

Az intermittáló parathormon-kezelés hatásai a csontvázra: a csont átépülésére és szerkezetére kifejtett hatások

J Compston, Bone 2006. okt. 12 (online közlés alapján)

A parathormon-peptidek mindennapi adagolásával csökkenthető az osteoporosisban szenvedő posztmenopauzális nőket fenyegető csigolyatörések kockázata. Sőt, a non-vertebrális csonttörések számának csökkenését is bizonyították. Tekintve, hogy a folyamatos PTH-kezelés döntően katabolikus hatású a csontozatra, rendkívül fontosak azok a mechanizmusok, melyek révén az intermittáló adagolás anabolikus hatást fejt ki.

Az intermittáló PTH anabolikus csonthatásának sejtszintű és szerkezeti alapjai a szivacsos csontállományban

PTH kezelés hatására nagymértékben megnő a csigolyák területegységre számított ásványianyag-sűrűsége. Posztmenopauzális osteoporosisban szenvedő nőket napi 20 µg vagy 40 µg rekombináns humán PTH 1-34 peptiddel kezelve, a 19 hónapos kezelés során 10–15%-os BMD növekedést észleltek. A változás nagyságrendje amellett szól, hogy jelentősen fokozódik a csontképződés, ám továbbra sem teljesen ismert, hogy ez milyen mechanizmusoknak köszönhető.

A szivacsos csontállomány mennyiségét a csontátépüléskor bekövetkező, illetve újdontképződéssel megvalósuló csontképződés gyarapíthatja. Az előbbi akkor növeleli a legnagyobb mértékben a csonttömeget, ha az átépülés ütemének gyorsulásán kívül a folyamat mérlege is pozitív. Általános feltételezés szerint az utóbbi az egyes csontátépítő-egységekben található csontszövet mennyiségének növekedésére vezethető vissza. Újdontképződéses csontgyarapodás akkor jön létre, ha a csont képződését nem előzte meg csontreszorpció; ez felnőttkorban, ép csontokon általában nem észlelhető.

Kétféle stratégiát dolgoztak ki a csontképződés kétféle mechanizmusának azonosítására. Az első a csontképződés PTH adását követő fokozódásának időbeli lefolyásán alapul. Nevezetesen, ha az átépülés (kb. 6 hetes) reszorpció fázisának befejeződése előtt észlelhetők a fokozott csontképződés jelei, akkor megalapozott feltételezni, hogy csont-újdontképződés zajlik. A másik módszer a képződött csontállomány alatti csontfelszín küllemét veszi alapul. Csontátépülés esetén – a lezajlott csontreszorpció nyomaként – egyetlen a csontfelszín és a kollagénrostok szakadásai is a korábbi reszorpció nyomait képezik. Ezzel szemben, újdontképződés esetén az új csontállomány alatti csontfelszín sima és a kollagénrostok lefutása is hasonló a környező csontszövet rostjaiéhoz.

Irodalmi adatok szerint, ciklikus hPTH (1-34) peptid kezelésben részesülő posztmenopauzális osteoporosisos

nőbetegeken a kezelés elkezdése után 28 nappal vett csontbiopsziás mintákban szignifikánsan nagyobb volt a kettős tetracyclin-jelöléssel észlelt felszíni csontképződés üteme, mint a kontroll csoportban. Ez amellett szól, hogy a kezelés ezen, korai szakaszában nyugvó csontfelszínen következett be csontképződés. Más szerzők négy-szeres tetracyclin-jelölést alkalmaztak, annak érdekében, hogy a rövidtávú (4 hetes) kezelés hatására bekövetkezett változásokat egyetlen biopsziás mintában vizsgálhassák. Csont-újdontképződés és átépüléses csontképződés kombinációját figyelték meg; az utóbbi volt túlsúlyban, a keletkezett szivacsos állomány 70%-a, illetve az endocorticalis állomány 78%-a átépüléssel keletkezett. A kezelés korai szakaszában azokon a helyeken indult meg csont-újdontképződés, amelyeken a kezelés elkezdésekor már zajlott a csontátépülés. Feltételezték, hogy az újdontképződéses csontgyarapodás jelentős részben a reszorpció lacunák határain túlterjedő csontképződésnek volt köszönhető.

