

mjeriti radioimunološki, a i oslobađanje hormona iz pojedinačnih stanica može se dokumentirati. Citogenetičke, protočnometrijske, kompjutorske analize, kao i istraživanja onkogeni, faktora rasta, proliferativnih faktora i hormonskih receptora trenutačno se ne primjenjuju u rutinskoj dijagnostici.

## LITERATURA

1. *Asa S, Ezzat S.* The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenoma. *Endocrine Rev* 1998;19:798–827.
2. *Kovacs K, Scheithauer B, Horvath E, Lloyd R.* The World Health Organization Classification of Adenohypophysial Neoplasms. A Proposed Five-Tier Scheme *Cancer* 1996;78:502–10.
3. *Solcia E.* Hystological Classification of Endocrine Tumours. Berlin: Springer; 2000, str. 15–29.
4. *Hardy J.* Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors, U: Kohler PO, Ross GT ur. *Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors.* Amsterdam: Excerpta medica 1973:179–94.
5. *Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C.* Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. *Neurosurgery* 1993;33:610–8.
6. *Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L i sur.* Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. *Radiology* 2000;215:463–9.
7. *Destrieux C, Kakou M, Velut S, Lefranco T, Jan M.* Microanatomy of the hypophyseal fossa boundaries. *J Neurosurg* 1988;88:743–52.
8. *Gnjidić Ž.* Evaluacija kliničkih, radioloških i laboratorijskih parametara kod akromegaličnih bolesnika operiranih transsphenoidalnim pristupom. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 1994.
9. *Scheithauer B, Kovacs K, Laws E, Randall R.* Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. *J Neurosurg* 1986;65:733–44.
10. *Schreiber S, Seager W, Ludecke DK.* Proliferation markers in different types of clinically non-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 1999;1:213–20.
11. *Muller W, Saeger W, Wellhausen L, Derwahl KM, Hamacher C, Ludecke DK.* Markers of function and proliferation in non-invasive and invasive bi- and plurihormonal adenomas of patients with acromegaly: an immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 1999;195:595–603.
12. *Meij B, Lopes MB, Ellagala D, Alden T, Laws E.* The long-term significance of microscope dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2002;96:195–208.
13. *Lubke D, Saeger W.* Carcinoma of the pituitary: definition and review of the literature. *Gen Diagn Pathol* 1995;141:81–92.
14. *Pernicone P, Scheithauer B, Sebo T i sur.* Pituitary Carcinoma, a clinicopathologic study of 15 Cases. *Cancer* 1997;79:804–12.
15. *Scheithauer B, Fereidooni F, Horvath E i sur.* Pituitary carcinoma: an ultrastructural study of eleven cases. *Ultrastruct Pathol* 2001;25(3):227–42.
16. *Sautner D, Saeger W, Ludecke DK.* Tumors of sellar region mimicking pituitary adenomas. *Exp Clin Endocrinol* 1993;101:283–9.
17. *Vrkljan M, Talan-Hranilović J, Gnjidić Ž i sur.* Diabetes Insipidus as the initial symptom in a patient with lung cancer – case report. *Acta Clin Croat* 1998;37:35–40.
18. *Thapar K, Kovacs K, Horvath E.* Morphology of the pituitary in health and disease. U: Becker KL, ur. *Principles and practice of endocrinology and metabolism.* Philadelphia: Lippincott; 1995, str. 103–29.
19. *Fehn M, Sommer C, Ludecke DK, Plockinger U, Saeger W.* Lymphocytic Hypophysitis: Light and Electron Microscopic Findings and Correlation to Clinical Appearance. *Endocr Pathol* 1998;9:71–8.
20. *Vizner B, Talan-Hranilović J, Gnjidić Ž i sur.* Lymphocytic adenohypophysitis simulating a pituitary adenoma in pregnant woman. *Coll Antropol* 2002;26:641–50.
21. *Sanno N, Teramoto A, Osamura RY i sur.* Pathology of pituitary tumors. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:25–39.
22. *Talan-Hranilović J, Gnjidić Ž, Sajko T, Vizner B, Vrkljan M.* Comparative immunohistochemical analysis of estrogen receptor and chromogranin-A reactivity in plurihormonal human prolactinomas. *Acta Med Croat* 1999;53:59–63.
23. *Gnjidić Ž, Vizner B, Rešetić J i sur.* The effect of TRH in vivo and TRH, AVP, LH-RH and cortisol in vitro on hormone secretion from nonfunctioning pituitary adenomas. U: 11<sup>th</sup> European Congress of Neurosurgery European Association of Neurosurgical Societies (EANS). Copenhagen: Monduzzi 1999;283–8.
24. *Asa SL.* The pathology of pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:13–43.
25. *Ho MD, Hsu CY, Ting LT, Ciang H.* Plurihormonal pituitary adenomas: Immunostaining of all pituitary hormones is mandatory for correct classification. *Hystopathology* 2001;39:310–9.
26. *Jouanneau E, Ducluzeau PH, Tilikete C, Borson-Chazot F, Trouillas J, Perrin G.* Should silent corticotroph-cell adenoma be classified as a non-function pituitary adenoma? *Neurochirurgie* 2001;47:128–32.
27. *Kovacs K, Horvath E.* The differential diagnosis of lesions involving the sella turcica. *Endocr Pathol* 2001;12:389–95.
28. *Thapar K, Scheithauer B, Pernicone P, Laws E.* p53 expression in pituitary adenomas and carcinomas: correlation with invasiveness and tumor growth fractions. *Neurosurgery* 1996;38:765–71.
29. *Thapar K, Kovacs K, Scheithauer B i sur.* Proliferative activity and invasiveness among pituitary adenomas and carcinomas: an analysis using the MIB-1 antibody. *Neurosurgery* 1996;38:99–107.
30. *Kobayashi I, Oka H, Naritaka H, Sato Y, Fujii K, Kameya T.* Expression of Pit-1 and growth hormone-releasing hormone receptor mRNA in human pituitary adenomas: Difference among functioning, silent, and other nonfunctioning adenomas. *Endocr Patol* 2002;13:83–98.
31. *Saeger W, Wilczak W, Ludecke D, Buchfelder M, Fahlbusch R.* Hormone markers in pituitary adenomas: changes within last decade resulting from improved method. *Endocr Pathol* 2003;14:49–54.
32. *Yokoyama S, Hirano H, Moroki K, Goto M, Imamura S, Kuratsu J.* Are nonfunctioning pituitary adenomas extending into the cavernous sinus aggressive and/or invasive? *Neurosurgery* 2001;49:857–63.
33. *Kovacs K, Horvath E, Vidal S.* Classification of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 2001;54:121–7.

