

Wybrane wskaźniki przebudowy kości u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Bone turnover markers in rheumatoid arthritis patients

Kinga Lis

Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, kierownik Katedry prof. dr hab. Grażyna Odrowąż-Sypniewska

Słowa kluczowe: wskaźniki przebudowy kości, reumatoidalne zapalenie stawów.

Key words: bone turnover markers, rheumatoid arthritis.

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy była ocena stężenia wybranych wskaźników przebudowy kości (CTx i osteokalcyne) w surowicy kobiet chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono w grupie 31 kobiet chorych i odniesiono do grupy 35 kobiet zdrowych. W surowicy krwi oznaczono stężenie wskaźnika resorpcji tkanki kostnej C-końcowych usieciowanych telopeptydów kolagenu typu I (CTx), wskaźnika tworzenia tkanki kostnej osteokalcyne (Oc), stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oraz u kobiet chorych dodatkowo oznaczono obecność czynnika reumatoidalnego (RF).

Wyniki: Zaobserwowano wyższe stężenie CTx w surowicy kobiet chorych w porównaniu z wartościami uzyskanymi u kobiet zdrowych, przy porównywalnym stężeniu osteokalcyne. Resorpcja tkanki kostnej była ponadto nieznacznie wyższa w seropozytywnych przypadkach reumatoidalnego zapalenia stawów. U kobiet chorych stwierdzono wyższe stężenie białka C-reaktywnego w surowicy niż u kobiet zdrowych. Także u kobiet z seropozytywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów stężenie CRP było wyższe niż w surowicy kobiet z seronegatywną postacią choroby.

Wnioski: U kobiet chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwuje się nasiloną przebudowę tkanki kostnej. Odbudowa kości jest niewystarczająca w stosunku do jej resorpcji. Nie stwierdzono, aby tempo przebudowy kości było uzależnione od nasilenia procesu zapalnego. Resorpcja tkanki kostnej wydaje się niezależna od obecności czynnika reumatoidalnego w surowicy.

Summary

Background: The aim of the study was to evaluate level of bone turnover markers (CTx, osteocalcin) in serum rheumatoid arthritis women.

Materials and methods: 31 rheumatoid arthritis and 35 healthy women were included in the study. Serum level beta cross-laps (CTx), osteocalcin (Oc), and C-reactive protein (CRP) were measured. In the rheumatoid arthritis group serum rheumatoid factor was measured.

Results: CTx concentration in the serum rheumatoid arthritis patients was higher than in controls. Serum osteocalcin was at the same level in both groups. Bone degradation was insignificantly higher in seropositive rheumatoid arthritis women. Rheumatoid arthritis women have higher serum C-reactive protein concentration than the control group. The highest CRP level was characteristic for the seropositive rheumatoid arthritis patients.

Conclusions: Bone turnover seems to be enhanced in rheumatoid arthritis women. Reconstruction of bone is probably not sufficient relative to bone resorption. It does not seem that the bone resorption was dependent on increased inflammatory process. Bone degradation is probably independent of presence of rheumatoid factor in serum.

Adres do korespondencji:

dr med. Kinga Lis, Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, *Collegium Medicum* im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, e-mail: kzlis@gazeta.pl

Praca wpłynęła: 29.01.2007 r.

Wprowadzenie

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się symetrycznym zapaleniem stawów, występowaniem nadżerek na powierzchniach stawowych kości, zmian pozastawowych i powikłań układowych. Klinicznie choroba przejawia się deformacjami i upośledzeniem funkcji narządów ruchu, prowadząc do niepełnosprawności, kalectwa i przedwczesnej śmierci [1, 2].

Szacuje się, że na RZS choruje ok. 1–3% ogółu ludności, częstość zachorowania zaś zwiększa się wraz z wiekiem, osiągając szczyt pomiędzy 25. a 60. rokiem życia [3]. Zaobserwowano również, że kobiety w wieku przedmenopauzalnym chorują 2–3 razy częściej niż mężczyźni [4].

Zmiany w strukturach stawowych i tkance łącznej zachodzące w przebiegu RZS są wynikiem przewlekłego, immunozależnego procesu zapalnego. Rozrastająca się w wyniku zapalenia błona maziowa wydziela liczne cytokiny i enzymy proteolityczne, powodujące m.in. postępującą degradację tkanki kostnej prowadzącą do osteoporozy [2, 5, 6].

Radiologiczny obraz destrukcji stawu w przebiegu RZS charakteryzuje się postępującym zwężeniem szpary stawowej, osteoporozą okołostawową oraz powstawaniem jamek kostnych otoczonych obwódką osteoprotoczną, tzw. geod zapalnych i nadżerek kostnych. Zwężenie szpary stawowej jest wynikiem postępującego ubytku chrząstki stawowej. Geody powstają jako skutek niszczenia podkorowego kości, a nadżerki kostne są spowodowane degradacją tkanki kostnej od stroju stawu [3, 4, 7].

