Biochemical Markers of Bone Turnover and Response of Bone Mineral Density to Menopause and Therapeutic Intervention in Saudi Postmenopausal Females

M. Salleh Ardawi, Talal M. Bakhsh, Hasan A. Nasrat, Abdulraouf A. Minimi, Waleed A. Mela'at, Mohamed Tantawi and **Tarek Ibrahim**

Faculty of Medicine & Allied Sciences, King Abdulaziz University Jeddah, Saudi Arabia

P.N. 652/420

Various antiresorptive therapies (e.g. calcium, estrogens, and bisphosphonates) have been used to minimize the risk of fracture and to decrease the accelerated bone loss in early postmenopause [1,2,3, 6,7,]. A positive response to therapy can be assessed by the determination of bone mineral density (BMD) [7], but a statistically significat change usually requires one or more years of study due to the imprecision of the BMD measurement [4, 5]. Such limitation may be avoided by the use of bone turnover markers measured in serum or urine, which can show skeletal bone changes and the effects of therapeutic intervention sooner.

Methods of Study

Study 1: A total of 892 Saudi females were included in this study and were stratified for menopause, age, and BMD. The following biochemical bone markers were measured: urinary cross-linked N-telopeptide of type 1 collagen (NTx), urinary deoxypyridinoline cross-links (DPD), serum C-telopeptide fragments of type 1 collage (CTx), and urinary CTx. Females were classified with osteopenia or osteoporosis and compared with healthy pre-menopausal and postmenopausal with normal BMD values according to WHO criteria [8].

Study 2: For the therapeutic intervention study, a total of 136 healthy postmenopausal Saudi females were examined and were randomly assigned to the following groups: a control group (n = 50), a group (n = 54) receiving calcium supplementation alone; a group (n = 32) receiving calcium and calcitriol supplementaion. At baseline and at 1 and 3 months after therapeutic intervention, various biochemical markers were measured: serum intact osteocalcin (OC), serum CTx; urinary DPD and urinary CTx. The BMD of the lumber spine and of the femeral neck was measured by dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) at baseline and at 1 year after therapy.

Results were analyzed using SPSS statistical package and presented as means ± SD. Regression analysis was used to calculate Pearson's coefficient for correlation between each of the biochemical markers in the whole population. The significance of differences between groups was calculated by non-parametric Mann-Whitney testing.

Results and Discussions

Study 1: All biochemical markers were significantly increased in the postmenopausal group. The difference between the two groups was most pronounced for serum CTx ($P < 0.001$) in postmenopausal as compared to premenopausal group. Correlation between the levels of biochemical markers and age of the studied groups showed significant results: the highest was observed for urinary CTx. The markers exhibited a correlation to age ranging from weak ($P < 0.05$) for urinary CTx to a strong correlation ($P < 0.001$) for serum CTx, urinary DPD and urinary NTx values, respectively. When postmenopausal females were classified according to BMD values (i.e.

osteopenic, osteoporotic and normal postmenopausal) all biochemical marker values were increased in osteopenic and osteoporotic as compared to both pre- and postmenopausal counterpart. Compared with premenopausal values, the marked increased in both osteopenic and osteoporotic females was evident for mean serum CTx. Serum CTx was increased in normal postmenopausal group as compared with pre-menopausal females. Urinary levels of CTx, NTx and DPD were increased by 41, 65 and 39% in osteopenic and osteoporotic females as compared with normal postmenopausal females, respectively. Mean serum levels of CTx was increased by 23 and 37% in these two groups, respectively.

Study 2: No markers showed significant changes in the postmenopausal control group except urinary CTx and DPD which was increased by 3 months. Serum CTx exhibited a decrease at 1 and 3 months of therapy. Changes in all biochemical markers at 3 months were inversely related to the changes in BMD of the lumbar spine at 1 year (r = –0.125 to –0.492), whereas, only the changes in bone resorption markers at 3 months were inversely correlated with the changes in femoral BMD at 1 year (r = –0.151 –0.381), respectively.

Conclusion

Postmenopausal Saudi females exhibited increased turnover with all biochemical bone resorption markers studied, but with great individual variation. Biochemical bone resorption markers were markedly increased in *osteopenic and osteoporotic* females as compared with that obtained for pre- and post-menopausal healthy females.

Biochemical markers of bone turnover seem to be of use in assessing early response to therapy. Bone resorption markers, particularly serum CTx, are better indicators than bone formation markers for evaluating the rsponse to therapy in postmenopausal females in response to calcium and calcitriol therapy.

Selected Bibiliography

Croucher PI, Garrahan NJ, Mellish RW, Compton JE., (1991). Age related changes in resorption cavity characteristics in human trabecular bone. Osteoporosis Int, 1: 257-61.

Garnero P, Delmas PD, (1996). New developments in biochemical markers for osteoporosis. Calcif Tissue Int, 59: 2-9.

Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal change in bone remodeling. J. Lab Clin Med 1978; 92: 964-70.

Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA, (1997) . Source of variability in bone mineral density measurement: implications for study design and analysis of bone loss. J Bone Miner Res, 12: 124-35.

Ravn P,Clemmesen B, Christiansen C,(1999). Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatmentin early menopausal women. Bone; 24: 237-44.

Riggs B. Melton L J 3rd, (1983) Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. Am J Med, 75: 899-901

Riggs B, Melton L J 3rd, (1986) . Involutional osteoporosis. N. Engl. J. Med. 314:1676-86.

WHO. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO.

