

Metabolizmus kostí, biochemické markery

Vladimír Soška



Oddělení klinické biochemie

Kost

- Kost
 - Složka organická - kolagen, proteoglykany
 - Složka anorganická - krystaly hydroxyapatitu
- Kost = živá tkáň - trvale přestavba
 - Tvorba i odbourávání - remodelace kosti
 - ★Převaha odbourávání - osteoporóza
 - ★Převaha novotvorby - růst, mineralizace kosti
- Dětství - nárůst
- Dospělost - úbytek

Kostní buňky

- Osteoblasty - tvorba kostní tkáně
 - Mineralizace, Ca, P z krve, hydroxyapatit
 - Obsahují ALP
- Osteoklasty - resorbce kostní hmoty
 - H^+ : ↓ pH - rozpouštění hydroxyapatitu
 - Uvolnění Ca, P
 - Enzymy - proteolýza organické matrix
 - Obsahují ACP

Kostní matrix

- Složení

- ▶ Kolageny, především kolagen typu I (90 %)
 - ★ Molekuly spojeny příčnými vazbami „cross-linky“
 - ★ Pyridinolinové, deoxypyridinolinové vazby
- ▶ Osteokalcin
 - ★ 20 % nekolagenních bílkovin
 - ★ Vytvářen v osteoblastech
 - Ukazatel remodelace

Novotvorba x odbourávání kosti

- Novotvorbu zvyšuje
 - STH, insulin, vit. D
 - Fyzická aktivita !
- Odbourávání zvyšuje
 - PTH, glukokortikoidy, T3, T4,
 - ★ Vit. D (zvýšení „obratu“ kosti)
 - Fyzická inaktivita !
- Odbourávání snižuje
 - Kalcitonin, estrogeny

Minerály, hormony, markery metabolismu

- Minerály: Ca, P, Mg
- Hormony: Parathormon, Calcitonin, D₃
- Ukazatele kostního metabolismu
 - Novotvorba kosti
 - ★Kostní ALP, Osteokalcin, PICP
 - Resorpce kosti
 - ★Odpady Ca, Hydroxyprolin, ICTP
 - ★Pyridinolin, deoxypyridinolin
 - ★TRACP (tartát-rezistentní ACP)

Vápník - Kalcium - Ca

- **Kost - 30 000 mmol (1,2 kg) - hydroxyapatit**
- Význam:
 - Nervosvalová dráždivost
 - Tvorba kostní hmoty
- Krev
 - Ca vázané na bílkovinu (46 %)
 - Ca v komplexních sloučeninách (7 %)
 - Ca volné - ionizované (47 %)

Vápník - Kalcium - Ca

- Vazbu na bílkovinu ovlivňuje
 - Koncentrace bílkovin
 - ★ ↑ celkové koncentrace, nezměněno volné Ca
 - Hodnota pH - nemění se celkové Ca
 - ★ Acidóza - vzestup volné frakce
 - ★ Alkalóza - pokles volné frakce

Změny hladiny Ca v krvi

- Hypokalcémie

- ★Nedostatek v potravě
- ★Porucha vstřebávání: nedostatek vitamínu D
- ★Nedostatek parathormonu

- Hyperkalcémie

- ★Zvýšené vstřebávání (nadbytek vitamínu D)
- ★Nadbytek parathormonu

Fosfor - P

- Zásoba: 600 g (85 % - skelet)
- Organické fosfáty
 - Fosfolipidy, fosfoproteiny, ATP, DNA,
- **Kost - hydroxyapatit: 85 % P**

- Zvýšení koncentrace v krvi
 - Chronické selhání ledvin
- Snížení koncentrace v krvi
 - Poruchy vstřebávání, anacida

Ca a P - preanalytika

- Krev - Ca

- ▶ Albumin ↓ o 10 g/l = pokles Ca o 0,25 mmol/l
- ▶ Pokles pH = vzestup Ca
- ▶ Odběrové soupravy: ne EDTA, Na-citrát !!
- ▶ Měřit ionizované Ca

- Moč - Ca

- ▶ Ca/24 hod v moči
- ▶ Sběr bez acidifikace
 - ★ Riziko precipitace

- Moč - P

- ▶ Mytí sběrné nádoby - fosfáty v mycích prostředcích.

Hořčík - Mg

- **55 % v kostech**
 - Asi 1000 mmol = 25 g
- Krev
 - 30 % vazba na bílkoviny
 - 55 % ionizovaná frakce
 - 15 % komplexy - citráty, fosfáty, ...
- Význam:
 - Kofaktor asi 300 enzymů
 - Stabilizuje membrány - nervosvalová dráždivost
 - Tvorba kostní hmoty

Parathormon: 1,5 - 7,6 pmol/l

- Polypeptid, příštitná tělíska (4)
 - Řízení sekrece - ionizovaný Ca, kalcitriol
- Játra - štěpení (rychlá degradace)
 - C-terminální a N-terminální fragment
- Krev: intaktní + c-terminální fragment (inakt.)
- Regulace Ca-P metabolismu
 - ★ ↓ ioniz. Ca = ↑ sekrece
 - ★ ↑ ioniz. Ca = ↓ sekrece
 - Hladina P - nepřímo (↑ P = ↓ Ca, ↓ P = ↑ Ca)

Parathormon

- Cílové tkáně pro PTH
- Kost - odbourání = vzestup Ca v krvi
 - ▶ ↑ činnosti osteoklastů, ↓ osteoblastů
- Ledviny
 - ▶ ↑ reabsorbce Ca, Mg
 - ▶ ↑ vylučování P
 - ▶ ↑ syntézy 1,25-dihydroxy vit. D
- ★ Střevo - ↑ vstřebávání Ca a P

