

CTX-II JAKO NOWY WSKAŹNIK DEGRADACJI CHRZĄSTKI STAWOWEJ

CTX-II AS A NEW MARKER OF CARTILAGE DESTRUCTION

Kinga Katarzyna Lis

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

STRESZCZENIE

Kolagen typu I stanowi ponad 90% kolagenu kości, zaś C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I (CTX-I) postrzegany jest jako czuły wskaźnik degradacji kolagenu tkanki kostnej. Z kolei macierz chrząstki zbudowana jest głównie z kolagenu typu II. Oznaczanie C-końcowego telopeptydu kolagenu typu II może być przydatne w ocenie degradacji kolagenu chrząstki.

Rozpad chrząstki stawowej jest jedną z głównych zmian degeneracyjnych stawów obserwowanych w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów. Diagnostyka radiologiczna choroby nie pozwala na wykrywanie wczesnych zmian zwyrodnieniowych oraz obserwacji dynamiki procesu chorobowego. Od wielu lat trwają poszukiwania markera biochemicznego przydatnego do laboratoryjnej diagnostyki choroby zwyrodnieniowej stawów. Wydaje się, że wysokie stężenie CTx-II w moczu jest związane z nasiloną degradacją chrząstki stawowej i wskazuje na duże prawdopodobieństwo szybkiego postępu zmian destrukcyjnych w obrębie stawu, będących wynikiem choroby zwyrodnieniowej.

Słowa kluczowe: CTx-II, chrząstka, choroba zwyrodnieniowa stawów.

SUMMARY

Type I collagen is the major collagen of bone. Collagen type I cross-linked C-telopeptide fragments (CTX-I) is used as the sensitive and specific marker of bone metabolism. Collagen type II is the most characteristic type of collagen in articular cartilage matrix. Determination of collagen type II cross-linked C-telopeptide fragments (CTX-II) seems to be of important value in evaluation of cartilage degradation.

Cartilage destruction is the major change in the joint during osteoarthritis. It is not-possible to recognize the early stage of arthritis by using radiological diagnostic only. Studies were carried out to find a specific and sensitive biochemical marker for laboratory diagnostic of osteoarthritis.

Urinary CTx-II concentration was found to be increased during osteoarthritis progression. High urinary CTx-II concentration seems to be related to articular cartilage degradation. Because of this urinary CTx-II could be considered as useful marker of osteoarthritis.

Key words: CTx-II, cartilage, osteoarthritis.

CHRZĄSTKA STAWOWA

Chrząstka stawowa jest chrząstką szklistą. Zbudowana jest z chondrocytów otoczonych substancją pozakomórkową [1,2].

ny (10-30%) i proteoglikany (5-10%), warunkujące elastyczność i sprężystość tej tkanki. W znacznie mniejszych ilościach macierz chrząstki zawiera białka strukturalne inne niż kolageny i proteoglikany, które pełnią tu głównie funkcje regulatorowe i odpowiadają za prawidłowy metabolizm chrząstki [1].

MACIERZ CHRZĄSTKI

Macierz zewnątrzkomórkowa chrząstki stanowi 90% masy chrząstki [3]. Zbudowana jest głównie z wody (65-80%) oraz licznych białek i lipidów. Głównymi białkami macierzy chrząstki są kolage-

BIAŁKA KOLAGENOWE CHRZĄSTKI

Kolageny stanowią grupę białek występującą powszechnie w organizmach zwierzęcych. Ich charakterystyczną cechą jest helikalny układ łańcuchów

budujących cząsteczkę. Dotychczas opisano 20 różnych typów kolagenów występujących w organizmie człowieka, z których w największych ilościach spotykane są typy I-XII [4].

Kolagen chrząstki tworzy sieć włókienek, która warunkuje odporność chrząstki na rozciąganie oraz nadaje jej kształt [2]. W chrząstce stawowej spotykamy kilka typów włókien kolagenowych. Podstawowym rodzajem kolagenu macierzy chrząstki jest kolagen typu II. Stanowi on do 90% wszystkich białek kolagenowych tej tkanki, włókna jego rozmieszczone są równomiernie w macierzy terytorialnej i międzyterytorialnej [4,5,10].

Dla porównania w tkance kostnej występuje prawie wyłącznie kolagen typu I, stanowiąc 85-90% całej zawartości substancji organicznej kości [6].

