

Jasminka Milas-Ahić
Višnja Prus
Željka Kardum
Ivana Kovačević

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Osijek
Osijek ♦ Hrvatska

Patofiziologija osteoporoze

Pathophysiology of osteoporosis

Adresa za dopisivanje:

prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.

Klinički odjel za reumatologiju, alergologiju i kliničku imunologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Osijek

Josipa Huttlera 4 ♦ 31000 Osijek ♦ Hrvatska

jmahic@mefos.hr

Sažetak

Ravnoteža razgradnje i stvaranja kosti važna je za normalan proces pregradnje i održavanja koštane mase. Genetski, hormonski, imunološki i drugi čimbenici utječu na pregradnju kosti tijekom cijelog života. Poremećaj koštane pregradnje ključni je patofiziološki mehanizam nastanka osteoporoze i predstavlja slo-

žen proces u kojem sudjeluju koštane stanice, citokini i njihovi receptori. Danas je već poznata važna uloga RANK/RANKL/OPG sustava u patofiziologiji osteoporoze, ali se i dalje istražuju važni unutarstanični signalni putovi u nastanku osteoporoze i drugih metaboličkih bolesti kosti.

Ključne riječi

patofiziologija; osteoporoza; RANKL; osteoprotegerin; katepsin K; sklerostin

Summary

The balance of degradation and bone formation is important for the normal process of remodeling and maintenance of bone mass. Genetic, hormonal, immunological and other factors affect bone remodeling throughout life. Disorder of bone turnover plays key role in the pathophysiology of osteoporosis and presents a complex

process which involves bone cells, cytokines and their receptors. Nowadays, important role of RANK/RANKL/OPG system in the pathophysiology of osteoporosis is well known, but it is still important to investigate the intracellular signaling pathways in the development of osteoporosis and other metabolic bone diseases.

Keywords

pathophysiology; osteoporosis; RANKL; osteoprotegerin; cathepsin K; sclerostin

Uvod

Osteoporoza je sistemska bolest obilježena niskom koštanom masom i strukturalnim propadanjem koštanog tkiva koji povećavaju lomljivost kosti, a što dovodi do povećane sklonosti prijelomima kuka, kralježnice i podlaktice (1). Gubitak koštane mase je postupan te može proteći bez simptoma ili znakova bolesti. Osteoporoza je javnozdravstveni problem koji dovodi do pojave prijeloma kralježnice kod približno jedne od osam osoba starijih od 50 godina u Europi. Osim toga, kao posljedica osteoporoze javlja se prijelom kuka u jedne od tri žene te kod jednoga od devet muškaraca starijih od 80 godina (2). U SAD-u oko 10 milijuna osoba već ima razvijenu osteoporozu, dok još 18 milijuna ima smanjenu koštanu mineralnu gustoću, što znači da su u skupini s povećanim rizikom za nastanak osteoporoze (1). Osteoporoza je postojala kroz ljudsku povijest, ali je tek s produljenjem životnog vijeka postala važan klinički problem. Početkom 19. stoljeća Sir Astley Cooper, priznati

engleski kirurg, primijetio je da su „kosti svjetlije i mekše u kasnijim godinama života” te da „ovakvo stanje kostiju pogoduje nastanku prijeloma”. Otprilike u isto vrijeme Johann Lobstein osmislio je izraz osteoporoza, ali prema njegovu opisu poremećaja vjerojatno je bila riječ o bolesti osteogenesis imperfekta (3). Godine 1940. američki liječnik endokrinolog Fuller Albright opisao je postmenopauzalnu osteoporozu za koju je pretpostavio da je posljedica smanjenog stvaranja kosti zbog manjka estrogena. Nakon toga, uvriježeno je postojanje dva oblika osteoporoze, jedan oblik zbog nedostatka estrogena u menopauzi i drugi zbog manjka kalcija i utjecaja starenja na kosti. Osteoporoza je složen metabolički poremećaj u kojem različiti patogenetski mehanizmi združeno dovode do gubitka koštane mase i poremećaja mikroarhitekture strukture kostura. Ovi čimbenici, zajedno s povećanim rizikom od padova, pridonose visokoj učestalosti fragilnih prijeloma u osteoporotičnih bolesnika (3).

