

## Literatuur

1. Lips P, Wiersinga A, Ginkel FC van, Jongen MJM, Netelembos JC, Hackeng WHL, Delmas PD, Vijgh WJF van der. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 67: 644-650.
2. Lips P. De Toepassing van vitamine D<sub>3</sub> en actieve metabolieten ervan bij preventie en behandeling van osteoporose. *Capita Selecta, Ned Tijdschr Geneesk* 1996; 140: 65-68.
3. Chalmers J, Barclay A, Davison AM, Macleod DAD, Williams DA. Quantitative measurements of osteoid in health and disease. *Clin Orthop* 1969; 63: 196-209.
4. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pols HAP, Holick MF. An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteoporos Int* 1999; 9: 394-397.
5. Wielen RPJ van der, Lowik MRH, Berg H van de, Groot LCPGM de, Haller J, Moreiras O, Staveren WA van. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207-10.
6. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-783.
7. Lips P, Obrant KJ. The pathogenesis and treatment of hip fractures. *Osteoporos Int* 1991; 1: 218-31.
8. Lips P, Hackeng WHL, Jongen MJM, Ginkel FC van, Netelembos JC. Seasonal variation in serum concentrations of parathyroid hormone in elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 204-206.
9. Ooms ME, Lips P, Roos JC, Vijgh WJF van der, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1177-1184.
10. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, Vijgh WJF van der, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052-1058.
11. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-406.
12. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
13. Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM, Pilbeam CC, Raisz LG. The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int* 1996; 6: 314-319.
14. Kamel S, Brazier M, Rogez JC, Vincent O, Maamer M, Desmet G. Different responses of free and peptide-bound cross-links to vitamin D and calcium supplementation in elderly women with vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3717-3721.
15. Chel VGM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Pavel S, Schothorst AA, Meulemans CCE, Lips P. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1238-42.
16. Marcus R, Madvig P, Young G. Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 223-230.
17. McKane R, Khosla S, Egan KS, Robins SP, Burritt MF, Riggs BL. Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1699-1703.

Ned Tijdschr Klin Chem 2000; 25: 316-321

## Biochemische bot-turnover parameters en de laboratoriumdiagnostiek

E. van der VEER

De mogelijkheid om de botmineraaldichtheid (BMD) aan te vullen met een meting van het dynamische proces van de bot-turnover kan, in principe, voor de kliniek van groot belang zijn voor het therapeutisch handelen. In het verleden kon de bot-turnover alleen gemeten worden m.b.v. de calciumkinetiek en de histomorfometrische technieken waarbij tetracycline wordt gebruikt. Dit was duur, tijdrovend en de laatste methodiek daarbij zeer invasief voor de patiënt. Hoewel de biochemische botparameters al weer ruim tien jaar in de research gebruikt worden als een goede maat voor de bot-turnover, bleef het klinisch nut voor de individuele patiënt lang controversieel. Hoofd-

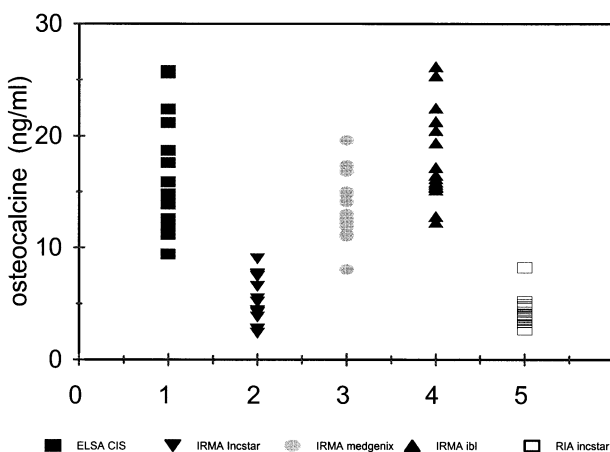
reden voor dit tot nu toe beperkte gebruik in de kliniek was de grote biologische variatie, met als gevolg dat alleen bij grote verschillen tussen patiënt- en controlewaarden de metingen te gebruiken waren voor de diagnostiek, dan wel dat een zeer grote respons op behandeling nodig was voor het volgen van de effectiviteit van behandeling. Niettemin geven de laatste ontwikkelingen reden tot optimisme. Meer inzicht in het botmetabolisme en verbeterde technologie maken het mogelijk deze nieuwe methodologie ook voor de individuele patiënt te gebruiken, mits er rekening wordt gehouden met de beperkingen en wordt gewerkt onder standaardcondities.

