

Normální hodnoty některých ukazatelů kostního obratu

u české dětské populace

Úvod

Skelet je největším orgánem v těle. Poskytuje mechanickou ochranu vnitřnostem, je zásobárnou minerálů a umožňuje pevný úchyt svalů. Kostní hmota se dynamicky a neustále obměňuje, a to již v intrauteriním období. Její nárůst se nazývá modelace (převažuje kostní formace nad resorpcí, zejména během dětství), její prostá obnova se nazývá remodelace (probíhá po celý život). Během procesů kostní resorpce i formace se do oběhu, případně do moči dostávají chemické látky, odštěpené při vzniku nové kostní hmoty nebo při degradaci staré kosti. Označují se jako ukazatele kostního obratu (bone turnover markers, BTM) a jejich detekcí lze sledovat změny kostního metabolismu. U dětí je třeba při interpretaci hodnot BTM vzít v úvahu řadu specifík období růstu a dozrávání. Během tohoto období se BTM mění zejména v závislosti na aktuální růstové rychlosti a ta je velmi individuální. Měření BTM v moči je spojeno s problémem správného sběru [1]; některé markery mají velmi významný cirkadiánní rytmus a intraindividuální variabilitu [2]; jejich hodnota by měla být vztažena ku kreatininu [3]. Z těchto důvodů je v dětském věku výhodnější stanovovat BTM v krvi. Jejich hodnoty jsou u dětí obecně nejvyšší do tří let života. Poté klesají a zůstávají relativně stálé, ač vždy vyšší než u dospělých, a druhým jejich významným vzestupem je pubertální růstový spurt, během něhož však změny BTM více odpovídají stadiu puberty než kalendářnímu věku [4]. V tomto období se zvyšuje celý kostní ob-

rat, ale formace kosti je významně nadřazena její resorpci [5]. Vzhledem k široké variabilitě normálních nálezů je pro sestavení referenční databáze u dětí třeba získat hodnoty BTM u poměrně velkého počtu zdravých jedinců. V níže popisované práci byly studovány dva vybrané laboratorní ukazatele – osteokalcin a N-terminální propeptid prokolagenu 1. typu.

Osteokalcin

Jedná se o malý protein (49 aminokyselin), tvořený osteoblasty a osteocyty. Jeho sekrece stimuluje diferenciaci osteoblastů a dozrávání osteocytů [6]. Aktivita genu pro osteokalcin je regulována kalcitriolem. Osteokalcin se v organismu vyskytuje jednak ve formě karboxylované (závislé na vitamínu K), která v přítomnosti kalcia zvyšuje vazbu vápníku na hydroxyapatit a reguluje mineralizaci kosti, jednak jako dekarboxylovaný osteokalcin, jenž nemá významnou afinitu ke kosti a je převážně uvolňován do oběhu, kde působí jako hormon. Je schopen zvyšovat proliferaci beta buněk pankreatu a zasahovat do energetického metabolismu ovlivněním sensitivity vůči inzulinu a glukózové tolerance [7, 8]. Účastní se i řízení syntézy testosteronu [9, 10]. Glukokortikoidy aktivitu osteoblastů a tím i sekreci osteokalcinu tlumí [11]. Osteokalcin se odebrává do EDTA a je pak po několik hodin stabilní v pokojové teplotě [12]. Má cirkadiánní rytmus, během dne kolísá asi o dvacet procent [13]. Sérové koncentrace osteokalcinu jsou spíše odrazem míry celkového kostního obratu než některé z jeho fází.

N-terminální propeptid prokolagenu 1. typu (P1NP)

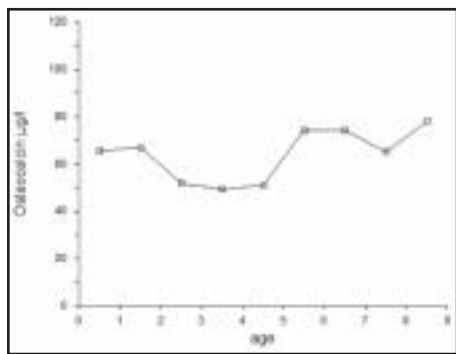
Proliferující osteoblasty a fibroblasty secernují do extracelulárního prostoru prekurzory prokolagenu 1. typu. Proteázy pak odštěpí amino- a karboxyterminální propeptidy, které se dostanou do oběhu jako P1NP a P1CP. P1NP má řadu výhod – je v séru stabilní v pokojové teplotě [12], v podstatě nemá cirkadiánní rytmus [14] a zaznamenává jen malou interindividuální variabilitu. Byl proto doporučen jako věrohodný oficiální ukazatel kostní formace u člověka [15].

