

Лабораториска поддршка во менаџмент на остеопороза и менопауза

Употребени заедно со стандардните антропометриски мерења, коскените маркери, се едни од најновите современи лабораториски алатки за менаџирање на остеопорозата.

Овие коскени маркери обезбедуваат брз увид во статусот на коската, со проценка на тековниот процес на коскениот метаболизам. **Коскените маркери, како основно надополнување на тестовите за одредување на Коскениот Минерален Дензитет (КМД), обезбедуваат подобар увид во ризикот и одговорот од терапијата, одошто КМД сам за себе.** Соочени со постменопаузата, за многу жени остеопорозата е најсериозна физиолошка последица на менопаузата, затоа што неретко, остеопоротичните фрактури резултираат со морбидитет и смрт.

Наша надеж е дека со правилната употреба на коскените маркери во клиничката лабораториска пракса, заедно со терапевтските предности и појасната претстава за хормоналните и биохемиските механизми на коскениот метаболизам, ќе ја доведе оваа уништувачка болест под контрола.

Преглед на менопаузата и коскениот метаболизам

Животниот циклус на жената може да се подели во три фази:

- репродуктивен период
- перименопауза (пременопаузални симптоми придружени со аменореа, што траат до една година)
- постменопауза (потврдена менопауза со изостанок на менструација најмалку една година)

Одредувањето на возраста на менопаузата е потешко, заради индивидуалните и популациски варијации.

Разни вкрстени и лонгитудинални студии ја покажаа возраста на менопаузата од 49-51 год. во Европа, 49 год. кај Афро-Американки во САД и Јужна Африка, 40 год. во Индија, Нова Гвинеја и Мексико. Разликите се должат на социо-економски, нутрициони фактори, разлики во здравствениот статус и сл. Животните навики, како внесување никотин и јаглероден диоксид со пушењето, може да го забрза настанувањето на менопаузата, со директно дејство на оваријалната циркулација, намалувајќи го хемоглобинот и уништувајќи ги неразвиените овуми (ооцити).

Бројот на фоликули содржани во овариумите, се намалува експоненцијално од раѓање па до менопауза, со брзина на деплеција која е најголема во декадата пред менопаузата. (табела 1.)

Како што фоликуларните резерви се намалуваат, ФСХ нивоата почнуваат да растат. Некои студии покажуваат раст на ФСХ кој започнува и кај жени и на 27 год. возраст.

Една студија има покажано раст на ФСХ на 29-30 год. возраст, со средно базално ниво од 7 И.Е./Л. До 40-тата год., средното базално ниво на ФСХ достигнува до 40 И.Е./Л. Хипотетички е дека концентрациите на инхибин се намалуваат со годините, како последица на редукција на фоликулите.

Намалувањето на инхибинот може да го објасни растот на ФСХ со годините, и покрај нормалните нивоа на естрадиол кај жените во менопауза.



За време на пери/пост менопаузалниот период, други физиолошки промени кои се случуваат се :

- намалување на нивото на естрадиол(<30 пг/мл или <110пмол/Л)
- зголемен естрон/естрадиол однос (>1)
- зголемени ЛХ концентрации(табела 2.)

Овие хормонални модуляции можат да предизвикаат непријатни симптоми кај предиспонирачки индивидуи, вклучувајќи напади на топли бранови, намалено либидо и остеопороза.

Остеопороза- етиологија и патологија

Остеопорозата е од особено значење , затоа што може сериозно да го наруши здравјето и долговечноста. Ова системско скелетно нарушување се карактеризира со намалена коскена маса и нарушување на коскената



микроархитектура, со последователна склоност кон фрактури.(Сл.2)

Многу фактори допринесуваат за забрзаната коскена ресорпција. Два главни фактори за развој на примарната остеопороза се возраста и пост-менопаузалниот статус.

Многу други состојби можат да доведат до настанување на секундарна остеопороза, како : Анорексия нервоза, Хиперпаратиреоидизам и Диабетес тип.1. Покрај тоа, и употребата на некои лекови се поврзува со губењето на коскена маса, посебно тироидно-заместителни лекови и

глицокортикоиди.

Остеопорозата се развива подмукло.Типично, симптомите не се покажуваат, се дури не се развијат напреднати стадиуми на коскена ресорпција.

