościowej i metody FRAX. Podwyższenie stężenia, co najmniej

Tabela II. Wartości stężeń poszczególnych markerów metabolizmu kostnego oraz liczba prawidłowych, obniżonych i podwyższonych wyników u kobiet i mężczyzn**Table II. Serum concentration of bone metabolic markers and the number of normal, increased and decreased results in women and men**

	Kobiety (132)				Mężczyźni (20)			
	Stężenie	↓	Norma	↑	Stężenie	↓	Norma	↑
PINP [ng/ml] x ± SD	61,7 ± 91,3	18	75	39	41,7 ± 18,6	7	12	1
Mediana	48,4				41,0			
OC [ng/ml] x ± SD	30,0 ± 21,9	24	69	39	24,3 ± 10,6	3	16	1
Mediana	24,8				21,5			
CTx [ng/ml] x ± SD	0,42 ± 0,29	27	64	41	0,40 ± 0,24	2	16	2
Mediana	0,38				0,33			

↓ — Liczba obniżonych wyników stężeń markerów: kobiety w wieku 45–65 lat — PINP < 26,3 ng/ml, OC < 15,6 ng/ml, CTx < 0,20 ng/ml; w wieku 65–80 lat — PINP < 27,1 ng/ml, OC < 16,84 ng/ml, CTx < 0,20 ng/ml; mężczyźni w wieku 50–70 lat — PINP < 25,2 ng/ml, OC < 11,13 ng/ml, CTx < 0,10 ng/ml; w wieku 70–80 lat — PINP < 34,7 ng/ml, OC < 11,74 ng/ml, CTx < 0,11 ng/ml

↑ — Liczba podwyższonych wyników: kobiety — wyniki uznane za samodzielny czynnik ryzyka złamania kości, PINP > 65,0 ng/ml, OC > 34,0 ng/ml, CTx > 0,49 ng/ml; mężczyźni w wieku 50–70 lat — PINP > 79,9 ng/ml, OC > 40,54 ng/ml, CTx > 0,69 ng/ml; w wieku 70–80 lat — PINP > 83,6 ng/ml, OC > 51,39 ng/ml, CTx > 0,77 ng/ml

Różnice pomiędzy częstością występowania obniżonych i podwyższonych stężeń markerów metabolizmu kostnego u kobiet są nieistotne

CTx (C-terminal cross-linked telopeptide of collagen type I) — C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I; OC (N-mid osteocalcin) — N-końcowo-środkowy fragment osteokalcyne; PINP (N-terminal propeptide of procollagen type I) — N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I; SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela III. Stężenie markerów metabolizmu kostnego w zależności od obecności poszczególnych czynników ryzyka złamania kości u kobiet (132)**Table III. Serum concentration of bone metabolism markers depending on the presence of bone fracture risk factors in women (132)**

	Wiek		Przebyte osteoporotyczne złamanie kości		Przebyte osteoporotyczne złamanie biodra u rodziców		Przewlekłe leczenie GK	
	< 65 rż. (21)	≥ 65 rż. (111)	Tak (47)	Nie (85)	Tak (16)	Nie (116)	Tak (9)	Nie (123)
PINP [ng/ml]	61,2 ± 39,2	61,8 ± 98,2	52,1 ± 33,1	67,1 ± 111,0	51,2 ± 25,2	63,2 ± 96,9	60,1 ± 37,9	61,9 ± 94,1
OC [ng/ml]	32,9 ± 8,8	29,5 ± 21,9	26,4 ± 15,9	32,0 ± 24,4	27,0 ± 13,1	30,4 ± 22,8	32,8 ± 29,1	29,8 ± 21,4
CTx [ng/ml]	0,42 ± 0,28	0,41 ± 0,29	0,37 ± 0,23	0,45 ± 0,31	0,45 ± 0,26	0,42 ± 0,29	0,45 ± 0,33	0,42 ± 0,28

Wszystkie różnice są nieznamiennie statystycznie

CTx (C-terminal cross-linked telopeptide of collagen type I) — C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I; GK — glikokortykoidy; OC (N-mid osteocalcin) — N-końcowo-środkowy fragment osteokalcyne; PINP (N-terminal propeptide of procollagen type I) — N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I