## BIOKEMIJSKI POKAZATELJI PREGRADNJE KOSTI – KLINIČKA PRIMJENA I OGRANIČENJA

### BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER – CLINICAL APPLICATION AND LIMITATIONS

VESNA KUŠEĆ\*

**Deskriptori:** Kostni – metabolizam; Biološki markeri – analiza; Koštana pregradnja

**Sažetak.** Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje su pretrage koje upućuju na aktivnost koštanih stanica osteoblasta i osteoklasta. Osteoklasti razgrađuju koštano tkivo, pri čemu se dijelovi kolagena tipa I iz kosti (piridinolini, telepeptid) otpuštaju u izvanstaničnu tekućinu i dospijevaju u krv ili mokraću. Osteoblasti stvaraju bjelančevine međustanične koštane tvari, a od

\* Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Zagreb, Zagreb (doc. dr. sc. Vesna Kušec, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. V. Kušec, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 28. listopada 2004., prihvaćeno 10. ožujka 2005.

kliničkog značenja su: propeptid prokolagena tipa I, osteokalcin i koštana alkalna fosfataza, koji se mjere u krvi. U suvremenoj stručnoj literaturi postoji dovoljno dokaza koji upućuju na to da biokemijski pokazatelji koštane pregradnje omogućuju uvid u dinamiku pregradnje, rasta i cijeljenja kosti. Najbolje je istraženo praćenje učinka liječenja osteoporozе za koju i postoje kliničke preporuke. U ostalim stanjima s poremećajem koštanog metabolizma i zloćudnim bolestima koje zahvaćaju kostur mjerenje biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje pridonosi dijagnostici i praćenju učinka liječenja. Kod tumačenja rezultata ovih pretraga potrebno je uzeti u obzir osobitosti njihove biološke varijabilnosti.

**Descriptors:** Bone and bones – metabolism; Biological markers – analysis; Bone remodeling

**Summary.** Biochemical markers of bone turnover detect activity of bone cells, namely osteoblasts and osteoclasts. Osteoclasts resorb bone, and fragments of collagen type I (telopeptides, pyridinolines) are released into extracellular fluid and subsequently transported in blood and urine. Osteoblasts synthesise bone matrix proteins, among which are some of clinical significance: collagen type I propeptide, osteocalcin and bone alkaline phosphatase. Considerable scientific evidence has demonstrated that biochemical markers of bone turnover enable insight into dynamics of bone turnover, growth and repair. The most comprehensive data are available for the monitoring of osteoporosis treatment effects, for which use clinical guidelines have been defined. Measurement of biochemical markers of bone turnover in other metabolic bone disorders and malignant diseases with skeletal involvement is important in diagnostic assessment and therapy monitoring. Interpretation of results should take into consideration biological variations of these analytes.

Liječ Vjesn 2005;127:139–145

### Osnove metabolizma kosti

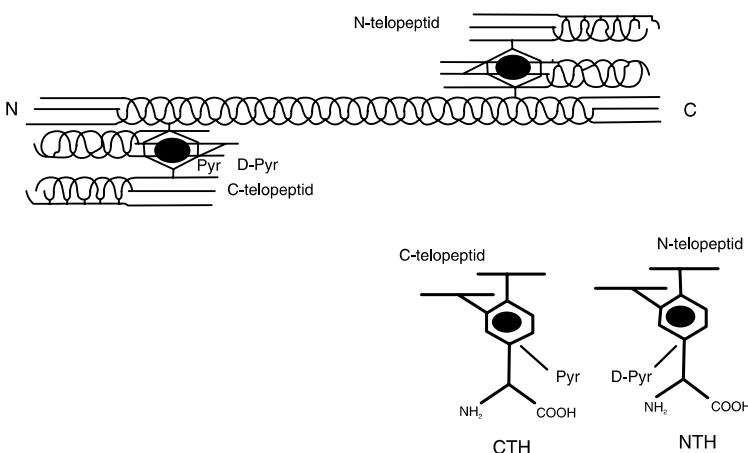
Temeljne funkcije koštanog sustava moguće su, u okviru sustava za kretanje i sudjelovanje u metaboličkim procesima, zbog usklađenog i uzajamnog djelovanja stanica koštanog tkiva. To su ponajprije osteoklasti koji razgrađuju kost te osteoblasti koji stvaraju međustaničnu koštanu tvar (koštani matriks), ali i druge stanice pridruženih tkiva (krvožilnoga, živčanoga, hrskavičnoga, vezivnoga, masnog). Homeostaza koštanog tkiva odvija se pregradnjom, procesom zamjene stare kosti i obnove novostvorenim koštanim tkivom. Pregradnja je jedno od temeljnih zbivanja koštanog tkiva, uglavnom zastupljeno u odraslih osoba. U djece tijekom rasta i razvoja organizma prevladavaju procesi rasta kosti i stvaranja oblika kosti. U nastavku su navedene značajke osteoklasta i razgradnje kosti te osteoblasta i procesa stvaranja koštanog tkiva. Osteoklasti su hematopoetskog podrijetla, a razvijaju se iz zajedničke monocitno/makrofagne progenitorske stanice. Obilježje osteoklasta je izraženost receptora za kalcitonin, receptora za vitronektin i za kiselu fosfatazu otpornu na tartarat. Važni čimbenici diferencijacije i aktivacije osteoklasta su čimbenik poticanja makrofagnih kolonija 1 (engl. macrophage colony stimulating factor 1, MCSF 1) i ligand čimbenika jezgrine pobude (engl. receptor activator of nuclear factor-kappa B, RANKL). U procesu diferencijacije, RANKL – koji stvaraju osteoblasti, limfociti te stanice sinovije – veže se za membranski receptor osteoklasta RANK. Vežanjem za isti receptor, suprotan učinak ima osteoprotegerin, bjelancevina koju također luče osteoblasti, time što sprječava diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta.<sup>1,2</sup> Osteoklast uklanja mikroskopsku količinu kosti s pomoću en-

zima (matriksnih metaloproteinaza, katepsin K) koji cijepaju bjelancevine međustanične koštane tvari i otapaju minerale u njoj stvaranjem kiselog okoliša u području kosti izdvojenom ispod njihove stanične membrane. Posljedice ove aktivnosti su udubine na kosti te stanjenje i prekid koštanih gredica.

