

43. po. 15. simpozij - HDMB

## MEDICINA I TEHNIKA

32. međunarodni sajam medicine, farmacije,  
laboratorijske i rehabilitacijske opreme, optike i dentala  
19. - 22. svibnja 2004.

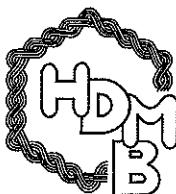


15. simpozij Hrvatskog društva  
medicinskih biokemičara

# OSTEOPOROZA



Zagrebački Velesajam  
Kongresna dvorana  
21. svibnja 2004.



## 15. simpozij Hrvatskog društva medicinskih biokemičara

# OSTEOPOROZA

## SADRŽAJ

<b>1. PATOGENEZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA METABOLIČKIH KOŠTANIH BOLESTI <i>doc. dr. sc. Dalibor Krpan</i> <i>Klinika za unutarnje bolesti, Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb . . . . .</i></b>	<b>5</b>
<b>2. GENETIKA OSTEOPOROZE <i>dr. sc. Ljiljana Toman</i> <i>Zavod za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku i transfuziologiju, Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb . . . . .</i></b>	<b>13</b>
<b>3. BIOKEMIJSKE OSNOVE KOŠTANE PREGRADNJE <i>dipl. ing. Ivica Sokolić</i> <i>Zavod za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku i transfuziologiju, Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb . . . . .</i></b>	<b>15</b>
<b>4. BIOKEMIJSKI BILJEZI U DIJAGNOSTICI METABOLIČKIH KOŠTANIH BOLESTI <i>dipl. ing. Dubravka Petro</i> <i>Zavod za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku i transfuziologiju, Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb . . . . .</i></b>	<b>20</b>
<b>5. OSTEOPOROZA I OKSIDATIVNI STRES <i>dr. sc. Vlatko Rumenjak</i> <i>Zavod za medicinsko-laboratorijsku dijagnostiku i transfuziologiju, Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb . . . . .</i></b>	<b>24</b>
<b>6. DIJAGNOZA, PREVENCIJA I LIJEČENJE OSTEOPOROZE <i>doc. dr. sc. Dalibor Krpan</i> <i>Klinika za unutarnje bolesti, Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb . . . . .</i></b>	<b>27</b>
<b>7. ZNAČAJ BIOKEMIJSKIH BILJEGA PREGRADNJE KOSTIJU U DIJAGNOSTICI OSTEOPOROZE <i>dr. med. Tereza Šarić . . . . .</i></b>	<b>37</b>



15. simpozij  
Hrvatskog društva medicinskih biokemičara

# OSTEOPOROZA

Zagreb, 21. svibnja 2004.

## Organizacijski odbor

Vlatko Rumenjak  
Mario Štefanović  
Ljiljana Toman  
Elizabeta Topić  
Nada Vrkić

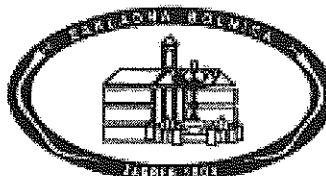
## ORGANIZATORI:



Hrvatsko društvo medicinskih biokemičara



Zagrebački Velesajam



Zavod za laboratorijsku dijagnostiku i transfuziologiju  
Opća bolnica Sveti Duh

Poštovane kolegice i kolege,

Velika nam je čast i zadovoljstvo što je Hrvatsko društvo medicinskih biokemičara povjerilo organizaciju 15. simpozija Hrvatskog društva medicinskih biokemičara Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku i transfuziologiju. Tema je ovog Simpozija osteoporozu.

Osteoporozu je metabolička bolest kostiju kojoj je svojstven kronični tijek. Gotovo je neprimjetna sve dok se ne otkrije brojnim lomovima kostiju. Nadalje, to je bolest starije životne dobi, a najčešće pogada žene poslije menopauze. Prema nekim podacima, odnos žena i muškaraca koji pate od ove bolesti je 3 : 1. Procjenjuje se da samo u Republici Hrvatskoj oko 400 000 žena ima osteopeniju (smanjenu koštanu masu), oko 250 000 žena dijagnosticiraju osteoporozu, dok ih je oko 125 000 doživjelo frakture kostiju kao posljedicu osteoporoze. Iz ovih se brojeva može naslutiti veličina problema: osteoporozu nije samo problem pojednica, već postaje i problem zajednice.

U prvenciji i liječenju osteoporoze učinjeni su znatni pomaci u prepoznavanju uzroka ove bolesti, čimbenika koji dovode do metaboličkih promjena u gradi kosti, te dijagnostičkih postupaka s ciljem ranog prepoznavanja.

U Općoj bolnici «Sveti Duh» djeluje Referalni centar za metabolizam kostiju. Tijekom ovog Simpozija vrsni domaći stručnjaci upoznati će nas s osobitostima osteoporoze, prikazati dijagnostičke i terapijske domete, te predložiti medicinsko-biokemijske smjernice za probiranje u populaciji, dijagnostici i praćenju liječenja osteoporoze, te procjeni rizika od prijeloma, po načelu medicine temeljene na dokazima. Kao i kod mnogih drugih sličnih problema, timski je pristup ključ uspjeha.

Nadamo se da ćemo uspješno prikazati problematiku ove bolesti čija bi dijagnostika trebala postati dio svakodnevne prakse u medicinsko biokemijskim laboratorijima.

prof. dr. sc. Elizabeta Topić  
Predsjednica HDMB

dr. sc. Vlatko Rumenjak  
Predsjednik Organizacijskog odbora

## PROGRAM SIMPOZIJA

- 10:30-10:40** Uvodna riječ
- 10:40-11:00** Dodjela godišnjih nagrada HDMB
- 11:00-11:15** Metaboličke koštane bolesti - patogeneza i dijagnostika  
*doc. dr. sc. Dalibor Krpan*
- 11:20-11:35** Genetske osnove osteoporoze  
*dr. sc. Ljiljana Toman*
- 11:40-11:55** Biokemijske osnove koštane pregradnje  
*dipl. ing. Ivica Sokolić*
- 12:00-12:30** Odmor
- 12:30-12:45** Biokemijski biljezi u dijagnostici metaboličkih koštanih bolesti  
*dipl. ing. Dubravka Petro*
- 12:50-13:05** Značaj biokemijskih biljega pregradnje kostiju u dijagnostici osteoporoze  
*dr. med. Tereza Šarić*
- 13:10-13:25** Oksidativni stres u metaboličkim koštanim bolestima  
*dr. sc. Vlatko Rumenjak*
- 13:30-13:45** Liječenje i prevencija osteoporoze  
*doc. dr. sc. Dalibor Krpan*
- 13:45-14:00** Rasprava i zaključak Simpozija

Simpozijska predavanja se mogu naći na web stranici HDMB  
<http://www.hdmb.hr/simpoziji>

# **PATOGENEZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA METABOLIČKIH KOŠTANIH BOLESTI**

*doc. dr. sc. Dalibor Krpan*

Klinika za unutarnje bolesti, Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb

## **UVOD**

Koštani metabolizam i poremećaji koji dovode do strukturalnih promjena u kostima i smanjenja kvalitete kosti novo je vrlo atraktivno i aktualno područje medicine koje se ubrzano razvija, a neke metaboličke koštane bolesti kao što su osteoporozna i renalna osteodistrofija veliki su izazov kliničkoj praksi, te zbog svoje raširenosti značajni zdravstveno-ekonomski problem. S velikom vjerojatnošću se može pretpostaviti da će udio metaboličkih koštanih bolesti u ukupnoj patologiji naše civilizacije sve više rasti u bliskoj budućnosti zbog povećanja broja rizičnih skupina u kojima se one češće javljaju, kao što su ljudi starije dobi, bolesnici na dijalizi, imunosupresivnoj terapiji te bolesnici od različitih kroničnih bolesti koje nepovoljno utječu na metabolizam kosti. To je jedan od razloga zbog kojeg se poboljšanju dijagnostike i liječenja tih bolesti pridaje sve veće značenje. Usprkos značajnom napretku, dijagnostika metaboličkih koštanih bolesti još uvek je veliki problem prije svega zbog činjenice da na koštani metabolizam, dinamiku i strukturu kosti utječu brojni faktori, uzrokujući različite promjene u unutrašnjoj strukturi kosti, no sa sličnim kliničkim posljedicama u vidu smanjenja biomehaničkih svojstava kosti i povećanja rizika prijeloma. Zbog toga je za diferencijalnu dijagnozu metaboličkih koštanih bolesti važno razumijevanje osnova koštanog metabolizma.

## **Što su to metaboličke koštane bolesti i kako nastaju**

Unutrašnja struktura kosti neprekidno se mijenja, prolazeći kroz proces remodeliranja ili pregradnje pri kojem se koštano tkivo

djelovanjem specifičnih stanica osteoklasta razgrađuje, a djelovanjem stanica osteoblasta nanovo stvara. Osteoblasti stvaraju koštani matriks koji se zatim najvećim dijelom mineralizira. Tako, koštanu pregradnju možemo predvići kao kontinuirani proces koji se odvija u tri faze: resorpciju, formiranje i mineralizaciju. Osim obnavljanja, ili "pomlađivanja" kosti, ovaj proces ima za cilj prilagodavanje kosti utjecaju okoline, tj. djelovanju vanjskih sila, kao i metaboličkim potrebama organizma, budući da su kosti najveće "skladište" kalcija u tijelu. Rezultat koštane pregradnje je specifična arhitektura, volumen, gustoća i dinamika kosti o kojima ovisi njena kvaliteta. U normalnim uvjetima ovi su procesi u ravnoteži i rezultiraju obnavljanjem koštane strukture i gustoće s ciljem stvaranja optimalnih uvjeta kojima će kost odgovoriti biomehaničkim i metaboličkim zahtjevima okoline (1). Ta je ravnoteža međutim, kako osjetljiva na različite promjene u organizmu i oko njega. Tako npr. duži boravak u bestežinskom prostoru, zbog nedostatka gravitacije koji ima za posljedicu smanjen biomehanički podražaj na kosti dovodi do smanjenja koštane mase, što može rezultirati osteoporozom. S druge strane neke bolesti koje utječu na ravnotežu kalcija, hormona ili djeluju direktno na neki od mehanizama koštane pregradnje mogu dovesti do metaboličke koštane bolesti. To mogu biti bolesti koštanog metabolizma, no i bolesti drugih organa, primjerice bubrega, jetre ili probavnog trakta, ili pak štetne navike, poput pušenja. U koliko takav poremećaj dovede uz promjene u mikroarhitekturi i do značajnog smanjenja gustoće kosti, govorimo o osteoporozi. No, metaboličke koštane bolesti mogu se manifestirati i povećanom mineralnom gustoćom kosti, a da pri tom zbog promjena u mikroarhitekturi imamo također smanjena biomehanička svojstva kosti. Takvo stanje nazivamo osteosklerozom, a najpoznatija metabolička koštana bolest s tim značajkama je osteopetroza. U koliko pak zbog poremećaja mineralizacije značajan dio koštanog matriksa ostane nemineraliziran govorimo o osteomalaciji. Budući da se bolest javlja tek kada promjene koštane strukture dovedu do bitnog slabljenja biomehaničkih svojstava i kvalitete kosti, bez obzira na uzrok, teško je na temelju biokemijskih, radioloških i kliničkih promjena prepoznati uzrok bolesti. Također je zbog toga teško precizno ustanoviti početak bolesti te pratiti rezultate liječenja u relativno kratkom vremenskom roku. Zbog toga biokemijski biljezi, imaju ograničeno značenje u dijagnostici metaboličkih koštanih bolesti, a i druge metode poput radiološkog pregleda skeleta, koštane denzitometrije, scintigrafije također imaju svoja ograničenja.

