

Osteoporóza, osteodystrofie a osteomalácie

ZL 2020 – 22.4.2020

Kostní remodelace jako reakce kosti na mechanické zatížení

- **Aktivace osteoklastů**
- **Resorbční fáze**- v důsledku aktivace osteoklastů- krátká
- **Reverzní fáze**- kostní povrch je pokryt mononukleáry, ale novotvorba kosti dosud nezačala- krátká
- **Formační fáze**- produkce osteoblastů ve vlnách v kostní matrix- dlouhá. Tyto buňky se postupně seřadí, proniknou do kosti jako osteocyty a podlehnou apoptóze.

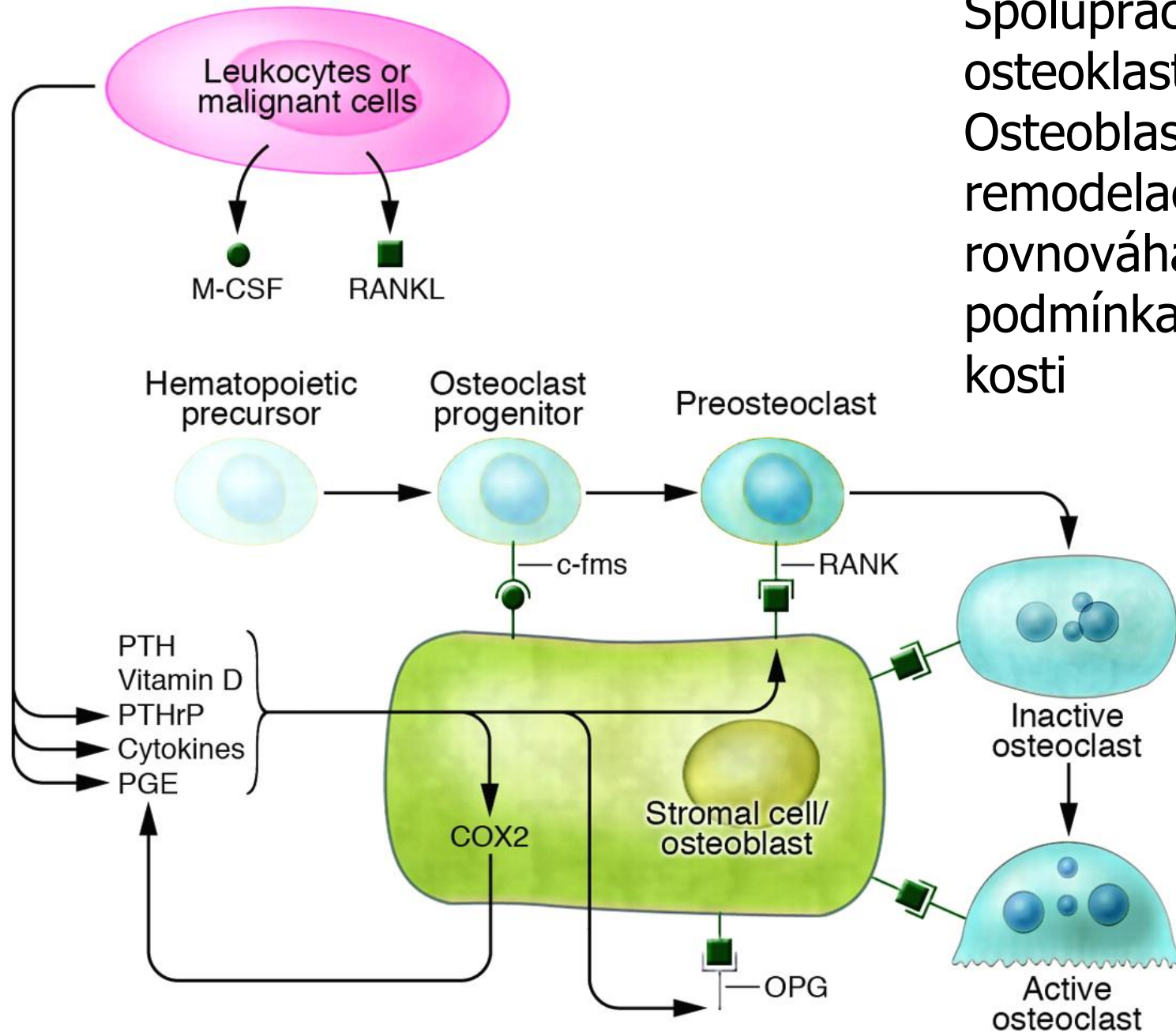
Kostní remodelace – konečná bilance

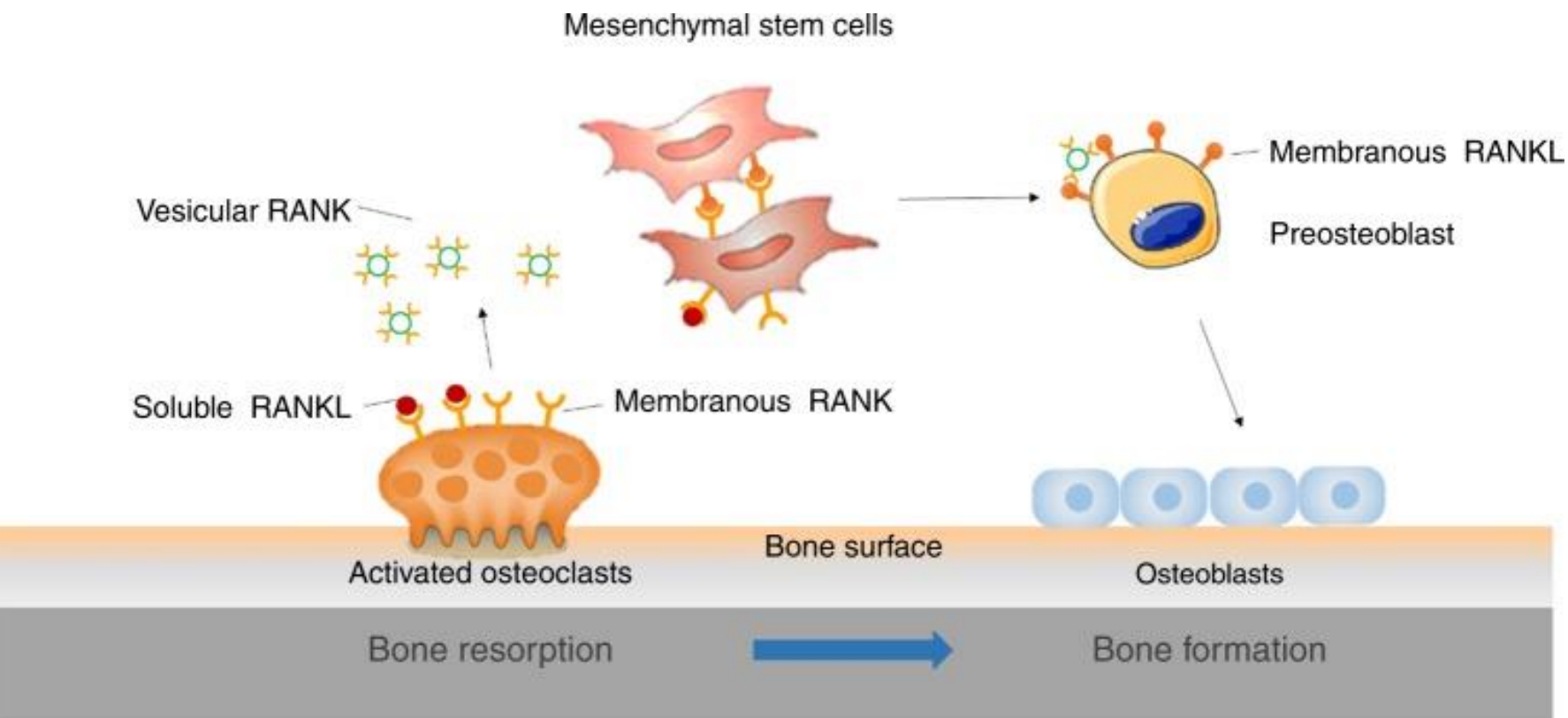
- Vyrovnaná bilance osteoklastické a osteoblastické aktivity kosti
- Adekvátní remodelace v čase v závislosti na mechanické nutnosti remodelovat (=přestavět strukturu) kost

Poruchy kostní remodelace

- Metabolické kostní onemocnění:
- Osteoporóza (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou)
- Osteodystrofie (zrychlená kostní remodelace)
- Křivice/osteomalácie (zpomalená kostní remodelace)

Spolupráce mezi osteoklasty a Osteoblasty během kostní remodelace. Adaptační rovnováha mezi nimi jako podmínka dobré kvality kosti





Mechanismus signalizace RANKL během diferenciaci osteoblastů.

RANKL signalizace řídí osteoklastogenezi. V kmenových buňkách kostní dřeně RANKL, který se váže na RANK, aktivuje signalizaci RANKL, což inhibuje diferenciaci osteoblastů. Zralé osteoklasty sekretují vezikulární RANK, který aktivuje reverzní signalizaci RANKL v osteoblastech a podporuje jejich diferenciaci. Během osteoblastogeneze je exprese RANK redukována a signalizace RANKL na osteoblastech je oživena.

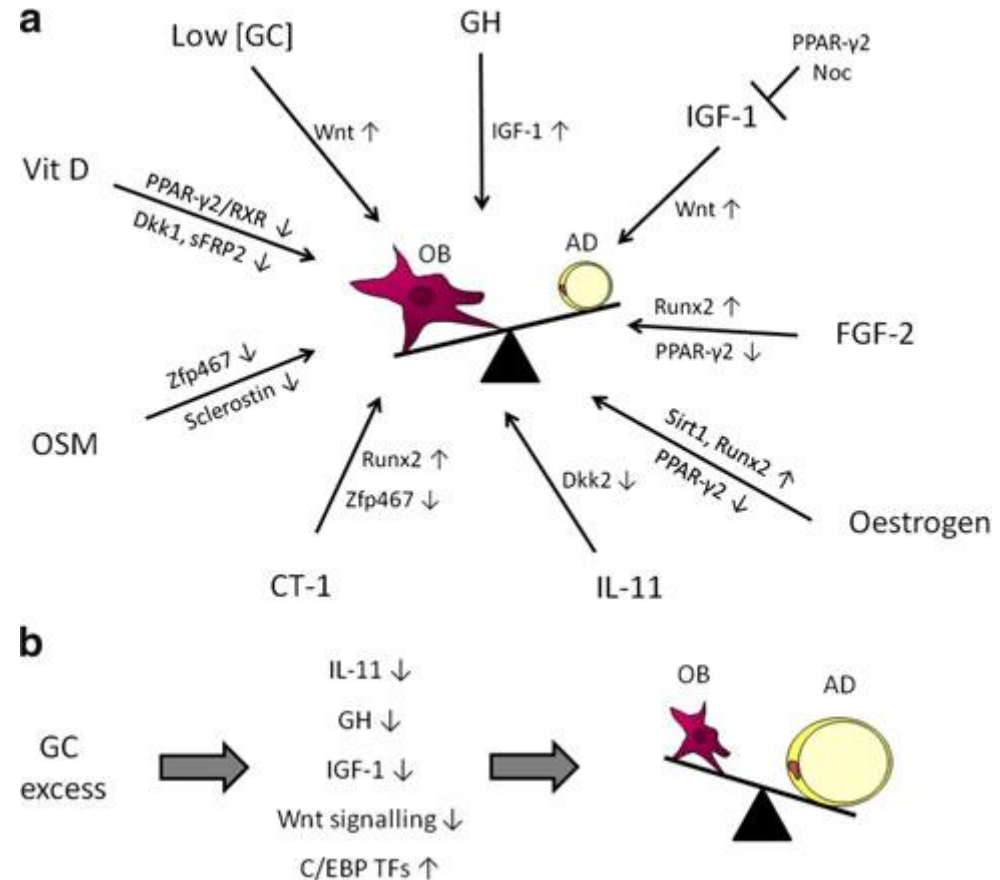
Receptor aktivátor NF- κ B (RANK), jeho ligand (RANKL) a osteoprotegerin (OPG)

- Osteoblasty produkují RANKL, ligand pro receptor aktivátor pro NF- κ B (RANK) na hemopoetických buňkách. Tento receptor aktivuje jejich diferenciaci a udržuje jejich funkci.
- Osteoblasty produkují a sekretují osteoprotegerin (OPG), receptor, který blokuje interakci RANKL/RANK.

