

Porównanie stężenia interleukin IL-1 β i IL-6 oraz wartości gęstości mineralnej kości (BMD) i metabolizmu kostnego (IBM) u kobiet w okresie menopauzy

Comparison of interleukins IL-1 β and IL-6 levels, bone mineral density (BMD) and bone metabolism (IBM) in menopausal women

Iwona Raciborska¹, Anna Sobczuk², Wiesław Tryniszewski¹, Magdalena Kozłowska³,
Magdalena Górską-Chrzęstek¹, Mariusz Gadzicki¹, Zbigniew Maziarz¹

¹Zakład Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;

kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Zbigniew Maziarz

²Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

³Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba

Przegląd Menopauzalny 2012; 3: 220–227

Streszczenie

Wstęp: Metabolizm kostny u kobiet jest regulowany m.in. przez estrogeny i interleukiny.

W okresie menopauzy spada ochronne działanie estrogenów i znacznie zwiększa się produkcja interleukin IL-1 β i IL-6.

Cel pracy: Ocena zależności między wartościami IL-1 β i IL-6, estradiolu a gęstością mineralną kości (*bone mineral density* – BMD) i metabolizmem kostnym (IBM) u kobiet w okresie menopauzalnym.

Materiał i metody: Do badania włączono 48 kobiet w okresie menopauzalnym, w wieku 49–61 lat, niemiesiączkujących i nieleczonej endokrynologicznie. Grupę I stanowiło 19 kobiet o prawidłowym BMD, grupę II – 29 kobiet z osteoporozą. Przeprowadzono densytometrię (BMD i wskaźnik T-score), radioizotopową dynamiczną i statyczną scyntyografię kości oraz oznaczono wskaźnik metabolizmu kostnego (*indicator of bone metabolism* – IBM). W surowicy oznaczono stężenia interleukin IL-1 β i IL-6, wapnia zjonizowanego (Ca⁺), fosfatazy alkaicznej, fosforanów estradiolu i tyreotropiny.

Wyniki:

Grupa I – IBM wartości prawidłowe 86,2 < IBM < 98,9, w grupie II w zakresie 75,1 < IBM < 90,3 IBM. U 40% kobiet wartość IBM była poniżej wartości prawidłowych.

Grupa I – silna dodatnia korelacja między BMD a IBM.

Grupa II – dodatnia korelacja o średniej sile związku między BMD a IBM.

Grupa I – wartości oznaczeń biochemicznych i hormonalnych prawidłowe. W grupie II występowały nieznacznie zwiększone stężenia fosfatazy oraz fosforanów.

Wartości IL-1 β i IL-6 w grupie II były znacznie wyższe niż w grupie I. Różnice między grupami były istotne statystycznie ($p = 0,000$).

W grupie I nie obserwowano zależności statystycznej między BMD a stężeniem badanych interleukin. W grupie II związek między stężeniem interleukin a BMD był odwrotnie proporcjonalny o średniej sile związku.

Wnioski: W menopauzie obniżeniu stężenia estradiolu towarzyszy wzrost stężenia kościogubnych IL-1 β i IL-6, co skutkuje ubytkiem masy kostnej i spowolnieniem metabolizmu kostnego.

Słowa kluczowe: osteoporoza, interleukiny, metabolizm kostny, scyntygrafia, densytometria.

Adres do korespondencji:

Anna Sobczuk, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Klinika Ginekologii z Pododdziałem Onkologii Ginekologicznej, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź,
e-mail: anna.sobczuk@umed.lodz.pl

Summary

Introduction: Bone metabolism in women is affected among others by estrogens and interleukins.

In the menopausal period, the protective effect of estrogens is lowered and production of interleukins IL-1 β and IL-6 is significantly increased.

Aim: To assess the relation between levels of interleukins IL-1 β and IL-6, estradiol and bone mineral density (BMD) and bone metabolism (IBM) in menopausal women.

Material and methods: 48 menopausal women, aged 49-61, non-menstruating, without any previous endocrine treatment. Group I comprised 19 women with normal BMD, while group II – 29 women with osteoporosis.

Bone densitometry (BMD and bone density T-score). Radioisotope dynamic and static bone scintigraphy and assessment of bone metabolism index (IBM). Serum: interleukins IL-1 β and IL-6, Ca⁺, ALP, P, E₂ and TSH.

Results:

Group I – normal IBM values: 86.2 < IBM < 98.9.

Group II – in 40% of subjects, IBM values below normal: 75.1 < IBM < 90.3.

Group I – strong positive correlation between BMD and IBM.

Group II – moderate positive correlation between BMD and IBM.

Group I – normal values of biochemical and hormonal measurements.

Group II – insubstantial increase of phosphatase and phosphates concentrations.

Interleukin IL-1 β and IL-6 levels in group II were significantly higher than in group I ($p < 0.0001$).

Group I – no relation between BMD and interleukin concentrations.

Group II – relation between BMD and interleukin concentrations was inversely proportional.

Conclusions:

In the menopausal period, a reduction of estradiol concentration is accompanied by an increase of bone-resorbing interleukins IL-1 β and IL-6, which leads to reduction of body mass and decelerates bone metabolism.

