

MARKERII BIOCHIMICI AI METABOLISMULUI OSOS (II APLICAȚII CLINICE)

Laura Muntean, H. D. Boloșiu

Centrul de Cercetare în Boli Reumatismale și Centrul de Osteoporoză „Osart”, Clinica Reumatologică, UMF „I. Hațieganu”, Cluj-Napoca

APLICAȚII CLINICE ALE MARKERILOR OSOȘI

De mai bine de trei decenii, clinicienii au utilizat markerii de *turnover* osos în evaluarea bolilor metabolice osoase, cum ar fi boala Paget, hiperparatiroidismul și osteomalacia. La majoritatea pacienților, anomaliile remodelării osoase erau foarte marcate, astfel încât sensibilitatea și specificitatea testelor disponibile la acea dată nu reprezentau o problemă. În ultimul deceniu au fost dezvoltati noi markeri cu o sensibilitate și specificitate mult mai bune, ceea ce a permis utilizarea lor pentru evaluarea modificărilor de *turnover* osos mult mai subtile ce apar la femeile în post-menopauză și în osteoporoză (OP).

În OP post-menopauză, au fost dezvoltate trei arii principale de utilizare a markerilor osoși în practica clinică și anume: evaluarea masei osoase și a ratei de pierdere osoasă, evaluarea riscului fracturii și monitorizarea tratamentului.

EVALUAREA MASEI OSOASE ȘI A RATEI DE PIERDERE OSOASĂ

Stabilirea relației dintre markerii osoși și densitatea minerală osoasă (DMO) este importantă pentru clinician din două motive. Deși patogeneza fracturilor osteoporotice este complexă, se consideră că DMO scăzută și *turnover*-ul osos crescut reprezintă factorii de risc majori pentru fracturi la femeile în post-menopauză. Prin urmare, un obiectiv major al clinicianului este identificarea precoce a acelor paciente care au o DMO scăzută și/sau sunt la risc de a pierde rapid masă osoasă. Mai mult decât atât, identificarea pacientelor care pierd rapid masă osoasă (*fast bone loser*) dă posibilitate clinicianului de a stabili care sunt candidatele pentru terapia de prevenție a osteoporozei și care ar putea beneficia de terapia antiresorbțivă. Mai multe studii au arătat că, cu cât este mai scăzută DMO și mai crescută rata de *turnover* osos, cu atât mai bun este răspunsul

la terapia antiresorbțivă (63,64). Relația dintre markerii osoși ca și determinanți ai DMO și capacitatea acestora de a prezice valoarea DMO la diferite sedii a fost analizată în mai multe studii, care au arătat o slabă corelație negativă. Există unele date care sugerează că această corelație devine mai puternică odată cu înaintarea în vârstă (55). Prin urmare, markerii osoși disponibili la ora actuală nu sunt utili în predicția valorilor DMO la pacientele în postmenopauză, poate cu excepția celor vârstnice.

În ceea ce privește utilitatea markerilor în predicția ratei de pierdere osoasă, rezultatele obținute în studiile longitudinale pe cohorte ce au inclus un număr mare de paciente în post-menopauză ntratate sunt mai promițătoare. Într-un studiu care examina asocierea mai multor markeri-fosfataza alcalină (FA) osoasă, osteocalcina (OC), piridinolina (PYD), deoxipiridinolina (DPD), telopeptidul C-terminal al colagenului de tip I (CTX) – cu modificările DMO la nivelul calcaneului pe o perioadă de 13 ani, toți markerii s-au corelat puternic cu o rată crescută de pierdere osoasă. Astfel, creșterea cu 1 deviație standard (DS) peste valoarea de referință din premenopauză a unui anumit marker s-a asociat cu o creștere de 1,8-2 ori a probabilității de a pierde rapid masă osoasă. Rezultatele acestui studiu au sugerat că aproximativ 80% dintre pacientele în postmenopauză pot fi caracterizate cu acuratețe ca fiind *fast* sau *slow bone loser*, pe baza valorii unui singur marker osos (65). O putere predictivă similară a fost raportată și în alte studii. Astfel, în studiul OFELY valorile inițiale ale OC, propeptidul N-terminal al procolagenului de tip I (PINP), CTX sau telopeptidul N-terminal al colagenului de tip I (NTX), s-au corelat negativ cu rata de pierdere osoasă la nivelul antebrațului pe o perioadă de urmărire de 4 ani. Pacientele care aveau nivelul markerilor cu mai mult de 2 DS peste nivelul de referință au avut o rată de pierdere osoasă de 2 până la 6 ori mai mare (66). Markerii de resorbție osoasă au avut o putere predictivă semnificativă pentru pierderea de masă

osoasă la nivelul șoldului pe o cohortă de paciente vârstnice (67). Rezultate similare au fost obținute și la pacientele mai tinere aflate în post-menopauză, dar nu și la femeile în pre-menopauză (68).