Osteoblasti su stanice mezenhinskog podrijetla, a razvijaju se iz multipotentnih zamjetnih stanica koštane srži. Iz istih staničnih preteča diferenciraju se mišićne, masne i hrskavične stanice.<sup>2</sup> Neki čimbenici diferencijacije su zajednički za osteoblastnu i hrskavičnu staničnu lozu. Osteoblasti stvaraju sastojke koji su važni za međustaničnu koštanu tvar, primjerice kolagen tipa I, koštanu alkalnu fosfatazu, osteokalcin, nekolagene bjelancevine, proteoglikane, hijaluronan, glikoproteine i ostale sastojke. Mineralizacija međustanične koštane tvari moguća je upravo zbog svojstava nekih svojih sastojaka. Osteoklasti posjeduju receptore za mnoge hormone i čimbenike rasta (primjerice receptor za paratireoidni hormon, receptor za peptid povezan s paratireoidnim hormonom), a što je važno u regulaciji metabolizma kosti.<sup>3,4</sup>

Kolagen tipa I izlučuje se iz osteoblasta u obliku prokolagena, čiji se krajevi odcijepuju djelovanjem enzima proteaze, a nakon toga stepenasto slože na prethodno stvorene kolagene molekule. Kraj jedne molekule kolagena povezan je poprečnim vezama piridinolinskih spojeva (piridinolin i deokspiridinolin) s drugim kolagenskim molekulama, čime se ostvaruje čvrstoća tkiva (slika 1).

Koštanu pregradnju čini pet specifičnih staničnih zbivanja; započinje pobudom osteoklasta i razgradnjom kosti, zatim slijede razdoblja obrata i izgradnje, a posljednja je faza mirovanje.



Slika 1. Shematski prikaz molekula kolagena tipa I međusobno povezanih poprečnim vezama piridinolinskih spojeva (Pyr = piridinolin, D-Pyr = deokspiridinolin). Označeni su amino (N-telo-peptid) i karboksi (C-telo-peptid) krajevi molekula kolagena. Tijekom osteoklastne razgradnje, enzimi cijepaju molekule kolagena na manje dijelove. Komercijalnim kompletima reagensa moguća je procjena koštane razgradnje mjerenjem krajeva molekula s poprečnim vezama (NTX ili CTX)

Figure 1. Scheme of molecules of collagen type I linked with transverse links of pyridinoline junctions (Pyr = pyridinoline, D-Pyr = deoxy pyridinoline). Amino- (N-telo-peptide) and carboxy- (C-telo-peptide) ends of collagen molecules are marked. During osteoclast breakdown, enzymes cleave collagen molecules into smaller parts. Commercial reagent kits allow assessment of bone resorption by measuring ends of molecules with transverse links (NTX or CTX)

Slijed procesa pregradnje rezultat je usklađenog djelovanja osteoklasta i osteoblasta, ali i stanica drugih pridruženih tkiva, koji se ostvaruje posredovanjem topljivih čimbenika rasta i neposrednog staničnog dodira (MCSF 1, RANKL, članovi porodice koštanih oblikotvornih bjelančevina).<sup>2</sup> Smatra se da se godišnje u odrasle osobe obnovi oko 10% koštane tvari kostura, i to 3% u kortikalnoj i 30% u spužvastoj kosti.<sup>2</sup>

Neizravna procjena intenziteta koštanih zbivanja moguća je mjerenjem tvari u krvi i mokraći koje stvaraju osteoblasti tijekom izgradnje kosti ili osteoklasti razgradnjom kosti, a koje dospijevaju u izvanstanični prostor i krvotok, odnosno izlučuju se mokraćom. Za provođenje analiza povezanih s koštanim metabolizmom na tržištu su komercijalni kompleti reagensa mnogih proizvođača.

### Klinička procjena koštane razgradnje

U procesu osteoklastne razgradnje kosti, enzimi cijepaju kolagen tipa I u koštanome matriksu na manje dijelove koji dospijevaju u cirkulaciju i izlučuju se mokraćom. Mjerenje krajnjih dijelova molekula (amino ili karboksitelo-peptid kolagena tip I) s piridinolinskim poprečnim vezama u krvi dobar je pokazatelj razgradnje kosti (slika 1). Nakon što prođu kroz bubrege, spojevi poprečnih veza odvajaju se od dijelova molekule kolagena tipa I te se u mokraći nalaze i slobodni piridinolini. Za potrebe rutinskog mjerenja dijelova molekula kolagena tipa I nastalih razgradnjom razvijena su komercijalna protutijela za nekoliko mjesta na krajevima molekule. Premda je kolagen tipa I sastojak i drugih tkiva osim koštanoga, primjerice kože, rožnice, krvnih žila, vezivne hrskavice, tetiva, njihov je metabolizam mnogo sporiji i ne pridonosi procjeni razgradnje kosti. Potrebno je također napomenuti da je kemijski sastav piridinolinskih poprečnih veza specifičan za koštano tkivo. Razgradnja kolagena tipa I može se mjeriti u krvi ili mokraći, a rezultati se u mokraći izračunavaju po kreatininu u mokraći, čime se smanjuje varijacija uzrokovana veličinom tijela. Biološka varijabilnost pretraga koštane razgradnje u krvi manja je od one u mokraći.<sup>5,6</sup> Za pretrage telopeptida kolagena tipa I i piridinolina postoje brojna dokumentirana klinička iskustva u suvremenoj literaturi.

Razgradnjom kolagena tipa I iz kosti u izvanstanični prostor dospijevaju hidroksiprolin i hidroksilizin. Procjena razgradnje kosti na temelju mjerenja hidroksiprolina u mokraći nije pouzdana budući da ovisi o njegovu metaboliziranju u jetri i prehrani, ali i novostvorenom kolagenu. Hidroksilizin nastaje tijekom sinteze kolagena tipa I i čini dio kolagena u međustaničnoj tvari. Metoda za mjerenje obaju ovih spojeva je visokotlačna tekućinska kromatografija, koja nije prikladna za rutinski rad, a kliničko iskustvo u primjeni je oskudno. Enzim kisela fosfataza otporna na tartarat, nalazi se, osim u osteoklastima, u prostati, slezeni, trombocitima, eritrocitima i makrofazima. Jedan od izoenzima (5b) karakterističan je za osteoklaste te za mjerenje njegove aktivnosti postoje komercijalni kompleti reagensija.<sup>1,7</sup>

### Klinička procjena koštane izgradnje

Kliničku važnost procjene osteoblastne aktivnosti imaju kolagen tipa I, osteokalcin i koštana alkalna fosfataza. U oste-

oblastima se sintetizira prokolagen tipa I čiji se krajnji dijelovi (amino i karboksiproteptid prokolagena tipa I) uklone djelovanjem enzima proteaze prije uklapanja molekula kolagena u međustaničnu tvar (slika 2). Proteptid prokolagena tipa I istodobno se odvoji s oba kraja molekule kolagena i u cirkulaciji se nalazi u istim molarnim omjerima; međutim, pokazalo se da je mjerenje aminoproteptida (PINP) bolji pokazatelj koštano metabolizma u praćenju metaboličkih bolesti kostiju.<sup>5</sup>

Osteokalcin se stvara u osteoblastima, odontoblastima i hipertrofnim hondrocitima. Dio osteokalcina ne ugradi se u međustaničnu tvar te dospijeva u izvanstanični prostor i cirkulaciju. Na temelju pokusa *in vitro* dokazano je da se tijekom koštane razgradnje otpuštaju dijelovi i cijele molekule osteokalcina, što upućuje na to da se mjerenjem osteokalcina u krvi dobiva uvid u koštanu pregradnju, a ne isključivo izgradnju.<sup>8</sup> Budući da je metabolizam koštano tkiva znatno brži od metabolizma ostalih tkiva koja sadržavaju stanice koje stvaraju osteokalcin, njegovo mjerenje upućuje isključivo na zbivanja u kosti.

