

Luu ainevahetuse biokeemilised markerid Eesti fertiilses eas ja postmenopausi perioodis naistel

Agu Tamm¹, Sirje Leedo¹, Galina Zemtsovskaja², Maret Ramm³, Maie Pastik⁴, Fred Kirss³, Mare Lintrop⁵, Margus Lember¹ – ¹TÜ sisekliinik; ²TÜ Kliinikumi ühendlabor; ³TÜ Kliinikumi naistekliinik; ⁴Tartu Linna Polikliinik; ⁵TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus

luu ainevahetus, biokeemilised markerid, referentsväärtused, vähim oluline muutus, osteoporoos

Luu ainevahetuse ealiste ja patoloogiliste muutuste täpsemaks hindamiseks kasutatakse biokeemilisi markereid, mis võimaldavad iseloomustada luu ainevahetuse erinevaid etappe. Hinnangute andmine eeldab täpsete referentsväärtuste olemasolu. Selles töös on erinevas eas Eesti naistel uuritud luukoe biokeemiliste markerite referentsväärtusi, kusjuures luustiku seisundit iseloomustati nimmelülide densitomeetria ja kannaluu kvantitatiivse ultraheliuuringu abil.

Luu ainevahetuse (LAV) uued biokeemilised markerid on Eestis kasutusel olnud mõned aastad. Kõige üldisemalt tuleks suurest hulgast markeritest eristada luukoe formeerumise ja resorptsiooni omi. Kui käsitleda luustiku formeerumist eeskätt I tüüpi kollageeni tüüpi tuginevana, oleksid koe moodustumise etappideks kollageeni süntees, küpsemine ja mineraliseerumine (1–3). Markerite kaudu peegelduksid need protsessid vastavalt vereseerumi I tüüpi kollageeni propeptiidi, alkaalse fosfataasi luu isoensüümi (ALP-luu) ja osteokaltsiini (OC) sisalduses. Luukoe resorptsiooni biokeemiliste markeritena on kasutatavad küpse kollageeni rist-sidemetest vabanev desoksüpüridinoliin (DPD) ning DPDst metabolismilt ja koespetsiifilisuselt erinevad C- ja N-telopeptiidid (CTx-I ja NTx-I). Kõik viimati nimetatud ühendid erituvad uriiniga, kuid immuunmeetodiga saab telopeptiide määrata ka verest (3).

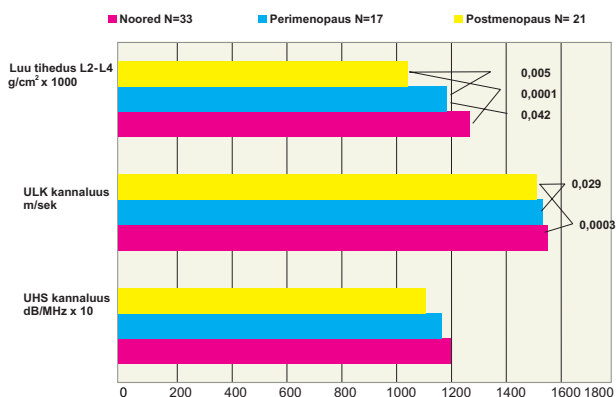
Kliinilise kasutatavuse seisukohalt on teada, et rea luustiku ainevahetust mõjustavate haiguste ja seisundite (hüperparatüreoos, hüpertüreoos, Pageti tõbi, müeloomtõbi, luumetastaasidega kasvajak, inimese või jäseme kestev immobiliseerimine) puhul tekivad suured muutused LAV-markerite väärtustes (1). Postmenopausi osteoporoos, sõltuvalt muidugi raskusastmest, põhjustab enamasti vaid mõõdukaid

või väheseid muutusi markerite hulkades. Seetõttu esitatakse osteoporoosi korral suuremaid nõudeid täpsusele haige uurimisel ja ravitulemuste jälgimisel (2, 4–6). Tuleb arvestada, et mitmesuguste hinnangute andmisel ja raviotsuste vastuvõtmisel oleme seniajani tuginenud n-ö kirjandusest pärit "normidele". Meie esmasuuringu eesmärgiks oli

- kontrollida LAV biokeemiliste markerite referentsväärtusi Eesti naistel;
- vastandada nimetatud markerite ja luukoe radioloogiliste uuringute andmeid erinevas vanuses naistel;
- teha kindlaks kliiniliselt rakenduslikud väärtused nagu bioloogiline variatsioon ja vähim oluline muutus (VOM) LAVi peamistel markeritel.

