

Utazás a csontsejtek koponyája körül

Építő és bontó szövetdinamikák az osteoporosis kialakulásában

Papp István dr., Hollósy Ferenc dr., Szentpéteri Imre dr., Szentesi Margit dr.
 Százhalom Egészségügyi Központ, PRG Kft, 2-es Nőgyógyászati Klinika SE, Budai Irgalmasrendi Kórház,
 Reumatológia Tanszék

A csontszövet szerves és szervetlen állományának csökkenése osteoporosist eredményez. Magyarországon a teljes népesség 20%-át érinti, azaz előfordulása magasabb, mint a diabetes mellitusnak, így népbetegségnek tekinthető. A 60 év körüli nőknél 50%-ban, a 70 év felettiéknél pedig még magasabb arányban fordul elő. Magas életkorban előtérben állnak a súlyos komplikációk, mint a combnyaktörés. Sajnos a diagnózis felállításakor a csontrendszer vesztesége elérheti a 20%-ot, így csak az állapotmegőrzés és kismértékű visszaépítés lehetséges. Egyértelmű, hogy nagy hangsúlyt kellene fordítani a megelőzésre, ez azonban nem mindig valósul meg. A kutatás és a társadalmi tevékenység azonban folytatódik, évről-évre mind hatékonyabb gyógyszerek jelennek meg, a társadalmi programok és támogatás pedig mind szélesebb körű.

A csontszövet 30%-ban szerves, 70%-ban pedig szervetlen (20% víz, 50% ásványi só) anyagokból épül fel. A szerves állomány 98%-a szerves mátrix, amelynek 98%-át collagen, a többit osteocalcin, proteoglycan, ill. osteolipidek alkotják. Az 1-2%-ot kitevő sejt elemek az osteoclastok, osteoblastok és az osteocyták. A szervetlen állomány 95%-a hydroxyl-apatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), egy komplex vegyület, amelynek a pontos szerkezete még tisztázatlan. Kb. 5%-ot tesz ki a Ca-carbonat, Mg, Na, K és fluoro-hydroxyl-apatit. Az ásványokból épülő szervetlen állomány szabad collagen rostokra rakódik le, az antigravitációs erővonalaknak megfelelően. A szabad collagent mucopolysacharidok védik, ezeket az osteoblastok mozdítják el, így ütemezve a mineralizációt.

A hydroxyl-apatitot pirofoszfátok védik a kicsapódástól, melyeket az osteoblast eredetű alkalikus foszfát bont (egyben foszfátot szabadítva fel a mineralizációhoz). A csont trabecularis szerkezetében folyamatos remodelling (azaz csontképződés és leépülés) zajlik, amelyben a mezenchymalis eredetű osteoblastok építő, a haematopoeticus (monocyta-macrophag) eredetű osteoclastok pedig bontó szerepet töltenek be. A két sejtvonal a humorális és antigravitációs parancsoknak megfelelően szorosan együttműködik. Az osteoblastok a csont-templátot építik fel, melyre ráakódik a mineralizáció; az osteoclastok pedig bontanak. Az osteocyták szerepe tisztázatlan, de feltételezhetően „belső karmesteri” szerepet töltenek be, a hidrosztatikus csatornácskák szabályozása által.

REMODELLING

A trabecularis felszíneket fedősejtek, bélés-sejtek (lining cells) borítják, melyeken az aktiválódó osteoclastok

áttörnek és elkezdik a reszorpciós (vándorló) tevékenységüket. A kivájt üregecskéket macrophagok tisztítják, majd neovascularisatio következik be; az erek által továbbított növekedési faktorok hatására a megjelenő osteoblastok aktiválódnak, osztódnak és elkezdnek új csontmátrixot építeni.

Tevékenységük elvégzésével az osteoblastok lépésről-lépésre beépülnek a mátrixba, és osteocytákká degradálódnak. A következőkben a mátrix elmeszesedik (mineralizálódik): ehhez az osteocalcin (K-vitamin segítségével képzett) gamma-carboxy-glutaminsav komponense szállítja a Ca^{++} -t. Az alkalikus foszfát biztosítja a foszfátot, mely calciumhoz hasonló fontosságú helyi elem.