استخدام واسمات الإرجاع الكيموحيوية لمراقبة الارتشاف العظمى المصاحب للأياس والتدخل العلاجي وعلاقة ذلك بكثافة المعادن في العظام لدى السيدات السعوديات

محمد صالح محمد العرضاوي

بحث رقم (٤٢٠/٦٥٢)

المستخلص : إمكانية استخدام بعض واسمات الإرجاع العظمى الكيموحيوية لمراقبة الارتشاف العظمى المصاحب للأياس وكذلك استخدام هذه الواسمات لمراقبة التدخل العلاجي وعلاقة ذلك بالتغير في كثافة المعادن في العظام .

يستخدم الكثير من العلاجات المضادة للإرتشاف العظمى مثل الكالسيوم ، الاستروجين والفوسفات الثنائي وذلك للتقليل من مخاطر الكسر وللتقليل من سرعة فقد العظم بعد اليأس المبكر ويمكن التحقق من النتائج الإيجابية للعلاج عن طريق قياس كثافة المعادن في العظم ولكن نظراً لمحدودية هذا القياس وصعوبة الحصول على نتائج يعتد بها إحصائياً والتي تحتاج إلى سنوات من الدراسة وللتغلب على هذه الصعوبة يمكن بدلاً منها استخدام واسمات الإرجاع العظمى في المصل أو البول والتي تعطيا معرفة سريعة للتغيرات في العظم الهيكلي وكذلك مدى تأثير العلاج إلى جانب هذا فإن واسمات الإرجاع العظمى تعطي دلالة حقيقية عن مدى فقد العظم أكثر مما تعطيه طريقة قياس كثافة المعادن في عظمة ما في الهيكل . وعليه يمكن استخدام واسمات الإرجاع العظمى كمؤشر إنذاري لتوقع الإصابة وكذلك استخدامها كمراقبة مدى استجابة مرضى العظام للعلاج .

الدراسة الأولى : أظهرت الدراسة زيادة ملحوظة في معدلات جميع الواسمات الكيموحيوية التي تتم قياسها في مجموعة اليأس . وكانت الفروق أكبر ما تكون بين مجموعة اليأس ومجموعة ما قبل اليأس في معدل شدفة الببتيد الطرفي الكربوكسيل كلاجيين – ١ (بطك – كلاجيين – ١) ($p<0.001$) وتبين أن للعمر علاقة هامة بمعدلات واسمات الإرجاع العظمى وخاصة بالنسبة لشدفة بطك – كلاجيين – ١ البولي . وكانت علاقة الواسمات بالعمر تتراوح بين ضعيفة ($p<0.05$) لبطك وكلاجيين – ١ البولي وقوية ($p<0.001$) لبطك – كلاجيين – ١ المصلي وللباير يدينولين – الإرتباط البولي وكذلك مع بطا – كلاجيين – ١ البولية . وعند تصنيف حالات اليأس حسب كثافة المعادن في العظم (قليلي العظم ، خلخلة عظم أو طبيعيين) كان هناك زيادة في جميع الواسمات الكيموحيوية في حالات قليلي العظم وحالات تخلخل العظم مقارنة بحالات اليأس وما قبل الأياس الطبيعيين . ومقارنة معدلات ما قبل اليأس . وزادت المعدلات البولية لبطك – كلاجيين – ١ ، بطا – كلاجيين – ١ وللباير يدينولين تصالبي

الإرتباط بنسبة ٤١ ، ٦٥ ، ٣٩ % على التوالي في الإناث قليلة العظم وتخلخل العظم مقارنة بحالات اليأس الطبيعي وكذلك ارتفع المعدل المصلي لبطك – كلاجيين – ١ بنسبة ٢٣ ، ٣٧ % في هاتين المجموعتين على التوالي .

الدراسة الثانية : لم يلاحظ أي تغيير جوهري في معدل الواسمات في مجموعة اليأس الضابطة ما عدا المعدل البولي لبطك – كلاجيين – ١ وباير يدينوليتين – تصالبي الإرتباط اللذان ارتفعا مع الشهر الثالث . أما بطك – كلاجيين – ١ المصلي فانخفض عند الشهر الأول والثالث ثمن العلاج . ومع الشهر الثالث من العلاج أظهرت تغيرات جميع الواسمات علاقة عكسية مع التغير في كثافة المعادن في الشوكة القطنية عند سنة (=0.125to-0.492) .. هذا في حين أن التغيير في واسمات الإرجاع العظمى عند ٣ شهور أظهر علاقة عكسية مع التغيير في كثافة المعادن في الفخذ عند سنة (=0.151-0.381)

الخاتمة :

خلصت الدراسة إلى أن الإناث السعوديات ممن هن في اليأس لديهن زيادة في الإرجاع لجميع واسمات الارتشاف العظمى التي تم دراستها مع وجود فوارق فردية كبيرة . وخلصت الدراسة أيضاً إلى أن هناك زيادة ملحوظة في واسمات الارتشاف العظمى الكيموحيوية في حالات الإناث المصابات بقلة العظم وخلخلة العظم مقارنة بالإناث الأصحاء ممن هم في مرحلة اليأس أو ما قبل اليأس . ويتضح أيضاً من هذه الدراسة مدى أهمية استخدام واسمات الإرجاع العظمى لتقييم مدى الاستجابة المبكرة للعلاج ويبدو أن واسمات ارتشاف العظم وخاصة بطك – كلاجيين – ١ أهم من واسمات تكون العظم لتقييم مدى الاستجابة للعلاج بالكالسيوم والكالسترايول لحالات اليأس .