Key words: osteoporosis, interleukin, bone metabolism, scintigraphy, densitometry.

Wstęp

Metabolizm kostny charakteryzuje się przeciwstawnymi procesami resorpcji, która dokonuje się za pomocą osteoklastów, oraz budowy nowej kości, w której dominują osteoblasty [1–5]. Masa kostna zależy od istniejącego stanu równowagi pomiędzy tymi procesami. Układ kostny jest architekturą, na której opiera się cały organizm. Od jakości kości w znacznym stopniu zależy również jakość życia. Zaburzenie metabolizmu kostnego i utrata masy kostnej, gdy resorpcja przewyższa kościotworzenie, w konsekwencji prowadzą do złamań osteoporotycznych. Niejednokrotnie spotykana jest niezgodność wyników badań densytometrycznych i objawów klinicznych oraz innych badań diagnostycznych układu kostnego. Mimo postępu diagnostyki w dalszym ciągu poszukiwane są metody do oceny jakości tkanki kostnej. W piśmiennictwie podnosi się konieczność uwzględnienia w diagnostyce i leczeniu osteoporozy zmniejszonej wytrzymałości kości, na którą składają się zarówno gęstość mineralna, jak i jakość kości [6]. Ocena metabolizmu kostnego w odróżnieniu od masy kostnej nie jest mierzalna metodami densytometrycznymi. Metodą określającą metabolizm kostny i uzupełniającą lukę w diagnostyce osteoporozy jest (po zastosowaniu odpowiedniego programu) radioizotopowe dynamiczne i statyczne badanie kości. Przy ocenie diagnostycznej jakości kości należy uwzględnić, poza badaniami gęstości kości, również wywiad, badanie fizykalne, biochemiczne i hormonalne oraz inne parametry

oceny metabolizmu kości i obrotu kostnego, w tym ocenę metabolizmu kostnego IBM [7].

Metabolizm kostny u kobiet jest regulowany przez wiele czynników, w tym przez: estrogeny, interleukiny i hormony tarczycy [8–10].

Przyczyną osteoporozy pomenopauzalnej są zmiany hormonalne zachodzące u kobiet po menopauzie. Kobiety w okresie menopauzy tracą ochronne działanie estrogenów, co powoduje osłabienie ich kości. Niedobór estrogenów prowadzi do zwiększonej resorpcji kości, której towarzyszy uwalnianie dużej ilości wapnia. W tym czasie znacznie zwiększa się produkcja białek o nazwie interleukiny, co powoduje, że kości osłabione utratą wapnia są bardziej podatne na złamania. Wiadomo, że estrogeny blokują działanie interleukin IL-1 β i IL-6 i zapobiegają ich niekorzystnemu oddziaływaniu na kości. Działanie ochronne estrogenów polega na zahamowaniu interleukin, które stymulują osteoklastogenezę i resorpcję kości. Jednak po ustaniu czynności jajników obserwuje się zwiększone stężenie IL-1 β i IL-6, co może być przyczyną szybszego ubytku masy kostnej [10].

Cel pracy

Zachowanie się interleukin IL-1 β i IL-6 i ocena jakości kości u kobiet w okresie menopauzalnym.

Analiza zależności między wartościami oznaczanych stężeń interleukin a gęstością mineralną kości

(*bone mineral density* – BMD) i metabolizmem kostnym (*indicator of bone metabolism* – IBM) u kobiet w wieku menopauzalnym.

Materiał i metody

Pacjenci

Do analizowanych grup włączono kobiety po wnikliwym wywiadzie i przeprowadzeniu na początku procesu diagnostycznego badań przedmiotowych, antropometrycznych oraz badań biochemicznych surowicy. Kobiety były kierowane do Zakładu Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej w celu diagnostyki układu kostnego za pomocą badań densytometrycznych oraz dynamicznej i statycznej scyntygrafii kości. Spośród przebadanych ponad 120 osób do dalszej analizy zakwalifikowano 48 kobiet w okresie menopauzalnym, w wieku 49–61 lat, niemiesiączkujących, u których ze wskazań klinicznych wykonano badania układu kostnego za pomocą badań densytometrycznych i izotopowej oceny metabolizmu kostnego oraz poddano ocenie biochemicznej i hormonalnej. W badaniach wzięło udział 25 ochotniczek. Żadna z badanych kobiet w ostatnich latach nie leczyła się endokrynologicznie i nie przyjmowała hormonalnej terapii zastępczej (HTZ).

W zależności od wyników badań densytometrycznych kobiety podzielono na 2 grupy:

- grupa I – 19 kobiet w wieku 50–61 lat (średnia 54,47 ± 3,05 roku) o prawidłowej gęstości mineralnej kości,
- grupa II – 29 kobiet w wieku 49–62 lat (średnia 55,31 ± 3,77 roku) z osteoporozą.

Metody

Wszystkie kobiety były zapoznane z charakterem i przebiegiem badań. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Badania antropometryczne

U badanych określono wiek [lata], masę ciała [kg], wzrost [cm], wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) [kg/m^2].