A remodelling szabályozásának a kulcsa a RANK – RANKL – OPG molekuláris rendszer. A RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B) a TNF-családba tartozó cytokin molekula, mely az osteoclastogenesisist szabályozza. Régebben osteoprotegerin ligandnak (OPGL), osteoclast differenciálódási faktornak (ODF), vagy TNF-related activation-induced cytokineknek (TRANCE) nevezték. Egy ligand mely a RANK-hoz kötődik, és ezáltal aktiválja az osteoclastokat. Három altípusa közül kettő transzmembránprotein; egy harmadik pedig szolúbilis forma.

A RANKL-aktiválódását calcitriol, növekedési faktorok (TGF- β 1, FGF2, PTH-rP), cytokinek (IL-1 β , IL-11) befolyásolják. Gyulladásos kórképekben (pl. rheumatoid arthritis) a T-lymphocyták és osteoblastok emelkedett RANKL termelése hozzájárulhat a fokozott csontreszorpció beindulásához. A folyamat tehát az aktiváció \rightarrow csontreszorpció \rightarrow reverzió \rightarrow csontképzés irányában halad.

A RANK egy transzmembrán receptor, mely elsősor-

ban a haematopoeticus eredetű (monocyta) osteoclast-prekurzor-sejtekben (OPC), osteoclastokon, fibroblastokon, dendritikus sejteken és T- ill. B-lymphocytákon expresszálódik. Receptorként adapter proteinek segítségével aktiválja a nitrogén-aktivált protein kináz (MAPK) kaszkádot, ami az NF- κ B és az AP-1 transzkripciósi faktorokat aktiválva hozza létre a tipikus sokmagvú aktív osteoclastokat, melyek a resorptiót végzik. A folyamathoz az osteoblastok által termelt M-CSF is szükséges.

A régebben osteoclastogenesis inhibitory factornak (OCIF) nevezett osteoprotegerin (OPG) a TNF-receptorcsalád tagja, és áltreceptorként köti a RANKL-t, azaz megakadályozza, hogy az a RANK-hoz kötődjön. Elsősorban az osteoblastok szekretálják az OPG-t, de más szövetekben más sejtek termelik, pl. az immunsejtek közül lymphocyták és dendritikus sejtek. A csontszövetben azonban az OPG termelődés lassítja a csontreszorpciót; a folyamatot serkentik az osteoblastokra stimulálólag ható hormonok sora: calcitriol, TNF- α , IL-1 β és az ösztrogén.

A folyamatos egyensúlyállapot fenntartásában szerepet játszik a csontokat ért mechanikus stimulus (antigravitációs testmozgás), melynek eredményeképpen az osteocyták adják ki a parancsot az osteoblastoknak, hogy elkezdjenek RANKL-t termelni: a mérleg a csontreszorpció lassításának és a csontépítés gyorsításának irányába tolódik el.

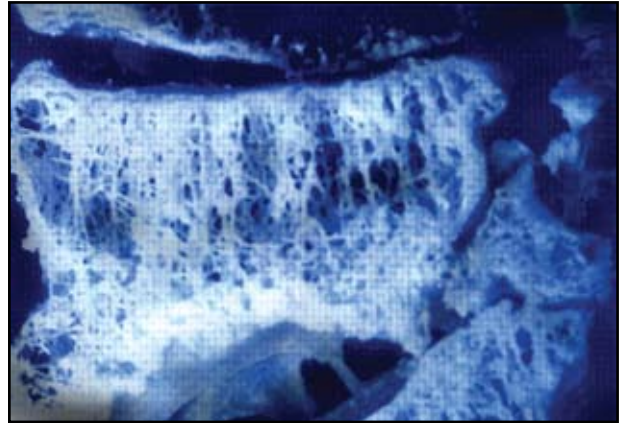
Kóros állapotokban a RANKL/OPG arány a RANKL-túlsúly irányába tolódik el, mely révén az osteoclastok aktiválódnak, és nagymértékű csontreszorpció indul meg. Ilyen csontvesztő állapotok: postmenopausalis osteoporosis, hyperparathyreoidismus, rheumatoid arthritis etc. A RANKL/OPG molekuláris termelődés gátlása tehát hozzájárulhat a csonttrikuláz megállításához.

Az említett hormonok, cytokinek és növekedési faktoriok, valamint a pH befolyásolja a csontépítés és csontlebontás egyensúlyát. Kialakult acidózis direkt módon Osteoclast kiemelkedik az üregből Osteoclast kiemelkedik az üregből gátolhatja a mátrix kialakulását, és a mineralizációt, fokozva a lebontást. Az ösztrogének és androgének elsősorban az osteoblastokra hatnak, fokozva a collagen, proteoglycan és osteocalcin termelést, és ezáltal a csontfelépülést.

