

# Metabolismus kostí

MUDr. Ondřej Kyselák, Ph.D.

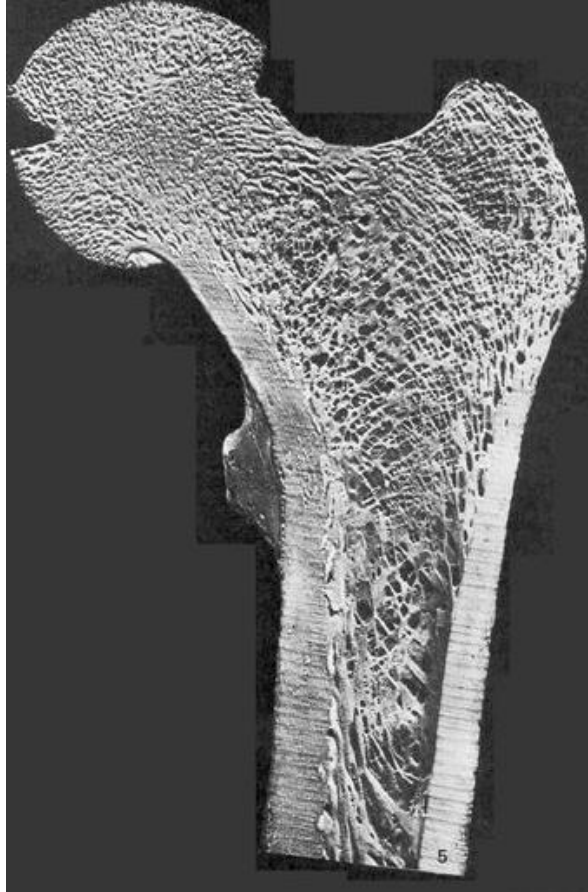
# Anatomická stavba (dlouhé) kosti

- 2 x epifýza
- metafýza
- diafýza

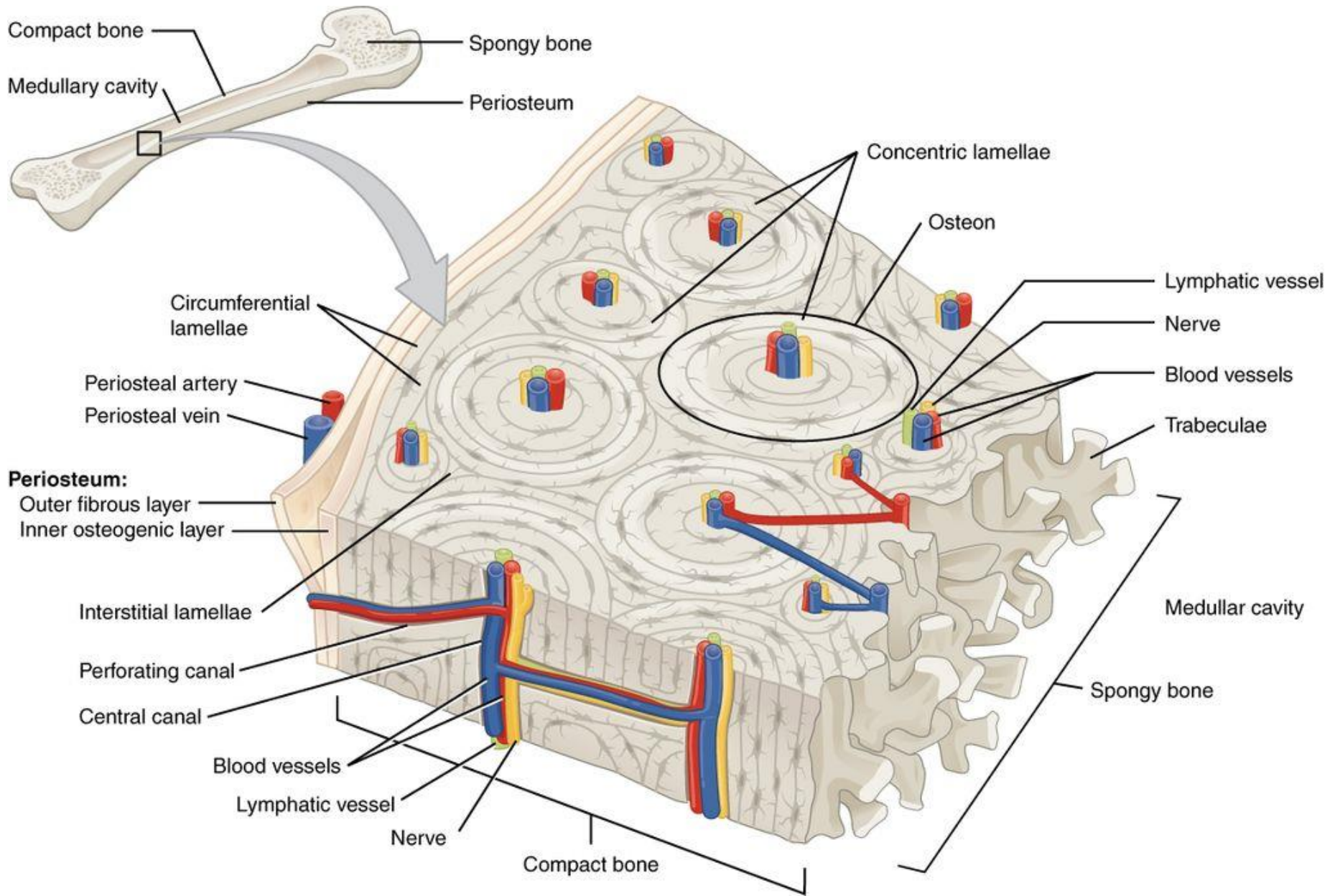


Kosti tvoří 15 – 20 % hmotnosti těla.

# Anatomie kosti



- Substantia spongiosa
- Substantia compacta



# Složení kosti

**Kostní matrix** – různé typy kolagenů a nekolagenní proteiny (fibronektin, osteokalcin, osteonektin)

**Organická složka** (35 % kostní hmoty)

- kolagen, BL + sacharidy (= proteoglykany)

**Anorganická složka**

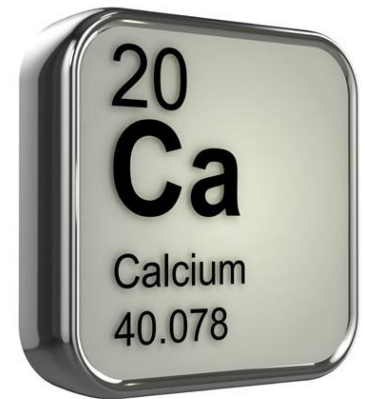
- hydroxyapatit (Ca)
- fosfor - strukturální funkce (85 % P je ve skeletu, celkem 600 g P v organismu)

# Vápník - Ca

- zásoba v kostech: 1,2 kg ve formě hydroxyapatitu
- nervosvalová dráždivost, tvorba kostní hmoty

## Krev

- Ca vázané na bílkovinu (46 %)
- Ca v komplexních sloučeninách (7 %)
- Citráty, fosfáty, laktáty, sulfáty
- Ca volné - ionizované (48 %)



# Plazmatický Ca: 2,1 - 2,6 mmol/l

Nedifusibilní (vázaný na albumin) - 46 %

## Difusibilní

- v komplexních sloučeninách (6 %), tj. citráty, fosfáty, laktáty, sulfáty
- Ca volné - ionizované (48 %) – biologicky aktivní

# Vazba Ca na BL

## Ovlivněna

- koncentrací bílkovin
- hodnotou pH
  - ✓ acidóza... uvolnění Ca, vzestup volné frakce
  - ✓ alkalóza... vazba Ca, pokles volné frakce