PRODUKTY DEGRADACJI KOLAGENU

Powstające podczas rozpadu włókien kolagenu typu I CTx-I (C-końcowe usieciowane tolopeptydy łańcuchów α kolagenu typu I) uważane są za marker biochemiczny, dobrze odzwierciedlający ubytek masy kości. Może być on oznaczany zarówno w surowicy, jak i w moczu, jednak poziom CTx-I w surowicy charakteryzuje mniejsza zmienność okołodobowa aniżeli w moczu. CTx-I, oznaczony jednocześnie z osteokalcyną lub frakcją kostną fosfatazy zasadowej, pozwala łatwo zidentyfikować osoby o zwiększonym obrocie kostnym [7,8,10].

CTx-II (C-końcowe usieciowane tolopeptydy łańcuchów α kolagenu typu II) powstają podczas rozpadu, budujących macierz chrząstki, łańcuchów kolagenu typu II, a następnie są wydalane przez nerki. Stężenie CTx-II mierzone w moczu może stanowić specyficzny wskaźnik tempa degradacji tkanki chrzęstnej [9-12]. Do badania należy pobierać drugą, poranną porcję moczu po całonocnym powstrzymaniu się od spożywania pokarmów, podobnie jak w przypadku próbek przeznaczonych do oznaczania stężenia CTx-I [13].

CTx-II A CHOROBA ZWYRODNIENIOWA STAWÓW

Stężenie CTx-II w moczu jest uzależnione od płci, wieku oraz masy ciała [13, 14].

Według badań *Mouritzen i wsp.* [13] stężenie CTx-II w moczu jest najwyższe u osób w wieku 20-25 lat, zarówno kobiet, jak i mężczyzn. Po 25 roku życia poziom CTx-II w moczu stopniowo spada, osiągając minimum pomiędzy 40 a 45 rokiem życia, a do 55 roku życia utrzymuje się na stałym poziomie. Po 55 roku

życia stężenie CTx-II w moczu zaczyna systematycznie rosnać u obojga płci. Kobiety w wieku 20-25 lat charakteryzują się wyższym poziomem CTx-II w moczu aniżeli mężczyźni w podobnym wieku. Pomiędzy 40-55 rokiem życia stężenie tego parametru w moczu jest podobne u obojga płci, zaś powyżej tego wieku CTx-II w moczu kobiet wzrasta bardziej aniżeli u mężczyzn.

Mouritzen i wsp. [13] zauważyli również, że kobiety w wieku 40-60 lat po menopauzie charakteryzują wyższe stężenie CTx-II w moczu w stosunku do tych kobiet, u których menopauza jeszcze nie wystąpiła. Także wśród kobiet w okresie pomenopauzalnym poziom tego markera w moczu jest niższy u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Na poziom CTx-II w moczu wpływa również długość trwania HTZ. Kobiety leczone krócej niż 4 lata mają wyższe stężenie tego parametru w moczu niż kobiety stosujące HTZ przez okres 4-10 lat.

Jak wynika z badań *Mouritzen i wsp.* [13], poziom CTx-II w moczu pozostaje w ścisłym związku z masą ciała i jest on wyższy u osób, u których wartość wskaźnika masy ciała (BMI) przekracza 25 kg/m² niż u osób szczupłych. Podobną zależność zaobserwowali także *Kobayashi i wsp.* [14] w grupie osób ze stwierdzoną chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego.

Wielu badaczy podjęło próbę oceny przydatności pomiaru stężenia CTx-II w moczu jako markera służącego do diagnostyki stopnia zawansowania uszkodzenia chrząstki stawowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów [10-12,15-28].

Young-Min i wsp. [11] podają możliwość oceny stopnia zawansowania zmian zwyrodnieniowych w stawach w panelu badań obejmujących wskaźniki odnoszące się do różnych struktur stawowych. Według nich pomiar stężenia CTx-II w moczu, wspólnie z oznaczeniem poziomu oligomerycznego białka macierzy chrząstki (COMP) w surowicy lub płynie stawowym, może służyć do oceny stopnia uszkodzenia chrząstki stawowej. Szczególnie, jeśli weźmie się pod uwagę zaobserwowaną przez *Garnero i wsp.* [15] znamioną korelację ujemną pomiędzy stężeniem CTx-II a minimalną szerokością szpary stawowej (JSW) oraz wzrost stężenia CTx-II w moczu chorych na pierwotną chorobę zwyrodnieniową stawu kolanowego, towarzyszący podwyższonemu stężeniu COMP w surowicy [16].

Poziom CTx-II w moczu wydaje się pozostawać również w ścisłym związku z tempem przemian degeneracyjnych chrząstki stawowej. Według badań *Garnero i wsp.* [15,17] oraz *Reijman i wsp.* [18] osoby o wysokim stężeniu tego markera w moczu charakteryzują się jednocześnie znacznie szybszym postępem choroby zwyrodnieniowej stawów biodrowych.