În concluzie, markerii osoși ar putea fi utilizați în practica clinică pentru predicția ratei de pierdere osoasă și deci indirect a riscului fracturar la pacientele în post-menopauză.

EVALUAREA RISCULUI FRACTURAR

Consecința majoră a OP este creșterea riscului fracturar. Prin urmare, în evaluarea utilității clinice a markerilor osoși, cea mai importantă problemă este stabilirea capacității acestora de a prezice riscul fracturar. Mai multe studii prospective au demonstrat că o scădere cu 1 DS a DMO se asociază cu creșterea riscului fracturar de 2 până la 4 ori. Pe de altă parte, pentru aceeași valoare a DMO, pacientele mai vârstnice au un risc fracturar mult mai mare decât femeile mai tinere. Aceasta s-ar putea datora în parte unei rate crescute a *turnover*-ului osos. Relația markerilor osoși cu riscul fracturar a fost investigată inițial în studii retrospective, iar mai recent în studii prospective. Studiile retrospective care compară nivelul markerilor osoși ai pacienților care au avut o fractură cu cel al pacienților de control nu sunt adecvate, întrucât după o fractură *turnover*-ul osos se poate modifica datorită imobilizării și formării calusului. Studiile prospective pe cohorte suficient de mari, care să fie urmărite o perioadă lungă de timp pentru a putea înregistra un număr suficient de cazuri de fracturi, reprezintă unica metodă validă pentru evaluarea utilității clinice a markerilor în stabilirea riscului fracturar (69).

Studiile prospective care analizează relația markerilor de formare cu fracturile au furnizat rezultate contradictorii. Astfel, fie nu au găsit nici o relație (70, 71), fie nivelul crescut al OC, FA osoase, propeptidul C-terminal al procolagenului de tip I (PICP) și PINP s-a asociat cu un risc fracturar crescut (66). În acest ultim studiu, asocierea a fost semnificativă doar pentru FA osoasă. Acest rezultat a fost confirmat și de un alt studiu care a arătat că FA osoasă este predictivă pentru fracturile vertebrale și periferice, dar nu și pentru fractura de șold (72). Aceste rezultate contradictorii sunt oarecum neașteptate, întrucât s-a demonstrat că nivelurile crescute ale markerilor de formare se asociază cu o rata de pierdere osoasă semnificativ crescută la femeile în post-menopauză (73). De asemenea, se știe că rata de formare osoasă măsurată prin histomorfometrie se corelează cu fracturile vertebrale. S-a sugerat că dacă riscul fracturar este mediat printr-o pierdere

mai rapidă de masă osoasă este necesară o urmărire de mai mulți ani pentru a detecta această corelație. Deci o posibilă explicație a discrepanțelor aparente între studii ar fi durata diferită de urmărire a pacienților (69). Singurul marker de formare osoasă pentru care s-a demonstrat clar asocierea cu riscul de fractură de șold este OC parțial carboxilată (ucOC). În două studii prospective nivelul seric crescut al ucOC s-a asociat cu un risc relativ pentru fractura de șold de 2-3 ori mai mare decât în populația generală. Această asociere este mai probabil consecința unei deficiențe de vitamina K sau D și deci mai degrabă reflectă calitatea osului decât creșterea *turnover*-ului osos (18, 70).

În contrast, datele privitoare la relația markerilor de resorbție cu fracturile sunt mai consistente și mai promițătoare. Deși există puține studii prospective care au analizat această relație, toate au arătat că nivelul crescut al markerilor de resorbție urinari (PYD, DPD, CTX) s-a asociat cu o creștere semnificativă a riscului fracturilor vertebrale, de șold și periferice. Date similare au fost obținute și pentru CTX seric, dacă recoltarea probelor s-a făcut standardizat și cu respectarea perioadei de post de dinaintea recoltării (66, 70, 74).

Studiile populaționale au demonstrat că markerii de *turnover* osos, în special cei de resorbție, prezic riscul fracturar la femeile în post-menopauză, independent de DMO. *Turnover*-ul osos crescut și DMO scăzută au aproximativ aceeași putere predictivă a riscului fracturar. S-a sugerat că resorbția osoasă crescută, care poate fi evaluată prin măsurarea markerilor specifici, determină o creștere a fragilității scheletale prin două mecanisme. În primul rând, creșterea *turnover*-ului osos duce la o pierdere accelerată de masă osoasă (MO), determinând în câțiva ani DMO scăzută, care este principalul determinant al rezistenței osului. În al doilea rând, creșterea numărului de situsuri de resorbție duce la deteriorări microarhitecturale, cu pierderea conectivității trabeculare și fragilizarea osului. Prin urmare, spre deosebire de măsurarea DMO prin metoda osteodensitometrică, evaluarea markerilor de resorbție reflectă și modificările calitative ce au loc la nivelul țesutului osos (69).