Dit artikel begint met een korte beschrijving van het botmetabolisme en de klinisch meest relevante botparameters, alvorens in te gaan op de mogelijkheden tot klinische toepassingen.

## Botmetabolisme

In botweefsel van volwassenen zijn de continue verlopende processen van botresorptie en botaanmaak met elkaar in balans. Deze processen, tezamen bot-turnover genoemd, vinden voornamelijk plaats in de zgn. botombouweenheden ('bone remodeling units'), waarin de activiteiten van de osteoclasten (resorptie) en de osteoblasten (formatie) gekoppeld zijn. Dit proces van hermoduleren is essentieel voor gezond botweefsel. Dagelijkse activiteiten veroorzaken slijtage en microfracturen. Zonder het continue proces van afbraak en aanmaak zou het bot snel zijn sterkte verliezen. In het algemeen wordt zo'n 10% van het bot per jaar vernieuwd. Verandering in de botmassa is het gevolg van het netto effect van beide processen. Met andere woorden: vermindering van de botmassa kan een gevolg zijn van het niet in balans zijn van aanmaak en afbraak, waarbij het aantal betrokken botombouweenheden mede de snelheid van afname bepalen. In een normale gezonde situatie vindt in deze botombouweenheden eerst de botresorptie gedurende 7 - 10 dagen plaats, waarna de botformatie 2 tot 3 maanden nodig heeft de ontstane ruimte op te vullen. Afbraakproducten van de botmatrix en eiwitten of enzymen die door de osteoclasten en osteoblasten gesynthetiseerd worden komen uiteindelijk in het bloed terecht en kunnen dienen als parameters van de botturnover (tabel 1). Voor de 'ideale' botaanmaak- of botaafbraakparameter geldt dat deze:

- botspecifiek is: uniek voor de botaanmaak of uniek voor de botaafbraak
- een goede correlatie heeft met veranderingen in de botmassa
- een duidelijke respons vertoont bij behandeling van botformatie- of botresorptiestoornissen
- niet uit voedsel opgenomen wordt
- niet beïnvloed wordt door stoornissen in de lever- en nierfuncties
- niet beïnvloed wordt door de menstruatiecyclus
- geen dag/nacht variatie vertoont
- geen seizoensvariatie vertoont
- een hoog discriminerend vermogen heeft
- een goede correlatie heeft met botombouwactiviteiten, b.v. calciumkinetiek en histomorfometrie.



**Figuur 1.** Verschillen tussen commerciële bepalingen: de totale osteocalcine waarden van 20 vrijwilligers

**Tabel 1.** Bot-turnover parameters

Botvorming	
<i>serum</i>	Osteocalcine (Totaal en % gecarboxyleerd osteocalcine) Alkalische fosfatase (Totaal en bot-specifiek ALP) PICP PINP
Botresorptie	
<i>serum</i>	NTx CTx, ICTP
<i>urine</i>	Hydroxyproline Galactosyl hydroxylysine TRAP Pyridinoline (totaal en vrije PYD) Deoxypyridinoline (totaal en vrije DPD) NTx CTx, Crosslaps

Deze ideale botparameter bestaat niet. Elke parameter heeft wel met een of meerdere genoemde punten te maken. Alle parameters vertonen dag- en nacht-ritme. Een strikte standaardisatie ten opzichte van het tijdstip van bloedafname kan de variabiliteit zo klein mogelijk houden. Het gebruik van z-scores naast de absolute waarden verdient aanbeveling, want de parameters zijn afhankelijk van geslacht en leeftijd. De aanmaak- en afbraakparameters zijn bij kinderen hoger dan bij volwassenen, met een piek in de puberteit. Kortom, het toegenomen inzicht maakt het mogelijk de invloed van biologische variatie te minimaliseren.