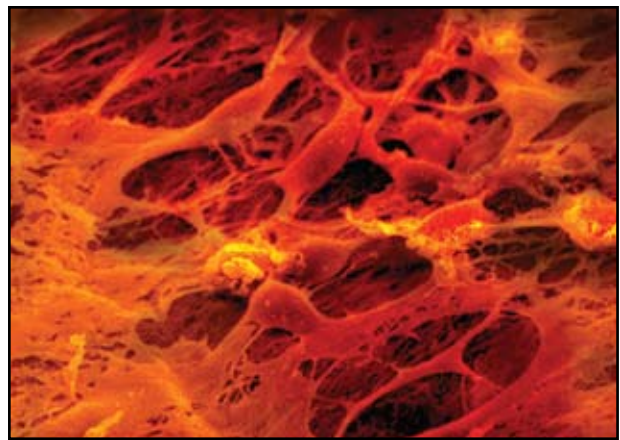
CSÚCS-CSONTTÖMEG

A csonttömeg a növekedési maximumát 18-25 év között éri el, melyet csúcs-csonttömegnek nevezünk (Peak Bone Mass, PBM). Növelése fiatal korban sporttal, fizikai aktivitással és fehérjékben, Ca-ban gazdag táplálkozással érhető el. Minél magasabb ez a csúcs-csonttömeg, annál inkább megelőzhető az osteoporosis következményei; ugyanis később éri el a törésre hajlamos alacsony osteodenzitást.

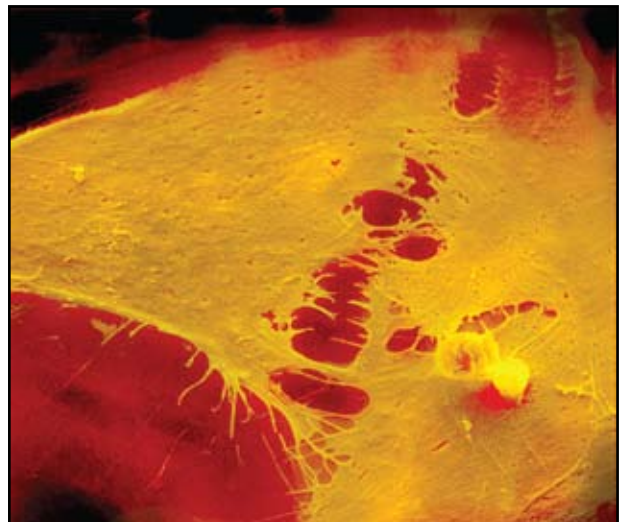
A tünetek megjelenése így elvileg kitolható lenne, a gyakorlatban azonban a postmenopausás és postandropausás periódusban a folyamat felgyorsul; a