Datele obținute din studiile populaționale au sugerat că anumiți markeri osoși ar putea fi utili pentru identificarea femeilor în post-menopauză care au un risc fracturar crescut. S-a demonstrat că dacă se combină măsurarea unui marker de resorbție osoasă sau a ucOC cu evaluarea DMO la nivelul șoldului crește specificitatea evaluării riscului fracturar, fără afectarea sensibilității. Astfel, pacientele care aveau un marker de resorbție crescut

și DMO scăzută au avut un risc fractură de 4-5 ori mai mare decât în populația generală. Consecința practică este o reducere semnificativă (cu 30%) a numărului de femei care trebuie tratate pentru a preveni o fractură de șold, deci o strategie terapeutică mai bună sub raportul cost-eficiență. Prin urmare, markerii osoși nu pot fi utilizați ca și surrogat pentru măsurarea DMO, ci mai degrabă cele două metode trebuie combinate pentru a îmbunătăți evaluarea riscului individual al pacientelor cu osteoporoză (70).

În concluzie, markerii de resorbție ar putea fi utilizați pentru evaluarea riscului fractură în anumite cazuri selectate, la care DMO și factorii clinici de risc nu sunt suficienți pentru a lua o decizie terapeutică.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Obiectivele tratamentului antiresorbțiv sunt prevenirea pierderii de MO și reducerea riscului fractură. Mai multe studii populaționale *placebo*-controlate au arătat că agenții terapeutici antiresorbțivi determină o supresie rapidă a *turnover*-ului osos, urmată de creșterea progresivă a MO și reducerea riscului fractură. A fost raportată o scădere precoce (încă din primele săptămâni) a markerilor osoși ca efect al tuturor terapiilor antiresorbțive. Astfel, inițial se produce o scădere a nivelului markerilor de resorbție care atinge un platou în primele 3 luni, ce se menține pe toată durata tratamentului. Scăderea markerilor de formare apare mai tardiv și atinge platoul doar după 6-12 luni de tratament. Magnitudinea scăderii markerilor de *turnover* osos depinde de potența și doza agentului terapeutic și de markerul utilizat. După oprirea majorității terapiilor antiresorbțive se produce creșterea rapidă a markerilor de resorbție (în primele 3 luni), urmată de cea a markerilor de formare, dar în cazul bisfosfonaților markerii se pot menține la un nivel scăzut până la un an de la oprirea terapiei. Aceste modificări sunt valabile pentru toate terapiile antiresorbțive potente care se administrează continuu. Tiparul modificărilor markerilor osoși diferă pentru bisfosfonații care se administrează intermitent. Și în acest caz se constată o scădere rapidă a markerilor de resorbție, urmată după câteva săptămâni de o ușoară creștere care poate să atingă nivelul inițial la momentul celei de a doua cure terapeutice. Descreșterea markerilor de formare este mai lentă și mai puțin importantă, cu minime fluctuații după câteva cure de bisfosfonați. Numeroase studii au arătat că scăderea pe termen scurt a markerilor osoși sub terapia antiresorbțivă se corelează semnificativ

cu creșterea pe termen lung a DMO. Prin urmare, ar putea fi utilizați ca și markeri surrogat pentru monitorizarea eficienței terapeutice (1, 63, 75, 76, 77, 78).

Cel de al doilea obiectiv major al tratamentului antiresorbțiv este reducerea riscului fractură. Până în prezent există puține studii care au încercat să coreleze modificările markerilor osoși cu eficacitatea antifractură a terapiilor antiresorbțive. Modificările pe termen scurt ale markerilor de formare osoasă (OC și FA) sub tratament cu raloxifen s-au corelat cu riscul de fracturi vertebrale, în timp ce modificările DMO la nivelul șoldului nu au fost predictive (79). Mai recent, s-a demonstrat că la pacientele cu OP post-menopauză tratate cu risendronat, modificările CTX și NTX după 3-6 luni prezic riscul de fracturi vertebrale după 1-3 ani, iar aceste modificări sunt responsabile de 50-70% din efectul antifractură al risendronatului (80). Pentru a putea trage o concluzie cu privire la aceste corelații sunt însă necesare studii clinice populaționale pe femei osteoporotice aflate sub diferite tratamente antiresorbțive și care să aibă ca obiectiv principal eficacitatea anti-fractură. Astfel de studii trebuie să definească răspunsul markerilor asociat cu o probabilitate redusă de fracturi osteoporotice (78).