Uurimismaterjal ja -meetodid

Kokku uuriti aasta jooksul günekoloogi vastuvõtule pöördunud 80 naist: neist 38 tervet noort naist (NGr) vanuses 22–32 (keskmine 27) aastat, 20 perimenopausi (PeriM) perioodis naist vanuses 44–54 (keskmine 49) aastat ja 22 postmenopausi perioodis (PostM) naist vanuses 48–60 (keskmine 54) aastat. Uuritavate tervislik seisund, põetud haigused, ravimite tarvitamine, toitumisharjumused, võimalikud osteoporoosi riskitegurid selgitati välja arstliku läbivaatuse ja põhjaliku ankeetküsitluse abil.



Joonis 1. Radioloogiline leid erinevais vanuserühmades naistel.

Kontrollisikute luustiku seisundit hinnati L2–L4 lülide densitomeetria ja kannaluu kvantitatiivse ultraheliuuringuga. Määrati luu mineraalne tihedus (LMT) densitomeetriga DPX-IQ (Lunar Corp, Saksamaa) ja ultraheli leviku kiirus (ULK, ingl *SOS*) ning sumbumine (UHS, ingl *BUA*) aparaadiga Achilles+ (Lunar Corp, Saksamaa). Tulemustes kasutasime ka ULK ja UHS kombineeritud väärtust – jäikusindeksit JI (arvutatud $JI = [0,67 \text{ UHS} + 0,28 \text{ ULK}] - 420$), mida on soovitanud nii tootjafirma kui mitmed uurijad (7, 8).

Luumarkereid määrati kõikidel uuritavatel naistel kolmekuulise intervalliga kokku kolmel korral (0, 3, 6 kuu järel). Uriini vaba desoksüpüridinoliin (DPD) (otsene immuunanalüüs “Pyrilinks-D”, Immulite) ja kreatiniin (Jaffe meetod, Hitachi 912) määrati teisest hommikusest uriinist. Tulemused väljendati uriini kreatiniinikontsentratsiooni suhtes nmol/mmol Krea kohta. Söömata patsiendilt enne kella 10 võetud vereproovi seerumid külmutati ja hoiti $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ juures kuni analüüsimiseni. Seerumitest määrati CTx-I (elektro-kemiluminescents-analüüs CrossLaps, Elecsys), ALP-luu (geel-elektroforees REP ALP-Isoenzyme Gel, Helena), ALP üldaktiivsus (Roche, Hitachi 912) ja OC (N-MID Osteocalcin, Elecsys). Analüütilised variatsioonid oli järgmised: DPD 7,7% ($n = 27$); CTx-I 7,4% ($n = 14$); ALP-luu 4,8% ($n = 20$); OC 5,5% ($n = 16$).

Kõigi määratud parameetrite tulemusi töödeldi Statistica 6.0 (StatSoft) programmiga. Rühmadevahelisi erinevusi hinnati Manni-Whitney U-testi

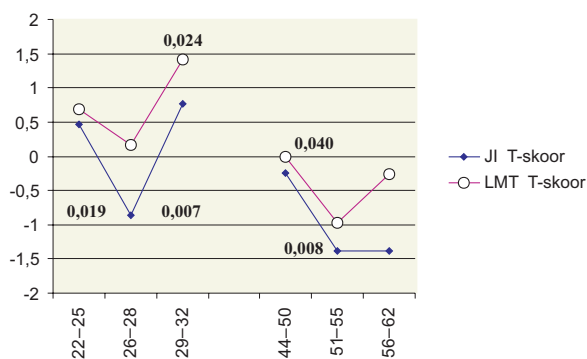
alusel, korrelatsioone Spearmanni ϕ järgi. Luu biokeemiliste markerite bioloogilise variatsiooni ulatused leiti NGr ja PeriM patsientide proovide korduva määramise alusel pärast 3kuulisi intervalle. Koguvareeruvuse koefitsient arvatati järgmise valemiga: $VKt^2 = VKa^2 + VKb^2$, kus VKt on koguvariatsioon, VKa analüütiline ja VKb individuaalne bioloogiline variatsioon. Vähim oluline muutus (VOM), kui soovitakse anda hinnangut 95% usaldatavusega, peab olema vähemalt 2,3 korda (ühepoolne) kuni 2,8 korda (kahepoolne) suurem kui VKt (9).