Badania densytometryczne

Za pomocą densytometru NORLAND XR 46 techniką DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*), zgodnie ze standardowym protokołem określano gęstość mineralną (BMD) szyjki kości udowej oraz wskaźnik T-score.

Badania radioizotopowe

Badania radioizotopowe wykonywano zgodnie z opracowaną własną metodą przy wykorzystaniu pro-

gramu BONS. Po iniekcji radiofarmaceutyku $\text{Tc}^{99\text{m}}\text{MDP}$ (*metylene-di-fosfonian radiopharmaceutic*) o aktywności 11,1 MBq/kg m.c. rejestrowano fazę dynamiczną badania, która składała się z 2 grup obrazów: 120 obrazów 1-sekundowych i 56 obrazów 5-sekundowych. Tę część badania rejestrowano w matrycy 128 × 128. Następnie wykonywano scyntygram całego ciała techniką *whole-body* w projekcji P-A. Statyczną akwizycję kości udowych (faza opóźniona) wykonywano po 3 godz. w projekcji P-A przez 300 s, w matrycy 256 × 256. Po zakończeniu akwizycji program BONS automatycznie dokonywał analizy zarejestrowanych obrazów. Wynikiem złożonych obliczeń matematycznych wykonywanych zgodnie z ustalonym w programie algorytmem był radioizotopowy wskaźnik metabolizmu kostnego (IBM) [7, 11].

Badania interleukin oraz biochemiczne i hormonalne badania krwi

Krew do badań pobierano na czczo, na skrzep, surowicę izolowano przez wirowanie i porcjowano do probówek Eppendorfa, które przechowywano w temperaturze -20°C .

Oznaczenia biochemiczne wykonywano przy użyciu odczynników firmy Bor-Pol z Gliwic, a odczytu dokonywano na analizatorze biochemicznym A15. Oznaczenia hormonalne przeprowadzono przy zastosowaniu zestawów odczynników firmy bioMerinex techniką ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*).

U badanych oznaczono: interleukiny IL-1 β i IL-6 oraz wapń zjonizowany (Ca^{2+}); fosfatazę alkaliczną (*alkaline phosphatase* – ALP), fosforany (P), estradiol (E_2) i tyreotropinę (*thyroid-stimulating hormone* – TSH).

Analiza statystyczna

Za pomocą programów Statistica 8 PL i Excel wyliczono wartość średnią, odchylenie standardowe SD oraz wartości minimalne i maksymalne. Sprawdzone, czy wyliczone wskaźniki badań radioizotopowych, densytometrycznych oraz wartości cytokin mają rozkład normalny (Z). Określono wartość oraz siłę korelacji między wyliczonym radioizotopowym wskaźnikiem metabolizmu kostnego IBM a BMD szyjki kości udowej. Określono kierunek i siłę korelacji między gęstością mineralną kości szyjki udowej, wskaźnikiem metabolizmu kostnego a oznaczonymi interleukinami IL-1 β i IL-6.

Wyniki

Badania antropometryczne

Wyniki badań antropometrycznych zestawiono w tab. I. Nieznaczną nadwagę ($25 < \text{BMI} < 25,91$) odnotowano u 3 kobiet w grupie I i u 5 w grupie II. Stwierdzono homogenność grup pod względem wieku i budowy ciała. Analizowane zbiory danych miały rozkład normalny.

Tab. I. Wyniki badań antropometrycznych

	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Wzrost [cm]	BMI [kg/m ²]
grupa I (n = 19)				
średnia	54,47	62,79	160,26	24,44
odchylenie SD	3,05	3,43	4,08	0,68
minimum	50,00	58,00	154,00	22,38
maksimum	61,00	70,00	168,00	25,39
grupa II (n = 29)				
średnia	55,31	64,21	161,62	24,57
odchylenie SD	3,77	2,86	3,48	0,57
minimum	49,00	59,00	156,00	23,44
maksimum	62,00	69,00	167,00	25,91

W analizowanych badaniach antropometrycznych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w 95-procentowym przedziale ufności.

Badania densytometryczne

W przeprowadzonych badaniach densytometrycznych stwierdzano:

- prawidłową gęstość mineralną kości, gdy $-1 < T\text{-score} < +1$,
- osteoporozę, gdy $T\text{-score} \leq -2,5$.