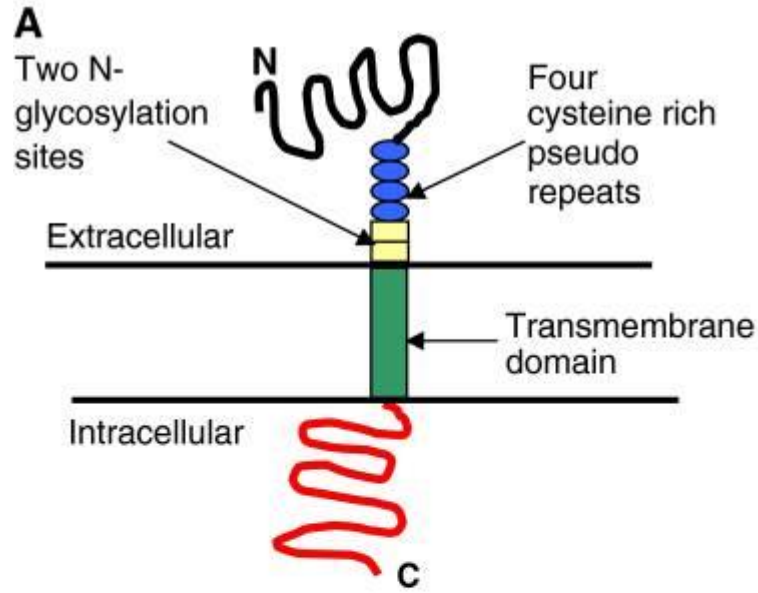
Regulace selekce mezi osteoblastogenezí (OB) a adipogenezí (AD) pomocí endokrinních a parakrinních faktorů

- a) Několik endogenních faktorů podporuje osteoblastogenezi oproti adipogenezi.
- b) Nadbytek glukokortikoidů podporuje adipogenezu na účet osteoblastogeneze několika mechanismy:

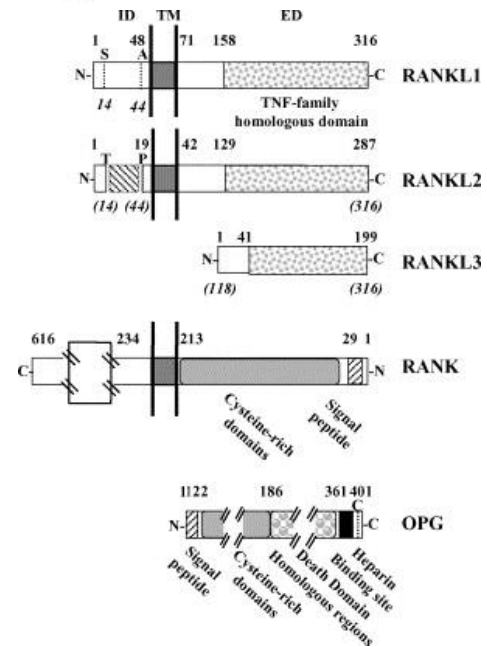
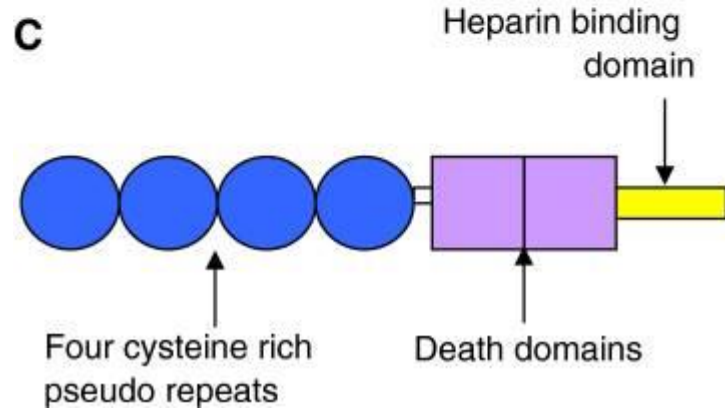
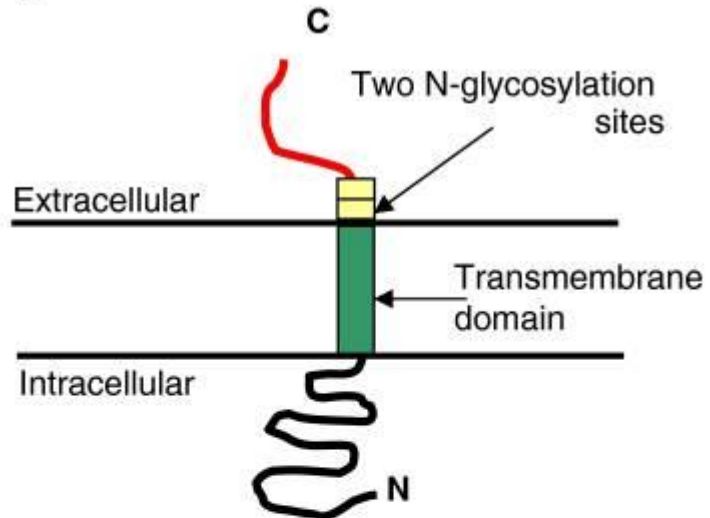
Low [GC] low (physiological) concentrations of glucocorticoids,
 GH- growth hormone,
 IGF-1 insulin-like growth factor-1,
 FGF-2 fibroblast growth factor-2,
 IL-11 interleukin-11,
 CT-1 cardiotrophin-1,
 OSM oncostatin M,
 OB osteoblast,
 AD-adipocyte



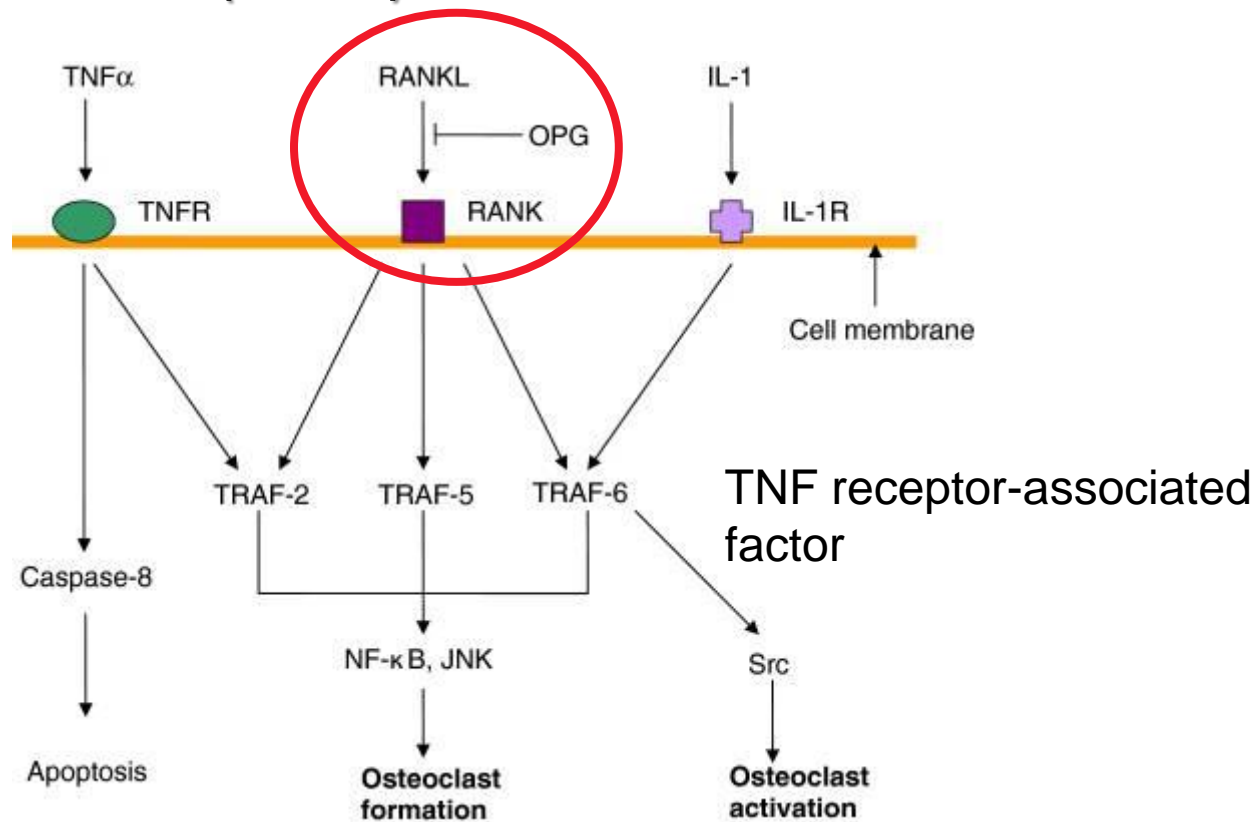
RANK



RANKL



RANK-RANKL signální cesta, inhibice vazby RANK-RANKL osteoprotegerinem (OPG)



Molekulární charakteristiky triády OPG/RANK/RANKL

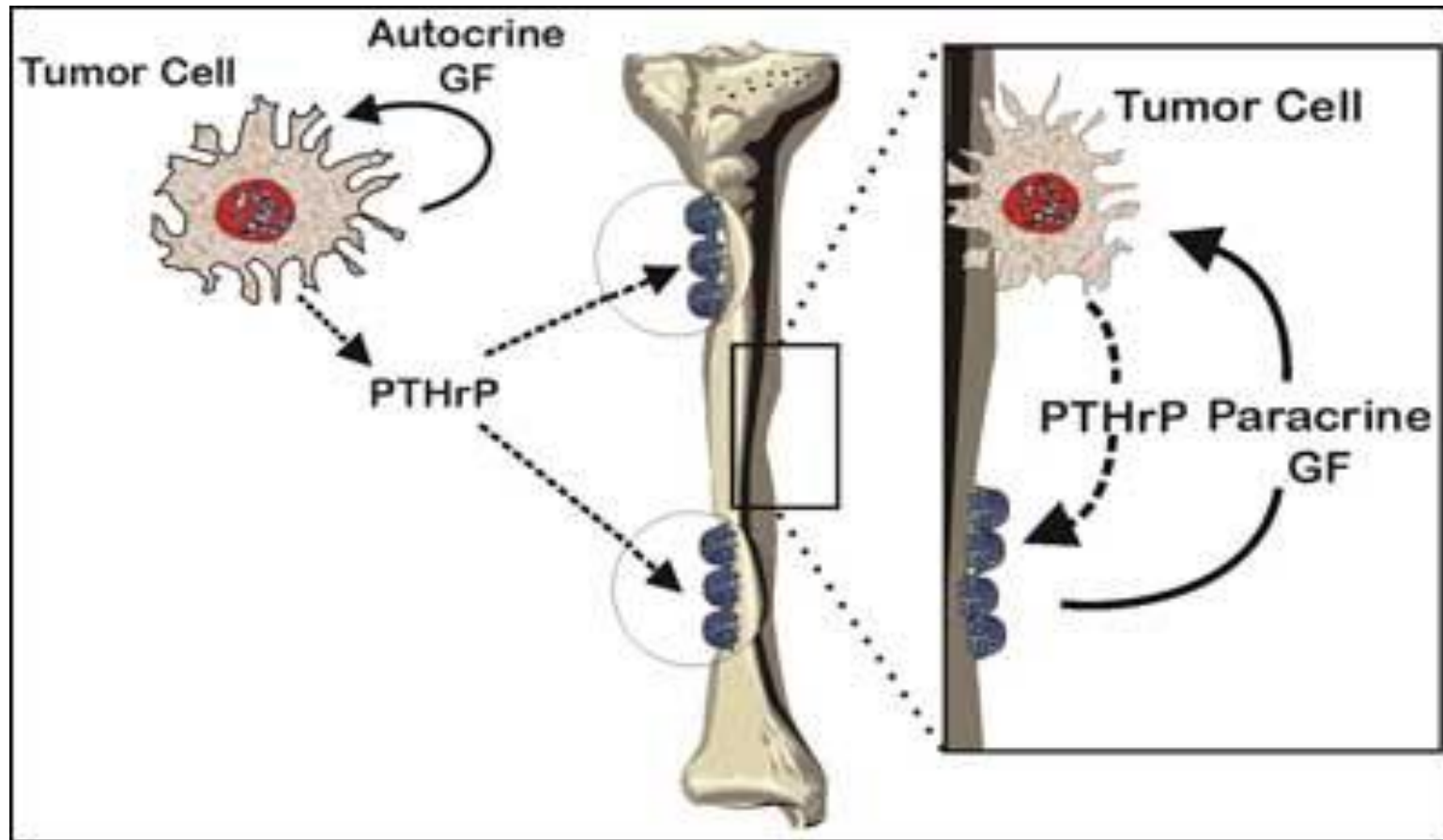
- RANKL náleží k rodině TNF. Tři izoformy (RANKL1, RANKL2 a RANKL3-solubilní).
- Membránově vázaný RANK a solubilní OPG patří do rodiny receptorů pro TNF. OPG je „lákající“ receptor pro zábranu vazby RANKL na RANK.

Receptor aktivátor NF- B (RANK), jeho ligand (RANKL) a osteoprotegerin (OPG)

- Stimulátory resorpce kosti zvyšují expresi RANKL v osteoblastech a některé také snižují expresi OPG.
- Kostní buňky exprimují membránově vázanou formu RANKL, a proto musí osteoblasty vstupovat do fyzikální interakce s osteoklastickými prekurzory, aby došlo k aktivaci RANK.
- Solubilní RANKL mohou produkovat aktivované T-lymfocyty.
- Hladiny OPG rostou s věkem
- Polymorfismy v genu pro OPG byly asociovány s osteoporotickými frakturami a rozdíly v kostní denzitě.

OPG/RANK/RANKL jako společný efektor v kosti, imunitním systému a v cévním systému (k předchozímu obrázku).

- OPG, RANK a RANKL jsou selektivně produkovány četnými buněčnými typy v různých tkáních: lymfocyty, osteoblasty a endoteliálními buňkami.
- RANKL funguje jako faktor přežití pro dendritické buňky a jako osteoklastogenetický faktor po vazbě na RANK.
- OPG inhibuje osteolýzu a blokuje interakci RANKL/RANK.
- OPG/RANKL/RANK triáda se považuje za **osteimmunomodulační komplex**.