## Bot-turnover parameters

### Osteocalcine

Osteocalcine ook wel bot-GLA-eiwit genoemd, is een klein eiwit van 49 aminozuren, dat door de osteoblasten gesynthetiseerd wordt. Het bevat 3 glutaminezuurresiduen die door een vitamine K-afhankelijke posttranslatie modificatie gecarboxyleerd worden. Deze drie gamma-carboxyglutaminezuur (Gla) residuen hebben een hoge affiniteit voor calcium. Humaan osteocalcine is pas na deze modificatie metabool actief. Osteocalcine is de laatste jaren vrij intensief bestudeerd aangezien dit het meest voorkomende niet-collagene eiwit is dat in de botmatrix voorkomt. Vitamine D stimuleert de osteoblasten tot synthese van osteocalcine. De functie van osteocalcine is nog niet gedefinieerd, maar de chemische structuur impliceert dat het een goede interactie met hydroxy-apatiet kan geven. Bij de afzetting in de botmatrix komt een kleine hoeveelheid ervan in het bloed terecht. Voor de bepaling van osteocalcine zijn verschillende technieken en reagentia in de handel. Verschillende anti-lichamen herkennen duidelijk andere fragmenten van het molecule (1). Er is geen 'gouden standaard', wat het zeer moeilijk maakt om de resultaten van de verschillende laboratoria met elkaar te vergelijken, met

als gevolg dat de interpretatie van de onderzoeksresultaten wordt bemoeilijkt (1,2). Bij het vergelijken van vijf in Nederland commercieel verkrijgbare kits vertonen de totaal osteocalcinwaarden van 20 vrijwilligers zeer duidelijke verschillen (figuur 1). Daarnaast geeft de meting van het percentage gecarboxyleerd osteocalcine slechts bij 2 van de 5 geteste kits een duidelijke en constante scheiding tussen de sera van controles en van patiënten die orale anticoagulantia krijgen en dientengevolge hogere concentraties inactief osteocalcine hebben. Het verdient aanbeveling om van deze eigenschap van osteocalcine gebruik te maken om een keuze te maken uit de verschillende kits.

#### *Totaal en bot-specifiek alkalische fosfatase*

Zowel de totale als de bot-specifieke alkalische fosfatase kunnen worden gemeten. Het meten van de totale alkalische fosfatase, hoewel matig specifiek en matig gevoelig voor de bot-turnover, is financieel veel aantrekkelijker. Voorwaarde is wel dat er b.v. geen leverproblemen zijn, waarbij het lever-isozym de meting van de totale alkalische fosfatase kan vertroebelen. Er zijn vele methodieken voor het meten van de alkalische fosfatase-isoenzymen ontwikkeld, zoals elektroforese, isoelectric focussing, lectine precipitatie en immunoanalyses. Voor het meten van het bot-specifieke isozym (B-ALP) heeft de immunoassay op dit moment de voorkeur vanwege de goede specificiteit. Commercieel beschikbare assays maken gebruik van immunologische technieken en meten of de enzymactiviteit of de massa. Enige kruisreactiviteit met het lever-isozym en klaring van B-ALP door de lever zijn mogelijke oorzaken van de problemen bij patiënten met leverziekten.

