

Metabolická kostní onemocnění

Osteoporóza

Biochemický ústav LF MU 2006 (J.S.)

METABOLICKÉ OSTEOPATIE

Rozumí se jimi generalizované poruchy modelace kosti, pravidelně spojené s poruchou mineralizace osteoidu a tedy poruchou metabolismu Ca a fosfátů.

Základní jsou

- syndrom **osteoporózy**,
- syndrom **osteomalacie** (včetně křivice),
- syndrom **osteodystrofie** (příp. i osteosklerózy).

Podle klasických kritérií je **osteoporóza** charakterizovaná úbytkem kostní hmoty při zachování normálního poměru mezi minerální a organickou složkou kosti. Tím se liší od **osteomalacie**, při níž se snižuje minerální komponenta vzhledem k organické matrix, přitom celkový objem kostní hmoty může být normální, snížený nebo zvýšený. Pro **osteodystrofii** je charakteristická patologická remodelace kosti (vystupňovaná resorpce, krytá zčásti patologicky změněnou strukturou kostních jednotek).

Osteoporóza

- **primární** – příčina není známá:

juvenilní (prepubertální),

idiopatická u mužů středního věku a u žen před menopauzou,
senilní;

- **sekundární** – se známou příčinou:

známé genetické poruchy

změna produkce hormonů – **postmenopauzální deficit hormonů**,
– nadměrná produkce hormonů,

poruchy výživy,

renální osteopatie,

z inaktivity,

vyvolaná záněty (např. reumatoidní artritidou),

u nádorových onemocnění,

navozené medikamentózně (např. kortikosteroidy,

antikonvulziva, heparin, cytostatika).

Hlavní rizikové faktory osteoporózy

Zřetelně genetické – familiární výskyt, 60 %

- bělošský původ

- malý tělesný vzrůst, nízká tuková hmota

Věk – ženy po 50. roce, muži po přibližně 65. – 70. roce

Nízká estrogenní aktivita – ženy které nerodily

- menopauza, zejm. předčasná

- amenorea (př. vrcholové sportovkyně)

Kontrolovatelné faktory – dlouhodobý nedostatek proteinů, Ca, kalciolu

- nedostatek pohybu, imobilizace

- kuřáci

- alkoholismus (výživa, úrazy)

Patologické faktory – hyperparatyreóza

- poruchy resorpce kalcia nebo kalciolu

- reumatoidní artritida

- dlouhodobé podávání kortikoidů nebo Cushingův sy

Běžné biochemické ukazatele kalcium-fosfátového metabolismu jsou zpravidla bez výrazných změn

Biochemické ukazatele osteoresorpce a novotvorby kosti

Známky snížené kostní denzity

- rtg hrudní a bederní páteře
- radiogrammetrie
- **kostní denzitometrie** ultrazvuková,
dvouenerget. rtg absorpciometrie,
kvant. CT páteře a předloktí

Scintigrafie skeletu,
kostní biopsie (histomorfometrie)

Osteoporóza

je termín označující specifickou formu generalizované osteopenie.