1 markera powyżej wartości uznanych za niezależny czynnik ryzyka złamania kości, stwierdzono u 30 kobiet, w tym wszystkich 3 markerów u 20. Spośród wymienionych 20, 18 kobiet zakwalifikowano do leczenia farmakologicznego na podstawie metody jakościowej, a 11 na podstawie metody FRAX. Obniżenie stężeń, co najmniej 1 markera stwierdzono u 35 kobiet, w tym wszystkich 3 markerów u 10 kobiet. Spośród wymienionych 10 kobiet, 8 zakwalifikowano do leczenia farmakologicznego na podstawie metody jakościowej, a 4 na podstawie metody FRAX. W tabeli V przedstawiono częstość występowania poszczególnych czynników ryzyka złamania kości u kobiet w zależności od

stężenia poszczególnych markerów metabolizmu kostnego uznanego za samodzielny czynnik ryzyka złamania kości, a w tabeli VI w zależności od jednoczesnego obniżenia lub podwyższenia stężeń markerów tworzenia i resorpcji kości. Stężenie wapnia w surowicy w całej grupie badanych wynosiło $9,32 \pm 0,28$ mg/dl, fosforu — $3,61 \pm 0,32$ mg/dl, aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy — $76,0 \pm 41,6$ j.m./l (norma 30–120 j.m./l), a wydalanie dobowe wapnia z moczem — 180 ± 106 mg/dobę. Wszystkie wartości stężenia wapnia i fosforu w surowicy były prawidłowe. Aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy była podwyższona u 9 kobiet (żadnego mężczyzny). Wydalanie wapnia w dobowej

Tabela IV. Wyniki stężenia markerów metabolizmu kostnego w surowicy w zależności od kwalifikacji do leczenia farmakologicznego według metody jakościowej i metody FRAX w grupie kobiet (132)

Table IV. Results of serum concentration of bone metabolic markers in dependence on treatment decision according to qualitative and FRAX method in group of women (132)

	Kwalifikacja do leczenia															
	Metoda jakościowa						FRAX									
	Tak (115)			Nie (17)			Tak (FRAX > 20%) (54)			Nie (FRAX ≤ 20%) (78)						
	ng/ml	↓	N ↑	ng/ml	↓	N ↑	ng/ml	↓	N ↑	ng/ml	↓	N ↑				
PINP	62,6 ± 96,8	16	66	33	56,1 ± 36,9	2	9	6	55,4 ± 30,4	8	28	18	66,2 ± 116,1	10	47	21
Osteokalcyna	30,2 ± 22,8	20	61	34	28,6 ± 14,9	4	8	5	33,0 ± 28,7	10	24	20	28,0 ± 15,4	14	45	19
CTx	0,42 ± 0,29	24	57	34	0,42 ± 0,22	3	7	7	0,46 ± 0,33	10	28	16	0,40 ± 0,25	17	36	25

↓ — Liczba wyników obniżonych poniżej wartości referencyjnych; N — liczba wyników powyżej wartości proponowanej jako niezależny czynnik ryzyka złamania kości; bez istotnych statystycznie różnic w częstości występowania oddzielnie podwyższonych i obniżonych stężeń MIMK pomiędzy grupą zakwalifikowaną i niezakwalifikowaną do leczenia według obu metod kwalifikacji
 CTx (C-terminal cross-linked telopeptide of collagen type I) — C-końcowy usięciowany telopeptyd kolagenu typu I; FRAX (WHO Fracture Risk Assessment Tool); PINP (N-terminal propeptide of procollagen type I) — N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I

zbiórce moczu wynosiło powyżej 250 mg u 24 kobiet i 9 mężczyzn, w tym powyżej 300 mg u 13 kobiet i 4 mężczyzn. Nie występowały istotne różnice pomiędzy stężeniami wapnia i fosforu w surowicy, aktywnością fosfatazy zasadowej w surowicy i dobowym wydalaniem wapnia z moczem w poszczególnych grupach pacjentów, niezależnie od płci. Wyniki wydalania wapnia w dobowej zbiórce moczu nie korelowały ze stężeniami BTM ani wartościami T-score. Stwierdzono dodatnią korelację aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy ze stężeniem OC ($r = 0,3503$; $p < 0,001$) i CTx ($r = 0,3569$; $p < 0,001$). Wyniki badania gęstości kości wyrażone wartością T-score wynosiły dla osób w młodszej grupie wiekowej (mężczyźni < 70 lat i kobiety < 65 lat): $-2,66 \pm 0,66$, a w starszej grupie wiekowej (mężczyźni ≥ 70 lat i kobiety ≥ 65 lat): $-2,92 \pm 0,55$. Jediną istotną korelacją pomiędzy stężeniami BTM była dodatnia korelacja między stężeniem osteokalcyny i CTx w surowicy ($r = 0,4427$; $p < 0,001$). Wszystkie pozostałe, w tym z wynikami BMD wyrażonymi w wartościach T-score, były nieistotne.

