

Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

PATOFIZIOLOGIJA POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE PATHOPHYSIOLOGY OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Mirko Koršić

Sažetak

Osteoporoza je veliki javno-zdravstveni problem jer je direktno povezana s prijelomima. U složenoj patofiziologiji bolesti isprepliću se brojni genetski čimbenici i čimbenici okoline. Navedeni čimbenici određuju vršnu koštanu masu i kasniji stupanj (brzinu) gubitka kosti. U zadnjih nekoli-

ko godina postignut je veliki napredak u poznavanju molekularnih mehanizama izgradnje i pregradnje kosti kao i čimbenika koji su važni za koštanu kakvoću (čvrstoću). Dobro poznavanje patofiziologije postmenopauzalne osteoporoze preduvjet je djelotvorne prevencije i liječenja bolesti.

Ključne riječi

patofiziologija, osteoporoza

Summary

Osteoporosis is a huge public health problem because it is directly related with fractures. A number of genetic and environmental factors are interweaving in the complex pathophysiology. These factors determine peak bone mass and the degree (rapidity) of bone loss later on. Understanding of the molecular mechanism of

bone formation and remodeling, as well as understanding of factors responsible for bone quality (strength) have been significantly improved over the last few years. Thorough knowledge of postmenopausal osteoporosis pathophysiology is the prerequisite for effective prevention and treatment of the disease.

Key words

patofiziologija, osteoporoza

Grada i funkcija kosti

Skelet ima ulogu zaštitnog okvira za tijelo, štiti vitalne organe, pruža mjesto za hvatište mišića i sadržava koštanu srž. Važan je za održavanje homeostaze kalcija i fosfora.

Kost je visoko specijalizirani organ koji se sastoji od ekstracelularnog matriksa u koji se odlaže koštani mineral. Koštani matriks se sastoji od kolagena tip 1, proteoglikana i velikog broja nekolagenih proteina (osteopontin, osteokalcin, matriks GLA protein, trombospondin, fibronektin i koštani sialoprotein). Koštani matriks je i veliki depo čimbenika rasta: inzulinu sličan faktor rasta (engl. insulin-like growth factor-IGF), čimbenik rasta fibroblasta (engl. fibroblast growth factor-FGF), transformirajući faktor rasta β (engl. transforming growth factor β -TGF β), trombocitni čimbenik rasta (engl. platelet derived growth factor-PDGF) i koštani morfogenetski proteini (engl. bone morphogenetic proteins-BMP). Koštani mineral se sastoji pretežno od hidroksiapatita. Postoje tri vrste koštanih stanica: osteoklasti, osteoblasti i os-

teociti. Osteoklasti su stanice koje sudjeluju u razgradnji kosti, nastaju iz stanica hematopoeze (monocitno/makrofagna loza). Osteoblasti nastaju iz pluripotentnih stromalnih stanica i njihova najvažnija funkcija je sinteza i mineralizacija osteoida. Uz to, stvaraju mnoge čimbenike koji kontroliraju razvoj i funkciju osteoklasta. Osteociti su zreli osteoblasti ugrađeni u koštani matriks. Povezani su međusobno i s osteoblastima na površini kosti putem razvijene mreže kanalića koji sadrže ekstracelularnu tekućinu. Osteociti su mehanički senzori u kosti koji prepoznaju mehaničko opterećenje te ovisno o opterećenju utječu na izgradnju odnosno pregradnju kosti. Makroskopski razlikujemo dvije vrste koštanog tkiva: kortikalnu (kompaktnu) i trabekularnu (spužvastu) kost. Kortikalna kost čini 80% skeleta, nalazi se u dugim kostima i vanjskom dijelu plosnatih kostiju. Trabekularna kost se nalazi na krajevima dugih kostiju i u unutrašnjosti plosnatih kostiju. Kortikalna kost kao kompaktna kost okružuje centralne kanale (sustav Haversovih kanala) koji

sadrže krvne i limfne žile, živce i vezivno tkivo. Trabekularna kost se sastoji od međusobno povezanih gredica, između kojih je koštana srž.

Proces kojim se u odraslom skeletu zamjenjuje stara kost novom kosti zove se koštana pregradnja. To je fenomen koji uključuje razgradnju dijela kosti pod utjecajem osteoklasta, te pod utjecajem osteoblasta kon-

troliranu izgradnju nove kosti na istom mjestu. Osteoblasti stvaraju nekalcificirani koštani matriks zvani osteoid koji se nakon 10 dana počne mineralizirati. Količina razgrađene i novostvorene kosti je podjednaka (ravnoteža). Faza pregradnje traje 4-6 mjeseci, pretežno zbog sporije faze izgradnje kosti. Približno je 10% skeleta pregrađeno svake godine (1).

Definicija osteoporoze

Osteoporoza je sistemska bolest kostiju karakterizirana smanjenom koštanom masom i poremećajem mikro-

arhitekture kosti, što uzrokuje povećanu koštanu lomljivost odnosno povećani rizik za nastanak prijeloma.