Produkce PTHrP regulovaná růstovým faktorem (GF) v tumorózních stavech. Tumorózní buňky jsou schopny být na vzdálenost (mimo kost) stimulovány autokrinními růstovými faktory ke zvýšené produkci PTHrP. Ten se dostává cirkulací do kosti a podporuje resorpci kosti. Metastatické tumorové buňky v kosti jsou schopny sekretovat PTHrP, podporující resorpci kosti a sekreci parakrinních růstových faktorů, které dále udržují produkci PTHrP.

| Gen | Mutace | Nemoc |
|------------|--|--------------------------------------|
| RANK | 18 bp duplication | Familial expansile osteolysis |
| | 27 bp duplication | Early onset Paget's disease |
| | 15 bp duplication | Expansile skeletal hyperphosphatasia |
| RANKL | Deletion of amino acids 145-177 | Autosomal recessive osteopetrosis |
| | A single nucleotide change (596T-A) in exon 8 of both alleles | Autosomal recessive osteopetrosis |
| | Deletion of two nucleotides (828_829delCG) | Autosomal recessive osteopetrosis |
| OPG | Deletion making OPG inactive | Juvenile Paget's disease |
| | 20 bp deletion resulting in premature termination of OPG translation | Juvenile Paget's disease |

Kostní remodelace – konečná bilance

- Vyrovnaná bilance osteoklastické a osteoblastické aktivity kosti
- Adekvátní remodelace v čase v závislosti na mechanické nutnosti remodelovat kost

Poruchy kostní remodelace

- Metabolické kostní onemocnění:
- Osteoporóza (chronická převaha osteoklastické aktivity nad osteoblastickou)
- Osteodystrofie (zrychlená kostní remodelace)
- Křivice/osteomalácie (zpomalená kostní remodelace)

Osteoporóza



Normal

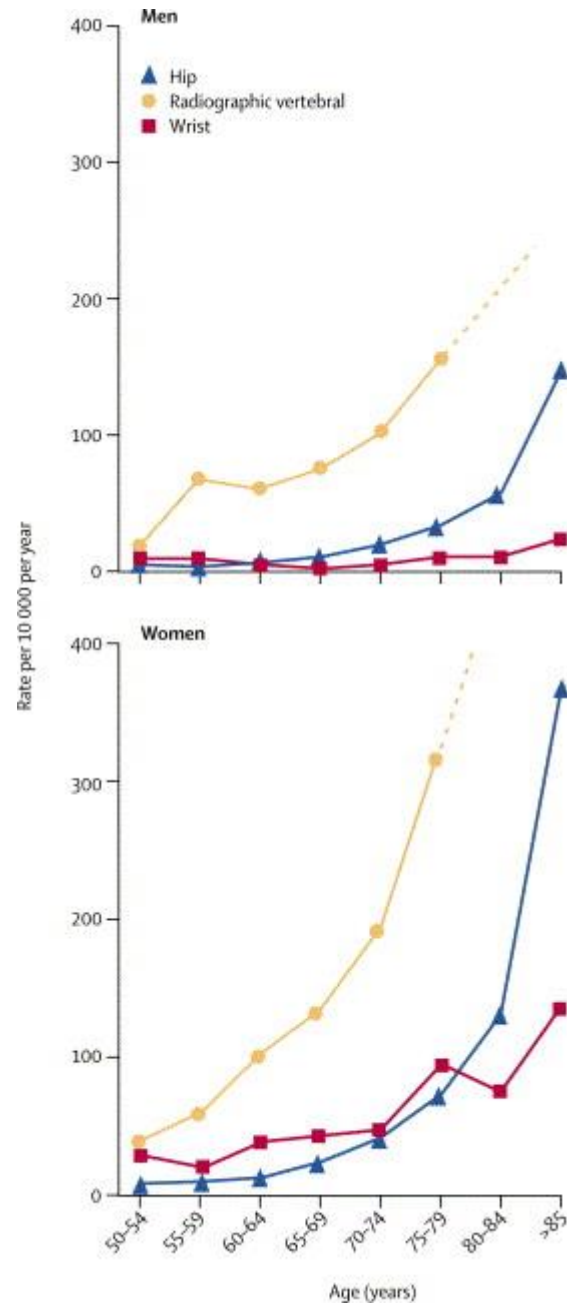


Osteoporotic bone

Etiopatogeneza: chronicky zvýšený podíl mezi osteoklastickou a osteoblastickou aktivitou v kosti

Incidence radiologických fraktur páteře, kyčle a distálního předloktí v závislosti na věku a pohlaví.

Data derived from European Prospective Osteoporosis Study and General Practice Research Database.



Základní patogenetické mechanismy osteoporózy

- Fragilita skeletu může být způsobena
- (a) neschopností produkovat kostru optimální masy a síly během růstu
- (b) zvýšenou kostní resorbci, která má za následek snížení kostní masy a porušení mikroarchitektury kosti
- (c) neadekvátní novotvornou odpovědí kosti na zvýšenou resorbci během kostní remodelace.
- Kostní remodelace představuje u dospělé kosti hlavní aktivitu. Kostní remodelace neboli BMU (=bone multicellular units).

Příčiny osteoporózy

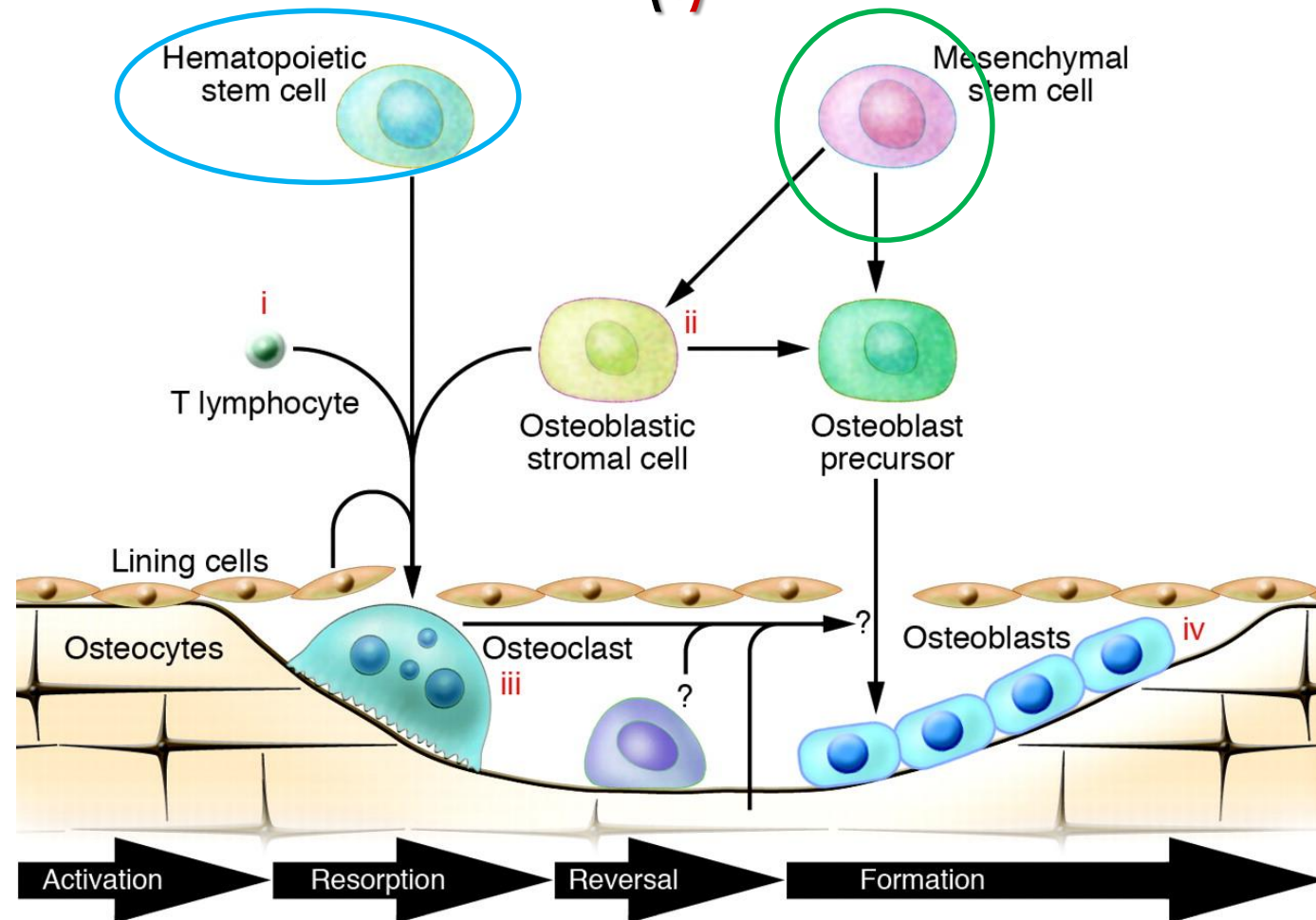
- Nedostatek estrogenů
- Nadbytek glukokortikoidů
- Nedostatek vitamínu K2
- Nedostatek pohybu-imobilizace obecně

Estrogeny a kost

- Estrogeny jsou kritické pro uzavírání epifyzálních štěrbin v pubertě u dívek i u hochů
- Estrogeny regulují kostní obrat u žen i u mužů
- Hladiny estrogenů udržujících kostní hmotu jsou nižší než hladiny pro udržení funkce klasických cílových orgánů pro estrogeny (prsní žláza a děloha). Tato vyšší senzitivita kostry na estrogeny zřejmě souvisí s věkem.
- Osteoporóza u starých mužů je více asociována s nízkými hladinami estrogenů než androgenů.
- Během menopauzy dochází k v důsledku poklesu estrogenů k akceleraci jak markerů destrukce, tak novotvorby kostí.
- Deficit estrogenů narušuje novotvorbu během kostní remodelace reagující na mechanické zatížení, což vede v letech po menopauze k progresivní ztrátě denzity kostí.
- Léčení estrogeny zvyšuje kostní masu i u 80letých žen.

Remodelace kostí. Místa pro akci estrogenů

(i)

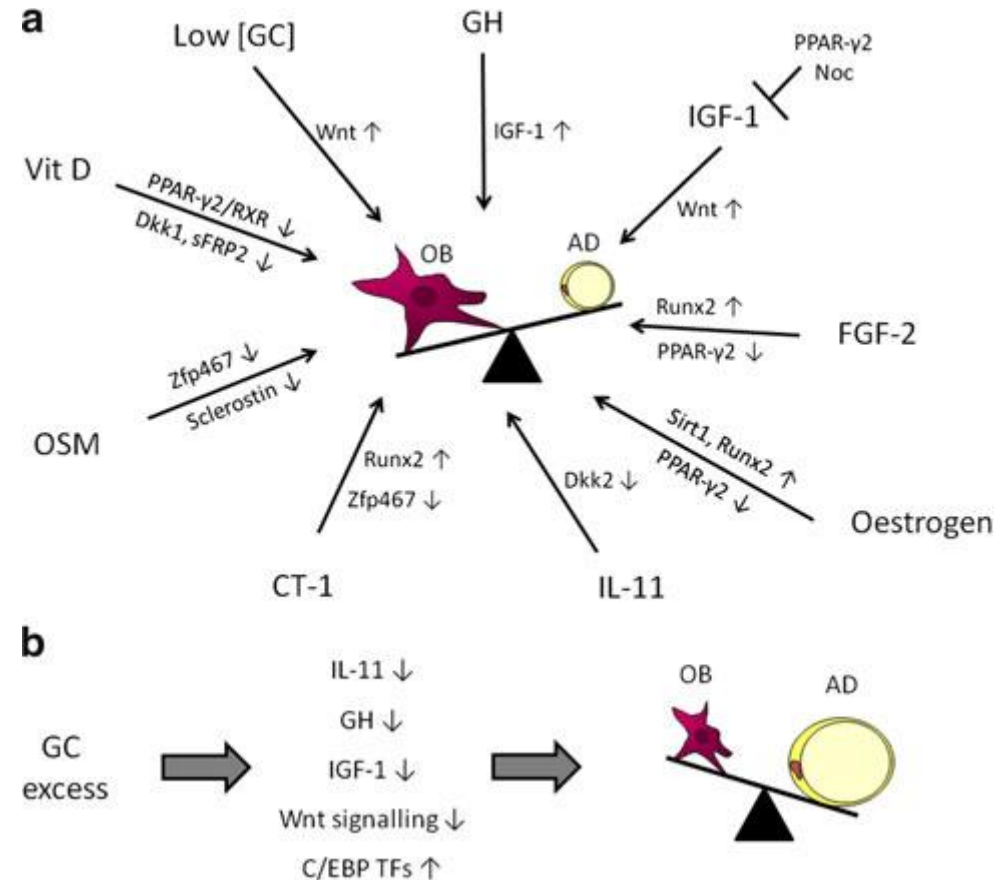


Raisz, L. G. J. Clin. Invest. 2005;115:3318-3325

Regulace selekce mezi osteoblastogenezí (OB) a adipogenezí (AD) pomocí endokrinních a parakrinních faktorů

- a) Několik endogenních faktorů podporuje osteoblastogenezi oproti adipogenezi.
- b) Nadbytek glukokortikoidů podporuje adipogenezu na účet osteoblastogeneze několika mechanismy:

Low [GC] low (physiological) concentrations of glucocorticoids,
 GH- growth hormone,
 IGF-1 insulin-like growth factor-1,
 FGF-2 fibroblast growth factor-2,
 IL-11 interleukin-11,
 CT-1 cardiotrophin-1,
 OSM oncostatin M,
 OB osteoblast,
 AD-adipocyte

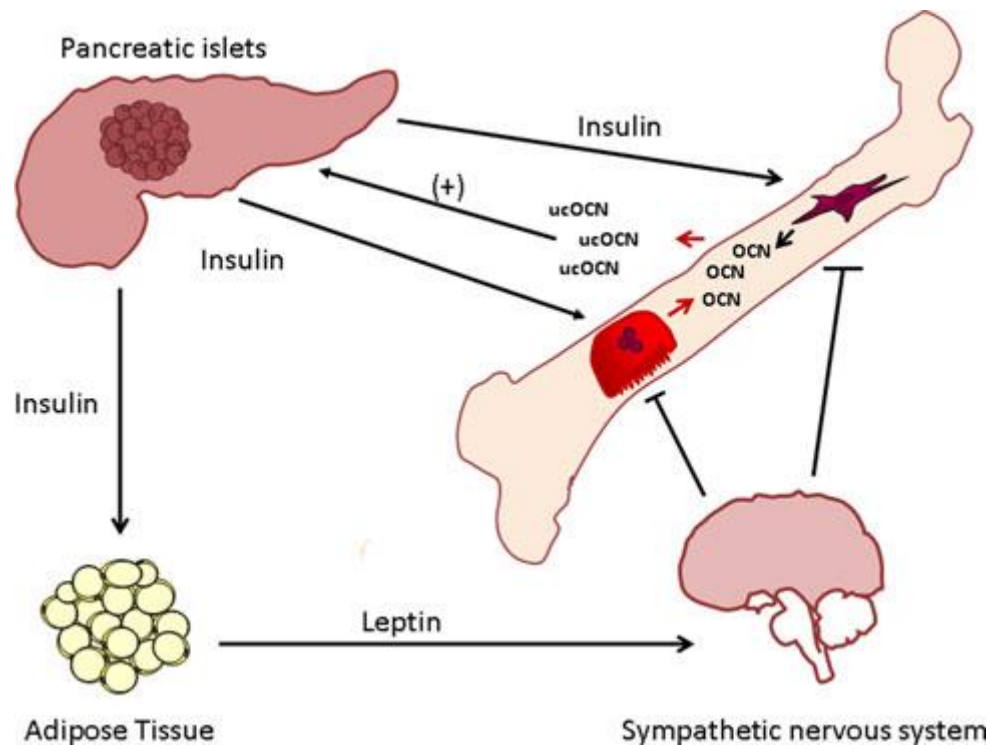


Osteoporóza indukovaná kortikoidy

- Modifikují proliferativní a metabolické aktivity kostních buněk.
- Inhibují osteoblastogenezi
- Redukují životní poločas osteoblastů, což vede ke snížené novotvorbě kostí.
- U chronicky vysoké hladině glukokortikoidů (Cushingův sy, léčba glukokortikoidy) metabolicky použita jako **substrát pro glukoneogenezu!**

Vitamin K a kosti

- Vitamin K₂ je podstatným kofaktorem pro γ -karboxylázu, enzym, který katalyzuje konverzi specifických reziduí kyseliny glutamové kyseliny na rezidua Gla.
- Vitamin K₂ je potřebný pro γ -karboxylaci proteinů kostní matrix obsahujících Gla, jako je **MGP (= matrix Gla protein) a osteokalcin**.
- Nekompletní γ -karboxylace osteocalcinu a MGP vede k při nedostatku vitamínu K osteoporóze a zvýšenému riziku fraktur. Vitamin K₂ stimuluje syntézu osteoblastických markerů a depozici kosti.
- Vitamin K₂ snižuje resorbci kosti inhibicí tvorby osteoklastů a jejich resorbční aktivity.
- Léčení vitamínem K₂ indukuje apoptózu osteoklastů, ale inhibuje apoptózu osteoblastů, což vede ke zvýšené tvorbě kosti.
- Vitamin K₂ podporuje expresi osteocalcinu (zvýšuje jeho mRNA), což je možno dále modulovat podáváním 1 α ,25-(OH)₂ vitamin D₃.



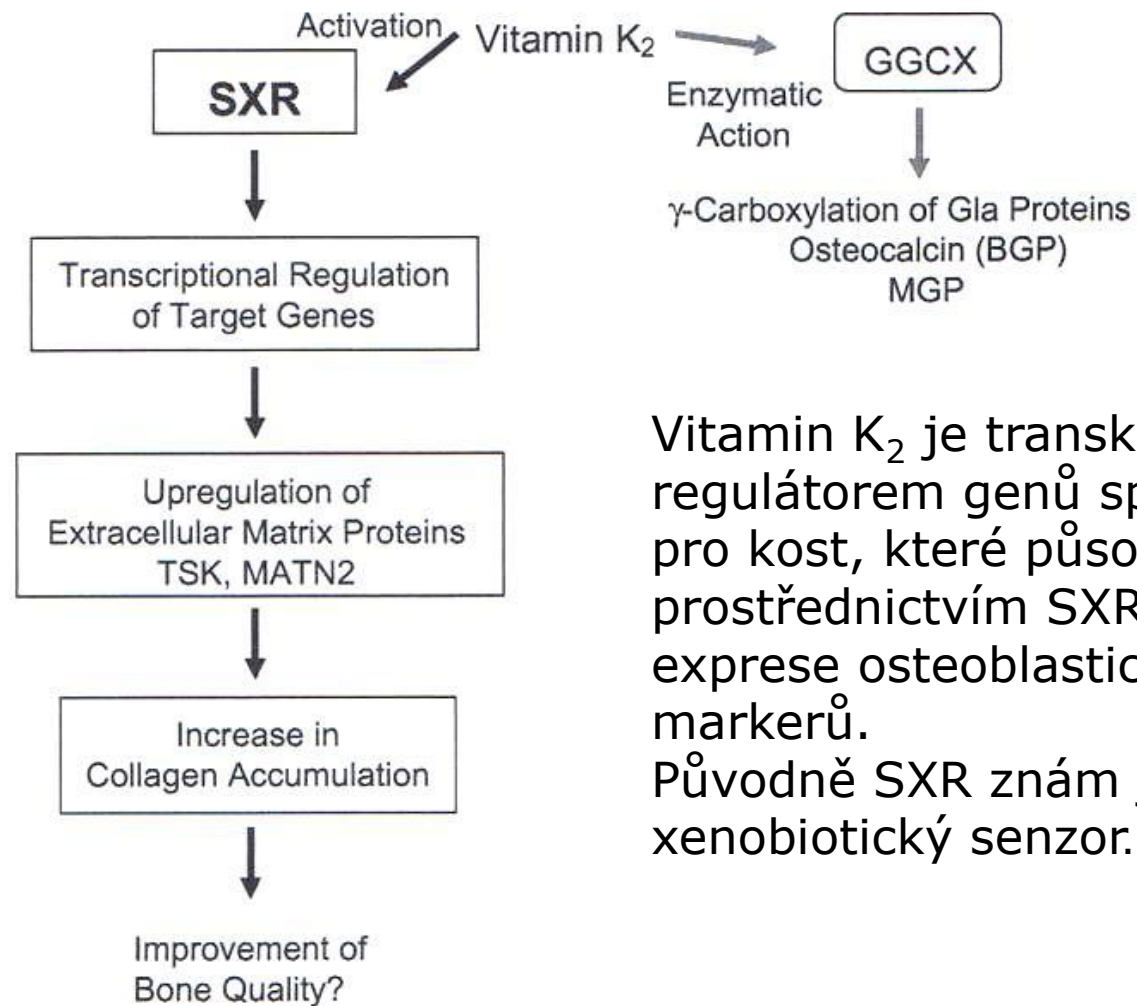
Glukokortikoidy
obecně působí
jako antagonisté
inzulínu ...

Předpokládaná reciproká endokrinní regulace funkcí kosti a tukové tkáně: Karboxylovaný osteokalcin (OCN) je produkován osteoblasty a je následně vázán na hydroxyapatitový minerál vyzrálé kosti.

Během resorpce kosti řízené osteoklasty se uvolňuje do cirkulace nekarboxylovaný osteokalcin (ucOCN), odkud významně podporuje produkci inzulínu pankreatem. Inzulín zvyšuje expresi OCN osteoblasty a zároveň podporuje jeho dekarboxylaci působenou osteoklasty. Inzulín má také pozitivní vliv na sekreci leptinu adipocyty, což vede k inhibici kostní produkce i resorpce hypotalamickým vlivem leptinu. Produkce ucOCN je tak snížena a dochází k modulaci orexigenních efektů ucOCN na produkci inzulínu pankreatem.

Deficit vitamínu K

- Nedostatek vzniká při poruše resorpce tuků ve střevech, jaterním selhání.
- Poruchy srážlivosti krve – nebezpečí u kojenců, život ohrožující krvácení (hemoragie).
- Řídnutí kostí – osteoporóza – špatná karboxylace osteokalcinu a snížená aktivita osteoblastů.
- Za normálních okolností nedochází k nedostatku, je v potravě hojně zastoupen.

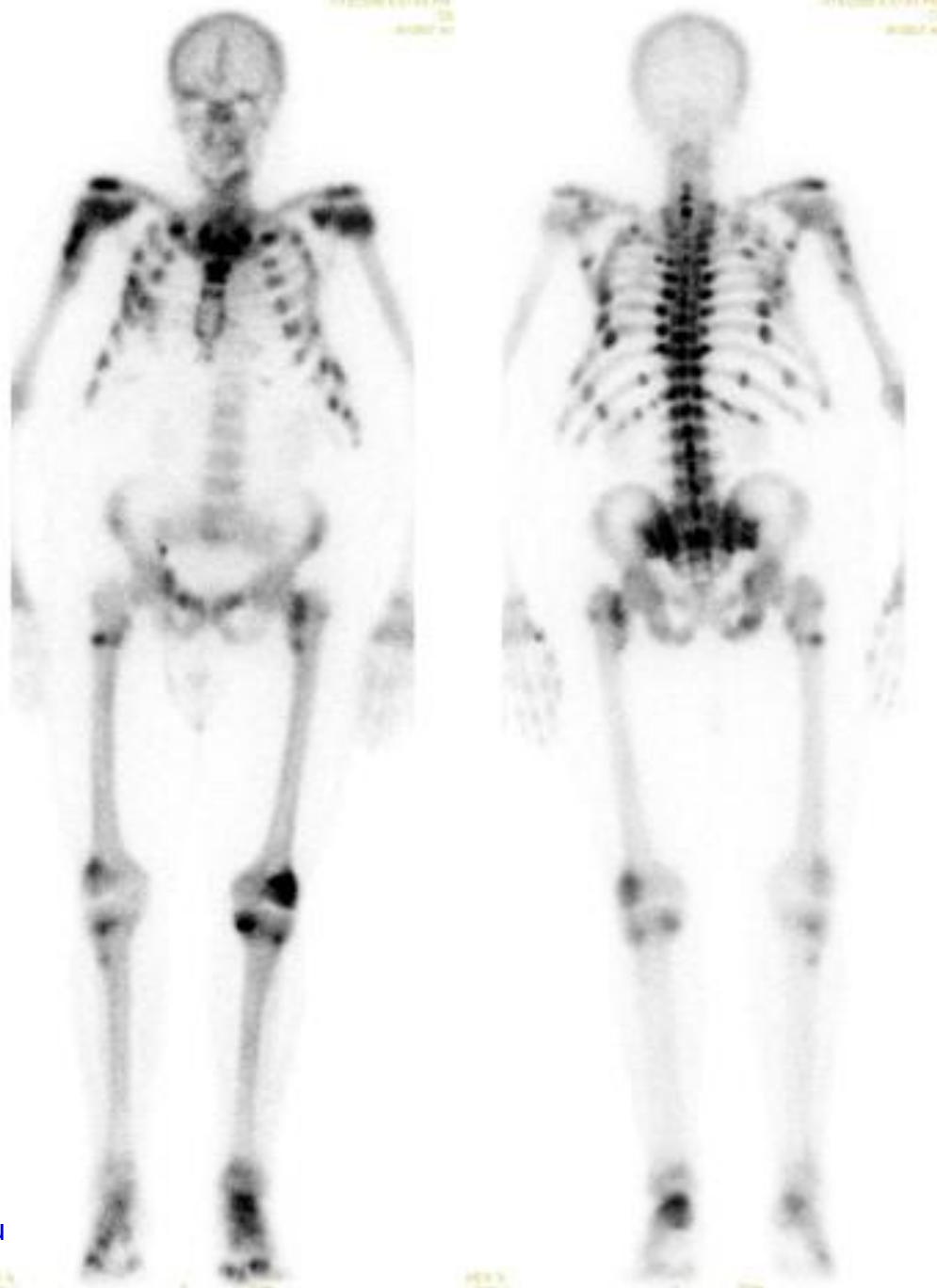


Vitamin K₂ je transkripčním regulátorem genů specifických pro kost, které působí prostřednictvím SXR zvýšení exprese osteoblastických markerů. Původně SXR znám jako xenobiotický senzor...

