

Własności strukturalne i materiałowe tkanki kostnej a ryzyko złamań

Structural and material properties of bone tissue and fracture risk

Rafał Filip

Instytut Medycyny Wsi w Lublinie, Dział Organizacji Badań Naukowych i Współpracy z Zagranicą, kierownik Działu: dr med. Rafał Filip, kierownik Instytutu: prof. dr hab. med. Leszek Wdowiak

Słowa kluczowe: BMD, makroarchitektura, mikroarchitektura, starzenie.

Key words: BMD, macroarchitecture, microarchitecture, aging.

Streszczenie

Mimo że nie stwierdza się liniowej zależności pomiędzy zwiększeniem wartości BMD a redukcją ryzyka złamań, badanie gęstości kości jest nadal istotnym punktem końcowym ocenianym w większości badań klinicznych oraz często jedynym ocenianym kryterium skuteczności leczenia osteoporozy. Dzieje się tak, ponieważ wciąż brak jest nieinwazyjnych metod oceniających którykolwiek z parametrów materiałowych bądź strukturalnych tkanki kostnej. W praktyce klinicznej bardzo istotna pozostaje ocena innych pozakostnych czynników ryzyka złamań, takich jak wywiad rodzinny, choroby współistniejące, czynniki żywieniowe czy środowiskowe. W pracy omówiono podstawowe zagadnienia dotyczące własności strukturalnych, np. mikroarchitektura, oraz materiałowych tkanki kostnej, a także ich znaczenie w determinowaniu ryzyka złamań osteoporotycznych.

Summary

In spite of the fact that no linear relationship is observed between an increase in the BMD value and the reduction of fracture risk, the measurement of bone density still remains an important final evaluation point in the majority of clinical examinations. Frequently, this is also the only criterion for the assessment of the efficiency of anti-osteoporosis treatment. This situation is due to the fact that there is still a lack of non-invasive methods evaluating any material or structural parameters of the bone tissue. In clinical practice, evaluation of other “non-bone” factors of fracture risk, such as family history taking, concomitant diseases, and nutritional and environmental risk factors, remains very important. The study discusses the primary issues concerning structural, e.g. micro-architecture, and material properties of bone tissue, as well as their importance in determining the risk of osteoporotic fractures.

Wprowadzenie

Celem leczenia osteoporozy jest zapobieganie złamaniom osteoporotycznym, a szczególnie złamaniom szyjki kości udowej. Głównymi, niezależnymi od wyjściowych wartości BMD, czynnikami ryzyka złamań osteoporotycznych są:

- wiek,
- płeć żeńska,
- wysoki wskaźnik przebudowy kości,
- mała masa ciała,

- palenie,
- nadużywanie alkoholu,
- uprzednie złamania,
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku złamań osteoporotycznych,
- ograniczenie sprawności chorego,
- przewlekłe zapalenie stawów,
- długotrwała korytkoterapia [1, 2].

Mimo że pomiary gęstości mineralnej kości (BMD) metodą podwójnej absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego (DEXA) są wciąż podstawowym na-

Adres do korespondencji:

dr med. Rafał Filip, Dział Organizacji Badań Naukowych i Współpracy z Zagranicą, Instytut Medycyny Wsi, ul. Jaczewskiego 2, 20-950 Lublin
Praca wpłynęła: 3.04.2007 r.

rzędziem diagnostycznym, wiele faktów świadczy o tym, że są one niewystarczające do dokładnego przewidywania ryzyka złamań czy też kontrolowania skuteczności leczenia osteoporozy oraz innych chorób metabolicznych kości [3, 4]. Do prawidłowego zrozumienia przyczyn złamań osteoporotycznych, a także mechanizmów działania poszczególnych grup leków, niezbędne jest poznanie wszystkich czynników determinujących odporność mechaniczną tkanki kostnej.

