

Markery kostního obratu u osteoporózy - společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) ČLS JEP a České společnosti klinické biochemie (ČSKB) ČLS JEP

Pikner R.^{1,2,3}, Palička V.⁴, Rosa J.⁵, Zikán V.⁶, Švagera Z.⁷, Racek J.², Friedecký B.^{8,4}, Kratochvíla J.⁸, Zima T.⁹

¹Oddělení klinických laboratoří a kostního metabolismu, Klatovská nemocnice a.s.

²Ústav klinické biochemie a hematologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

³Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví, Fakulta zdravotnických studií, Západočeská Univerzita v Plzni

⁴Osteocentrum, ÚKBD, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

⁵Osteocentrum Affidea Praha, s.r.o.

⁶Osteocentrum, 3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

⁷Ústav laboratorní diagnostiky, oddělení klinické biochemie, FN Ostrava

⁸SEKK s.r.o. Pardubice

⁹Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN Praha

SOUHRN

Publikace je společným stanoviskem České společnosti klinické biochemie a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu k využití markerů kostního obratu u pacientů s osteoporózou. Je doporučeno užívat PINP v µg/L jako marker kostní novotvorby a CTX-I v ng/L jako marker kostní resorpce. Odběr vzorku krve se provádí po nočním lačnění a je třeba se vyhnout enormní fyzické zátěži 24h před odběrem, u PINP není lačnění třeba. Vzorky krve odebírajte vždy mezi 7:00 -10:00 dopoledne. Akceptovatelné jsou jak sérum, tak EDTA plazma. EDTA plazma je vhodnější, když není možné CTX-I zpracovat do 8 hodin. Optimální doba separace krvinek od plazmy či séra je do dvou hodin po odběru. PINP není vhodným parametrem při léčbě systémově podávanými kortikoidy, kromě sledování efektu anabolické terapie. Abychom sjednotili interpretaci CTX-I a PINP, je doporučeno užívat pro systémy firmy Roche: základní referenční mez (CTX-I 100-600 ng/L u žen, 70-700 ng/L u mužů), (PINP 20 – 70 µg/L u žen i mužů), horní patologická mez (CTX-I 1000 ng/L u žen, 850 ng/L u mužů), (PINP 100 µg/L u mužů i žen) a pro firmu IDS: základní referenční mez (CTX-I 50-670 ng/L u žen, 90-780 ng/L u mužů), (PINP 20 – 75 µg/L u žen, 20-80 µg/L u mužů), horní patologická mez (CTX-I 1050 ng/L u žen, 850 ng/L u mužů), (PINP 100 µg/L u mužů i žen). Pro monitorování terapie je definována změna sérových hodnot CTX-I a PINP o 25 % jako LSC (nejmenší signifikantní změna), nebo v absolutní hodnotě to znamená změnu sérových hodnot CTX-I o 100 ng/L a u PINP o 10 µg/L.

Klíčová slova: kostní markery, PINP, CTX-I, osteoporóza, klinické využití, doporučení.

SUMMARY

The publication is a joint position of the Czech Society of Clinical Biochemistry and the Society for Metabolic Skeletal Diseases on the use of bone turnover markers in patients with osteoporosis. It is recommended to use PINP in µg/L as a marker of bone formation and CTX-I in ng/L as a marker of bone resorption. Blood sampling should be performed after an overnight fasting, an enormous physical load 24 hours prior to collection should be also avoided. Always take blood samples between 7:00 and 10:00 in the morning. Both serum and EDTA plasma are acceptable. EDTA plasma is preferable when CTX-I cannot be processed within 8 hours. PINP is not an optimal parameter in patients monitoring treated by corticoids, except anabolic therapy monitoring. Harmonised reference limits were recommended to unify their interpretation. For Roche systems we suggested basal reference range (CTX-I 100-600 ng/L for women, 70-700 ng/L for men), (PINP 20-70 µg/L for both men and women), upper pathological limit (CTX-I 1000 ng/L for women, 850 ng/L for men), (PINP 100 µg/L for both men and women) For IDS systems we suggested to use basal reference limit (CTX-I 50-670 ng/L in women, 90-780 ng/L in men), (PINP 20-75 µg/L in women, 20-80 µg/L in men), upper pathological limit (CTX-I 1050 ng/L in women, 850 ng/L in men), (PINP 100 µg/L in both men and women). For therapy monitoring, a 25% change in serum CTX-I and PINP values is defined as LSC (least significant change), or in absolute values it means 100 ng/L change of serum CTX-I and 10 µg/L change for PINP.

Keywords: bone markers, PINP, CTX-I, osteoporosis, clinical use, recommendation.

Úvod

Osteoporóza je pomalu se vyvíjející onemocnění, které řadu let probíhá skrytě bez příznaků. Při osteoporóze dochází k postupnému úbytku kostní hmoty a ke zhoršení mikroarchitektury a kvality kosti. Výsledkem je zvýšená kostní lomivost a vyšší riziko vzniku zlomenin. Typickým a často prvním klinickým příznakem je až osteoporotická zlomenina [1]. Ve věku 50 let má každá druhá žena (46 %) a každý pátý muž (22 %) riziko, že v průběhu svého života prodělají osteoporotickou zlomeninu. V České republice se v roce 2010 odhadovalo, že osteoporózou trpí 426 000 žen a 103 000 mužů. Zároveň se předpokládá, že v České republice dojde v letech 2010 -2025 k nárůstu osteoporotických zlomenin o 27 % [2]. To odpovídá i nárůstu incidence zlomenin proximálního femuru v České republice mezi roky 1981-2009. V hodnoceném období došlo k nárůstu o cca 260 % u žen a o 210 % u mužů [3].

V bezpříznakovém období je diagnostika osteoporózy založena na měření kostní hustoty (BMD) a zhodnocení rizikových faktorů. Jedním z rizikových faktorů osteoporotických zlomenin jsou i zvýšené koncentrace vybraných markerů kostního obratu (BTM) [1,4]. Daleko významnější roli má stanovení markerů kostního obratu při sledování efektu terapie osteoporózy [5].

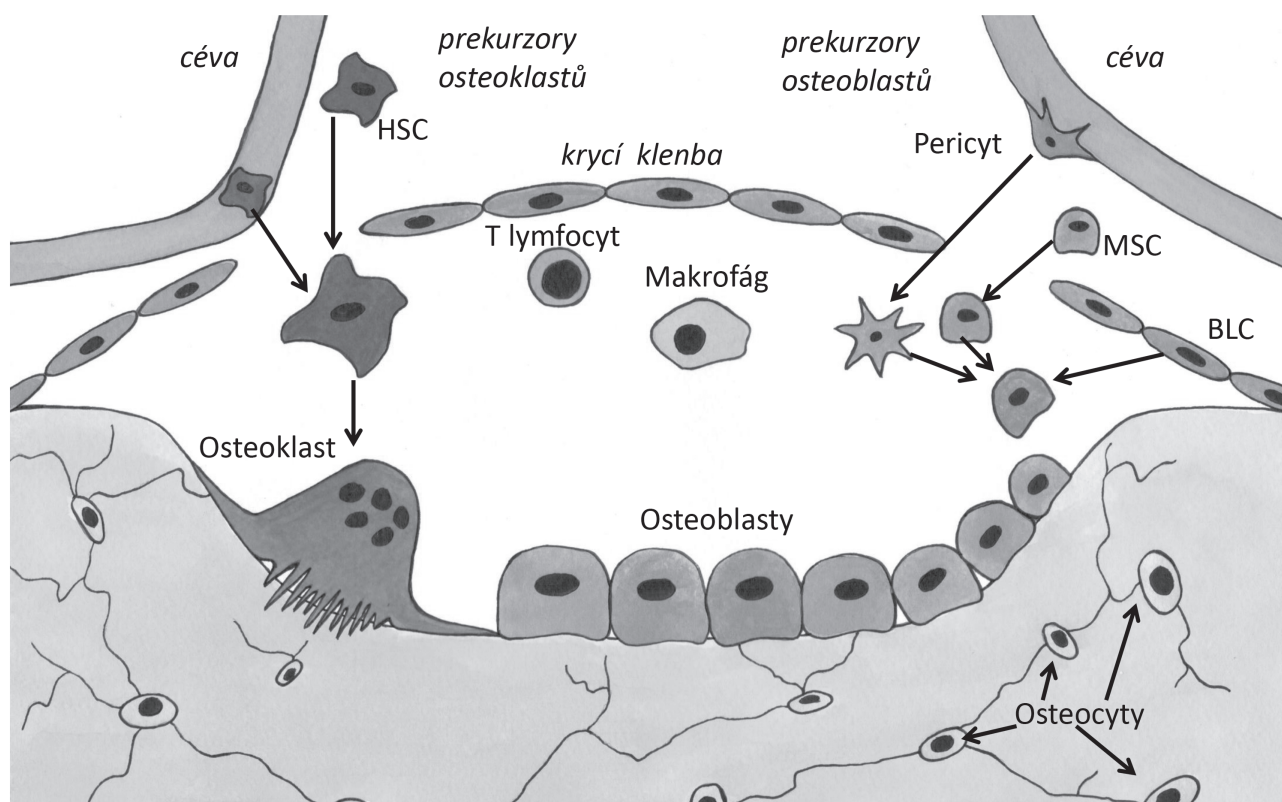
V této publikaci lze nalézt přehled možností využití BTM a jejich limitací v oblasti diagnostiky a léčby osteoporózy.

Kostní obrat

Kostní obrat je souhrnná aktivita dvou protichůdných procesů. Prvním je kostní resorpce reprezentovaná aktivitou osteoklastů a druhým kostní novotvorba reprezentovaná aktivitou osteoblastů. Pokud obě tyto aktivity probíhají propojeně v čase i místě, mluvíme o kostní remodelaci. Kostní remodelace je zodpovědná za obnovu staré či poškozené kostní hmoty, za uvolnění v kostní hmotě uložených růstových faktorů a podílí se na udržení kalciofosfátové homeostázy a acidobazické rovnováhy [6]. Remodelace probíhá lokálně v kostních mnohobuněčných remodelačních jednotkách (BMU – Bone Multicellular Unit, či BRC-Bone Remodeling Compartment). V trámčité kosti je BMU lokalizovaná na povrchu kosti, krytá klenbou mesenchymálních buněk (lining cells). Je tvořena specializovanými kostními buňkami osteoklasty, osteoblasty, osteocyty v kostní matrix, kostními povrchovými buňkami (tzv. lining cells), které ohraničují prostor BMU a dále endoteliálními buňkami, které tvoří kapiláry zajišťující prokrvení BMU (obr. 1).

