

Hodnoty celkové aktivity alkalické fosfatázy v séru u dětí v závislosti na věku a růstu

Š. KUTÍLEK, E. MÁROVÁ¹, J. BARCALOVÁ¹, M. BAYER

Klinika dětského a dorostového lékařství

¹Oddělení klinické biochemie

1. Lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice Praha

SOUHRN

Kutílek Š., Márová E., Barcalová J., Bayer M.: **Hodnoty celkové aktivity alkalické fosfatázy v séru u dětí v závislosti na věku a růstu.**

Aktivita alkalické fosfatázy v séru (S-ALP) je ukazatelem kostní formace. V dětském věku představuje kostní izoforma ALP až 90 % celkové S-ALP. Naším cílem bylo získat průměrné hodnoty celkové S-ALP pro jednotlivé populační ročníky dětského věku, zjistit trend v závislosti na věku a vztah celkové S-ALP k růstové rychlosti. Pro zhodnocení jsme získali výsledky S-ALP od 710 dětí (363 chlapců a 347 dívek) ve věku 0–16 let. Celková aktivita S-ALP je u obou pohlaví nejvyšší v průběhu prvních dvou let věku, u chlapců pak dochází ve stáří 7 let k přechodnému vzestupu S-ALP. Vzestupný, ale nevýznamný trend S-ALP je patrný u chlapců mezi 11. a 15. rokem věku a u dívek mezi 9. až 13. rokem věku. Uvedené výsledky lze vysvětlit rychlým tělesným růstem a vysokým stupněm kostní formace v průběhu prvních dvou let života, zvýšením přírůstku kostního minerálu u chlapců mezi 7.–8. rokem věku a značnou interindividuální variabilitou v nástupu a trvání puberty a růstového spurtu. Hodnoty celkové S-ALP ukazují v závislosti na věku obdobný trend jako dříve popsané hodnoty kostní izoformy ALP. Korelace mezi hodnotami S-ALP a průměrnou růstovou rychlostí byly u chlapců i dívek signifikantní ($r = 0,48$ a $0,59$, $p < 0,001$). Pro rutinní informaci o stavu kostní formace postačuje u dětí výsledek vyšetření celkové S-ALP.

Klíčová slova: alkalická fosfatáza – růst – děti.

SUMMARY

Kutílek Š., Márová E., Barcalová J., Bayer M.: **Total serum alkaline phosphatase activity and its relationship to age and growth in children.**

Serum activity of alkaline phosphatase (S-ALP) has been used for many years as a marker of bone metabolism. During childhood up to 90% of total S-ALP is of skeletal origin. Our aim was to evaluate the total S-ALP values in a pediatric reference population and to look for relationship between total S-ALP and growth rate. We obtained age-dependent values of total ALP for boys ($n = 363$) and girls ($n = 347$) aged 0 to 16 years. We observed highest S-ALP within the first two years of life in both sex, with another S-ALP peak in boys at the age of 7 years. There was a tendency toward higher S-ALP which failed to reach statistical significance in boys aged 11.00–14.99 years and in girls between 10.00–12.99 years of age. This was followed by a significant drop in S-ALP in the following years. These findings can be attributed to increased growth velocity in the first two years of life, to temporary increase in total body calcium between ages 7 and 8 years in boys, and to the large interindividual variability in the onset and duration of puberty and pubertal growth spurt. The obtained data bear similarity to previously reported age-dependent changes in bone isoform of ALP. Throughout all age-groups, the total S-ALP correlated significantly with the mean growth rate in boys ($r = 0.48$, $p < 0.001$) and girls ($r = 0.59$, $p < 0.001$). In conclusion, total S-ALP can be used as a routine marker of bone formation in children.

Keywords: alkaline phosphatase – growth – children.