Tulemused

1. Lülisamba LMT ja kannaluu JI

Lülisamba tiheduse ja kannaluu elastsuse näitajate jaotused keskväärtuse suhtes osutusid parameetriliseks. Keskmiselt oli lülisamba L2–L4 lülide mineraalne tihedus ootuspäraselt suurem noortel, samuti erinesid kõikide rühmade T-skoorid. NGr-ga võrreldes oli L2–L4 lülide mineraalne tihedus väiksem PeriM-is ($p = 0,042$) (vt jn 1). PostM rühmal oli omakorda erinevus PeriM rühmast ($p = 0,005$). T-skooride osas (ei ole joonisel näidatud) olid tähelepanuväärsed erinevused NGr ja PostM vahel ($p = 0,00008$), NGr ja PeriM vahel ($p = 0,039$) ning PeriGr ja PostGr vahel ($p = 0,0048$).

Kannaluu jäikusindeksi arvutamisel kasutatud UHS osas ei leitud erinevust gruppide vahel (vt jn 1), küll aga oli ULK PostM rühmal väiksem võrreldes NGr-ga ($p = 0,0003$). Seega võib järeldada, et



Joonis 2. Kannaluu jäikusindeksi (JI) ja L2-L4 lülide mineraalse tiheduse (LMT) keskmised T-skoorigid vanuserühmade kaupa.

jäikusindeksi erinevus tuleneb peamiselt ULK arvelt. Kui vanemaealised rühmitada üksnes vanuse alusel, vähenevad pärast 50. eluaastat märgatavalt nii kannaluu keskmise JI T-skoorigid ($p = 0,008$) kui ka LMT T-skoorigid ($p = 0,04$) (vt jn 2).

Individuaalselt esines NGR-s kahe naisel nimmelülide osteopeeniat koos kannaluu jäikusindeksi vähenemisega, PeriM rühmas ühel osteopeeniat, PostM rühmas kaheksal osteopeeniat, viiel osteoporoosi. Osteoporoosiga naiste luustiku ainevahetuse täpsem kirjeldus on esitatud eraldi (vt tabel 1).

2. LAV-markerite väärtused eri vanuses tervetel naistel. Eeldatavad ülempiirid

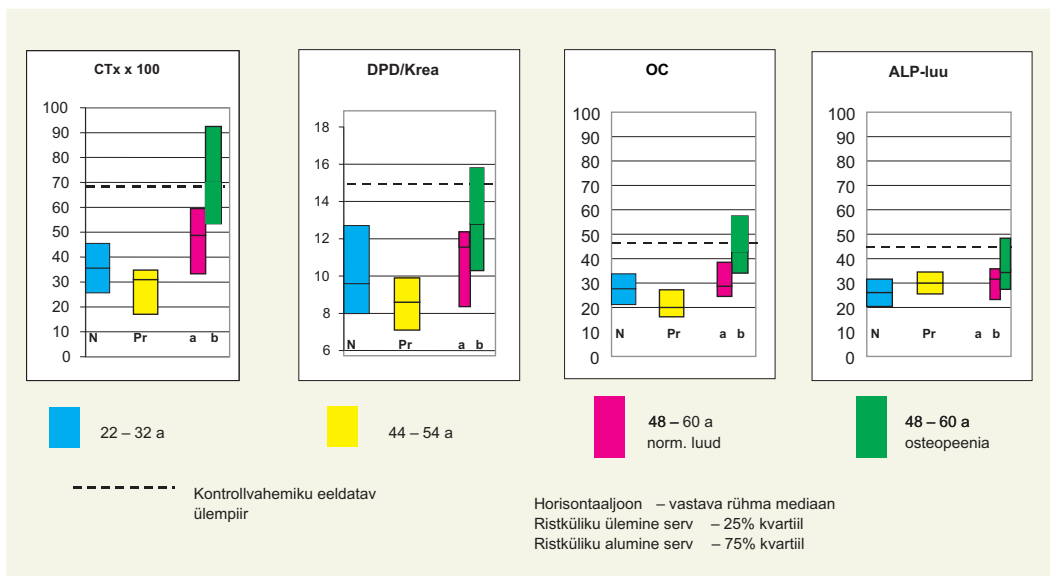
Kõigi biokeemiliste parameetrite jaotuvused osutusid keskvaertuse suhtes mitteparameetriliseks. Seetõttu on LAV-markerite uurimise tulemused esitatud mediaanidena, märkides rühmadevaheliste erinevuste korral ära statistilise usaldusväärsuse (vt jn 3).