A „túlszordulás” lehetősége tovább bonyolítja az újdontképződéssel, illetve csontátépülés során keletkező csontállomány megkülönböztetését, ugyanis ezt a jelenséget egyaránt eredményezheti a csontátépítésben már részt vevő osteoblastok apoptózisának visszazorulása, vagy a csontátépítő-egységek szomszédságában lévő elő-sejtek aktiválódása. A csont-újdontképződéshez a PTH-nak közvetlenül aktiválnia kell az elősejteket, hogy azok aktív osteoblastokká alakulhassanak át.

Ezek az adatok azt tükrözik, hogy az intermittáló PTH kezelés korai szakaszában csont-újdontképződés zajlik a szivacsos és az endocorticalis állományban, azonban ez gyakran nem kizárólagos. A kezelés első hónapjában a csontszövet gyarapodása legfeljebb harmadrészben köszönhető a csont-újdontképződésnek, a kezelés időtartamának hosszabbodásával azonban ez háttérbe szorulhat.

A csontreszorpció-markerek szintjeinek teriparatid kezelés után észlelhető emelkedése a csontátépülés ütemének fokozódása mellett szól. Ez a csontképződés fokozódása után jelentkezik, majd 6-12 hónap múlva tetőzik.

Ily módon a PTH csonttömeget növelő hatásának háromféle mechanizmusa tételezhető fel. Az első mechanizmus a valódi (a csontátépülés aktivitásától független, nyugvó csontfelszíneken zajló) újdontképződés. A második az előbbi és az átépülés kombinációja, ennek során a csontképződés túlterjed a reszorpció lacuna határain. A harmadik mechanizmus a csontátépülés ütemének fokozódása, a csontmennyiség gyarapodásával.

Az intermittáló PTH kezelés hatása a szivacsos csontállomány mikroszerkezetére

A csontreszorpció-gátlók fenntartják a csontszerkezet állapotát, az anabolikus készítmények ezzel szemben megszüntethetik a szerkezet károsodását. Az intermittáló PTH kezelés hatásainak vizsgálata során – a trabeculák alakjának és konnektivitásának elemzésével – szereztek bizonyítékot arra, hogy ez valóban bekövetkezhet. Nevezetesen, osteoporosisos férfiakban és nőkben 3 éves PTH (1-34) peptiddel végzett kezelés után nőtt a trabecularis-csomópontok sűrűsége. A csontgerendák és lemezek részarányát leíró strukturális modell-index a csontszerkezet életkorfüggő hanyatlásának tendenciaszintű enyhülését tükrözte. Érdekes módon, a trabeculák vastagságának növekedése gyakran csekély és statisztikailag általában nem szignifikáns mértékű volt. Egyes vizsgálatok megállapítása szerint nő a szivacsos csontállomány felszíne és térfogata. Az említett megállapítások és a csigolyák csontsűrűségének jelentős növekedése közötti ellentmondás oka nem ismert.

Az intermittáló PTH kezelés hatása a kompakt csontállományra

Az ásványianyag-sűrűség zömmel szivacsos állományban (például a csigolyákon) megfigyelt, jelentős növekedésével ellentétben, a javarészt corticalis állományt tartalmazó csontok sűrűsége alig nő, vagy éppenséggel csökken. A későbbi vizsgálatok azonban kiderítették, hogy – legalábbis néhány régióban – előnyösen változik a corticalis állomány szerkezete is; ezt látszik alátámasztani a non-vertebrális törések gyakoriságának csökkenése is.

A crista ilei-ben következetesen kimutatták a corticalis állomány vastagodását. Ez a vastagodás – legalább is részben – a fokozott endostealis csontképződésnek tulajdonítható.