Patofiziologija osteoporoze

Razlikujemo primarni i sekundarni oblik osteoporoze. Primarna osteoporoza predstavlja gubitak koštane mase povezan sa smanjenjem spolnih hormona zbog čega se češće javlja u žena u postmenopauzi (tip I, postmenopauzalna) te sa starenjem ili oboje (tip II, senilna). Sekundarna osteoporoza je posljedica kroničnog uzimanja određenih lijekova (npr. glukokortikoida, hormona štitnjače) te kroničnih bolesti koje pridonose gubitku koštane mase, kao što su hipogonadizam i hipertireoza, poremećaji prehrane (manjak kalcija, vitamina D), dugotrajna imobilizacija, kronični alkoholizam i druga stanja (1).

Najčešći uzrok lijekovima izazvane osteoporoze jest dugotrajno uzimanje glukokortikoida koje dovodi do smanjene aktivnosti osteoblasta te povećane apoptoze osteoblasta i osteocita (4–6). Rizični čimbenici za razvoj osteoporoze uključuju genetske čimbenike (ženski spol, rasna pripadnost – bjelkinje, genski polimorfizam povezan s različitim koštanom masom i sklonosti prijelomima) (7), dijetalne čimbenike (povećan unos alkohola i većih količina kofeina, smanjen unos kalcija i vitamina D) te način života s malo tjelesne aktivnosti, niska tjelesna te-

žina, visoka životna dob, astenična tjelesna konstitucija i pušenje (8).

Osnovni patogenetski mehanizmi koji dovode do osteoporoze i povećane sklonosti prijelomima mogu biti posljedica: a) neadekvatnog postizanja optimalne koštane mase i snage za vrijeme rasta kostura; b) pretjerane razgradnje kosti koja dovodi do smanjenja koštane mase i propadanja mikroarhitekture kosti i c) nedovoljnog stvaranja kosti nakon povećane razgradnje tijekom remodeliranja kosti. Osim toga, na učestalost fragilnih prijeloma, naročito kuka i podlaktice, utječe i frekvencija i smjer padova (3). Prijelomi kralježnice i kuka kao posljedica osteoporoze povezani su s povećanim morbiditetom i mortalitetom te smanjuju kvalitetu života, a njihova učestalost raste sa starenjem (9–12). Osim toga, postojanje ranijeg prijeloma kralježnice višestruko povećava rizik od ponovnog prijeloma (13–16).

Ravnoteža razgradnje i stvaranja kosti važna je za normalan proces pregradnje i održavanja koštane mase. Kada se ta ravnoteža poremeti u korist razgradnje, na primjer zbog manjka estrogena u postmenopauzi, posljedica je gubitak koštane mase koji dovodi do osteoporoze i povećane sklonosti lomljivosti kosti (4).

Pregradnja kosti

Kostur je visoko specijaliziran dinamički organ koji se stalno obnavlja. Sastoji se od specijaliziranih stanica, mineraliziranog i nemineraliziranog vezivnog matriksa i prostora koje uključuje koštanu srž, vaskularne kanale, kanalikule i lakune. Tijekom rasta i razvoja, kostur se oblikuje kako bi postigao oblik i veličinu tako što se kost

odstranjuje s jednog mjesta i premješta na drugo mjesto. Ovaj proces naziva se modeliranje. Nakon što jednom kostur dosegne stadij zrelosti, regeneracija se nastavlja, na taj način što se stara kost periodično zamjenjuje novom kosti na istom mjestu (17–18). Ovaj proces se naziva remodeliranje (pregradnja) te je odgovoran za pot-