W typowych warunkach do złamania dochodzi wtedy, gdy siła działająca na kość przewyższa jej odporność mechaniczną. W rozumieniu fizycznym kość jest materiałem złożonym, dlatego jej odporność mechaniczna zależy nie tylko od gęstości mineralnej (BMD), ale również od wielu innych własności mechanicznych, do których zalicza się: wytrzymałość (*ultimate force, strength*), sztywność (*stiffness*), sprężystość (*resilience*) oraz twardość (*toughness*) [5, 6]. Jakość tkanki kostnej zależy od jej właściwości strukturalnych oraz materiałowych, natomiast wytrzymałość kości jest uwarunkowana zarówno jakością tkanki kostnej, jak i tempem przebudowy kości.

Własności strukturalne kości

Na własności strukturalne tkanki kostnej składają się geometria kości (kształt i wielkość) oraz mikro- i makroarchitektura. Pod pojęciem mikroarchitektura kości należy rozumieć przestrzenny układ (położenie, odstępy, grubość beleczek) oraz grubość/integralność istoty gąbczastej [3, 7]. O dużym znaczeniu mikroarchitektury beleczek dla wytrzymałości kości świadczą wyniki niektórych badań przeprowadzonych u kobiet i mężczyzn z osteopenią, ze złamaniami i bez złamań osteoporotycznych w wywiadzie. W badaniach tych wykazano, że w przypadku podobnych wartości BMD, u osób z przebytymi złamaniami kompresyjnymi kręgow występuje 4-krotnie większa liczba przerwanych beleczek (mikrouszkodzeń) w porównaniu z osobami bez złamań w wywiadzie [8]. Ubytek masy kostnej stwierdzany u kobiet po menopauzie jest powodowany w głównej mierze zanikiem istoty gąbczastej, najprawdopodobniej pod wpływem przyspieszonej przebudowy kostnej. Te niekorzystne skutki remodelingu (dynamicznego procesu resorpcji i odbudowy tkanki kostnej), spowodowane zmianami hormonalnymi, są główną przyczyną utraty beleczek kostnych o poziomym przebiegu, co w konsekwencji powoduje nieodwracalną utratę integralności strukturalnej [3, 9].

Makroarchitektura kości (kształt, zmienna grubość warstwy korowej, dystrybucja istoty gąbczastej), tak jak mikroarchitektura, zależy w głównej mierze od siły i kierunku działania typowych obciążeń mechanicznych działających na daną kość. Dobrym przykładem podkre-

ślającym znaczenie geometrii i makroarchitektury kości są wyniki badań, w których wykazano, że w przypadku złamań bliższego odcinka kości udowej, wydłużenie osi szyjki kości udowej do 11,6 cm, co najmniej 4-krotnie zwiększa ryzyko jej złamania [10]. Niezależnie od lokalizacji, najlepszą ocenę makroarchitektury kości zapewnia obrazowanie metodą tomografii komputerowej [11].

Własności materiałowe kości

Tkanka kostna jest zbudowana z macierzy organicznej (kolagen typu I) oraz kryształów hydroksyapatytu. Własności materiałowe tkanki kostnej są determinowane jakością kolagenu typu I, wielkością kryształów hydroksyapatytu, stopniem mineralizacji oraz wartościami współczynnika minerał/macierz (*mineral-to-matrix ratio*). Stopień mineralizacji kości ma bardzo duży wpływ na jej wytrzymałość. Wyższy stopień zmineralizowania kości gąbczastej prowadzi do większej sztywności oraz większej odporności na kompresję.

Dystrybucja/rozkład gęstości mineralizacji (*bone mineralisation density distribution*) zależy od aktywności osteoblastów i osteoklastów oraz od przebiegu mineralizacji w nowo tworzonej macierzy kostnej [3]. O znaczeniu rozkładu gęstości minerału świadczy fakt, że w populacji pacjentów, którzy przebyli złamanie kompresyjne kręgu, stwierdzano taki sam stopień mineralizacji, ale zupełnie inny rozkład gęstości minerału w porównaniu z osobami bez złamań w wywiadzie. Poznanie przyczyn tego zjawiska umożliwiło zastosowanie metod mikroradiograficznych oraz obrazowania z wykorzystaniem elektronów wstecznie rozproszonych (*back-scattered electron imaging*). W badaniach z użyciem powyższych technik wykazano, że macierz kolagenowa nie jest równomiernie zmineralizowana, ale składa się z fragmentów o różnym stopniu mineralizacji, co jest wynikiem zróżnicowanego czasu trwania wtórnej mineralizacji w poszczególnych odcinkach struktury kolagenu [12].