Egy keresztmetszeti vizsgálat, random besorolás alapján placebo-készítménnyel, illetve 20, vagy 40 µg/nap teriparatiddal kezelt, osteoporosisban szenvedő posztmenopauzás nőknél, perifériás kvantitatív CT-vel (pQCT), a radius distalis szakaszán tanulmányozta a kéregállomány szerkezeti és szilárdsági mutatóit. Az aktív szerrel kezelt csoportokban a teljes, illetve corticalis csontfelület, a csont teljes ásványianyag-sűrűsége és a periostealis körfogat mind szignifikánsan meghaladták a placebo-csoportban mért értékeket.

A csípőtáji régió szerkezeti jellemzőinek elemzésével a combnyak keresztmetszeti területének növekedését mutatták ki teriparatiddal kezelt nőknél; ez kedvezően hatott a csont biomechanikai jellemzőire.

PTH kezelés hatására tehát – legalább is néhány régióban – megvastagodik a kéregállomány. Ezt a változást

kezdetben a kéregállomány porozitásának fokozódása kísérheti. A corticalis vastagság növekedéséhez a fokozott endocorticalis csontképződés is hozzájárul. A corticalis állomány változásai régióként eltérőek és azok mechanikai terhelésének változásaitól is függhetnek.

Az intermittáló parathormon kezelés hatása a csont-mátrixra és ásványi összetételére

A mátrix mineralizációja és a kollagénrostok keresztkötései is befolyásolhatják a mechanikai szilárdságot. A mineralizáció foka és eloszlása szorosan összefügg a csontanyagcsere ütemével. Intermittáló PTH kezelés előtt és után a crista ilei-ből vett biopsziás mintákon a mineralizáció sűrűségének csökkenését és heterogenitásának fokozódását mutatták ki. Mindez csont-újdonképződésre utal, bár a kollagén szerkezetében nem észleltek jelentős változásokat.

Egy másik vizsgálatban a crista ilei szivacsos, endostealis és periostealis csontállományában egyaránt szignifikáns volt a kezelés hatása: a teriparatid hatására csökkent a mátrix mineralizációja és a kristályok érettsége, továbbá a divalens kollagén keresztkötések kerültek túlsúlyba. Bár e változások biomechanikai következményei egyelőre nem ismertek, a csont „fiatalodását” tükrözik, és ennek megfelelően hozzájárulhatnak a csontszilárdság fokozódásához és a csonttörések kockázatának PTH kezeléstől várható csökkenéséhez.

Az intermittáló PTH kezelés anabolikus csont hatásainak potenciális klinikai jelentősége

A csontátépülést és csont-újdonképződést serkentő PTH ideálisnak bizonyulhat a csontanyagcsere lelassulásával járó betegségekből, például hosszú távú glucocorticoid-kezelés okozta csontkárosodás, vagy a renális osteodystrophia egyes válfajainak kezelésére. Közelmúltban arról számoltak be, hogy a teriparatid csonttörések kockázatát csökkentő hatása a csontanyagcsere kezelés előtti ütemétől függetlenül érvényesült. Ezt szem előtt tartva a teriparatid lassú csontanyagcsere esetén is hatásosnak bizonyulhat. A PTH kezelés nem csupán megóvja a csont mikroszerkezetét, hanem javítja is azt, ezért súlyos – jelentős szerkezeti károsodással járó – osteoporosisban a PTH hatékonyabbnak bizonyulhat a csontreszorpció-gátlókkal szemben. A csigolyák csontsűrűségének rendkívül jelentős mértékű gyarapodása vélhetően a csonttörés-megelőző hatás fokozódásában is megmutatkozik. A kompakt csontállományra kifejtett kedvező hatása révén a PTH non-vertebrális csontvázrégiókban is hatásosnak bizonyulhat. Mindazonáltal, az utóbbiakban a PTH hatásai régió-specifikusak lehetnek.