Popis provedené studie

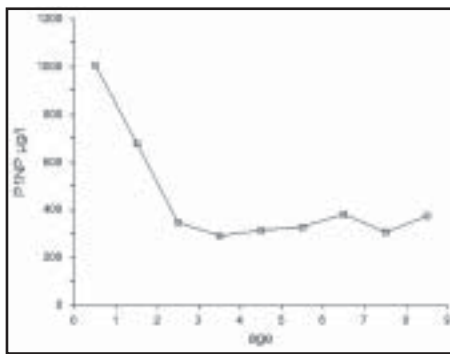
Nedávno publikované studie [16] se zúčastnilo celkem 439 dětí a dospívajících (232 chlapců a 207 dívek ve věku 0–18 let). Nikdo z účastníků neužíval farmaka, o nichž je známo, že ovlivňují kostní metabolismus, ani takový fakt neměl v osobní anamnéze. Nikdo také neměl žádné dietní omezení; frakturu v předchozích dvou letech (nebo jakoukoli zlomeninu s nepřiměřeným mechanismem vzniku kdykoli v životě); vyloučeny rovněž byly děti s chronickým onemocněním, jež by mohlo ohrozit normální vývoj skeletu. Za standardních podmínek byla u zúčastněných změněna výška postavy a hmotnost, zhodnocen stupeň pubertálního vývoje podle škály Tanner-Marshall a odebrána krev po nočním lačnění (kromě kojenců) ke stanovení koncentrace osteokalcinu a P1NP. Vzorky krve se stáčely a sérum bylo poté zmrazeno na -70° C k pozdější analýze.

Měření se provádělo pomocí monoklonálních protilátek proti osteokalcinu a P1NP elektrochemiluminiscencí na příslušném analyzátoru (Elecys total P1NP; N-Mid Osteocalcin; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Ve statistickém zpracování posloužil k porovnání výsledků mezi dívkami a chlapci dvouvýběrový t-test, neparametrický Mann-Whitney nebo Kolmogorov-Smirnovův test.

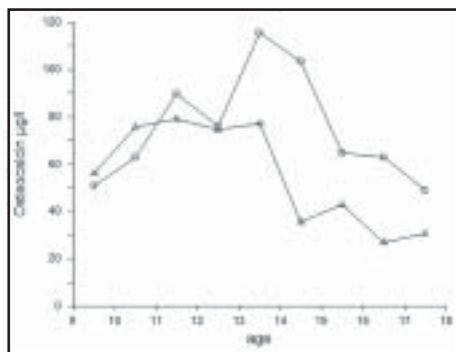
Hodnoty osteokalcinu byly vyšší než



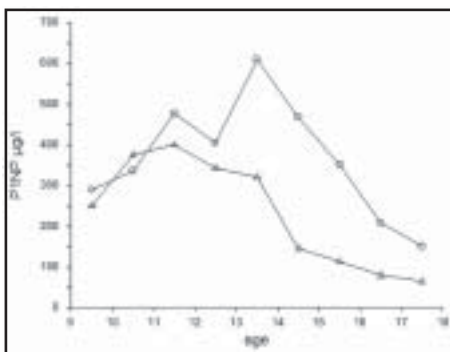
Graf č. 1: Osteokalcin u dětí před pubertou



Graf č. 3: P1NP u dětí před pubertou



Graf č. 2: Osteokalcin u dívek a chlapců během puberty
dívký ... Δ chlapci ... ○



Graf č. 4: P1NP u dívek a chlapců během puberty
dívký ... Δ chlapci ... ○

u dospělých po celé dětství. Ke vzestupu došlo u dívek mezi 11–13 rokem věku (maximum ve stadiu vývoje prsů B2–B3), u chlapců ve věku 13–15 let (ve stadiu vývoje genitálu G2–G3). Viz grafy 1, 2. P1NP zaznamenal velice vysoké hodnoty po narození a během prvního roku života s následným poklesem a opětným vzestupem během puberty, již s významnými rozdíly mezi pohlavími. Viz grafy 3, 4. U dívek byly nalezeny maximální hodnoty ve sta-

diu vývoje prsů B2–B3, u chlapců ve stadiu vývoje genitálu G2–G4.