V kortikální kosti formuje BMU tzv. „řezný kužel (cutting cone)“ s osteoklasty v čele, které následují osteoblasty s centrální kapilárou a nervovým zakončením a navazující pojivovou tkání (obr. 2) [7].

U zdravého dospělého jsou aktivovány 3-4 miliony BMU každý rok, z čehož jeden milion je právě aktivní. Délka celého procesu kostní remodelace se liší podle oblasti skeletu, ve kterém probíhá. Průměrná délka přestavby



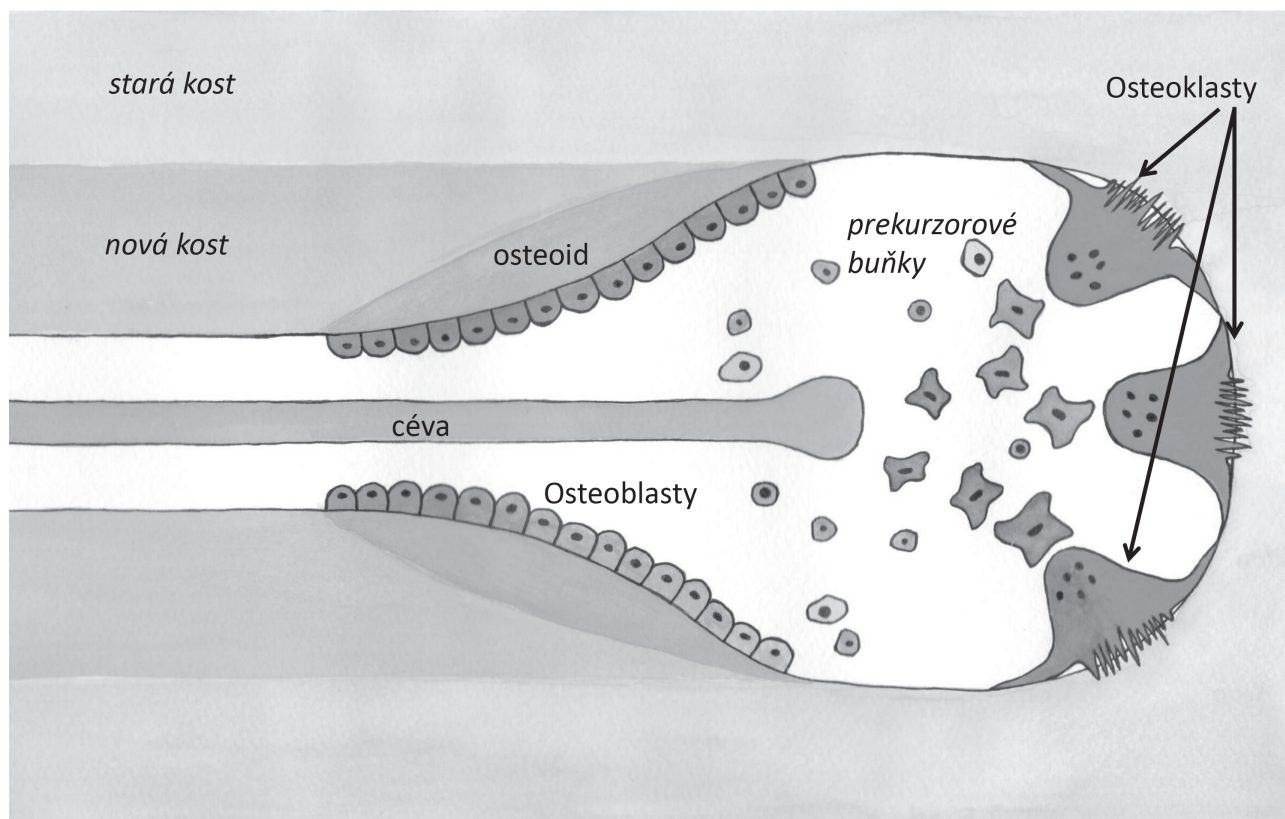
HSC = hematopoetická kmenová buňka

MSC = mezenchymální kmenová buňka

BLC = bone lining cell

BRC – bone remodeling compartment v trámčité kosti, mnohobuněčná jednotka krytá klenbou z bone lining cells (adaptováno z Sims and Martin BoneKEy reports 2014)

Obr. 1. Bone remodeling compartment v trámčité kosti



HSC = hematopoetická kmenová buňka

MSC = mezenchymální kmenová buňka

BRC – bone remodeling compartment v kortikální kosti, mnohobuněčná jednotka tvořící řezný kužel (cutting cone) (adaptováno z Sims and Martin BoneKey reports 2014)

Obr. 2. Bone remodeling compartment v kortikální kosti

spongiózní kosti je asi 200 dní, kdy většina (cca 150 dní) připadá na osteoblastickou kostní novotvorbu. Proces osteoresorpce trvá 2-3 týdny a novotvorby 5-6 měsíců (včetně mineralizace nově vytvořeného osteoidu). Proces se v daném místě opakuje za 2-5 let, frekvence je však rozdílná podle typu kostní tkáně, lokality a zátěže. Průměrně se ročně obnoví asi 10 % skeletu, ale i obnova se liší dle typu kostní hmoty. U kortikální kosti, která reprezentuje 75 % kostní hmoty, se obnoví pouze asi 4 %, ale u trabekulární kosti reprezentující 25 % kostní hmoty se obnoví 28 % kostní hmoty ročně [7, 8].

Dalším procesem je kostní modelace. Kostní modelace je proces tvarování kosti a změny jejího tvaru a růstu. Je dominantním procesem prvních 20 let života. V menší míře přetrvává i v dospělosti, kdy je zodpovědná za tvarovou adaptaci kosti na zátěž. Při modelaci není novotvorba místně a časově spřažena s resorpcí. Novotvorba probíhá typicky na periostálním povrchu, zatímco resorpce probíhá na endokortikálním povrchu [6, 7].

Markery kostního obratu (Bone Turnover Makers, BTM)

BTM jsou definovány jako molekuly měřené v krvi či moči, které odrážejí metabolickou aktivitu kostní hmoty a kostních buněk, ale samy nemají žádnou funkci v regulaci kostního obratu [9]. Tak jako kostní obrat je

složen z procesů kostní resorpce a novotvorby, stejně tak rozlišujeme markery kostní resorpce a markery kostní novotvorby. V roce 2010 International Osteoporosis Foundation a International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine doporučila sérové markery PINP (N-terminální propeptid prokolagenu typu I) a CTX-I (C-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu I) jako referenční markery klinických studií a tedy i pro klinickou praxi u osteoporózy (Tabulka 1) [9]. Stejně tak učinila i National Bone Health Alliance v roce 2012 [10]. Stanovení BTM v séru, či plazmě je preferováno oproti stanovení v moči z důvodu vysoké variability BTM v moči. Navíc, BTM v moči by měly být korigovány na kreatinin, jehož exkrece však klesá s věkem a s úbytkem svalové hmoty. Korekce na glomerulární filtraci vyžaduje 24 hodinový sběr v moči a vše výše uvedené způsobuje sníženou praktickou využitelnost stanovení BTM v moči [11].

Stanovení BTM velmi slabě ($r=0,21$; $-0,36$) koreluje s histomorfometrickým měřením. Zde je nutné si uvědomit, že sérové koncentrace BTM reprezentují celkovou aktivitu BMU v celém skeletu, zatímco histomorfometrické parametry reprezentují pouze malou část kostní hmoty (biopsie malého vzorku tkáně nejčastěji z lopaty kyčelní), přičemž míra kostního obratu se místně může lišit. Kostní biopsie jako „zlatý standard“ je invazivní, obtížně opakovatelná a nákladná [11, 12].

Stanoviska o použití PINP a CTX-I jako referenčních parametrů kostní novotvorby a resorpce byla znovu

Tabulka 1. Názvy a zkratky markerů kostního obratu dle [9]

Název	Zkratka	Materiál
Markery kostní novotvorby		
N-terminální propeptid prokolagenu typu I*	PINP	sérum, plazma
C-terminální propeptid prokolagenu typu I	PICP	sérum, plazma
Osteokalcin Nedostatečně karboxylovaný osteokalcin	OC unOC	sérum, plazma
Kostní frakce alkalické fosfatázy	bALP	sérum
Markery kostní resorpce		
C-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu I, α1 či β*	CTX-I	sérum, plazma, moč
N-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu I	NTX-I	sérum, plazma, moč
C-terminální, matrix-metaloproteinázami degradovaný, telopeptid kolagenu typu I	ICTP, CTX-MMP	sérum
Tartarát rezistentní kyselá fosfatáza, izoenzym 5b	TRAP5b	sérum, plazma,
Deoxypyridinolin	DPD	moč

*markery doporučené International Osteoporosis Foundation a International Federation of Clinical Chemistry jako referenční markery kostní novotvorby a resorpce

potvrzena stanovisky pracovní skupiny pro standardizaci kostních markerů IFCC-IOF [4] a National Bone Health Alliance (USA) [13] včetně jednotek.

Doporučení SMOS a ČSKB ČLS JEP č.1: Užívat PINP a CTX-I jako základní markery kostní novotvorby a resorpce.

Doporučení SMOS a ČSKB ČLS JEP č.2: Z důvodu harmonizace jednotek je doporučeno vyjadřovat CTX-I v ng/L a PINP v μ g/L.

Markery kostní novotvorby

PINP a PICP odráží míru syntézy kolagenu s maximem v proliferativní fázi osteoblastů, zatímco maximální aktivita bALP je v období vyžívání bílkovinné matrix a produkce osteokalcinu během mineralizace [12].

PINP (N-terminální propeptid prokolagenu typu I) PICP (C-terminální propeptid prokolagenu typu I)

Kolagen typu I představuje 90 % proteinové složky kosti (osteoidu). Prokolagen je syntetizován jako trimer složený ze dvou α 1 a jednoho α 2 řetězce [11]. Vytvoření finálního vlákna kolagenu vyžaduje odštěpení C-terminálního propeptidu (PICP) a N-terminálního propeptidu (PINP), které jsou následně uvolněny do cirkulace a mohou být detekovány v séru. Kolagen typu I je však kromě kosti syntetizován i v jiných tkáních, jako jsou kůže a šlachy, a PINP a PICP tedy nejsou 100% specifické pro kost. Kolagen typu I z kosti představuje největší podíl cirkulujících PINP a PICP, s výjimkou onemocnění s vysokým metabolickým obratem v tkáních obsahujících kolagen typu I [14]. V cirkulaci lze detekovat dvě formy PINP. Trimer PINP (intaktní PINP) a monomerní formy PINP. Trimery jsou vychytávány a degradovány v játrech (aktivní fibróza jater ovlivňuje jejich sérové hodnoty), zatímco monomery jsou vylučovány ledvinami [11]. Automatizované imunoanalytické metody k měření PINP jsou

od firmy Roche a firmy IDS. Roche Cobas detekuje jak trimer, tak monomer. Jde tedy o stanovení celkové koncentrace PINP v séru (PINP total). Hodnoty PINP firmy Roche jsou tak ovlivněny renální insuficiencí, a to od hodnot eGFR pod $0,5 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$ [15]. Naproti tomu imunoanalytické stanovení PINP firmy IDS iSYS stanovuje pouze trimer a jedná se tedy o stanovení PINP intaktní formy (PINP intact). Vzhledem k minimálnímu ovlivnění hodnot sníženou renální funkcí je tato metoda spolu s manuálním stanovením PINP Orion Diagnostika doporučena u pacientů s chronickým renálním selháním [4]. Výsledky rozdílných metod jsou mezi sebou nepřenositelné.