Csigolyafractura



Csontfelszín reszorpciós üregekkel és osteoclastokkal

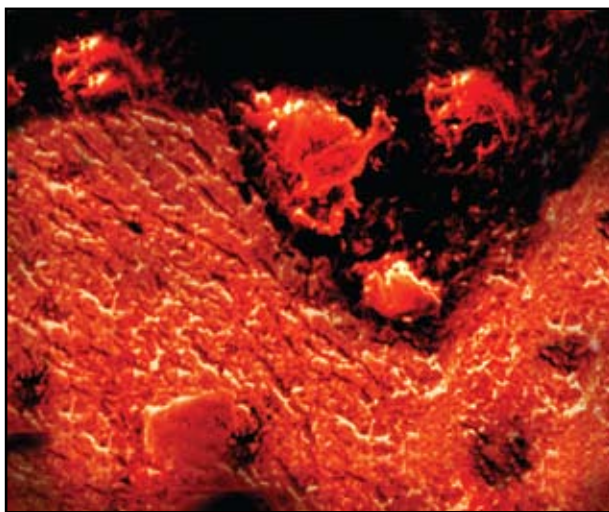


Osteoblastok összekapaszkodása

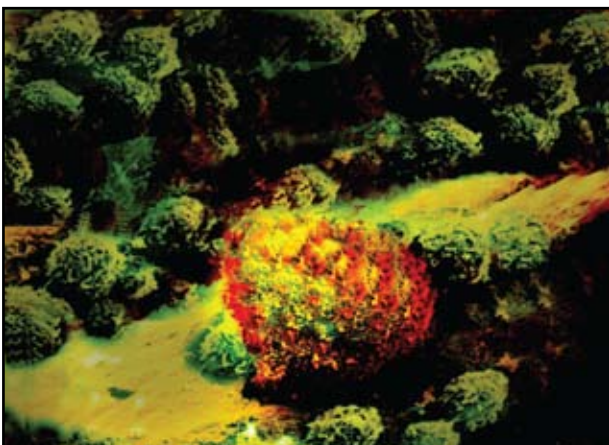
nőkben gyorsabb a folyamat, a se-ösztrogén szint drámai csökkenésének köszönhetően (51. életév körül). A férfiakban ugyanez a folyamat lassabban következik be, és 60-70 éves korra tehető. 35 éves kor felett a csonttömeg leépülése elérheti az évi 1%-ot, amelynek üteme függ a szedentáris életmódtól.



Csontfelszín a kiemelkedő osteoclasttal és Howship lacunával



Csontfelszín fedősejtekkel



Vándorló osteoclast barázdával

Primer, idiopathias osteoporosisról beszélünk, ha a kiváltó ok ismeretlen. *Juvenilis*, ha 20 éves kor előtt következik be, és *érett kori*, ha 40 év feletti. *I-es típusú postmenopausás osteoporosisról* beszélünk, ha a folyamat kialakulása összeköthető a perimenopausás ösztrogénvesztéssel. A petefészek ciklusos

ösztrogéntermelése védelmet jelent a premenopausás nők részére.

II-es típusú senilis osteoporosisról beszélünk, ha 70 év felett (mindkét nemből) alakul ki, elsősorban felgyorsult katabolizmus miatt. Számos korállapot (pl. mellékpajzsmirigy-túlműködés) súlyosbíthatja.

SZEKUNDER OSTEOPOROSIS

Többféle mechanizmusról beszélhetünk: csökkent mátrixképzés, fokozott csontlebontás, endokrin okok, csökkent Ca-bevitel/felszívódás/vesztés járulhat hozzá. Időskori alultápláltság, fehérjehiány, csökkent ízérzésvégvény eredményeképpen a collagen-szintézis és növekedési hormontermelődés (GH) alacsonyabb lehet. Fokozott gluconeogenesis a csontokból fehérjét von el; hasonlóan hat a krónikus májbetegség, alkoholizmus, acidózis, COPD, krónikus uraemia. Bizonyos gyógyszerek: a methotrexát (mint folsav antagonistája), és a heparin csökkenti a mucopolysaccharidok képzését, a kumarinok (K-vitamin antagonisták) az alvadási fehérjék szintézisét csökkentik, egyben az osteocalcint is. Ennek eredményeképpen a hosszas alvadásgátlás osteoporosist hozhat létre, akárcsak a steroidok, melyek csökkentik a se-Ca szintet, az osteocalcint, osteopontint és az alkalikus foszfatáz termelést. A gluconeogenesis fokozásával ez esetben is csökken a csont fehérjetartalma.

Krónikus gyulladások (pl. rheumatoid arthritis), kötőszöveti betegségek (pl. osteogenesis imperfecta, homocystinuria), vitamin és nyomelem hiány (C-vit, A-vit, réz) a collagén-szintézis és a mineralizáció elégtelenségét eredményezhetik. A dohányzás egy pontosan nem ismert határmechanizmussal fokozza az osteoporosis mértékét.

Csökkent terhelés, hosszas immobilizáció, súlytalan-sági állapot az úrhajósokban – jelentős csontreszorpciót hozhat létre. Folyamatos izomaktivitás piezoelektromos mechanizmussal aktiválja az osteoblastokat, ezáltal a csontfelépítési folyamatokat serkenti.

Az endokrin kórképek mindkét nemből a collagen, proteoglycan és osteocalcin háztartást befolyásolhatják: hypogonadizmusban gátolva van a csontépítés, a csúcs-csonttömeg elérése zavart szenvedhet. Steroidok szintén gátolják a fenti szintéziseket. Cushing-kórban és szindrómában, steroid-kezelésben a fehérjelebontás és a gluconeogenesis nő; az osteoblast képzés és aktiváció csökken.