Hyper a hypoparathyreóza

- Primární hyperparathyreóza - adenom
 - Hyperkalciurie, hypofosfatémie, ↑ ALP
 - ★Oxalátová nefrolithiáza
- Sekundární hyperparathyreóza
 - Chron. selhání ledvin - Normální nebo ↓ Ca, ↑ P
- Primární hypoparathyreóza
 - Operace, zánět
 - ↓ Ca, ALP, ↑ P, osteomalacie, křivice

Kalcitonin: 0-10 ng/l

- Polypeptid, parafolikulární bb. thyroidey
 - ↑ ioniz. Ca = ↑ tvorby, ↓ Ca = ↓ tvorby
- Kost - ↓ odbourávání kostní hmoty
 - ★ Útlum osteoklastů
 - Ledviny - inhibice reabsorpce fosfátů
- Vliv na metabol. Ca u člověka - zanedbatelný
 - Význam - léčba osteoporózy
- Nádorový marker - tumory štítnice, ...

Vitamin D

- Cholekalciferol (D_3) = pro-hormon
 - Potrava, tvorba v kůži (UV záření)
- Ergokalciferol (D_2)
 - Syntéza z ergosterolu (potrava)
- Hydroxylace
 - Játra: 25-hydroxyvit. D (kalcidiol)
 - Ledviny: 1,25- dihydroxyvit. D (kalcitriol) (PTH !)

Kalcitriol

- Funkce kalcitriolu
- Střevo
 - Stimulace resorbce Ca a P
 - ★ Calbidin - Ca vázající protein
- Příštítná tělíska
 - ↓ D3 ↑ syntézu PTH, ↑ D3 ↓ syntézu PTH
- Kost - ↑ remodelace
 - ↑ diferenciaci osteoblastů
 - ★ Syntéza organické kostní matrix
 - ↑ aktivitu osteoklastů
 - ★ Odbourávání kostní hmoty

Osteokalcin

- Vedle kolagenu hlavní bílkovina kostní tkáně
 - Malá molekula, rychle vyloučen močí
 - ★ Zvýšená hladina při renální insuficienci
 - Diurnální rytmus - nejvíce v noci
- Stanovení v krvi - dnes hlavní marker novotvorby kosti
 - $\mu\text{/l}$

Kostní ALP

- Produkována osteoblasty
- Obtížné odlišení kostní a jaterní ALP
 - Diagnostické soupravy

PICP: Karboxyterminální propeptid prokolagenu I

- Kolagen typu I = 90 % organické kostní hmoty
 - ▶ Syntéza - prokolagen I
 - ▶ Odštěpení propeptidů C-terminální a N-terminální
 - ★C-terminální: stabilní, není filtrován ledvinami
- Dnes již prakticky nepoužívaný
 - ▶ Problém stanovení v moči

C- terminální fragment telopeptid kolagenu I (ICTP, CTX, beta-CrossLaps)

- Uvolňován z kosti při degradaci kostního kolagenu
 - Malá molekula, filtrován ledvinami
- Imunochemické stanovení v krvi = míra resorpce organické hmoty kosti
- V současné době nejpoužívanější marker kostní resorbce
 - Imunochemické stanovení v krvi
 - Do 0,3 ug/l

Tartát-rezistentní ACP (TRACP)

- ACP izoenzymy
 - Prostata, trombocyty, erytrocyty, kost-osteoklasty
 - ACP v osteoklastech
 - ★Aktivita ACP = intenzita kostní resorpce
- Stanovení
 - Tartarát inhibuje prostatickou ACP
 - Stanovení v plasmě - zábrana vzestupu thr. ACP
 - Nemá-li hemolýza, není ani ery. ACP
- Málo používaný, ale někdy důležitý marker

Odpady Ca v moči

- 24 hod. sběr, okyselení vzorku
- Nevýhody
 - Vliv potravy - dieta se standardním obsahem Ca
 - Vliv funkcí ledvin, některých léků
- Doplnkové vyšetření

Hydroxyprolin

- *AMK v kolagenu, uvolněn při odbourání*
 - *Vylučován do moče*
- *Nevýhody*
 - *Sběr moče, hydrolýza peptidů*
 - *Není specifický pro kost*
 - ★ *Kolagen, C1 složce komplementu*
- *Dnes obsoletní, nepoužívá se*

Pyridinolin, deoxypyridinolin (cross-links)

- Vazby mezi kolagenními vlákny
 - Tvorba z hydroxylyzinu
 - Odbourávání kolagenu
- Pyridinolin - nespecifický (kost, chrupavka)
- Deoxypyridinolin - specifický pro kost
 - Vylučování do moče
 - ★Nezávislé na dietě, funkci ledvin
 - Diurnální kolísání
- Dnes již málo používán (problém moče)

Minerály, hormony, markery metabolismu

- Minerály: Ca, P, Mg (sérum, odpady v moči)
- Hormony: **Parathormon**, vitamin D
- Ukazatele kostního metabolismu
 - Novotvorba kosti
 - ★ **Osteokalcin**
 - ★ Kostní ALP, PICP
 - **Resorpce kosti**
 - ★ **ICTP (β -Crosslaps)**
 - ★ TRACP (tartát-rezistentní ACP)
 - ★ Hydroxyprolin, Deoxypyridinolin