Klinička slika

Klinički, osteoporoza je karakterizirana pojavom prijeloma uzrokovanih malom traumom na tipičnim mjestima (kuk, kralježnica, ručni zglobovi). Prijelomi, kronična bol, ograni-

čena pokretljivost i povećana ovisnost o tuđoj pomoći smanjuju kvalitetu života oboljelih, smanjuju radnu sposobnost i uzrokuju ogromne troškove u liječenju i rehabilitaciji (2).

Patofiziologija osteoporoze

Osteoporoza je stanje smanjene kakvoće i gustoće kosti a najčešće je posljedica ubrzanog gubitka kosti nakon menopauze ili tijekom procesa starenja.

Sljedeći čimbenici su važni u nastanku bolesti: životna dob, genetski čimbenici, spolni hormoni (estrogeni), prehrana i stupanj tjelesne aktivnosti.

Životna dob

Prevalencija osteoporoze je češća u starijoj životnoj dobi, jer se gubitak kosti povećava s dobi, posebno je ubrzan gubitak koštane mase (neravnoteža razgradnje i izgradnje) u žena nakon menopauze. Eksplozivni porast rizika nastanka prijeloma kuka u starijoj dobi nije povezan jedino sa smanjivanjem koštane mase, jer su epidemiološka istraživanja pokazala da je rizik nastanka prijeloma 5 puta veći u dobi od 80 godina u odnosu na dob od 60 godina, a za istu vrijednost koštane gustoće. Brojni čimbenici vezani uz dob (slabljenje vida, oslabljena mišićna masa, posturalna hipotenzija i neki lijekovi) utječu na nastanak prijeloma (1).

Genetski čimbenici

Genetski čimbenici imaju važnu ulogu u postizanju vršne koštane mase (odgovorni su za 50-80% odstupanja od prosječne koštane mase). Genetski čimbenici također su važni za stupanj gubitka koštane mase povezan sa starenjem (3). Osteoporotske prijelome karakterizira genetska komponenta, ali doprinos genetskih čimbenika prijelomima nije od tolike važnosti kao što je važan za vrijednost koštane gustoće. Studije koje su ispitivale obitelji, ukazuju da je nasljednost prijeloma ručnog zgloba 25%, pri čemu prijelomi u velikoj mjeri ne ovise o koštanoj gustoći.

Prirodna raznolikost gena (polimorfizam) pridonosi patogenezi osteoporoze. Najbolji primjer je COL1A1 gen koji je povezan s koštanom gustoćom i rizikom nastanka prijeloma kralješka. Gen COL1A1 određuje strukturu α lanca kolagena tip 1, važnog koštanog prote-

ina. Vršena su opsežna istraživanja i na drugim genima, npr. estrogen receptor α (ESR α), receptor vitamina D (VDR) i receptor lipoproteinu srodnog proteina (engl. lipoprotein receptor related protein - LRP5). Najnovija istraživanja nisu potvrdila da je polimorfizam VDR-a povezan s koštanom gustoćom, što je suprotno dosadašnjim opažanjima. Istraživanja ESR α polimorfizma pokazuju povezanost s prijelomima, ali ne s koštanom gustoćom (4). To povećava vjerojatnost da ESR α utječe na učestalost prijeloma putem drugih mehanizama, primjerice utjecajem na kvalitetu kosti. Istraživanja LRP5 polimorfizma pokazuju da bi gen mogao biti važan čimbenik u pojavi osteoporoze kod muškaraca (5). Ipak još uvijek postoji velik broj gena koji potencijalno mogu pogodovati razvoju osteoporoze kod muškaraca i žena što ostaje predmet za buduća istraživanja.

Estrogeni

Koštana masa se povećava u djetinjstvu i pubertetu zbog rasta skeleta kombinacijom rasta kosti (endohondralna izgradnja kosti) i promjene oblika kosti (izgradnja). Ubrzani rast kosti u pubertetu je dodatno uvjetovan povećanom koncentracijom spolnih hormona (estrogen je neophodan u procesu zatvaranja zone rasta u oba spola) (6). Koštana masa dosegne vrhunac u dobi od 20-30 godina, a kasnije se smanjuje zbog ubrzanog gubitka kosti; izraz nedostatka estrogena nakon menopauze. Veća vršna koštana masa povećava toleranciju na gubitak kosti i nastanak osteoporotičnog prijeloma. Koštana pregradnja je pod utjecajem brojnih hormona: paratiroidni hormon (PTH), estrogeni i 1,25 dihidroksivitamin D. Hormoni reguliraju stvaranje lokalnih medijatora u koštanom matriksu koji direktno utječu na aktivnost koštanih stanica. Ključni lokalni medijatori su receptor aktivator nuklearnog faktora κ B (engl. receptor activator nuclear factor κ B - RANK) i RANK ligand (RANKL) koji interakcijom dovode do stimulacije osteoklasta tj. procesa koštane

razgradnje. Molekula osteoprotegerina (OPG) blokira njihovu interakciju i tako sprječava koštanu razgradnju (7).

Za koštanu izgradnju odgovorni su osteoblasti i ključni medijator kao LRP5. Na stimulaciju LRP5 djeluju molekule grupe Wnt, dok ga inhibiraju sFRP i Dkk proteini te sklerostin (SOST) (8).