Cel pracy

Celem pracy jest ocena metabolizmu tkanki kostnej u kobiet chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w porównaniu z kobietami zdrowymi. Zbadano również zależność przemian metabolicznych tkanki kostnej od obecności lub braku czynnika reumatoidalnego oraz stanu zapalnego wyrażonego poprzez stężenie białka C-reaktywnego w surowicy.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 31 kobiet z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 25–75 lat. Jako grupę kontrolną przebadano 35 klinicznie zdrowych kobiet w wieku 42–62 lat.

Od wszystkich kobiet pobrano do badania 5 ml krwi żyłnej, z żyły łokciowej, w warunkach standardowych, w celu uzyskania surowicy. Zastosowano suche, szkla-

ne probówki zamkniętego systemu pobierania krwi Vacutiner (Becton Dickinson). Próbkę surowicy przechowywano w temperaturze minus 70°C do czasu wykonania oznaczeń.

W materiale badanym oznaczono stężenie wskaźnika resorpcji tkanki kostnej C-końcowych usieciowanych telopeptydów kolagenu typu I (CTX), wskaźnika tworzenia tkanki kostnej osteokalcyny (Oc), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), a u kobiet chorych dodatkowo oznaczono obecność czynnika reumatoidalnego (RF). Badania wykonano w jednej serii.

Stężenie CTx oznaczono zestawem Serum Cross Laps One Step ELISA (Nordic Bioscience). Obecność czynnika reumatoidalnego w klasie IgM oceniono zestawem ELISA (IMTEC Immunodiagnostika GmbH). Stężenie białka CRP oznaczono wysoko czułą metodą immunonefelometryczną z wykorzystaniem zestawu hsCRP CardioPhase (Dade Behring). Stężenie osteokalcyny oznaczono metodą immunoluminescencyjną zestawem LUMitest Osteocalcin (BRAHMS Diagnostica).

Analizę statystyczną otrzymanych wyników przeprowadzono za pomocą testu *t-Studenta* dla prób niezależnych (przy przedziale ufności 95%) oraz korelacji liniowej Pearsona.

Wyniki

Średni wiek kobiet chorych na RZS i zdrowych był porównywalny. Stężenie CTx w surowicy kobiet chorych było znamienne wyższe niż w surowicy kobiet zdrowych przy porównywalnym, w obydwu grupach, stężeniu osteokalcyny. Stężenie białka CRP było znamienne wyższe w surowicy kobiet chorych (tab. I).

W grupie kobiet chorych na RZS nie zaobserwowano znamienych zależności między badanymi parametrami. Stężenie osteokalcyny w surowicy kobiet zdrowych wykazywało znamienne korelację dodatnią z wiekiem tych kobiet ($R=0,39$; $p\leq 0,05$) oraz ze stężeniem CTx w ich surowicy ($R=0,62$; $p\leq 0,05$).

W surowicach ponad 45% kobiet chorych wykazano obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w klasie IgM. Pacjentki z seropozytywną i seronegatywną postacią choroby były w porównywalnym wieku. Nie zaobserwowano, aby stężenie CTx w surowicy kobiet z obecnym czynnikiem reumatoidalnym różniło się znamienne od obserwowanego w surowicy chorych z nieobecnym czynnikiem RF. Stężenie osteokalcyny w surowicy kobiet chorych z obydwu grup było porównywalne. Kobiety z seropozytywną postacią RZS charakteryzowało statystycznie istotnie wyższe stężenie CRP w stosunku do obserwowanego w surowicy kobiet z seronegatywną postacią choroby (tab. II).

Tabela I. Parametry badane w surowicy kobiet chorych na RZS i kobiet zdrowych**Table I.** Parameters in serum of rheumatoid arthritis and healthy women

Parametr badany	Kobiety chore na RZS średnia ± SD	Kobiety zdrowe średnia ± SD	p
wiek (lata)	52±12	51±5	NS
CTx (ng/ml)	1,25±1,56	0,62±0,26	≤0,02
Oc (ng/ml)	7,89±3,86	7,76±4,64	NS
CRP (mg/l)	4,57±5,93	1,10±0,91	≤0,04

NS – nieistotne statystycznie

Tabela II. Parametry badane w surowicy kobiet chorych na RZS z obecnym lub nieobecnym czynnikiem reumatoidalnym w surowicy**Table II.** Parameters in serum of seropositive and seronegative rheumatoid arthritis women

Parametr badany	Kobiety chore na RZS z czynnikiem reumatoidalnym (n=14) średnia ± SD	Kobiety chore na RZS bez czynnika reumatoidalnego (n=17) średnia ± SD	p
wiek (lata)	51±14	52±11	NS
CTx (ng/ml)	1,68±2,26	0,90±0,29	NS
Oc (ng/ml)	7,68±3,34	8,08±4,34	NS
CRP (mg/l)	7,23±7,60	2,37±2,78	≤0,02

NS – nieistotne statystycznie

W grupie chorych z czynnikiem reumatoidalnym w surowicy nie zaobserwowano znamienych zależności pomiędzy badanymi parametrami. U kobiet z seronegatywną postacią RZS wykazano jedynie znamieny wzrost stężenia CRP z wiekiem ($R=0,56$; $p\leq 0,05$).