# Regulace hladiny Ca v krvi

- **Kalcitonin** – parafolikulární bb. štítné žlázy, snižuje hladinu Ca v krvi
- **Parathormon (PTH)** – příštítná tělíka, zvyšuje hladinu Ca v krvi (uvolněním z kostí, zvyšuje reabsorpci Ca v ledvinách, stimuluje tvorbu kalcitriolu v ledvinách)
- **Vitamin D** (aktivní forma – kalcitriol) – podpora resorpce Ca ze střeva

# Hypokalcemie

## Příčiny:

- dlouhodobá deplece Ca
- porucha vstřebávání: nedostatek vitamínu D
- nedostatek parathormonu

## Příznaky

- parestezie
- tetanie
- křeče
- dušnost



# Hyperkalcemie

## Příčiny:

- zvýšené vstřebávání (nadbytek vitamínu D)
- nadbytek parathormonu

## Příznaky

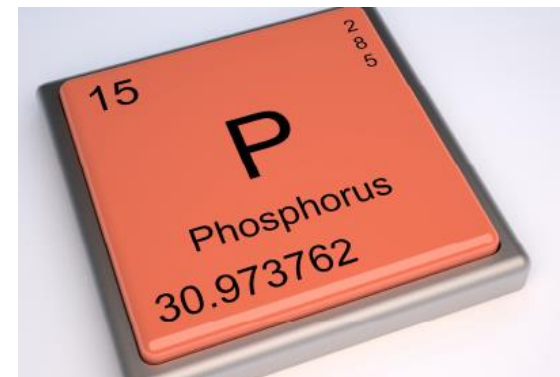
- svalová slabost
- nausea
- polyurie

# Biochemie Ca

- pokles albuminu o 10 g/l = pokles Ca o 0,25 mmol/l
- pokles pH = vzestup Ca
- odběrové soupravy: ne EDTA, Na-citrát !!
- měřit ionizované Ca
- pokles Ca
  - ✓ léky (furosemid, bisfosfonáty)
  - ✓ hyperfosfatémie, hypomagnezémie
  - ✓ malabsorbce, ledvinná onemocnění, tumory

# Fosfor

- zásoba 600 g (85 % - skelet, 15 % - měkké tkáně, ECT)
- organické fosfáty (fosfolipidy, fosfoproteiny, ATP, nukleové kyseliny)
- anorganické fosfáty (sérum - mono a dihydrofosfát, vazba na proteiny, P – pufr), hydroxyapatit v kostech



# Výkyvy ve fosfatemii

- **Zvýšení** - chronické selhání ledvin
- **Snížení** - poruchy vstřebávání, antacida

# Hořčík - Mg



- 55 % v kostech (25 g)
- 45 % intracelulárně (vazba na ATP, GTP)
- Krev
  - ✓ 30 % vazba na bílkoviny
  - ✓ 55 % ionizovaná frakce
  - ✓ 15 % komplexy: citráty, fosfáty, další anionty
- Význam: nervosvalová dráždivost, kostní hmota, kofaktor enzymů