Nedostatak estrogena uzrokuje ubranu koštanu pregradnju i neuravnoteženost između aktivnosti osteoblasta i osteoklasta (gubitak kosti u fazi koštane razgradnje je veći od formiranja nove kosti u fazi koštane izgradnje). Gubitak koštane mase u postmenopauzi događa se u dvije faze. Prva faza je faza brzog koštanog gubitka, traje oko 5 godina; prosječno se godišnje gubi 3% koštane mase u kralježnici. Druga faza je faza sporijeg gubitka kosti, s 0,5% gubitka godišnje na svim dijelovima skeleta (9). Točan mehanizam djelovanja estrogena na kost nije sasvim jasan. Estrogeni su neophodni za normalno sazrijevanje kosti i proces mineralizacije. Estrogeni bi mogli utjecati na hondrocyte, koji su odgovorni za sekreciju ekstracelularnog matriksa hrskavice. U estrogensku aktivnost uključena su dva tipa estrogenskih receptora ER- α i ER- β koji uz učinak na jezgru stanice imaju i negenomske učinke. Estrogenska deficijencija je povezana s povećanom produkcijom proresorptivnih citokina (koštane stanice i stanice koštane srži - megakariociti i T-stanice): interleukini IL-1, -6, -11, čimbenik nekroze tumora α (engl. tumor necrosis factor α - TNF- α), RANKL i stimulirajući čimbenik kolonije granulocita-makrofaga (engl. granulocyte colony

stimulatory factor GM-CSF) (10). Estrogen djeluje putem osteoblasta - povećava sintezu: inzulinu sličnog faktora rasta (engl. insulin growth factor I-IGF1), osteoprotegerina i TNF- β , te putem monocita - smanjuje sintezu: interleukina 1 i faktora nekroze tumora α .

Najnovija istraživanja pokazuju da na regulaciju koštane mase utječe i simpatički živčani sustav, tako što produkcijom kateholamina utječe na aktivnost osteoblasta i osteoklasta (11).

Prehrana

Iako nedostatak estrogena značajno utječe na razvoj osteoporoze, mora se naglasiti i važnost prehrane, posebno za žene starije dobi. Nedostatak vitamina D rezultira sekundarnim hiperparatiroidizmom i dovodi do ubranog gubitka kostiju u starijoj dobi (12). Unos kalcija je također često nedovoljan (13). Nedostatak vitamina D, kalcija i proteina imaju važnu ulogu u nastanku prijeloma kuka. Dokazano je da je u žena starije dobi uzimanje nadomjestaka vitamina D i kalcija smanjilo rizik nastanka prijeloma kuka i kralješka (14). Uzimanje nadomjestaka vitamina D i kalcija opravdano je i uobičajeno uz medikamentozno liječenje osteoporoze.

Tjelesna aktivnost

Pokazalo se da je tjelesna aktivnost važan poticaj koštanoj mineralizaciji. Dokazano je da se s povećanjem tjelesne aktivnosti može povećati veličina kosti i količina minerala u djetinjstvu i pubertetu. Svakodnevna rekreacija pogoduje koštanoj zdravlju (15).

Zaključak

Značaj osteoporoze postaje svakim danom sve veći. Produljenjem životnog vijeka povećao se broj osoba s osteoporozom, koja postaje veliki zdravstveno-ekonomski problem svakog razvijenog društva. Komplikacije osteoporoze su prijelomi kostiju, koji značajno pogoršavaju kvalitetu života (bol, potreba za tuđom pomoći, veliki troškovi liječenja i rehabilitacije).

Literatura

1. Rizzoli R. *Atlas of Postmenopausal Osteoporosis*. Second Edition. 2005:1-3.
2. Cooper C, Melton Lj III. Vertebral fracture: how large is the silent epidemic? *BMJ* 1992;304(6830):793-794.
3. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2460-2466.
4. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST. et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcome. *JAMA* 2004;292(17):2105-2114.
5. van Meurs JB, Rivadeneira F, Jhamai M. et al. Common genetic variation of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 and 6 genes determines fracture risk in elderly white men. *J Bone Miner Res* 2006;21(1):141-150.
6. Vanderschueren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int* 1995;56:341-346.
7. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15(1):2-12.
8. Johnson ML, Harnish K, Nusse R, Van HW. LRP5 and Wnt signaling: a union made for bone. *J Bone Miner Res* 2004;19(11):1749-1757.
9. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. III et al. A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-773.

10. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001;81:419-447.
11. Takeda S, Elefteriou F, Leveseur R. et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002;111(3):305-317.
12. McKenna MJ. Differences in Vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69-77.
13. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP. et al. Vitamin D and bone health in the elderly. *Am J Clin Nutr* 1982;36:1014-1031.
14. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F. et al. Vitamin D and calcium to prevent hip fracture in elderly women. *N Eng J Med* 1992;327:1637-1642.
15. Haapasalo H, Kannus P, Sievannen H. et al. Effect of long-term unilateral activity on bone mineral density of female junior tennis players. *J Bone Miner Res* 1998;13:310-319.