Osteologický bulletin 2003;8(2):52–55

Adresa: doc. MUDr. Štěpán Kutílek CSc., Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK Praha, Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2

Došlo do redakce: 9. 6. 2003

Úvod

Alkalická fosfatáza (ALP) je membránovým enzymem, který se nachází v řadě orgánů. Celková aktivita ALP v séru (S-ALP) vyjadřuje stupeň produkce enzymu především v játrech a osteoblastech [1]. Existují 3 tkáňově specifické izoenzymy ALP (intestinální, placentární a placentárnímu podobný) a jeden tkáňově nespecifický izoenzym, zahrnující izoformy jaterní, kostní a renální. Kostní izoforma ALP je přítomna v membráně osteoblastů a v membránových váčcích kostní kalcifikující matrix. Její aktivita v séru je průkazným ukazatelem kostní formace [1–6]. V dospělosti je poměr kostní a jaterní izoformy ALP vyrovnaný, v dětském věku představuje kostní izoforma ALP až 90 % celkové S-ALP [4]. Aktivita kostní izoformy ALP u zdravé populace je nejvyšší v dětství, vrcholů dosahuje v průběhu prvních 2 let života, dále pak mezi 6.–8. a 12.–14. rokem života, což koreluje s hodnotami ukazatelů kostní resorpce. Byla prokázána vysoká a signifikantní korelace kostní izoformy ALP s aktivitou tartarát resistantní kyselá fosfatázy (TRACP) v plasmě, močovou exkrecí hydroxyprolinu a růstovou křivkou u dětí [2]. Je popisováno, že pro základní in-

formaci o stavu kostní formace postačuje u dětí vyšetření celkové S-ALP, neboť tato signifikantně koreluje s aktivitou kostní izoformy [4]. Naším cílem bylo získat průměrné hodnoty celkové S-ALP pro jednotlivé populační ročníky dětského věku, zjistit trend v závislosti na věku a vztah celkové S-ALP k růstové rychlosti.

Soubor a metodika

V roce 2001 bylo provedeno celkem 2 290 vyšetření celkové aktivity S-ALP u pacientů Kliniky dětského a dorostového lékařství v rámci rutinních vyšetření či cílených vyšetřovacích programů. Krev byla odebrána nalačno, mezi 8.–11. hodinou ránní. Celková aktivita ALP byla měřena v séru za použití substrátu 4-nitrofenyl-fosfátu v N-methyl-D-glutaminovém pufru, kdy dochází ke štěpení na 4-nitrofenol a fosfát. ALP je aktivována chloridem sodným. Mírou aktivity enzymu je množství uvolněného 4-nitrofenolu, který se stanovuje fotometricky kinetickým postupem. Výsledky S-ALP byly vyjádřeny v $\mu\text{kat/l}$.

Pro zhodnocení jsme retrospektivně vybrali výsledky S-ALP od 710 dětí (363 chlapců a 347 dívek) ve věku 0–16 let. Jednalo se

o děti, které netrpěly chorobami postihujícími skelet, neužívaly léky ovlivňující kostní metabolismus a u nichž byly normální hodnoty S-ALT, AST, GMT, bilirubinu, močoviny a kreatininu (*tabulka 1*). Tělesná výška všech vyšetřovaných dětí byla v rozmezí 3. až 97. percentilu pro českou dětskou populaci [7]. U pacientů s opakovanými odběry krve a opakovaným vyšetřením S-ALP byl přijat do hodnocení vždy výsledek S-ALP z prvního odběru. Pro každý populační ročník a pohlaví byly vypočteny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky S-ALP. Hodnoty jednotlivých populačních ročníků byly pro každé pohlaví vzájemně komparovány za použití analýzy rozptylu jednoduchého třídění (ANOVA).

Pro každý populační ročník a pohlaví byly korelovány hodnoty S-ALP s hodnotou příslušné průměrné růstové rychlosti (cm/rok), která byla získána z posledních dostupných výsledků celostátního antropologického výzkumu dětí a mladistvých [7]. Stejným způsobem byly poté společně korelovány hodnoty od chlapců a dívek. Výsledky byly považovány za statisticky signifikantní při hladině významnosti $p < 0,05$ a méně.