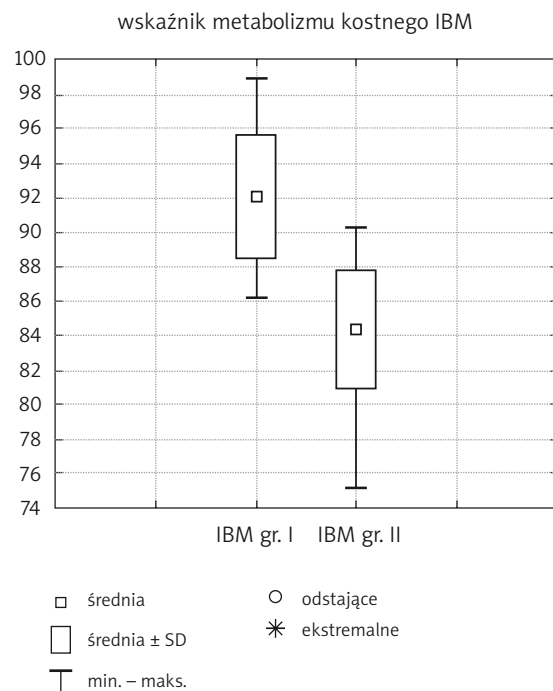
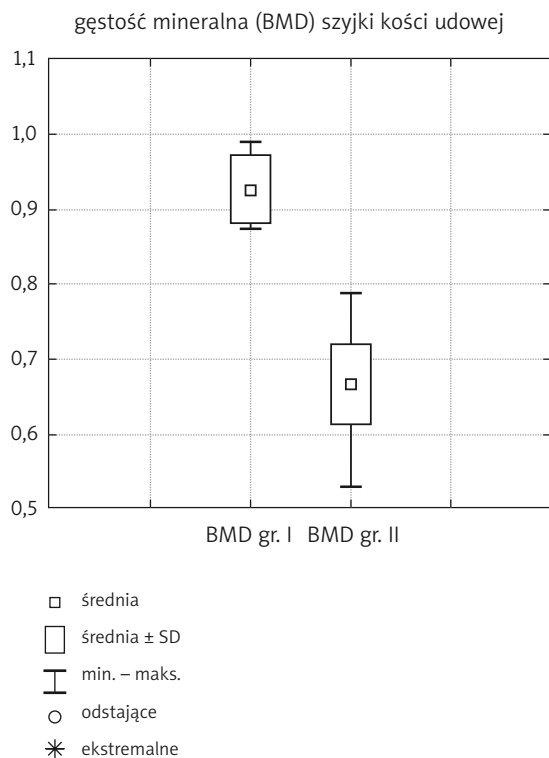
Analizowane wartości gęstości mineralnej kości w analizowanych grupach miały rozkład normalny (ryc. 1.). W grupie I obserwowano prawidłową wartość gęstości mineralną kości, która się zawierała: $0,874 < BMD < 0,9889$, wartość średnia $BMD = 0,9265 \text{ g/cm}^2$ przy odchyleniu standardowym $SD = 0,0434$, co potwierdzał wskaźnik $T\text{-score}$ zawierający się w przedziale liczb $-0,966 < T\text{-score} < +0,016$.

W grupie II gęstość mineralna kości zawierała się: $0,5321 < BMD < 0,7858$, wartość średnia $BMD = 0,6661 \text{ g/cm}^2$ przy odchyleniu standardowym $SD = 0,0541$. Wskaźnik $T\text{-score}$ zawierał się w przedziale liczb $-3,888 < T\text{-score} < -2,546$. Wyniki potwierdzały osteoporozę w badanej grupie.

Radioizotopowe badania wskaźnika metabolizmu kostnego

Zakres wartości prawidłowych wskaźnika metabolizmu kostnego to $84,08 < IBM < 105$.

Wartości wskaźnika metabolizmu kostnego (IBM) w analizowanych grupach miały rozkład normalny (ryc. 2.). Analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice IBM w zależności grupa I vs grupa II. W grupie I IBM zawierał się w zakresie wartości prawidłowych $86,2 < IBM < 98,9$. W grupie II wartość tego wskaźnika zawierała się w zakresie $75,1 < IBM < 90,3$, w tym u 40% kobiet wartość lokowała się poniżej dolnej granicy wartości prawidłowych.



Ryc. 1. Gęstość mineralna szyjki kości udowej

Ryc. 2. Wartość wskaźnika metabolizmu kostnego w analizowanych grupach

W grupie I obserwowano silną dodatnią korelację ($r = 0,7669$) między wartościami gęstości mineralnej kości a wskaźnikiem metabolizmu kostnego (ryc. 3). Linia regresji była prostą, a wskaźnik dopasowania liniowego wynosił $p = 0,0001$.

W grupie II obserwowano dodatnią korelację o średniej sile związku ($r = 0,6507$) między wartościami gęstości mineralnej kości a wskaźnikiem metabolizmu kostnego. Linia regresji była prostą, a wskaźnik regresji wynosił $p = 0,0001$.