S obzirom na činjenicu da se pojedine metaboličke koštane bolesti mogu pouzdano razlikovati tek temeljem promjena u mikroarhitekturi i dinamici kosti, histomorfometrija bioptičkog uzorka kosti najpouzdanija je metoda dijagnosticiranja metaboličkih koštanih bolesti, posebno vrijedna u diferencijanloj dijagnozi tih bolesti.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA METABOLIČKIH KOŠTANIH BOLESTI TEMELJEM HISTOMORFOMETRIJSKIH ZNAČAJKI

Transiliakalna biopsija kosti posebna je metoda kojom se trepanacijom zdjelične kosti uzima uzorak kompletног presjeka s dva korteksa i trabekularnom kosti. Iz njega se posebnim postupkom pripreme dobije mikroskopski preparat nedekalcinirane kosti pogodan za histomorfometrijsku analizu. Histomorfometrijom kosti analiziraju se i kvantificiraju elementi koštane strukture i dinamike: volumen kosti, volumen osteoida, volumen fibroze, površina trabekula pokrivena osteoidom, debljina osteoida, površina trabekula na kojoj nalazimo aktivne osteoblaste, površina trabekula na kojoj nalazimo aktivne osteoklaste te brzina prirasta kosti, a mogu se izračunati i drugi parametri dinamike kosti. Na temelju histomorfometrijskih značajki vrši se diferencijalna dijagnoza i klasifikacija pojedinih metaboličkih koštanih bolesti.

Vrijednost ove metode u dijagnostičkoj evaluaciji metaboličkih koštanih bolesti temelji se na činjenici da je unutarnja struktura kosti, o kojoj ovisi kvaliteta kosti, rezultanta istovremenog djelovanja više različitih faktora koji reguliraju koštanu pregradnju. Kosti naime neprestano prolaze kroz proces remodeliranja, mijenjajući pri tom unutrašnju strukturu. Na taj proces djeluje više različitih faktora istovremeno, pa poremećaj bilo kojeg od njih može značajno poremetiti unutarnju arhitekturu i masu kosti uzrokujući slične ili identične manifestacije bolesti. Zbog toga je teško pouzdano ustanoviti osnovni uzrok poremećaja bez histološke analize strukture i dinamike kosti, što je od presudnog značenja za liječenje bolesti.

Temeljem histomorfometrijskih značajki kosti možemo pouzdano razlikovati sljedeće metaboličke koštane bolesti:

- 1.) Osteoporozu
- 2.) Osteomalaciju
- 3.) Mb. Paget
- 4.) Renalnu osteodistrofiju

- 5.) Hiperparatireoidizam
- 6.) Osteosklerozu
- 7.) Osteogenesis imperfekta
- 8.) Oksalozu

S obzirom na veliku varijabilnost histomorfometrijskih značajki unutar pojedinih navedenih entiteta, kao što su npr. osteoporoza, osteomalacija, renalna osteodistrofija, osteoskleroz, sigurno je da će se unutar njih izdiferencirati novi entiteti, paralelno s povećanjem našeg znanja o koštanom metabolizmu i kliničkog iskustva u primjeni histomorfometrije, pa će ova podjela vjerojatno doživjeti značajnu reviziju.

### **Osteoporoza**

Osnovne histomorfometrijske značajke osteoporoze su proporcionalno smanjenje volumena kosti uz normalni odnos mineralizirane i nemineralizirane kosti. S obzirom na koštanu pregradnju razlikuju se dva tipa osteoporoze: aktivni, kojeg karakterizira ubrzana koštana pregradnja uz dominaciju resorpcija nad formacijom, te inaktivni oblik ili osteoporoza usporene pregradnje u kojoj dominira formacijski defekt uz usporenju koštanu pregradnju.

### **Osteomalacija**

Osnovna histomorfometrijska značajka je nakupljanje osteoida, tj. neproporcionalno veći volumen nemineralizirane u odnosu na mineraliziranu kost što primarno upućuje na defekt mineralizacije.

### **Mb. Paget**

Dominantne histomorfometrijske značajke koje obilježavaju Pagetovu bolest su ubrzana koštana pregradnja, s velikim karakterističnim osteoklastima s više jezgara i vakuola.

### **Renalna osteodistrofija**

- Skupina je nekoliko različitih entiteta među kojima su najvažniji:
- 1.) Predominantni hiperparatireoidizam kojeg karakterizira ubrzana koštana pregradnja i endosealna fibroza.
  - 2.) Osteomalacija usporene pregradnje u kojoj dominira nakupljanje lamelarnog osteoida uz smanjenu koštanu pregradnju. Ovaj entitet najčešće se nađe kao posljedica intoksikacije aluminijem .

- 3.) Aplastična koštana bolest koju karakterizira izrazito smanjenje koštane pregradnje
- 4.) Miješana uremijska osteodistrofija u kojoj nalazimo različite prelazne oblike između gore navedenih entiteta .
- 5.) Blaga uremijska osteodistrofija koja pokazuje značajke mišeane osteodistrofije s pretežitom dominacijom blagog hiperparatireoidizama

### **Hiperparatireoidizam**

Kao i kod sekundarnog hiperparatireoidizma u renalnoj osteodistrofiji i ovdje nalazimo ubrzanu koštanu pregradnju uz fibrozu i nakupljanje vunastog osteoida.

### **Osteoskleroza**

Kod osteoskleroze dominira povećani volumen kosti uz poremećenu arhitekturu, a kod osteopetroze koja je jedan od najpoznatijih entiteta u sklopu osteoskleroze nalazimo neproporcionalno nižu aktivnost osteoklasta u odnosu na osteoblaste.

### **Osteogenesis imperfekta**

Uz stanjene koštane gredice i poremećenu arhitekturu kosti ovdje nalazimo i nakupljanje lamelarnog osteoida.

### **Oksaloza**

Kod oksaloze u kostima nalazimo tipične zrakaste formacija oksalata uz poremećenu koštanu arhitekturu.

Transiliakalna biopsija kosti izvodi se u kratkotrajnoj općoj anesteziji Propofenom, ili lokalnoj potenciranoj analgeziji Pentoza-cinom i Diazepanom i.v. uz infiltracijsku analgeziju Lidocaïnom na mjestu biopsije koje se nalazi 3 cm lateralno i dolje od spine iliace anterior superior. Zahvat je niskog rizika i bolesnici ga vrlo dobro podnose, pa gotovo da nema kontraindikacije za njega. Dobiveni cilindar kosti koji sadrži oba korteksa posebnim postupkom uklapa se u metil-metakrilat kako bi se dobila nedekalcinirana kost koja se onda reže na specijalnom mikrotomu, a dobiveni mikroskopski preparati boje specifičnim tehnikama. Prije biopsije potrebno je učiniti "Dvostruko tetraciklinsko označavanje". To znači da bolesnik određenim redoslijedom dva puta po tri dana s pauzom od jedanaest dana između toga uzima tetraciklin (Geomicin) koji ostavlja žuti trag na frontu osifikacije vidljiv pod fluorescentnim svjetлом, pomoću kojeg mjerimo i računamo dinamičke parametre kosti.

## **Kliničke indikacije za izvođenje transiliakalne biopsije su:**

1. Renalna osteodistrofija, naročito u slučajevima kada se planira differentna terapija, kao što je paratireoidektomija, te u slučaju sumnje na aluminijsku intoksikaciju
2. Sumnja na osteomalaciju
3. Osteoporozu u muškaraca i mlađih žena nejasne etiologije
4. Potvrda Mb. Pageta
5. Potvrda hiperparatiroidizma
6. Hiperkalcemija nejasne etiologije
7. Učestale frakture nejasne geneze

## **Uloga histomorfometrije u diferencijalnoj dijagnozi metaboličkih koštanih bolesti i njena primjena u kliničkoj praksi**

Promjene u koštanoj strukturi i dinamici nisu slučajne, već upućuju na etiologiju poremećaja, što je od presudnog značenja za liječenje bolesti, pa je histomorfometrija kosti, jedina metoda koja nam daje pouzdani uvid u strukturu i dinamiku kosti, izuzetno korisna ne samo u znanstvenom istraživanju koštanog metabolizma veći i kliničkoj praksi. S obzirom na to da još uvijek malo znamo o histomorfometrijskim značajkama pojedinih metaboličkih koštanih bolesti te da je biopsija kosti i histomorfometrija još uvijek teže dostupna većem broju bolesnika, danas se u kliničkoj praksi uglavnom koristi klinička klasifikacija metaboličke koštane bolesti po kojoj se one dijele u dvije široke kategorije: osteoporozu, koju karakterizira gubitak koštane mase uz promjene mikroarhitekture kosti i osteomalaciju kod koje nalazimo primarno defekt mineralizacije, tj. promjene odnosa nemineralizirane i mineralizirane kosti. (2). Ova klasifikacija je međutim insuficijentna, budući da osteoporozu i osteomalaciju nisu homogene bolesti što pokazuje velika varijabilnost histomorfometrijskih značajki unutar njih (3). Osim toga u nekim metaboličkim koštanim bolestima, nalazimo često promjene u strukturi i dinamici kosti bez gubitka koštane mase, kao što to može biti npr. u Mb. Paget, osteopetrozi ili pak u hiperparatiroidizmu (2,3,6,7). Budući da se i u ovim stanjima radi o patološkim promjenama koštanog metabolizma s posljedičnim promjenama u strukturi i dinamici kosti te sklonosti frakturama i njih treba smatrati metaboličkim koštanim bolestima. To treba imati u vidu i u kliničkom pristupu osteoporizi, koja se dijagnosticira temeljem promjena u gustoći kosti mjerenoj denzitometrijom. Tako se sva stanja u kojima nalazimo smanjenje koštane gustoće više od 2,5 (T - 2,5) standardne devijacije u odnosu na mladu zdravu populaciju

označavaju osteoporozom, a ona u kojima nalazimo sniženje koštane gustoće veće od 1 SD ( T-1 ), osteopenijom. Međutim denzitometrija kosti ne razlikuje osteoporozu od osteomalacije niti od drugih metaboličkih koštanih bolesti kod kojih se može naći snižena gustoća kosti, a ne daje ni uvid u vrstu poremećaja koštanog metabolizma, što je važno za terapiju. Naime, do metaboličke koštane bolesti mogu dovesti različiti poremećaji koštane pregradnje s posljedičnom neravnotežom između resorpcije i formiranja kosti ili pak defekt mineralizacije ( 8, 9,10,11 ). To mogu biti stanja u kojima je resorpcija kosti ubrzana i dominira nad formiranjem kosti, što neki autori nazivaju aktivnom osteoporozom, ili stanja u kojima nalazimo usporeno formiranje kosti, ili inaktivnu osteoporozu ( 3,6 ) U koliko pak imamo defekt mineralizacije, histološki ćemo naći osteomalaciju. Histomorfometrijska klasifikacija osteoporoze će sasvim sigurno dobiti na važnosti razvojem terapijskih mogućnosti, posebno razvojem lijekova koji će poticati formiranje kosti, što će pružiti mogućnost ciljanog djelovanja na dinamiku i strukturu kosti te individualnog titriranja i kombiniranja ove terapije s postojećim antiresorptivnim lijekovima.