Výsledky

Nejvyšší průměrné hodnoty S-ALP byly zjištěny u dětí obojího pohlaví mladších 1 roku (*tabulky 2 a 3, grafy 1 a 2*). Tyto hodnoty byly signifikantně vyšší než průměrné hodnoty u ostatních populačních ročníků ($p < 0,05$ až $0,0003$ v závislosti na ročníku). Mezi prvním a druhým rokem věku došlo u obou pohlaví k signifikantnímu poklesu průměrné hodnoty S-ALP ($p < 0,03$). U chlapců byla tato hodnota ovšem nadále významně zvýšena oproti hodnotám ve věku 2,00–6,99 roku ($p < 0,05$), ve věku 8,00–10,99 roku ($p < 0,02$) a ve věku 15,00–16,99 roku ($p < 0,001$). U dívek byla tato hodnota rovněž nadále významně zvýšena oproti hodnotám ve věku 2,00–5,99 roku ($p < 0,05$) a ve věku 13,00–16,99 roku ($p < 0,001$). V dalších letech již byl vývoj hodnot S-ALP poněkud rozdílný v závislosti na pohlaví. Ve věku 2,00–6,99 let nebyly hodnoty S-ALP u chlapců vzájemně signifikantně rozdílné, ve věku 7,00–7,99 let došlo u chlapců k přechodnému zvýšení S-ALP oproti hodnotám ve věku 6,00–6,99 a 8,00–10,99 roků ($p < 0,05$). Ve věku 11,00–14,99 let byla u chlapců tendence k vzestupu průměrných hodnot S-ALP s patrným nárůstem směrodatných odchylek (*tabulka 2, graf 1*). Tyto hodnoty S-ALP nebyly oproti předchozím výsledkům (věk 8,00–10,99 roků) statisticky signifikantní. Ve věku 15,00–16,99 let došlo u chlapců k významnému poklesu S-ALP ($p < 0,05$ a $0,01$) oproti hodnotám ve věku 11,00–14,99 roků.

U dívek ve věku 2,00–12,99 let nebyly hodnoty S-ALP vzájemně signifikantně rozdílné. Ve věku 6,00–7,99 let byla u dívek patrná tendence k vzestupu S-ALP s nárůstem směrodatné odchylky ve věku 7,00–7,99 let. Tyto hodnoty S-ALP nebyly oproti předchozím a následujícím výsledkům (věk 4,00–5,99 a 8,00–8,99 roků) statisticky signifikantní. Obdobně ani ve věku 9,00–12,99 let nedošlo u dívek k signifikantnímu vzestupu průměrných hodnot S-ALP,

ale byl patrný nárůst směrodatných odchylek ve věku 10,00–12,99 let (*tabulka 3, graf 2*). Ve věku 13,00–16,99 let došlo u dívek k významnému poklesu S-ALP ($p < 0,04$ až $0,001$) oproti hodnotám ve věku 2,00–12,99 roků.

Byly zjištěny signifikantní korelace mezi individuálními hodnotami S-ALP a hodnotami průměrné růstové rychlosti pro příslušný věk a pohlaví (*grafy 3–5*). Tyto korelace byly poněkud vyšší u dí-