A $1-\beta$ -OH-áz alacsony aktivitása miatt a csökkent Ca-felszívódás kompenzatorikus PTH növekedéshez vezet, mely a csontokban cysticus felritkulást, később generalizált osteoporosist okozhat.

Gyermekkorban a hosszas steroidkezelés a növekedés irreverzibilis elmaradását és osteoporosist okozhat. Diabetes mellitusban az inzulinhiány miatt csökkent a fehérjeszintézis és fokozódik a katabolizmus. Nem megfelelően kontrollált diabetes mellitusban a collagén glikációjának kóros szerepe lehet az osteoporosis kiala-

kulásában. A hyperthyreosis önmagában, de túlzott kezelése is - fokozhatja a csontlebontást. Malabszorpciós kórképek (hasmenés, steatorrhoea, laktóz-intolerancia, tej-allergia) vagy vese Fanconi-syndroma – a Ca-felszívódást csökkentik.

OSTEOPOROSIS KÖVETKEZMÉNYEI

Az osteoporosis legjellegzetesebb tünete a csigolyák kompressziója, mely mind több régióban (lumbális majd thoracalis) fellelhető. A gerinc görbületeinek fokozódása a testmagasság csökkenéséhez, hátfájáshoz vezethet. A csigolyák és a csuklók törései az életminőséget rontják, ám a combnyaktörés már életet veszélyeztető állapot. Postoperatív szakban a mortalitás és morbiditás magas, a thromboembolia és a tüdőgyulladás miatt.

KEZELÉS

Napi 0,8-1,2 g Ca bevitele tejtermékekkel és növényi magvakkal (szezám, len, mák), kiegészítve D-vitaminnal (> 600 IU/die) az alapkezelést jelenti. Ezt calcitonin orrspray-el, növényi és szintetikus ösztrogénekkal lehet kiegészíteni. A biszfoszfonátok a csontreszorpciót gátolják, Ca- és D-vitaminnal kiegészítve ásványi anyag tartalom növekedés is elérhető velük. A parathormon (PTH) kifejezetten csontképző hatású, akárcsak más csontmineralizációt serkentő szerek. A helyes táplálkozás (protein 50-60 g/die, sófogyasztás < 2300 mg/die, alacsony koffeinebevétel, 45 mg K-vitamin, 75 mg C-vitamin, 700 µg A-vitamin, 320 mg Mg, 3 mg F) és a kontrollált antigravitációs fizikai terhelés bármely életkorban mérsékli a csontfogyást. Javasolt az éves csontsűrűségmérés (BMD, Bone Mineral Density) a kezelés hatékonyságának felmérésére, és a törési rizikó előrejelzésére.

Másodlagos okok (steroidkezelés, hypogonadismus, pajzsmirigy-túlműködés, antikonvulzív gyógyszerek, hypercalciuria, hyperparathyroidismus, malabsorpció) kizárása, illetve csontvesztést okozó gyógyszerek (steroidok, thyroid hormonok, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, heparin, cyclosporin A, GNRH analógok, antivirális szerek, chemoterapeuticumok, methotrexate, kacsdiuretikumok, neuroleptikumok, metoclopramide, prolactinszint-emelők) elhagyása vagy csökkentése, jelentősen hozzájárulhatnak a kezelés sikeréhez.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ez a cikk a PRAXIS 2010.19.évf.11.számában megjelent tanulmány csekély változtatásokkal való utánközlése. Köszönetet mondunk a Praxis Szerkesztőségének, hogy hozzájárultak az utánközléshez.



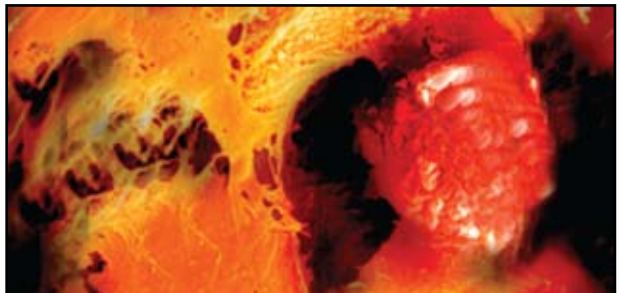
Osteoporosisos gerinc



Osteocyta nyúlvánnyal



Átszakadt trabikuláris rendszer



Osteoclast kiemelkedik az üregből