# Kostní buňky

## Osteoblasty

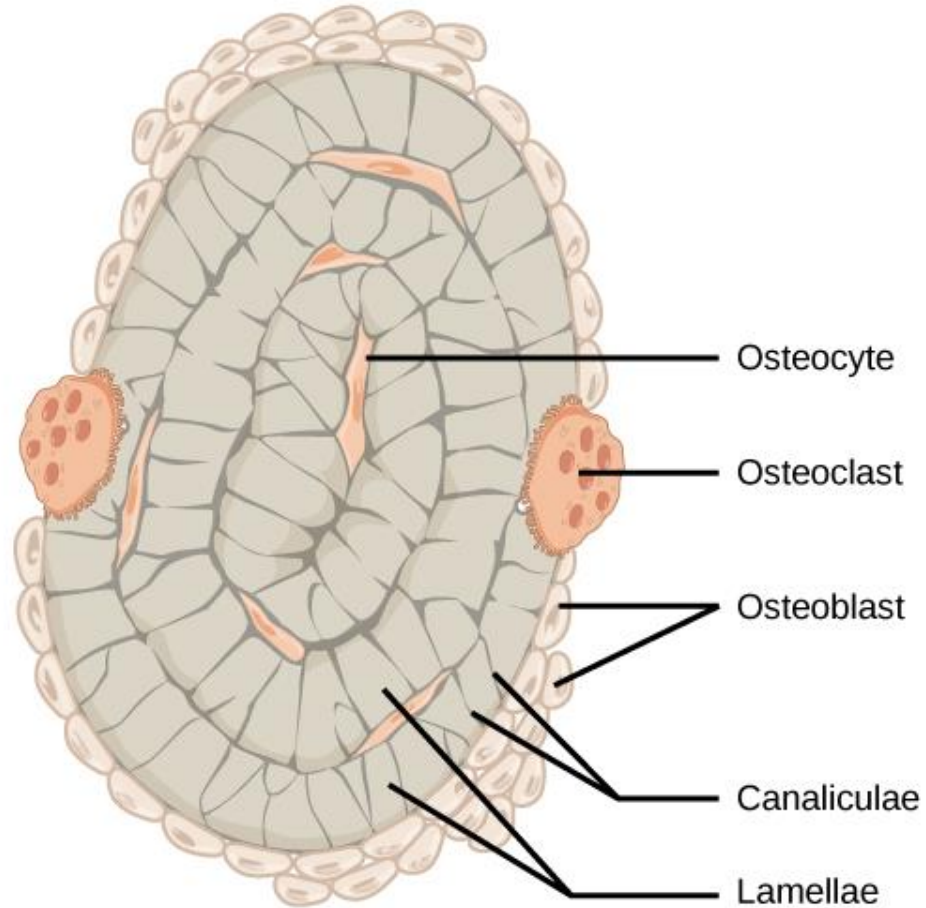
- jednojaderné
- novotvorba kosti, poté se mění na osteocyty, dochází k mineralizaci
- alkalická fosfatáza

## Osteoklasty

- až 20 jader, vznikají fúzí monocytů
- odbourávání kosti
- kyselá fosfatáza, snížení pH = rozpuštění hydroxyapatitových krystalů, proteolytické štěpení matrix



# Osteoblasty, osteoklasty



# Procesy v kosti

**Remodelace** (růst kosti, síly působící na kost)

- **novotvorba** (podporuje fyzická aktivita, inzulin, růstový hormon, vit. D, FGF)
- **resorpce** (snižována estrogeny, kalcitoninem X zvyšována fyz. nečinností, kortikoidy, hormony štítné žlázy, TNF...)

Mezi novotvorbou a resorpcí kosti je za ideálních podmínek rovnováha.

# Hormonální regulace dějů v kosti

## Kalcitonin

- parafolikulární bb. štítné žlázy
- snižuje plasmatickou hladinu Ca - mineralizace kosti

## Parathormon (PTH)

- příštítná tělíka
- zvyšuje plasmatickou hladinu Ca a P uvolněním z kostí, resorpce kosti
- produkce PTH je ovlivněna hladinou Ca.

## Vitamin D

# Mechanismus účinku kalcitoninu

- polypeptid
- stimulem pro sekreci kalcitoninu je **zvýšená koncentrace ionizovaného Ca**
- kost: snížení odbourávání kostní hmoty, útlum osteoklastů
- ledvina: snižuje zpětnou resorpci Ca + P
- ... tumorový marker (nádory štítnice)

# Mechanismus účinku parathormonu

- polypeptid (84 AMK)
- stimulem pro sekreci je pokles plasmatické koncentrace Ca
- PTH štěpen (C a N terminální polypeptid – hormonálně neaktivní)
- **kosti:** zvyšuje odbourávání kostí (aktivace osteoklastů)
- **ledviny:** zvyšuje resorpci Ca, snižuje resorpci P.
- **střevo:** nepřímo stimuluje resorpci Ca (přes ledviny, kde podporuje tvorbu kalcitriolu)