Клиничките манифестации на остеопорозата вклучуваат:

- акутна и/или хронична болка во грбот,
- губење на висината на телото со нарушена статика,
- фрактури после минимална траума
- ограничени движења, неподвижност
- неможност за самогрижа, зависност од туѓа нега
- осаменост, депресија, намалување на квалитетот на живот

Многу често, првата спонтанa фрактура се јавува на прешлените. Ваквите фрактури обично се јавуваат после секојдневни физички активности, и можат, но и не мораат да бидат придружени со болка. Остеопорозата предизвикува постепено накривување на телото и губење на височината, што е типичен знак за ова нарушување .За 10-15 год. од менопаузата, рбетот може да се свитка како резултат на вертебралните фрактури. Кифозата на рбетот ќе влијае на градниот кош, правејќи ограничувања во дишењето.(Сл.4 и 5)

Коскен метаболизам

Коската претставува живо ткиво, кое се одржува низ постојаните циклуси на формација и ресорпција (разградување). Еден ремоделирачки циклус трае околу 100 дена. Приближно 10 % од скелетот се заменува за една година со процесите на ремоделирање.

Основни компоненти на коската се: минерали, органски матрикс и вода. Од вкупниот органски матрикс, 90 % е тип 1 колаген- хеликс протеин, вкрасено поврзано на Н-терминалниот и Ц-терминалниот крај на молекулата, формирајќи ја основната структура и тензиона сила на коската. Калцификацијата ја дава цврстината на коската. Разни болести, вклучувајќи ја и остеопорозата, го нарушуваат коскениот баланс на ресорпција и формација. Зголемена стапка на ресорпција, доколку не се третира, резултира со порозна коска која лесно се крши.

Коската се формира од остеобласти-клетки што мигрираат во деловите на коскена ерозија и го таложат колагенот и минералите во коскениот кавитети. Остеобластите синтетизираат такви коскени компоненти, како: остеокалцин (неколагенски протеин што е сензитивен маркер на коскена формација). Спротивно од тоа, остеокластите ја вршат коскена ресорпција, со секретирање на протеази, кој што го раствораат колагенот од органскиот матрикс и слободните врзани материјали од коскениот ткиво. Деградираните коскени фрагменти содржат пиридински вкрстени врски (деоксипиридинолин) кој се мери во урина или како пептид во крвта. Се верува дека остеокластите се вклучени во одржување на хомеостаза на коскениот течност, и со ослободување на скелетниот калциум, играат важна улога во хомеостазата на плазматскиот калциум.

Низок коскен минерален дензитет е важен ризик фактор за настанување на остеопоротични фрактури. Клиничките студии покажаа, дека, брзиот коскен метаболизам го зголемува ризикот од фрактури, независно од постојниот Коскен Минерален Дензитет. КМД дава податоци за моменталниот скелетен статус, но не е индикатор за стапката на коскениот метаболизам. За разлика од мерењата на КМД, кои не можат да дадат информации за брзината на коскениот метаболизам во период помалку од неколку години, биохемиските маркери обезбедуваат моментална индикација за брзината на влошувањето во примерокот на крв/урина. Значи, кога се вршат мерењата заедно, даваат подобар увид од мерењето на КМД посебно.

Проценето е дека околу 250 милиони луѓе во светот страдаат од остеопороза.



Финанските трошоци за третман на остеопорозата се огромни и допрва ќе растат драматично во следната деценија. Заедно, САД и ЕУ трошат 27 билиони евра за 2,3 милиони фрактури. Само во САД, се проценува дека има 8 милиони жени и 2 милиони мажи со остеопороза, и 18 милиони луѓе со остеопенија (субнормална коскена минерализација). Остеопороза-последични фрактури ќе се сретнат кај 1 од 2 жени и 1 од 8 мажи, над 50 год. возраст. Над 90% од фрактурите на колкот се последица од остеопороза. И покрај големата цена за третманот, важен дел е и животниот стил на човекот. Во просек, 17 % умираат од компликации, 25% бараат

долготрајна нега, 50 % имаат нарушен стил на живеење и 90 % се хоспитализираат.

Од 10 милиони Американци кои имаат остеопороза, најголем дел остануваат недијагностицирани, и од оние 23% кои се, само 9% добиваат третман. Во однос на ова, остеопорозата се категоризира со другите недијагностицирани болести, како хипертензијата и хиперхолестеролемија, со слични потенцијални катастрофални последици. Во однос на средствата кои се трошат на лекување на компликациите од остеопорозата, важно е да се идентификуваат оние со најголем ризик за фрактури и да се лекува болеста пред тие да се случат.