Osteokalcin (OC)

Osteokalcin je hlavním nekolagenním proteinem bílkovinné matrixe kosti. Po vlastní syntéze prochází posttranslační γ -karboxylací, která závisí na vitamínu K. Tato forma má tři zbytky kyseliny γ -glutamové a nazývá se karboxylovaný osteokalcin. Ten má silnou afinitu k hydroxyapatitu kostní tkáně a je na něj navázán. Původní význam pro mineralizaci se nepotvrdil. [16], ale OC kontroluje tvar a rozměry krystalů [17]. Při kostní resorpci je osteokalcin dekarboxylován a uvolněn do cirkulace. Dekarboxylovaný osteokalcin (UnOC) má zřejmě několik endokrinních funkcí. V posledních letech probíhá intenzivní výzkum o významu UnOC v oblasti kognitivních funkcí, při svalové adaptaci na fyzickou aktivitu a v endokrinním systému (sekrece inzulínu, zvýšení citlivosti k inzulínu a sekrece testosteronu). [16, 18, 19]. V cirkulaci lze detekovat jak karboxylovanou (kostní novotvorba), tak nedostatečně karboxylovanou formu. Navíc v séru cirkuluje také N-terminální-mid fragment osteokalcinu (zbytek 1.-43. aminokyseliny) [11]. Z výše uvedeného vyplývá, že naměřené hodnoty celkového osteokalcinu (karboxylované i dekarboxylované formy) jsou spíše markerem celkového kostního obratu, než jen novotvorby.

Kostní alkalická fosfatáza (bALP)

Prvním identifikovaným sérovým kostním markerem byla v roce 1923 alkalická fosfatáza [20]. Tento enzym je přítomen ve všech tkáních a katalyzuje hydrolyzu monoesterů fosfátů. Má řadu izoenzymů v závislosti na místě tkáňové exprese (střevní, placentární, zárodečných buněk, jaterní, ledvinná a kostní) [21]. Kostní izoenzym je klíčový pro kostní mineralizaci. Za fyziologického stavu představuje cca 50 % celkové sérové aktivity ALP. Na membráně osteoblastů hydrolyzuje difosfát na anorganický fosfát, který se slučuje s ionty vápníku a hořčíku a tvoří hydroxyapatit. Deficit ALP je spojen s genetickou poruchou hypofosfatázií [22]. Naopak izolovaně zvýšené hodnoty ALP lze pozorovat u Pagetovy choroby a měření ALP nebo bALP se užívá ke sledování efektu terapie [23]. Díky minimálnímu ovlivnění renálními funkcemi je kostní frakce ALP vhodným markerem u pacientů s chronickým renálním selháním (CKD-MBD) [24].

Markery kostní resorpce

Jsou to produkty aktivity osteoklastů. CTX-I, NTX-I vznikají katalytickou degradací kolagenu katepsinem K, zatímco ICTP vzniká degradací kolagenu aktivitou matrixových metaloproteináz [11]. Tartarát rezistentní kyselá fosfatáza (TRAP5b) je enzym, který se vyskytuje v lysozomech. Zatímco hodnoty CTX-I a NTX-I odrážejí resorpční aktivitu osteoklastů, hodnoty TRAP5b spíše reflektují jejich počet [12].

C-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu I (CTX-I) a N-terminální příčně vázaný telopeptid kolagenu typu I (NTX-I)

Vznikají a jsou uvolňovány do cirkulace během kostní resorpce osteoklasty. Jedná se o C- a N-terminální fragmenty kolagenu obsahující propojovací regiony (crosslinks – deoxypyridinolin a pyridinolin). V séru dochází k spontánní izomerizaci z α na β formu, a proto je někdy užíván termín β -CTX, β -Crosslaps. Tyto fragmenty mohou být stanoveny jak v séru, tak v moči, mají významnou cirkadiánní variabilitu a jejich sérové koncentrace významně klesají po jídle. V séru jsou finálně degradovány na malé fragmenty jako pyridinolin, deoxypyridinolin a hydroxyprolin, které jsou vyloučeny močí [11, 14].

ICTP

ICTP je produktem nefyziologické degradace kolagenu typu I pomocí matrixových metaloproteináz (MMP1, 2, 13, 14) [25]. Proto je často využíván jako marker degradace kosti u kostních metastáz a myelomu. [11, 26, 27].

TRAP5b

Tartarát rezistentní kyselá fosfatáza je syntetizována v kostech, slezině a plicích. Její izoenzym 5b je specifický pro osteoklasty a koreluje s jejich počtem více, než s jejich aktivitou. [28]. TRAP5b je nestabilní při pokojové teplotě (max. 8 hodin), v séru při +4°C 48 h

a 1 měsíc při -20°C, její aktivita se snižuje dlouhodobým zmrazením (stabilní 2 roky při -80°C), hemolýza stanovení významně neovlivňuje [11, 29, 30]. Koncentrace nejsou ovlivněny renálními funkcemi, proto lze TRAP5b využít jako marker kostní resorpce u pacientů s chronickým renálním selháním [31]. Rovněž je spolu s ICTP využitelný v časně detekci kostních metastáz [32, 33].

DPD (deoxypyridinolin)

Je spolu s pyridinolinem (PYR) produktem degradace kolagenu I, II a III, ale v kostním kolagenu je více DPD, než PYR. Výhodou odběru vzorku je stanovení v moči, což je kompenzováno větší variabilitou výsledků [14]. Je méně specifický než CTX-I a NTX-I [34]. Z důvodu snadnějšího odběru vzorku by mohl mít význam tam, kde je vyžadován opakovaný odběr vzorku v krátkém intervalu a u dětí. V současnosti je jeho stanovení obsoletní.

Preanalytická fáze stanovení u doporučených markerů CTX-I a PINP

Preanalytická fáze významně ovlivňuje kvalitu stanovení a interpretaci výsledků CTX-I a PINP. Velmi důležitá je volba odběrové soupravy, aditiva a skladování vzorků do analýzy.

Odběr a skladování vzorku

CTX-I má vyšší stabilitu v EDTA plazmě (24 h při pokojové teplotě, 2-8 dní při 2-8 °C) než v séru (8 hodin při 4 °C). PINP je mnohem stabilnější než CTX-I (při pokojové teplotě 24h, při 2-8 °C 5 dní a to jak v séru, tak v EDTA plazmě). Dlouhodobě lze vzorky skladovat při -20 °C, a to 3 měsíce CTX-I a 6 měsíců PINP. V případě potřeby skladovat vzorky po delší dobu (3 roky), je nutné je zmrazit na -70°C. Problém je ale u intaktního PINP, u kterého dlouhodobým skladováním dochází k nárůstu hodnot až o desítky procent. Vzorky na stanovení CTX-I a PINP je možné až 2x rozmrazit [13, 35].

Ovlivnitelné a neovlivnitelné faktory

Preanalytické faktory lze rozdělit na ovlivnitelné, neovlivnitelné a asociované s chorobnými stavy či léčbou viz Tabulky 2, 3 a 4. [11 - 14].

Faktory asociované s chorobnými stavy

V Tabulkách 4 a 5 jsou uvedeny faktory asociované s chorobnými stavy či léčbou. Obecně lze říci, že rozdílnou mírou jsou markery kostního obratu skoro vždy ovlivněny u onemocnění spojených se sekundární osteoporózou, a to v závislosti na stádiu a aktivitě onemocnění, typu a dávce léčby.

Po prodělané zlomenině přetrvává zvýšený kostní obrat až 12 měsíců, více je zvýšena novotvorba [36].

Tabulka 2. Ovlivnitelné faktory

Faktor	Efekt	Význam
Cirkadiánní variabilita	Nejvyšší hodnoty po půlnoci a nejnižší odpoledne, více ovlivněn CTX-I, PINP minimálně	Velký
Příjem stravy	Pokles CTX-I po jídle, PINP minimálně	Velký
Menstruační cyklus	Kostní obrat je nižší v luteální fázi	Nízký
Roční období	Vyšší kostní obrat v zimě (deficit 25 OH D), významnější u seniorů	Nízký
Fyzická aktivita	Intenzivní fyzická aktivita zvyšuje CTX-I a snižuje PINP	Nízký
Návyky	Excesivní užívání alkoholu, cigaret může ovlivnit	Nízký

Tabulka 3. Neovlivnitelné faktory

Faktor	Efekt	Význam
Věk	Vysoký kostní obrat u novorozenců, pokles v dětství, nárůst v pubertě, minimum ve 4. dekadě u žen, v 5. dekadě u mužů, nárůst po menopauze	Velký
Pohlaví	Mladí muži do 35 let mají vyšší kostní obrat, než ženy, postmenopauzální ženy mají vyšší kostní obrat, než stejně staří muži	Velký
Menopauza	Vyšší kostní obrat za několik měsíců od posledních menses a přetrvává několik let i déle.	Velký
Těhotenství, kojení	Vyšší kostní obrat, nejvyšší ve 3. trimestru	Nízký
Geografie, etnicita	Rozdíly v BMD a incidenci zlomenin, lokální rozdíly spíše dané životním stylem	Nízký

Tabulka 4. Ovlivnění kostního obratu klinickým stavem

Efekt	Klinické stavy
Zvýšený kostní obrat	Hyperparatyreóza, hypertyreóza, mnohočetný myelom (hlavně CTX-I), metastázy do kostí, dlouhodobá imobilizace, akromegalie, Crohnova choroba, anorexia nervosa, nové zlomeniny, revmatoidní artritida, jaterní selhání (konečná fáze hlavně PINP), těhotenství, laktace
Snížený kostní obrat	Hypoparatyreóza, hypotyreóza, hyperkortizolismus, deficit růstového hormonu, obezita, DM 2. typu

Tabulka 5. Ovlivnění kostního obratu léky

Lék	Efekt
Kortikoidy i.v., p.o.	Pokles PINP a mírný nárůst CTX-I na počátku léčby, pak pokles
Inhibitory periferních aromatáz, obdobné u agonistů GhRH	Zvýšení kostního obratu o 30 %, více resorpce
Vápník a vitamin D	Mírný pokles kostního obratu, předávkování vitaminu D vede k vysokému obratu, více resorpce
Antikoncepce hormonální	Estrogenní snižuje kostní obrat, medroxyprogesteron zvyšuje PINP, dlouhodobě pokles kostní hmoty a zvýšení resorpce
Léčba růstovým hormonem	Zvyšuje kostní novotvorbu
Antiepileptika	Dlouhodobá terapie zvyšuje kostní obrat
Thiazidová diuretika	Snižují kostní obrat
Antagonisté vitaminu K	Bez efektu na PINP a CTX-I

Chronická renální insuficience může mít jak zvýšený, tak normální či snížený kostní obrat v závislosti na typu kostní renální poruchy (CTX-I i PINP total se v séru významně kumulují) [15, 37].