# Vitamín D

Vitamin D3 (cholekalciferol), D2 (ergokalciferol)

- 25 hydroxylace v játrech (kalcidiol)
- 1 hydroxylace v ledvinách (kalcitriol)
- pro hydroxylaci nutný vit. C
- provitamin D3 vzniká v kůži za účinku UVZ

# Mechanismus účinku vit. D

- **střevo:** stimulace resorpce 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

# Markery novotvorby kostní tkáně





# Markery novotvorby kostní tkáně

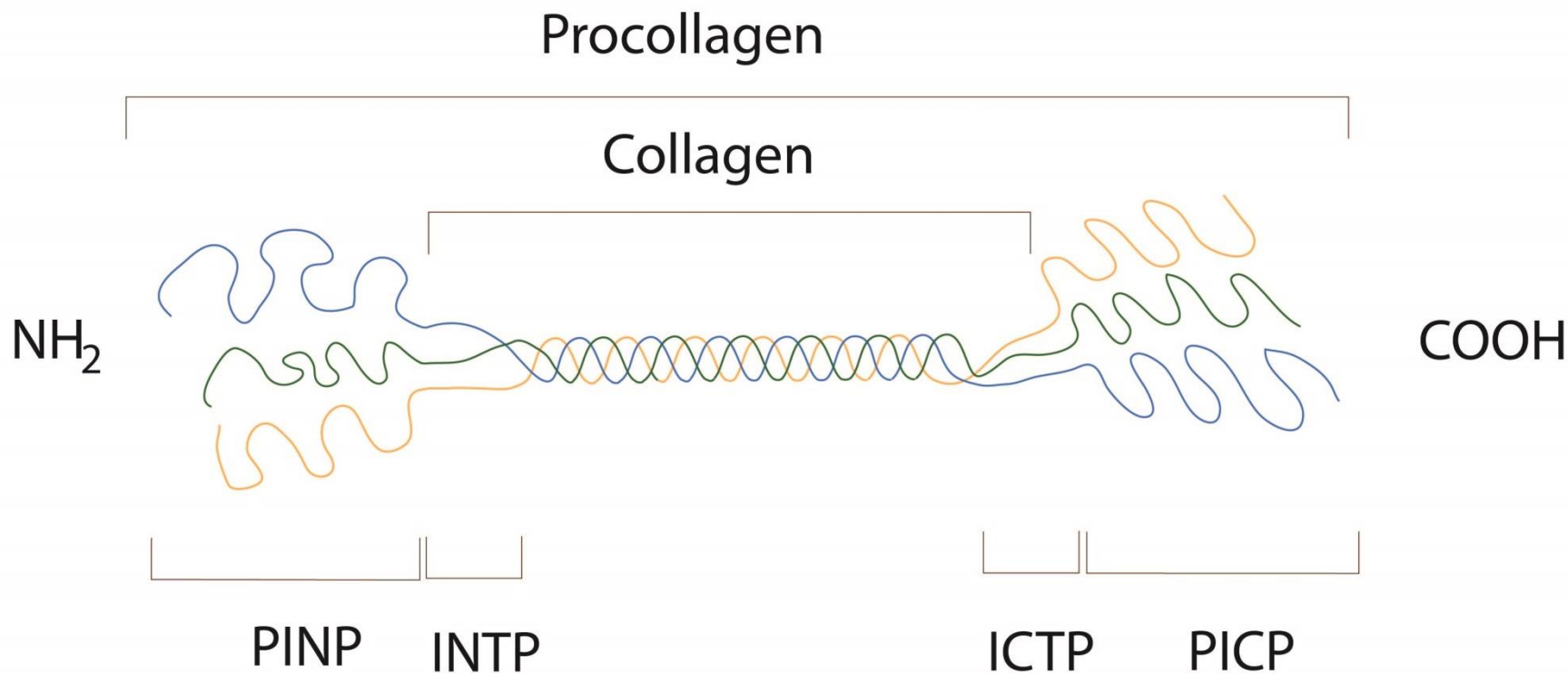
- karboxyterminální propeptid prokolagenu typu I (PICP)
- kostní alkalická fosfatáza (bALP)
- osteokalcin (OC)