Прашањето на коскена маса

Коскената маса се зголемува кај двата пола за време на растот. После пубертетот, мажите развиваат скоро двојно повеќе коскена маса од жените, иако и кај двата пола врвот се постигнува во третата декада од животот. За ова време, процесите на ресорпција и формација се во еквилибриум. Зависно од индивидуалната коскена маса на 25 год. возраст, ќе постои помал или поголем ризик за остеопороза. Иако коскената маса се намалува и кај мажите и кај жените, намалувањето на естрогените кај жените во менопаузата предизвикува многу позабрзано губење на коскената маса. Во просек, жените имаат помалку коскена маса од мажите, и во менопаузата, ја губат многу побрзо. Стапката на намалување на КМД во менопаузата широко се разликува помеѓу жените, надминувајќи 5% годишно кај некои. Ваквите се викаат “Rapid bone losers”.

Забрзано губење на коскена маса кај постари жени

Загубата на коската продолжува низ годините на менопауза, со брзина која се зголемува со годините, особено на вратот на фемурот.

Дијагноза и ризик фактори

Бидејќи загубата на коската може да се спречи со мултипли форми на терапија, (хормон-заместителна, бифосфонати, промена на животен стил), особено е важно да се дијагностицира зголемената коскена ресорпција рано. Доколку тоа се направи, во време кога естрогенската продукција се намалува, со соодветната терапија која ќе се воспостави, ќе се избегнат компликациите. Третманот може да биде поефективен доколку се започне кратко по почетокот на менопаузата, во “тивката“ фаза на брзото губење на коскената маса, кога товарот на терапијата е превенција, а не враќање на коскената маса. Во времето кога фрактурата ќе се појави, дензитетот на коската е неповратно изгубен, така да рана детекција и превенција се единствениот начин да се намали големината на овој здравствен проблем.

Ризикот за остеопороза го вклучува следново:

1. Женски пол
2. Напредната возраст
3. Рана менопауза
4. Употреба на кортикостероиди / антиконвулзиви
5. Пушење и прекумерен внес на алкохол
6. Позитивна фамилијарна анамнеза

7. Диета сиромашна со калциум
8. Физичка неактивност

Лекови кои најмногу се поврзуваат со намалувањето на коскената маса се гликокортикоиди, но и дрги можат да допринесат, како: тироксин, хепарин, литиум, холестирамин, фенитоин, фенобарбитал, имуносупресивни лекови.

Третман на остеопорозата

Повеќе терапевтски пристапи се расположливи за превенција или третман на остеопорозата. Антиресорптивни супстанции се :

- Калциум
- Естрогени
- Калцитонин
- Бисфосфонати
- Калцитриол и витамин-Д-метаболити

Во прилог, голем број на коскено формациски-стимулирачки агенси се во развој - Натриум флуорид, Паратироиден хормон, Фактори на раст..

Лабораториска оценка на коскениот метаболизам

Коскениот “turnover” може да се процени со мерење на продуктите кои се создаваат при коскената ресорпција и формација.

Вообичаени маркери се:

- Коскено-специфичен изо-ензим на алкална фосфатаза (КАФ)
- **Остеокалцин**
- Ц- и Н- телопептиди
- **Деоксипиридинолин (ДПД)**

КАФ се продуцира од остеобластите. За време на коскената формација, остеобластите ослободуваат остеокалцин, кој сочинува 20-25% од тоталните неколагенски протеини во коската. Колагенот, главната компонента на органскиот коскен матрикс, се формира со раздвојување на пропептидите од проколагенот, создавајќи пропептиди како ко-продукти.

И ДПД и пиридинолинот (ПИД), се пиридиниумски вкрстени врски, кои се ослободуваат при коскената ресорпција. Додека ПИД се наоѓа во многу ткива, ДПД е повеќе коскено-специфичен. Како продукт на колагенската матурација, ДПД се наоѓа скоро исклучиво во коскениот колаген и не може да се рециклира за нова колагенска синтеза. Мерењата на ДПД покажано е дека корелираат со загубата на коскената маса мерена со промените во КМД. ДПД испитувањето, исто така обезбедува квантитативни резултати на екскрецијата на ДПД-вкрстените врски, како индикатор на коскена ресорпција. ДПД, како директен ко-продукт на остеокластична коскена деградација, е ослободен во циркулацијата, прочистен и излачен преку бубрезите, неметаболизиран, преку урината. Показува ден-за-ден варијации, многу помали од телопептидите. Нормалните вредности се до 5,4-7,4 нмол ДПД / ммол креатинин, кај мажи и жени следствено.