Harmonizace a preciznost měření BTM

Harmonizace CTX-I a PINP očima studií referenčních intervalů

Harmonizace výsledků měření má zcela zásadní význam pro jejich klinickou interpretaci, pro srovnatelnost s jinými metodami a k záruce její nezávislosti na použité měřicí platformě, metodě měření a laboratoři, ve které se měření provádí (ICHCL AACC,

IFCC). Zásadní podmínkou harmonizovaných výsledků je standardizace metody a metrologická návaznost kalibrace na certifikovaný referenční materiál. Pokud tyto podmínky nejsou splněny, lze harmonizace výsledků dosáhnout pouze použitím stejné metody v různých laboratořích. Shrňeme-li situaci, nezbyvá, než konstatovat, že vlivem nedostatku harmonizace nejsou k dispozici ani obecné referenční intervaly obou doporučených markerů [38, 39]. Harmonizace u CTX-I a PINP proběhla v Austrálii v roce 2014 stanovením hodnot populačních referenčních intervalů pomocí diagnostik Roche. Zásadní výchozí této požadované harmonizace, která mají být respektována ještě před laboratorním měřením, jsou dvě:

- Omezení preanalytických vlivů snížením dávek jídla před odběrem a respektování diurnálních variací pomocí ranního lačného odběru
- Důsledné používání harmonizovaných jednotek měření, ng/L u CTX-I a µg/L u PINP a jejich vyžadování v programech Externího hodnocení kvality (EHK)

Ovlivnění výsledků CTX-I použitou metodou měření je významně vyšší, než u PINP [38, 39]. Z několika dalších studií referenčních intervalů [40, 41] plyne, že diference mezi testovacími soupravami u CTX-I běžně dosahují hodnot až 30 %, zatímco u PINP jsou jejich hodnoty minimální.

Mezilaboratorní srovnatelnost CTX-I a PINP očima dat programů externího hodnocení kvality

Z uvedených dat je zřejmá solidní analytická spolehlivost měření v jednotlivých laboratořích, stabilní v čase (5 let), ale zároveň i nutnost maximální metodické uniformity, aby bylo dosaženo také solidní mezilaboratorní reprodukovatelnosti. Z dat tabulek výsledků programů EHK (SEKK a RfB Německo) je závislost míry ovlivnění výsledků použitou metodou dobře patrná (Tabulky 6 a 7). Stejně zřetelně je vidět již uvedená vyšší závislost CTX-I a malá závislost PINP na použité metodě.

Doporučení SMOS a ČSKB ČLS JEP č. 3: Opatření k minimalizaci variability stanovení PINP a CTX-I.

- Odběr vzorku provést po nočním lačnění a vyhnout se enormní fyzické zátěži 24 h před odběrem (u PINP – lačnění není třeba)**
- Vzorky odebírejte vždy mezi 7:00-10:00 dopoledne.**
- Akceptovatelné jsou jak sérum, tak EDTA plazma. EDTA plazma je vhodnější, když není možné CTX-I zpracovat do 8 hodin.**
- Optimální doba separace krvinek od plazmy či séra je do dvou hodin po odběru.**

- PINP není vhodným parametrem při léčbě kortikoidy i.v. a p.o., kromě monitorace efektu anabolické terapie**
- Pokud vzorky nezpracujete v den odběru, je možné je zmrazit a ideálně stanovit najednou s použitím jedné šarže diagnostické soupravy, a to především v klinických studiích.**

Samotné zhodnocení výsledku by mělo probíhat v kontextu s účelem, dále se znalostí klinického stavu, komorbidit a aktuální terapie.

Referenční meze

Referenční meze jsou základním nástrojem v hodnocení výsledků. V případě kostních markerů je třeba v jejich hodnocení brát v úvahu účel, aktuální klinický stav a medikaci.

Dětská populace

I když využití markerů kostního obratu v dětské populaci není předmětem této publikace, je nutné si uvědomit, že u dětí a adolescentů referenční meze vykazují významnou závislost na věku, pohlaví, stádiu puberty, růstu a metabolismu a také zároveň na hladinách vitamínu D [42]. Jejich hodnocení tedy patří do rukou zkušených odborníků na kostní metabolismus u dětí. Pro českou populaci (1-18 let, n=439) jsou dostupná referenční rozmezí pro PINP a osteokalcin [43]. Pro CTX-I a evropskou kohortu existují data (n=1946) v korelaci na výšku a věkové rozmezí 3,5-8,5 roku [44]. Dále existují data z německé kohorty (2 měsíce -18 let, n=572) v korelaci s věkem, výškou, hmotností a stadiem puberty pro CTX-I, osteokalcin, bALP, ICTP a TRAP5b [45] a z kanadské kohorty (6-18 let, n=356) pro CTX-I, PINP, osteokalcin, ALP a bALP v korelaci s BMI, vitamínem D a PTH [42].

Tabulka 6. Mezilaboratorní reprodukovatelnost měření CTX-I a PINP ve dvou programech EHK, akreditovaných podle normy ISO 17043

Cyklus	Hodnoty CV [%]		
	SEKK 2015	SEKK 2019	RfB (DE)* 2019
CTX-I Roche	6,05	6,5	
CTX-I Všichni	6,2	6,5	23
PINP Roche	7,5	7,6	
PINP Všichni	7,6	7,6	8,8

*Referenzinstitut für Bioanalytik Bonn DE

Tabulka 7. Homogenita měřících systémů, použitých v programu EHK

Cyklus	% Roche
SEKK 2015 CTX-I	97
SEKK 2019 CTX-I	97
RfB* DE 2019	74
SEKK 2015 PINP	98
SEKK 2019 PINP	100
RfB* DE 2019	69

Dospělá populace

I u této populace jsou hodnoty kostních markerů závislé na pohlaví a věku jak u žen, tak i u mužů. Optimálním věkem pro stanovení referenčních mezí u žen je 30-45 let [4]. Důvodem je ukončení růstového období a zachovaná hormonální stimulace kosti. Ze stejných důvodů je u mužů optimální období pro stanovení referenčních mezí 35-50 let (pozdější ukončení růstu).

V posledních letech bylo publikováno několik kohort s problematikou referenčních rozmezí. Rozdíly v jednotlivých kohortách u premenopauzálních žen shrnuje Tabulka 8.

U dvou nejčastěji užívaných automatických analytických systémů firem Roche (Cobas) a IDS (iSYS) lze konstatovat, že referenční hodnoty se u žen prakticky neliší u PINP (pokud mají normální renální funkce), ale liší se u CTX-I. Rozdíly jsou dány mírně odlišnými věkovými skupinami a exclusion kritérii v jednotlivých kohortách [4].

Hodnoty kostních markerů jsou i u zdravých postmenopauzálních žen vyšší, než u premenopauzálních. Referenční meze postmenopauzálních žen Cobas, Roche [49] a iSYS, IDS [40] viz Tabulka 9.

Tabulky 10 a 11 shrnují referenční meze u imunoanalytického systému Roche (Cobas).

Stejně tak, jako je méně častá osteoporóza u mužů, je i méně publikací věnovaných referenčním mezím u mužů [39, 40, 54].

Ve studii Olmose a kol. [54] byly zjištěny referenční meze u mužů 17-71 µg/L pro PINP a 70 – 681 ng/L pro CTX-I (muži nad 50 let, 25OH D > 75 nmol/L, BMD T score > -2,5 SD a PTH < 6,85 pmol/L). Medián PINP byl 33,2 µg/L a medián CTX-I byl 270 ng/L.

V Tabulkách 12 a 13 jsou shrnuta referenční rozmezí u mužů pro imunoanalytický systém firmy IDS (iSYS).

Nastavení referenčních mezí a cílových hodnot pro léčbu osteoporózy

Premenopauzální referenční hodnoty u žen a u mužů mezi 30.- 50. rokem věku odpovídají období vyrovnané kostní remodelace. Jejich využití jako základních referenčních mezí má dva důvody:

1. hodnocení abnormalit kostního obratu v premenopauzálním období u žen a v příslušné věkové kategorii u mužů.

Tabulka 8. rozpětí referenčních mezí u premenopauzálních žen z jednotlivých studií

	Referenční meze pro CTX-I (ng/L)			Referenční meze pro PINP (µg/L)		
	Dolní mez	Medián	Horní mez	Dolní mez	Medián	Horní mez
Roche*	94-114	255-317	484-629	16,2-22,7	36,0-38,7	63,1-78,2
IDS*	50-109	230-249	544-670	12,9-21,8	36,6-36,7	65,5-66,8

* [38, 41, 46 - 49]

* [40, 41, 50]

Tabulka 9. rozpětí referenčních mezí u postmenopauzálních žen

	CTX-I (ng/L)	PINP (µg/L)
Roche	112-1018	19-100
IDS	90-1050	18-102

Tabulka 10. CTX- I (ng/L), Roche Elecsys [51]

CTX- I (ng/L)	N	Průměr	SD	Průměr +2SD
Premenopauzální ženy	254	299	137	573
Postmenopauzální ženy	429	556	226	1008
Muži 30-50 let	165	300	142	584
Muži 50-70 let	109	304	200	704
Muži nad 70 let	365	394	230	854

Tabulka 11. PINP (µg/L), Roche Elecsys [52, 53]

PINP (µg/L)	N	Medián	Dolní mez	Horní mez
Premenopauzální ženy	129	27,8	15,1	58,6
Postmenopauzální ženy	290	42,9	20,3	76,3
Muži 21-30 let	n.	n.	38,1	138,5
Muži 31-40 let	n.	n.	28,2	85,7
Muži 41-50 let	n.	n.	23,1	70,7
Muži 51-60 let	n.	n.	21,4	65,0
Muži 61-70 let	n.	n.	17,7	67,5

Tabulka 12. CTX- I (ng/L), iSYS IDS [40]

CTX- I (ng/L)	N	Dolní mez	Horní mez
Premenopauzální ženy	382	50	670
Postmenopauzální ženy	450	90	1050
Muži 35-49 let	349	90	780
Muži 50-69 let	491	60	730
Muži nad 70 let	139	50	610

Tabulka 13. PINP (µg/L), iSYS IDS [40]

PINP (µg/L)	N	Dolní mez	Horní mez
Premenopauzální ženy	382	19,3	76,3
Postmenopauzální ženy	450	18,2	102,3
Muži 35 -49 let	349	17,3	80,7
Muži 50-69 let	491	14,9	73,9
Muži nad 70 let	139	15,0	68,1

2. cílové hodnoty pro léčbu postmenopauzální osteoporózy a osteoporózy u mužů.