Pentru clinician, principalul obiectiv este identificarea cât mai precoce a pacienților care nu răspund la tratament. Deși markerii osoși nu au capacitatea de a prezice cu acuratețe valoarea absolută a câștigului de MO la un anumit pacient, măsurarea lor înainte de tratament și după 3-6 luni poate furniza informații similare cu privire la eficacitatea terapeutică ca și măsurarea DMO, dar mai precoce. O scădere semnificativă a markerilor sub tratament poate fi considerată un indiciu al creșterii DMO sau cel puțin că nu există o pierdere importantă de MO. Lipsa de răspuns la tratament poate avea mai multe cauze printre care, noncompliance (probabil cel mai important factor independent), absorbția intestinală scăzută (de exemplu la bisfosfonați), prezența unor cauze secundare care contribuie la pierderea de MO. Detectarea precoce a unui răspuns pozitiv prin utilizarea markerilor osoși este posibil să crească compliance la tratament, dar acest efect trebuie demonstrat prin studii clinice. Markerii osoși ar putea fi utili și în ajustarea terapiei. În situația în care constată o lipsă de răspuns a acestora, clinicianul poate opta pentru creșterea dozei, schimbarea căii de administrare, schimbarea agentului terapeutic sau utilizarea unei terapii combinate (1).

În practica clinică, heterogenitatea și variabilitatea marcată a markerilor osoși face dificilă utilizarea individualizată a acestora în scopul

monitorizării terapeutice. În primul rând, alegerea markerului cel mai potrivit este încă subiect de dezbatere. Atât markerii de formare cât și cei de resorbție osoasă pot fi utilizați. Predicția optimă a eficienței anti-resorbitive se obține când markerul osos este suprasat la un nivel stabil, adică după 3-6 luni în cazul markerilor de resorbție și după 9-12 luni în cazul celor de formare. Majoritatea studiilor au arătat o mai bună performanță a markerilor de resorbție. Dintre aceștia, se pare că *CTX* și *NTX* se corelează mai puternic cu răspunsul DMO în cursul terapiei anti-resorbitive (78, 81). Într-un studiu recent s-a arătat că *CTX* seric are avantajul de a combina un răspuns marcat la terapia anti-resorbtivă cu o variabilitate redusă pe termen lung. Acest rezultat sugerează că *CTX* seric ar putea deveni markerul ideal pentru monitorizarea eficienței tratamentului anti-resorbtiv (82).

În al doilea rând, trebuie stabilit nivelul prag al modificărilor markerilor care indică un răspuns pozitiv sau lipsa de răspuns la tratament. Modificarea unui marker sub efectul unui anumit agent terapeutic este considerată clinic semnificativă dacă este mai mare decât variabilitatea măsurătorii. Această modificare, numită modificare minimă semnificativă (MMS), se calculează în funcție de variabilitatea intra-individuală și analitică a fiecărui marker. Astfel, pentru markerii de formare o modificare de peste 25% este considerată clinic semnificativă, în timp ce pentru markerii de resorbție osoasă MMC este de aproximativ 60-80%. O altă metodă utilizată pentru evaluarea modificărilor induse terapeutic este compararea nivelului actual al markerului cu o valoare de referință stabilită anterior (similar cu utilizarea scorului T și Z în evaluarea DMO). Astfel, se consideră un răspuns favorabil la terapia anti-resorbtivă revenirea markerilor osoși la valorile de referință considerate normale (valorile din pre-menopauză). Această metodă, deși și-a dovedit utilitatea în unele studii clinice, are și o serie de limite. Valorile de referință pentru majoritatea markerilor nu au fost încă definite. În plus, o reducere a markerilor la valorile de referință poate fi obținută numai dacă valorile anterioare tratamentului sunt foarte mari, ceea ce se întâmplă la mai puțin de jumătate din pacienții cu OP (5). S-a arătat că markerii au o mai bună putere predictivă dacă se utilizează raportarea lor la valorile inițiale. Rezultatele studiilor clinice au sugerat că dacă se utilizează un nivel prag bine definit pentru scăderea semnificativă a markerilor după 3 sau 6 luni de tratament, markerii osoși pot prezice cu acuratețe eficiența terapeutică la pacienții individuali (81, 83).

Deocamdată se cunosc puține lucruri despre capacitatea markerilor osoși de a prezice răspunsul la terapiile anabolizante. La femeile în post-menopauză și bărbații aflați sub tratament cu parathormon markerii osoși cresc semnificativ cu cel puțin 100%. În mod caracteristic modificările markerilor de formare le preced pe cele ale markerilor de resorbție osoasă. Nivelul lor atinge un platou în primele 12 luni și apoi descrește spre valorile inițiale în următoarele 12-24 luni. Nu se cunoaște dacă acest tipar al modificărilor *turnover*-ului osos reprezintă o formă de tahifilaxie care determină o scădere a răspunsului scheletal în timp (84). Într-un studiu recent randomizat și controlat *placebo*, pe o cohortă de femei în post-menopauză sub tratament cu ranelat de stronțiu s-a constatat că markerii de formare cresc în timp ce cei de resorbție scad. Aceste modificări sunt mai pronunțate în primele șase luni de tratament, dar se mențin pe toată durata acestuia. Mecanismul acestei disocieri aparente a formării și resorbției osoase nu este încă elucidat (85). Pe baza datelor existente până în prezent nu se pot trage concluzii cu privire la utilitatea clinică a markerilor osoși în monitorizarea tratamentelor anabolizante.