Dyskusja

Reumatoidalne zapalenie stawów jest heterogenną, przewlekłą, immunozależną chorobą zapalną o niewyjaśnionej ostatecznie etiologii [2, 8]. Jednym z powikłań RZS jest osteoporoza, mająca wtórny charakter pozapalny [5, 6]. Zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej, przejawiające się ubytkiem masy kostnej, mogą występować lokalnie w obszarach zapalenia lub też przyjmować postać uogólnioną [2].

Badając metabolizm tkanki kostnej u kobiet chorych na RZS, Suzuki i wsp. [9] zaobserwowali nasiloną resorpcję tkanki kostnej w stosunku do obserwowanej u kobiet zdrowych, przy podobnym tempie procesów kościotworzenia w obydwu grupach. Zależność ta była szczególnie wyraźna u kobiet przed menopauzą. Także

Garnero i wsp. [10] u kobiet chorych na reumatoidalne zapalenie stawów wykazali wyższe stężenie CTx w surowicy niż u kobiet zdrowych. Podobnie badania przeprowadzone w niniejszej pracy sugerują nasiloną degradację tkanki kostnej, obrazowaną przez znamienne wyższe stężenie CTx w surowicy kobiet chorych niż u kobiet zdrowych. Biorąc pod uwagę porównywalne stężenie osteokalcyny w surowicy kobiet z obydwu grup, można przypuszczać, że u kobiet chorych procesy odbudowy tkanki kostnej nie nadążają za jej utratą. Potwierdzać to może także brak korelacji pomiędzy stężeniem CTx i osteokalcyny w surowicy kobiet chorych, przy znamiennej zależności dodatniej pomiędzy tymi parametrami, jaką zaobserwowano w grupie kobiet zdrowych. Ravn i wsp. [11, 12] również opisywali dodatnią korelację pomiędzy stężeniem osteokalcyny i CTx w surowicy zdrowych kobiet w okresie pomenopauzalnym.

Reumatoidalne zapalenie stawów jest chorobą wyrażającą się uogólnionym procesem zapalnym. Jak zaobserwowano w niniejszej pracy, stężenie białka C-reaktywnego w surowicy kobiet chorych na RZS było

znacznie wyższe w porównaniu ze stężeniem CRP u kobiet zdrowych. Korczowska i wsp. [17] także zanotowały zwiększone stężenie białka C-reaktywnego oraz innych białek ostrej fazy u chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną, ponadto wraz z obniżeniem stężenia białek ostrej fazy stwierdza się zmniejszenie liczby zajętych chorobą stawów [17].

Aman i wsp. [18] oraz Green [15] zaobserwowali, że dla RZS charakterystyczne jest stopniowe zmniejszenie gęstości kości, korelujące z nasileniem procesów zapalnych, a stężenie CRP może być przydatne przy przewidywaniu utraty masy tkanki kostnej i koreluje dodatnio z zaawansowaniem zmian w obrazie radiologicznym. Badania przeprowadzone w niniejszej pracy nie potwierdziły tej zależności, nie zaobserwowano bowiem żadnej statystycznie znamiennej zależności pomiędzy stężeniem białka CRP a poziomem oznaczonych wskaźników przebudowy tkanki kostnej.

Szacuje się, że czynnik reumatoidalny występuje w ok. 75–85% przypadków RZS, a we wczesnej fazie choroby jedynie u 25–30% chorych, ponadto obecność tego czynnika stwierdza się także w wielu innych jednostkach chorobowych oraz u ok. 3–5% ludzi zdrowych [4, 8, 13]. Także w niniejszej pracy obecność czynnika reumatoidalnego wykazano jedynie u ok. 45% kobiet chorych.