Fig. 3. SXR- and vitamin K₂-dependent regulatory mechanisms of bone metabolism in osteoblastic cells. SXR promotes collagen accumulation in osteoblastic cells by regulating the transcription of its target genes including those encode extracellular matrix proteins. Vitamin K₂ plays a role in the posttranslational modification of Gla proteins by functioning as a coenzyme of γ -glutamyl carboxylase (GGcX) and also acts as a potent SXR ligand in bone metabolism

Doporučená léčba osteoporózy

| | Vertebral fracture | Hip fracture | Non-vertebral fracture |
|------------------------------------|--------------------|--------------|------------------------|
| Bisphosphonate | | | |
| Alendronate | A | A | A |
| Risedronate | A | A | A |
| Etidronate | A | C | C |
| Hormone replacement therapy | | | |
| SERM (Raloxifene) | A | C | C |
| Calcitonin, intranasal | A | C | C |
| Teriparatide | A | - | A |
| Calcium and vitamin D preparations | | | |
| Vitamin D monotherapy | C | C | C |
| Calcium monotherapy | B | C | C |
| Vitamin D plus calcium | C | A | A |



^{99m}Tc -Technetium-hydroxymethylene diphosphonate bone scintigraphy. The scan is typical for a bone metabolic disease, even though, in theory, any foci could correspond to a primary bone tumor. The FDG PET/CT study ruled out the hypothesis.

Osteodystrofie

- *Primární hyperparathyreoidismus* je následkem onemocnění příštítných tělísek, nejčastěji adenomu.
- Příznaky: chronická hyperkalcémie, nefrokalcinóza, **osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace.

Osteodystrofie

- *Sekundární hyperparathyreoidismus* – obvykle u chronického onemocnění ledvin s tendencí k rozvoji chronického ledvinného selhání v důsledku neschopnosti ledvin resorbovat kalcium- **renální osteodystrofie** jako projev excesivní kostní remodelace. .
- Jiné příčiny-obvykle nutriční: deficit kalcia a fosfátů ve stravě, nadbytek fosfátů ve stravě.

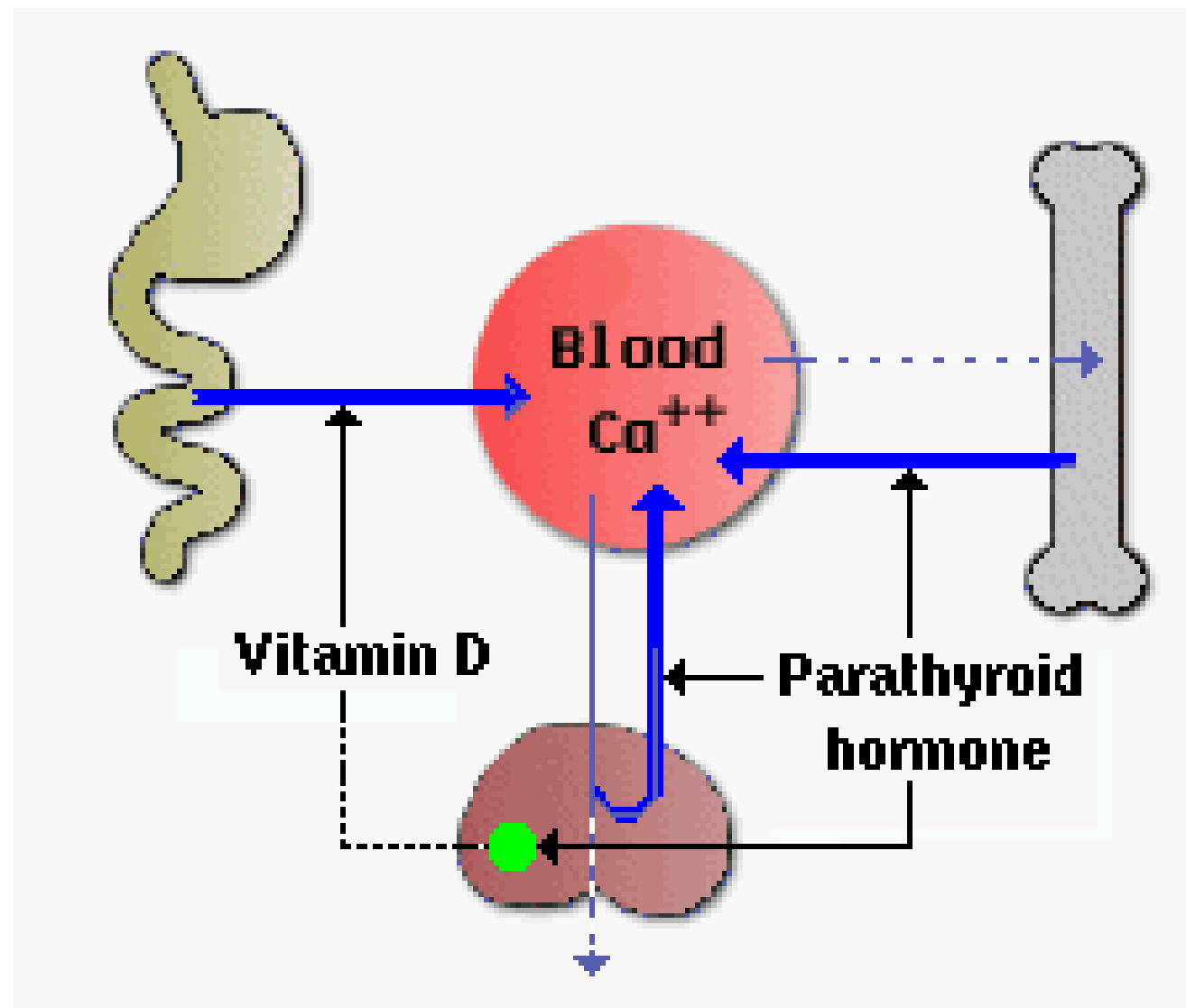
Stavy spojené s hypoparathyreoidismem

- *Hypoparathyreoidismus* – vede k poklesu hladin kalcia a vzestupu fosfátů v krvi.
- Příčiny: chirurgické odstranění příštítných tělísek, resp. thyreoidey.
- Příznaky: tetanické křeče v důsledku poklesu hladiny ionizovaného kalcia v krvi

Hormony regulující Ca a fosfáty v krvi – opakování fyziologie

- Parathormon
 - Kalcitonin
 - Vitamin D
- Je nutné myslet na to, že součin ($\text{Ca}^{++} \times \text{PO}_4^{3-} = \text{K}$)....**v krvi**
musí zůstat za všech okolností konstantní

Snížená hladina kalcia v krvi-regulace



Účinky PTH na ledvinu

- PTH má malý vliv na modulaci kalciových toků v **proximálním tubulu**, kde se reabsorbuje **65% filtrovaného kalcia** v rámci celkového objemu transportu solutů, jako je Na^+ a voda.
- PTH se váže na svůj receptor, **PTH/PTHrP receptor typu I (PTHR)**, transmembránový G protein-coupled protein, který uskutečňuje signální transdukcí jak cestou adenylátcyklázy (AC), tak cestou fosfolipázy C. Stimulace AC s tvorbou cAMP je zřejmě hlavním mechanismem, kterým PTH způsobuje internalizaci kotransportéru Na^+/Pi^- (anorganický fosfát) typu II, což vede poklesu reabsorbce fosfátů a k fosfaturii.

Účinky PTH na ledvinu

□ Asi 20% filtrovaného kalcia se reabsorbuje v kortikálních tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky. V tlustých částech vzestupných ramének Henleovy kličky se zvyšuje aktivita Na/K/2Cl kotransportéru, který řídí reabsorbci NaCl a stimuluje také paracelulární reabsorbci kalcia a magnézia.

□.

Účinky PTH na ledvinu

- **15% se reabsorbuje v distálních tubulech**, po vazbě PTH na PTHR, prostřednictvím signální transdukce přes cAMP.
- V distálním tubulu PTH ovlivní *transcelulární transport kalcia*. Tento proces zahrnuje několik kroků:
 - přesun lumenálního Ca^{+2} do renální tubulární buňky kanálem „transient receptor potential channel“ (**TRPV5**)
 - translokaci Ca^{++} přes tubulární buňku od apikálního k bazolaterálnímu povrchu prostřednictvím proteinů jako **kalbindin-D28K**
 - aktivní vyloučení Ca^{++} z tubulární buňky do krve cestou (**NCX1**).
- PTH zjevně stimuluje reabsorpci Ca^{2+} v distálním tubulu zvýšením aktivity výměníku $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$ (NCX1) mechanismem závislým na cAMP.

Účinky PTH na ledvinu

- PTH umí po vazbě na PTHR stimulovat také 25(OH)D₃-1alfa hydroxylázu, což vede ke zvýšení syntézy 1,25(OH)₂D₃.
- Redukce kalcia v ECF může sama o sobě stimulovat produkci 1,25(OH)₂D₃, ale není v současnosti jasné, zda je to možné přes CaSR.
- PTH může také inhibovat reabsorpci Na⁺ a HCO₃⁻ v proximálním tubulu inhibicí
 - ✓ Na⁺/H⁺ výměníku apikálního typu 3,
 - ✓ Na⁺/K⁺-ATPázy na bazolaterální membráně
 - ✓ Na⁺/Pi⁻ kotransportu na apikální straně proximální tubulární buňky.

Deficit vitaminu D

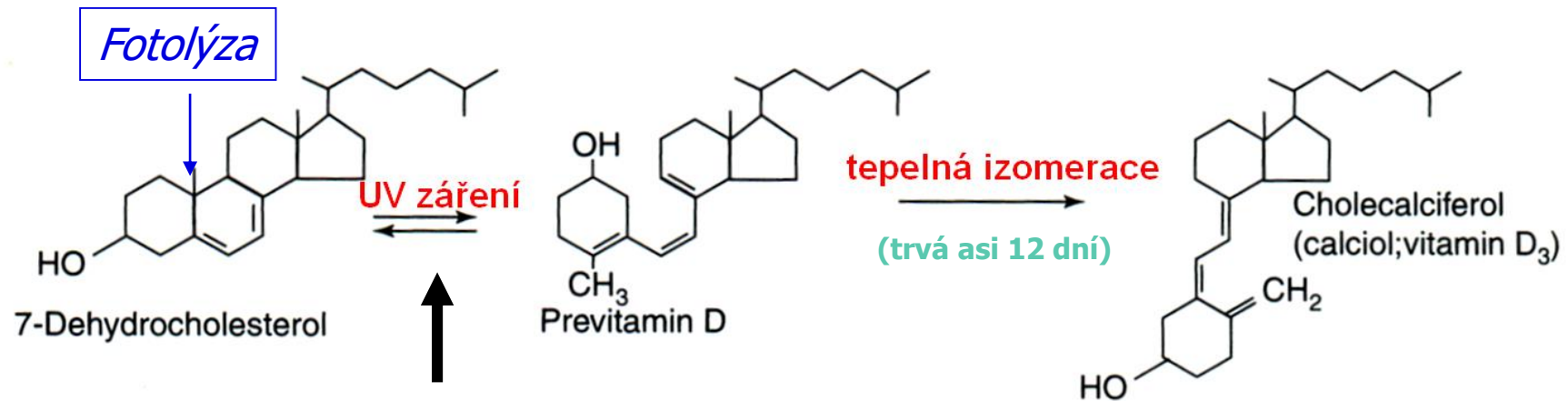
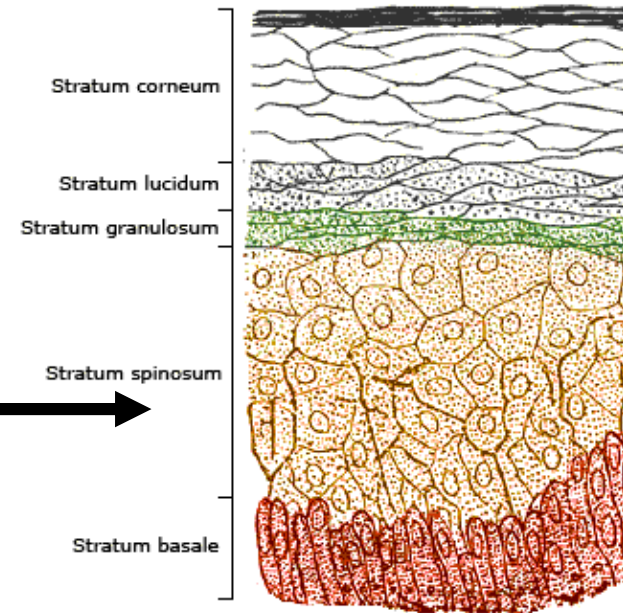
- U dětí *křivice*-deformace dlouhých kostí v důsledků zvýšené měkkosti kostí.
- U dospělých *osteomalácie*.
- *Genetické defekty ve VDR* (syndromy hereditární resistance na vitamin D).
- *Vážná onemocnění jater a ledvin.*
- *Nedostatečná expozice slunečnímu záření*
- Kostí jsou křehké – patologické fraktury

Diferenciální diagnóza hypofosfatemické křivice u dětí

| | VDRR | Proximal RTA | Dentovo onemocnění |
|---------------------|------------------------|--------------|------------------------|
| Pohlaví | Obě | Obě | Chlapci |
| Ser. Fosfáty | Nízké | Nízké | Nízké |
| Ser. Kalcium | Normální | Nízké | Normální |
| Hladiny kalcitriolu | Normální/nízké | Nízké | Normální/lehce zvýšené |
| Hyperkalciurie | Ne | Ne | Ano |
| Nefrokalcinóza | Ne | Ne | Ano |
| Ser. parathormon | Normální/lehce zvýšený | Vysoký | Normální |