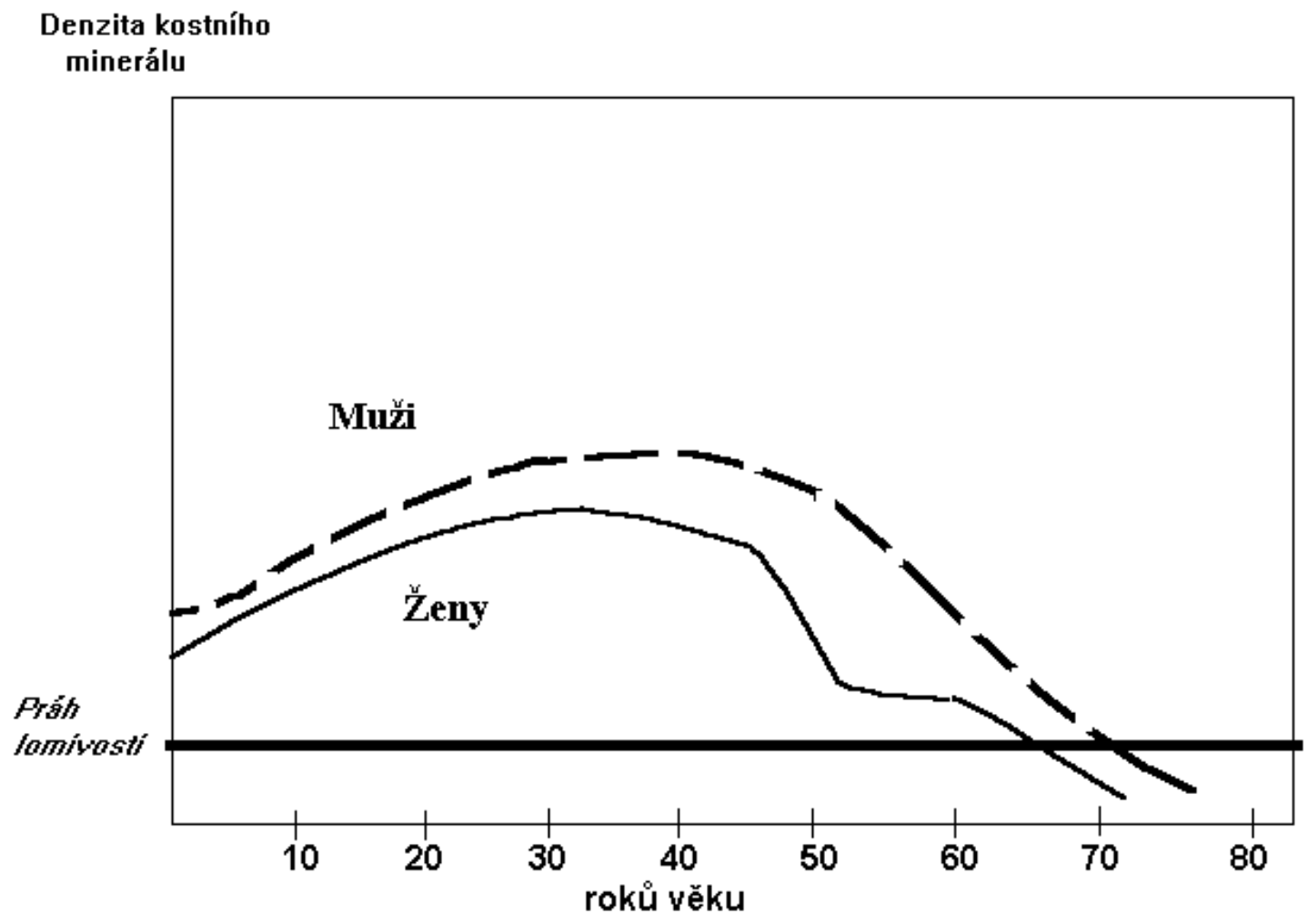
Dnes se jím označuje úbytek kostní hmoty větší než odpovídá věku, pohlaví nebo rase určitého jedince, s poruchami kostní architektury a tendencí ke zlomeninám.

Snížení kostní hmoty (měřeno jako denzita kostního minerálu, BMD) do 1 směrodatné odchylky pod průměrnou hodnotu zjišťovanou u 35% zdravých mladých dospělých žen (označuje se jako 1 T-skóre) je zcela v mezích normy.

Úbytek o 1 - 1,5 T-skóre se označuje jako **osteopenie**.

Teprve úbytek kostní hmoty větší než 2,5 T-skóre je považován za nemoc - **patologickou osteoporózu**, kterou je třeba léčit.

Závislost denzity kostního minerálu na věku

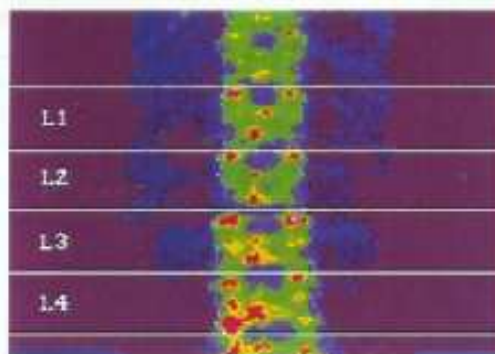


**I. Ortopedická klinika
Bratislava, Hlboká 7**

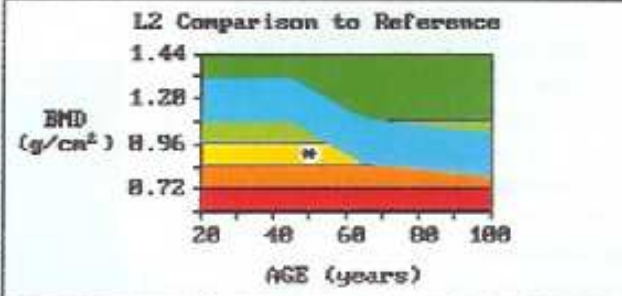
pred.Prof.MUDr.Makai F. DrSc.denzito.Doc.MUDr.Vojtassak J, CSs

PATIENT ID:
NAME:

SCAN: 1.3z 24.10.95
ANALYSIS: 1.3z 24.10.95



ID: SCAN DATE: 24.10.95



L2 BMD (g/cm²)¹ 0.908 ± 0.03
L2 × Young Adult² 76 ± 3
L2 × Age Matched³ 80 ± 3

Age (years).....	50	Large Standard.....	271.79	Scan Mode.....	Fast
Sex.....	Female	Medium Standard.....	202.20	Scan Type.....	DPX-L
Weight (Kg).....	62.0	Small Standard.....	143.32	Collimation (mm).....	1.60
Height (cm).....	163	Low keV Air (cps)....	318947	Sample Size (mm).....	1.2x 1.2
Ethnic.....	White	High keV Air (cps)...	445921	Current (uA).....	3000
System.....	7071	Rvalue (Nfat).....	1.349(21.3)		

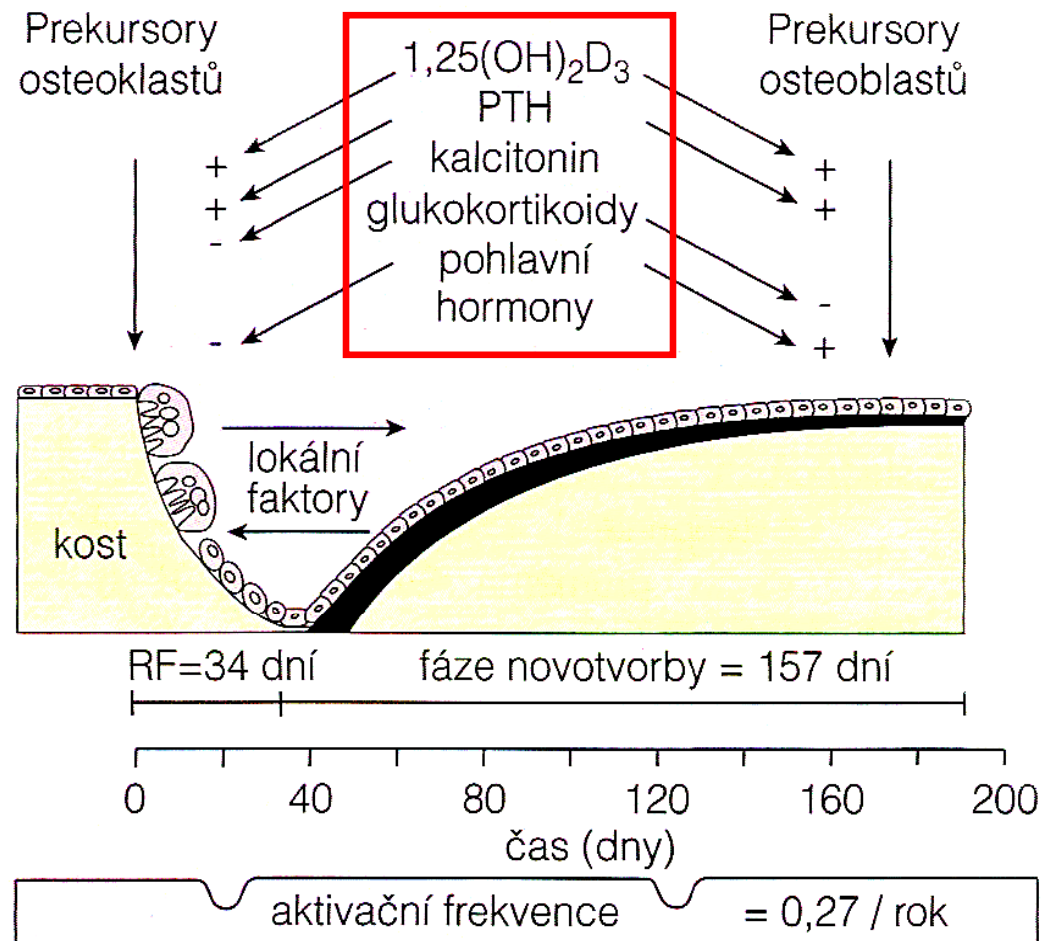
REGION	BMD ¹ g/cm ²	Young Adult ²		Age Matched ³	
		%	Z	%	Z
L1	0.874	77	-2.14	82	-1.58
L2	0.908	76	-2.43	80	-1.87
L3	0.968	81	-1.93	85	-1.37
L4	1.063	89	-1.14	94	-0.58
L1-L2	0.890	77	-2.16	82	-1.60
L1-L3	0.921	79	-2.08	83	-1.52
L1-L4	0.961	81	-1.82	86	-1.26
L2-L3	0.942	79	-2.15	83	-1.59
L2-L4	0.987	82	-1.78	87	-1.22
L3-L4	1.016	85	-1.53	90	-0.97

1 - See appendix E on precision and accuracy. Statistically 68% of repeat scans will fall within 1 SD.

2 - Germany AP Spine Reference Population, Ages 20-45. See Appendices.

3 - Matched for Age, Weight(males 50-100kg; females 35-80kg), Ethnic.