Pärast osteopeeniaga või osteoporoosiga naiste eraldamist ei erinenud NGR ja PeriM rühmade naiste LAV-markerite väärtused, v.a S-OC omad, mis olid PeriM rühmas väiksemad ($p = 0,02$). Seega oli kolme markeri osas võimalik moodustada 22-54 a vanustest 55-liikmeline kontrollrühm, kel lumbaalne luutihedus ja kannaluu jäikus olid kõrvalekalleteta. Selles kontrollrühmas on LAV-markerite ülempiirid (95% ulatus) järgmised: U-DPD/Krea < 15 nmol/mmol; S-CTX-I $< 0,70$ ng/ml; S-ALP-luu < 45 U/l; S-OC ülempiir üksnes NGR tulemuste alusel < 50 ng/ml.

Neil PostM rühma naistel, kel LMT oli kõrvalekalleteta (vt jn 3, a-alarühm), ei leitud olulisi erinevusi ühegi nelja uuritud LAV-markeri osas võrreldes noorte NGR naistega. Võrreldes PeriM rühma naistega olid a-alarühma PostM naistel siiski kahe markeri, CTx-I ja OC väärtused suuremad (mõlemal juhul $p = 0,023$).

Tabel 1. Osteoporoosi juhud

Pts	Luu tihedus L ₂ -L ₄			Luustiku a/v näitaja				Kommentaariid
	g/cm ²	Z-skoorigid	T-skoorigid	CTX-I	DPD/Krea	OC	ALP-luu	
1	0,91	-2,2	-2,5	0,91	11	60	34	resorpts. kiire, mineral. muutus
2	0,89	-0,8	-2,6	0,37	12	22	33	luu a/v muutusteta
3	0,84	-2,7	-3,0	1,00	58	65	47	resorpts. ja formeerum. kiire
4	0,80	-2,5	-3,3	0,3	10	21	34	luu a/v muutusteta
5	0,76	-3,1	-3,7	1,49	65	174	165	res. ja form. väga intensiivne
				$< 0,70$	< 15	< 50	< 45	oma kontroll-isikute ülempiir
				$< 0,82$	$< 7,4$	< 42	< 62	tootja kontroll-isikute ülempiir



Joonis 3. Luustiku ainevahetuse markerid erinevate vanusrühmade tervetel naistel.

Vanuserühmadevahelised olulised erinevused Manni-Whitney järgi

(po – pole olulist erinevust).

	CTx	DPD/Krea	OC	ALP-luu
N-a:	po	po	po	po
N-b:	0,0001	0,017	0,007	0,021
a-b:	0,046	po	po	po
N-Pr:	po	po	0,020	po
Pr-a:	0,023	po	0,023	po
Pr-b:	0,00009	0,012	0,003	po

3. Rühmasisesed erisused luustiku seisundis

NGr rühmas ilmnes kõikidel markeritel negatiivne korrelatsioon naiste vanusega: vanuse ja CTx-I kontsentratsiooni ($\varphi = -0,544$, $p = 0,0006$), DPD/Krea erituse ($\varphi = -0,347$, $p = 0,038$), ALP-luu aktiivuse ($\varphi = -0,503$, $p = 0,002$) vahel ning OC sisaldusega ($\varphi = -0,369$, $p = 0,027$). Nende seoste täpsem uurimine näitas, et luustiku ainevahetus varieerus 22–26aastastel märksa suuremates piirides kui pärast 28.–29. eluaastat (vt DPD/Krea näitel, vt jn 4). Need erinevused ei seostunud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisega.

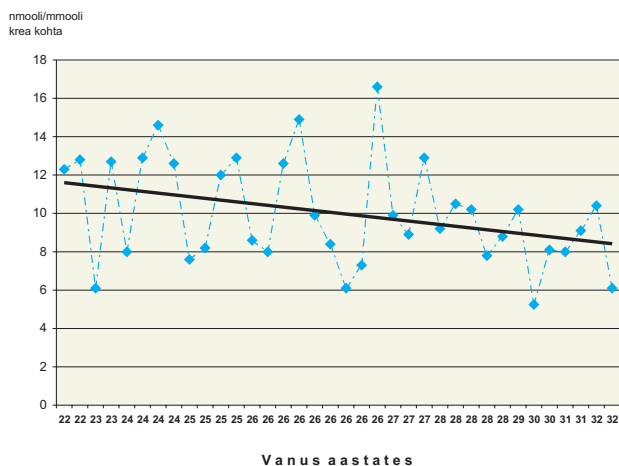
NGr isikute radioloogilise leiu analüüs (vt jn 2) tõi esile luude väiksema jäikusindeksi 26–28 a vanustel naistel võrrelduna endast nooremate või vanematega: T-skoorid vastavalt $+0,5 \Rightarrow -0,8 \Rightarrow +0,8$ ($p = 0,019$ ja $0,007$). Lülisamba L2–L4 mineraalne

tihedus osutus statistiliselt oluliselt suuremaks 29–32 a vanustel võrreldes mõni aasta noorematega: T-skoorid vastavalt 0,2 ja 1,4 ($p = 0,024$).