Tabulka 1
Kritéria pro nezařazení výsledků S-ALP do hodnocení

Chorobné stavy ovlivňující kostní metabolismus

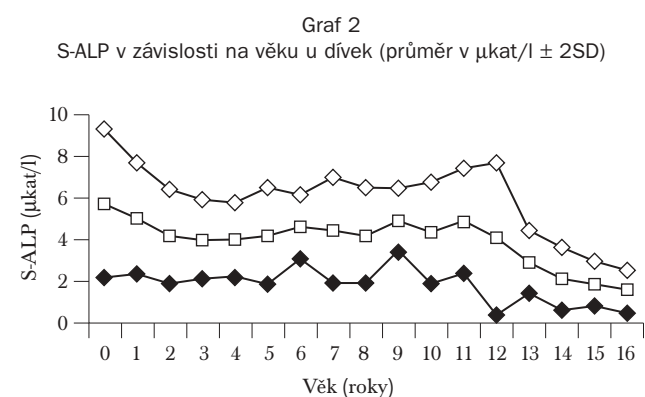
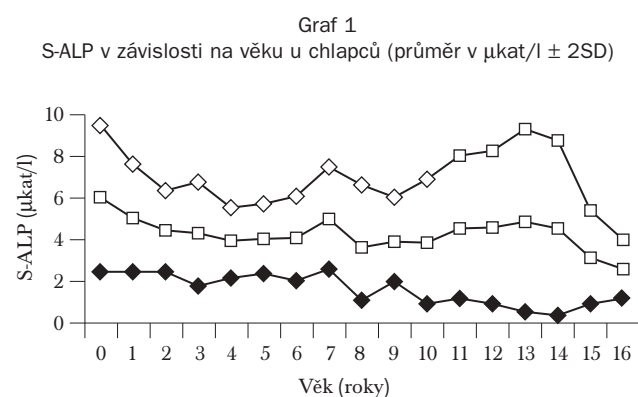
Rachitis
Sekundární osteoporóza
Osteogenesis imperfecta
Kostní dysplázie
Hojící se fraktury
>2 fraktury v uplynulém roce
Chronické selhání ledvin
Hyperkalcémie
Hyperparatyreóza, hypoparatyreóza, pseudohypoparatyreóza
Hypertyreóza, hypotyreóza
Hypogonadismus
Tělesná výška < 3. nebo > 97. percentilem
Mentální anorexie
Crohnova nemoc
Ulcerózní kolitida
Celiakie
Intolerance laktózy
Hepatobiliární onemocnění
Homocystinurie
Juvenilní idiopatická artritida
Lupus erytematodes
Seps
Imobilizace

Medikace ovlivňující kostní metabolismus

Glukokortikoidy v dávce ekvivalentní prednizonu >0,16 mg/kg/24 hod po dobu delší než 3 měsíce
Bisfosfonáty
Kalcitonin
Kalcitriol, alfa-kalcidol, dihydrotachysterol
Thiazidová diuretika
Furosemid
Antiepileptika (fenytoin, fenobarbital)
Hormony štítné žlázy

Abnormální laboratorní nálezy

Hodnoty S-ALT, AST, GMT, močoviny a kreatininu přesahující horní referenční hranice příslušné laboratoře pro daný věk



Tabulka 2
Hodnoty S-ALP u chlapců (μkat/l)

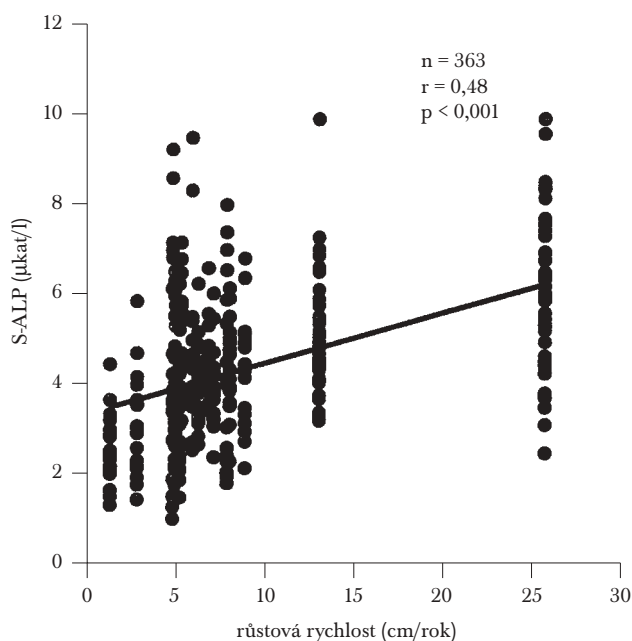
Věk (roky)	n	Průměrná hodnota S-ALP	SD	Referenční rozmezí (± 2SD)
0,00–0,99	44	5,98	1,76	2,46–9,50
1,00–1,99	42	5,03	1,27	2,49–7,57
2,00–2,99	20	4,38	0,97	2,43–6,33
3,00–3,99	18	4,26	1,23	1,80–6,72
4,00–4,99	24	3,88	0,86	2,16–5,60
5,00–5,99	18	4,02	0,84	2,34–5,70
6,00–6,99	16	4,04	0,98	2,07–6,00
7,00–7,99	16	4,99	1,22	2,55–7,43
8,00–8,99	19	3,65	1,47	1,11–6,59
9,00–9,99	14	3,92	1,01	1,90–5,94
10,00–10,99	14	3,87	1,48	0,91–6,83
11,00–11,99	20	4,54	1,70	1,14–7,94
12,00–12,99	15	4,55	1,82	0,91–8,19
13,00–13,99	16	4,85	2,18	0,49–9,21
14,00–14,99	20	4,52	2,10	0,32–8,72
15,00–15,99	18	3,11	1,13	0,84–5,36
16,00–16,99	24	2,54	0,72	1,10–3,98