Horní referenční meze postmenopauzálních žen a starších mužů jsou nápomocné v případě, kdy hodnotíme pravděpodobnost abnormálního kostního obratu (sekundární osteoporózy, či jiné sekundární příčiny) u osob příslušného věku a pohlaví. Hodnoty nad horní referenční mezí upozorňují na možnou sekundární příčinu.

U žen je tedy vhodné nastavit premenopauzální hodnoty jako základní a horní referenční mez postmenopauzálních hodnot jako významně patologickou mez. Tím se omezí chybná interpretace při neznalosti menopauzálního statusu vyšetřované ženy a i případné hormonální substituce.

U mužů lze akceptovat hodnoty mezi 30.-50. rokem věku jako základní referenční rozmezí, nebo hodnoty u mužů nad 50 let za předpokladu BMD mimo pásmo osteoporózy, dostatečné substituce vitamínem D a absence sekundární hyperparatyreózy.

Fyziologicky u mužů kostní obrat s věkem klesá a je nižší než u postmenopauzálních žen. Proto významně patologická mez by měla být definována jako významně se lišící od horní referenční meze, ale nižší než u žen.

Hodnoty mediánu lze užít jako cílové hodnoty, která prokazuje dobrý efekt antiresorpční léčby a dobrou compliance s léčbou. Hodnoty kostního obratu pod mediánem základního referenčního rozmezí jsou spojeny s nejnižším rizikem vzniku osteoporotických zlomenin [5] a největším efektem antiresorpční léčby [55].

V České republice se majoritně využívá stanovení CTX-I a PINP na automatických imunoanalyzátoch firmy Roche. Jak je ukázáno v předchozích tabulkách, referenční meze jsou u kostních markerů především závislé na definování referenční populace (věk, komorbidita, stav zásobení vitamínem D, BMD, hodnoty PTH, užívání kontracepce atd.).

Doporučení SMOS a ČSKB ČLS JEP č. 4.: Doporučení k nastavení referenčních mezí pro CTX-I a PINP

Cílem je sjednocení interpretace výsledků CTX-I a PINP v rámci ČR.

U žen je tedy vhodné nastavit premenopauzální hodnoty jako základní a horní referenční mez postmenopauzálních hodnot jako významně patologickou mez. U mužů lze akceptovat hodnoty mezi 30.-50. rokem věku jako základní referenční rozmezí.

Doporučené nastavení referenčních mezí je navrženo pro imunoanalytické systémy firmy Roche v Tabulce 14 a IDS v Tabulce 15. Tyto meze jsou konsenzuální na základě dat uvedených v tabulkách (8-13).

Využití kostních markerů v klinické praxi

Diagnóza osteoporózy je až do současnosti založena na splnění denzitometrického kritéria osteoporózy (T-skóre $\leq -2,5$) a/nebo prodělání osteoporotické

Tabulka 14. Harmonizované, konsenzuální referenční meze pro klinické využití CTX- I a PINP v ČR pro imunoanalytický systém firmy Roche

Navržené referenční meze pro klinické využití	CTX- I (ng/L)		PINP (µg/L)	
	ženy	muži	ženy	muži
Dolní základní referenční mez	100	70	20	20
Horní základní referenční mez	600	700	70	70
Horní patologická mez	1000	850	100	100
Medián	300	270	36	33

Tabulka 15. Harmonizované, konsenzuální referenční meze pro klinické využití CTX- I a PINP v ČR pro imunoanalytický systém firmy IDS

Navržené referenční meze pro klinické využití	CTX- I (ng/L)		PINP (µg/L)	
	ženy	muži	ženy	muži
Dolní základní referenční mez	50	90	20	20
Horní základní referenční mez	670	780	75	80
Horní patologická mez	1050	850	100	100
Medián	230	280	36	38

zlomeniny [56, 57]. Kostní denzita velké části pacientů s „osteoporotickou“ zlomeninou je však mimo pásmo osteoporózy [58]. Byla identifikována řada rizikových faktorů, včetně nástrojů na kalkulaci rizika osteoporotické zlomeniny [59, 60]. Zároveň byla kalkulace rizika zahrnuta v některých doporučeních do indikačních kritérií k léčbě [61].

Markery kostního obratu u osteologických pacientů mají následující význam [61, 62]:

- predikují riziko zlomeniny nezávisle na BMD u neléčených pacientů,
- predikují míru poklesu BMD u neléčených pacientů,
- predikují efektivitu snížení rizika zlomeniny již 3–6 měsíců po zahájení léčby,
- predikují míru nárůstu BMD u léčených pacientů,
- pomáhají určit, zda pacienti užívají léčbu (compliance a perzistence),
- pomáhají stanovit délku přerušování terapie.

Význam BTM pro diagnózu a v diferenciální diagnostice osteoporózy

Přestože markery kostního obratu pomáhají v pochopení celé řady patofyziologických procesů v kosti [63], nelze je využít k diagnostice osteoporózy. Na základě znalosti hodnoty kostního markeru nelze určit, zda se jedná o osteoporózu, či nikoliv. Rovněž tak limitovaný význam mají v diferenciální diagnostice, i když zvýšené hodnoty nad referenční mez příslušného věku a pohlaví, či snížené u hypokortizolizmu a hypotyreóze, mohou upozornit na možnou sekundární etiologii osteoporózy [14]. Izolovaně zvýšené hodnoty ALP či bALP mohou pomoci diagnostikovat Pagetovu chorobu, nízké hodnoty naopak mohou svědčit pro hypofosfatázii. TRAP5b, bALP či intact PINP mohou mít význam v rozlišení histologických typů CKD-MBD [64]. Hlavní význam mají kostní markery především jako rizikový faktor zlomenin, mají prediktivní hodnotu změny BMD a jsou velmi cenné při kontrole efektu terapie.

Prediktivní hodnota BTM

Zvýšený kostní obrat (nad premenopauzální hodnoty) je u postmenopauzálních žen spojen se zvýšenou ztrátou kostní hmoty, především pokud je více zvýšena resorpce, než novotvorba [65 - 67]. Tato korelace je nejvýznamnější v časně postmenopauze, v porovnání s pozdějším obdobím (nad 70 let), či v premenopauzálním období [68]. BTM predikují i změnu BMD po zahájení anti-resorpční terapie. Čím vyšší je hodnota kostního obratu, tím větší bude pravděpodobně ná-

růst BMD během terapie [69, 70]. Tato data vycházejí z epidemiologických studií, tedy na individuální úrovni nemusí vždy odpovídat předpokladům z populačních studií. Zvýšené hodnoty BTM především predikují riziko osteoporotické zlomeniny a jsou považovány za nezávislý prediktivní faktor. Jak zvýšené hodnoty PINP, tak i CTX-I přibližně 1,2krát zvyšují, nezávisle na BMD, riziko osteoporotické zlomeniny, především proximálního femuru. [71]. V Příloze č. 1 je navržen algoritmus hodnocení vstupního vyšetření kostních markerů ve vztahu k diferenciální diagnostice osteoporózy a k jejich prediktivní hodnotě.

Poslední významnou prediktivní oblastí jsou nádorová onemocnění. Zvýšené hodnoty markerů kostní resorpce ICTP a CTX-I, případně TRAP5b reflektují změny v kostním metabolismu, které jsou asociované s nádorovým onemocněním, respektive s postižením kostní tkáně nádorovým onemocněním. Dále predikují zvýšené riziko tzv. skeletal related events, progresse onemocnění, odpověď na léčbu a kratší dobu přežití u mnohočetného myelomu [26] a také solidních nádorů především plic, prsu a prostaty [27, 33].

BTM a terapie

Logicky lze usuzovat, že při znalosti vstupních hodnot kostních markerů by bylo možné volit užití anti-resorpčních léků (denosumab, bisfosfonáty, SERM) u vysokého kostního obratu a naopak anabolických léků (teriparatid, abaloparatid) u nízkého kostního obratu. Tento přístup není u primární osteoporózy v současnosti doložen žádnými výsledky klinických studií [5].

Svůj význam však kostní markery prokázaly ve sledování efektu terapie. Neboť přestože je densitometrie „zlatým standardem“, změny BMD jsou velmi malé. Významných změn (3–6 % u proximálního femuru a 2–4 % u L páteře) dosahujeme většinou až po dvou letech terapie s výjimkou léčby teriparatidem a denosumabem [5, 14, 61]. Naproti tomu změny kostních markerů lze pozorovat již po několika dnech (denosumab, intravenózní bisfosfonáty), až 2-3 měsících (perorální bisfosfonáty, SERM) od zahájení terapie [13]. Bisfosfonáty a denosumab snižují kostní obrat o 40-85 %, nejvíce denosumab a kyselina zoledronová, zatímco SERM o 30-40 %. [11]. K hodnocení významnosti změny hodnoty kostního markeru je třeba znát hodnotu minimální klinicky významné změny (LSC), která je u PINP a CTX-I 25 % [9]. V Sheffieldu procentuální hodnoty převedli do praktičtější absolutní hodnoty, tj. LSC pro PINP >10 µg/L a LSC pro CTX-I >100 ng/L. Pokud je léčba efektivní, dojde ke změně větší, než LSC. Protože nejnižší

riziko zlomenin je při hodnotách kostních markerů pod mediánem referenčního rozmezí premenopauzálních žen a zároveň vstupní hodnoty se mohou mezi pacienty lišit až o desítky procent, je vhodné zhodnotit, zda kontrolní měření BTM vykazuje pokles pod hodnotou tohoto mediánu [5]. Tuto myšlenku podporuje i zjištění, že čím větší je pokles hodnot kostních markerů u anti-resorpčních léků, tím větší je snížení rizika vertebrálních zlomenin [55]. V Příloze č. 2 je navržen algoritmus zhodnocení změn kostních markerů při monitoraci efektu terapie u anti-resorpční léčby.