Regulace remodelace kosti



RF - resorpční fáze

Aktivační frekvence - častost aktivace kostních remodelačních jednotek

Podle: Štěpán J. Osteoporóza v praxi. Praha, Triton 1998.

Kostní tkáň

Kostní tkáň je tkání metabolicky velmi aktivní, i když se to při povrchním pohledu nezdá. Po ukončení růstu kostí pokračuje **nepřetržitá remodelace** kostí, osteoresorpce a novotvorba. Na rovnováze obou těchto dějů závisí objem a pevnost kosti.

Remodelaci zajišťují kostní buňky:

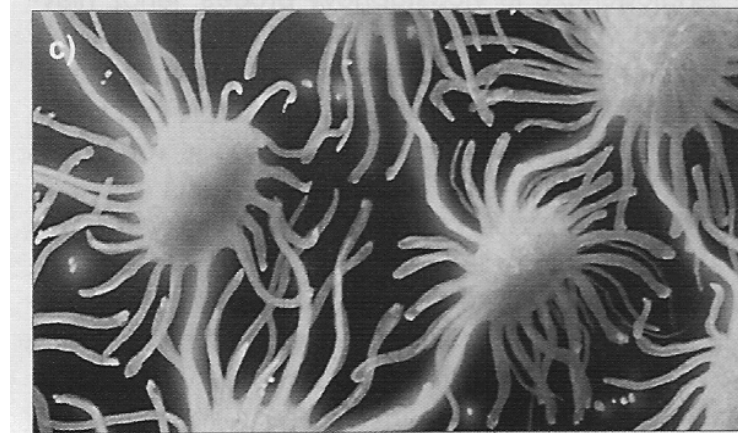
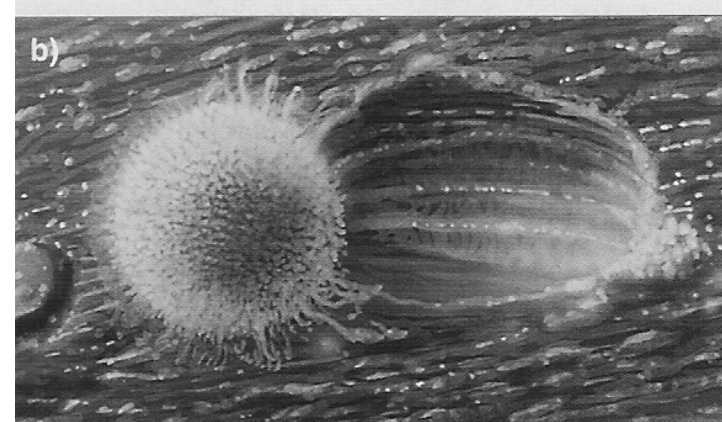
osteoklasty (modifikované makrofágy, resorpce kosti),
osteoblasty (typ fibrocytů, novotvorba kostní tkáně) a
osteocyty (vznikající přeměnou osteoblastů), které
parakrinně ovlivňují aktivitu obou předcházejících typů.
Vylučují interleukiny, TNF, osteoprotegerin,
prostaglandiny a četné další růstové faktory.

Kostní buňky

Osteoblasty jsou na povrchu dorůstající nebo remodelující se kosti, méně i uvnitř relativně pasivní dospělé kosti. Syntetizují a ukládají kostní matrix, mineralizují ji, postupně se v ní usídľují a mění na osteocyty. Povrch váže alkalickou fosfatázu, uplatňující se v mineralizaci matrix.

Osteoklasty jsou v místech aktivní eroze na povrchu kosti, v tzv. resorpčních jamkách. Na straně resorpce mnoho lyzozomů s vysokou aktivitou kyselé fosfatázy. Fagocytují kolagen a jiné organické složky matrix.

Osteocyty tvoří hlavní složku dospělé kosti, v níž jsou rozptýleny v lakunách, propojením výběžků vytvářejí složitou celulární síť. Průměrná délka jejich života se odhaduje na 25 let, odumírání iniciuje resorpci.



Celkové složení kostí

Voda 25 % kompakta (12 % zubní cement, 10 % dentin, 1 % zubní sklovina)

Organické součásti 30 %

Minerální složky 40 % kostní hmoty.