punu regeneraciju kostura odrasle osobe svakih deset godina. Pregradnja kosti uvijek počinje na „mirnoj” površini kosti, koja je odvojena od koštane srži slojem ravnih površnih koštanih stanica (19). Površne stanice predstavljaju kontrolnu točku u procesu pregradnje, one započinju pripremu kosti za početak pregradnje, mobiliziraju mononuklearne stanice, povećavaju broj kapilara te privlače preosteoklaste na to izabrano mjesto, gdje se oni stapaju u velike, multinuklearne osteoklaste. Osteonalna pregradnja kosti se događa u tzv. osnovnoj multi-staničnoj jedinici (BMU, prema engl. basic multicellular unit). BMU se sastoji iz niza osteoklasta koji razgrađuju kost, a koji su praćeni osteoblastima koji odlažu osteoid, te vezivnim tkivom, krvnim žilama i živcima koji ispunjavaju šupljinu (19). Normalno se kost pregrađuje čitav naš život. Jedan ciklus pregradnje kosti traje oko tri mjeseca, nakon čega nastaje nova, obnovljena kost (17, 20, 21). Stoga proces koštane pregradnje predstavlja fiziološki način obnavljanja kosti, odnosno popravljanja mikropukotina koje se stvaraju u kostima kao posljedica stalnog mehaničkog opterećenja. Ravnoteža razgradnje i stvaranja kosti važna je za normalan proces pregradnje i održavanja koštane mase. Kada se ta ravnoteža poremeti u korist razgradnje, na primjer zbog manjka estrogena u postmenopauzi, posljedica je gubitak koštane mase koji dovodi do osteoporoze i povećane sklonosti lomljivosti kosti (4).

Razlikujemo tri osnovne vrste koštanih stanica: osteoblaste, osteocite i osteoklaste. Osteoblasti potječu od matičnih mezenhimalnih stanica, dok osteoklasti potječu od matičnih hematopoetskih stanica (21). Nediferencirane mezenhimalne stanice, koje nazivamo i „preosteoblasti” nalaze se u koštanoj srži, endostu, periostu te u koštanim kanalima. Njihovom diferencijacijom i proliferacijom nastaju osteoblasti. Osteoblasti pod djelovanjem paratireoidnog hormona i lokalnih citokina oslobađaju medijatore koji aktiviraju osteoklaste (22-23). Osteoblasti mogu imati trostruku sudbinu: 1) oko 70 % osteoblasta aktivni su osteoblasti koji žive oko tri mjeseca i odumiru procesom apoptoze; 2) manji dio osteoblasta biva uklopljen u koštani matriks i postaje osteocit; 3) dio osteoblasta postaju relativno inaktivni i zaostaju na površini kosti te čine tzv. površne stanice (engl. lining cells). Budući da su metabolički inaktivne, koštane površne stanice imaju manje organela i citoplazme od osteoblasta. Nazivaju ih još i „osteoblasti u mirovanju” ili „površni osteociti”, a njihova funkcija još uvijek nije razjašnjena (8, 17, 24).

Osteoklasti i razgradnja kosti

Za stimulaciju resorpcije kosti potrebno je međusobno djelovanje stanica osteoblastne i osteoklastne loze, a molekularni mehanizam tek je nedavno otkriven (22, 23). Riječ je o tri člana obitelji čimbenika tumorske nekroze (TNF i TNF-receptor). Osteoblasti stvaraju i ispoljava-