PostM rühm jagunes LMT alusel kahte ossa: 9 normaalse LMTga ja 8 osteopeeniaga naist. Ainult viimasel alarühmal, s.t osteopeeniaga isikutel (vt jn 3, b-alarühm) olid kõigi nelja LAV-markeri väärtused usaldusväärselt suuremad kui noorematel naistel.

4. Kliiniliselt olulised muutused (sama inimese jälgimisel)

28 naise (sh 25 NGr ja 3 PeriM rühmast) LAV-markerite korduval määramisel leiti iga parameetri bioloogilise varieeruvuse ulatus: CTx-I 20,6%; DPD/Krea 16,8%; ALP-luu 10,9% ja OC 16,5%. Kui arvestada juurde ka analüütilise varieeruvuse mõju (vt meetodid), saame vähimaks oluliseks muutuseks



Joonis 4. U-DPD/Krea ja vanus noortel naistel.

vastavalt 50%, 43%, 27% ja 40% lähteväärtusest. Sellise muutuse esinedes võib 95% usaldusväärsusega väita, et uuritud markerite kontsentratsioon on näiteks antiresorptiivse ravi toimel vähenenud.

5. Osteoporoosi juhud

Nagu ülalpool nimetatud, leiti viiel PostM rühma naisel lumbaalse LMT väärtusi, mis ulatusid osteoporoosi piirini või ületasid seda (vt tabel 1). Tähelepanu väärib luustiku ainevahetuse erinev intensiivus neil naistel. Esimesel (patsient 1) oli kollageeni resorptsioon (CTx-I alusel) normaalsest suurem, formeerumine aga mitte, esines mineraliseerumise muutus (OC alusel). Kahel neist (patsient 2 ja 4) polnud luustiku ainevahetuses mingeid muutusi märgata, kahel aga (patsient 3 ja 5) olid kiirenenud nii formeerumise- kui resorptsiooni- protsessid. Samas tabelis on esitatud ka andmed, millest on näha erinevused kõnealuste LAV-markerite "ülempiirides" meie tulemuste järgi, kõrvutatuna reaktiivse tootvate firmade soovitatutega. DPD/Krea puhul osutus selles töös leitud piir 100% kõrgemaks võrreldes tootja soovitusel. CTx-I ja OC korral polnud erinevused olulised. ALP-luu isoensüümi puhul osutusid meie piirid madalamateks tootjate soovitatutest.

Arutelu

Osteoporoos (OP) on kõige sagedamini esinev süsteemne skeletahaigus, mida viimastel aastatel defineeritakse luude vähenenud tugevusena ja mille tagajärjel suureneb risk luumurdude tekkeks (10). Seepärast väärib jätkuvalt tähelepanu luude ultraheliuuring, mis luu mineraalse tiheduse kõrval osutab ka luu elastsusele. Seejuures väidavad mõned autorid, et osteoporoosist ohustatutel on JI informatiivsem kui UHS või ULK üksi (7). Sel põhjusel rakendati meie töös taustanäitajana nii lülisamba DXA kui kannaluu JI väärtusi. Sel viisil oli võimalik kõikides uuritud rühmades tuvastada mõned naised, kel esines kõrvalekaldeid (osteopeeniat või osteoporoosi) luude omadustes. Pärast nende isikute eraldamist võib väita, et selle töö biokeemilise osa tulemused käsitlevad põhiliselt füsioloogilistes piirides toimuvaid muutusi.

Ootuspäraselt leidsime, et naise vananedes lumbaalne LMT **keskmiselt** väheneb, olles juba perimenopausis väiksem kui noortel naistel. Kannaluu jäikus, täpsemalt ULK, oli väiksem ainult PostM naistel. Erinevate tulemuste saamine lumbaalse LMT ja kannaluu ultraheliuuringul seletub skeleti erinevate osade uurimisega, pealegi kirjeldavad meetodid ka luu erinevaid omadusi. JI isoleerustab lisaks luutihedusele ka luu elastsust (7–8).