#### LITERATURA:

1. Bonjur JP, Tsang RC. Nutrition and Bone Development 1999.; 19-243.
2. Khosla S, Kleerekoper M. Metabolic Bone Diseases - Introduction. U: Favus MJ ur. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Third Edition; Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1996.: 247-249.
3. Malluche HH, Faugere MC. Mineralized bone histology of metabolic bone diseases. U: Malluche HH, Faugere MC ur. Atlas of mineralized bone histology. New York-Basel, Karger 1986.; 50-118.
4. Ritz E, Druet T, Merke J, Lucas PA. Genesis of bone disease in uremia. In: William A. Peck (ed) Bone and mineral research. Elsver Science Publishers BV, 1988.;5:309-374
5. Goodman WG, Coburn JW, Slatopolsky E, Salusky IB. Renal osteodystrophy in adults and children. In: Favus MJ (ed) Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. Third edition, Lippincott-Raven, 1996.; 341-362
6. Malluche HH,Faugere MC. Mineralized bone histology of metabolic bone disease. In: Malluche HH, Faugere MC (ed) Atlas of mineralized bone histology. New York-Basel, Karger 1986.;50-118.
7. Sawaya BP, Malluche HH. Parathyroid hormone, vitamin D, and metabolic bones disease in dialysis patients. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE (ed). Clinical dialysis, third edition. 1995.;744-777.
8. McCarthy EF, Frassica FJ. Pathology of bone and joint disorders with clinical and radiographic correlation. W.B. Saunders Company, 1998.; 1-371.
9. Juppner H. Role of parathyroid hormone-related peptide in skeletal development.In: Bonjour JP, Tsang RC.(ed) Nutrition and bone development, Lippincott - Raven, 1999.; 19-31.
10. Jahle PM, Ostertag A, Schulten K, Schulz W, Jehle RD, Stracke S, Fiedler R, Deuber HJ, Keller F, Bohem BO, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor system components in hyperparathyroidism

- and renal osteodystrophy, *Kidney Int.*, Vol. 57;2000,pp.423-436
11. *Caverzasio J, Palmer G, Bonjour JP.* Phosphate, Osteogenic factors, and bone Growth. In: *Bonjour JP, Tsang RC.* (ed) Nutrition and bone development, Lippincott - Raven, 1999.; 47-59.
  12. *Pečovnik Balon B, Krpan D.* Patient with analgetic nephropathy on chronic hemodialysis have a high incidence of severe secondary hyperparathyroidism. *Clinical Nephrology*, 1998. Vol.50 , No.6: 347-351.
  13. *Krpan Dalibor:* Histomorfometrijske značajke kosti bolesnika na kroničnoj dijalizi. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1991. g., Doktorska disertacija
  14. *Recker RR.* Bone biopsy and histomorphometry in clinical practice. In: *Favus MJ* (ed) Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. Third edition, Lippincott-Raven, 1996.,165-168.
  15. *Krpan D, Milutinović S, Nikolić V, Tomićić D, Lajtman Z, Prot F.* Oxalosis Associated with Aluminum Bone Disease: A New Type of Mixed Renal Osteodystrophy. *Nephron*, 1994., 66:99-101, 1994
  16. *Malluche HH, Faugere MC:* The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc. Nephrol* 4, 1994.: 1631-1642
  17. *Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, Meuniner PJ, Idrissi A, Belbrik S, Hocine C, Marie A, Cohen Solal ME.* Prevention of secundary hyperparathyroidism in chronic renal failure before dialysis. *Contrib Nephrol* 1989.; 71P: 64-80.

## **GENETIKA OSTEOPOROZE**

*dr. sc. Ljiljana Toman*

Zavod za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku i transfuziologiju, Opća bolnica "Sveti Duh",  
Zagreb

Osteoporoza je multifaktorni poremećaj uzrokovani reduciranim koštanom masom. Karakterizirana je niskim BMD-om te frakturnama kuka, kralježnice i ostalih dijelova skeleta kao kliničkim manifestacijama. Najviše su pogodeni stariji ljudi oba spola i svih rasnih skupina, a žene u menopauzi predstavljaju najrizičniju skupinu.

Kako identificirati one ljude koji se nalaze u visoko rizičnoj skupini prije nego se dogodi prijelom ili značajan gubitak koštane mase, predstavlja danas jedan od značajnih izazova u medicini.

Razvoj osteoporoze uključuje interreakciju faktora okoline i genetskih faktora. Faktori okoline koji uključuju način života, prehrane te bolesti i pripadajuće terapije predstavljaju onaj dio uzročnih faktora o kojima se relativno zna mnogo i o kojima se u određenoj mjeri može govoriti kao o promijenljivoj varijabli. S druge strane imamo genetske faktore o kojima se u posljednje vrijeme sve više govori i istražuje a predstavljaju onaj dio uzročnih faktora čijim se otkrićem može u budućnosti pridonijeti boljem poznavanju nastanka osteoporoze kao bolesti te uspješnjem liječenju a nadasve prevenciji teških prijeloma.

BMD predstavlja ključni fenotip u traženju gena odgovornih za osteoporozu jer se njegovim mjeranjem može predvidjeti rizik loma (ako se mjerjenje izvrši na mjestu buduće frakture). Čvrstoća kostiju također može biti važan parametar ali je nedostatak nemogućnost mjerjenja biomehaničke jakosti kod ljudi zbog invazivnosti metode. Koštani fenotip odgovoran za rizik prijeloma ne odnosi se samo na koštanu masu već i na strukturu kostiju, gubitak kostiju i vjerojatno na koštanu pregradnju te zbog toga i zbog nepoznavanja utjecaja

odgovornih gena na skelet vrlo je bitno određivanje mnogobrojnih fenotipova.

Utvrđivanjem nasljednosti obiteljskim studijama potvrđena je značajna uloga gena u održavanju koštane mase, te odgovornost gena za neke od razlika u koštanoj masi između muškaraca i žena.

U lokalizaciji odgovornih gena koriste se često populacijske studije no ovdje nailazimo na niz problema od odabira gena kandidata do loše sastavljene grupe zbog rasne raznolikosti.

Prvi gen kandidat proučavan je putem svog produkta gliko-proteina HS. Također su proučavani geni čiji su produkti vitamin D receptor, estrogen receptor te kolagen tip 1 alfa 1 te 1 alfa 2. Geni odabrani u ovim istraživanjima uključeni su u neki aspekt metabolizma ili strukture kostiju.

Pri ovim istraživanjima korišteni su testovi kao TDT i statistički test IBD, a obiteljskim studijama nađena je povezanost visokog BMD sa kromosomom 11q12-13 te je dalnjim mapiranjem i sekpcioniranjem detektiran kao odgovoran gen low density lipoprotein receptor - related protein 5. Analogno su ispitivane obitelji sa niskom koštanom masom i utvrđena je povezanost sa kromosomom 11q, Chr 1p36, Chr23-24 te Chr 4q.

Studijom kojom je obuhvaćeno 374 parova sestara (bijeli i crnih) ustanovljena je povezanost kromosoma 11q12-13 sa BMD vrata femura.

Upotreboom fenotipa koji kombinira osteoporotsku frakturu i mjerjenje BMD znanstvenici sa Islanda pokazali su povezanost sa kromosomom 20p12.3 te utvrdili da je BMP2 jedan od gena koji predstavljaju visok rizik za osteoporozu i osteoporotske frakture.

U nedavno objavljenom radu grupa znanstvenika iz Oregon, USA pokazala je utjecaj lipoksigenaze gena Alox 15 na razvoj skeleta. Farmakološka inhibicija ovog enzima poboljšava gustoću i čvrstoću kostiju.

Istraživanja na ovom području zasigurno će dati nove spoznaje i nove mogućnosti liječenja i pravodobnog dijagnosticiranja osteoporoze u cilju sprječavanja frakturna kostiju i poboljšanja kvalitete življenja premda treba imati u vidu da su regije koje sadrže gene koji utječu na koštanu masu dosta velike (sa nekoliko stotina gena) što zahtijeva fino mapiranje u dalnjim istraživanjima kako bi se srušio prostor interesa na što manju regiju.

# BIOKEMIJSKE OSNOVE KOŠTANE PREGRADNJE

*dipl. ing. Ivica Sokolić*

Zavod za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku i transfuziologiju, Opća bolnica "Sveti Duh",  
Zagreb

## GRADA KOŠTANOG TKIVA

Kost se sastoji od koštanih stanica i međustanične tvari. Za razliku od ostalih tkiva, u koštanom tkivu količinski prevladava međustanična tvar koja je zapravo nosilac funkcije tkiva. Svi sastojci međustanične tvari, modificirane su izlučevine stanica.

### Stanice

Stanice koštanog tkiva čine osteoblasti, osteociti i osteoklasti. *Osteoblasti* sintetiziraju komponente koštanog matriksa, tj. odgovorni su za izgradnju i mineralizaciju kosti. Prepoznajemo ih po lokalizaciji i sekrecijskim produktima. Osteoblasti se nalaze na granici osteoida gdje oko 12 tijedana aktivno sudjeluju u koštanoj pregradnji nakon čega umiru ili bivaju inkorporirani u koštanu matriks (15%) u formi osteocita. *Osteociti* su male stanice zarobljene u lakunama kalcificiranog koštanog matriksa. Povezani su kanalikulima kojima komuniciraju međusobno i sa osteoblastima, a služe kao biomehanički senzori koštanog tkiva. *Osteoklasti* su velike multinuklearne stanice sa zadaćom resorpcije kosti.

### Međustanična tvar

Anorganski dio međustanične tvari čine netopljivi kristali hidroksiapatita ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), a u manjoj mjeri tu se nalaze i ioni Mg, Na, F, Zn.