Vitamin D- syntéza

UV záření 270 – 300 nm

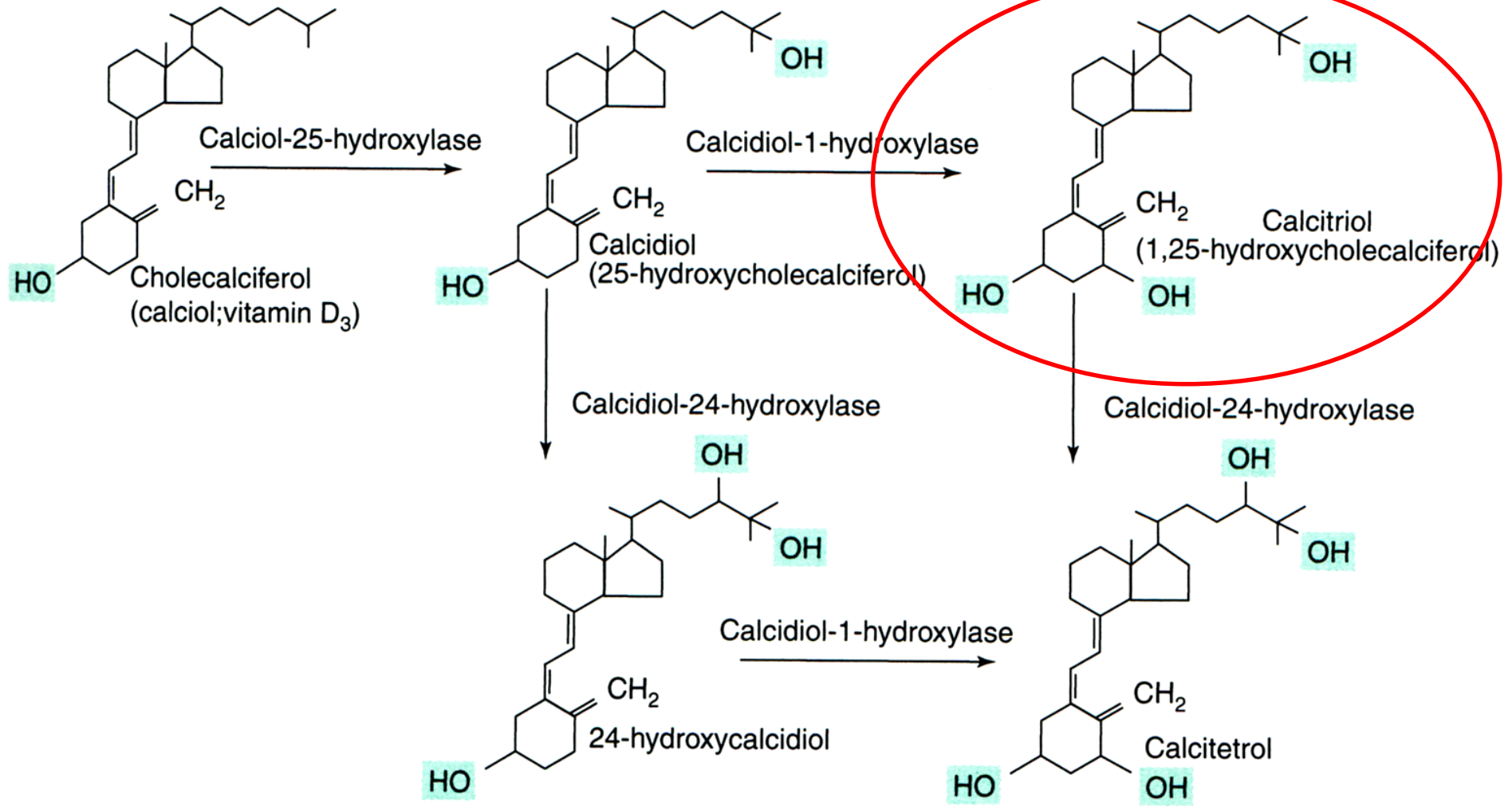


Neenzymatická reakce v kůži

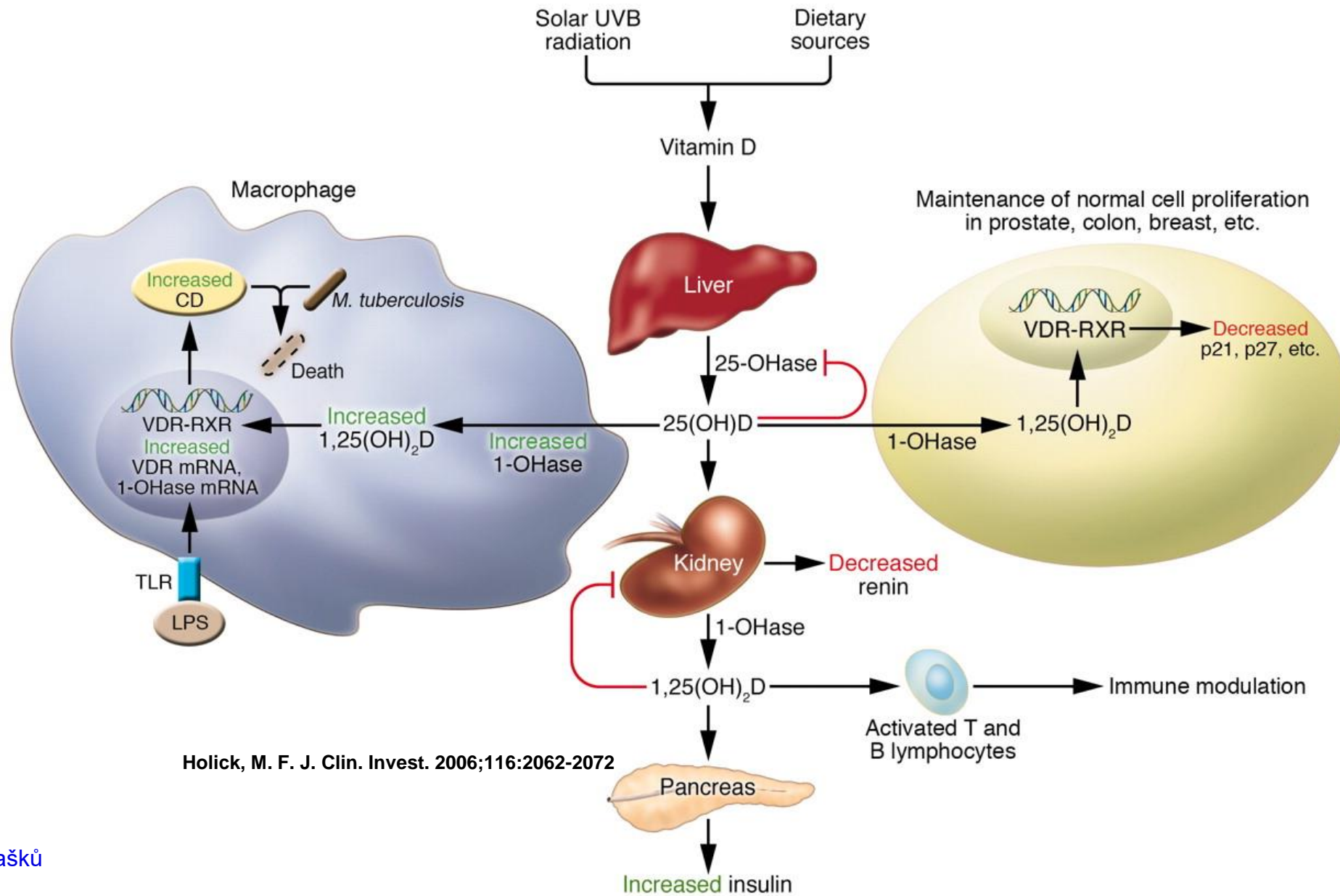
Transport do jater

Játra

Ledviny

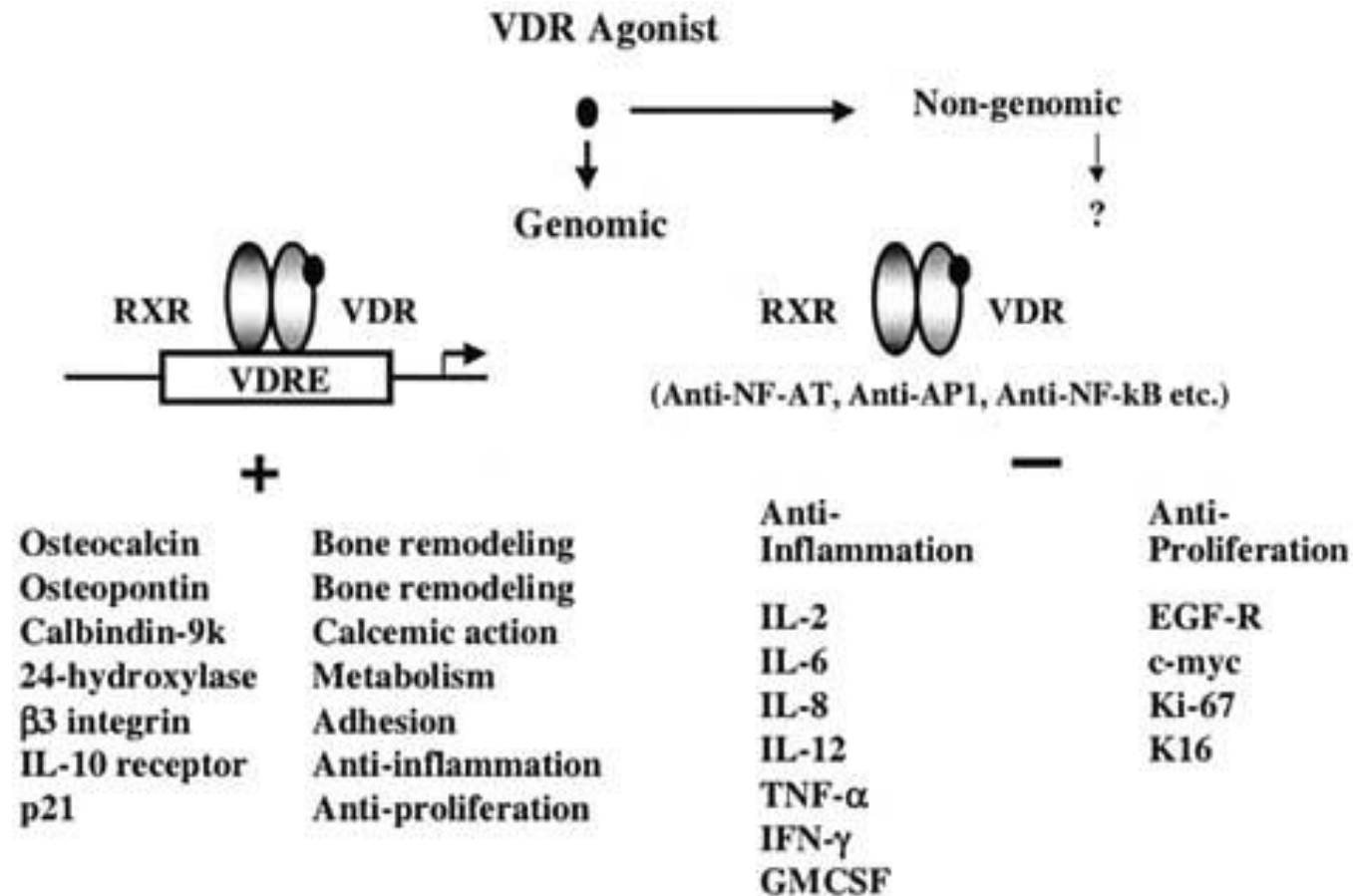


Inaktivní forma



Holick, M. F. J. Clin. Invest. 2006;116:2062-2072

Regulation exprese genů prostřednictvím VDR



RAR a VDR

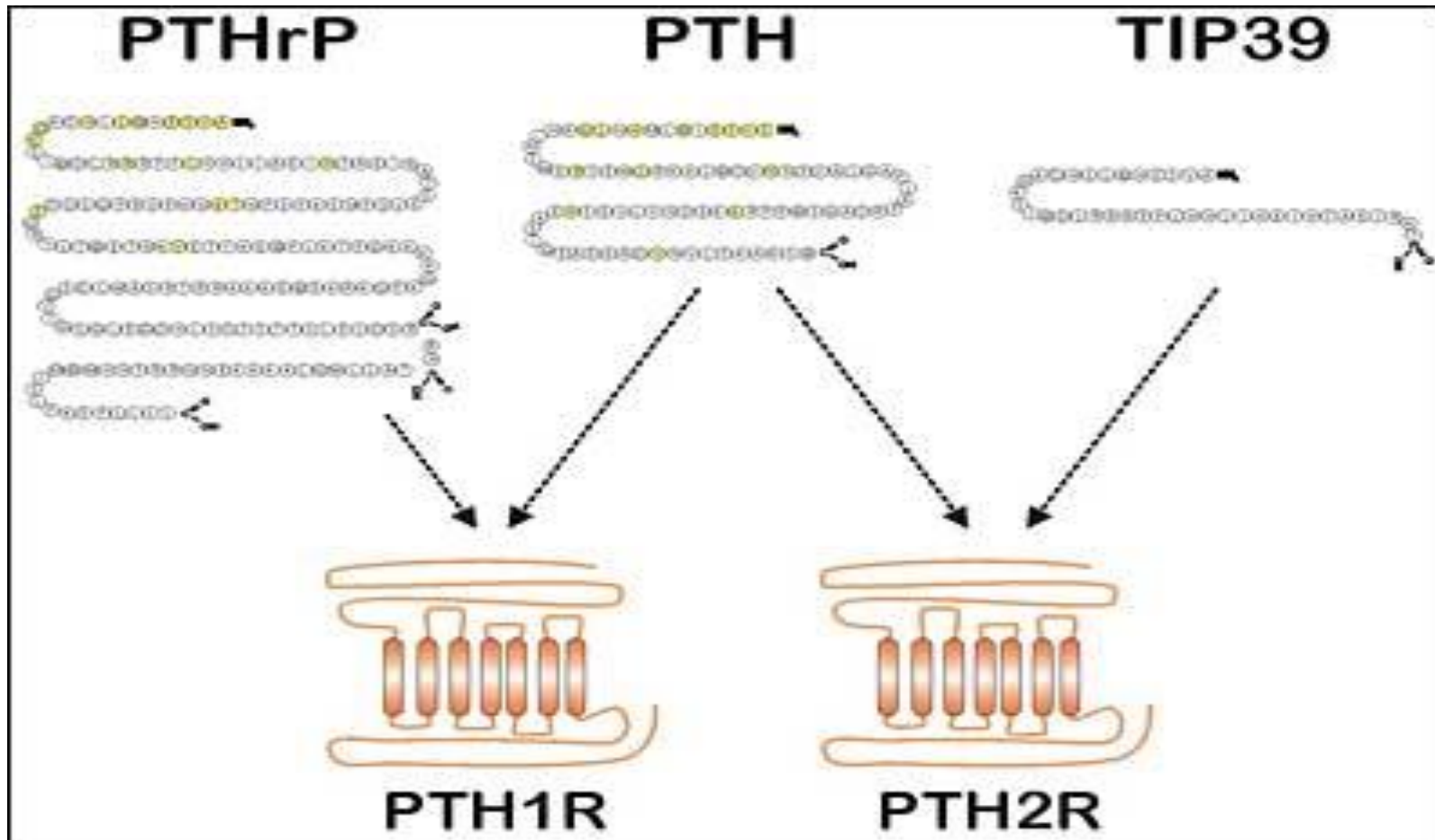
- vážou se preferenčně s nukleárním faktorem pro 9-cis RA, který se označuje jako RXR – retinoidní X receptor
- RAR-VDR heterodimery.
- Oba typy vstupují do interakce se členy stejných tříd koaktivátorů, korepresorů a kointegrátorů (proteiny). Tyto molekulární mechanismy umožňují interakce RAR a VDR, založené na alosterických interakcích protein-protein.

Onkogenní osteomalácie nebo or tumorem indukovaná osteomalácie (TIO)

- Dosud publikováno jen asi 160 případů. Často poddiagnostikována
- Projevy
- Vážná hypofosfatémie, hyperfosfaturie, velmi nízké hladiny 1,25-(OH)₂ D3
- Závažná osteomalácie

„Parathyroid Hormone Relation Peptide“ (PTHrP) jako paraneoplastický faktor

- PTHrP byl objeven jako mediátor syndromu "**humoral hypercalcemia of malignancy**" (**HHM**).
- Při tomto syndromu dochází u různých typů rakovin, obvykle v nepřítomnosti kostních metastáz, k produkci látek podobných PTH, které mohou způsobit biochemické abnormality jako
 - **Hyperkalcémie**
 - **Hypofosfatémie**
 - **Zvýšená exkrece cAMP močí**
- Tyto účinky se podobají účinku PTH, ale objevují se v nepřítomnosti detekovatelných cirkulujících hladin PTH.



Genetické rodiny PTH a PTHrP: PTHrP, PTH and TIP39 jsou zřejmě členy jedné genetické rodiny. Jejich receptory PTH1R a PTH2R jsou 7 transmembránovými G protein-coupled receptory.

Účinky PTHrP

- PTHrP působí na
 - Iontovou homeostázu
 - Relaxaci hladkých svalů
 - Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu.
 - Normální kalciovou homeostázu ve fetálním období

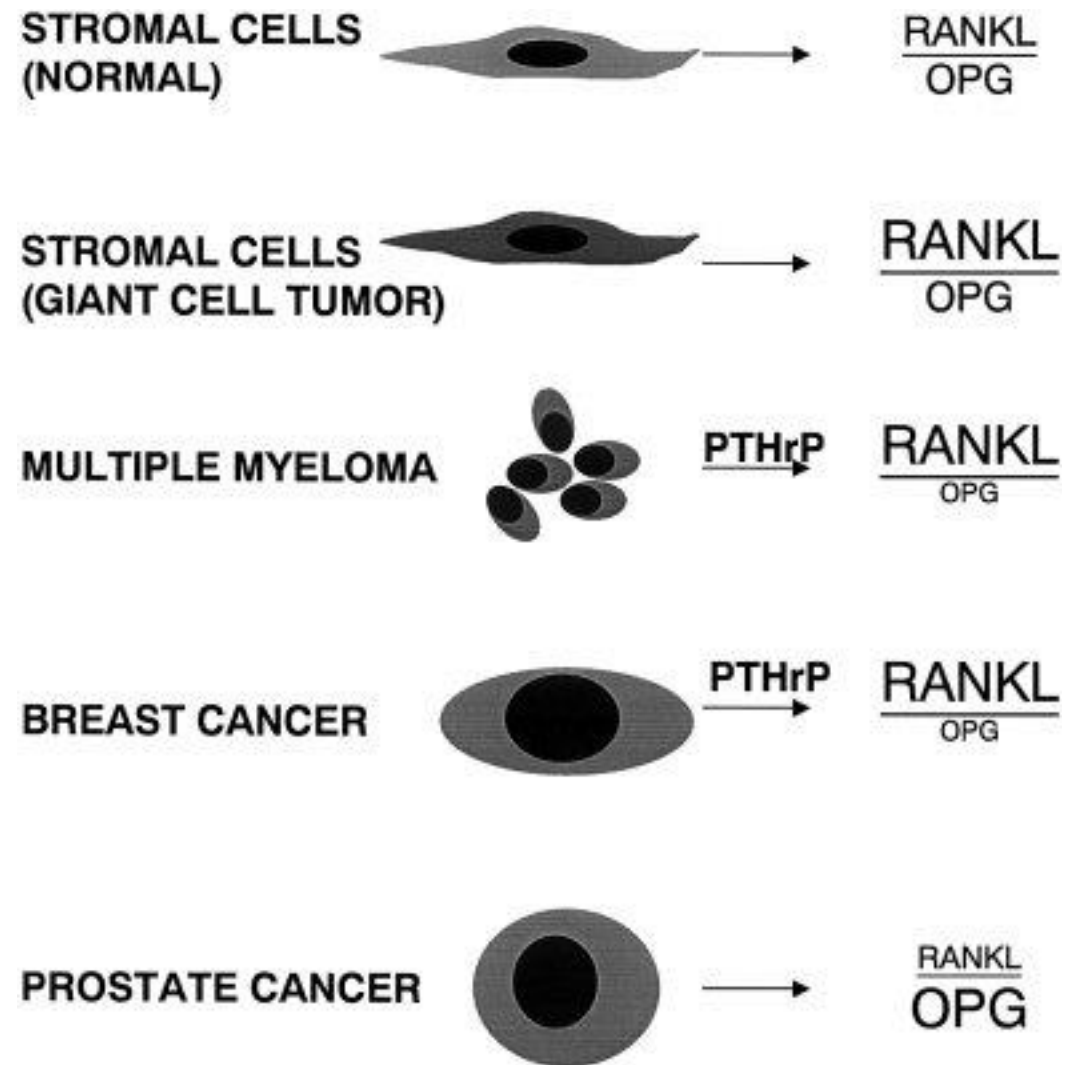
Většina fyziologických efektů se děje způsobem parakrinním/autokrinním. V dospělosti je homeostáza Ca a P pod vlivem PTH, zatímco hladiny PTHrP jsou u zdravých dospělých velmi nízké až nedetekovatelné. To se mění při vzniku neoplasmát konstitutivně produkujících PTHrP, kdy PTHrP napodobuje účinky PTH na kost a ledviny a rozvíjející se hyperkalcémie inhibuje endogenní sekreci PTH.