#### *Amino- en carboxy-terminale procollageen type I extensie peptiden (PINP en PICP)*

Deze vormen een maat voor de synthese van collageen type I. Na synthese komt het propeptide van collageen in de extracellulaire ruimte terecht en worden de beide extensiepeptiden afgesplitst. PICP is een mannose-bevattende trimeer met een molecuul gewicht van 117 kDa. Het wordt gestabiliseerd met disulfidebruggen. Met behulp van de mannosereceptor kan PICP door de endotheelcellen van de lever opgenomen worden, waardoor de leverfunctie invloed heeft op de uiteindelijke concentratie in bloed. De plasma halfwaardetijd bedraagt 6 - 8 minuten. PINP is een 70 kDa globulair eiwit dat ook een triple helix gedeelte bevat. De Gly-X-Y triplets bevatten proline en hydroxyproline in dezelfde verhouding als het collageenmolecuul. PINP kan uit het bloed verwijderd worden door de scavengerreceptoren van de lever-endotheelcellen. Hoewel PICP en PINP beide een 1 op 1 afspiegeling van het aantal gevormde collageenmoleculen zouden moeten geven, is de gemeten respons van beide parameters niet gelijk. Het verschil kan het gevolg zijn van het verschil in klaring van de beide parameters, maar ook door een verschil in botspecificiteit. De recent ontwikkelde assay voor PINP is veel botspecifieker als gevolg van de verbeterde

technieken bij het ontwikkelen van de kit. Voorkeur wordt dan ook gegeven aan PINP als parameter voor de collageensynthese.

#### *Pyridinoline crosslinks*

Deze staan de laatste tien jaar sterk in de belangstelling als afbraakproducten van collageen. Bij aggregatie van de collageenmoleculen tot fibrillen vindt stabilisatie plaats door dwarsverbindingen, de zogenaamde "pyridinoline crosslinks". Er zijn twee verschillende dwarsverbindingen bekend: pyridinoline (PYD), dat uit drie moleculen van het aminozuur hydroxylysine wordt gevormd en deoxypyridinoline (DPD) dat bestaat uit twee hydroxylysine en één lysine molecule. De pyridinoline crosslinks worden aangetroffen op twee plaatsen van het collageen. Twee amino-telopeptiden vormen een crosslink-brug met triple helix-residue 930 (NTx; INTP) en twee carboxy-telopeptiden vormen een crosslink-brug met triple helix-residue 87 (ICTP, CTx, Crosslaps). De crosslinks komen in alle typen collageen voor en zijn dus niet weefselspecifiek. In alle bindweefsels wordt meer PYD dan DPD aangetroffen. In bot en dentine is de ratio PYD : DPD het laagste, nl 3,5 : 1 (22% DPD). In de andere bindweefsels is DPD minder dan 10%. Gezien het feit dat het botweefsel een veel hogere turnover heeft dan de andere bindweefsels en het feit dat de crosslinks, die in de botmatrix worden gevormd, alleen vrijkomen als de matrix wordt afgebroken, zijn het goede parameters voor de botresorptie. De crosslinks kunnen zowel in bloed als in urine gemeten worden. Hiervoor zijn meerdere technieken (HPLC, ELISA, RIA en IRMA) ontwikkeld.

#### *Tartraat-resistente zure fosfatase (TRAP)*

Zure fosfatase is een lysosomaal enzym dat door de osteoclasten geproduceerd wordt tijdens de botresorptie. Het enzym is niet specifiek voor de osteoclasten. Het komt ook voor in de prostaat, trombocyten, erythrocyten en de milt. In bloed zijn de isoenzymen voornamelijk afkomstig uit de prostaat en het bot, waarbij de laatste niet geremd wordt door L-tartraat. De huidige bepaling van TRAP in bloed is niet optimaal voor klinisch gebruik vanwege gebrek aan specificiteit, instabiliteit van het enzym en door de aanwezigheid van verschillende andere remmers die in het bloed blijken voor te komen. Recent is een immunoassay voor de bot-specifieke zure fosfatase ontwikkeld (3) waarvan de waarde voor de diagnostiek van botaandoeningen nog zal moeten blijken.