În concluzie, măsurarea markerilor biochimici după 3-6 luni de tratament anti-resorbtiv poate prezice răspunsul DMO pe termen lung. *CTX* și *NTX* par să fie superiori altor markeri în predicția răspunsului individual la terapia anti-resorbtivă.

CONCLUZII

Utilizarea pe scară largă a markerilor biochimici ai *turnover*-ului osos, care reprezintă o metodă neinvazivă, rapidă și relativ ieftină, a însemnat un progres major în evaluarea și tratamentul pacienților cu risc crescut sau cu OP definită. În ultimele trei decenii au fost dezvoltate noi markeri de formare și resorbție osoasă, mai sensibili și mai specifici, care au avut o contribuție esențială în studierea patogenezei osteoporozei și înțelegerea mecanismelor de acțiune a diferitelor terapii antiosteoporotice. Markerii realizează o evaluare dinamică a scheletului, care este complementară măsurătorilor statice ale DMO prin metoda osteodensitometrică. Întrucât markerii au o mai mare variabilitate decât măsurătorile DMO, clinicienii trebuie să cunoască sursele de variabilitate și strategiile pentru minimalizarea acestora și să aprecieze corect utilitatea lor în practica clinică. Există la ora actuală numeroase studii care demonstrează că markerii osoși au rol predictiv pentru pierderea de MO, riscul fracturării și răspunsul terapeutic la tratamentele anti-resorbitive. În practică, aceștia trebuie considerați mai