Seniste otsustuste aluseks luustiku seisundi hindamisel on sageli nn noorte täiskasvanute näitajad, tuntuim neist on LMT T-skoor. Kahjuks pole kontrollisikutest tavaliselt palju muud teada peale vanuse. Kui referents- ja otsustuste piirid pole kontrollitud oma rahvastikul, on reaalne oht, et osa uuritavaid liigitatakse väärtalt ning neid ei käsitleta õigesti, nt määratakse mittevajalik ravi. Diagnostilise aparatuuriga pakutava, kuid kontrollimata tarkvara kasutamise ohtudele on juhtinud tähelepanu inglise radioloogid, nõudes T-skooride ülevaatamist ja sobitamist oma rahvastikule vastavaks (11). Käesolevas töös pidime siiski lähtuma radioloogiliste instrumentidega kaasasolevaist piiridest.

Andmete **individuaalne** käsitlus näitas, et lumbaalsele osteopeeniale vastavaid väärtusi esines juba NGr naistel. Samas oli ligi pooltel PostM rühma naistel LMT normi piires. Lülisamba osteoporoosi esines umbes ühel neljandikul PostM rühmas. Täpsemalt sai osteoporoosiga naiste seisundit iseloomustada luude ainevahetuse intensiivsuse alusel. LAV-markerite uurimine näitas selgesti, et skeleti ainevahetuse iseloom neil naistel võib olla vägagi erinev: täiesti muutusteta seisundist kuni väga intensiivse resorptsiooni ja formeerumiseni. Põhjendatult peetakse kollageeni intensiivistunud resorptsiooni luu tihedusest sõltumatuks ohuteguriks osteoporootilise murru tekkes (2, 12, 13). Kuidas toimivad nii erineva skeleti-ainevahetuse staatusega naistele anti-resorptiivsed preparaadid, peab näitama pikaajaline haigete jälgimine edasiste uuringute käigus.

Üheks meie töö eesmärgiks oli kontrollida kirjanduses / reaktiivide tootjate soovitatud LAV biokeemiliste markerite referentsväärtusi oma rahvastikus. Kuigi kontrollrühma uuritavate arv jäi väikeseks, peaks neist piisama, et pakkuda esialgseid ülempiire kolmele LAV-markerile. Võrreldes reaktiivide tootjate pakutud vahemikega, mis on leitud teiste rahvastike uurimisel, osutusid Eesti naiste DPD/Krea maksimaalsed väärtused kõrgemaks (+100%), ALP-luu aga madalamaks (-27%). CTx-I maksimaalsed väärtused meil ja tootjal ei erinenud oluliselt (erinevus 15%). OC vajab veel edasist

uurimist, kuna nii tootja kui meie andmed on saadud üsna väikesel uuringurühmal. Seega leidis taas kinnitust tuntud seisukoht, et referentsväärtusi on oluline kontrollida oma rahvastikku esindavatel inimestel. Kui mitte arvestada eelnevaid täpsustusi, on suur võimalus LAV muutuste üle- ja aladiagnoosimiseks.

Selle töö andmetest lähtuvalt võiks referentsvahemik DPD/Krea jaoks jääda ligikaudu 5–15 nmol/mmol piiresse (mediaan 8,8). See vahemik on märgatavalt suurem seni tootja pakutud 3–7,4 nmol/mmol. Ka on meie rühma mediaan kõrgem, kui tootja refereeritud töödes: vastavalt 4,1 premenopausis naistel ja 4,8 nmol/mmol postmenopausi perioodis naistel leitud teiste, paraku täpsemalt iseloomustamata kontrollrühmade alusel. Meie tulemust, s.t tunduvalt suuremat DPD eritust tervetel naistel, toetavad erinevate maade autorite viimasel ajal publitseeritud uuringud (6, 14, 15): ülempiiriga, sõltuvalt naiste vanusest, 10–16 nmol/mmol Krea. Eelöeldust tulenevalt peab edaspidi üle vaatama otsustuste piirid, mille alusel alustatakse/ ei alustata antiresorptiivset ravi.

Noorte naiste rühmas ilmnes esmapilgul üllatav negatiivne korrelatsioon vanuse ja kõigi uuritud LAV-markerite sisalduse vahel. Hiljuti kirjeldasid Kanada teadlased (ilma luukoe seisundit uurimata) analoogset fenomeni DPD erituse kohta, mis vähenes nende uuritavail vanusevahemikus 21–27 a. Samas CTx-I puhul sellist seost vanusega ei ilmnenud (14). Meie tööst võib järeldada, et kõigi seni uuritud markerite alusel stabiliseerub Eesti naiste luustiku ainevahetus pärast 28.–29. eluaastat. Lisaks markerite kontsentratsiooni vähenemisele leidsime, et 29–32 aasta vanustel naistel oli lumbaalne LMT ja kannaluu jäikus suuremad kui noorematel. Tundub, et luustiku nn tipptasemest saame kõnelda alles alates 30. eluaastast. Seda kinnitab hiljutine epidemioloogiline uuring JI kohta tervetel Eesti naistel (16). Nende faktide biokeemiline ja kliiniline tähendus väärisk edasist uurimist.