#### **Diagnostiek en therapeutisch handelen**

Biochemische botparameters en de snelheid van botverlies zijn geassocieerd met een toegenomen risico op heup- en andere osteoporotische fracturen (4-8). De botparameters worden in het algemeen beschouwd als een goede reflectie van de bot-turnover. In de meeste studies wordt een toename van de botturnover gevonden na de menopauze waarbij de botresorptie groter is dan de botaanmaak (9-11). Vrouwen met een hogere bot-turnover hebben een hoger risico op osteoporose (12-13). De resultaten van deze

studies hebben echter betrekking op groepen. De specificiteit van de botparameters is de laatste tijd aanzienlijk verbeterd en daarmee rijst dan ook direct de vraag in hoeverre we de botparameters kunnen inzetten voor de individuele patiënt bij de diagnostiek van verschillende ziekten en/of bij het vervolgen van de behandeling.

Van oudsher wordt de totale alkalische fosfatase gebruikt bij het stellen van de diagnose van de ziekte van Paget, rachitis, osteomalacie en renale osteodystrofie. Ondanks de matige specificiteit en storingen veroorzaakt door het leverisozym bij leverproblemen, is door de grote verschillen tussen patiënt- en referentiewaarden de diagnose prima te bevestigen. Totaal alkalische fosfatase vervangen door een meer specifieke botparameter is niet echt nodig, mede omdat de totale alkalische fosfatase analyse goedkoper is en algemener beschikbaar. Veel lastiger wordt het als de verschillen tussen de waarden van de referentiegroep en die van de patiënten klein zijn. Totaal alkalische fosfatase en ook hydroxyproline zijn in die situatie te weinig informatief. Bij osteoporose, botmetastasen of bij een in uitbreiding beperkte en/of weinig actieve ziekte van Paget geven de nieuwere parameters een beter inzicht in de bot-turnover. Voor de diagnose van osteoporose zouden we graag willen dat de botmarker een voorspellende waarde heeft voor het verlies van bot. Het liefst zouden we het fractuurrisico willen berekenen of kunnen voorspellen of deze persoon op de therapie zal reageren. Tevens zouden we willen weten hoe effectief het therapeutisch handelen is. Zover is het zeker nog niet, wel is de mogelijkheid de nieuwe botparameters in te zetten bij het vervolgen van het therapeutisch handelen een grote aanwinst voor de klinische praktijk. De BMD is hiervoor veel minder geschikt. De BMD meting heeft een reproduceerbaarheid van 1 - 2% , wat voor een individu pas significant wordt als het signaal boven of onder de 2,8% verandering komt. Daardoor is het meestal niet mogelijk significante verschillen in de BMD te meten in het eerste jaar van behandeling (14) terwijl de biochemische parameter al na 3 tot 6 maanden een significant verschil t.o.v. de startwaarde geeft. Een drietal voorbeelden worden nader uitgewerkt waarbij de biochemische botparameters informatief zijn tijdens het klinische handelen:

**Bisfosfonaten:** Bij een eenmalige intraveneuze dosis van 30 of 60 mg pamidronaat op dag 0 bij 28 patiënten met hypercalcemie ten gevolge van een maligniteit, is t.o.v. de uitgangswaarde op dag 4 al een 50% reductie van resorptieparameters zichtbaar (15). Ook bij een langdurige therapie met de lage dosis van 10 mg alendronaat/dag bij osteoporotische vrouwen gedurende twee jaar is een gemiddelde reductie van 45% B-ALP t.o.v. de uitgangswaarde gevonden (16,17,20). Rosen e.a. (18) tonen aan dat 74% van de geobserveerde veranderingen in B-ALP na pamidronaattherapie groter zijn dan de veranderingen die op grond van de spontane variatie verklaard kunnen worden. Voor de nieuwe resorptieparameter het serum CTx, de carboxy-terminale crosslink van collageen, is dat zelfs 90% (19). Voorzichtigheidshalve moet opgemerkt worden dat het om relatief kleine groepen gaat.