degrabă un instrument pentru evaluarea riscului, la fel cum colesterolul este utilizat pentru boala coronariană. Sunt însă necesare studii adiționale pentru definirea unei strategii optime de utilizare în practica clinică. De asemenea, în viitor se așteaptă dezvoltarea unor noi markeri cu o mai mare sensibilitate și specificitate pentru metabolismul osos și cu o variabilitate biologică cât mai redusă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Miller PD, Baram DT, Bilezikian JP etc** – Practical clinical application of biochemical markers of bone turnover (consensus of an expert panel), *J Clin Densitom* 1999, 2: 323-342
2. **Looker AC, Bauer DC, Chestnut III CH etc** – Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions, *Osteop Int* 2000, 11: 467-480
3. **Cummings SR, Black DM, Vogt TM**, for the FIT Research Group, Changes in BMD substantially underestimate the anti-fracture effects of alendronate and other antiresorptive drugs, *J Bone Miner Res* 1996, 11: S102
4. **Delmas PD, Garnero P** – Utility of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis, in: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, "Osteoporosis", Academic Press Ltd, London, 1996: 1075-1087
5. **Seibel MJ** – Biochemical markers of bone turnover. Part I: Biochemistry and variability, *Clin Biochem Rev* 2005, 26: 97- 122
6. **Garnero P, Bianchi F, Carlier MC etc** – Les marqueurs biologique du remodelage osseux: variations pré-analytiques et recommandations pour leur utilisation, *Ann Biol Clin* 2000, 58: 683-704
7. **Garnero P, Delmas PD** – Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease, *J Clin Endocrinol Metab* 1993, 77:1046-1053
8. **Milligan TP, Park HR, Noonan K etc** – Assessment of the performance of a capture immunoassay for the bone isoform of alkaline phosphatase in serum, *Clin Chim Acta* 1997, 25:165-75
9. **Ducy P, Desbois C, Boyce B etc** – Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice, *Nature* 1996, 382: 448-452.
10. **Chenu C, Colucci S, Grano M etc**, – Osteocalcin induces chemotaxis, secretion of matrix proteins and calcium-mediated intracellular signaling in human osteoclast-like cells, *J Cell Biol* 1994, 4:1149-1158
11. **Ivaska KK, Hentunen TA, Vääräniemi J etc** – Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during resorption in vitro, *J Clin Biochem* 2004, 279: 18361-18369
12. **Garnero P, Grimaux M, Seguin P etc** – Characterization of immunoreactive forms of human osteocalcin generated in vivo and in vitro, *J Bone Miner Res* 1994, 9: 255-264
13. **Gundberg CM, Osteocalcin**, in: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L, "Bone markers. Biochemical and clinical perspectives", Martin Dunitz Ltd, London, 2001: 65-72
14. **Delmas PD, Christiansen C, Mann KG etc** – Bone gla-protein (osteocalcin) assay standardization report, *J Bone Miner Res* 1990, 1: 5-11
15. **Garnero P, Grimaux M, Demiaux B etc** – Measurement of serum osteocalcin with a human specific two site immunoradiometric assay, *J Bone Miner Res* 1992, 7: 1389-1398
16. **Takahashi M, Kazuhiro K, Hoshino H etc** – Investigation of the performance of ELISA for N-terminal midfragment of osteocalcin, *J Bone Miner Res* 1997, 15: 132-137
17. **Cairns JR, Price PA** – Direct demonstration that vitamin K-dependent bone Gla protein is incompletely gamma-carboxylated in humans, *J Bone Miner Res* 1994, 9: 1989-1997
18. **Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ etc** – Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study, *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 719-724
19. **Ivaska KK, Kakonen SM, Gerdhem P etc** – Urinary osteocalcin as a marker of bone metabolism, *Clin Chem* 2005, 5:618-628
20. **Brandt J, Kroch T, Jensen CH etc** – Thermal instability of the trimeric structure of the N-terminal propeptide of human procollagen type I in relation to the assay technology, *Clin Chem* 1999, 45: 47-53
21. **Melkko J, Hellevik T, Risteli L etc** – Clearance of NH2-terminal propeptides of type I and III procollagen is a physiological function of the scavenger receptor in liver endothelial cells, *J Exp Med* 1994, 179: 405- 412
22. **Jensen CH, Hansen M, Brandt J etc** – Quantification of the N-terminal propeptide of human procollagen type I (PINP): comparison of ELISA and RIA with respect to different molecular forms, *Clin Chim Acta*, 1998, 269: 20-41
23. **Brandt J, Frederiksen JT, Jensen CH etc** – The N- and C-terminal propeptides of human procollagen type I (PINP and PICP): molecular heterogeneity and assay technology, in: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L, "Bone markers. Biochemical and Clinical Perspectives", Martin Dunitz Ltd, London, 2001: 73-81
24. **Garnero P, Vergnaud P, Delmas PD** – Amino terminal propeptide of type I collagen (PINP) is a more sensitive marker of bone turnover than C-terminal propeptide in osteoporosis, *J Bone Miner Res* 1997, 12: S 497
25. **Al-Dehaimi AW, Blumsohn A, Eastell R** – Serum galactosyl hydroxylysine as a biochemical marker of bone resorption, *Clin Chem* 1999, 45: 676-681
26. **Robins SP, Woitge H, Hesley R etc** – Direct enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone reabsorption, *J Bone Miner Res* 1994, 9:1643-1649
27. **Weitz S, Benham P, Leung S** – Total deoxypyridinoline in serum and urine as measured by a novel adaptation of the Pylilinks-D enzyme immunoassay, *J Bone Miner Res*, 1999, 14(suppl.1): S371
28. **Risteli J, Elomaa I, Niemi S etc** – Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation, *Clin Chem* 1993, 39: 635-640
29. **Sassi ML, Eriksen H, Risteli L etc** – Immunochemical characterization of assay for carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: loss of antigenicity by treatment with cathepsin K, *Bone* 2000, 26:367-373
30. **Bonde M, Qvist P, Fledelius C etc** – Immunoassay for quantifying type I degradation products in urine evaluated, *Clin Chem* 1994, 40: 2022-2025
31. **Fledelius C, Johnsen AH, Cloos PAC etc** – Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. Identification of a beta-isomerized Asp-Gly sequence within the C-terminal telopeptide (alpha1) region, *J Biol Chem* 1997, 272: 9755-9763
32. **Bonde M, Fledelius C, Qvist P etc** – Coated-tube radioimmunoassay for C-telopeptides of type I collagen to assess bone resorption, *Clin Chem* 1996, 42: 1639-1644
33. **Cloos PAC, Fledelius C** – Collagen fragments in urine derived from bone resorption are highly racemized and isomerized: a biological clock of protein aging with clinical potential, *Biochem J* 2000, 345: 473-480
34. **Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F etc** – Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the Ofely study, *J Bone Miner Res* 1999, 15: 1526-1536
35. **Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S etc** – Serum Crosslaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptide of type I collagen, *Clin Chem* 1998, 44: 2281-2289