U anabolické terapie dochází opačně ke zvýšení PINP již během několika dnů, zatímco kostní resorpce se zvyšuje méně a později s maximem od 3. do 6. měsíce. Tyto změny jsou pomalejší u pacientů předléčených alendronátem, než raloxifenem či risedronátem. Romosozumab indukuje zvýšení PINP během 14 dní doprovázené obdobným poklesem CTX-I. Následně dochází k mírnému vzestupu CTX-I, ale stále pod výchozí hodnotu. Obdobně dochází k poklesu PINP, ale hodnoty PINP zůstávají nad bazální hodnotou [11]. V Příloze č. 3 je navržen algoritmus zhodnocení změn kostních markerů při monitoraci efektu terapie u anabolické léčby.

Doporučení SMOS a ČSKB ČLS JEP č. 5: Definice LSC u CTX-I a PINP pro potřeby monitorování efektu léčby.

Hodnota 25 % představuje LSC (minimální signifikantní změna) pro sérové hodnoty CTX-I a PINP, nebo lze využít i absolutní změny sérových hodnot, tj. o 100 ng/L u CTX-I a o 10 µg/L u PINP.

Přerušení terapie

Přerušení léčby denosumabem je doprovázeno nárůstem kostního obratu již tři měsíce po vynechání plánované dávky, s postupným nárůstem kostního obratu nad vstupní úroveň s vrcholem 12-18 měsíců po poslední dávce a následným poklesem. Zároveň dochází k poklesu kostní denzity k vstupním hodnotám. Tento „re-bound“ fenomén může být u některých pacientů doprovázen vznikem vertebrálních zlomenin v obdobné četnosti jako u neléčených. Ve větším riziku jsou pacienti s předchozí vertebrální zlomeninou [72].

Takový „re-bound“ fenomén nebyl popsán po léčbě bisfosfonáty. Proto ASBMR pracovní skupina doporučuje po pěti letech léčby perorálními a tříleté léčbě intravenózními bisfosfonáty zhodnotit další pokračování v léčbě. U žen ve vysokém riziku (jako např. seniři, nízké T-skóre v proximálním femuru, předchozí významná osteoporotická zlomenina, vysoké riziko zlomenin) je vhodné pokračovat v léčbě až 10 let u perorálních a šest let u intravenózních bisfosfonátů [73]. V období po přerušení léčby jsou pak kostní markery vhodným parametrem sledování změn kostního metabolismu. Změna BTM predikuje změnu BMD po přerušení léčby především v oblasti proximálního femuru, výsledky BMD v oblasti lumbální páteře mohou být zkráceny degenerativními změnami [74, 75]. Vzestup BTM o LSC

nebo nad medián premenopauzálních hodnot by měl vést k posouzení opětovného zahájení léčby [5].

Ve TRIO studii tří perorálních bisfosfonátů došlo během prvních dvou let léčby k odpovídajícímu poklesu BTM. Po následném přerušení terapie po dobu dvou let bylo možné sledovat postupný vzestup BTM většinou pod mediánem premenopauzálních hodnot a mírný, postupný pokles BMD v celkovém proximálním femuru k počátečním hodnotám. Míra poklesu BMD odpovídala míře vzestupu BTM, především CTX-I [74, 75].

Analýza podskupin studie HORIZON prokázala obdobný, ale delší efekt u kyseliny zoledronové. Jedna dávka kyseliny zoledronové vedla k redukci rizika zlomenin po dobu tří let [76]. Anti-resorpční efekt kyseliny zoledronové na BMD a BTM přetrvává až pět let [77]. V roce 2019 byla publikována studie sledování efektu přerušení léčby po pěti letech užívání alendronátu a třech i.v. dávkách kyseliny zoledronové ve studii FLEX a HORIZON-PFT Extension 1 [78]. Po přerušení byla zaznamenána stabilní BMD u kyseliny zoledronové po dobu 1,5 roku, a pak mírný pokles o 1,2% za tři roky po přerušení. U pacientů léčených alendronátem byl zřetelný pokles BMD již od počátku přerušení a po třech letech byl větší (o 2,3%), než u kyseliny zoledronové [78]. Tyto změny jsou stále v rámci běžné chyby měření denzitometru (2-4% L páteř, 3-6% HIP) [61]. PINP analyzované v této studii po třech letech vzrostlo nad 36 µg/L (medián premenopauzálních žen) u 42% pacientek po léčbě alendronátem a pouze u 24,6% pacientek po léčbě kyselinou zoledronovou. [78] V Příloze č. 4 je navržen algoritmus zhodnocení změn kostních markerů při monitoraci efektu terapie u anti-resorpční léčby [79].

Literatura:

1. **Kanis, J. A., Cooper, C., Rizzoli, R., Reginster, J.-Y.** European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos*, 2019, 30, p. 3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
2. **Svedbom, A., Hernlund, E., Ivergård, M. et al.** Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch. Osteoporos.*, 2013, 8, p. 137. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0137-0>
3. **Stepan, J. J., Vaculik, J., Pavelka, K. et al.** Hip Fracture Incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a Basis of the Country-Specific FRAX Model. *Calcif. Tissue Int.*, 2012, 90, p. 365–372. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9582-9>
4. **Morris, H. A., Eastell, R., Jorgensen, N. R. et al.** Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin. Chim. Acta*, 2017, 467, p. 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.06.036>
5. **Eastell, R., Pigott, T., Gossiel, F. et al.** DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur. J Endocrinol.*, 2018, 178, R19–R31. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0585>
6. **Langdahl, B., Ferrari, S., Dempster, D. W.** Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 2016, 8, p. 225–235. <https://doi.org/10.1177/1759720X16670154>

7. **Sims, N. A., Martin, T. J.** Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *BoneKey Rep.*, 2014, 3, article ID: 481. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.215>
8. **Manolagas, S. C.** Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr. Rev.*, 2000, 21, p. 115–137. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.2.0395>
9. **Vasikaran, S., Eastell, R., Bruyère, O. et al.** Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos. Int.*, 2011, 22, p. 391–420. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
10. **Bauer, D., Kregge, J., Lane, N. et al.** National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos. Int.*, 2012, 23, p. 2425–2433. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2049-z>
11. **Szulc, P.** Bone turnover: Biology and assessment tools. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2018, 32, p. 725–738. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.003>
12. **Eastell, R., Szulc, P.** Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2017, 5, p. 908–923. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30184-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30184-5)
13. **Szulc, P., Naylor, K., Hoyle, N. R. et al.** Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos. Int.*, 2017, 28, p. 2541–2556. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4082-4>
14. **Naylor, K., Eastell, R.** Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2012, 8, p. 379. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.86>
15. **Cavalier, E., Lukas, P., Carlisi, A. et al.** Aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in chronic kidney disease patients: the assay matters. *Clin. Chim. Acta*, 2013, 425, p. 117–118. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.07.016>
16. **Moser, S. C., van der Eerden, B. C. J.** Osteocalcin - A Versatile Bone-Derived Hormone. *Front. Endocrinol.*, 2018, 9, article ID: 794. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00794>
17. **Boskey, A. L., Gadaleta, S., Gundberg, C. et al.** Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone*, 1998, 23, p. 187–196. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(98\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(98)00092-1)
18. **Liu, Y., Liu, X., Lewis, R. J. et al.** Relationship between serum osteocalcin/undercarboxylated osteocalcin and type 2 diabetes: a systematic review/meta-analysis study protocol. *BMJ Open*, 2019, 9:e023918. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023918>
19. **Wei, J., Karsenty, G.** An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2015, 16, p. 93–98. <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9307-7>
20. **Siller, A. F., Whyte, M. P.** Alkaline Phosphatase: Discovery and Naming of Our Favorite Enzyme. *J Bone Miner. Res.*, 2018, 33, p. 362–364. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3225>
21. **Sharma, U., Pal, D., Prasad, R.** Alkaline Phosphatase: An Overview. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2014, 29, p. 269–278. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0408-y>
22. **Szabo, S. M., Tomazos, I. C., Petryk, A. et al.** Frequency and age at occurrence of clinical manifestations of disease in patients with hypophosphatasia: a systematic literature review. *Orphanet. J Rare Dis.*, 2019, 14, article ID: 85. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1062-0>
23. **Tan, A., Goodman, K., Walker, A. et al.** Long-Term Randomized Trial of Intensive Versus Symptomatic Management in Paget's Disease of Bone: The PRISM-EZ Study. In: *J. Bone Miner. Res.*, 2017, 32, p. 1163–1164. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbmr.3066>
24. **Ketteler, M., Block, G. A., Evenepoel, P. et al.** Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.*, 2017, 92, p. 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
25. **Garnero, P., Ferreras, M., Karsdal, M. A. et al.** The Type I Collagen Fragments ICTP and CTX Reveal Distinct Enzymatic Pathways of Bone Collagen Degradation. *J Bone Miner. Res.*, 2003, 18, p. 859–867. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.5.859>
26. **Terpos, E., Sezer, O., Roodman, D. et al.** The use of biochemical markers of bone remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 2010, 24, p. 1700–1712. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.173>
27. **Voorzanger-Rousselot, N., Juillet, F., Mareau, E. et al.** Association of 12 serum biochemical markers of angiogenesis, tumour invasion and bone turnover with bone metastases from breast cancer: a cross-sectional and longitudinal evaluation. *Br. J Cancer*, 2006, 95, p. 506–514. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603285>
28. **Halleen, J. M., Tiitinen, S. L., Ylipahkala, H. et al.** Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) as a marker of bone resorption. *Clin. Lab.*, 2006, 52, p. 499–509
29. **Wheater, G., Elshahaly, M., Tuck, S. P. et al.** The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl. Med.*, 2013, 11, article ID: 201. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-201>
30. **Haima, P.** TECOmedical Clinical and Technical Review, http://www.life-force-health.com/cms/wp-content/af-beeldingen/2015/02/TECO_TRAP5b_GB_0113_B.pdf [on-line: 01-06-2020]
31. **Shidara, K., Inaba, M., Okuno, S. et al.** Serum Levels of TRAP5b, a New Bone Resorption Marker Unaffected by Renal Dysfunction, as a Useful Marker of Cortical Bone Loss in Hemodialysis Patients. *Calcif. Tissue Int.*, 2008, 82, p. 278–287. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9127-4>
32. **Tang, C., Liu, Y., Qin, H. et al.** Clinical significance of serum BAP, TRACP 5b and ICTP as bone metabolic markers for bone metastasis screening in lung cancer patients. *Clin. Chim. Acta*, 2013, 426, p. 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.09.011>
33. **D'Oronzo, S., Brown, J., Coleman, R.** The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol.*, 2017, 9, p. 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.09.001>
34. **Park, S. G., Jeong, S. U., Lee, J. H. et al.** The Changes of CTX, DPD, Osteocalcin, and Bone Mineral Density During the Postmenopausal Period. *Ann. Rehabil. Med.*, 2018, 42, 441–448. <https://doi.org/10.5535/arm.2018.42.3.441>
35. **Lombardi, G., Lanteri, P., Colombini, A., Banfi, G.** Blood biochemical markers of bone turnover: pre-analytical and technical aspects of sample collection and