Według *Jung i wsp.* [19] stężenie CTx-II w moczu chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi w stawach biodrowych jest wyższe niż u osób ze zmianami w sta-

wach kolanowych i w obydwu tych grupach znacznie wyższe aniżeli w moczu osób zdrowych. *Jung i wsp.* [19] zauważyli ponadto, że stężenie CTx-II w moczu osób chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów pozostaje bez związku z wiekiem tych osób, niezależnie od lokalizacji zmian, inaczej niż ma to miejsce u zdrowych osób w podobnym wieku [13,19].

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest procesem toczącym się lokalnie, dlatego coraz częściej podejmowane są próby oceny stężenia różnych wskaźników biochemicznych w płynie stawowym. Według *Lohmander i wsp.* [20] stężenie CTx-II w płynie stawowym jest znacznie wyższe u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów aniżeli w płynie stawowym pochodzącym od osób zdrowych. Zaobserwowali oni również, że znacznie wyższy poziom tego wskaźnika spotyka się również w płynie stawowym pochodzącym ze stawów uszkodzonych mechanicznie oraz po zabiegach chirurgicznych [20]. Jak wynika z badań *Lohmander i wsp.* [20], poziom CTx-II w płynie stawowym osób z chorobą zwyrodnieniową stawów wzrastał znacząco w ciągu roku trwania choroby, natomiast po podjęciu leczenia ulegał stopniowemu obniżeniu. Właściwe leczenie powoduje obniżenie lub zahamowanie wzrostu stężenia CTx-II również w moczu [21-23]. Przedstawione wyniki badań [19,21,22] wydają się potwierdzać, że stężenie CTx-II mierzone w moczu odzwierciedla zmiany degeneracyjne zachodzące w stawach.

Poziom CTx-II zarówno w płynie stawowym [20], jak i w moczu [24] jest, jak się wydaje, niezmiennie związany z degradacją chrząstki stawowej niezależnie od przyczyn powstania zmian zwyrodnieniowych w stawach. Jak już wspomniano, stężenie CTx-II w płynie stawowym jest zawsze wyższe w różnych typach choroby zwyrodnieniowej stawów niż w płynie stawowym pochodzącym od osób zdrowych [20]. *Garnero i wsp.* [24] wykazali, że także w moczu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (rzs) poziom tego markera jest bardzo wysoki. Zauważyli oni również, że im szybciej postępuje choroba zwyrodnieniowa, tym wyższe jest stężenie CTx-II w moczu osób dotkniętych rzs [24]. *Garnero i wsp.* [25] stwierdzili ponadto, że w przypadku rzs stężenie CTx-II w moczu jest lepszym wskaźnikiem szybkości postępowania zmian zwyrodnieniowych w stawach aniżeli stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy. Stężenie Ctx-II w moczu wspólnie z radiologiczną oceną zmian może być bardzo użyteczne do prognozowania progresji choroby. Pomiar stężenia CTx-II może być także niezwykle przydatny do rozpoznawania wczesnych stadiów choroby zwyrodnieniowej stawów, gdy wskaźniki zapalenia nie są jeszcze podwyższone [26].

Jak wynika z analizowanych badań, ocena stężenia CTx-II w moczu wydaje się odzwierciedlać zmiany degeneracyjne chrząstki stawowej zachodzące w prze-

biegu choroby zwyrodnieniowej stawów, niezależnie od przyczyn jej powstania. Także badania prowadzone na modelu zwierzęcym dowodzą użyteczności tego wskaźnika jako swoistego i czułego markera uszkodzenia chrząstki stawowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów [27,28]. Ocena poziomu CTx-II w moczu może znaleźć również zastosowanie jako niezwykle specyficzny wskaźnik do prognozowania szybkości postępu choroby oraz skuteczności leczenia.