V sušině organické součásti 40 – 45 %
minerální součásti 60 – 55 %

Extracelulární hmota:

organické součásti - kolagen typu I více než 90 %

proteoglykany 5 %

sialoprotein

osteokalcin

citrát

minerální součásti - z nich hydroxylapatit $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$
spolu s oktakalciumfosfátem $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_8 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
a amorfním kalciumfosfátem $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ celkem 85 %

CaCO_3 10 %

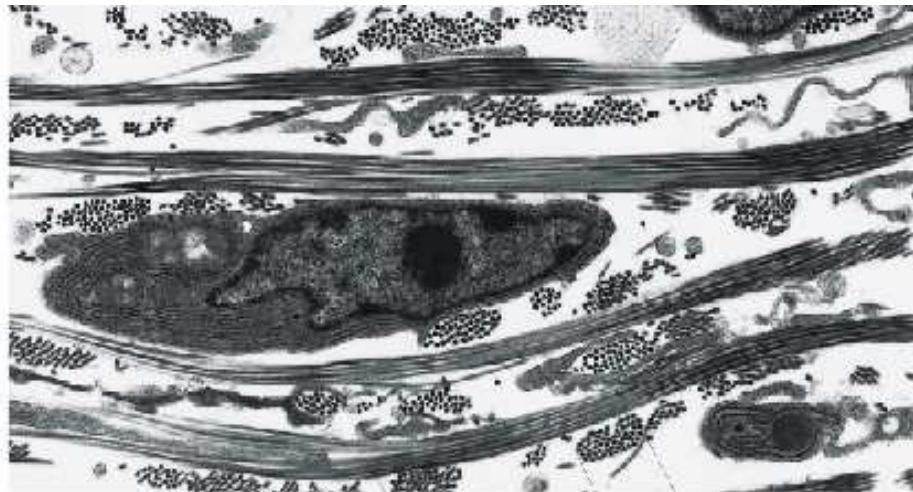
CaF_2 0,3 %

CaCl_2 0,2 %

$\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ 1 %

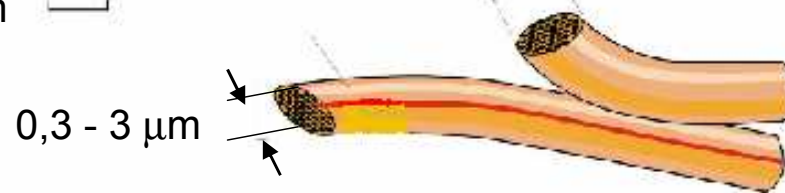
alkalické soli 2 %

Struktura kolagenových mikrofibril



elektronoptický obraz
řidkého pojiva

1 μm



mikrofibrila - plst'ovitá
splet' profibril

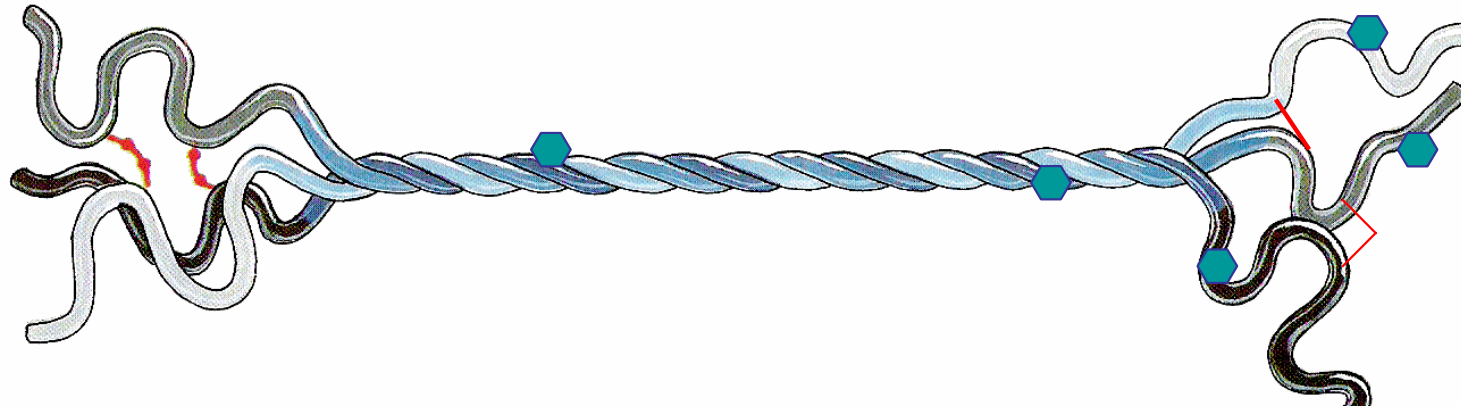
profibrila - vzniká agregací
tropokolagenových jednotek



tropokolagenová jednotka 300 x 15 nm
(trojšroubovice - u kolagenu I 2 řetězce
 α_1 I a 1 řetězec α_2 I)