Organski međustanični matriks je složeni sustav makromolekula koje najvećim dijelom čine vezivna vlakna (kolagen, elastin, fibronektin) te proteini poput osteokalcina, osteopontina, osteonektina, koštanog sialoproteina čija je funkcija vezana uz promet Ca iona. Te proteinske strukture uložene su u hidratirani gel glikozaminoglikana i proteoglikanskih agregata. Osim gradivnih elemenata matriksa, stanice proizvode citokine (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF $\alpha$ , TGF $\beta$ , TNF, IGF1, PDGF, PG) koji lokalno reguliraju aktivnost tkiva.

## Proteoglikani

Proteoglikani su temeljna tvar vezivnog tkiva. Sastoje se od dugih nerazgranatih ugljikohidratnih lanaca (95%) kovalentno vezanih za proteinsku okosnicu (5%). Takvi vrlo veliki polianioni vežu velike količine vode i kationa, a vezanjem za kolagena vlakna, elastična vlakna i fibronektin čine osnovnu tvar vezivnog tkiva. Glikozaminoglikani, polisaharidni lanci proteoglikana, izgrađeni su od ponavljanih disaharidnih jedinica i sadrže derivat jednog od amino-šećera (glukozamina ili galaktozamina). Glavni glikozaminoglikani koštanog tkiva su hijaluronska kiselina, hondroitinsulfat, keratan-sulfat, dermatan-sulfat, heparin. Hrskavično tkivo sadrži kondroitin-4-sulfat, keratan-sulfat i hijaluronsku kiselinu.

## Proteini

*Kolagen:* vlaknasti protein koji čini 1/4 mase tijela i jedan je od najvećih proteina u organizmu. Kolagen osigurava čvrstoću tkiva u kojem se nalazi. Osnovna gradivna jedinica kolagena tipa I je troprokolenko molekule u kolagenom vlaknu nisu na krajevima spojene. Pretpostavlja se da je razmak među njima (40nm) nukleacijsko mjesto u fazi mineralizacije kosti. Kolagen ima karakterističnu primarnu i tercijarnu strukturu. Karakterizira ga netipičan sastav aminokiselina. 1/3 čini glicin koji je najmanja aminokiselina i kao svaka treća u nizu omogućava jako približavanje polipeptidnih lanaca. Njegova posebnost se očituje i u visokom sadržaju hidroksi-prolina i hidroksi-lizina koji se ne nalaze u drugim proteinima, a kolagenu omogućuju uspostavljanje unakrsnih intramolekulskih veza. Na taj način se postiže termička stabilnost molekule kolagena, odnosno postiže čvrstoća molekule.

*Elastin:* Za razliku od kolagena ne sadrži hidroksilirane proline, već su lanci umreženi kondenzacijskim produktima lizina i hidroksilizina. Osigurava elastična svojstva tkiva.

*Osteonektin:* Ima sposobnost vezanja mineralnih i kolagenih komponenti kosti. Pretpostavlja se da sudjeluje inicijalizaciji mineralizacije.

*Osteokalcin:* Čini 1-2% koštanih proteina. Veže kalcij i ima važnu ulogu u procesu mineralizacije koštanog matriksa.

*Osteopontin:* Veže (usidrava) osteoklaste za mineralizirani matriks, čime sudjeluje u procesu resorpcije.

*Koštani sijaloprotein, trombospondin:* Imaju izrazit afinitet za Ca, sudjeluju u početnoj mineralizaciji koštanog matriksa, a važni su i za prianjanje stanica.

*Fibronektin:* Ima sposobnost vezanja za kolagene, proteoglikane, glikozaminoglikane, fibrinogen, fibrin, stanične površine. Vrši ulogu povezivanja tkiva.

### Citokini

Regulacija proliferacije i funkcije osteoblasta odvija se u koštanim mikromiljeu putem autokrinih i parakrinih čimbenika u koje ubrajamo čimbenike rasta TGF- $\beta$  porodice, inzulinu slične čimbenike rasta (IGF-1), fibroblastni čimbenik rasta (FGF), trombocitni čimbenik rasta (PDGF), koštane morfogenetske proteine (BMP), interleukine (IL), prostaglandine (PG), NO i brojne druge molekule.

IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$  su snažni stimulatori koštane resorpcije. Učinak postižu povećanjem proliferacije i diferencijacije prekursora osteoklasta kao i same osteoklastne aktivnosti. Njihovo djelovanjem dijelom je posredovano prostaglandinima. Slično djelovanje ispoljavaju TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ . Diferencijaciju i kativnost osteoblasta stimuliraju TGF- $\beta$ . U tu veliku superporodicu proteina spadaju i koštani morfogenetski proteini koji za vrijeme embriogeneze potiču izgradnju kosti i hrskavice, do sada još nepoznatim mehanizmom.

## IZGRADNJA I PREGRADNJA KOSTI

### Osteogeneza

Koštano tkivo je izrazito metabolički aktivno tkivo. Nastaje procesom osteogeneze, odnosno, koštane izgradnje i oblikovanja. Osteogeneza počinje intrauterino u 8. tjednu embrionalnog razvoja i traje intenzivno do 18-20 godine života. Koštana masa formirana u mladosti, odlučujuća je za preostanak u zreloj dobi i starosti. U regulaciji nastanka kosti ključnu ulogu ima hormon rasta prednjeg

režnja hipofize. Njegova aktivnost dodatno je usklađena hormonima štitnjače, tiroksinom i trijodtironinom. U pubertetu spolni hormoni (estrogeni i testosteron) utječu na rast kostiju u smislu oblikovanja ženskog i muškog kostura te konačno dovode do zaraštanja epi-fizijskih ploča, nakon čega je proces izgradnje kosti je izvanredno stanje koje se može aktivirati u slučaju potrebe zaraštanja frakturna ili kao poslijedica intenzivnog mehaničkog opterećenja.

## Koštana pregradnja

U odrasloj i zreloj dobi metabolizam kosti svodi se neprestanu pregradnju (svaki tjedan se reciklira 5-7% koštane mase). Koštanom pregradnjom održava se integritet odraslog kostura i istovremeno osigurava homeostazu kalcija i fosfata u organizmu. Za vrijeme zrele dobi i starosti intenzitet koštane pregradnje više ovisi o mehaničkom opterećenju (fizička aktivnost ili tjelesna masa) nego o hormonskoj aktivnosti. Veliki utjecaj na koštanu pregradnju ima PTH kao regulator koncentracije kalcija i fosfora u organizmu. Kost se za razliku od ostalih tkiva obnavlja na razini tkiva (a ne stanica) uravnoteženim procesom izgradnje i resorpcije koji se odvija zahvaljujući usklađenosti dijelova osnovne jedinice koštane pregradnje.

Proces koštane pregradnje uigrani je slijed koštane resorpcije na endoostu, koštane izgradnje na periostu i konačno mineralizacije nastalog osteoida. Nakon pregradnje uređenje i masa kosti ostaju nepromijenjeni. Koordinacija tog procesa vrši se na razini osnovne jedinice koštane pregradnje koju čine osteoblasti i osteoklasti zajedno sa središnjom kapilarom, živčanim ogrankom i pridruženim vezivnim tkivom. Osteoklasti resorbiraju prostor na površini kosti proteolitičkom aktivnošću i stvaranjem kiselog medija koji pomaže otapanje anorganskog dijela matriksa. Nastalu eroziju nadopunjavaju stanice slične makrofagima koje uklanjamaju preostali kolagen i nekolagene proteine te odlažu cementnu tvar. Osteoblasti proizvode tanki sloj nemineraliziranog koštanog matriksa (osteoid) koji se postupno mineralizira. Mineralizacija organskog matriksa rezultat je formiranja hidroksiapatitnih nukleusa iz vezikula koje egzocitozom luče osteoblasti ili, u slučaju lamelarno organiziranog tkiva, direktno uz kolagen i nekolagene proteine bez formacije hidroksiapatitnih nukleusa. Brzina formiranja hidroksiapatita kristalizacijom iz amorfног kalcija, regulirana je komponentama koštanog matriksa (kiseli nekolageni proteini, pirofosfati). Brzina koštane pregradnje ovisi o učestalosti aktiviranja jedinica koštane pregradnje, a ne o njihovoj veličini ili aktivnosti pojedinačnih stanica.

LITERATURA:

1. *Thomas L.* Clinical Laboratory diagnostics. 1st English ed. Frankfurt/Main, TH-Books-Verl.-Ges., 1988; 6:215-265.
2. *Tietz N.W.* Textbook of Clinical Chemistry. 4th ed. Philadelphia, W.B. Sounders Company, 1987; VI:685-704.
3. *Revel P.A.* Pathology of Bone. London, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1986; 1-30.
4. *Compston J.E.* Sex Steroids and bone. Physiological Reviews, 2001; 81:419-447.

# BIOKEMIJSKI BILJEZI U DIJAGNOSTICI METABOLIČKIH KOŠTANIH BOLESTI

*dipl. ing. Dubravka Petro*

Zavod za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku i transfuziologiju, Opća bolnica "Sveti Duh",  
Zagreb

U dijagnostici metaboličkih koštanih bolesti vrijednost biokemijskih biljega je prvenstveno u procjeni etiologije bolesti, u prepoznavanju faktora koji nepovoljno djeluju na koštanu metabolizam i u procjeni učinka terapije. Biokemijski biljezi su molekule koje izravno proizlaze iz strukture i funkcije koštanog tkiva. Prednost biokemijskih biljega je u tome što promjena njihove koncentracije ili aktivnosti odražava dinamičko stanje koštanog metabolizma i informaciju o odgovoru na terapiju možemo dobiti već nakon tri mjeseca djelotvorne terapije, dok je promjena mase kosti vidljiva tek nakon jedne do dvije godine. Biljege koštane pregradnje klasificiramo u *tri skupine*: *Prva skupina* se već dugo koristi u laboratorijskoj dijagnostici, oni odražavaju homeostazu kalcija i fosfora. *Druga skupina* biljega su enzimi koji daju odgovor o aktivnosti osteoblasta i osteoklasta. *Biljezi treće skupine* su "novi" biljezi pregradnje kosti. To su biomolekule, degradacijski produkti koštanog matriksa koji se otpuštaju u cirkulaciju za vrijeme koštane pregradnje. Dijelimo ih na:

- 1) biljege koštane izgradnje
- 2) biljege koštane razgradnje

## BILJEZI KOŠTANE IZGRADNJE

### Osteokalcin

Osteokalcin je specifični produkt osteoblasta i glavni nekolageni protein koštanog matriksa. Sintetiziraju ga uglavnom osteoblasti. On

je koštani protein od 49 amino kiselina od kojih su tri gama-karboksi glutaminske kiseline koje su odgovorne za Ca-vezujuća svojstva ovog proteina. Osteokalcin sudjeluje u mineralizaciji kosti. U krvi se nalazi intaktni 1-49 osteokalcin. Djelovanjem proteaze on se cijepa na mjestu 43/44 i nastaje stabilni, srednji, fragment tzv. N-MID Osteokalcin Koncentracija osteokalcina određuje se imunokemijskim metodama koje se razlikuju s obzirom na princip određivanja (izvor i specifičnost protutijela, i izvor kalibratora). Osteokalcin je osjetljiv i specifičan biljeg stvaranja kosti. Mjeranjem razine osteokalcina u krvi vrlo uspješno se prati antiresorptivna terapija pacijenata sa osteoporozom.