PODSUMOWANIE

Pomiar stężenia CTx-II w moczu, wykonany wspólnie z badaniami wskaźników obrotu kostnego (stężenie CTx-I i stężenie osteokalcyny w surowicy) oraz procesu zapalnego (stężenie CRP), może dać lekarzowi pełny obraz nasilenia zmian degeneracyjnych struktur stawowych i procesu zapalnego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej, co może znacznie przyspieszyć postawienie diagnozy i rozpoczęcie właściwego leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Hyc A, Osiecka-Iwan A, Józwiak J, Moskalewski S. Budowa i niektóre cechy biologiczne chrząstki stawowej. *Ortoped Traumatol Rehab* 2001; 3:151-62.
- [2] Buckwalter JA, Martin J. Choroba zwyrodnieniowa stawów. *Clinical Symposia* 1995; 47(2).
- [3] Knudson CB, Knudson W. Cartilage proteoglycans. *Semin Cell Dev Biol* 2001; 12: 69-78.
- [4] Sandberg M, Vuorio E. Localization of types I, II, and III collagen mRNAs in developing human skeletal tissues by in situ hybridization. *J Cell Biol* 1987; 104: 1077-1084.
- [5] Aigner T, McKenna L. Molecular pathology and pathobiology of osteoarthritic cartilage. *Cell Moll Life Sci* 2002; 59: 5-18.
- [6] Termine JD. Bone Matrix Proteins and the Mineralization Process. W: Murray JF: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Second Edition, Raven Press, New York, 1993; 21-25.
- [7] Poznańska-Linde H, Odrowąż-Sypniewska G. Wybrane zagadnienia z diagnostyki laboratoryjnej. *Akademia Medyczna im. L. Rydygiera, Bydgoszcz* 2000; 129-148.
- [8] Marcinowska-Suchowierska E. Osteoporoza – diagnostyka, profilaktyka i leczenie. *Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa* 1998; 38-43.

- [9] Christgau P, Garnero P, Fledelius C i wsp. Collagen typ II C-telopeptide fragments as an index of cartilage degradation. *Bone* 2001; 28: 209-215.
- [10] Young-Min SA, Cawston TE, Griffiths ID. Markers of joint destruction: principles, problems, and potential. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 545-548.
- [11] Garnero P, Rousseau JC, Delmas P. Molecular basis and clinical use of biochemical markers of bone, cartilage and synovium in joint diseases. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 953-968.
- [12] Zacher J, Gursche A. Diagnostik der Arthrose. *Orthop* 2001; 30: 841-847.
- [13] Mouritzen U, Christgau S, Lehmann HJ i wsp. Cartilage turnover assessed with a newly developed assay measuring collagen type II degradation products: influence of age, sex, menopause, hormone replacement therapy, and body mass index. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 332-336.
- [14] Kobayashi T, Yashihara Y, Samura A i wsp. Synovial fluid concentrations of the C-propeptide of type II collagen correlate with body mass index in primary knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 500-503.
- [15] Garnero P, Conrozier T, Christagu S i wsp. Urinary type collagen C-propeptide levels in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 939-43.
- [16] Garnero P, Piperino M, Gineyts E i wsp. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 619-626.
- [17] Garnero P, Ayrat X, Rousseau JC i wsp. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2613-2624.
- [18] Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM i wsp. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2471-2478.
- [19] Jung M, Christgau S, Lukoschek M i wsp. Increased urinary concentration of collagen type II C-telopeptide fragments in patients with osteoarthritis. *Pathobiology* 2004; 71:70-76.
- [20] Lohmander LS, Atley LM, Pietka TA, Eyre DR. The release of crosslinked peptides from type II collagen into human synovial fluid is increased soon after joint injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3130-3139.
- [21] Garnero P, Christgau S, Delmas PD. The bisphosphonate zoledronate decreases type II collagen breakdown in patients with Paget's disease of bone. *Bone* 2001; 28: 464-474.
- [22] Lehmann HJ, Mouritzen U, Christgau S i wsp. Effect of bisphosphonates on cartilage turnover assessed with a newly developed assay for collagen type II degradation products. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 530-533.
- [23] Gineyts E, Mo JA, Ko A i wsp. Effects of ibuprofen on molecular markers of cartilage and synovium turnover in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 857-861.
- [24] Garnero P, Landewe R, Boers M i wsp. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2847-2856.
- [25] Garnero P, Gineyts E, Christgau S et al. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 21-30.
- [26] Fraser A, Fearon U, Billingham RC et al. Turnover of type II collagen and agrecan in cartilage matrix at the onset of inflammatory arthritis in humans: relationship to mediators of systemic and local inflammation. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3085-3095.
- [27] de Cunick F, Sabatini M, Renoux V et al. Urinary collagen type II C-telopeptide fragments are sensitive markers of matrix metalloproteinase-dependent cartilage degradation in rat adjuvant-induced arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1561-1564.
- [28] Ishikawa T, Nishigaki F, Christgau S et al. Cartilage destruction in collagen induced arthritis assessed with a new biochemical marker for collagen type II C-telopeptide fragments. *J Rheumatol* 2004; 31: 1174-1179.

Adres do korespondencji:

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