**Tabel 2.** Variatiecoëfficiënten en het kleinste significante verschil van de totale osteocalcine bepaling

Analytische Variatiecoëfficiënten	
- CV <sub>a</sub> INTRA	3,1 %
- CV <sub>a</sub> INTER	6,4 %
Gemiddelde intra-individuele variatiecoëfficiënt	
- CV <sub>i</sub> INTRA	9,7 %
Het kleinste significante verschil (LSC)	
LSC = 1,96 x $\sqrt{2}$ x $\sqrt{(CV_i^2 + CV_a^2)}$	
- LSC INTRA	28,2 %
- LSC INTER	32,2 %

Garnero e.a. vinden een goede correlatie tussen zowel de B-ALP-waarden als de percentuele reductie van B-ALP, beiden gemeten op maand 6, en de verandering van de BMD van de lumbale wervelkolom, gemeten twee jaar na de start van de bisfosfonaat therapie. Deze studie betrof 307 osteoporotische vrouwen, 45-78 jaar oud en tenminste 5 jaar postmenopausaal. Gebaseerd op de combinatie van het niveau en de verandering van de botparameter werd voor de individuele vrouw de voorspellende waarde van de positieve respons op de therapie berekend (20). Daarnaast werd de afkapgrens gedefinieerd. Een kritische kanttekening bij deze analyse is dat het een analyse post-hoc betreft en dat ter bevestiging zeker prospectieve studies noodzakelijk zijn.

**Groeihormoon:** Patiënten met groeihormoondeficiëntie worden soms behandeld met recombinant humaan groeihormoon. De waarden van de insulinegroeifactor (IGF-I) worden daarbij zo goed mogelijk binnen de normale laboratoriumwaarden gehouden. Tijdens behandeling wordt een toename in de bot-turnover waargenomen, waarbij er sprake is van grotere toename in de botaanmaak dan in de botresorptie (21-23). In het eigen laboratorium was de mediane toename van totaal osteocalcine bij dertig patiënten 125% (range 40 - 400%), hetgeen in alle gevallen significant afwijkt van de spontane variatie (zie tabel 2). Overigens werd bij één patiënt geen toename van osteocalcine waargenomen, hetgeen kon worden toegeschreven aan het niet toedienen van het groeihormoon. Dit werd bij navraag toegegeven door de patiënt.

**Hormoon replacement therapie:** De gemiddelde afname van de botresorptie parameters varieerde van 10% voor TRAP tot 67% voor CTx bij 11 postmenopausale vrouwen die vrijwillig voor de hormoonreplacementtherapie kozen (24). Voor de botformatieparameters varieerde dit van gemiddeld 19% (PICP) tot 40% afname (PINP). Als maat voor een positieve respons op de behandeling moest de afname van een botparameter groter zijn dan het kleinste significante verschil. Dit verschil ( $p < 0.05$ ) werd voor alle parameters berekend uit de analytische en intra-individuele variatiecoëfficiënten van de onbehandelde controle groep. Gekeken naar de serumparameters osteocalcine en PINP vertoonden 82% van de vrouwen een positieve respons, voor de urine marker vrije deoxy-pyridinoline was dit 72%. Kritiek op deze studie was natuurlijk het kleine aantal vrouwen dat aan de studie

deelnam. Om aan deze kritiek tegemoet te komen publiceerde dezelfde groep (25) heel recent een studie waarbij serum en urine NTx van 127 vrouwen met hormoon replacement therapie vergeleken werden met de waarden van 150 controles. Ook in deze studie vonden zij dat de veranderingen in NTx werden veroorzaakt door de therapie en groter waren dan aan het toeval kon worden toegeschreven. In de periode tussen de beide publicaties was door standaardisatie van methodieken de variatie met name bij de urine metingen in dat laboratorium bewust teruggedrongen.

### Conclusie

De botparameters geven een goede reflectie van de bot-turnover en signaleren snel een verandering in het botmetabolisme. De specificiteit van met name de recent ontwikkelde botparameters is aanzienlijk verbeterd. Beter inzicht in het botmetabolisme, nieuwe technologische ontwikkelingen en het beperken van de biologische variatie door middel van standaardisatie maken het mogelijk de aanmaak- en afbraakparameters in te zetten in de kliniek. Op dit moment worden de botparameters voor de individuele patiënt nog voornamelijk ingezet bij het monitoren van een toegepaste therapie. Bij behandeling met bisfosfonaten, oestrogenen of groeihormoon geven de nieuwe botparameters een goede respons, die duidelijk boven de analytische en intra-individuele variaties ligt. Het wel of niet reageren op een behandeling is met behulp van de botparameters te herkennen. De biochemische bepalingen hebben hier een meerwaarde t.o.v. de botdichtheidsmetingen. Ze zijn veel directer, sneller en goedkoper dan de BMD-metingen die pas na twee jaar voor het individu informatief is.