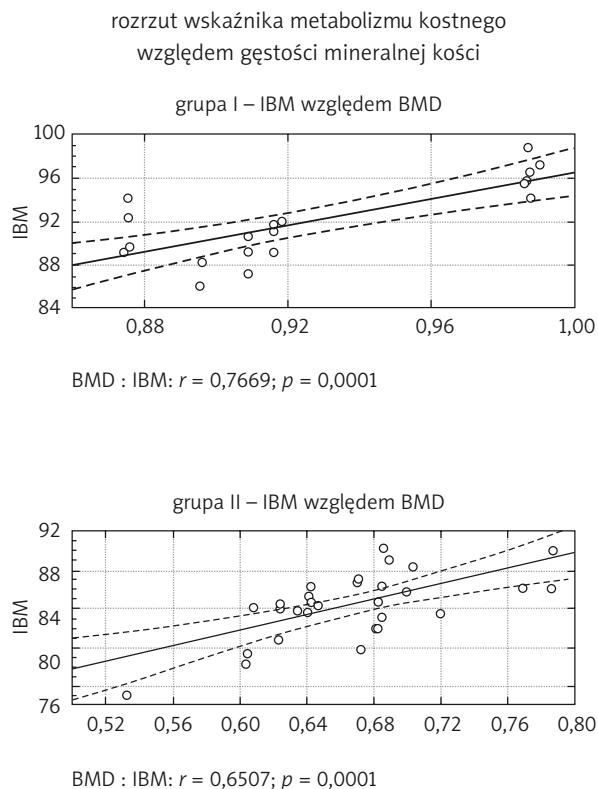
Badania interleukin oraz biochemiczne i hormonalne krwi

Wyniki badań laboratoryjnych zestawiono w tabeli II.

Wartości analizowanych oznaczeń laboratoryjnych w obu badanych grupach miały rozkład normalny. W grupie I wyniki wszystkich oznaczeń biochemicznych i hormonalnych zawierały się w zakresach wartości prawidłowych. W grupie II obserwowano nieznacznie zwiększone stężenia fosfatazy, a wyniki zawierały się w przedziale $156 < ALP < 292$ oraz fosforanów, których wyniki zawierały się w przedziale liczb $3,39 < P < 4$. Wartości średnie stężeń ALP i P w grupie I były niższe niż w grupie II, a obserwowane różnice w zależności grupa I vs grupa II były istotne statystycznie: ALP ($p < 0,0373$), P ($p < 0,0069$). Również wartość średnia stężenia estradiolu w grupie I była wyższa niż w grupie II, a obserwowana różnica w zależności E_2 w grupie I vs E_2 w grupie II była istotna statystycznie przy $p < 0,0004$.

Mimo że w obu grupach wartości wszystkich oznaczonej stężeń IL-1 β i IL-6 zawierały się w zakresie wartości prawidłowych, to jednak wartości średnie w grupie I były znacznie niższe niż w grupie II, a obserwowane różnice między grupami były istotne statystycznie ($p = 0,000$).

W grupie I nie stwierdzono związku korelacyjnego między wartościami gęstości mineralnej kości a ozna-



Ryc. 3. Zależność między wskaźnikiem metabolizmu kostnego (IBM) a gęstością mineralną (BMD) w analizowanych grupach

czonymi stężeniami interleukin (ryc. 4). Wskaźnik dopasowania liniowego w zależności BMD vs IL-1 β wynosił $p = 0,7645$, a w zależności BMD vs IL-6 – $p = 0,6516$.

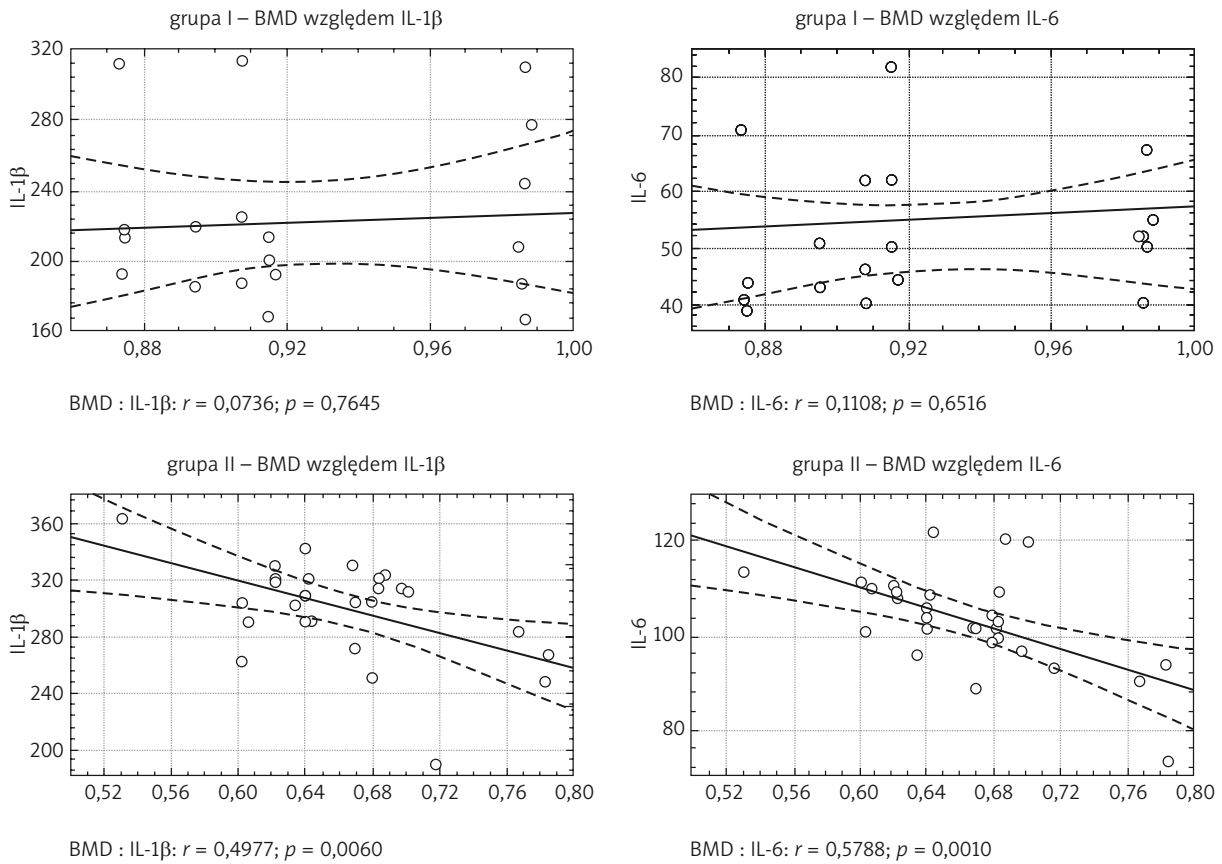
W grupie II obserwowano ujemną korelację o średniej sile związku między BMD a oznaczonymi stężeniami interleukin. W przypadku IL-1 β wskaźnik dopasowania liniowego wynosił $p = 0,006$, a dla IL-6 – $p = 0,00$.