# Prokolagen ... kolagen

- prokolagen I je prekurzorem kolagenu typu I (tvoří 90 % organické kostní matrix)
- z prokolagenu jsou odštěpeny karboxy (C) i amino (N) terminální části molekuly

Vznikají:

- **N – terminální propeptid** (nestabilní)
- **C – terminální propeptid** (stabilnější), stanovuje se



# Kostní alkalická fosfatáza (bALP)

- součástí membrán osteoblastů
- zvýšená aktivita osteoblastů ... zvýšená aktivita enzymu v krevním séru
- nutno odlišit kostní izoformu od jaterní (stejná skladba, **rozdíl pouze v obsahu kyseliny sialové a N-acetylglukosaminu**)
- problémy s odlišením izoforem, nutno kombinovat metody s ELFO nebo imunochemicky s Ab proti kostní izoformě ALP

# Osteokalcin (OC)

- BL kostní tkáně důležitá pro **vazbu hydroxyapatitu**
- ke tvorbě OC je potřeba kalcitriol a vit. K.
- malá molekula, prochází i zdravým glomerulem ... zvýšená koncentrace u pac. s renální insuficiencí, ovlivnění výsledků

# Markery kostní resorpce



# Markery kostní resorpce

- Karboxyterminální telopeptid kolagenu I (ICTP)
- Denní ztráty Ca v moči
- (Hydroxyprolin)
- Glykosidy hydroxylyzinu
- Pyridinolin a deoxypyridinolin
- Tartarát rezistentní kyselá fosfatáza (TRACP)

# Karboxyterminální (C) telopeptid kolagenu I (ICTP, CTx-I)

- uvolňován do krve během degradace kolagenu typu I.
- malá molekula, vylučována ledvinami, koncentrace je závislá na jejich funkci
- $\beta$ -CrossLaps =  $\beta$  izomery C-terminálního telopeptidu kolagenu I

V současné době nejpoužívanější marker kostní resorpce (imunochemické stanovení v krvi)

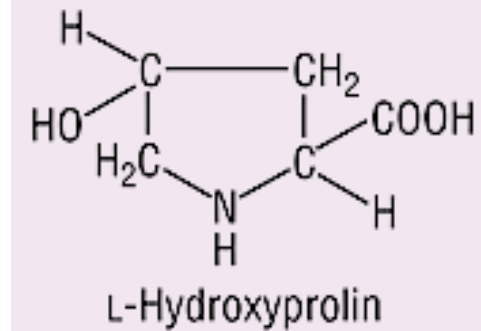


# Denní ztráty Ca v moči

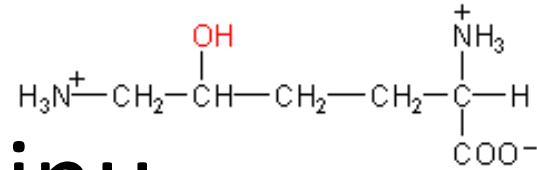
- 24 hod sběr moči + okyselení vzorku před transportem do lab.
- dieta se standardním obsahem Ca
- metoda je obsolentní (příliš ovlivněna léky, resorpcí v tenkém střevě, funkcí ledvin)



# Hydroxyprolin



- AMK v kolagenu, vzniká posttranslační hydroxylací prolinu v hotové molekule kolagenu
- uvolňuje se po odbourání kolagenu a není užíván pro jeho novotvorbu
- metoda je nespecifická (hydroxyprolin může pocházet i z vazivové tkáně nebo je zvýšen při aktivaci komplementu – je součástí C1q frakce komplementu) – již se nestanovuje