- handling. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2012, 50(5). <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0614>
36. **Ingle, B. M., Hay, S. M., Bottjer, H. M., Eastell, R.** Changes in Bone Mass and Bone Turnover Following Distal Forearm Fracture. *Osteoporos Int.*, 1999, 10, p. 399–407. <https://doi.org/10.1007/s001980050246>
 37. **Delanaye, P., Souberbielle, J.-C., Lafage-Proust, M.-H. et al.** Can we use circulating biomarkers to monitor bone turnover in CKD haemodialysis patients? Hypotheses and facts. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2014, 29, p. 997–1004. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft275>
 38. **Eastell, R., Garnero, P., Audebert, C., Cahall, D. L.** Reference intervals of bone turnover markers in healthy premenopausal women: Results from a cross-sectional European study. *Bone*, 2012, 50, p. 1141–1147. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.003>
 39. **Chubb, P., Byrnes, E., Manning, L. et al.** Reference intervals for bone turnover markers and their association with incident hip fractures in older men: the Health in Men Study. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015, 100, p. 90–99. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2646>
 40. **Michelsen, J., Wallaschofski, H., Friedrich, N. et al.** Reference intervals for serum concentrations of three bone turnover markers for men and women. *Bone*, 2013, 57, p. 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.09.010>
 41. **Guañabens, N., Filella, X., Monegal, A. et al.** Reference intervals for bone turnover markers in Spanish premenopausal women. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2016, 54(2). <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0162>
 42. **Huang, Y., Eapen, E., Steele, S., Grey, V.** Establishment of reference intervals for bone markers in children and adolescents. *Clin. Biochem.*, 2011, 44, p. 771–778. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.04.008>
 43. **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, p. 729–736. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2485-4>
 44. **Herrmann, D., Lauria, F., Mårild, S. et al.** Reference values of bone stiffness index and C-terminal telopeptide in healthy European children. *Int. J. Obes.*, 2014, 38, S76–S85. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.138>
 45. **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, p. 443–449. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1706>
 46. **de Papp, A. E., Bone, H. G., Caulfield, M. P. et al.** A cross-sectional study of bone turnover markers in healthy premenopausal women. *Bone*, 2007, 40, p. 1222–1230. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.01.008>
 47. **Glover, S. J., Gall, M., Schoenborn Kellenberger, O. et al.** Establishing a Reference Interval for Bone Turnover Markers in 637 Healthy, Young, Premenopausal Women From the United Kingdom, France, Belgium, and the United States. *J Bone Miner. Res.* 2009, 24, p. 389–397. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080703>
 48. **Vasikaran, S. D., Chubb, S. P., Ebeling, P. R. et al.** Harmonised Australian Reference Intervals for Serum PINP and CTX in Adults. *Clin. Biochem. Rev.*, 2014, 35, p. 237–242
 49. **Martínez, J., Olmos, J. M., Hernández, J. L. et al.** Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women. *Clin. Chim. Acta*, 2009, 409, p. 70–74. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.08.020>
 50. **Morovat, A., Catchpole, A., Meurisse, A. et al.** iSYS automated intact procollagen-1-N-terminus propeptide assay: method evaluation and reference intervals in adults and children. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, 51. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0531>
 51. **Insert.beta-CrossLaps_serum.ms_11972308122.V14.cs**, 2015. [on-line: 2018].
 52. **Roche BTM Promo Material CZ**, 2017 [on-line]
 53. **Insert.total P1NP.ms_03141071190.V11.cs**, 2015, [on-line: 2018]
 54. **Olmos, J. M., Hernández, J. L., Martínez, J. et al.** Bone turnover markers in Spanish adult men. *Clin. Chim. Acta*, 2010, 411, p. 1511–1515. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.010>
 55. **Bauer, D. C., Black, D. M., Bouxsein, M. L. et al.** Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *J Bone Miner. Res.*, 2018, 33, p. 634–642. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3355>
 56. **WHO Technical Report 843** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. World Health Organization, 1994.
 57. **WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis** (2000: Geneva S (2003) Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. World Health Organization
 58. **Sornay Rendu, E., Munoz, F., Garnero, P. et al.** Identification of Osteopenic Women at High Risk of Fracture: The OFELY Study. *J Bone Miner. Res.*, 2005, 20, p. 1813–1819. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050609>
 59. **Kanis, J. A.** WHO Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary health care level, 2007
 60. **Kanis, J. A., Johansson, H., Cooper, C. et al.** European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.*, 2013, 24, p. 23–57. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y>
 61. **Cosman, F., de Beur, S. J., LeBoff, M. S. et al.** Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos. Int.*, 2014, 25, p. 2359–2381. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>
 62. **Burch, J., Rice, S., Yang, H. et al.** Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health Technol. Assess.* 2014, 18(11), 1–180. <https://doi.org/10.3310/hta18110>
 63. **Luchavova, M., Zikan, V., Michalska, D. et al.** The effect of timing of teriparatide treatment on the circadian rhythm of bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *Eur. J Endocrinol.*, 2011, 164, p. 643–648. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1108>
 64. **Glendenning, P., Chubb, S. A. P., Vasikaran, S.** Clinical utility of bone turnover markers in the management of common metabolic bone diseases in adults. *Clin. Chim. Acta*, 2018, 481, p. 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.009>
 65. **Garnero, P., Sornay Rendu, E., Chapuy, M.-C., Delmas, P. D.** Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner. Res.*, 1996, 11, p. 337–349. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110307>
 66. **Rosen, C. J., Chesnut, C. H., Mallinak, N. J. S.** The Predictive Value of Biochemical Markers of Bone Turnover for Bone Mineral Density in Early Postmenopausal Women Treated with Hormone Replacement or Calcium

- Supplementation. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, p. 1904–1910. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.6.4004>
67. **Shieh, A., Ishii, S., Greendale, G. A. et al.** Urinary N-telopeptide and Rate of Bone Loss Over the Menopause Transition and Early Postmenopause. *J Bone Miner. Res.*, 2016, 31, p. 2057–2064. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2889>
 68. **Rogers, A., Hannon, R. A., Eastell, R.** Biochemical Markers as Predictors of Rates of Bone Loss After Menopause. *J Bone Miner. Res.*, 2000, 15, 1398–1404. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.7.1398>
 69. **Brown, J. P., Prince, R. L., Deal, C. et al.** Comparison of the Effect of Denosumab and Alendronate on BMD and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women With Low Bone Mass: A Randomized, Blinded, Phase 3 Trial. *J Bone Miner. Res.*, 2009, 24, p. 153–161. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0809010>
 70. **Eastell, R., Vrijens, B., Cahall, D. L. et al.** Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: Relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner. Res.*, 2011, 26, p. 1662–1669. <https://doi.org/10.1002/jbmr.342>
 71. **Johansson, H., Odén, A., Kanis, J. A. et al.** A Meta-Analysis of Reference Markers of Bone Turnover for Prediction of Fracture. *Calcif. Tissue Int.*, 2014, 94, p. 560–567. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9842-y>
 72. **Cummings, S. R., Ferrari, S., Eastell, R. et al.** Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner. Res.*, 2018, 33, p. 190–198. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3337>
 73. **Adler, R. A., Fuleihan, G. E.-H., Bauer, D. C. et al.** Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner. Res.*, 2016, 31, p. 16–35. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2708>
 74. **Naylor, K. E., Bradburn, M., Paggiosi, M. A. et al.** Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density. *Osteoporos. Int.*, 2018, 29, p. 1407–1417. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4460-6>
 75. **Naylor, K. E., McCloskey, E. V., Jacques, R. M. et al.** Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found.*, USA, 2019, 30, p. 917–922. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-04823-5>
 76. **Reid, I. R., Black, D. M., Eastell, R. et al.** Reduction in the Risk of Clinical Fractures After a Single Dose of Zoledronic Acid 5 Milligrams. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98, p. 557–563. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2868>
 77. **Grey, A., Bolland, M. J., Horne, A. et al.** Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate — Results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*, 2012, 50, p. 1389–1393. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.016>
 78. **Kim, T. Y., Bauer, D. C., McNabb, B. L. et al.** Comparison of BMD Changes and Bone Formation Marker Levels 3 Years After Bisphosphonate Discontinuation: FLEX and HORIZON-PFT Extension I Trials. *J Bone Miner. Res.*, 2019, 34, p. 810–816. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3654>
 79. **Boonen, S., Ferrari, S., Miller, P. D. et al.** Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: Effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk—a perspective. *J Bone Miner. Res.*, 2012, 27, p. 963–974. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1570>

Poděkování: Autoři děkují slečně Kateřině Škorvánkové za pomoc s překreslením obrázků 1 a 2 dle původního originálu se svolením autorů.