Właściwości materiałowe kolagenu typu I można rozpatrywać w wielu aspektach, jednak dla jakości tkanki kostnej największe znaczenie ma jego podatność na rozciąganie. Rozciągliwość włókien kolagenowych zależy od gęstości molekularnej, siły niekowalencyjnych wiązań międzycząsteczkowych (*noncovalent intermolecular forces*) oraz od kowalencyjnych wiązań sieciujących (*cross-links*). U pacjentów z osteoporozą zaobserwowano zwiększoną rozciągliwość włókien kolagenu w porównaniu z osobami zdrowymi, co ma bezpośredni negatywny wpływ na wytrzymałość beleczek kostnych. Zjawisko to jest spowodowane zmniejszoną koncentracją dwuwartościowych kowalencyjnych wiązań sieciujących [13].

Przebudowa kości

Tkanka kostna nie jest jednolitym materiałem, ale żywą, skomplikowaną tkanką podlegającą stale procesowi odnowy, mającemu na celu regenerację powstających w warunkach fizjologicznych mikrouszkodzeń. Remodeling kostny jest najistotniejszym procesem w odbudowywaniu nowej tkanki kostnej. Proces ten rozpoczynają osteoklasty, rozpuszczające uszkodzone fragmenty tkanki kostnej i wytwarzając tzw. zatoki resorpcyjne, które w następnej kolejności są wypełniane nową tkanką przez osteoblasty. Nowo wytworzona tkanka kostna podlega procesowi mineralizacji w 2 etapach, które różnią się od siebie m.in. szybkością przebiegu. Fizjologiczna równowaga pomiędzy procesami resorpcji i odbudowy tkanki kostnej powoduje, że masa kostna utrzymuje się na względnie stałym poziomie [14].

Starzenie się tkanki kostnej

Wpływ wieku oraz menopauzy na metabolizm tkanki kostnej u kobiet przejawia się przede wszystkim w zwiększeniu przebudowy kości (remodelingu) oraz przewadze utraty masy kostnej. Tempo przebudowy kości podwaja się po wystąpieniu menopauzy, potraja się po 13 latach od menopauzy, ponadto pozostaje na stałym, wysokim poziomie w przypadku wystąpienia osteoporozy [15]. Przyspieszony remodeling powoduje pojawienie się zwiększonej liczby śródkostnych zatok resorpcyjnych, ponieważ odbudowa *de novo* jest procesem znacznie wolniejszym w porównaniu z resorpcją tkanki kostnej. Efekt ten dodatkowo nasila, wydłużona pod wpływem deficytu estrogenów, długość życia osteoklastów. Zwiększona liczba, a także głębokość zatok resorpcyjnych, jest przyczyną utraty wielu połączeń międzybocznych w kości gąbczastej. Proces ten istotnie zaburza mikroarchitekturę tkanki kostnej, co w konsekwencji osłabia jej własności mechaniczne, w tym przede wszystkim wytrzymałość [16].