Immulate Pyrilinks-D е хемилуминисцентен имуноесеј за употреба на Immulate автоматизиран имуноанализатор. Во третманот на пациентите, ДПД тестовите служат за идентификација и мониторинг на оние со ризик за значајна коскена загуба, за кои се воспоставува антиресорптивна терапија. **Успешна терапија, доведува до забележлива редукција на ДПД во урината.** Резултатите од овој

едноставен уринарен тест го следат клиничкиот курс на болеста, и даваат доказ за успешноста на превенцијата на коскената загуба и како и третманот. (Студија-225 уринарни примероци, кај менопаузален статус, дејство на естрадиол и вредности на ДПД.)

Мерењата на ДПД даваат и брза информација за ефикасноста на терапијата со алендронат, за забрзана коскена ресорпција. Со можноста за ваков брз и ран одговор, постои одлична можност за мониторинг на терапијата кај индивидуални пациенти.

Коскените маркерите исто така се развиени за проценка на статусот на коскена формација. За разлика од алкалната фосфатаза, која е неспецифичен маркер, остеокалциот е таков специфичен маркер, кој е сензитивен индикатор на коскена формација. Бидејќи остеокалциот се ослободува од остеобластите и се инкорпорира во коскениот матрикс, фракцијата на новосозданиот Остеокалцин се ослободува во циркулацијата. Остеокалциот покажува циркадијален ритам, со нивоа кои што се највисоки навечер, и паѓаат наутро(крвта да се собира од 8-11.00)

Клиничката употреба на коскените маркери:

- **Остеопороза и менопауза**
- **Следење на ефектите од применетата терапија**
- **Прогноза за настанување на остеопоротски фрактури**
- **Пецет-ова болест**
- **Метастатски коскени тумори**
- **Хронична бубрежна инсуфициенција**
- **Рана детекција на компликации по операција на колк и др.**

Хормон-заместителна терапија и превенција на остеопороза

За третман на остеопорозата кај постменопаузалните жени, хормон-заместителната терапија, во форма на естроген со или без прогестерон, станува рутинска клиничка препорака. Целта на оваа терапија е да се превенираат компликациите поврзани со фрактури како резултат на остеопорозата. Контраиндикациите поврзани со репродуктивниот систем се историја на болеста за рак на дојка или утерус, ендометриоза, или пролиферирачки тумори на дојка со малигни тенденции. Останати контраиндикации се обезност и хепарна инсуфициенција. Соодветна хормонска терапија може да и донесе многу бенефити на жената, како:

- Подобар изглед, со подобрување на квалитетот на косата и кожата
- Подобар сексуален живот, со исчезнување на вагиналната и вулварна атрофија
- Отсуство на топли бранови
- Подобрување на расположението, без аксиозност и инсомниа
- Намалување на серумскиот холестерол
- Превенција или намалување на прогресијата на остеопороза
- Намалување на ризикот од фрактури

Ефектот на хормонската терапија на кардио-васкуларниот систем по менопаузата е сеуште неразјаснет докрај. Иако порано се мислеше дека ХЗТ нуди многу кардиоваскуларни бенефити, скорашните испитувања покажуваат

дека не постои големо намалување на ризикот за настанување на инфаркт или коронарна срцева болест.

Ефектот од третманот варира индивидуално, зависи од типот и дозата на хормонот што се употребува, како и од начинот на администрација. Недоволна терапија може да го врати ризикот од фрактури и другите симптоми.

Не постојат добро дефинирани препораки за прекинување на веќе започнатата хормонска терапија. За остеопорозата, превенцијата бара ран и долготраен третман, препорачливо да се почне пред менопаузата, и да продолжи во следните години. А, загубата на коскената маса, е процес што се случува континуирано и утврдено е дека третманот може да биде ефикасен, дури и кога е започнат неколку години подоцна.

Заклучок

Да се даде подобар квалитет на живот на жените, во следните 30-тина години по менопаузата, е најважниот придонес во навременото откривање и третирање на остеопорозата.

Сепак, успешни резултати се темелат на соодветна дијагноза и менаџирање на пациентот.

Лабораториската оценка на коскените маркери претставува одлична можност, доцните години од животот на жената да бидат навистина пријатни за живеење.