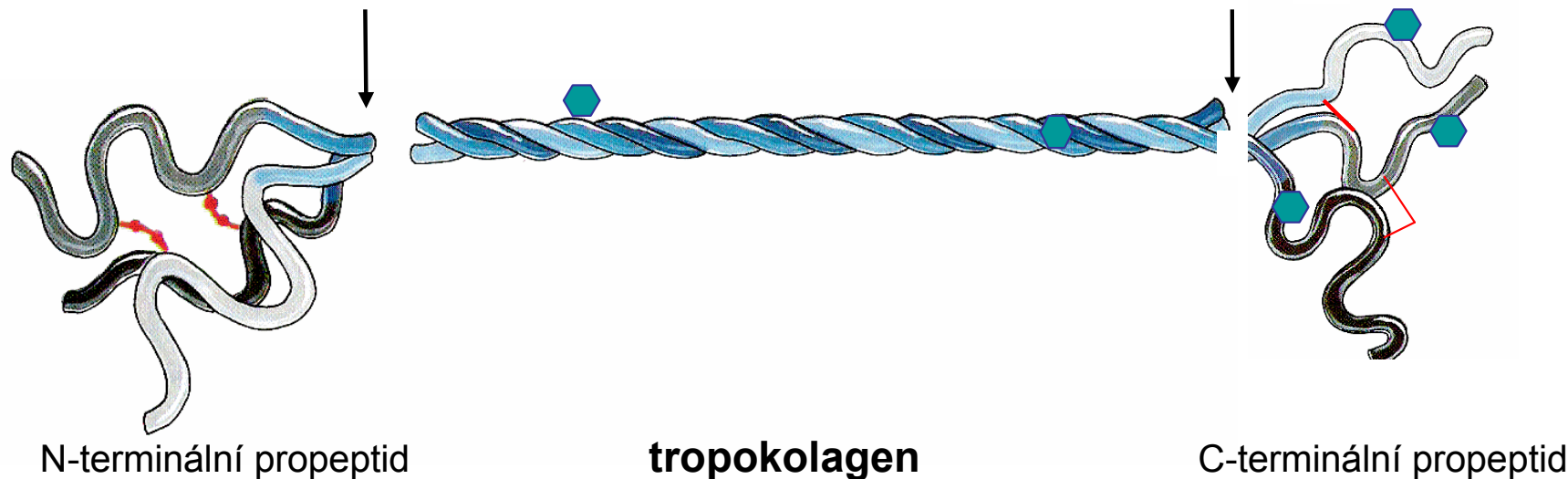


Vznik trojšroubovice ze středních částí řetězců prokolagenu



Přeměna prokolagenu na tropokolagen

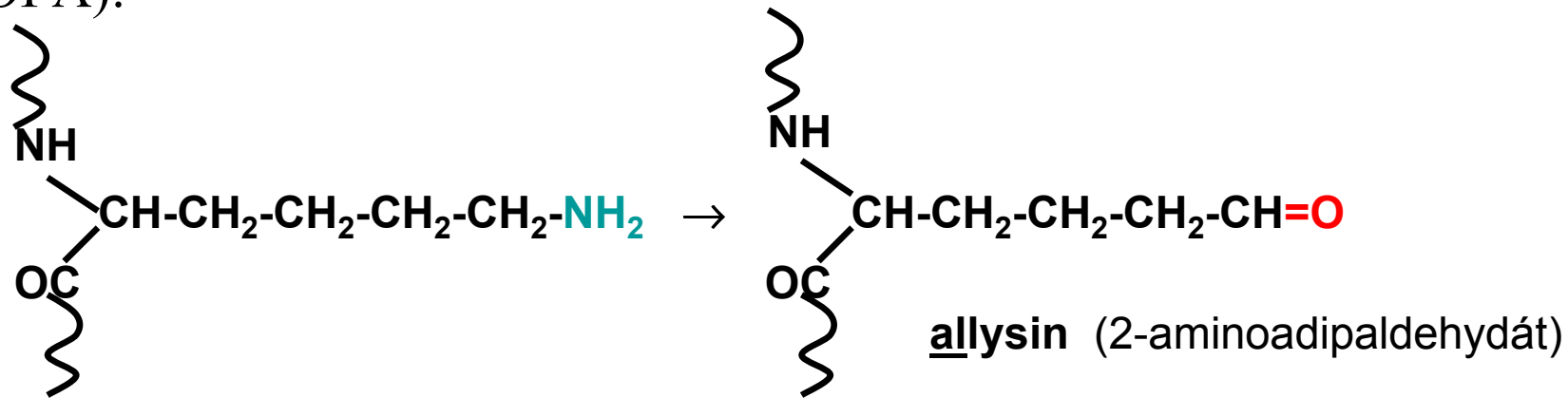
Specifické proteinázy odštěpují v místech nehelikálních úseků globulárně uspořádané (a disulfidovými můstky stabilizované) N-terminální a C-terminální propeptidy (v klinické biochemii zkratky PICP a PINP).