36. **Hanson DA, Weis MA, Bollen AM etc** – A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine, *J Bone Miner Res* 1992, 12: 1028-1034
37. **Robins SP** – Colaggen crosslinks in metabolic bone disease, *Acta Orthop Scand* 1995, 266: 171-175
38. **Hannon RA, Sacco-Gibson N, Mallinak N etc** – Comparison of ELISA and Direct Response Device to measure urinary type I collagen N-telopeptide (NTX) in postmenopausal women, *Arthr Rheum* 1999, 42: S290
39. **Bianco P, Fisher LW, Young MF etc** – Expression of bone sialoprotein (BSP) in developing human tissues, *Calcif Tissue Int* 1991, 49: 421-426
40. **Bellahcène A, Bonjean K, Fohr B etc** – Bone sialoprotein mediates human endothelial cell attachment and migration and promotes angiogenesis, *Circ Res* 2000, 86: 885-891
41. **Fohr B, Woitge HW, Seibel MJ**, Bone sialoprotein, in: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L, "Bone markers. Biochemical and Clinical Perspectives", Martin Dunitz Ltd, London, 2001: 83-89
42. **Seibel MJ, Woitge HW, Pecherstorfer M etc** – Serum immunoreactive bone sialoprotein as a new marker of bone turnover in metabolic and malignant bone disease, *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 3289-3294
43. **Halleen JM, Karp M, Vilom S etc** – Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterisation of six monoclonal antibodies, *J Bone Miner Res* 1999, 14: 464-469
44. **Halleen JM, Alatalo SL, Suominen H etc** – Tartrate-resistant acid phosphatase 5b: a novel serum marker of bone resorption, *J Bone Miner Res* 2000, 15: 13337-1345
45. **Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL etc** – Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fractures in elderly women, *J Bone Miner Res* 2004, 19:386-393
46. **Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK etc** – Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover, *J Bone Miner Res* 2005, 20:1804-1812
47. **Kafienah W, Bromme D, Buttle DJ etc** – Human cathepsin K cleaves native type I and II collagens at the N-terminal end of triple helix, *Biochem J* 1998, 331: 727-732
48. **Goto T, Yamaza T, Tanaka T** – Cathepsins in the osteoclast, *J Electron Microscop* 2003, 52: 551-558
49. **Gelb BD, Shi GP, Chapman HA etc** – Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency, *Science* 1996, 273: 1236-1238
50. **Warnick R** – Variation in biochemical markers of bone turnover: sources, quantification, minimization, in: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L, "Bone markers. Biochemical and Clinical Perspectives", Martin Dunitz Ltd, London, 2001: 131-139
51. **Hannon R, Eastell R** – Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover, *Osteop Int* 2000, 11 (suppl. 6): S30-S44
52. **Looker AC, Bauer DC, Chesnut III CH etc** – Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions, *Osteop Int* 2000, 11: 467-480
53. **Greenspan SL, Dresner-Pollak R, Parker RA etc** – Diurnal variation of bone mineral turnover in elderly men and women, *Calcif Tissue Int* 1997, 60: 419-423
54. **Wichers M, Schmidt E, Bidlingmaier F etc** – Diurnal rhythm of Crosslaps in human serum, *Clin Chem* 1999, 45: 1858-1860
55. **Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC etc** – Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis, *J Bone Miner Res* 1996, 11: 337-349
56. **Mezquita-Raya P, Munoz-Torres M, Luna JD etc** – Relation between vitamin D insufficiency, bone density and bone metabolism in healthy postmenopausal women, *J Bone Miner Res* 2001, 16: 1408-1415
57. **Fatayerji D, Eastell R** – Age-related changes in bone turnover in men, *J Bone Miner Res* 1999, 14: 1203-1210
58. **Henry YM, Eastell R** – Biochemical markers of bone turnover: age, gender and race as sources of biological variability, in: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L, "Bone markers. Biochemical and Clinical Perspectives", Martin Dunitz Ltd, London, 2001: 95-106
59. **Chesnut III CH** – Sources of biological bone markers variability, in: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L, "Bone markers. Biochemical and Clinical Perspectives", Martin Dunitz Ltd, London, 2001: 119-121
60. **Ingle BM, Hay SM, Botjter HM etc** – Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture, *Osteop Int* 1999, 10: 399-407
61. **Zerwekh JE, Ruml LA, Gottschalk F etc** – The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects, *J Bone Miner Res* 1998, 13: 1594-1601
62. **Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser WJ** – Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover, *Clin Chem* 2001, 47: 1443-1450
63. **Rosen C, Chestnut CH III, Malinak NJS** – The predictive value of biochemical markers of turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation, *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82: 1904-1910
64. **Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C** for the Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group, Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women, *Bone* 1999, 24: 237-244
65. **Ross PD, Knowlton W** – Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers, *J Bone Miner Res* 1998, 13: 297-302
66. **Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B etc** – Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study, *J Bone Miner Res* 2000, 15: 1526-1636
67. **Cummings SR, Black D, Ensrud K etc** – Urine markers of bone resorption predict hip loss and fractures in older women: the Study of Osteoporotic Fractures, *J Bone Miner Res* 1996, 11: S128
68. **Gorai I, Yoshikata H, Kikuchi R etc** – The predictive value of biochemical markers of bone turnover for BMD in postmenopausal Japanese women, *J Bone Miner Res* 1999: S365
69. **Garnero P** – Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk, *Osteoporos Int* 2000, suppl. 6: S55-S65
70. **Garnero P, Husher E, Chapuy MC etc** – Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study, *J Bone Miner Res* 1996, 11:1531-1538
71. **Bauer DC, Black DM, Ensrud K etc** – Serum markers of bone turnover and fractures of the hip and spine: a prospective study, *J Bone Miner Res* 1999, 14 (suppl. 1): S147
72. **Ross PD, Wasnich RD, Knowlton WK etc** – Skeletal alkaline phosphatase (Tandem^R-R Ostase^R) measurements predict vertebral fractures: a prospective study, *J Bone Miner Res* 1997, 12 (supl. 1): S 150
73. **Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F etc** – Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study, *J Bone Miner Res* 1999, 14:1614-1621
74. **van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H etc** – Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study, *Brit Med J* 1996, 312:482-483
75. **Garnero P, Shih WJ, Gineyts E etc** – Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment, *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79: 1693-1700
76. **Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L etc** – Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomised clinical trial, *J Bone Miner Res* 1998, 13: 1431-1438
77. **Ravn P, Christensen JO, Baumann M etc** – Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment, *Bone* 1998, 22: 559-564
78. **Delmas PD** – Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs, *Osteop Int* 2000, suppl. 6: S66-S76
79. **Bjarnason NH, Christiansen C, Sarkar S etc** – Six month change in biochemical markers predict 3-year response in vertebral fracture rate in postmenopausal, osteoporotic women: results from the MORE study, *J Bone Miner Res* 1999, 14 (suppl. 1): S157
80. **Eastell T, Barton I, Hannon RA etc** – Antifracture efficacy of risendronate: prediction by change in bone resorption markers, *J Bone Miner Res* 2001, 16 (suppl. 1): S163
81. **Ravn P** – Prediction of response in bone mass by biochemical markers of bone turnover during antiresorptive therapy for prevention