Dyskusja

Dotychczas nie ustalono przydatności oznaczania stężenia markerów metabolizmu kostnego (w surowicy lub moczu) w kwalifikowaniu chorych do leczenia farmakologicznego osteoporozy. Informacji o ich stężeniu nie uwzględniono w metodzie FRAX oceniającej 10-letnie ryzyko złamania kości, rekomendowanej przez WHO. Nie pozwala to na wykorzystanie uzyskanych wyników przy podejmowaniu decyzji leczniczych w osteoporozie zgodnie z tą metodą. Rola BTM w podejmowaniu decyzji leczniczych w osteoporozie mogłaby być jednak istotna, ponieważ istnieje zapotrzebowanie na niezależny od BMD parametr określający ryzyko złamania kości, a podwyższone stężenie BTM sugeruje zwiększony obrót kostny i zwiększenie ryzyka złamania kości [14]. Możliwość zastosowania informacji o stężeniu BTM byłaby ważna, ponieważ mimo że nieprawidłowy wynik badania BMD stanowi istotny czynnik ryzyka złamania kości [15], to ponad 50% osteoporozytycznych złamań kości występuje przy niespełnieniu densytometrycznych kryteriów rozpoznania osteoporozy ($T\text{-score} \leq -2,5$) [16, 17]. Autorzy metody FRAX proponują jedynie indywidualne wykorzystanie informacji o stężeniu BTM u każdego pacjenta (www.iofbonehealth.org).

Chorych, którzy uczestniczyli w obecnym badaniu, kwalifikowano do leczenia farmakologicznego bez uwzględnienia stężeń BTM. W dostępnym piśmiennictwie badano wiele markerów metabolizmu kostnego, jednak brakuje wytycznych, które wskazywałyby na najkorzystniejszy wybór któregoś z nich. W jednej

Tabela V. Występowanie poszczególnych czynników ryzyka złamania kości w zależności od wyniku stężenia markerów metabolizmu kostnego (niepodwyższony/podwyższony) w grupie kobiet (132)

Table V. The frequency of particular bone fracture risk factors in dependence of the value of bone metabolism markers (not increased/increased) in group of women (132)

	PINP		Osteokalcyna		CTx	
	Niepodwyższony (93)	Podwyższony (39)	Niepodwyższony (93)	Podwyższony (39)	Niepodwyższony (91)	Podwyższony (41)
Wiek (lata)	71,7 ± 5,6	70,3 ± 7,6	70,2 ± 7,0	71,2 ± 7,7	70,8 ± 7,0	70,3 ± 7,6
Przebyte złamania kości	36	11	38*	9*	38*	9*
Przebyte złamanie biodra u rodziców	13	3	12	4	10	6
Przewlekłe leczenie GK	7	2	7	2	7	2

Podwyższony (stężenie) — stężenie uznane za samodzielny czynnik ryzyka złamania kości; *p < 0,05

CTx (C-terminal cross-linked telopeptide of collagen type I) — C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I; GK — glikokortykoidy; PINP (N-terminal propeptide of procollagen type I) — N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I

Tabela VI. Występowanie poszczególnych czynników ryzyka złamania kości w zależności od jednoczesnego występowania obniżenia lub podwyższenia stężeń 2 markerów metabolizmu kostnego (markera resorpcji i tworzenia kości) w grupie kobiet (132)

Table VI. The frequency of particular bone fracture risk factors in dependence of the concomitant increase or decrease of 2 markers of bone metabolism (resorption and formation) in group of women (132)

	CTx + PINP		CTx + OC	
	Podwyższony (26)	Obniżony (17)	Podwyższony (28)	Obniżony (16)
Wiek (lata)	71,2 ± 9,8	71,0 ± 6,4	72,0 ± 8,7	72,1 ± 4,7
Przebyte złamania kości	5	7	5	5
Przebyte złamanie biodra u rodziców	3	1	4	1
Przewlekłe leczenie GK	1	0	2	0
Palenie tytoniu	3	1	3	0
Reumatoidalne zapalenie stawów	2	1	1	1

Podwyższony (stężenie) — stężenie uznane za samodzielny czynnik ryzyka złamania kości. Wszystkie różnice są nieistotne statystycznie

CTx (C-terminal cross-linked telopeptide of collagen type I) — C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I; GK — glikokortykoidy; OC (N-mid osteocalcin) — N-końcowo-środkowy fragment osteokalcyny; PINP (N-terminal propeptide of procollagen type I) — N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I

z publikacji [18] wysokie stężenie PINP przed leczeniem alendronianem przewidywało większą skuteczność przeciwlamaniową (złamania pozakręgosłupowe) leku u kobiet z osteoporozą i bez osteoporozy (kryteria densytometryczne). Nie dotyczyło to jednak złamań kręgosłupa. Nie wykazano też w tej pracy przydatności oznaczania stężenia markerów resorpcji kości w przewidywaniu skuteczności przeciwlamaniowej alendronianu. Za skuteczne w przewidywaniu ryzyka złamania kości uznano też te starsze i tańsze metody, jak: oznaczanie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy czy wydalania hydroksyproliny i wapnia z moczem [19].