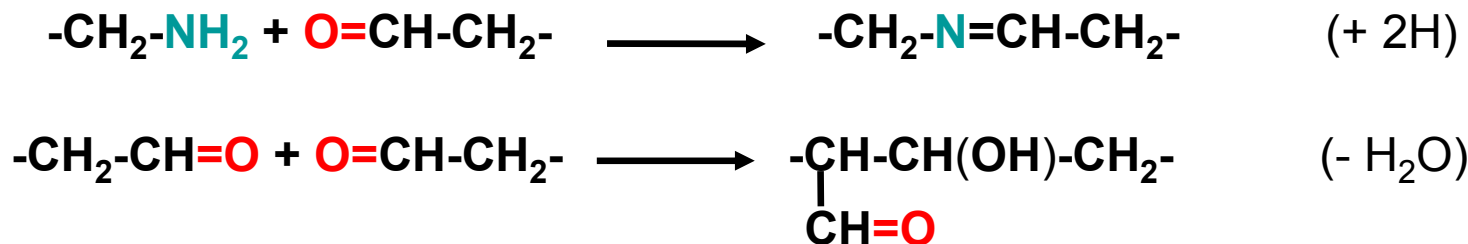
Vznik kovalentních příčných vazeb - zrání kolagenu

Výchozí reakcí je oxidační deaminace ϵ -aminoskupiny postranních řetězců lysinových nebo neglykosylovaných hydroxylysinových zbytků.

Lysyloxidáza je extracelulární kuproprotein s chinonovým koenzymem (TOPA):

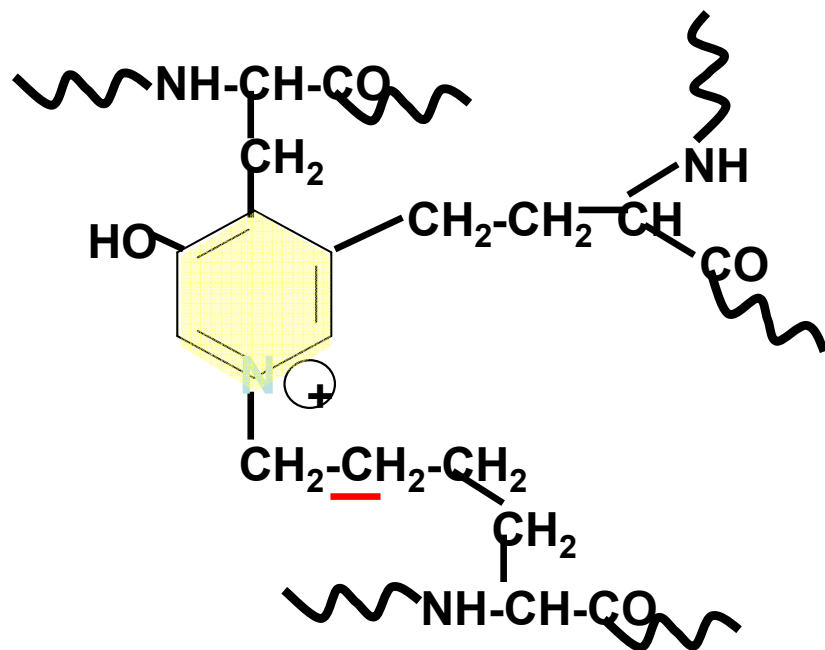


V enzymově nekatalyzovaných reakcích vznikají **meziřetězcové** můstky buď typu **aldiminu** (Schiffovy báze), které se stabilizují redukcí na tzv. lysinonorleucinový můstek, nebo typu **aldolu** s **volnou aldehydovou skupinou**, které se stabilizují eliminací vody:



Aldiminové můstky mohou reagovat s aldehydovou skupinou jiného postranního řetězce allysinu. Uzavře se tím heterocyklický pyridinový kruh, svazující kovalentně tři různé řetězce protofibrily kolagenu - vzniká intermolekulární příčný **můstek hydroxypyridinového typu**.

Na těchto můstcích mohou v každé tropokolagenové podjednotce participovat pouze čtyři lysinové zbytky, dva poblíž N-konce řetězců a dva poblíž C-konce. Hydroxypyridinové můstky proto poutají v mikrofibrilách N-konce s C-konci různých, sousedících tropokolagenových jednotek.



Struktura hydroxypyridinu je velmi stabilní. I po hydrolýze peptidových vazeb ve fragmentech kolagenu (např. vyloučených do moče) ji lze stanovovat jako tzv. **deoxypyridinolin** nebo **pyridinolin**; liší se vzájemně jen přítomností alkoholické skupiny, podílel-li se na vzniku hydroxylysin (hydroxylová skupina navázána na uhlíku ve vzorci zvýrazněném).