# Glykosidy hydroxylyzinu Hydroxylysin

- Hydroxylyzin je BL kolagenu, není užívána pro jeho syntézu
- v kolagenu je ve formě glykosidů
- **Glukosyl – galaktosyl - hydroxylyzin** pochází z kolagenu vaziva
- **Galaktosyl - hydroxylyzin** je z kostní tkáně, vylučován do moči
- specifitější než vylučování hydroxyprolinu

# Pyridinolin a deoxypyridinolin

- obě molekuly tvoří příčné kovalentní vazby (tzv. cross links) mezi kolagenovými vlákny.
- při odbourání kolagenu se dostávají do krve

**Pyridinolin** – obsažen jak v kolagenu kosti tak chrupavky

**Deoxypyridinolin** – specifický produkt štěpení kostního kolagenu I. Nejspecifičtější marker kostní resorpce

# Tartarát rezistentní kyselá fosfatáza (TRACP)

- kyselá fosfatáza je obsažena v mnoha tkáních
- prostata (ACP je inhibovatelná tartarátem),  
trombocyty, erytrocyty, osteoklasty (tartarát  
rezistentní ACP)
- pokud stanovíme enzym z plasmy (vyloučíme ACP  
z trombocytů) a není-li vzorek hemolytický (ACP z  
erytrocytů), je většina ACP kostního původu
- vzorek se stabilizuje okyselením, marker kostní  
resorpce.

# Dynamika markerů

- **2 trimestr** - nárůst markerů, nejprve osteoresorpce, později i novotvorba
- **konec těhotenství** - 2-3x zvýšené CTx, NTx, Pyr, o 35-100 % PICP, ALP. pokles osteokalcinu
- návrat k původním hodnotám pomalejší u kojících žen
- **menstruační cyklus** - málo významné změny
- **puberta** – nárůst markerů novotvorby
- **stáří** – nárůst markerů resorpce

# Biologické rytmy

Odběr vždy ve stejnou dobu, ráno nalačno 7-9 hod

- kolísá PTH, kalcitonin, P, méně Ca
- markery osteoresorpce i novotvorby, maximum ráno, minimum odpoledne