Niektórzy autorzy [7, 20] sugerują wykorzystanie informacji o BTM u osób, które na podstawie danych klinicznych i densytometrycznych nie byłyby zakwalifikowane do grupy wysokiego ryzyka złamania kości

i nie miałyby wskazań do terapii lekami o udowodnionej aktywności przeciwlamaniowej. Pacjenci ci, mając podwyższone stężenie markerów, kwalifikowani byliby do grupy zwiększonego ryzyka złamania i terapii lekami przeciwlamaniowymi. Dziesięć kobiet z grupy 17, które według metody jakościowej nie spełniły kryteriów kwalifikacyjnych do leczenia farmakologicznego, miało podwyższone stężenie co najmniej 1 z 3 markerów (u 2 kobiet wszystkich 3 BTM) i mogłyby być one zakwalifikowane do leczenia. Takiej decyzji autorzy niniejszej pracy jednak nie podjęli ze względu na brak powszechnej akceptacji tego sposobu postępowania.

W przypadku próby wykorzystania BTM przy kwalifikacji do leczenia osteoporozy istotne jest ustalenie, który z BTM byłby najbardziej przydatny w codziennej praktyce. Czy miałyby być to 1, czy 2 markery,

resorpcji i tworzenia? Uzyskane wyniki nie dają odpowiedzi na powyższe pytania. Autorzy niniejszej pracy nie stwierdzili istotnych różnic w częstości występowania podwyższonych, prawidłowych czy obniżonych stężeń markerów u kobiet zakwalifikowanych i niezakwalifikowanych do leczenia, niezależnie od metody kwalifikacji. Nie stwierdzili też różnic częstości występowania poszczególnych czynników ryzyka złamania kości w zależności od podwyższonych czy obniżonych stężeń BTM, ocenianych pojedynczo i wspólnie — markerów resorpcji i tworzenia. Nie wykazali oni istotnych korelacji pomiędzy stężeniami poszczególnych markerów i innych badań biochemicznych (poza aktywnością fosfatazy zasadowej w surowicy oraz OC i CTx). Wzrost aktywności fosfatazy zasadowej powyżej górnej granicy normy obserwowano tylko u 9 kobiet (bez danych o chorobie wątroby, istotnie rzadziej niż OC i CTx; $p < 0,001$). Dotychczas nie przyjęto granicznej wartości aktywności fosfatazy zasadowej, którą można by uznać za niezależny czynnik ryzyka złamania kości, co utrudnia zastosowanie tego parametru przy kwalifikowaniu do leczenia farmakologicznego. Nie było też istotnej korelacji stężeń BTM i wyników badania densytometrycznego kości. Wzrost resorpcji kości oceniany na podstawie stężenia BTM, związany ze wzrostem ryzyka złamania kości, niezależnie od gęstości kości obserwowali też inni autorzy [21]. Z kolei inni stwierdzili istotną ujemną korelację stężeń BTM (m.in. — osteokalcyny) i wyników BMD, niezależnie od badanego fragmentu szkieletu [17].

Jeżeli decyzja o konieczności leczenia farmakologicznego została już podjęta na podstawie metody jakościowej, czy metody FRAX, to dodatkowe dane o stężeniu markera nie zmieniały tej decyzji, mogłyby być natomiast istotne przy wyborze leku z uwzględnieniem jego mechanizmu działania. Obecność przyspieszonej przemiany kostnej, uznanej za niezależny czynnik ryzyka złamania kości, proponuje się jako wskazanie do leczenia lekami antyresorpcyjnymi [7].