Tab. II. Wyniki badań laboratoryjnych

	IL-1 β	IL-6	Ca ⁺⁺	ALP	P	TSH	E ₂
norma	15–500	2–200	0,98–1,13	98–279	2,6–4,8	0,3–4,0	0–110
jednostki	pg/ml	pg/ml	mmol/l	U/l	ng/dl	mU/l	pmol/l
grupa I (n = 19)							
średnia	194,10	54,16	1,05	190,01	3,57	1,89	66,53
SD	14,07	7,84	0,05	43,28	0,38	0,80	12,00
min.	166,47	43,29	0,98	125,00	2,95	0,65	44,07
maks.	215,91	70,21	1,13	157,00	4,11	3,11	90,11
grupa II (n = 29)							
średnia	298,05	102,93	1,00	217,45	3,92	2,45	55,06
SD	33,45	10,10	0,05	55,36	0,51	0,89	10,05
min.	187,46	72,84	0,94	156,00	3,39	0,85	38,80
maks.	362,01	121,82	1,12	292,00	4,97	3,79	72,81

IL-1 β – interleukina 1 β ; IL-6 – interleukina 6; ALP – fosfataza alkaiczna; P – fosforany; TSH – tyreotropina; E₂ – estradiol

rozrzut gęstości mineralnej kości względem interleukin



Ryc. 4. Rozrzut wartości interleukiny IL-1β i IL-6 względem BMD w analizowanych grupach kobiet

Analiza statystyczna

W analizowanych grupach badanych sprawdzono zależność statystyczną między oznaczonymi stężeniami interleukin a BMD i IBM. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli III.

Na podstawie analizy statystycznej w grupie I obserwowano silną dodatnią korelację między wartościami BMD a IBM. Nie obserwowano zależności statystycznej między BMD a stężeniem badanych interleukin.

Tab. III. Kierunek i siła korelacji (r) między wynikami BMD, IBM, IL-1β i IL-6

	BMD	IBM	IL-1β	IL-6
grupa I (n = 19)				
BMD	—	+0,77	0,07	0,11
IBM	—	—	-0,10	-0,01
grupa II (n = 29)				
BMD	—	+0,65	-0,50	-0,58
IBM	—	—	-0,05	-0,20

W grupie II obserwowano dodatnią korelację o średniej sile związku między BMD a IBM. Związek między stężeniem interleukin a BMD był odwrotnie proporcjonalny o średniej sile. Analizę statystyczną przeprowadzono w 95-procentowym przedziale ufności.

Dyskusja

Osteoporoza jest układową chorobą szkieletu, cechującą się niską masą kostną, upośledzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej, a w konsekwencji zwiększoną jej łamliwość i podatnością na złamania. Masa kostna zależy od stanu równowagi między metabolicznymi procesami wytwarzania i niszczenia kości. W osteoporozie uogólnionej nad procesami tworzenia kości przeważają procesy resorpcji [1]. U kobiet w okresie menopauzalnym utrata masy kostnej gwałtownie wzrasta. Osteoporoza pomenopauzalna stanowi ok. 80% wszystkich przypadków tego schorzenia. Typowy dla okresu pomenopauzalnego ubytek kości zależy przede wszystkim od dużej aktywności osteoklastów stymulowanych m.in. poprzez interleukiny. Przebudowa tkanki kostnej aktywowana jest przez czynnik hormonalny lub mechaniczny. Do naj-