Účinky PTHrP na

- ❑ **Buněčný růst, diferenciaci a apoptózu v mnohých fetálních i dospělých tkáních.** Největší účinky má na kost. Největší změny na chrupavčitých růstových ploténkách, kde v nepřítomnosti PTHrP dochází k redukci proliferace chondrocytů s akcentací diferenciaci a apoptózy chondrocytů
- ❑ **Normální vývoj chrupavčité růstové ploténky.** Ve fetálním období PTH hraje dominantně anabolickou roli ve vývoji trabekulární kosti. PTHrP reguluje vývoj růstové ploténky.
- ❑ Postnatálně PTHrP jako parakrinní/autokrinní regulátor přebírá **anabolickou roli pro homeostázu kosti**, kdežto PTH především udržuje hladinu Ca^{++} v ECT prostřednictvím resorbce kostí.

Poměr RANKL k osteoprotegrinu (OPG) u pacientů s maligním kostním onemocněním

- Normální stromální buňky zajišťují stabilní poměr RANKL/OPG, který je nutný pro adekvátní kostní remodelaci.
- Stromální buňky odvozené z obrovských tumorózních buněk zvýšeně exprimují RANKL, což má za následek zvýšení poměru RANKL/OPG s následným excesivním vývojem velkých polynukleárních osteoklastů.
- Myelom a některé formy karcinomu prsu produkují PTHrP, který indukuje RANKL a inhibuje OPG, což favorizuje osteolýzu a hyperkalcémii během maligního onemocnění.
- Opačný vývoj u rakoviny prostaty, který favorizuje spíše možnost rozvoje osteoblastického potenciálu.



Metabolická kostní onemocnění – klinický případ

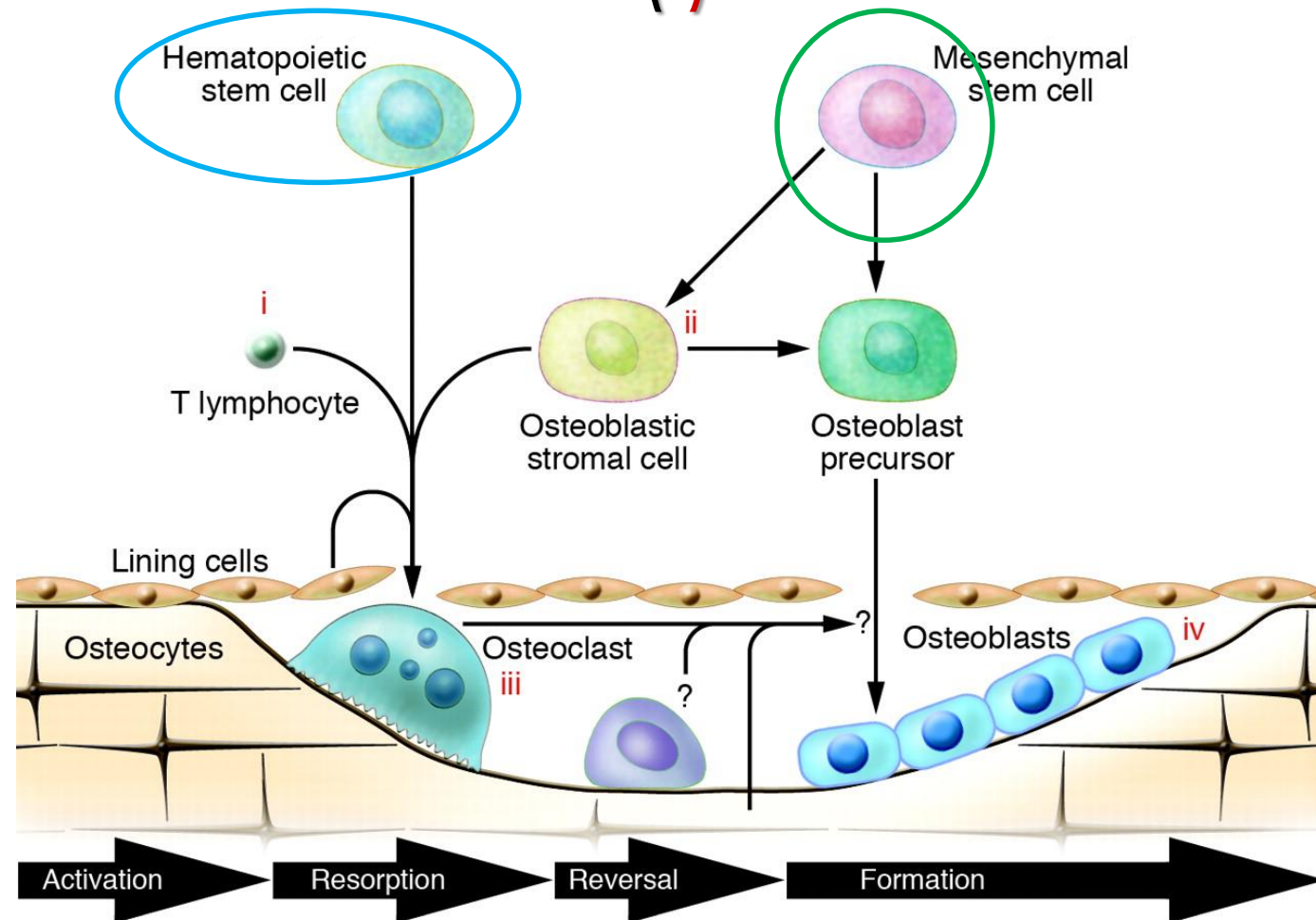
**Modelový klinický případ:
85 letá paní osaměle žijící, po
patologické fraktuře kyčle**

Stav kosti u postmenopauzálních (PMP) žen

- Nejdůležitější komplikací patologické fraktury je chronická bolest.
- Rizikové faktory pro patologické fraktury jsou:
 - Faktory životního stylu
 - Genetické faktory
 - Endokrinopatie
 - Jiné chronické stavy

Remodelace kostí. Místa pro akci estrogenů

(i)



Raisz, L. G. J. Clin. Invest. 2005;115:3318-3325

Osteoporóza u postmenopauzálních žen

- Osteoporotické změny u postmenopauzálních žen jsou mnohem častější ve srovnání s premenopauzálními v důsledku **nízkých hladin estrogenů**.
- Nejzávažnější komplikací osteoporózy jsou **patologické fraktury**.