Jedan od izoenzima alkalne fosfataze stvara se u osteoblastima, tj. koštani izoenzim čije je mjerenje moguće komercijalnim kompletom reagensija. Moguća je križna reakcija s jetrenim izoenzimom i iznosi 10–15%. Ovaj je biokemijski pokazatelj izgradnje kosti specifičan za koštano tkivo i u kliničkoj primjeni bolji u procjeni stanja manje intenzivne pregradnje kosti. Mjerenjem aktivnosti ukupne alkalne fosfataze također je moguća procjena izgradnje kosti, osim u slučaju bolesti jetre. U odraslih ljudi polovicu aktivnosti ukupne alkalne fosfataze čini izoenzim kosti, a drugu polovicu jetreni izoenzim. U djece 90% ukupne alkalne fosfataze čini koštani izoenzim. Svi pokazatelji koštane izgradnje mjere se u krvi.<sup>5,7</sup>

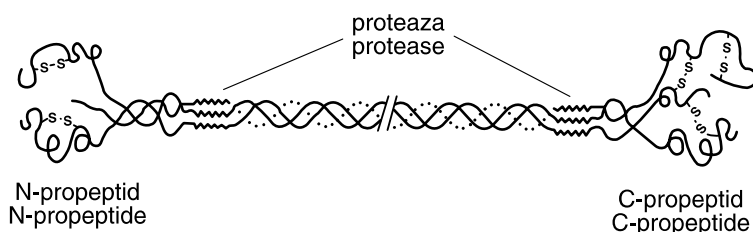
### Učinak biološke varijabilnosti – fiziološki čimbenici

Cijeli niz predanalitičkih čimbenika biološke varijabilnosti utječe na rezultate analize biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje. To uključuje promjene analita zbog dnevnog ritma koštane pregradnje, utjecaja godišnjih doba, ali i životne dobi, spola te etničke pripadnosti.<sup>9</sup>

Promjene koštanih zbivanja tijekom rasta i razvoja očituju se promjenama pokazatelja koštane pregradnje, a podudaraju se sa zamahom rasta, primjerice u pubertetu. Vršne vrijednosti analita uočene su u pubertetu i zabilježene su ranije u djevojčica nego u dječaka, što upućuje na spolne razlike u zamahu rasta, spolnom sazrijevanju i povećanju koštane mase.<sup>10–12</sup> Istraživanja kojima je bio cilj ustanoviti promjene i referentne raspone pokazatelja pregradnje u djece su malobrojna, što otežava kliničku primjenu i procjenu koštano metabolizma u djece.

U žena u perimenopauzi i postmenopauzi pregradnja kosti je većeg intenziteta nego u žena generativne dobi,<sup>13</sup> a pokazatelji pregradnje viši nego u muškaraca iste dobi. U muškaraca su zbog većeg kostura koncentracije pokazatelja pregradnje više nego u žena do menopauze.<sup>14–16</sup> Više koncentracije biokemijskih pokazatelja pregradnje kosti u muškaraca uočene su u vrijeme postizanja koštane mase u dobi od 20 do 30 i u kasnijoj životnoj dobi od 50 do 60 godina.<sup>16</sup>

Trudnoća i dojenje također su razdoblja varijacija koštane pregradnje zbog povećane potrebe za kalcijem tijekom izgrad-



Slika 2. Osteoblasti sintetiziraju prokolagen tip I, čije propeptidne krajeve (propeptid N i C) uklanja proteaza prije ugradnje u koštani matriks. Osteoblastna se aktivnost procjenjuje mjerenjem koncentracije N ili C-propeptida u krvi

Figure 2. Osteoblasts synthesise procollagen type I, whose propeptide ends (N- and C-propeptide) are removed by protease before embedment into the bone matrix. Osteoblast activity is assessed by measuring N- or C-propeptide blood levels

nje i mineralizacije kostura fetusa, odnosno izlučivanja kalcija mlijekom. Razgradnja kosti značajno je povećana već nakon 8. tjedna trudnoće i raste do 38. tjedna, a povećana je i tijekom dojenja.<sup>17-19</sup> Izgradnja kosti, procijenjena na temelju koncentracija osteokalcina, smanjena je tijekom drugog trimestra (18. tjedan), a povećava se nakon poroda i tijekom dojenja te su koncentracije osteokalcina u tom razdoblju znatno više nego prije i tijekom trudnoće. Povećanje izgradnje kosti može trajati čak 6 mjeseci nakon poroda. Istraživanje Paolettija i sur. pokazalo je da mineralizacija kostura ploda u trudnoći i izlučivanje kalcija majčinim mlijekom mijenjaju pregradnju kosti, koja se vraća u prethodno stanje 6–12 mjeseci nakon poroda i najčešće ne bi trebala biti nepovoljna za održavanje koštane mase majke.<sup>17</sup>

Etničke razlike u osobitostima kostura i koštanog metabolizma očituju se u pripadnika crnačke rase nižim koncentracijama biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje u djece, omladine i žena nakon menopauze.<sup>5</sup>

Dnevna kolebanja pokazatelja koštane pregradnje, proizašla iz dnevnih promjena koštanog metabolizma, uočavaju se u višim koncentracijama između 2 i 8 sati i nižim između 13 i 23 sata. Veličina ovih kolebanja može iznositi čak 50% i veća je za pretrage u mokraći. Za koštanu alkalnu fosfatazu dokazano je povećanje u dva navrata tijekom dana, tj. između 11 i 14 i 23 i 24 sata. Zbog navedenih se razloga uzorci za pretrage pregradnje kosti uzimaju ujutro.