Biochemické markery kostního metabolismu

používané v klinické biochemii u osteoporózy a jiných poruch metabolismu kostní tkáně:

Biomarkery novotvorby kosti

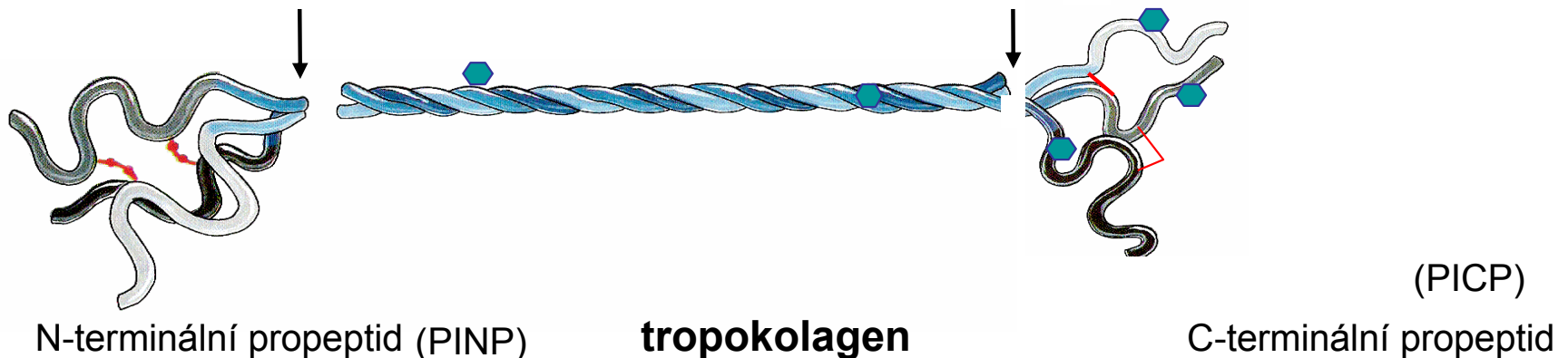
Katalytická koncentrace **kostního izoenzymu ALP** v séru

- enzym je markerem aktivity osteoblastů, je jejich ektoenzymem. (Jen hrubou orientaci může poskytnout stanovení celkové ALP v séru).

Koncentrace **osteokalcinu (BGlaP)** v séru

- osteokalcin je produkován osteoblasty, nejdůležitější nekolagenní protein kostní matrix. Syntéza e indukována kalcitriolem. Moduluje remodelaci.

Koncentrace **N- nebo C-terminálních propeptidů prokolagenu I** v séru



Biomarkery kostní resorpce

Katalytická koncentrace **kostního izoenzymu ACP** v séru

- jde o jeden ze šesti izoenzymů kyselé fosfatázy (zvaný též tartarátrezistentní ACP). Je považován za marker osteoklastů.

Stanovení **C-terminálního telopeptidu kolagenu I (ICTP)** nebo

C-terminálního oktapeptidu (CTX) v séru nebo v moči

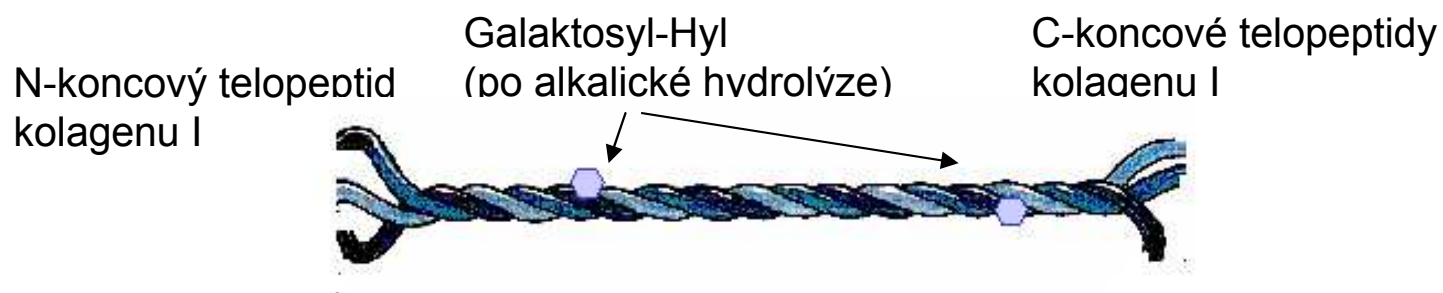
- z C-koncové nehelikální části kolagenu I, bez příčných vazeb

Exkrece **N-terminálního telopeptidu kolagenu I (INTP, NTx)** močí

- obsahuje někdy i příčné vazby

Stanovení **deoxypyridinolinu a pyridinolinu** anebo

stanovení **galaktosylhydroxylysinu** močí.



Stanovení exkrece **hydroxyprolinu** (vázaného nebo i volného) močí

- je starší, dnes již opouštěný marker odbourání kolagenu.