Stav kosti u PMP ženy

- Osteoporóza ?
- Osteodystrofie?
- Osteomalácie?
- Kombinace?

Stav kosti u postmenopauzální ženy

Metabolické onemocnění kosti jsou pravděpodobné a budou se často kombinovat:

Osteoporóza – deficit estrogenu, nedostatečná pohybová aktivita

Osteodystrofie- chronické renální selhání (již od počátečních fází)

Osteomalácie- nedostatek vitamínu D v důsledku neodstatečné expozice slunečnímu záření

Zlepšení díky režimovým opatřením

Stav kosti u postmenopauzální ženy - komorbidity

Ženy s osobní anamnézou anorexia nervosa, panhypopituitarismu, necitlivosti na androgeny nebo další příčiny **předčasného selhání ovárií** mají vyšší riziko patologických fraktur.

Diabetes, hyperparatyreoidismus, hypertyreóza a nemoci nadledvin také zvyšují riziko patologických fraktur u posmenopauzálních žen.

Nemoci s malabsorpcí (celiakie, bypass žaludku, nespecifické střevní záněty, nemoci pankreatu) jsou spojeny s vyšším rizikem osteomalácie (porucha vstřebávání/ funkce vitamínu D).

Faktory životního stylu se zvýšeným rizikem fraktur u PMP žen

- Vyšší spotřeba alkoholu
- Léčba některými antacidy
- Vysoká spotřeba kávy?
- Anamnéza dlouhodobé imobilizace
- Nízký BMI (malnutrice?)
- Nízké hladiny kalcia a deficit vitamínu D (nedostatek slunečního záření, chronické renální selhání)
- Stres

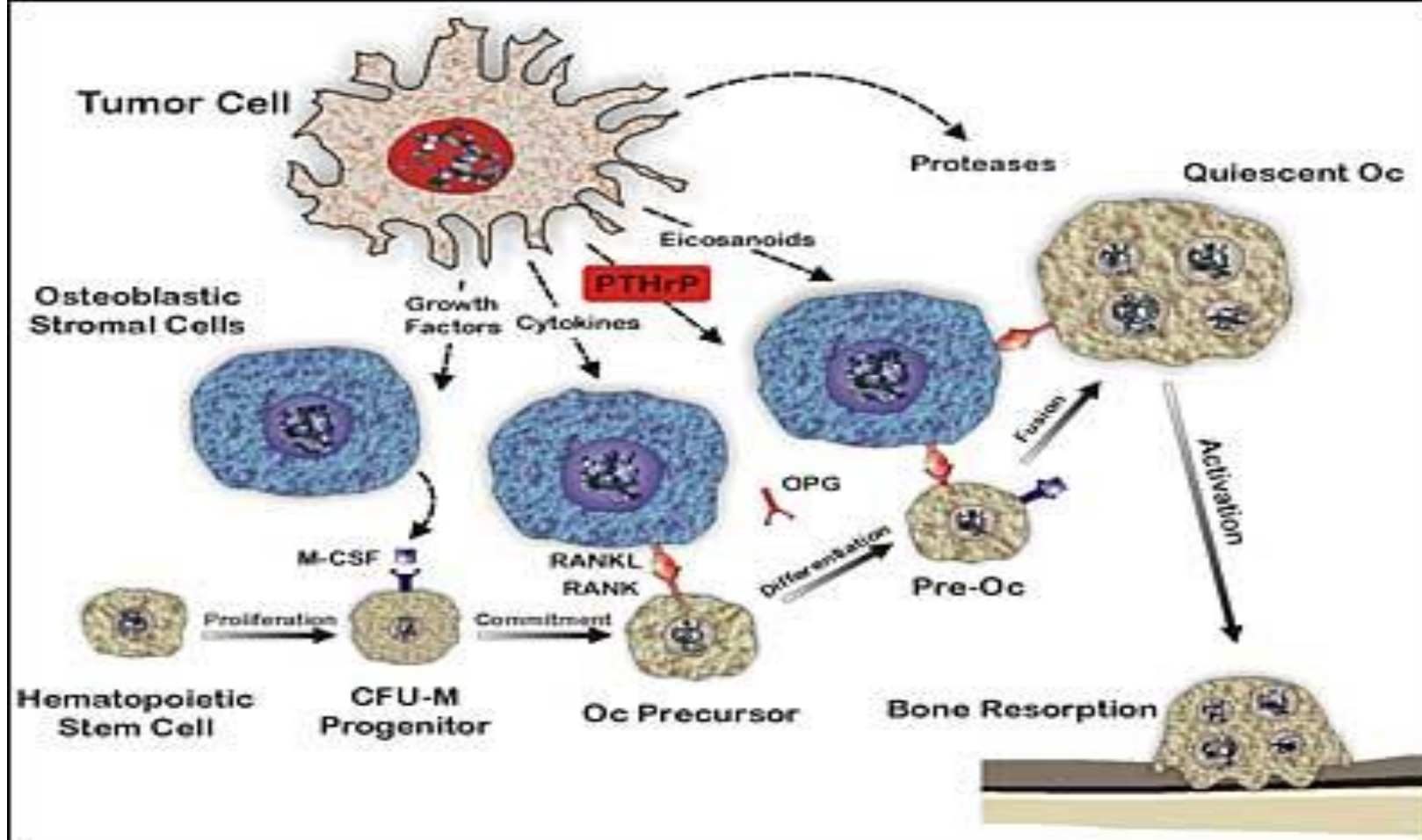
Ve vyšším věku je vyšší riziko pádů!!!

Table 10 Risk factors associated with falls (adapted from [131] with permission from Elsevier)

1. Impaired mobility, disability
2. Impaired gait and balance
3. Neuromuscular or musculoskeletal disorders
4. Age
5. Impaired vision
6. Neurological, heart disorders
7. History of falls
8. Medication
9. Cognitive impairment

Stav kosti u starších osob

Cvičení se zátěží i bez zátěže, zaměřující se především na dolní končetiny, významně snižuje riziko patologických fraktur.



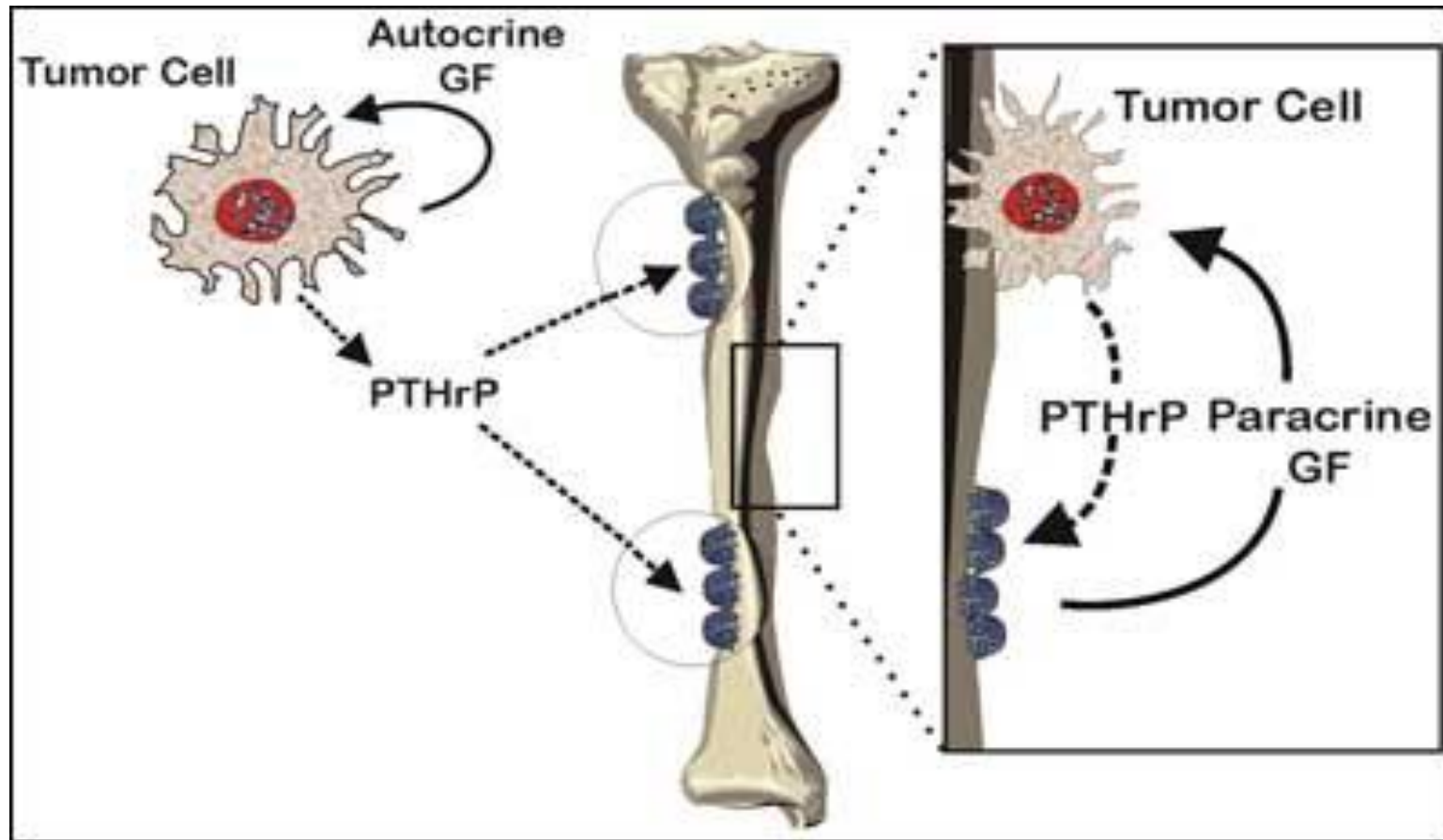
Produkce látek resorbujících kost nádorem. Nádorové buňky uvolňují proteázy, které mohou podporovat progresi tumoru přes nemineralizovanou matrix. Tyto buňky mohou uvolňovat také PTHrP, cytokiny, eikosanoidy a růstové faktory (EGF), které mohou stimulovat osteoblastické stromální buňky k tvorbě cytokinů jako M-CSF a RANKL. RANKL se může vázat na svůj receptor RANK na osteoklastických buňkách a zvyšovat produkci a aktivaci mnohojaderných osteoklastů, které jsou schopny resorbovat mineralizovanou kost.

RANKL a osteoprotegrin (OPG) jako konečné efektorové cytokiny u maligních nemocí skeletu

- 1. Interakce RANKL s RANK podporuje diferenciaci a aktivaci osteoklastů
- 2. Aktivované osteoklasty způsobují humorální hyperkalcémii u malignit, osteolytických metastáz, patologických fraktur a u bolestí spojených s malignitou
- 3. OPG funguje jako receptor, který neutralizuje RANKL, čímž zabraňuje jeho vazbě s RANK.

RANKL a osteoprotegrin (OPG) jako konečné efektorové cytokiny u maligních nemocí skeletu

- 4. Mnohé růstové faktory, cytokiny a hormony působí na úrovni RANKL a OPG a regulují diferenciaci a aktivaci osteoklastů. IL-1 a TNF podporují produkci RANKL a OPG, zatímco PTH, PTHrP a glukokortikoidy podporují produkci RANKL, ale snižují produkci OPG
- 5. V malém rozsahu jsou IL-1 a TNF schopny modulovat diferenciaci a aktivitu osteoklastů nezávisle na RANKL a RANK.



Produkce PTHrP regulovaná růstovým faktorem (GF) v tumorózních stavech. Tumorózní buňky jsou schopny být na vzdálenost (mimo kost) stimulovány autokrinními růstovými faktory ke zvýšené produkci PTHrP. Ten se dostává cirkulací do kosti a podporuje resorbci kosti. Metastatické tumorové buňky v kosti jsou schopny sekretovat PTHrP, podporující resorbci kosti a sekreci parakrinních růstových faktorů, které dále udržují produkci PTHrP.

Děkuji vám za pozornost



Kocour Vasyľ II



M U N I

M E D