- of osteoporosis, in: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L, "Bone markers. Biochemical and Clinical Perspectives", Martin Dunitz Ltd, London, 2001: 167-178
82. **Rosen HN, Moses AC, Garber J** etcm Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy, *Calcif Tissue Int* 2000, 66: 100-103
83. **Garnero P, Darte C, Delmas PD** – A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of turnover, *Bone* 1999, 24: 603-609
84. **Body JJ, Gaich GA, Scheele WH** etc – A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis, *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 4528-4535
85. **Meunier PJ, Roux C, Seeman E** etc – The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis, *N Engl J Med* 2004, 5: 459- 468

În actualitate

Corelații ale gonalgiei la subiecți relativ tineri

Artroza este cea mai comună formă de afectare articulară în țările dezvoltate, iar genunchiul este unul din cele mai frecvente localizări ale acesteia, cu o prevalență de 30% la persoane de peste 65%. Gonalgia și disabilitatea reziduală sunt manifestări clinice importante ale gonartrozei, însă durerea se corelează în mică măsură (doar 50%) cu constatările radiologice. Acest fapt se datorează capacității limitate de evaluare radiologică a părților moi. Introducerea rezonanței magnetice nucleare (RMN) permite evaluarea colecțiilor intraarticulare, a chistelor popliteale, a îngrosării sinoviale și a edemului osos – care în rapoarte recente se asociază cu durerea de genunchi.

Un studiu efectuat pe 371 subiecți relativ tineri, cu vârstă medie de 45 ani (între 26 și 61 ani) suferind de gonartroză, a urmărit corespondentul clinic al constatărilor utilizând chestionare pentru evaluarea durerii, iar defectele condrale, volumul cartilajului și aria osoasă a genunchiului drept au fost evaluate prin rezonanță magnetică nucleară RMN, în paralel cu radiografiile aceluiași genunchi. Telopectidul de legare C-terminal al colagenului tip II în urină (CTX-II) a fost determinat prin ELISA. S-au determinat înălțimea și indicele de masă corporală (IMC).

Prevalența durerii a fost de 35%. Scorurile defectelor condrale (femural și patelar, nu și

tibial însă) au fost semnificativ asociate cu gonalgia într-o manieră dependentă de doză (toate $p < 0.01$). Volumul cartilajului și aria osoasă nu s-au asociat cu durerea în analize multivariate. Nivelul urinar al CTX-II a fost mai mare la subiecții cu gonalgie ($p < 0.04$), dar această asociere a devenit nesemnificativă după ajustarea pentru IMC și osteofite.

În concluzie, gonalgia se asociază cu defectele condrale subtotale (în special femural și patelar), prezența osteofitelor, nivelul CTX-II și obezitatea, dar nu și cu alți factori. Pe lângă radiografie, RMN și markerii biochimici pot aduce informații suplimentare în explicarea cauzelor gonalgiei la subiecți relativ tineri.

Zhai G, Cicuttini F, Correlates of knee pain in younger subjects. Clin Rheumatol 2007, 26: 75-80

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ROMÂNE DE REUMATOLOGIE

www.srreumatologie.ro