Roční cykly souvisí s vitamínem D

# Onemocnění s dopadem na kostní strukturu

- Hyperparathyreóza
- Hypovitaminóza D
- Osteoporóza
- Pagetova choroba

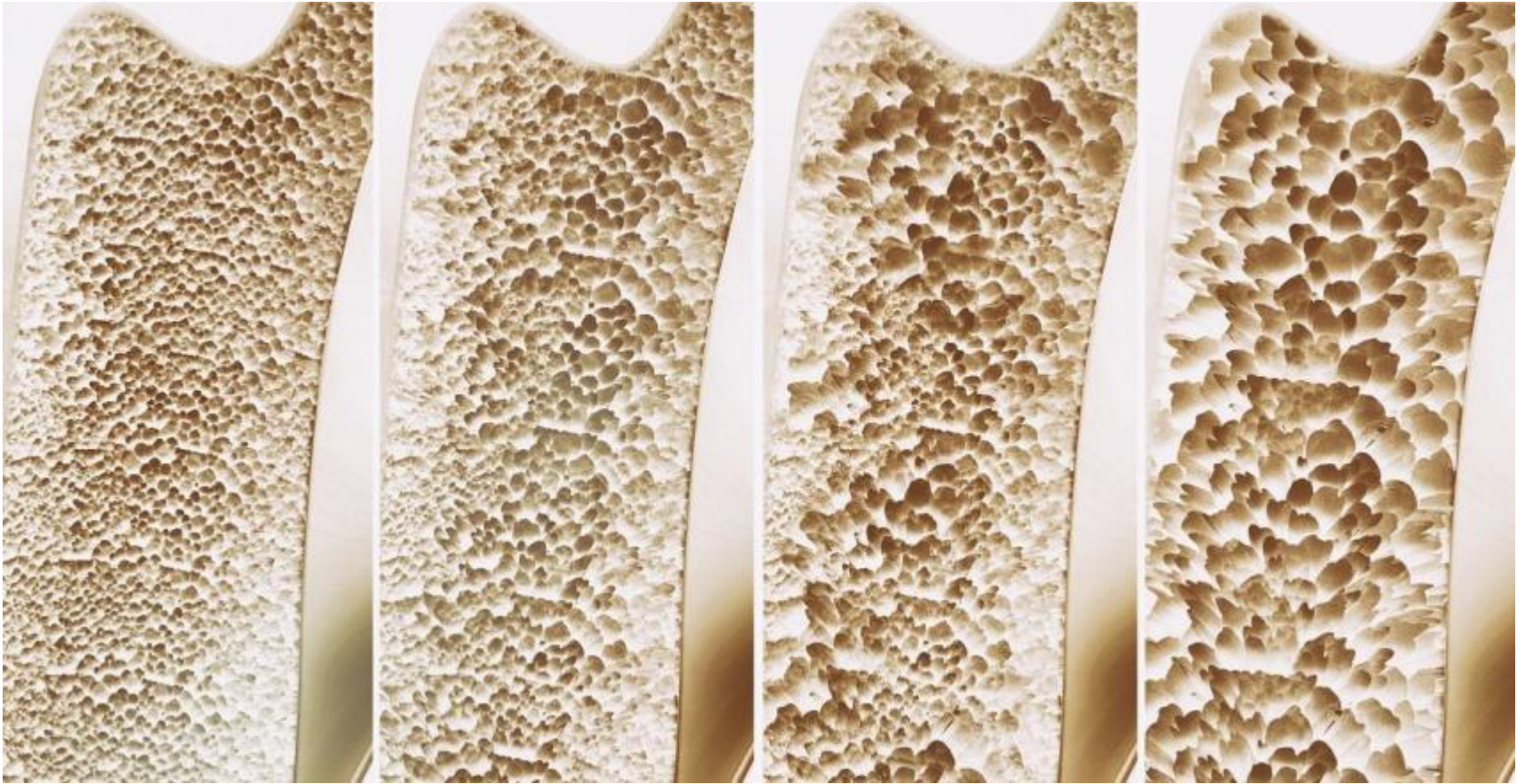


# Osteoporóza

- redukce kostní hmoty
- rovnoměrný **úbytek organické i anorganické matrix**
- zvýšená křehkost a lomivost kosti

## Osteoporóza

- **primární** – příčina je v samotné kosti (častější)
- **sekundární** – v důsledku jiného onemocnění (kortikoidy, revmatoidní artritida...)



# Typy osteoporózy

## Typ I (postmenopauzální)

- přestavba kostí
- 50 – 65 let věku, nedostatek estrogenů

## Typ II (senilní)

- obě pohlaví
- manifestace po 65. roku věku

# Příčiny vzniku osteoporózy

- Deplece Ca
- Nedostatečná fyzická aktivita
- Poruchy absorpce z GIT
- Léčiva
- Hormonální poruchy
- Defekty receptoru pro kalцитriol

# Příčiny vzniku osteoporózy

- **Fast losers** – osoby s převahou kostní resorpce nad novotvorbou (primární osteoporóza)
- **Slow losers** – snížený přírůstek kostní tkáně při nezměněné resorpci

# Diagnostika osteoporózy

## Biochemické metody (vhodná jejich kombinace)

- stanovení aktivity enzymů specifických pro osteoblasty a osteoklasty.
- stanovení bílkovin kostní hmoty

## Zobrazovací techniky

- kostní denzitometrie (X-ray),
- CT

**Kostní biopsie** – invazivní a agresivní metoda

# Komplikace osteoporózy

Fraktury – zlomeniny

- typicky u lidí ve vyšším věku – **20% letalita!**

