

## KITEKINTÉS

### A csontanyagcsere-markerek jelentősége klinikai vizsgálatokban és a klinikai gyakorlatban

Civitelli R., Armamento-Villareal, R., Napoli N. *Osteoporosis Int.* 2009; 20: 843-51.

Az osteoporosis kórismezésének módszerei közül jelenleg a csigolyák és a proximális femurszakasz DEXA-val mért ásványi anyag sűrűségének (BMD) meghatározását tekintik mértékadónak. A csontsűrűség-mérésnek azonban megvannak a maga korlátai. A  $-2,5$  T-pontszám önkényesen meghatározott érték, diagnosztikai paraméterként hasznos, azonban prognosztikai mutatóként már kevésbé. A BMD a csontszilárdságnak nem kizárólagos mutatója. Ezt jól szemlélteti, hogy – azonos csontsűrűség esetén – egy 75 éves nő 4–7-szer nagyobb valószínűséggel szenved el csonttörést, mint egy 45 éves. Ily módon, további rizikófaktorok figyelembe vételével fokozni lehetne a BMD predikciós értékét.

A csontátépülés ütemének megbízható értékelése rendkívül hasznos lehet a töréskockázat előrejelzésében. A csontanyagcsere markerek (Bone turnover marker, BTM) magas szintjeihez a csonttörés fokozott kockázata társul, míg a csontanyagcsere lelassulása a csontreszorpció-gátlók terápiás hatékonyságát tükrözi. A csontátépülés gátlása bizonyára azon mechanizmusok egyike, amelyek révén a csontreszorpció-gátlók rövid időn belül mérsékelhetik a csonttörés kockázatát.

A BTM-meghatározások megbízhatóan képesek jelezni a csontanyagcsere változásait. A közelmúltban kifejlesztett automatizált eljárásoknak köszönhetően javult több BTM analitikai pontossága.

A BTM-eket eredetüktől függően a csontreszorpciós, vagy a csontképződési markerek közé sorolják, noha klinikai körülmények között – ahol a csontátépülés két ellentétes folyamata egyidejűleg zajlik – az esetek zömében párhuzamosan változnak. A legszélesebb körben meghatározott csontreszorpciós markerek az I-es típusú kollagén bomlástermékei (amino- vagy karboxiterminális keresztkötésű telopeptidok, piridin-keresztkötések), melyek a csont lebontása során keletkeznek. Az osteoclastok aktivitása a tartarát-rezisztens savanyú foszfatáz szérumszintjének mérésével monitorozható. A csontképződési markereket a csontmátrix szintézise során aktív osteoblastokból a keringésbe felszabaduló mátrixfehérjék (például osteocalcin), az I-es típusú kollagén molekulák poszt-transzlációs feldolgozásának termékei (I-es típusú prokollagén N- vagy C-terminális propeptidjai), és enzimek (alkalikus foszfatáz) alkotják.

#### Csontreszorpciós markerek

*Az I-es típusú kollagén aminoterminális keresztkötésű telopeptidjai (NTX).*

Az osteoclastos csontreszorpció során keletkező NTX az I-es típusú kollagén bomlásterméke, aminek a szintje szérumban és vizeletben is mérhető. Az NTX szérumszintje jelentősen csökken csontreszorpció-gátlókkal végzett kezelés után, azonban az ezek által előidézett változások kimutatásában érzékenysége elmarad a vizelet NTX koncentrációjától. Előnyös 24 órán keresztül gyűjtött vizeletben meghatározni a szintet, mert ezáltal kiküszöbölhető a csontanyagcsere diurnális változásai okozta ingadozás és a mérési eredmény kevésbé érzékeny az étrendi kollagénbevitel hatására. Az NTX szintet az I-es típusú kollagén  $\alpha_2$  keresztkötésű fragmentuma ellen képződött antitesteken alapuló immunoesszével határozzák meg.

*Az I-es típusú kollagén karoxiterminális keresztkötésű telopeptidjai (CTX).*

Az CTX szérumban, illetve vizeletben történő meghatározására egyaránt kifejlesztettek eljárásokat, többek között enzimhez kapcsolt immunoszorbens esszét (ELISA), radioimmunoesszét (RIA) és egy elektrokemilumineszcenciás esszét. A szérum CTX szint automatizált meghatározására kifejlesztett eljárás igen nagy mértékben, 5% alá csökkentette a mérés analitikai variabilitását.