Promjene metabolizma kosti zbog povećanja fizičke aktivnosti (akutna tjelovježba) dovode do promjene biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje od 15 do 40% u razdoblju 24–72 sata nakon fizičkog napora. Tjelovježbom je ponajprije potaknuta koštana izgradnja,<sup>20</sup> što upućuje na važnost mehaničkog opterećenja za koštani sustav. U profesionalnih sportaša i osoba koje se kontinuirano bave sportom koštana se pregradnja može razlikovati od one u ostalog stanovništva.<sup>21,22</sup> Iz tog je razloga potrebno upozoriti na izbjegavanje pretjeranih tjelesnih napora 2–3 dana prije provođenja ovih pretraga. Mirovanje zbog bolesti važan je čimbenik povećane razgradnje kosti i donosi rizik od nastanka osteoporoze.<sup>3</sup> Drugi dan nakon imobilizacije koštana razgradnja se povećava, a usporava ubrzo nakon ponovnog uspostavljanja pokretljivosti.<sup>5</sup>

Prijelom kosti uzrokuje povećanje koštane pregradnje i biokemijskih pokazatelja pregradnje čak do 50%, s time da ti pokazatelji mogu ostati povišeni tijekom 6–12 mjeseci zbog staničnih zbivanja tijekom cijeljenja kosti.<sup>23</sup> Anamnestički podatak o prethodnom prijelomu kosti je stoga vrlo važan kod tumačenja biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje. Istraživanja cijeljenja kosti na eksperimentalnim životinjama nisu potvrdila prognostičko značenje biokemijskih pokazatelja koštane izgradnje u praćenju nastanka koštanog kalusa.<sup>24</sup> Promjene tijekom menstrualnog ciklusa i godišnjih doba znatno su manje i stoga zanemarive kod tumačenja rezultata koštane pregradnje.<sup>5,7,25</sup>

S obzirom na navedene čimbenike znatne biološke varijabilnosti biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje, preporučuje se pažljivo uzorkovanje u vezi s uvjetima i vremenom praćenja pojedinih bolesnika/osoba ili skupine ispitanika.<sup>26</sup> Na taj se način može izbjeći neželjeni učinak čimbenika koji povećavaju varijaciju i posljedično prikrivaju kliničku pojavu ili promjenu koja se želi ustanoviti.

Suvremene metode mjerenja, komercijalni kompleti reagensa te automatizirano određivanje analita omogućavaju veću dostupnost ovih pretraga i najmanju moguću analitičku pogrešku. Na raspolaganju je na tržištu mnogo proizvođača reagensa za mjerenje biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje, čiji su proizvodi podjednako kvalitetni. Problem ovog područja je nedostatna standardizacija i neujednačenosti između podudarnih proizvoda različitih proizvođača, ali i između poje-

dinih pakovanja istog proizvođača (tzv. »lotova«), na što su upozorili Seibel i sur.<sup>27,28</sup>

### Klinička primjena biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje

#### *Osteoporoza*

Primjena biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje u praćenju učinka liječenja osteoporoze je dosad najbolje dokumentirana. Učinak antiresorpcijskog liječenja u osteoporozi nakon 1–3 mjeseca smanjuje pregradnju kosti i snižava koncentracije biokemijskih pokazatelja koštane razgradnje i izgradnje. Ovi lijekovi djeluju na osteoklaste umanjujući njihovu aktivnost, tako da do smanjenja razgradnje kosti dolazi već nakon nekoliko tjedana. Koštana se izgradnja posljedično usporava zbog sprege ovih koštanih zbivanja 3–6 mjeseci nakon započinjanja liječenja. Klinički značajna promjena rezultata mjerenja prije i uz liječenje iznosi 40–50% i upućuje na učinkovitost liječenja. Denzitometrijom se povoljan učinak antiresorpcijskog liječenja može dokazati tek nakon jedne ili dvije godine. Veličina klinički značajne promjene ovisi o vrsti liječenja (primijenjenih lijekova) i analitu te je najmanja za bisfosfonat-alendronat i pokazatelje razgradnje u krvi.<sup>5,29</sup> Bisfosfonati u usporedbi s hormonskim nadomjesnim liječenjem uzrokuju veće sniženje pokazatelja pregradnje.<sup>30</sup> Tri mjeseca nakon započinjanja liječenja nastupa sniženje koncentracije biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje koja ostaje na toj razini za vrijeme uzimanja lijekova. Dugoročan povoljan učinak bisfosfonata (alendronata) na kost i pokazatelje koštane pregradnje dokazan je čak 7 godina nakon prestanka uzimanja lijekova.<sup>31</sup> Drugačiji je mehanizam učinka hormonskoga nadomjesnog liječenja, kod kojeg nakon prestanka primjene dolazi do povećanja biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje.<sup>32</sup> Kod praćenja uspješnosti liječenja važnija je veličina promjene pokazatelja pregradnje kosti nego razina statističke značajnosti promjene, što se dovodi u vezu s poboljšanjem koštane mase.<sup>33</sup> Također je ustanovljeno da na temelju promjene rezultata dvaju mjerenja nije moguće predvidjeti stupanj povećanja koštane mase zbog liječenja osteoporoze. Na temelju podatka o klinički značajnoj promjeni pojedinog pokazatelja uz primjenu navedenih lijekova, moguće je rano otkriti bolesnice u kojih ovo liječenje nema učinka.<sup>34</sup> Liječenje pravcima vitamina D također se očituje promjenom koštane pregradnje i koncentracije biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje.<sup>35</sup> Slično je iskustvo s ostalim lijekovima za osteoporozu, primjerice selektivnim modulatorima estrogenskih receptora.<sup>36</sup> Učinak kalcitonina može se pratiti i dokazati biokemijskim pokazateljima koštane pregradnje, i to ne samo u žena već i u muškaraca.<sup>37</sup>

Potrebno je naglasiti da mjerenje biokemijskih pokazatelja pregradnje kosti nema dijagnostičko značenje u osteoporozi, premda su povišene koncentracije posljedica ubrzane pregradnje kosti. Na temelju rezultata pretraga nije moguće procijeniti koštanu masu niti rizik od prijeloma. Neki istraživači smatraju da povišene koncentracije pokazatelja razgradnje kosti kroz dulje vrijeme upućuju na ubranu razgradnju kosti, a posljedično i mogućnost prijeloma.<sup>5,7</sup>

#### *Procjena pregradnje kosti u drugim bolestima i stanjima*

Biokemijski pokazatelji koštane pregradnje također se rabe u dijagnostici promjene metabolizma kosti u bolestima žlijezda s unutarnjim izlučivanjem ili probavnog sustava. U bolesnika s kroničnim upalnim bolestima probavnog sustava (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis),<sup>38</sup> Prader-Willijevim sindromom<sup>39</sup> i Turnerovim sindromom<sup>40</sup> ustanovljena je ubrana pregradnja kosti, ali ne i u bolesnika s Addisonovom bolešću.<sup>41</sup> U bolesnika zaraženih HIV-om pregradnja kosti je ubrzana,<sup>41</sup> a specifično

liječenje ovog stanja dovodi do promjene koštane pregradnje.<sup>42</sup> Liječenje poremećaja rasta u djece i akromegalije u odraslih<sup>21,44,45</sup> utječe na intenzitet pregradnje kosti. Učinak liječenja čimbenicima rasta također utječe na metabolizam kosti, što se može dokazati mjerenjem biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje, primjerice kod primjene interferona alfa u esencijalnoj trombocitemiji.<sup>46</sup> Kod kirurškog liječenja pretilosti i posljedičnoga gubitka tjelesne težine biokemijski pokazatelji pregradnje kosti upućuju na povećanu razgradnju kosti.<sup>47</sup> Bisfosfonati se primjenjuju u liječenju nekih prirodnih ili stečenih poremećaja metabolizma kosti sa svrhom usporavanja razgradnje kosti. Povoljan učinak na koštano pregradnju primjenom bisfosfonata na temelju mjerenja biokemijskih pokazatelja pregradnje kosti je dokazan u *osteogenesis imperfecta*,<sup>48–50</sup> *morbus Paget*<sup>51</sup> i fibroznoj displaziji.<sup>52</sup>