Eespool nimetatud asjaolusid noorte täiskasvanud naiste uurimisel tuleb kindlasti arvestada kontrollisikute valimisel jms baasandmestiku

väljatöötamisel. Ka tõstatavad need andmed küsimuse, kuivõrd on õigustatud põhiliselt noorte (ja täpsemalt iseloomustamata) naiste parameetrite kasutamine postmenopausi perioodis naiste hindamise põhikriteeriumina. Võrdlus samaealiste inimeste tulemustega, nn Z-skoor, näib suurendavat uuringu/otsustuse väärtust.

Tulemuste hindamise uus käsitlusviis sama isiku korduval uurimisel (näiteks tulemusliku ravi üle otsustamiseks) on lähtumine suuruselt VOM, mis arvestab jälgitava markeri füsioloogilist muutumist ja on sellest oluliselt (2,3–2,8 korda) suurem. Kuivõrd LAV-markerid kuuluvad suure bioloogilise varieeruvusega laboratoorsete näitajate hulka, nagu leukotsütoos või kreatiinkinaas, on ka kirjanduses leitavad VOM-väärtused üsna suured. Näiteks, DPD/Krea VOM on antud vahemikus 26–54% (4, 13), mille suhtes meie 43% on samas suurusjärgus. Seni on vähe andmeid seerumist määratud CTx-I VOMi kohta. Meie tulemus 50% on märksa suurem kui Taani uuringus – 31% (5). Ainsaks võimaluseks, kuidas varieeruvust niisugustel juhtudel vähendada, on korrata määramisi samas ajalõigus. Seda taktikat tulekski rakendada haige esmasel uurimisel ravi alustamise/mittealustamise üle otsustamisel ning samuti juhtudel, kui leitakse üksik mitteootuspärane kõrge väärtus (4, 6).

Kokkuvõte

Meie uurimus näitab taas, kui vajalik on kontrollida uute uuringute referentsvahemikke oma rahvastikul. Mõne LAV-markeri oluliste muutuste piirid võivad tunduvalt erineda neist, mida pakuvad kirjandusallikad või reaktiivide tootja. Meie töös ilmnes, et DPD/Krea eritus uriiniga on Eesti naistel ligikaudu

kaks korda suurem ja ALP-luu 1,3 korda madalam kui tootja refereeritav tase, mis põhines teise rahvastikurühma uurimisel. Samuti ilmnes füsioloogilisi erinevusi luustiku ainevahetuses nii noortel kui postmenopausi perioodis naistel. Eesti rahvastiku käsitlemisel tuleb arvestada, et luustiku ainevahetuses saavutavad noored naised aeglasema *resp.* stabiilsema perioodi pärast 29.–30. eluaastat. Samal ajal (või pärast seda) suurenevad nii skeletiluude jäikus kui ka mineraalne tihedus. Nende faktide arvestamine on abiks Eesti referentsväärtuste edasisel väljatöötamisel.

Kõige kindlamaks orientiiriks ravitulemuste jälgimisel on iga parameetri kohta välja töötatud nn vähim oluline muutus, mis arvestab vastava näitaja keskmist bioloogilist varieeruvust ning analüütilise töö täpsust. CTx-I bioloogiline varieeruvus on suurim meie uuritud markerite hulgas, mistõttu ka vähim usaldusväärne muutus ulatub 50%ni.

Selle esmasuurimuse tugevaks küljeks oli uuringute mitmekülgus ja kompleksus, puuduseks suhteliselt väikesearvulise kontingendi jälgimine. Siiski ilmnes selge seos luu ainevahetuse biokeemiliste ning radioloogiliste näitajate vahel rühmade keskmiste tasemel. Üksikute biokeemiliste ja radioloogiliste uurimisvõtete rolli määratlemine diagnostikas ning ravitulemuste jälgimisel vajab ja väärrib nende uuringute jätkamist.

Tänuavaldus

Uurimust on toetanud ETF (grant nr 3944), TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus, reaktiivide tootjad DPC Baltic OÜ, AS Surgitech/Roche Diagnostics GmbH ja OÜ PekaMed Grupp.