*PYD és DPD keresztkötések.*

A kovalens piridin-keresztkötések – piridinolin (PYD) és deoxipiridinolin (DPD) – úgyszintén a kollagén lebontásakor keletkeznek, a vérkeringésbe és a vizeletbe egyaránt bejutnak. Mind a kettő kimutatható a klinikai gyakorlatban alkalmazható RIA és ELISA tesztekkel. A kollagén-keresztkötések nem csak a csontban, hanem a porcszövetben, a vérerekben és az ízületi szalagokban is megtalálhatók, de a vérben és a vizeletben található PYD zöme csontból származik. A DPD szinte kizárólag a csontból és a dentinből ered. Ily módon, a DPD és a PYD meghatározása a csontreszorpció megbízható értékelését teszi lehetővé.

*Tartarát-rezisztens savanyú foszfatáz (TRACP5b).*

A savanyú foszfatázok meglehetősen ubikviter lizoszomális enzimek. A csontreszorpciós markerként használatos 5b izoforma (TRACP5b) csak osteoclastokban

expresszálódik. Ez az osteoclast aktivitás egyedüli markere, amit ennél fogva széles körben hasznosítanak az állatkísérletes vizsgálatok során. A TRACP5b szint jellemzően magasabb gyors csontanyagcsere esetén, például Paget-kórban, csontáttétek kialakulásakor, stb. Az osteoporosis kórismézésében nem vált széles körben elfogadottá, mert érzékenysége elmarad más markerektől.

#### *A csontreszorpció további markerei.*

A vizelet hidroxiprolin szintjének meghatározását évek óta széles körben alkalmazzák. Mivel a hidroxiprolin zömmel a kollagénben található koncentrációja korrelál a csontreszorpcióval. Vizeletkoncentrációját azonban erőteljesen befolyásolja az étrendi kollagén bevitel. A közel-múltban további markerek meghatározását is felvetették, azonban alacsonyabb specificitásuk, a csontátépülés változásai iránti kisebb érzékenységük, vagy a klinikai gyakorlatban alkalmazható mérési eljárás hiányában ezeket fokozatosan elvetették.

### **A csontképződés markerei**

#### *Szérum osteocalcin.*

Az osteocalcin kifejlett osteoblastok által szintetizált mátrixfehérje. Jellemzője, hogy kalciumot köt meg. Bár az osteocalcin zöme beépül a csontmátrixba, csekély hányada bejut a vérkeringésbe. Kimutatása RIA-val vagy ELISA-val lehetséges. A szérumban az osteocalcin rövid idő alatt fragmentumokra bomlik, amelyek antitest-alapú eljárásokkal, a teljes molekulával együtt kimutathatók. Noha az osteocalcin a csontképződés rendkívül jó markere, jelentős biológiai és diurnális ingadozása hátrányosan befolyásolhatja a mérési eredmények reprodukálhatóságát. Az osteocalcin szint meghatározásához tanácsos mihamarabb feldolgozni a levett vérmintát – ezáltal elkerülhető a reaktivitás szobahőmérsékleten már néhány óra alatt bekövetkező csökkenése. Ezt a stratégiát általában célszerű követni bármelyik BTM meghatározásakor.

#### *Szérum alkalikus foszfatáz és csontspecifikus alkalikus foszfatáz.*

Az alkalikus foszfatáz (ALP) az osteoblastok sejtmembránján található ektoenzim. Jelenléte a sejtmembránon a csont mineralizációjához szükséges. Élettani körülmények között a vérkeringésben kimutatható ALP aktivitásért a csont- és a májspecifikus izoenzimek nagyjából azonos mértékben felelősek. A csontspecifikus ALP aktivitás meghatározásának jó módszere a megfelelő immunoesszé alkalmazása. Általában véve, az össz-ALP aktivitást mérő eljárások alkalmasak ép májműködésű betegek vizsgálatára, azonban a csont-ALP immunoesszé az osteoblastok működésének szelektívebb mérését teszi lehetővé.