Diskuse a závěry

Interpretace výsledků hodnot BTM není u dětí a dospívajících nijak jednoduchá. Jejich koncentrace v krvi (a případně moči) závisí na množství ukazatelů secernovaných během kostní formace při nárůstu kostní hmoty a současně z ní uvolněných při resorpčních dějích. Nelze je pouze vztahovat k množství kostní hmoty, která přibyla růstem [3]. Potvrzuje se, že vysoké hodnoty BTM v prvých 3 letech posléze klesají a opět stoupají s pubertálním růstovým spurtem [17]. Největší variabilitu lze zachytit v pubertálních stádiích 3–4 podle Tanner-Marshallovy škály [18]. V pozdní pubertě pak klesají oba sledované BTM na hodnoty známé u dospělých. Nepřekvapí, že obsah minerálu ve skeletu i denzita kostního minerálu v dospělosti vykazuje vztah k načasování puberty, zajímavé ale je, že nezáleží na její délce [19]. Odlišné změny BTM během puberty u dívek a chlapců mohou přispět k vysvětlení rozdílu v množství celotělového kostního minerálu u obou pohlaví v dospělosti. BTM mohou být vyšetřovány častěji než denzitometrie skeletu. Jejich výpovědní a prediktivní hodnotu ovšem limituje významná biologická variabilita nálezů. Existence referenční databáze pro vlastní dětskou populaci umožňuje adekvátnější posouzení výsledků vyšetření.

Literatura:

- 1) Mora S, Prinster C, Proverbio MC, et al. Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents: age-related changes and effect of puberty. *Cacif Tissue Int*. 1998; 63:369–374
- 2) Schönau E, Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism – problems and perspectives in paediatrics. *Horm Res* 1997; 48(Suppl. 5):50–59
- 3) Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporosis Int*. 2000; 11:281–294
- 4) Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman FR, et al. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1664–1671
- 5) van Coeverden SCCM, Netelenbos JC, de Ridder CM, et al. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. *Clin Endocrinol* 2002; 57:107–116
- 6) Shao J, Hang Z, Yang T, et al. Bone regulates glucose metabolism as an endocrine organ through osteocalcin. *Int J Endocrinol* 2015; art. ID 967673, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/967673>
- 7) Kode A, Mosialou I, Silva BC et al. *J Biol Chem* 2012;287:8757–8768
- 8) Klein GI. Insulin nad bone: recent developments. *World J Diab* 2014;5(1):14–16
- 9) Kirmani S, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd, Riggs BL, Amin S, Khosla S (2011) Relationship of testosterone and osteocalcin levels during growth. *J Bone Miner Res* 26:2212–2216
- 10) Oury F, Sumara G, Sumara O, et al. Endocrine regulation of male fertility. *Cell* 2011; 144:796–809
- 11) Ferron M, Lacombe J. Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Arch Biochem Biophys* 2014; 561:137–146
- 12) Stokes FJ, Ivanov P, Bailey LM, Frazer

- WD. The effects of samplings procedures and storage conditions on short-term stability of blood-based biochemical markers of bone metabolism. *Clin Chem* 2011; 57(1):138–140
- 13) Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP et al. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Translat Med* 2013;11:201 doi: 10.1186/1479-5876-11-201
- 14) Brown JP, Albert C, Nassar BA, et al. Bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Clin Biochem* 2009; 42:929–942
- 15) Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(8):1271–1274
- 16) Bayer M. Reference values of osteocalcin and procollagen type I N-propeptide plasma levels in a healthy Central European population aged 0–18 years. *Osteoporos Int* 2014; 25:729–736
- 17) Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, et al. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:443–449
- 18) Huang Y, Eapen E, Steele S, Grey V. Establishment of reference intervals for bone markers in children and adolescents. *Clin Biochem* 2011; 44(10–11):771–778
- 19) Gilsanz V, Chalfant J, Kalkwarf H, et al. Age at onset of puberty predicts bone mass in young adulthood. *J Pediatr* 2011; 158(1):52–57

Novinky portálu MojeMedicina.cz

Ve dnech 20. – 22. září 2015 se v Brně uskutečnil XII. celostátní sjezd České společnosti klinické biochemie s mezinárodní účastí. Nosným tématem sjezdu byla problematika klinické aplikace laboratorních aktivit, spolupráce s klinickými kolegy i jejich pohledy na klasické klinicko-biochemické domény. Tyto parametry splnil i workshop společnosti Roche, který jsme pro vás natočili a najdete ho na www.mojemedicina.cz.

Program workshopu:

IL-6 v detekci intraamniální infekce u pacientek s předčasným odtokem plodové vody

Doc. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D.

Porodnická a gynekologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Determination of vitamin D status in different patient populations: challenges and solutions

Gabriella Bobba, Ph.D.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

20 let Labor Aktuell CS

Ing. Lenka Nováková

Roche s.r.o., Diagnostics Division

Novinky v Roche portfoliu infekční diagnostiky

RNDr. Pavlína Šorfová

Roche s.r.o., Diagnostics Division

cobas® 6000 – 10 000 za 10

Ing. Vladimír Frančík

Roche s.r.o., Diagnostics Division