Kirjandus

1. Eriksen EF, Charles P, Melsen F, Mosekilde L, Risteli L, Risteli J. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: Correlation with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res* 1993;8:127–32.
2. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000, Suppl 6: S2–17.
3. Tamm A, Zemtsovskaja G. Luukoe ainevahetuse laboratoorsed markerid. *Rmt. Osteoporoos (toim. B. Adojaan)*. Tartu: Eesti Osteoporoosi Selts; 2001. lk.57–64.

4. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: Impact of biological variability. *J Bone Miner Res* 1998;13:1124–33.
5. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Bjarnason NH, Henriksen EG, et al. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing anti-resorptive therapy. *Bone* 2000; 26:505–11.
6. Kyd PA, De Vooght K, Kerkhoff F, Thomas E, Fairney A. Clinical usefulness of biochemical resorption markers in osteoporosis. *Ann Clin Biochem* 1999;36:483–91.
7. Hadji P, Hars O, Wuster C, Bock K, Alberts US, Bohnet HG, et al. Stiffness index identifies patients with osteoporotic fractures better than ultrasound velocity or attenuation alone. *Maturitas* 1999;31(3):221–6.
8. Hans D, Fuerst T, Duboeuf F. Quantitative ultrasound bone measurement. *Europ Radiol* 1997; 7 Suppl 2:43–50.
9. Fraser CG. Interpretation of clinical chemistry laboratory data. Oxford, Edinburgh, London etc: Blackwell Sci Publications; 1986. p.121–9.
10. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. NIH Consensus Statement 2000 March 27–29; 17(1):1–45.
11. Simmons A, Simpson DE, Doherty MJ O, Barrington S, Coakley AJ. The effects of standardization and reference values on patient classification for spine and femur dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 1997;7:200–6.
12. van Daele P, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, van Leeuwen JPT, et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: The Rotterdam Study. *Brit Med J* 1996;312:428–3.
13. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, Grundberg CM, Hochberg MC, Klee G, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodelling: Current status and future directions. *Osteoporosis Int* 2000;11:467–80.
14. Borderie D, Roux C, Toussaint B, Cherruau B. Variability in urinary excretion of bone resorption markers. *Clin Biochem* 2001;34:571–777.
15. Jancewicz P, Badurski JE, Daniluk S, Nowak N, Jarmoc A, Buslowska J, et al. Assessment of upper level bone resorption and formation markers in healthy female. *Acta Ortop Scand* 1999;70 Suppl 287:12–3.
16. Maasalu K, Kirjanen K, Haviko T. Bone status in healthy Estonian women assessed with quantitative ultrasonometry. *Acta Ortop Scand* 2002; 73 (5): 558–61.

Summary

Biochemical markers of bone metabolism in women in fertile age and in the postmenopausal period in Estonia

In the present study, bone metabolism (BM) and mineralisation were investigated in Estonian women of different age. The aims were to check the reference values of BM in women by collating the data obtained from radiological investigations; to ascertain the least significant change (LSC) in the principal markers of BM. Altogether 70 healthy women who presented to the gynaecologist were studied; 38 of them were young women (YGr) aged 22–32 years and 42 were women in the peri- or postmeno-pausal period aged 44–60 years. In order to select out women with osteopenia or osteoporosis, bone mineral density (BMD) and, by quantitative ultrasound, calcaneal speed of sound (SOS) and attenuation (BUA) were determined. In addition, the combined value of SOS and BUA, i.e. stiffness index (SI), was used.

The investigation of the control group of 55 women revealed the following values as the upper limits of the bone markers (confidence level 95%): urinary free

desoxypyridinolin, U-DPD/Crea <15 nmol/mmol, carboxyterminal telopeptide of type I collagen, S-CTX-I <0.70 ng/mL, bone isoenzyme of alkaline phosphatase, S-ALP-bone <45 U/L in serum. The upper limit of serum osteocalcin, S-OC, was <50 ng/mL according to the results of YGr. In monitoring the patient, the LSC values of the principal markers were 50% of the initial value for CTx-I, 43% for DPD/Crea, 27% for ALP-bone and 40% for OC.

In addition there were two remarkable findings. Firstly, all markers in YGr were negatively correlated with age: the level was the lowest after the age of 28–29. After that age, lumbal BMD as well as calcaneal SI increased. Secondly, the intensity of BM was different in women with osteoporosis. There occurred variants from both accelerated formation and resorption processes to absence of changes in the bone markers.

Sirje.Leedo@kliinikum.ee