#### *Szérum PINP és szérum PICP.*

Az I-es típusú prokollagén N-, valamint C-terminális propeptidje (PINP, illetve PICP) az I-es típusú prokollagén molekulák poszt-transzlációs, a fibrillumokba történő

beépítésük előtt lezajló hasításából származó peptidek. A hasítás ezen termékeinek kis része bejut a vérkeringésbe és ennél fogva a csontképződés markereként meghatározható PINP és PICP javarészt a csontból származnak, azonban kis hányaduk a bőrből, az inakból, a dentinből és a porcszövetből ered. A szérum PIP és PICP szintjei RIA-val, ELISA-val, elektrokemilumineszcenciás analízátorokkal határozhatók meg.

### **A csontanyagcsere markerei, mint diagnosztikai eszközök**

Számos olyan klinikai alkalmazás merült fel, amelyekben a markerek diagnosztikai eszközként szolgálhatnak a csont anyagcsere-betegségekben

#### *A töréskockázat becslése.*

A gyors ütemű csontátépülés a csonttörések fokozott kockázatával jár. A csontanyagcsere sebessége más tényezőktől függetlenül járul hozzá a csonttörés kockázatához. A csípőtáji törések kétszer nagyobb relatív kockázata fenyegeti azokat a nőket, akiknek magas a CTX és a deoxipiridin (D-Pyr) szintjük, a csontképződési marker szintjük azonban nem. A BTM és BMD mérések kombinálásakor nőtt a becsült töréskockázat. A túlzott mértékű csontanyagcsere és a töréskockázat között nem lineáris az összefüggés. Elméletben a kezelés előtt egyszeri alkalommal elvégzett csonttömeg-mérés eredményeit és a BTM-eket kombinálva valószínűleg kiszűrhetők azok a posztmenopauzális nők, akiket a leginkább fenyeget a csontvesztés és a fokozott töréskockázat.

#### *A csontreszorpció-gátló kezelés terápiás hatékonyságának monitorozása.*

A csontanyagcsere ütemének meghatározása kétségkívül alkalmas a csontreszorpció-gátlók biológiai hatásának értékelésére – sőt talán a terápiás hatékonyságuk felmérésére is. Posztmenopauzális nők biszfoszfonát kezelése során gyorsan csökkennek a BTM-ek szintjei, ezeket a változásokat a csonttömeg gyarapodása és/vagy a csonttörések gyakoriságának csökkenése kíséri. Más csontreszorpció-gátló gyógyszerek esetében is hasonló korrelációról számoltak be. Raloxifen, illetve a hormonpótló kezelés hatására nőtt a lumbális csigolyák és a teljes csontváz csontsűrűsége, illetve ezt a csont-ALP, az osteocalcin szérumszintek, és a CTX koncentráció szignifikáns csökkenése kísérte. Stroncium ranelát kezelés után úgyszintén csökkent PINP és CTX koncentrációt figyeltek meg, a csontképződési markerek szintjeinek változása nélkül. A teriparatid terápia során pozitív korrelációt figyeltek meg a BTM-ek és a csontsűrűség változásai között. Több, az osteoporosis terápiáját értékelő, randomizált klinikai vizsgálat adatait feldolgozó metaanalízis becslése alapján a non-vertebrális csonttörések kockázata a csontreszorpció markerei szintjeinek 70%-os csökkenése esetén 40%-kal, míg a csontképződés markereinek 50%-os csökkenése esetén 44%-kal mérséklődik.

Csábító lehetőség a BTM egyszeri meghatározásával, már a kezelés korai szakaszában felmérni a terápia várha-

tó hatékonyságát. Ez a klinikumban óriási jelentőségű lehet, figyelembe véve, hogy a csontanyagcsere változásai a csontreszorpciós kezelés elkezdése után heteken belül bekövetkeznek, míg a BMD változása csak 6 havi – 1 éves kezelés után mutatható ki. Mindazonáltal a BTM szintek és a terápiás hatás nagyszabású klinikai vizsgálatok során észlelt korrelációját nem helyénvaló adott betegre vonatkoztatni, hiszen a csontanyagcsere ütemének még a napi fluktuációja is jelentős mértékű. A diurnális ingadozás bizonyos intézkedésekkel a lehető legkisebbre csökkenthető – mindenekelőtt azzal, ha a szérummintákat ugyanabban az időben veszik le. A CTX esetében rendkívül fontos, hogy a mintát éhező betegtől vegyék és általában véve, a betegeknek azt is tanácsolni kell, hogy rövidebb a vér- vagy vizeletminta levétele előtt ne végezzenek megerőltető testmozgást. Az automatizált módszerek kifejlesztése nagymértékben javította egyes BTM-ek analitikai pontosságát. E nehézségek ellenére, a terápiás hatékonyság monitorozása terén a csontanyagcsere ütemének meghatározása hasznosan egészítheti ki a BMD mérést.