#### *Renalna osteodistrofija, metabolička koštana bolest kronične dijalize i presađivanja bubrega*

Opći poremećaj metabolizma u bubrežnom zatajenju, povećano lučenje paratiroidnog hormona i smanjeno stvaranje kalcitriola uzrokuju nastanak metaboličke koštane bolesti i renalne osteodistrofije. Biokemijski pokazatelji pregradnje kosti u ovom su stanju uglavnom povećani zbog ubrzane koštane pregradnje i nemogućnosti njihovog izlučivanja kroz bubrege.<sup>53–56</sup> Usporedbom histološkog nalaza biopsije kosti i pokazatelja pregradnje kosti ustanovljena je podudarnost intenziteta koštane pregradnje, ali ne i mogućnost procjene histološkog oblika renalne osteodistrofije, što je presudno za izbor liječenja.<sup>57–61</sup> Nakon transplantacije bubrega pregradnja kosti je i dalje ubrzana tijekom više godina, uz povišene koncentracije biokemijskih pokazatelja pregradnje kosti.<sup>62–68</sup> Ovo područje je detaljno opisano u drugoj publikaciji.<sup>69</sup>

Zbog složenosti i raznolikosti koštane bolesti u bolesnika na kroničnoj dijalizi i s presatkom bubrega te zbog malobrojnih istraživanja i malih skupina bolesnika, dosadašnja su iskustva još uvijek nedostatna za donošenje jednoznačnih preporuka za primjenu mjerenja biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje.

#### *Zloćudne bolesti i metastaze u kostima*

Poremećaj koštane pregradnje i povećana razgradnja kosti u zloćudnim bolestima i metastazama posljedica su učinka čimbenika regulacije metabolizma koštanog tkiva i sprege osteoblasta i osteoklasta (peptid sličan PTH, čimbenik transformacije beta, interleukin 1 i 6 itd.). Stanice zloćudnog tkiva izlučuju ove iste čimbenike koji potiču osteoblaste te, izravno i neizravno, osteoklaste s posljedicom povećanog intenziteta pregradnje, odnosno pretežito razgradnje kosti.<sup>69,71–73</sup> Određivanje biokemijskih pokazatelja pregradnje kosti potvrdilo je poremećaj pregradnje i povećanu razgradnju u mnogim zloćudnim bolestima, uključujući i hematološke zloćudne bolesti, u odraslih i djece. Ta su istraživanja uključila karcinom dojke, prostate, pluća, bubrega, probavnog sustava, multipli mijelom i druga stanja. Dosadašnja iskustva u ovom području primjene biokemijskih pokazatelja pregradnje kosti pokazuju da su u klinički dokazanim metastazama u kostima nalazi ovih pretraga povišeni.<sup>73</sup> Promjene u aktivnostima koštanih zbijanja nisu uvijek podudarne za sve analite te povećanu aktivnost koštanih stanica nije uvijek moguće dokazati povećanim koncentracijama svih analita. Ovakav nesklad rezultata pretraga proizlazi iz poremećaja u sprezi staničnih zbijanja u malignim bolestima.

Postojeći rezultati istraživanja ovog područja i osobitosti osnovne bolesti te analita nisu omogućavali preporuku za rutinsku primjenu biokemijskih pokazatelja pregradnje kosti u dijagnostici metastaza u kostima te praćenju bolesti i liječenju.

Iznimka je preporuka za primjenu koštane alkalne fosfataze, čija povišena aktivnost upućuje na metastaze karcinoma prostate u kostima.<sup>74,75</sup> U literaturi se pak nalaze izvješća o primjeni mjerenja pokazatelja koštane razgradnje kod metastaza karcinoma prostate.<sup>76,77</sup>

Potrebno je istaknuti da dijagnostička mogućnost biokemijskih pokazatelja pregradnje kosti u (ranoj) dijagnostici metastaziranja u kosti i prognozi zloćudnih bolesti, unatoč brojnim dokazima i istraživanjima, nije potvrđena,<sup>75,78,79</sup> djelomično je uzrok ove dijagnostičke neosjetljivosti znatna varijabilnost analita.<sup>79,80</sup> Kod praćenja liječenja zloćudnih bolesti kemoterapijom, hormonima ili bisfosfonatima koncentracije biokemijskih pokazatelja razgradnje snižuju se vrlo brzo nakon primjene liječenja. Ovi rezultati upućuju na moguću kliničku primjenu ovih pretraga kod praćenja učinka liječenja zloćudnih stanja, ali i prognoze ishoda. Sukladno prethodnom zaključku, zbog nepostojanja iskustva iz kontroliranih kliničkih studija, nema preporuke temeljene na medicinskim dokazima o primjeni i izboru pokazatelja pregradnje u praćenju učinka liječenja.<sup>75</sup>

### Zaključak

Iskustva u primjeni biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje upućuju na njihovu neprijepornu ulogu u praćenju liječenja osteoporoze, za što postoje mnogobrojna istraživanja i znanstveni dokazi kliničkog značenja. Važno je istaknuti da su klinička istraživanja pokazala da se mjerenjem ovih analita može dobiti uvid u koštano pregradnju i njezine promjene u mnogim drugim stanjima i bolestima, a koje uključuju i poremećaj metabolizma kosti. Postojeća ograničenja koja proizlaze ponajprije iz biološke varijabilnosti ovih analita, ali i nedostatne standardizacije komercijalnih metoda određivanja, predstavljaju zapreku definiranju jednoznačnih preporuka za njihovu primjenu izvan područja liječenja osteoporoze. Racionalan pristup u rutinskom korištenju biokemijskih pokazatelja pregradnje kosti omogućava spoznaje o metabolizmu kosti, ali u tumačenju nalaza potrebno je uzeti u obzir postojeća ograničenja. Daljnji razvoj i istraživanja ovog područja poboljšat će u bliskoj budućnosti dijagnostiku i praćenje bolesti poremećaja koštanog metabolizma u djece i odraslih.