ważniejszych czynników wpływających na kościotwórczenie zalicza się estrogeny, hormony tarczycy, hormon wzrostu i kalcytoninę. Czynniki wpływającymi na resorpcję kości są: parathormon, witamina D₃, kortykosteroidy, IL-1β i IL-6, czynnik martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF-α). Estrogeny odgrywają pozytywną rolę w utrzymaniu masy kostnej i stabilizują obrót kostny, doprowadzając do hamowania aktywności resorpcyjnej osteoklastów oraz aktywności kościotwórczej osteoblastów. Osteoblasty hamują sekrecję cytokin (IL-1β i IL-6) stanowiących stymulatory metabolizmu osteoklastów [12]. Przy niedoborze estrogenów dochodzi do zwiększonej resorpcji kości, której towarzyszy uwalnianie dużej ilości wapnia. Nasilenie resorpcji kości wynika głównie ze zmniejszenia protekcyjnego wpływu estrogenów na proces obrotu kostnego, co może prowadzić do osteopenii, a następnie do osteoporozy.

Badania biochemiczne krwi oraz badania hormonalne zazwyczaj wykonywane są na początku procesu diagnostycznego, a ich celem jest wykluczenie lub włączenie do badanej grupy. W praktyce najczęściej stosowane są badania gospodarki wapniowo-fosforanowej, które obejmują analizę stężenia wapnia i fosforanów nieorganicznych w surowicy. Zarówno nadmierna utrata wapnia z moczem, jak i zmniejszone jego wchłanianie prowadzą do ujemnego bilansu wapniowego i zmniejszenia masy kostnej z następującą osteoporozą. Powszechnie stosowanym markerem kościotwórczenia oznaczanym w surowicy jest fosfataza alkaliczna. Zaletą tego oznaczenia jest szeroka dostępność i niewielki koszt. W większości przypadków w osteoporozie obserwuje się zwiększenie stężenia tego enzymu. Badania markerów biochemicznych nie mogą stanowić podstawy do rozpoznania choroby, są jednakże dobrym uzupełnieniem metod diagnozowania osteoporozy, szczególnie densytometrii. W związku z obserwowaną niezgodnością wyników badania densytometrycznego, objawów klinicznych i innych badań diagnostycznych, poszukiwane są alternatywne metody oceniające metabolizm i jakość tkanki kostnej. W diagnostyce osteoporozy podnosi się uwzględnienie masy kostnej i zmniejszonej wytrzymałości kości, na którą składa się zarówno gęstość mineralna, jak i metabolizm oraz jakość kości. Metodą określającą metabolizm kostny i uzupełniającą lukę w diagnostyce kości jest radioizotopowe dynamiczne i statyczne badanie scyntygraficzne kości. Opracowany własny program i metoda BONS pozwoliły na ilościową ocenę jakości kości poprzez oznaczenie wskaźników oceniających metabolizm kostny [7, 11]. Radioizotopową ocenę metabolizmu kostnego można wykonać u wszystkich pacjentów kierowanych na scyntyografię kości, bez narażenia ich na dodatkowe napromieniowanie. Modyfikacji ulega jedynie sposób iniekcji radiofarmaceutyku, wykonanie dodatkowych akwizycji i analiza uzyskanych wyników.

Przeprowadzone badania pozwoliły na ocenę wyników i określenie siły związku korelacyjnego między ocenianymi parametrami. Zmniejszone wartości IBM

u kobiet z osteoporozą (grupa II) mogły być wynikiem spowolnionego (zmniejszonego) obrotu kostnego oraz zwiększonej aktywności osteoklastów i większego niż w grupie I ubytku masy kostnej. Badania innych autorów wskazują na zmniejszony obrót kostny spowodowany zwiększonym stężeniem IL-6 [13, 14]. W niniejszej pracy podobne obserwacje zmian stężeń IL-1β i IL-6 potwierdzają zmniejszenie obrotu kostnego.

U kobiet bez osteoporozy (grupa I) silny dodatni związek między wartościami IBM i BMD pozwala wnioskować, że w tej grupie badanych przy prawidłowym BMD nie obserwowano istotnych zaburzeń obrotu kostnego.

U kobiet z osteoporozą (grupa II) zmniejszenie zależności między IBM a BMD wskazuje nie tylko na spowolnienie procesu przemian kostnych, lecz sugeruje także ujemny wpływ dodatkowych czynników na proces przebudowy kostnej.

W grupie II nieznacznie zwiększone stężenia ALP i P mogły wpływać na obniżenie gęstości mineralnej kości u kobiet z osteoporozą. Wprawdzie w tej grupie stężenia E₂ i TSH zawierały się w granicach wartości prawidłowych, jednakże obniżenie wartości E₂ i TSH w porównaniu z grupą I wraz z innymi czynnikami miało wpływ na zmniejszenie gęstości mineralnej kości obserwowanej w osteoporozie.

Duża wartość wskaźnika dopasowania liniowego w zależności BMD vs interleukiny potwierdza brak zależności statystycznej między BMD a interleukinami u kobiet z prawidłową gęstością mineralną kości.

Obserwowana w grupie II ujemna korelacja oznaczonych stężeń interleukin względem BMD pozwala wnioskować, że wraz ze zwiększeniem stężeń IL-1β i IL-6 pogarsza się obrót kostny, co może wynikać ze wzmożonej aktywności osteoklastów [9, 10, 12, 15, 16].