Tabulka 3
Hodnoty S-ALP u dívek (μkat/l)

Věk (roky)	n	Průměrná hodnota S-ALP	SD	Referenční rozmezí (± 2SD)
0,00–0,99	43	5,76	1,77	2,22–9,30
1,00–1,99	38	5,02	1,33	2,36–7,68
2,00–2,99	18	4,15	1,13	1,89–6,41
3,00–3,99	21	4,01	0,94	2,13–5,89
4,00–4,99	21	4,02	0,88	2,26–5,78
5,00–5,99	22	4,18	1,16	1,85–6,51
6,00–6,99	15	4,63	0,76	3,11–6,15
7,00–7,99	17	4,45	1,28	1,89–7,01
8,00–8,99	16	4,21	1,14	1,93–6,49
9,00–9,99	14	4,95	0,74	3,46–6,44
10,00–10,99	18	4,34	1,21	1,92–6,76
11,00–11,99	14	4,90	1,27	2,36–7,44
12,00–12,99	12	4,06	1,84	0,38–7,74
13,00–13,99	15	2,91	0,77	1,37–4,45
14,00–14,99	17	2,09	0,75	0,58–3,59
15,00–15,99	21	1,85	0,54	0,77–2,93
16,00–16,99	25	1,58	0,46	0,66–2,50

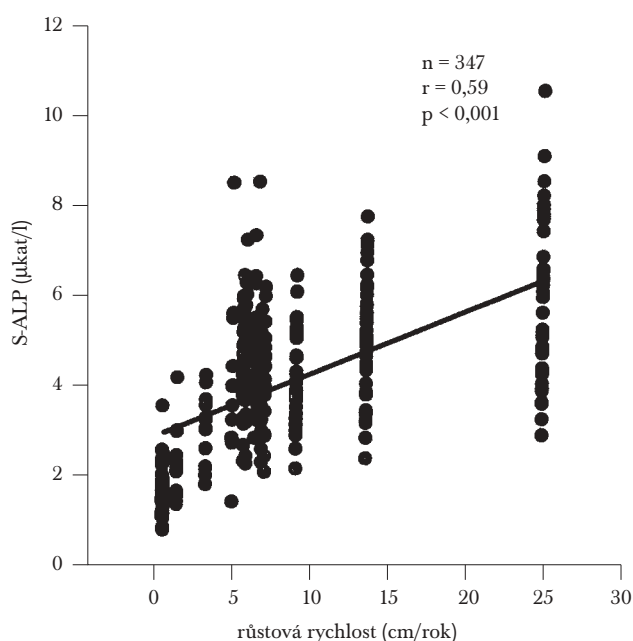
Graf 3

Korelace mezi individuálními hodnotami S-ALP a hodnotami průměrné růstové rychlosti u chlapců



Graf 4

Korelace mezi individuálními hodnotami S-ALP a hodnotami průměrné růstové rychlosti u dívek



vek ($n = 347$, $r = 0,59$) než u chlapců ($n = 363$, $r = 0,48$), při stejné hladině významnosti ($p < 0,001$) (grafy 3, 4). Při korelaci hodnot S-ALP chlapců i dívek s hodnotami průměrné růstové rychlosti pro příslušný věk a pohlaví byla zjištěna střední a signifikantní korelace ($n = 710$, $r = 0,53$, $p < 0,001$) (graf 5).