### LITERATURA

- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337–42.
- Rodan GA. The development and function of the skeleton and bone metastases. *Cancer* 2003;97Suppl3:726–32.
- Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003;423:349–55.
- Lian JB, Stein GS, Canalis E, Gehron Robey P, Boskey AL. Bone formation: Osteoblast lineage cells, growth factors, and the mineralization process. U: *MJ Favus*, ur. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, str. 14–29.
- Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stephan J. Committee of scientific advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11Suppl6:S2–17.
- Takahashi M, Kawana K, Nagano A. Biological variability of biochemical markers of bone turnover in healthy women. *Endocrine Res* 2002;28:257–64.
- Eastell RE, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L. Bone markers. Biochemical and clinical perspectives. London, Martin Dunitz; 2001.
- Ivaska KK, Hentunen TA, Vaaranen J, Ylipahkala H, Pettersson K, Vaananen JL. Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption in vitro. *J Biol Chem* 2004;279:18361–9.
- Henry YM, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover: age, gender and race as sources of biological variability. U: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L, Martin Dunitz ur. Bone Markers. Biochemical and Clinical Perspectives. London. 2001;95–106.
- van der Sluis I, Hop WC, van Leeuwen PTM, Pols HAP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. A cross-sectional study on biochemical parameters

- of bone turnover and vitamin D metabolites in healthy Dutch children and young adults. *Horm Res* 2002;57:170–9.
11. *Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R i sur.* Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:663–70.
  12. *Levine MA.* Biochemical markers of bone metabolism: application to understanding bone remodeling in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16 Suppl 3:661–72.
  13. *Peichl P, Griesmacher A, Pointlinger P i sur.* Association between female sex hormones and biochemical markers of bone turnover in perimenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998;62:388–94.
  14. *Midtby M, Magnus JH, Joakimsen RM.* The Tromso study. A population-based study on the variation in bone formation markers with age, gender, anthropometry and season in both men and women. *Osteoporosis Int* 2001;12:835–43.
  15. *Rosenbrock H, Seifert-Klauss V, Kaspar S, Bush R, Lippa PB.* Changes of biochemical bone markers during the menopausal transition. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:143–51.
  16. *Szule P, Delmas PD.* Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69:229–34.
  17. *Paoletti AM, Orru M, Floris L i sur.* Pattern of bone markers during pregnancy and their changes after delivery. *Horm Res* 2003;59:21–9.
  18. *Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD.* A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000;15:557–63.
  19. *Anim-Nyame N, Sooranna SR, Jones J, Alagband-Zadeh J, Steer PJ, Johnson Mr.* A longitudinal study of biochemical markers of bone turnover during normal pregnancy and pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Int J Obstet Gynaecol* 2002;109:708–13.
  20. *Eliakim A, Beyth Y.* Exercise training, menstrual irregularities and bone development in children and adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:201–6.
  21. *Karlsson KM, Karlsson C, Ahlborg HG, Valdimarsson O, Ljunghall S, Obrant KJ.* Bone turnover responses to changed physical activity. *Calcif Tissue Int* 2003;72:675–80.
  22. *Shibata Y, Ohsawa I, Watanabe T, Miura T, Sato Y.* Effects of physical training on bone mineral density and bone metabolism. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2003;22:203–8.
  23. *Kleerekoper M.* The effects of fracture or disease on biochemical markers of bone remodeling. U: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wicczorek L, Martin Dunitz, ur. *Bone Markers. Biochemical and Clinical Perspectives.* London: 2001, str. 123–30.
  24. *Klein P, Ball HJ, Schell H i sur.* Are bone turnover markers capable of predicting callus consolidation during bone healing? *Calcif Tissue Int* 2004;75:40–9.
  25. *Rapuri PB, Kinyamu HK, Gallagher JC, Haynatzka V.* Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers, and bone mineral density in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2024–32.
  26. *Vesper HW, Demers LM, Eastell R i sur.* Assessment and recommendations on factors contributing to preanalytic variability of urinary pyridinoline and deoxypyridinoline. *Clin Chem* 2002;48:220–35.
  27. *Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser WJ.* Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem* 2001;47:1443–50.
  28. *Kleerekoper M.* Biochemical markers of bone turnover. Why theory, research, and clinical practice are still in conflict. *Clin Chem* 2001;47:1347–9.
  29. *Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle JC.* Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporosis Int* 2001;11:295–303.
  30. *Evio S, Titinen A, Laitinen K, Ylikorkala O, Valimaki MJ.* Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:626–31.
  31. *Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C.* Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone* 2003;33:301–7.
  32. *Sornay-Rendu E, Garnero P, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD.* Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFFELY study. *Bone* 2003;33:159–66.
  33. *Ravn P, Thompson DE, Ross PD, Christiansen C.* Biochemical markers for prediction of 4-years response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2003;33:150–8.
  34. *Tanko LB, Mouritzen U, Lehman HJ i sur.* Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone* 2003;32:687–93.
  35. *Grados F, Brazier M, Kamel S i sur.* Prediction of bone mass density variation by bone remodeling markers in postmenopausal women with vitamin D insufficiency treated with calcium and vitamin D supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;88:5175–9.
  36. *Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E.* Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:985–92.
  37. *Trovass GP, Lyritis GP, Galanos A, Raptou P, Constantelou E.* A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis. Effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Mineral Res* 2002;17:521–7.
  38. *Lamb EJ, Wong T, Smith DJ i sur.* Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1895–902.
  39. *Vwestgaard P, Kristensen K, Bruun JM i sur.* Reduced bone mineral density and increased bone turnover in Prader-Willi syndrome compared with controls matched for sex and body mass index – a cross-sectional study. *J Pediatr* 2004;144:614–9.
  40. *Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS.* Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome. A cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:798–808.
  41. *Jodar E, Valdepenas MP, Martinez G, Jara A, Hawkins F.* Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:617–20.
  42. *Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG i sur.* Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003;36:482–90.
  43. *Begovac J, Bayer K, Krpan D, Kušec V.* Osteosclerosis and periosteal new bone formation during indinavir therapy. *AIDS* 2002;16:803–4.
  44. *Federico G, Baroncelli GI, Vanacore T, Fiore L, Saggese G.* Pubertal changes in biochemical markers of growth. *Horm Res* 2003;60Suppl 1:46–51.
  45. *Fairfield WP, Sesmilo G, Katznelson L i sur.* Effects of a growth hormone receptor antagonist on bone markers in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:385–90.
  46. *Kušec R, Kušec V, Gisslinger B, Woloszczuk W, Gisslinger H.* Bone metabolism during interferon-alpha treatment of essential thrombocythemia. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:37–41.
  47. *Pugnale N, Giusti V, Suter M i sur.* Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese premenopausal women. *Int J Obstet Relat Metab Disord* 2003;27:110–6.
  48. *Antoniazzi F, Mottes M, Fraschini P, Brunelli PC, Tato L.* Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs* 2000;2:465–88.
  49. *Primorac D, Rowe DW, Mottes M i sur.* Osteogenesis imperfecta at the beginning of bone and joint decade. *Croat Med J* 2001;42:393–415.
  50. *Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH.* Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2003;12:77–87.
  51. *Reid IA, Davidson JS, Wattie D i sur.* Comparative responses of bone turnover markers to bisphosphonate therapy in Paget's disease of bone. *Bone* 2004;35:224–30.
  52. *Chapurlat RD, Huyueny P, Delmas PD, Meunier PJ.* Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004;35:235–42.
  53. *Hamdy NA, Risteli J, Risteli L i sur.* Serum type I procollagen peptide: a non-invasive index of bone formation in patients on haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:511–6.
  54. *Mazzafarro S, Pasquali M, Ballanti P i sur.* Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in dialysis renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:52–8.
  55. *Urena P, Ferreira A, Kung VT i sur.* Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. *J Bone Miner Res* 1995;10:932–9.
  56. *Šmalcelj R, Kušec V, Slaviček J, Barišić I, Glavaš-Boras S.* Biochemical markers of bone metabolism in patients on chronic dialysis. *Period Biol* 2000;102:55–8.
  57. *Coen G, Ballanti P, Bonucci E i sur.* Bone Markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2294–302.
  58. *Gerakis A, Hutchinson AJ, Apostolou T, Freemont AJ, Billis A.* Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and dynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2430–8.
  59. *Fletcher S, Jones RG, Rayner HC i sur.* Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: Use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron* 1997;75:412–9.
  60. *Coutteney MM, D'Haese PC, Van Hoof VO i sur.* Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of dynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1065–72.
  61. *Kušec V, Potočki K, Šmalcelj R i sur.* Praćenje poremećaja metabolizma kosti nakon transplantacije bubrega. *Docum Urolog* 2001–2002;1:3–7.
  62. *Withold W, Degenhardt S, Grabensee B, Reinauer H.* Comparison between serum levels of bone alkaline phosphatase and the carboxy-terminal propeptide of type I procollagen as markers of bone formation in patients following renal transplantation. *Clin Chim Acta* 1995;239:143–51.