#### **PICP - karboksi terminalni propeptid tipa I prokolagena PINP - amino terminalni propeptid tipa I prokolagena**

Prilikom sinteze kolagena tipa I, koji čini 90% koštanog matriksa, najprije se secernira prokolagen s velikim C i N terminalnim domenama. Kad izidu iz stanice proteaze ih izrezuju i nastaju propeptidi PICP i PINP, koji onda kolaju krvlju i svjedoče o aktivnoj sintezi kolagena. Metode određivanja su ELISA, LIA i RIA. Koncentracije u serumu proporcionalne su procesu mineralizacije i stvaranju koštanog matriksa.

#### **AP - alkalna fosfataza**

AP kao biljeg koštane izgradnje nedovoljno je specifičan i osjetljiv. Njen koštani izoenzim je nešto specifičniji i osjetljiviji no promjene u koštanoj frakciji ne održavaju se uvijek na ukupnu aktivnost. Takav slučaj imamo osteoporozi gdje je odtređivanje koštane AP kao pokazatelj pojačanog koštanog metabolizma vrlo specifičan i osjetljiv biljeg i vrlo pouzdan indeks učinkovitosti antiresorptivne terapije.

AP određuje se automatiziranim kolorimetrijskom metodom.

Za koštani izoenzim metoda je imunoanaliza (LIA, ELISA, RIA).

### **BILJEZI KOŠTANE RAZGRADNJE**

Biljezi koštane razgradnje u prednosti su pred biljezima koštane izgradnje jer su promjene u njihovoj aktivnosti ili koncentraciji vidljive već nakon 1-2 tjedna, a biljega koštane izgradnje tek nakon nekoliko mjeseci. Uglavnom su razgradni produkti kolagena. Pri-

svojoj razgradnji, kolagen se najprije raspada na N-terminalne INTP i C-terminalne ICTP telopeptide koji sadrže i poprečne spojnice DPD (deoksimpirdinolin) i PYD (piridinolin).

CTX i NTX su C i N terminalni aminokiselinski dijelovi telopeptidne strukture. Klinička vrijednost određivanja beta CTX i alfa CTX je u praćenju odgovora na antiresorptivnu terapiju, vrijednosti CTX pokazuju visoku dijagnostičku specifičnost od 100% i osjetljivost od 83.8%,

DPD-deoksimpirdinolin i PYD-pridinolin su ostatci lizina i hidroksilizina koji kovalentno vežu fibrile kolagena i pridonose njegovoј elastičnosti. Razgradnjom kolagena ove molekule se u cijelosti izlučuju mokraćom. Odnos DPD/PYP u kosti je 3:1 i taj odnos ostaje očuvan i u urinu, pa dnevno izlučena količina odražava dnevnu razgradnju kosti.

DPD je nešto specifičniji od PYD jer je manje zastupljen u drugim tkivima.

Metode određivanja su imunokemijske: LIA, ELISA, RIA i kromatografske HPLC.

### **Hidroksiprolin**

Nakon razgradnje kolagenog heliksa, hidroksiprolin se izlučuje bubregom. Nije specifičan za koštanu pregradnju budući se otpušta i za vrijema izvanstaničnog metabolizma novonastalog kolagena. Metoda određivanja je spaktrofotometrijska a HPLC tehnikom osjetljivost i specifičnost testa se znatno poboljšava.

### **TRAP - tartarat rezistentna kisela fosfataza**

Kod ubrzane resorpcije enzimska aktivnost TRAP je umjereno povećana. Metode određivanja su kolorimetrijske. Postoje i imunokemijske metode (RIA, ELISA), ali se ne koriste jer nedovoljne specifičnost TRAP ne obravdava visoku cijenu pretrage.

### **Ca u urinu**

Kalcij se pojačano oslobađa u razgradnji kosti, međutim, slabe je osjetljivosti jer je koncentracija Ca u urinu pod kontrolom Ca-regulatornih hormona i estrogena.

Metode određivanja su kolorimetrijska, AAS (atomska apsorpćiona spektroskopija) te potenciometrija.

Spomenuti biljezi, koji direktno proizlaze iz strukture koštanog tkiva, nadopunjaju se nizom drugih koji su podrijetlom iz drugih organa, ali su bitni za funkciju koštanog tkiva.

Od biokemijskih pretraga najčešće se koriste: Ca u serumu, Ca/dU, P, kreatinin, AF, PTH, TSH, LH, FSH, E2, Prl, testosteron, a u slučaju sumnje na određenu bolest i biljezi te bolesti.

## OSTEOPOROZA

Trenutno 200 milijuna žena širom svijeta pati zbog posljedica osteoporoze a više od 90% svih osteoporotičnih frakturna u svezi je samo s nedostatkom estrogena.

Estrogeni djeluju izrazito povoljno na očuvanje koštane mase.

U menopauzi dolazi do smanjene tvorbe estrogena, smanjene količine Ca, koju organizam nastoji nadoknaditi razgradnjom kostiju, što u konačnosti znači gubitak koštane mase.

Na prevenciji osteoporoze sada se mnogo radi. Najčešća terapija je hormonima nadomjesna terapija (HNL), te terapija bifosfonatima. Značajna promjena u vrijednostima biokemijskih parametara izgradnje i razgradnje kosti kao odgovor na HNL terapiju i terapiju bifosfonatima (Bis-P) opravdava sve češću njihovu primjenu.

U procjeni rizika osteoporoze u skoroj budućnosti biti će kombinacija genetskih i biokemijskih biljega pregradnje kosti.

# OSTEOPOROZA I OKSIDATIVNI STRES

*dr. sc. Vlatko Rumenjak*

Zavod za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku i transfuziologiju, Opća bolnica "Sveti Duh",  
Zagreb

Osteoporozu je metabolička bolest kostiju karakterizirana smanjenom količinom koštanog tkiva u normalno mineraliziranom koštanom matriksu. Od tridesetih godina života kod ljudi oba spola prisutno je postepeno smanjenje količine koštanog tkiva u kostima. Kod žena je taj gubitak prisutan osobito nekoliko godina nakon menopauze, dok je kod muškaraca taj proces uglavnom konstantan. Osteoporozu je neprimjetna bolest, ali bolest koja se može spriječiti. Međutim, ako se to ne učini, ona može napredovati kroz mnoge godine bez simptoma, sve dok ne dođe do lomova kostiju. Često se naziva "pedijatrijska bolest sa gerijatrijskim posljedicama" zbog toga što izgradnja zdravih kostiju u mladosti je veoma važna u sprečavanju osteoporoze i lomova u kasnijim godinama života.

Ako isključimo idiopatsku osteoporozu, koja je prisutna u djece i u adolescentnoj dobi, ostaje činjenica da je osteoporozu karakteristična bolest zrele dobi. Uzmu li se u obzir znanstvene i statističke projekcije o dužini života u skoroj budućnosti, postaje razumljivo zašto problematika prevencije, dijagnostike i liječenja osteoporoze postaje sve važnija.

Činjenica je da današnja populacija ljudi postaje sve starija. Prema nekim procjenama, 2030. godine će oko 20% ljudi biti starije od 65 godina. Dapače, najveći porast pokazivati će skupina ljudi starijih od 85 godina: 1990. godine samo 1% populacije u SAD bilo je starije od 85 godine, a predviđa se da će 2030. godine taj postotak biti veći od 3%. Razumljivo je s toga zašto problematika ovog metaboličkog poremećaja kostiju postaje sve aktuelnija.

Uzroci osteoporoze, međutim, su različiti i uključuju utjecaj načina života, okoliša, ali i nasljednih čimbenika.

Kao što se vidi, mnogi od spomenutih čimbenika mogu uzrokovati, ili su uzrokovani oksidativnim stresom. Oksidativni stres može se opisati kao stanje u kojem prooksidativni čimbenici prevagu nad anioksidativnom zaštitom. Antioksidativni status odražava ravnotežu između antioksidativne obrane i oksidanasa u organizmu. Smanjena obrana na primjer zbog neodgovarajućeg unosa antioksidanasa i visokih vrijednosti oksidanasa (cigaretе, i slično) mogu dovesti do oksidativnog stresa. Oksidativni stres kod ljudi uključen je i u patogenezu mnogih kroničnih bolesti. Osobito je istražena uloga oksidativnog stresa u upalama, ishemijskoj reperfuziji, nastanku tumorskih bolesti i aterosklerozi, ali podaci pokazuju da je oksidativni stres uključen i u nastanak mnogih drugih bolesti i u proces starenja.

### Što je to oksidativni stres?

Oksidacija i nastajanje slobodnih radikala te spojeva sa aktivnim kisikom je sastavni dio života i našeg metabolizma. Ovi spojevi imaju važne funkcije u organizmu kao što su:

- Aktivirani fagociti koriste spojeve sa aktivnim kisikom za uklanjanje bakterija;
- Superoksiди imaju važnu ulogu u regulaciji rasta stanica i međusobnom komuniciranju stanica.

Ipak, slobodni radikali i spojevi sa aktivnim kisikom korisni su samo dok nastaju u odgovarajućim količinama i na ogdovarajućem mjestu.

Antioksidativni satus je prema tome određen ravnotežom između antioksidativnog sustava i prooksidativnih tvari. Ova ravnoteža je dinamička i u ljudskom organizmu pomaknuta prema oksidaciji, koja je esencijalna u stvaranju energije. Organizam je prilagođen ovoj laganoj neravnoteži koja daje prednost oksidaciji razvojem obrambenih mehanizama koji uključuju i različite enzime. Uz to, postepeno i umjereno povećanje oksidacije potiče stvaranje endogenih antioksidanasa stvarajući tako učinak povratne sprege. Ozbiljna neravnoteža koja dovodi do favoriziranja oksidacije naziva se oksidativni stres. On može biti posljedica:

- Intenzivne produkcije tvari sa aktivnim kisikom i slobodnih radikala;
- Slabljjenja antioksidativnog sustava zbog smanjenog unosa ili endogenog stvaranja antioksidanasa ili zbog njihovog intenzivnog trošenja.

Oksidativni stres može uzrokovati oštećenje stanica, a doprinosi ne samo starenju, već i nastanku i razvoju mnogih kroničnih bolesti, a kao što ćemo vidjeti i osteoporozu.

Čimbenici koji utječu na antioksidativni status uključuju povećani unos antioksidanasa hranom, ili povećanu endogenu proizvodnju.