Diskuse

Výsledky tohoto hodnocení (tabulky 2 a 3, grafy 1 a 2) ukazují, že celková aktivita S-ALP je u obou pohlaví nejvyšší v průběhu prvních dvou let věku, u chlapců pak dochází mezi 7. a 8. rokem k přechodnému vzestupu S-ALP a obdobný trend, statisticky

ovšem nevýznamný, lze pozorovat u dívek mezi 6. až 8. rokem. Vzestupný, ale nevýznamný trend S-ALP je patrný u chlapců mezi 11. a 15. rokem věku a u dívek mezi 9. až 13. rokem věku. Vysoká aktivita S-ALP v prvních dvou letech věku souvisí s rychlým tělesným růstem a vysokým stupněm kostní formace v tomto období [2,7]. Vzestup S-ALP okolo 7. roku věku se vysvětluje přechodným zvýšením přírůstku kostního minerálu, jehož nárůst je v tomto věku vyšší u chlapců [2,8]. U dívek i chlapců jsou zvýšená kostní formace a přírůstek kostního minerálu významně spjaty s pubertálním spurtem, přičemž mineralizace následuje po kostní formaci [9]. V této souvislosti byla již dříve popsána vysoká aktivita kostní izoformy ALP mezi 11.–12. rokem u dívek a mezi 13.–14. rokem u chlapců [2]. Nesignifikantní vzestupný trend S-ALP, který jsme zjistili u chlapců mezi 11. a 15. rokem věku, a u dívek mezi 9. až 13. rokem věku, tedy souvisí s nástupem a průběhem puberty. Existuje ovšem značná interindividuální variabilita v nástupu puberty a v růstovém spurtu u obou pohlaví [10], a tím vysvětlujeme velkou směrodatnou odchylku u hodnot S-ALP a z toho plynoucí nesignifikantní změny S-ALP v tomto období. Dřívější studie již prokázaly, že hodnoty ukazatelů kostního obratu (S-ALP a osteocalcin, hydroxyprolin a deoxypyridinolin v moči) lépe korelují se stupni puberty dle Tannera než s kalendářním věkem [11–15]. Totéž platí pro vztah mezi hladinami pohlavních hormonů, hodnotami ukazatelů kostní remodelace a denzitou kostního minerálu [16]. Vzestup estradiolu na konci puberty inhibuje proliferaci chondrocytů s následným poklesem růstové rychlosti a kostního obratu [11,16]. Námi popisovaný signifikantní pokles celkové S-ALP u chlapců starších 15 let a dívek starších 14 let pak nutně souvisí s poklesem růstové rychlosti a kostní formace v tomto věku.

Korelace mezi hodnotami celkové S-ALP a růstovou rychlostí byly nižší než v minulosti popsaný vztah mezi kostní izoformou ALP a růstovou rychlostí ($r = 0,91$), ale na vysoké hladině významnosti ($p < 0,001$) [2].

Hodnoty celkové S-ALP ukazují v závislosti na věku a růstu obdobný trend jako dříve popsané hodnoty kostní izoformy ALP, plasmatické TRACP či močového hydroxyprolinu [2]. Hodnoty kostní izoformy ALP poskytují bezesporu detailnější informace o kostním obratu než celková S-ALP [1–6,11,12,16]. Na základě uvedených výsledků však usuzujeme, že pro rutinní informaci o stavu kostní formace postačuje u dětí výsledek vyšetření celkové S-ALP při normálních hodnotách S-AST, ALT, GMT, močoviny a kreatininu.