Istotnym spostrzeżeniem jest stwierdzenie obniżonych stężeń BTM u części z osób zakwalifikowanych do leczenia farmakologicznego niezależnie od metody kwalifikacji. Problemu tego nie omawia się w literaturze, gdzie za czynnik ryzyka złamania kości przyjmuje się jedynie wartości podwyższone (dane dotyczą kobiet). Obniżenie stężenia, co najmniej jednego z markerów miało miejsce u 35 kobiet zakwalifikowanych do leczenia farmakologicznego na podstawie metody jakościowej i u 16 kobiet według metody FRAX. U kobiet tych, równie często co w grupie z podwyższonym stężeniem markerów, występowały przebyte osteoporotyczne złamania kości, złamania biodra u rodziców czy przewlekłe leczenie glikokortykoidami. Brakuje dostępnych wytycznych, które ułatwiałyby podjęcie decyzji

lecniczych u tych osób. W jednej z prac stwierdzono skuteczność przeciwłamaniową teryparatydu, niezależnie od wyjściowych wartości stężenia markerów tworzenia czy resorpcji kości [22]. Wątpliwości może budzić podawanie leków antyresorpcyjnych u osób, które mają obniżony obrót kostny, a zdecydowana większość pacjentów przyjmuje w Polsce właśnie leki antyresorpcyjne, zwłaszcza bisfosfoniany. Jednym z powodów jest polityka refundacyjna, która dopuszcza refundację leków tylko z tej grupy (dotyczy generycznych postaci alendronianu).

Wnioski

1. Oznaczanie stężenia BTM w surowicy (PINP, OC i CTx) nie jest przydatne w kwalifikacji do leczenia farmakologicznego osteoporozy, a autorzy metody FRAX nie proponują wytycznych w tym względzie.
2. Stężenie BTM nie różnicuje pacjentów zakwalifikowanych i niezakwalifikowanych do leczenia farmakologicznego osteoporozy za pomocą metody jakościowej i metody FRAX.
3. U części osób zakwalifikowanych do leczenia farmakologicznego osteoporozy na podstawie obu metod stwierdzono obniżone stężenie BTM w surowicy. Wymaga to analizy zasadności stosowania leków o działaniu antyresorpcyjnym w tej grupie chorych.

Podziękowanie

Dziękujemy następującym firmom medycznym za pomoc przy realizacji programu POMOST: ICN Polfa Rzeszów S.A., Nycomed Sp. z o.o., Polpharma, Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o., Roche Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Servier Polska Sp. z o.o., Unipharm Sp. z o.o., Wyeth Sp. z o.o.

Piśmiennictwo

1. Johnell O, Oden A de Laet C i wsp. Biochemical indices of bone turnover and assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 2002; 13: 523–526.
2. World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. Geneva. (www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/index.html).
3. Kanis JA, Burlet N, Cooper C i wsp. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399–428.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A i wsp. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385–397.
5. De Laet C, Oden A, Johnell O i wsp. The impact of the use of multiple risk factors on case finding strategies: a mathematical framework. *Osteoporos Int* 2005; 16: 313–318.
6. Badurski JE, Czerwiński E, Marcinowska-Suchowierska E. Zalecenia Polskiej Fundacji Osteoporozy i Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii wobec osteoporozy. *Ortop Traumatol Rehab* 2007; 9 (Supl. 2): 45–64.
7. 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; 9: 11–39.

8. Przedlacki J. Zasady postępowania diagnostyczno-lecniczego w osteoporozie u osób po 20 rż. Postępowanie w osteoporozie. Wydanie II zaktualizowane. Zakład Wydawniczo-Poligraficzny Jerzy Krawczyk, Warszawa 2006.
9. Pludowski P, Kryśkiewicz E, Karczmarewicz E i wsp. Biochemiczne markery metabolizmu kostnego w diagnostyce i monitorowaniu leczenia schorzeń kostnych — standardy 2008. *Standardy Medyczne* 2008; 2: 192–200.
10. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002; 167 (Supl. 10): 1–32.
11. Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL i wsp. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2006; 9: 4–14.
12. Pfeilschifter J. 2006 DVO-guideline for prevention, diagnosis, and therapy of osteoporosis for women after menopause, for men after age 60 executive summary guidelines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 611–622.
13. Badurski JE, Dobreńko A, Nowak N i wsp. Epidemiologia złamań osteoporotycznych i ocena 10-letniego ryzyka złamania w populacji kobiet regionu Białystok (BOS-2) algorytmem FRAX-WHO. *Reumatologia* 2008; 2: 72–79.
14. Seemann E, Delmas PD. Bone quality — the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Eng J Med* 2006; 354: 2200–2261.
15. Johnell O, Kanis JA, Oden A i wsp. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1185–1194.
16. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F i wsp. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 425–433.
17. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P i wsp. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1813–1819.
18. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC i wsp. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 292–299.
19. Lofman O, Magnusson P, Toss G i wsp. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study. *Clin Chim Acta* 2005; 356: 67–75.
20. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA i wsp. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 201–210.
21. Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in post-menopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004; 4: 50–63.
22. Delmas PD, Licata AA, Reginster JY i wsp. Fracture risk reduction during treatment with teriparatide is independent of pretreatment bone turnover. *Bone* 2006; 39: 237–243.