63. *Withold W, Degenhardt S, Heins M, Grabensee B, Reinauer H.* Monitoring of bone resorption after renal transplantation by measuring the urinary excretion of pyridinium crss-links. *Eur J Clin Chem Clinical Biochem* 1995;33:15–21.
64. *Bonmin MR, Gonzalez MT, Grino JM i sur.* Changes in serum osteocalcin levels in the follow-up of kidney transplantation. *Ann Clin Biochem* 1997;34:651–5.
65. *Kušec V, Šmalcelj R, Glavaš-Boras S, Slaviček J.* Disorder of bone metabolism after kidney transplantation – Assessment by bone markers. *Period Biol* 2000;102:51–54.
66. *D'Angelo A, Carraro G, Antonello A i sur.* Persistently increased bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2001;56:353–63.
67. *Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F i sur.* Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:436–42.
68. *Kušec V, Šmalcelj R, Cvijetić C, Rožman R, Škreb F.* Determinants of reduced bone mineral density and increased bone turnover after kidney transplantation. *Croat Med J* 2000;41:396–400.
69. *Kušec V, Šmalcelj R.* Značenje biokemijskih pokazatelja koštane pregradnje u bolesnika na kroničnoj dijalizi i nakon transplantacije bubrega. *Acta Med Croat* 2004;58:51–7.
70. *Rodan GA.* The development and function of the skeleton and bone metastases. *Cancer* 2003;97Suppl3:726–32.
71. *Demers LM.* Bone markers in the management of patients with skeletal metastases. *Cancer* 2003;97Suppl3:874–9.
72. *Kakonen SM, Mundy GR.* Mechanism of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer* 2003;97Suppl3:834–9.
73. *Oremek GM, Weis A, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H.* Diagnostic value of bone and tumour markers in patients with malignant diseases. *Anticancer Res* 2003;23:987–90.
74. *Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A.* Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1999;26:652–32.
75. *Fohr B, Dunstan CR, Seibel MJ.* Markers of bone remodeling in metastatic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5059–75.
76. *de la Piedra C, Castro-Errecaborde NA, Traba ML i sur.* Bone remodeling markers in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Clin Chim Acta* 2003;331:45–53.
77. *Garnero P, Buchs N, Zekri J, Rizzoli R, Coleman RE, Delmas PD.* Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer* 2000;82:858–64.
78. *Petrioli R, Rossi S, Caniggia M i sur.* Analysis of biochemical bone markers as prognostic factor for survival in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases. *Urology* 2004;63:321–6.
79. *Seibel MJ, Koeller M, Van der Velden B, Diel I.* Markers of bone turnover do not predict bone metastases in breast cancer. *Clin Lab* 2002;48:583–8.
80. *Seibel MJ, Koeller M, Van der Velden B, Diel I.* Long-term variability of bone turnover markers in patients with non-metastatic breast cancer. *Clin Lab* 2002;48:579–82.

\* \* \*

## Vijesti News



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR  
HRVATSKO DRUŠTVO ZA ATEROSKLEROZU

organizira

### PETI HRVATSKI KONGRES O ATEROSKLEROZI s međunarodnim sudjelovanjem

u Zadru od 21. do 24. rujna 2005. godine

Glavne teme Kongresa:

- Epidemiologija koronarne i cerebrovaskularne bolesti
- Hiperlipidemije i dislipidemije u odraslih i djece i njihovo liječenje
- Šećerna bolest, pretilost i metabolički sindrom
- Hipertenzija
- Infekcija i ateroskleroza
- Prehrana i rizik ateroskleroze
- Način života i kardiovaskularne bolesti
- Estrogeni, menopauza i hormonsko nadomjesno liječenje
- Zatajenje srca
- Angiografija, CT, MR u procjeni ateroskleroze
- Nuklearna kardiologija
- Perkutana angioplastika, stentovi itd.
- Antiagregacijsko i trombolitičko liječenje
- Kirurško liječenje ateroskleroze koronarnih arterija
- Kirurško liječenje ateroskleroze perifernih žila
- Ateroskleroza i cerebrovaskularna bolest

KRAJNJI ROK ZA PRIMITAK SAŽETAKA JE 31. SVIBANJ 2005. GODINE.

Sažeci se šalju na adresu: Prof. dr. sc. Željko Reiner, Klinički bolnički centar Zagreb, 10000 Zagreb, Šalata 2, odnosno na e-mail: zreiner@kbc-zagreb.hr

Prijava i rezervacija hotela: TOPTOURS, 10000 Zagreb, Mesnička 3, tel. 01/4847-604, 4847-606; faks 01/48-47-606, e-mail: top-tours@zg.htnet.hr

Sudjelovanje na Kongresu biti će vrednovano najvećim brojem bodova Hrvatske liječničke komore.