*A betegek együttműködésének és terápiás fegyelmeinek monitorozása.*

A BTM-meghatározás hasznos alkalmazási területe a betegek együttműködésének és terápiás fegyelmeinek ellenőrzése – legfőképpen csontreszorpció-gátlók alkalmazása esetén. Ez a probléma különösen égető a biszfosfonátok esetében, melyeket szigorú rend szerint kell adagolni, és a heti vagy havi adagolású perorális készítmények bevezetése csupán kismértékben javította a betegek terápiás fegyelmét. Az is előfordulhat, hogy a BTM-ek szintjeinek elégtelen csökkentése a szájon át adott biszfosfonátok csekély mértékű tápcsatornai felszívódását jelzi.

Az egyik nagy tanulmányban azok a betegek, akik NTX szintjük kedvező változásáról értesültek, fegyelmezetten szedték gyógyszerüket. A BTM-ek minden bizonnyal alkalmasak a kezelés biológiai hatékonyságának, vagy a csontreszorpció-gátlóval kezelt betegek terápiás fegyelmeinek monitorozására, azonban ez természetesen a BTM-ek szintjeinek kezelés előtti meghatározását is magában foglalja – márpedig ez nem jöhet szóba

az összes, osteoporosis irányában kivizsgált beteg esetében.

*A gyógyszeres kezelés kiválasztása.* Felgyorsult csontanyagcserejű betegek a legalkalmasabbak csontreszorpció-gátló kezelésre. Egyes esetekben mindenképpen számításba vehető a BTM-ek meghatározása, ha úgy ítélik meg, hogy a terápiás döntésekhez fontos a csontanyagcsere állapotának felmérése.

## Összefoglalás

Bár a töréskockázatot mindenekelőtt a DEXA-val mért csontsűrűség (BMD) alapján határozzák meg, a csontanyagcsere vizsgálata értékes adatokat szolgáltat az alacsony csonttömegű betegek kezeléséhez. A csontanyagcsere markerek (BTM-ek) meghatározásra számos lehetséges klinikai alkalmazási terület kínálkozik, ugyanis ezek a paraméterek gyorsan reagálnak a kezelésre, hasznosak a betegek együttműködésének monitorozásában, és – bizonyos esetekben – terápiás döntések támogatására is alkalmasak. A BTM-ek nélkülözhetetlen információval szolgálnak az osteoporosis elleni gyógyszerek biológiai hatékonyságáról. Az ilyen populációs vizsgálatokban a markerek a csontsűrűségtől függetlenül előre jelezhetik a csonttörés kockázatát. BMD-méréssel kombinálva a töréskockázatnak pontosabb becslését teszik lehetővé posztmenopauzás, osteoporotikus nők esetében. Mivel a csontreszorpció-gátló kezelés elkezdése után a csontanyagcsere sokkal hamarabb változik, mint a csontsűrűség, a markerek meghatározásával heteken belül megítélhető a kezelés hatékonysága. A vizsgálat predikciós értékét korlátozza a biokémiai markerek tetemes biológiai ingadozása, bár kétségtelen, hogy az újabb, automatizált eljárások mérsékelték azok analitikai variabilitását. A BTM-ek hasznosak lehetnek annak ellenőrzésére, hogy a betegek mennyire kitartóan szedik a csontreszorpció-gátló szereket, sőt elősegítheti azoknak a betegeknek az azonosítását is, akik számára a csontreszorpció-gátló kezelés a legmegfelelőbb gyógymód. A mérési eljárások metodikájának tökéletesítése révén alkalmazásuk a klinikai gyakorlatban egyre nagyobb diagnosztikai értékűvé válik.

*Forgács Sándor dr.*