ju na svojoj membrani RANKL (od engl. receptor activator of nuclear factor- κ B ligand), koji se veže i djeluje na aktivator receptora NF- κ B, odnosno RANK (od engl. receptor activator of nuclear factor- κ B) na osteoklastima, te time aktivira diferencijaciju osteoklasta i njihovu funkciju. Osteoblasti također proizvode i izlučuju osteoprotegerin (OPG), solubilni „mamac” receptor za RANKL, koji blokira interakciju RANK/RANKL. Utvrđeno je da stimulatori resorpcije kosti povećavaju ekspresiju RANKL-a u osteoblastima, dok neki uz to smanjuju i ekspresiju OPG (22). Solubilni RANKL mogu proizvesti i aktivirani T i B limfociti. Ima jednaku aktivnost u vezanju RANK-a kao i membranski RANKL (25). Interakcija RANKL/RANK i OPG kritična je kako u diferencijaciji tako i održavanju aktivnosti osteoklasta te stoga predstavlja signalni put koji regulira druge transkripcijske čimbenike i enzime odgovorne za resorpciju kosti (3). Transgenični miševi s pojačanom ekspresijom OPG razvijali su osteopetrozu, dok su OPG-knockout miševi ispoljavali fenotip teške osteoporoze s visokom učestalošću prijeloma (26). Nadalje, u miševa s manjkom RANKL-a ili njegova receptora RANK-a nedostajali su zreli osteoklasti zbog čega je bila otežana resorpcija kosti. Visoke razine RANKL-a zabilježene su u žena u ranoj menopauzi kada dolazi do smanjenja razine estrogena te pojačane razgradnje i brzog gubitka kosti. Osim toga različiti hormoni, kao i proupalni citokini, djeluju na osteoklaste putem RANKL/RANK signalnog puta, zbog čega dolazi do lokalne razgradnje kosti, što je vidljivo u bolestima kao što su reumatoidni artritis, multipli mijelom, osteolitičke koštane metastaze (27).

U aktivaciji osteoklasta važnu ulogu ima tirozinska src-kinaza, kao što su potvrdila istraživanja u miševa s manjkom ovog enzima, a koji su razvijali osteopetrozu zbog oslabljene razgradnje kosti. Djelovanje osteoklasta temelji se na njihovoj sposobnosti čvrstog vezanja za kost s pomoću adhezijskih molekula, kao što su integrini, a djelovanjem proteaza razgrađuju kolagen i resorbiraju kost. U tom procesu razgradnje kosti ključna je cistin-ska proteaza, katepsin K, s pomoću koje aktivirani zreli osteoklasti razgrađuju oštećenu kost, nakon čega zaostaju šupljine u kojima će se djelovanjem osteoblasta odlagati osteoid i izgraditi nova kost. U osoba s nefunkcionalnom katepsin K proteazom nastaje rijedak poremećaj piknodizostoza koja se očituje osteosklerozom, lomljivim kostima i niskim rastom što je posljedica slabe aktivnosti osteoklasta (28). Upravo na temelju ovih patofizioloških saznanja provode se klinička ispitivanja lijekova koji djeluju kao inhibitori src-kinaze ili katepsin-K proteaze i tako sprečavaju razgradnju kosti.

Osteoblasti i izgradnja kosti

Zreli osteoblasti na mjestima resorpcijskih lakuna stvaraju i odlažu koštani matriks koji se naknadno mineralizira. Taj proces potiče intermitentna primjena PTH i vi-

tamin D, dok stvaranje kosti inhibira egzogena primjena glukokortikoida. Razina kalcija u serumu strogo je regulirana putem kalcij-osjetljivih receptora na paratireoidnim žlijezdama, pa hipokalcemija dovodi do brzog porasta PTH i normalizacije razine kalcija. Stoga antagonisti kalcij-osjetljivih receptora mogu dovesti do pulsnog porasta PTH i povećati stvaranje kosti.

Diferencijacija je osteoblasta pod utjecajem različitih čimbenika rasta: koštanih morfogenetskih bjelančevina (BMP, od engl. bone morphogenetic protein), čimbenika rasta fibroblasta (FGF, od engl. fibroblast growth factor), transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF- β , od engl. transforming growth factor β) te koreceptora bjelančevina LRP5 (LDL receptor-related protein 5).

Na unutarstaničnoj razini, aktivacija Wnt/beta-katenin signalnog puta glavni je pokretač diferencijacije osteoblasta (29). Wnt (od engl. Wingless) signalni put visoko je konzerviran tijekom evolucije od drozofile do čovjeka, a njegovi poremećaji nađeni su u brojnim tumorima.