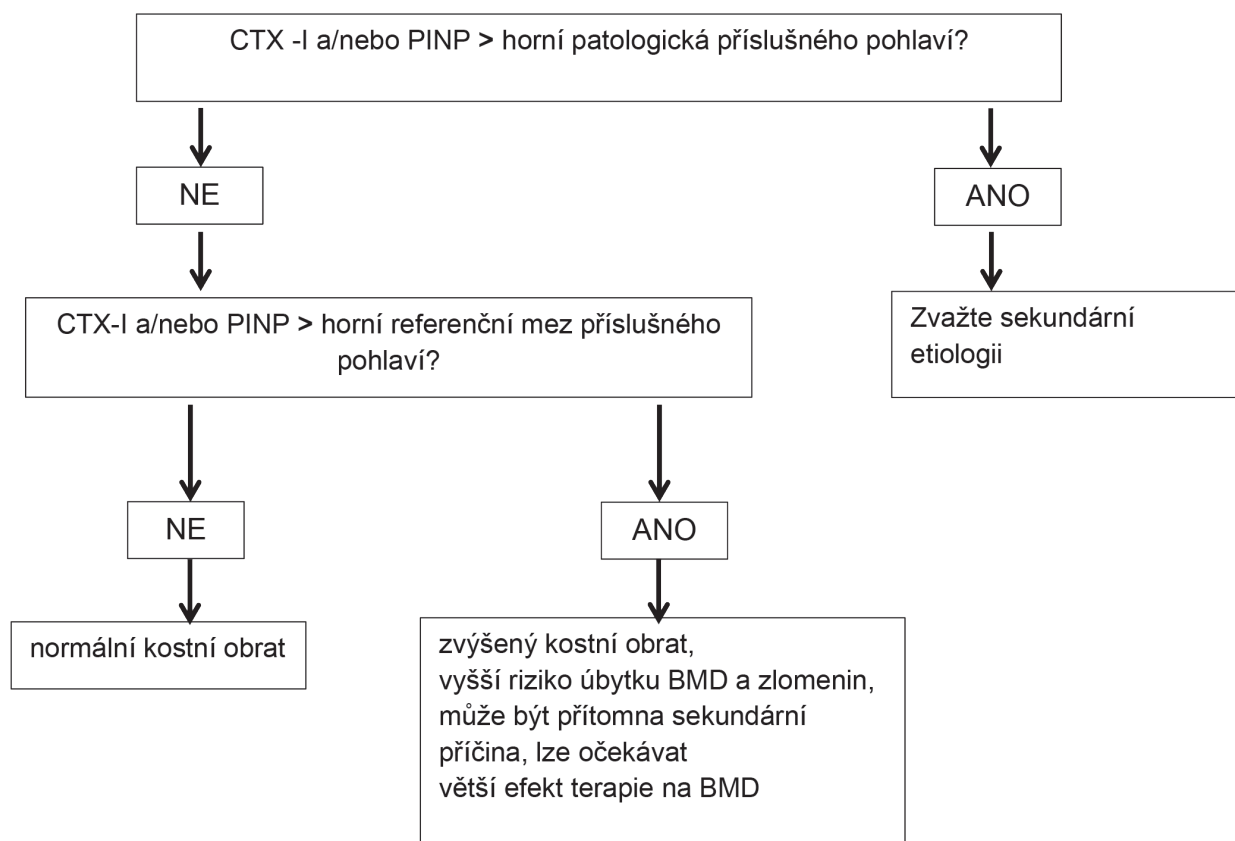
Autor a spoluautoři práce prohlašují, že v souvislosti se vznikem a publikací článku nejsou ve střetu zájmů a publikace nebyla podpořena žádnou farmaceutickou nebo diagnostickou firmou.

Hlavní autor Richard Pikner je honorovaný přednášející a člen poradního sboru společnosti Amgen Česká republika, honorovaný přednášející společností Takeda, Roche, DiaSorin, Abbott, Beckmann-Coulter.

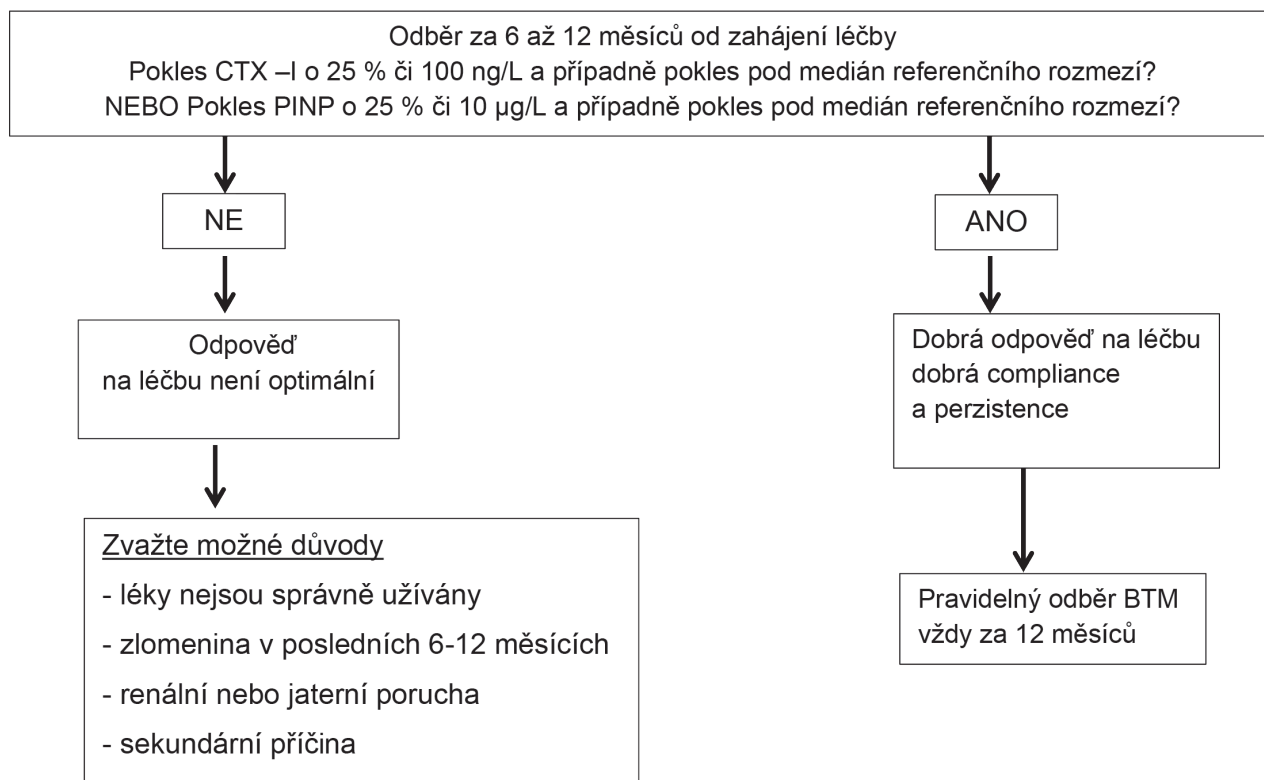
Adresa pro korespondenci:
MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

Oddělení klinických laboratoří a kostního metabolismu
Klatovská nemocnice a.s.
Plzeňská 969
339 01 Klatovy
e-mail: richard.pikner@klatovy.nemocnicepk.cz

Příloha 1: Algoritmus hodnocení vstupního vyšetření

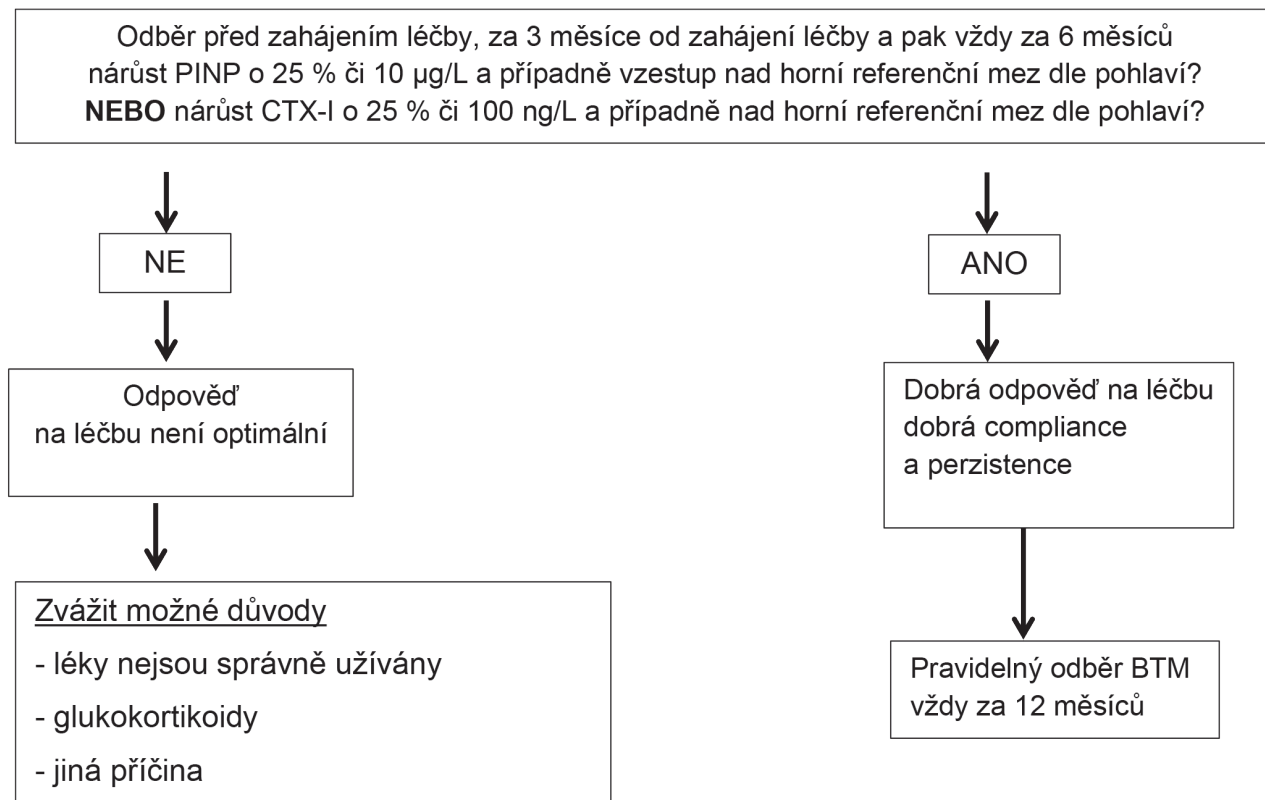


Příloha 2: Algoritmus hodnocení vyšetření během antiresorpční terapie



POZNÁMKA: v případě potřeby časnějšího odběru markeru kostního obratu, je nutné brát ohled na omezení frekvence úhrady u CTX-I (1x za šest měsíců) a PINP (1x za tři měsíce). Odběr musí být proveden za standardních podmínek (viz preanalytická variabilita! (např. sladký čaj = pokles CTX-I až o 50 %)

Příloha 3: Algoritmus hodnocení vyšetření během anabolické terapie



POZNÁMKA: v případě odběru markeru kostního obratu za tři měsíce od zahájení terapie, je nutné brát ohled na omezení frekvence úhrady u CTX-I (1x za šest měsíců) a PINP (1x za tři měsíce). Prakticky to může znamenat odběr po třech měsících pouze PINP a po šesti měsících PINP a CTX-I. Nárůst CTX-I bez vzestupu PINP by mohl znamenat i sekundární etiologii.

Příloha 4: Algoritmus hodnocení vyšetření při přerušení terapie