S druge strane, naše kosti, odnosno cijeli skelet, je metabolički aktivan organ koji prolazi neprestano remodeliranje kroz cijeli život. Ova metabolička aktivnost je neophodna ne samo zbog održavanja strukturalnog integriteta, već i zbog održavanja homeostaze. Remodeliranje kostura može biti potaknuto kako mehaničkim silama ili mikrooštećenjima, tako i hormonalnim odgovorom na promjene u opskrbi organizma kalcijem i fosforom. Kostur također služi i kao druga linija obrane od acidoze. Velika površina kostiju može apsorbirati toksine i teške metale i tako smanjiti njihov utjecaj na druga tkiva.

Remodeliranje kostiju počinje rano, još u fetalnom životu. Taj proces uključuje složenu seriju sekvenčkih reakcija koje su visoko regulirane, a ovise o medureakciji dviju staničnih loza: mezenhimalnih osteoblasta i hematopoetskih osteoklasta. Ovaj proces dovodi do diferencijacije, migracije i spajanja velikih polinuklearnih osteoklasta. Ove stanice se vežu na mineraliziranu površinu kosti i započinju resorpciju kosti izlučivanjem vodikovih iona i lizosomalnih enzima, osobito katepsina K koji može razgraditi sve komponente koštanog matriksa, uključujući i kolagen kod niskog pH.

Proces remodeliranja kostiju je predmet brojnih istraživanja i neophodan je za održavanje zdravih kostiju. Ovaj proces je dvostran: Stvaranje koštane mase povezano je sa resorpcijom. Međutim, sa starenjem, dolazi do postepenog gubitka koštane mase zbog toga što resorpcija nadmašuje stvaranje koštanog tkiva.

Mnoga istraživanja potaknuta su sa ciljem da ispitaju čimbenike koji utječu na ove procese. Pored uloge estrogena, pokazalo se da veliku ulogu imaju i slobodni radikali, odnosno spojevi sa aktivnim kisikom. Mnoga istraživanja, doduše na životinjama, pokazala su da spojevi sa aktivnim kisikom mogu utjecati na regulaciju stvaranja osteoklasta preko aktivacije NF- $\kappa$ B, uz istovremeno potiskivanje diferencijacije osteoblasta.

S druge strane, razna epidemiološka ispitivanja pokazala su pozitivnu korelaciju između unosa vitamina C i mineralne gustoće kostiju. Iz tih ispitivanja proizlazi da je antioksidativna obrana značajno smanjena u žena koje boljuju od osteoporoze. Odnosno, da postoji značajna biokemijska veza između povećane lipidne peroksidacije i reducirane mineralne gustoće kostiju.

# DIJAGNOZA, PREVENCIJA I LIJEČENJE OSTEOPOROZE

*doc. dr. sc. Dalibor Krpan*

Klinika za unutarnje bolesti, Opća bolnica "Sveti Duh", Zagreb

## DIJAGNOSTIKA OSTEOPOROZE

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije osteoporoza je metabolička koštana bolest karakterizirana smanjenom mineralnom gustoćom, promjenama mikroarhitekture i smanjenim biomehaničkim svojstvima kosti koje mogu imati za posljedicu prijelome i deformitete.

S obzirom na definiciju, osnovna dijagnostička metoda koja se koristi u kliničkoj praksi za dijagnozu osteoporoze je denzitometrija kosti.

### Dvoenergetska rendgenska apsorpciomjerija (DXA)

Dvostruka rendgenska apsorpciomjerija (DXA) uvedena je u klinički praksu 1987g. Prije toga koristile su se različite metode koštane denzitometrije koje su radile na principu fotonske apsorpciomjerije, tj. mjerjenja apsorpcije energije zračenja vanjskog radioaktivnog izvora pri prolazu kroz tkiva, pri čemu se najčešće kao izvor zračenja rabio radioaktivni americij ili jod. No metoda je imala malu dijagnostičku vrijednost u kliničkoj praksi, jer nije bilo dovoljno iskustva niti je bila dovoljno standardizirana, pa je primjena bila ograničena primarno na znanstvena istraživanja.

Denzitometrija radi na principu razlike u apsorpciji fotona energije koji prolaze iz izvora kroz tkivo, pri čemu gušće tkivo jače apsorbira fotone energije, iz čega se matematički može izračunati

gustoća tkiva. Današnja standardna metoda dvostrukе rendgenske apsorpciometrije (DXA) koristi kao radioaktivni izvor dvostruki snop X zraka različite energije, koje se pri prolasku kroz kost apsorbiraju različito s obzirom na gustoću kosti, te se na temelju tih razlika u apsorpciji matematičkim proračunima dobiju vrijednosti mineralne gustoće kosti (BMD- kratica iz engleskog naziva Bone mineral density) izražene u g/cm<sup>2</sup>.

Doze zračenja su minimalne od 5-10 mikroSv što odgovara dnevnom okolinskom zračenju, vrijeme standardne rutinske pretrage je oko 5 min.

DXA metodom u rutinskoj praksi mjerimo gustoću kosti kralježaka (L1-L4) i kuka (cijeli kuk, trohanter, vrat kuka); no ukaže li se klinička potreba radi se i mjerjenje podlaktice i cijelog tijela.

Svjetska zdravstvena organizacija je na osnovu vrijednosti mineralne gustoće kosti (BMD) mjerrenom DXA-a metodom, 1994g objavila kvantitativnu definiciju osteoporoze, prema kojoj odstupanje izmjerene mineralne gustoće kosti za 1 SD (standardnu devijaciju) od prosječnih vrijednosti mineralne gustoće kosti zdravih mlađih ljudi koja se uzima kao referentna vrijednost ( $T = -1$ ), definirala kao osteopeniju, a odstupanje za 2,5 SD i više, kao osteoporozu, budući da su istraživanja pokazala da su prijelomi značajno češći kod osoba čija mineralna gustoća kost padne na te vrijednosti. Osim T-vrijednosti u definiranju osteoporoze služimo se i Z-vrijednosti koja predstavlja odstupanje od referentnih vrijednosti za istu dobnu skupinu također u SD. Osobe sa Z-vrij. manjom od  $-1$  imaju 2 puta veći rizik za nastanak frakture, dok pacijenti sa Z-vrij. manjom od  $-2,5$  imaju 4 puta veći rizik za nastanak frakture. Ako je Z-vrijednost manja od  $-2$  SD, potrebno je isključiti sekundarnu osteoporozu.

### **Interpretacija nalaza DXA u kliničkoj praksi te mjesto i njegova uloga u dijagnostici metaboličkih koštanih bolesti**

U interpretaciji nalaza denzitometrije kosti treba voditi računa o tome da se ovom metodom određuje samo gustoća kosti, a ne postavlja dijagnoza bolesti, niti se njome može isključiti postojanje loše kvalitete kosti. Naime, gustoća kosti može biti smanjena u više različitih metaboličkih koštanih bolesti, pa se denzitometrijom ne mogu pouzdano razlikovati osteoporoza od osteomalacije, Pagetove bolesti, hiperparatiroidizma, osteogenesis imperfecta ili nekih drugih patoloških stanja koje mogu dovesti do smanjenja koštane gustoće. Isto tako, mjerjenjem mineralne gustoće ne može se

pouzdano utvrditi kvaliteta kosti, budući da ona ne ovisi samo o gustoći, već i o mikroarhitekturi i dinamici kosti. No, budući da je DXA vrlo praktična metoda jer je neinvazivna, pregled traje kratko vrijeme, jednostavna je za rukovanje i ne zahtijeva dugu edukaciju operatera, razmjerno je jeftina u eksploataciji, daje odmah rezultate koji su kvantitativni i mogu se lako komparirati, može se bez ograničenja ponavljati, te da istovremeno postoji značajna korelacija između smanjenja mineralne gustoće kosti i učestalosti prijeloma, ona je uz sva ograničenja i manje temeljna metoda dijagnostike osteoporoze u rutinskoj kliničkoj praksi. No, u interpretaciji nalaza i procjeni njegove dijagnostičke vrijednosti, vrlo je važno biti svjestan svih onih ograničenja koje su gore navedene, te voditi računa o tome što se zapravo ovom metodom mjeri. To znači, npr. da normalan nalaz DXA ne isključuje postojanje metaboličke koštane bolesti niti slabe kvalitete kosti, pa se u svakom slučaju kada takva sumnja postoji na temelju anamnestičkih i drugih kliničkih podataka, bez obzira na nalaz DXA dijagnostički postupak treba provesti do kraja. Osim toga, na nalaz denzitometrije kosti mogu utjecati i kalcifikacije u mekim tkivima, teške degenerativno-deformantne promjene skeleta, adipozitet, metalni predmeti i kontrastna sredstva u području mjerjenja, morfološke promjene nastale uslijed prethodnih frakturna kralježnice, kuka, petne kosti, ascites, edem u području mjerenja, tehničke pogreške pri mjerenu (kalibracija, pozicioniranje).

Svaki nalaz koštane denzitometrije treba prema konsenzusu Internacionallnog udruženja za kliničku denzitometriju (*International Society for Clinica Densitometry*) biti popraćen interpretacijom liječnika educiranog u tom smislu, s uputama kako treba postupiti u dalnjem dijagnostičkom postupku i liječenju!

S obzirom da je kvaliteta kosti ovisna ne samo o koštanoj gustoći (BMD) nego i o njenoj geometrijskoj strukturi, elasticitetu te unutarnjoj mikroarhitekturi, denzitometrija nije pouzdana metoda za procjenu učinka liječenja. Istraživanja su pokazala da nema značajnije korelacije između poboljšanja BMD-a i smanjenja učestalosti prijeloma tijekom liječenja, odnosno da se značajno smanjuje učestalost prijeloma na specifičnu terapiju i bez značajnijih promjena u BMD-u.

Zbog svega navedenog mineralna gustoća kosti mjerena koštanom denzitometrijom samo je jedna od komponenti u donošenju pravilne dijagnoze, pri čemu je potrebno uvijek individualno procijeniti ovaj nalaz u kontekstu drugih kliničkih parametara.

## **Ultrazvučna denzitometrija kosti (Kvantitativni UZ kosti)**

Osim denzitometrijske metode na principu DXA (dvoenergetske apsorpciometrije X-zraka), koja predstavlja "zlatni" standard u dijagnostici osteoporoze, proteklih je godina razvijena i ultrazvučna denzitometrijska metoda. Mjerenje se vrši na petnoj kosti, jer je lako dostupna, ali i zbog toga jer je građena od trabekularne kosti u kojoj je koštana pregradnja intenzivnija u odnosu na kortikalnu kost, pa se tu ranije i izrazitije uočavaju patološke promjene.