Nadalje, ima važnu ulogu u embriogenezi, primjerice u određivanju simetrije tijela, te je uključen u normalne fiziološke procese u odraslom organizmu, kao što je održavanje matičnih stanica. Protein Wnt veže se na svoj receptor Frizzled (Fz), što aktivira obitelj proteina Dishevelled (Dsh) i prouzročuje aktivaciju β -katenina i njegovu translokaciju u jezgru. Na taj način stimulira se diferencijacija i aktivacija osteoblasta te stvaranje kosti. Inhibitori Wnt signalnog puta jesu dickkopf-1 (Dkk-1) i sklerostin (stvaraju ga i izlučuju osteociti) koji se vežu na koreceptor LRP5 i na taj način sprečavaju vezanje Wnt i aktivaciju osteoblasta. Dvije rijetke bolesti (van Buchemova bolest i sklerosteoza) povezane su s mutacijom gena za sklerostin, što je dovelo do povećanog stvaranja kosti. Stoga inhibicija bilo sklerostina ili Dkk-1 dovodi do veće aktivnosti Wnt-signalnog puta i povećanog stvaranja kosti, što otvara mogućnosti u istraživanju i otkrivanju novih lijekova za liječenje metaboličkih bolesti kosti (30).

Zaključak

Osteoporoza je kompleksna metabolička bolest kosti u čijoj patogenezi sudjeluju različiti čimbenici (genetski, okolišni, hormonski, imunološki i dr.). Upoznavanje novih

patofizioloških mehanizama, naročito na staničnoj molekularnoj razini, omogućuje nam i bolje razumijevanje bolesti te otvara nove potencijalne terapijske mogućnosti.

Izjava o sukobu interesa

Autori izjavljuju da nisu u sukobu interesa.

Literatura

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.
2. International Osteoporosis Foundation. Annual Report. 1998.
3. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115:3318-25.
4. Manolagas SC. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis. *Aging (Milano)*. 1998;10:182-90.
5. Zaqq D, Jackson RD. Diagnosis and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cleve Clin J Med*. 1999;66:221-30.
6. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, i sur. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004;145:1835-41.
7. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002;23:303-26.
8. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther*. 2006;86:77-91.
9. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11:556-61.
10. Cvijetić S, Meštrović T, Crkvenac A, Davila S, Koršić M. Quality of life in osteoporotic patients with hip fracture and without fracture. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2002;53:257-62.
11. Kado DM, Duong T, Stone KL, i sur. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int*. 2003;14:589-94.
12. Johnell O, Kanis JA, Oden A, i sur. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2004;15:38-42.
13. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1999;14:821-8.
14. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000;15:721-39.

15. Johnell O, Kanis JA, Oden A, i sur. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2004;15:175-9.
16. Lindsay R, Burge RT, Strauss DM. One year outcomes and costs following a vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:78-85.
17. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21:115-37.
18. Parfitt AM. Bone remodeling, normal and abnormal: a biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment. *Can J Oncol.* 1995;5(Supl 1):1-10.
19. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem.* 1994;55:273-86.
20. Hock JM, Krishnan V, Onyia JE, Bidwell JP, Milas J, Stanislaus D. Osteoblast apoptosis and bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2001;16:975-84.
21. Holick MF, Krane SM. Bone structure and metabolism. U: Avioli LV, Krane SM, urednici. *Metabolic Bone Disease.* 3. izd. San Diego: Academic Press; 1998.
22. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999;20:345-57.
23. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, i sur. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:3597-602.
24. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. U: Favus MJ, urednik. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. str. 3-11.
25. Kanamaru F, Iwai H, Ikeda T, Nakajima A, Ishikawa I, Azuma M. Expression of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) in human T cells. *Immunol Lett.* 2004;94:239-46.
26. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, i sur. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.* 1998;12:1260-8.
27. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet.* 2011;377:1276-87.
28. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science.* 1996;273:1236-8.
29. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology.* 2007;148:2635-43.
30. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med.* 2013;19:179-92.