### Literatuur

- Masters P, Jones R, Purves DA, Cooper EH, Coney JM. Commercial assays for serum osteocalcin give clinical discordant results. *Clin Chem* 1994; 40: 358-363.
- Delmas PD, Christiansen C, Mann KO, Price PA. Bone Gla protein (osteocalcin) assay standardization report. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 5-11.
- Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellman J, Kakonen SM, Stepan JJ, Holmes S, Vaananen HK, Pettersson K. Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 464-469.
- Daele PLA van, Seibel MJ, Burger H, Hofman A, Grobbee DE, Leeuwen JPTM van, Birkenhager JC, Pols HAP. Case-control analysis of the bone resorption markers, disability, and hip fractures risk: The Rotterdam study. *Br Med J* 1996; 312: 482-483.
- Garnero P, Hauscher E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Cormier C, Breat G, Meunier PJ, Delmas PD. Markers of bone resorption predict hip fracture in the elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531-1538.
- Szulc P, Chapuy M-C, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: A three year follow-up study. *Bone* 1996; 18: 487-488.
- Akesson K, Ljunghall S, Jonsson B, Sernbo I, Johnell O, Gardsell P, Obrant KJ. Assessment of biochemical markers of bone metabolism in relation to the occurrence of fracture: A retrospective and prospective population-based study of women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1823-1829.
- Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: Equal risk factors for future fracture: A 15-year follow-up study. *Bone* 1996; 19: 9-12.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas P. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-349.
- Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, Overgaard K, Christiansen C. High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women. *Bone* 1996; 19: 291-298.
- Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, Arnaud CD, Genant HK, Garnero P, Delmas PD, Lawaetz H, Cummings SR, for the study of osteoporotic fractures research group. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1404-1410.
- Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 297-302.
- De Leo V, Ditto A, La Marca A, Lanzetta D, Massafra C, Morgante G. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 263-267.
- Davis JW, Ross PD, Wasnich RD, Maclean CJ, Vogel JM. Long-term precision of bone loss rate measurements among postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 311-318.
- Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y, Keck A-V, Horn E, Ziegler R, Seibel MJ. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 792-801.
- Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turn-over predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1431-1438.
- Van der Poest Clement E, Patka P, Vandormael K, Haarman H, Lips P. The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 586-593.
- Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Utility of biochemical markers of bone turnover in the follow-up of patients treated with bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 363-368.
- Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of the low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 100-103.
- Garnero P, Darte C, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. *Bone* 1999; 24: 603-609.
- Kotzmann H, Riedl M, Bernecker P, Clodi M, Kainberger F, Kaider A, Woloszczuk W, Luger A. Effect of long-term growth-hormone substitution therapy on bone mineral density and parameters of bone metabolism in adult patients with growth hormone deficiency. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 40-46.
- Janssen YJ, Hamdy NA, Frolich M, Roelfsema F. Skeletal effects of two years of treatment with low physiological doses of recombinant human growth hormone (GH) in patients with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2143-2148.
- Greig F, Greenfield E, Prasad V, AvRushkin TW, Bastian W, Yasumura S, Castells S. Increase in bone density and plasma osteocalcin during growth hormone therapy in growth hormone deficient children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 11-17.

24. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, Eastell R. Response biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: Impact of biological variability. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1124-1133.
25. Eastell R, Mallinak N, Weiss S, Ettinger M, Pettinger M, Cain D, Flessland K, Chestnut C III. Biological variability of serum and urinary N-telopeptides of type I collagen in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 594-598.