Dosadašnja su istraživanja pokazala dobru korelaciju između ultrazvučno utvrđene mineralne gustoće petne kosti i rizika za prijelom. Ultrazvučna metoda je jednostavna, brza, bez ionizirajućeg zračenja, a što je najvažnije, pristupačna. Rezultati mjerenja se mogu odmah očitati i interpretirati. Međutim, mjesto i uloga ove metode u kliničkoj praksi još nije u potpunosti odredena. Naime, klinička istraživanja su pokazala da ne nema značajne podudarnosti između gustoće petne kosti mjerene ultrazvučno denzitometrijom i DXA mjerrenom na tipičnim mjestima (L1-L4, bedrena kost), tj. da se u većeg broja bolesnika koji na kvantitativnom ultrazvuku petne kosti imaju osteoporozu, neće naći osteoporozu na DXA, ako se primjene kriteriji prema T vrijednosti standardizirani DXA-om. To navodi na zaključak da za različite anatomske pozicije i različite dijagnostičke metode moraju vrijediti i različita mjerila u dijagnostici osteoporoze, tj. da se u evaluaciji nalaza kvantitativnog ultrazvuka ne mogu primjenjivati isti kriteriji kao u evaluaciji DXA. Prema tome, dijagnostički kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije za osteoporozu (T-vrijednost -2,5) utvrđeni za lumbalnu kralježnicu i vrat bedrene kosti upitni su kada se mjeri na perifernim područjima ultrazvučnom denzitometrijom, iako prediktivna vrijednost izmjerene koštane gustoće pete za prijelom vrata bedrene kosti nije dovedena u pitanje. S obzirom na to kvantitativni ultrazvuk kosti se za sada primarno koristi kao metoda probira, odnosno prepoznavanja povećanog rizika prijeloma.

## **Uloga biokemijskih biljega u dijagnostici osteoporoze**

S obzirom na osobine koštanog metabolizma i biomehaniku kosti, biokemijski biljezi nisu dovoljno specifični parametri za dijagnozu metaboličke koštane bolesti niti se na temelju njih može učiniti diferencijalna dijagnoza metaboličkih koštanih bolesti. Oni nisu dovoljno specifični ni za procjenu rizika prijeloma niti nam mogu dati pouzdane podatke o kvaliteti kosti. Njihova vrijednost je prije svega u evaluaciji etiologije metaboličke koštane bolesti, odnosno u

prepoznavanju faktora koji mogu negativno djelovati na koštani metabolizam, a neki od njih kao što su biljezi koštane pregradnje korisni su i u praćenja učinka liječenja.

U tom smislu, od biokemijskih pretraga najčešće se koriste: određivanje kalcija u krvi i u 24 satnom urinu, određivanje fosfora, kreatinin, alkalne fosfataze, imunoelektroforeza i imunodifuzija serumskih proteina, zatim određivanje koncentracije hormona kao što su iPTH, TSH, LH, FSH, Prl, E2, Testosteron, a u slučaju sumnje na neku bolest koja bi se mogla dovesti u vezu s slabljenjem kvalitete kosti koriste se i drugi biokemijski biljezi specifični za tu bolest.

Primjerice, nalaz hiperkalcemije uputit će nas na hiperparatiroidizam kao mogućeg uzroka osteoporoze, ili pak nalaz hipokalcemije uz hiperfosfatemiju i povišeni kreatinin na renalnu osteodistrofiju. Imunoelektroforezom možemo prepoznati multipli mijelom koji se ponekad može kao prvim simptomom prezentirati smanjenom mineralnom gustoćom kosti ili prijelomom. Nadalje, povišen prolaktin može upućivati na hiperprolaktinom kao mogući uzrok osteoporoze, naročito kod mlađih žena, a smanjeni testosteron na deficit tog hormona koji može uzrokovati osteoporozu u muškaraca. Povišena alkalna fosfataza može upućivati na Pagetovu bolest, naročito ako se radi o porastu koštane alkalne fosfataze.

Posljednjih godina sve se češće koriste biljezi koštane pregradnje. To su molekule koje nastaju tijekom koštane razgradnje kao što je telopeptid, odnosno izgradnje, kao što je osteokalcin. Iako ovi biljezi nisu specifični za određenu bolest, budući da različite metaboličke koštane bolesti mogu izazivati sličan učinak na koštanu razgradnju, odnosno izgradnju, njihovo je uvodenje u kliničku praksu značajno poboljšalo dijagnostički potencijal, jer se pokazalo da biljezi koštane pregradnje dobro koreliraju sa učestalošću prijeloma, pa naročito, primjenjeni zajedno s DXA, značajno olakšavaju odluku o tome kada početi liječenje. Osim toga oni se znatno brže mijenjaju u odnosu na mineralnu gustoću kosti, pa su pogodniji za praćenje terapijskog učinka. Osim što nisu specifični, slabost im je i to što su osjetljivi na neke podražaje koji nisu vezani uz bolest, pa tako na koncentraciju biljega koštane pregradnje utječe tjelesna aktivnost, prehrana, i sl.

## PREVENCIJA I LIJEĆENJE OSTEOPOROZE

U prevenciji i liječenju osteoporoze, uz tjelovježbu izuzetno je važan način prehrane, naročito dovoljan unos kalcija i vitamina D3.

U tom smislu treba što je moguće više u prehrani koristiti ribu, posebno malu plavu ribu s kostima (inćuni, srdele), brokul, zeleno povrće i mlijecne proizvode. No, kako je danas iz više razloga smanjen sadržaj kalcija, vitamina D3 i drugih korisnih mikronutrijensa u hrani, uputno je uz to trošiti i neki od gotovih preparata kalcija i vitamina D3, pri čemu prednost treba dati organskom kalciju (kalcij citrat). Ukupna, potrebna doza kalcija je 1000 do 1500 mg/d a vitamina D3 400 do 800 j/d.

U liječenju ostoeoporoze, a i u nekim slučajevima prevencije u koliko za to postoji klinička indikacija temeljem dijagnostičke evaluacije, potrebno je trošiti i neki od lijekova prema uputi liječnika.

### **Koji lijekovi se danas koriste za liječenje i prevenciju osteoporoze?**

1. Estrogen sam ili u kombinaciji s drugim ženskim hormonom progesteronom tj. njegovom sintetskom formom gestagenom. Uobičajena kratica koja se koristi za ove lijekove je HNL, što znači: hormonsko nadomjesno liječenje
2. Bisfosfonati, posebna skupina lijekova koji djeluju na koštanu pregradnju, među kojima je najpoznatiji Alendronat ("Fosamax")
3. SERM-ovi ili Selektivni modulatori estrogenskih receptora, lijekovi koji na kosti djeluju slično estrogenu, no nemaju one negativne učinke na dojku koje imaju hormoni.
4. Kalcitonin
5. Parathormon (PTH), kojeg još nema na našem tržištu.

### **Što je važno znati o njima**

"*Hormonsko nadomjesno liječenje*" (HNL) je unos određenih koncentracija ženskih spolnih hormona estrogena i gestagena (sintetskog progesterona) u svrhu nadoknade nedostatka koji se javlja u menopauzi. Poznato je da u menopauzi raste rizik osteoporoze i komplikacija u vidu frakturna, kao i rizik kardiovaskularnih bolesti, što se povezuje sa smanjenom koncentracijom estrogena. Pokazalo se također da se unosom određene doze estrogena kojom se nadomešta manjak uzrokovani menopauzom može smanjiti taj rizik, pa je to osnova za primjenu HNL. Potrebno je također znati da estrogen ima i negativnih učinaka, prije svega na bujanje endometrija, tj. unutrašnjeg sloja maternice, pa kod svih žena osim onih kojima je operativno odstranjena maternica uz estrogene treba uvijek uzimati gestagen u drugom dijelu ciklusa čime se imitira fiziološko stanje. Kombinirani preparati koji se nalaze na tržištu kao što su Kliogest,

Trisequens, Activelle, sadrže odgovarajuću kombinaciju hormona i jedino na što se mora obratiti pozornost je da se tablete uzimaju određenim redoslijedom kako je to označeno na pakiranju. Preparati estrogena koji se koriste kao "flasteri", sadrže uglavnom samo estrogen, osim "Fem combi" kojeg još nema na našem tržištu, pa su pogodni samo za žene kojima je odstranjena maternica, a ako ih koriste žene koje imaju maternicu, onda uz njih moraju u drugom dijelu ciklusa uzimati preparate gestagena.

Rasprava o eventualnom riziku raka dojke, uterusa i jajnika, kod žena koje su na HNL vodi se već godinama i nema sasvim usuglašenih stavova o tome, no čini se da nema dovoljno pouzdanih dokaza da ova terapija značajnije povećava rizik tih bolesti u prvih 5 godina korištenja. Međutim, rezultati posljednjih velikih studija ipak upućuju na određeni riziko promjene HNL tako da oni više nemaju ono mjesto koje su imali u liječenju osteoporoze i primarno se koriste u slučajevima u kojima dominiraju vazomotrone tegobe u sklopu postmenopauzalnog sindroma.

### **Bisfosfonati**

To je skupina lijekova koja djeluje na koštanu pregradnju tako da usporava razgradnju kosti. Najpoznatiji među njima je Alendronat koji je na tržištu pod nazivom "Fosamax" koji je pokazao zavidan učinak na smanjenje učestalosti fraktura kralježnice i kuka, uz vrlo malo ozbiljnih nuspojava. Primjenjuje se u dnevnoj dozi od 10 mg tako da se 1 tableta uzima svakodnevno u jutro na tašte s 3 dcl. vode. Nakon toga se preporuča pola sata do sat vremena biti u uspravnom položaju i ne uzimati hranu kako bi se izbjegle eventualne nuspojave u smislu nadražaja jednjaka. Odnedavno je dostupan i u formi pripravka koji se uzima jednom tjedno, Fosamax 70 , koji uz slične pozitivne učinke ima manje neželjenih popratnih pojava. Na tržište dolaze novi bisfosfonati, pa se može očekivati značajan napredak i konkurenциja među ovim lijekovima.

### **SERM-ovi**

Selektivni modulatori estrogenских receptora nova su skupina lijekova koja se razvila na ideji da se očuvaju pozitivni učinci estrogena na kost i druge organe, uz istovremeno izbjegavanje negativnih učinaka selektivnim djelovanjem na receptore, tj. mesta na površini stanica preko kojih djeluju estrogeni. Od ovih se lijekova očekuje da bi mogli djelovati i kao prevencija karcinoma dojki, te imati i druge pozitivne učinke u menopauzi. Za sada je na tržištu samo jedan lijek

iz ove skupine, Raloxifen koji se pojavljuje pod tvorničkim nazivom "Evista", no u razvoju su, tj. u fazi kliničkih ispitivanja i novi SERMO-vi.

## Kalcitonin

To je hormon štitnjače koji djeluje zaštitno na kosti, no nije se pokazao dovoljno djelotvornim u liječenju osteoporoze.