W grupie I nie obserwowano korelacji między IBM a IL-1β i IL-6. Świadczyło to o niewielkim wpływie małego stężenia badanych interleukin na tempo obrotu kostnego.

W grupie II nie stwierdzono korelacji między wskaźnikiem IBM a stężeniem badanych interleukin. Można przypuszczać, że w tej grupie kobiet obniżenie masy kostnej oraz spowolnienie metabolizmu kostnego mogło być następstwem nie tylko zwiększonego stężenia badanych interleukin, lecz także spadku stężenia estradiolu.

Podsumowując wyniki badań, można stwierdzić, że zwiększona aktywność IL-1β i IL-6 przyspiesza proces resorpcji kości poprzez aktywność osteoklastów. Różnica istotna statystycznie między interleukinami w zależności grupa I vs grupa II pozwala wnioskować o destrukcyjnym działaniu tych cytokin na strukturę kostną u kobiet w okresie menopauzalnym z towarzyszącą osteoporozą. Wprawdzie w obu grupach badanych wartości IL-1β i IL-6 zawierały się w zakresach wartości prawidłowych, jednakże stężenia IL-1β i IL-6 były większe w grupie kobiet z osteoporozą niż u kobiet bez osteoporozy, co potwierdzają także badania innych autorów [14].

Wnioski

1. Zwiększone stężenie IL-1 β i IL-6 u kobiet w menopauzie może skutkować przyspieszonym ubytkiem masy kostnej (spadek gęstości mineralnej kości) i spowolnieniem metabolizmu kostnego.
2. Obserwowanemu w menopauzie zmniejszeniu stężenia E₂ towarzyszy zwiększenie stężenia kościogubnych IL-1 β i IL-6.
3. Silny dodatni związek między IBM i prawidłowym BMD potwierdza brak zaburzeń obrotu kostnego obserwowany u kobiet w menopauzie bez osteoporozy. Zmniejszenie zależności między IBM a BMD wskazuje na spowolnienie procesu przemian kostnych obserwowane u osób z osteoporozą.
4. U kobiet z prawidłową gęstością mineralną kości nie stwierdza się istotnych zależności między BMD a interleukinami, natomiast wraz ze zwiększaniem stężeń IL-1 β i IL-6 obserwuje się pogorszenie się parametrów jakości kości.

Praca wykonana w ramach badań własnych Zakładu Diagnostyki i Terapii Radiologicznej i Izotopowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Piśmiennictwo

1. Lorenc RS, Karczmarewicz E. Osteoporoza-postępy 2006. Med Prakt 2007; 3: 64-69;
2. Rufo A, Del Fattore A, Capulli M, et al. Mechanisms inducing low bone density in Duchenne muscular dystrophy in mice and humans. J Bone Miner Res 2011; 26: 1891-903.
3. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 683-6.
4. Czerwińska E, Walicka M, Talalaj M, et al. Bone mass in women with morbid obesity. Int J Obes 2004; 4: 4-11.
5. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. J Bone Miner Res 1996; 11: 1531-8.
6. Bandurski J (red.). Choroby metaboliczne kości. Borgis, Warszawa 2005.
7. Tryniszewski W, Gadzicki M, Maziarz Z. Wykorzystanie własnego programu i metody scyntygrafii dynamicznej i statycznej kości do matematycznej analizy metabolizmu kostnego i porównanie z gęstością mineralną kości w aspekcie ich przydatności klinicznej. Kwart Ortop 2006; 4: 296-300.
8. Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. Genomics 1994; 19: 382-4.
9. Kim JG, Ku SY, Lim KS, et al. Cytokine production by whole blood cells: relationship to interleukin gene polymorphism and bone mass. J Korean Med Sci 2005; 20: 1017-22.
10. Steinkasserer A, Spurr NK, Cox S, et al. The human IL-1 receptor antagonist gene (IL1RN) maps to chromosome 2q14-q21, in the region of the IL-1 alpha and IL-1 beta loci. Genomics 1992; 13: 654-7.
11. Tryniszewski W, Gadzicki M, Górska-Chrząstek M, et al. Bone metabolism assessment, bone metabolism index designation and the determination of its normal values range in young healthy women. Med Sci Monit 2011; 17: CR563-71.
12. Chao TH, Yu HN, Huang CC, et al. Association of interleukin-1 beta (-511C/T) polymorphisms with osteoporosis in postmenopausal women. Ann Saudi Med 2010; 30: 437-41.
13. Romas E, Martin TJ. Cytokines in the pathogenesis of osteoporosis. Osteoporos Int 1997; 7: S47-53.
14. Keen RW, Woodford-Richens KL, Lanchbury JS, Spector TD. Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early postmenopausal bone loss at the spine. Bone 1998; 23: 367-71.
15. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the transforming growth factor beta 1 gene and osteoporosis. Bone 2003; 32: 297-310.
16. Hustmyer FG, Walker E, Yu XP, et al. Cytokine production and surface antigen expression by peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 1993; 8: 51-9.