Zkratky použité v textu:

S-AST - sérová aktivita aspartát-aminotransferázy

S-ALP - sérová aktivita alkalické fosfatázy

S-ALT - sérová aktivita alanin-aminotransferázy

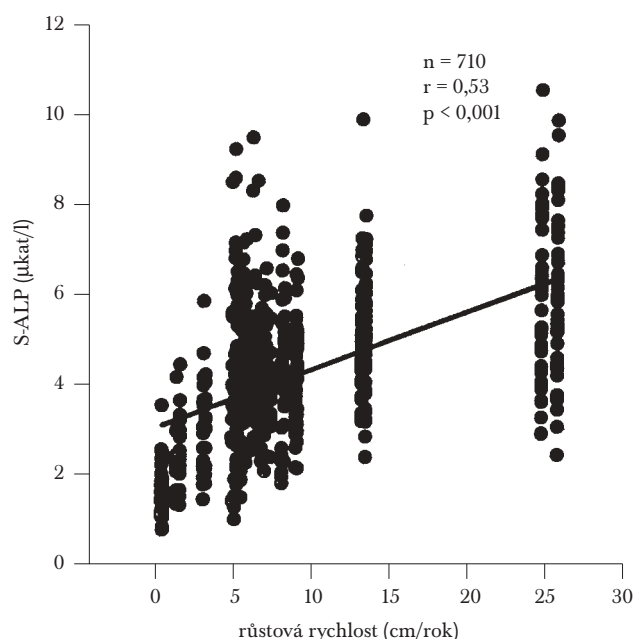
S-GMT - sérová aktivita gama-glutamyltransferázy

SD - směrodatná odchylka

Literatura

- Demers LM. Bone-specific alkaline phosphatase. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wicczorek L, eds. *Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives*. London, Martin Dunitz Ltd 2001:57–63.
- Štěpán JJ, Tesařová A, Havránek T, et al. Age and sex dependency of the biochemical indices of bone remodelling. *Clin Chim Acta* 1985;151:273–283.
- Crofton PM. Wheat-germ lectin affinity electrophoresis for alkaline phosphatase isoforms in children: age-dependent reference ranges nad changes in liver and bone diseases. *Clin Chem* 1992;38:663–670.

Graf 5
Korelace mezi individuálními hodnotami S-ALP a hodnotami průměrné růstové rychlosti u chlapců a dívek



- Reiss I, Inderrieden D, Kruse K. Measurement of the skeletal specific alkaline phosphatase in disorders of calcium metabolism in childhood. *Monatsschr Kinderheilkd* 1996;144:885–890.
- Behnke B, Kemper M, Kruse HP, et al. Bone alkaline phosphatase in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:662–667.
- Naik RB, Gosling P, Price CP. Comparative study of alkaline phosphatase isoenzymes, bone histology and skeletal radiography in dialysis bone disease. *BMJ* 1977;1:1307–1310.
- Lhotská L, Bláha P, Vígnerová J, et al. Vth Nation-wide anthropological survey of children and adolescents 1991 (Czech Republic) –Anthropometric characteristics. National Institute of Public Health, Prague 1993.
- Mazess RB, Cameron JR. Skeletal growth in schoolchildren: Maturation and bone mass. *Am J Phys Anthropol* 1971;35:399–408.
- Kreipe RE, McAnarney ER. Adolescent Medicine. In: Beerman RE, Kliegman R, eds. *Nelson Essentials of Pediatrics*. Philadelphia; WB Saunders Co 1990: 207–240.
- Krabbe S, Christiansen C, Rodbro P, et al. Effect of puberty on rates of bone growth and mineralisation. *Arch Dis Childhood* 1979;54:950–953.
- Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, et al. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol* 1994;40:663–670.
- Magnusson P, Hager A, Larsson L. Serum osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. *Pediatr Res* 1995;38: 955–961.
- Kusec V, Kramaric M, Rukavina AS. Changes in skeletal metabolism in pubertal girls can be revealed by biochemical parameters of calcium metabolism and bone turnover. *Acta Med Croatica*. 1998;52:215–218.
- Sen AT, Derman O, Kinik E. The relationship between osteocalcin levels and sexual stages of puberty in male children. *Turk J Pediatr*. 2000;42:281–285.
- Kanbur NO, Derman O, Sen TA, et al. Osteocalcin. A biochemical marker of bone turnover during puberty. *Int J Adolesc Med Health* 2002 ;14:235–244.
- van Coeverden SC, Netelenbos JC, de Ridder CM, et al. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. *Clin Endocrinol* 2002;57: 107–116.