## PTH (Parathormon)

Parathormon je hormon kojeg luče paratireoidne žljezde; posebna tjelašca koja se nalaze uz štitnjaču. PTH ima ulogu jednog od glavnih regulatora metabolizma kalcija, a ispitivanja su pokazala da se uzimanjem po određenom režimu može ostvariti pozitivan utjecaj na formiranje kosti, pa je to za sada prvi lijek koji djeluje na stvaranje kosti, koji otvara novo poglavje liječenja osteoporoze i drugih metaboličkih bolesti, no kako se radi o novom lijeku, trebat će još neko vrijeme da se prikupe iskustva o djelotvornosti i mogućim kombinacijama s drugim lijekovima.

## Uloga tjelovježbe u prevenciji i liječenju osteoporoze

Usprkos napretku u liječenju i pojavi novih lijekova za osteoporozu, težište borbe protiv osteoporoze treba staviti na prevenciju, u čemu je ključna uloga tjelovježbe. No, da bi bila djelotvorna tjelovježba mora zadovoljavati nekoliko uvjeta:

1. Vježbe moraju izazivati intermitentne kontrakcije mišića, čime se postiže naizmjenično djelovanje sile na kost, što predstavlja važan stimulus koštanoj pregradnji. Naime, budući da mišići imaju svoja hvatišta na kostima sile vlaka i tlaka koje se svakom kontrakcijom mišića prenose na kosti stimuliraju koštanu izgradnju, prenoseći "informaciju kostima" da ih na tom mjestu treba "pojačati".
2. Što više mišića angažiramo izazivajući njihove kontrakcije, više kostiju će biti na "pravi način" podraženo
3. Pokreti vježbi moraju biti strogo kontrolirani, budući da su vježbe primarno namijenjene bolesnicima čije su kosti slabije biomehaničke vrijednosti (osteopenija ili osteoporoza, odnosno neka druga metabolička koštana bolest), a većina njih ima i degenerativno-deformantne promijenjene zglobove (spondiloartroza, koksartroza i sl.), pa postoji opasnost da kod naglih,

nekontroliranih pokreta dove do oštećenja skeleta, pa čak i frakturna ili pogoršanja bonih sindroma.

4. Vježbe moraju biti povezane u logičan sustav koji će se lako pamtiti, koji će biti motivirajući, interesantan i jednostavan tako da ga pacijenti rado izvode, jer i najbolje zamišljen sustav tjelovježbe je bezvrijedan ako ga oni kojima je namijenjen neće sa zadovoljstvom izvoditi.

Na ovim principima nastao je "Tae do" sustav tjelovježbe koji se provodi u sklopu Centra za mineralni metabolizam i bolesti kalciificiranih tkiva" Opće bolnice "Sveti Duh" koji predstavlja sigurno jedan od najboljih sustava tjelovježbe za osteoporozu.

### Što je Tae-do ?

Tae-do je posebni program tjelovježbe koji koristi neke principe korejske borilačke vještine taekwondo-a te najnovija znanstvena iskustava i spoznaje o patogenezi osteoporoze. To je svojevrsna kombinacija klasične gimnastike za osteoporozu i elemenata taekwondo vježbi koje se temelje na izvođenju kontroliranih pokreta uz energetski usmjerenu kontrakciju mišića pri određenom pokretu. Naziv "Tae do" dolazi od riječi iz korejskog jezika. "Tae" znači pokret nogom, ili kretnja, a "do" način, a u prenesenom značenju "tae do" znači aktivni stav prema nečemu, bolesti npr.

### Koje su prednosti Tae do-a pred klasičnom tjelovježbom?

Osnovni princip na kojem se temelje borilačke vještine nastale kao dio kulturnog nasljeđa "Dalekog istoka" je kako na najracionalniji način iskoristiti energiju uma i tijela u izvođenju pokreta. Iako je konačni cilj takvih vještina pripremiti se za borbu s potencijalnim protivnikom, tehnike vježbanja temeljene na ovom principu imaju puno šire značenje, jer u osnovi predstavljaju način uspostavljanja ravnoteže "duha i tijela", oposobljavajući vježbača da se optimalno kreće u prostoru. Ovim se vježbama djeluje na cijeli sustav kretanja, počevši od mozga gdje se stvara "naredba" za određeni pokret, preko živčanih putova kojima se taj podražaj prenosi do mišića, kao izvršnih organa za izvođenje kretnji..

Koristeći tehnike i principe taekwondo-a, tradicionalne korejske vještine, Tae do, utječe tako ne samo na muskulaturu i preko mišićnih kontrakcija na kosti, već više nego standardna tjelovježba i na ravnotežu i brzinu reakcije sustava kretanja, što je važna prevencija mogućih padova koji su kod bolesnika s osteoporozom posebno opasni, jer i manji padovi mogu dovesti do teških fraktura.

## **Kada početi vježbati Tae-do?**

Tae-do kao sustav tjelovježbe nije samo prikladan za bolesnike s osteoporozom, osteopenijom i drugim metaboličkim koštanim bolestima, već je univerzalni sustav tjelovježbe, pa ga mogu provoditi svi ljudi bez obzira na spol i životnu dob. Prema tome ne postoji granica kada početi niti do kada ga provoditi. S obzirom na ulogu Tae-do-a u prevenciji i liječenju osteoporoze, optimalno je započeti s vježbanjem prije nego se javi teže posljedice bolesti, što znači u svim slučajevima otkrivene osteopenije. No, dio programa Tae do-a može se provoditi i u slučajevima teške osteoporoze, otežane pokretljivosti bolesnika ili istovremeno prisutne druge kronične bolesti, npr. kronične srčane slabosti, koja ograničava tjelesnu aktivnost. Naravno uz Tea-do, u svim slučajevima dokazane osteoporoze potrebno je provoditi i medikamentozno liječenje na osnovu provedenog dijagnostičkog postupka i ocjene liječnika.

# ZNAČAJ BIOKEMIJSKIH BILJEGA PREGRADNJE KOSTIJU U DIJAGNOSTICI OSTEOPOROZE

dr. med. Tereza Šarić

## Bone markers

- substances released by the activity of osteoblasts and osteoclasts during bone formation and resorption respectively
- detectable in blood or urine, thus enabling a quantitative assessment of the bone metabolism activity
- International Osteoporosis Foundation (IOF) recommends bone markers for use in therapy monitoring and prediction of fragility fractures in their guidelines (*Osteoporosis Int, Suppl 6/2000*)

BONE MARKERS – Tereza Šarić, dr. med.

1

## Bone formation and resorption markers

- |  |   |
|--|---|
| • alkaline phosphatase (ALP)               | • type I procollagen N-terminal propeptide (P1NP) |
| • osteocalcin                              | • pyridinoline crosslinks (PyXL)                  |
| • bone specific alkaline phosphatase (BAP) | • type I C-telopeptides (CTX)                     |
| • osteonectin                              | • type II C-telopeptides (ITX)                    |

BONE MARKERS – Tereza Šarić, dr. med.

2

## Elecys® ?-CrossLaps/Serum Assay

- immunological in vitro assay for the quantitative determination of degradation products of C-terminal telopeptides of type I collagen in serum
- serves to assess individual bone resorption (specific fragments that form directly at the onset of collagen degradation)
  - telopeptides of type I collagen are more sensitive markers of postmenopausal changes than pyridinium crosslinks

Christgau et al, *Bone* 2000;5:505-11

BONE MARKERS – Tereza Šarić, dr. med.

3

## Limitations of Diagnostic Criteria Based on T-Scores

- Densitometry Database discordance – use of different young normal reference databases (*NHANES III databases*)
- T-score variation – discrepancy between equipment and methodological differences (*T-score Equivalent*)
- other risk factors for fracture – female sex, previous fracture, thinness, cigarette smoking, family history of hip fractures
- Choice of sites for BMD measurement
- BMD is only an intermediate outcome

BONE MARKERS – Tereza Šarić, dr. med.

4

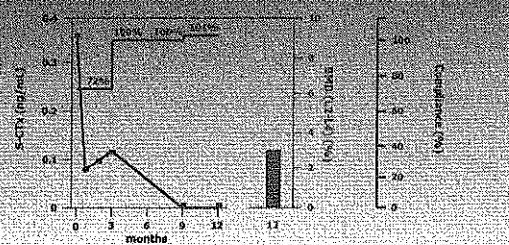
## Clinical applications of bone markers

- patients with low BMD coupled with high levels of bone markers may be targeted for aggressive treatment of osteoporosis (*J Clin Endocrinol Met*, 1997)
- providing of a more immediate assessment of treatment response – increase in patient compliance with therapy,
- bone markers may be used as an adjunct to BMD testing at a peripheral site – to determine patients for additional central BMD measurement,
- patients who demonstrate a 50% reduction from baseline in biochemical markers may not require a central measurement of BMD to monitor therapy (*J Clin Densitometry*, 1998)

BONE MARKERS – Tereza Šarić, dr. med.

5

## Therapeutic monitoring and compliance

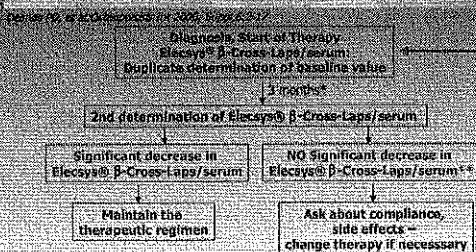


Course of S-CTX and compliance (pill count) in a patient treated with 2.5 mg ibandronate n.o. (once daily) for 1 year. (NCS/OC 04, MF-048) supplemented with 1000 mg calcium per day, and change in patient's BMD after 12 months therapy. Roche 2002.

BONE MARKERS – Tereza Šarić, dr. med.

6

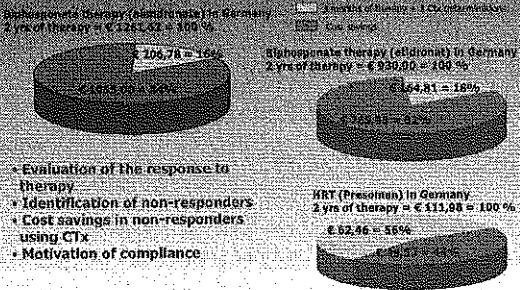
## Monitoring Osteoporosis Treatment



BONE MARKERS – Tereza Šarić, dr. med.

7

## Pharmaco-economic aspects of therapeutic monitoring



BONE MARKERS – Tereza Šarić, dr. med.

8

## Elecsys® β-CrossLaps/Serum Assay

- First fully automated serum assay
- Reliable assay and, since it measures an early degradation product, it can evaluate the extend of bone resorption exactly
- Values measured with the Elecsys® β-CrossLaps /Serum Assay correlated very well with the urine values
- β-CrossLaps antigens are very stable at 4°C, and they can be stored at room temperature for up to 2 days

BONE MARKERS – Tereza Šarić, dr. med.

9

Tisak: "KIKA-GRAF" - Zagreb, Horvaćanska 28/I

## SPONZORI

**MEDLAB**



Simpozijska predavanja se mogu naći na web stranici HDMB  
<http://www.hdmb.hr/simpoziji>