Według Gburka [14] oraz Greena [15] zmiany metaboliczne w kościach występują częściej w seropoztywnej grupie osób chorych na RZS niż w grupie seronegatywnej. W niniejszej pracy nie stwierdzono znamienych różnic w stężeniu CTx bądź osteokalcyny w surowicy kobiet chorych na postać seropoztywną i seronegatywną RZS. Potwierdza to obserwacje Barlanda i wsp. [16], wg których obecność lub brak czynnika reumatoidalnego w surowicy nie może stanowić ani kryterium rozpoznania RZS, ani też nie pozwala wnioskować o tempie przemian metabolicznych tkanki kostnej w przebiegu tej choroby. Także w dyskutowanej pracy stężenia wskaźników przebudowy tkanki kostnej w grupie seropoztywnej i seronegatywnej były podobne. Obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy zdaje się zatem nie mieć wpływu na tempo przebudowy tkanki kostnej.

Wydaje się, że bardziej nasilony proces zapalny jest charakterystyczny dla osób chorych z obecnym w surowicy czynnikiem reumatoidalnym. Zdaniem Amana i wsp. [18] znacznie podwyższone stężenie CRP występuje u chorych z seropozytywną postacią RZS.

Szacuje się, że u 75% chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obecne są cechy uogólnionej osteopatii. Wyniki badań własnych wskazują na występowanie rozprężenia procesu przebudowy kości w RZS, którego cechą charakterystyczną jest znaczna przewaga resorpcji nad kościotworzeniem.

Wnioski

Wysokie stężenie CTx w surowicy kobiet chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, przy podobnym stężeniu osteokalcyny, w porównaniu ze stężeniem tych wskaźników w surowicy kobiet zdrowych przemawia za nasiloną resorpcją tkanki kostnej. Brak korelacji pomiędzy stężeniem CTx i osteokalcyny u pacjentek z RZS sugeruje rozprężenie procesów kościotworzenia i kościodestrukcji w grupie badanej. Nie wydaje się, że tempo przebudowy tkanki kostnej w przebiegu RZS jest uzależnione od nasilenia procesu zapalnego. Otrzymane wyniki sugerują, iż jest ono niezależne od obecności czynnika reumatoidalnego w surowicy.

Piśmiennictwo

1. Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2000; 38S: 8-12.
2. Lewicki M, Lewicka K, Goździk J, Kucharz EJ. Patogeneza powstawania zmian kostnych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Przegl Lek* 2002; 59: 912-914.
3. Kokot F. Choroby wewnętrzne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000; 531-548.
4. Vikingsoon A, Graziano FM. Reumatoidalne zapalenie stawów. Wpływ wczesnego rozpoznania na odległe wyniki leczenia. *Medycyna po Dyplomie* 1994; 3: 141-146.
5. Musiał J, Tlustochowicz W, Lorenc RS. Osteoporoza w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Osteoforum – Terapia* 1997.
6. Korczowska I, Łącki JK, Leszczyński P, Mackiewicz SH. Metabolizm tkanki kostnej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych glikokortykosteroidami. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 2: 455-463.
7. Zimmermann-Górska I. Choroby reumatyczne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000; 290-295.
8. van Boekel M, Vossenaar ER, van den Hoogen FHI, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Rheum* 2002; 4: 87-93.
9. Suzuki M, Takahashi M, Miyamoto S, et al. The effects of menopausal status and disease activity on biochemical markers of bone metabolism in female patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 653-658.
10. Garnero P, Jouvenne P, Buchs N, et al. Uncoupling of bone metabolism in rheumatoid arthritis patients with or without joint destruction: assessment with serum type I collagen breakdown products. *Bone* 1999; 24: 381-385.
11. Ravn P, Rix M, Andreassen H, et al. High bone turnover is associated with low mass and spinal fracture in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 255-260.
12. Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, et al. High bone turnover is associated with low mass in both pre- and postmenopausal women. *Bone* 1996; 19: 291-298.

13. Filipowicz-Sosnowska A, Przygodzka M, Ząbek J. Wczesne reumatoidalne zapalenie stawów w aspekcie diagnostyki różnicowej. *Reumatologia* 2001; 39: 3-13.
14. Gburek Z. Zmiany w tkance kostnej w niektórych chorobach narządów wewnętrznych. Śląska Akademia Medyczna, Katowice 1990; 5-15, 50-54.
15. Green MJ. Bone changes in early rheumatoid arthritis. *Best Practice Res Clin Rheum* 2001; 15: 105-123.
16. Barland P, Lipstein E. Selection and use of laboratory tests in the rheumatic disease. *Am J Med* 1996; 100 (SA2): 16-22.
17. Korczowska I, Hrycaj P, Łącki JK. Zmiany wskaźników biochemicznych metabolizmu tkanki kostnej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych infliksymabem. *Pol Arch Med Wewn* 2004; 6: 673-677.
18. Aman S, Paimela L, Reisalo-Repo M, et al. Prediction of disease progression in early rheumatoid arthritis by ICTP, RF and CRP. A comparative 3-year follow-up study. *Rheumatology* 2000; 39: 1009-1012.