Wiek oraz menopauza przejawiają również bezpośredni wpływ na własności materiałowe tkanki kostnej. Na przykład wykazano, że zmniejszająca się wraz z wiekiem elastyczność (*elastic deformation capacity*) kości jest spowodowana gorszą jakością nowo tworzonego minerału. Zmiany te są wynikiem m.in. tworzenia kryształów hydroksyapatytu o większych rozmiarach oraz zmianami w jego składzie, tj. wbudowywaniem *de novo* węglanów w miejsce fosforu [17]. Poza procesem krystalizacji, starzenie się ma również wpływ na jakość kolagenu kostnego. Hipotezę tę potwierdzają badania, w których wykazano zmniejszanie się twardości tkanki kostnej, której przyczyną była postępująca wraz z wiekiem degeneracja włókien kolagenu typu I [18]. Ponadto procesy starzenia się m.in. przewodu pokarmowego

oraz specyficzna, często niedoborowa dieta osób w podeszłym wieku powodują, że w organizmie występuje niedobór egzogennych aminokwasów, ważnych dla osób z przyspieszoną utratą masy kostnej. Tradycyjne diety zazwyczaj zawierają niewielkie ilości proliny, natomiast białko pochodzenia zwierzęcego zawiera duże ilości hydroksyproliny, składnika kolagenu tkanki mięśniowej. Hydroksyprolina jest łatwo wchłaniana w układzie pokarmowym, jest jednakże metabolicznie obojętna i nie bierze udziału w procesach anabolicznych. Dlatego też synteza prokolagenu wymaga stałej dostępności proliny. Zapotrzebowanie to może być w znaczącym stopniu pokrywane dzięki syntezie proliny np. z kwasu alfa-ketoglutarynowego (AKG) w enterocytach jelita cienkiego [19-21].

Podsumowanie

Do leków najczęściej obecnie stosowanych w leczeniu osteoporozy i innych chorób metabolicznych kości należą bisfosfoniary, selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERMs), parathormon (rhPTH 1-34), kalcytonina oraz stront. Uważa się, że optymalny lek powinien przede wszystkim redukować ryzyko wystąpienia złamań osteoporotycznych, ale dodatkowo powinien być również łatwo przyswajalny i dobrze tolerowany, zmniejszać resorpcję kości i zwiększać masę kostną. Pomimo że nie stwierdza się liniowej zależności pomiędzy zwiększeniem wartości BMD a redukcją ryzyka złamań, badanie gęstości kości jest nadal istotnym punktem końcowym ocenianym w większości badań klinicznych oraz często jedynym ocenianym kryterium skuteczności leczenia osteoporozy. Dzieje się tak, ponieważ wciąż brak jest nieinwazyjnych metod oceniających którykolwiek z parametrów materiałowych bądź strukturalnych tkanki kostnej. Dlatego też w praktyce klinicznej bardzo istotna pozostaje ocena innych pozakostnych czynników ryzyka złamań, takich jak wywiad rodzinny, choroby współistniejące, czynniki ryzyka żywieniowe czy środowiskowe.

Piśmiennictwo

1. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 581-589.
2. Badurski J, Sawicki A, Boczoń S. Osteoporoza. Oseoprint, Białystok 1994.
3. Felsenberg D, Boonen S. The Bone Quality Framework: Determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther* 2005; 27: 1-10.
4. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 229-238.

5. Turner CH. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 97-104.
6. Badurski JE. Osteoporoza a złamania. *Epidemiologia*. Blackhorse, Warszawa 2003.
7. Weinstein RS, Hutson MS. Decreased trabecular with and increased trabecular spacing contribute to bone loss with aging. *Bone* 1987; 8: 137-142.
8. Aaron JE, Shore PA, Shore RC, et al. Trabecular architecture in women and men of similar bone mass with and without vertebral fracture: II. Three-dimensional histology. *Bone* 2000; 27: 277-282.
9. Badurski JE. Choroby metaboliczne kości. Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2005.
10. Kanis JA, Johnell O, Oden S, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004; 5: 1029-1037.
11. Flynn MJ, Cody DD. The assessment of vertebral bone macroarchitecture with X-ray computed tomography. *Calciff Tissue Int* 1993; 53 (suppl.): s170-s175.
12. Roschger P, Fratzl P, Eschberger J, Klaushofer K. Validation of quantitative backscattered electron imaging for the measurement of mineral density distribution in human bone biopsies. *Bone* 1998; 23: 319-326.
13. Oxlund H, Mosekilde L, Ortoft G. Reduced concentration of collagen reducible cross links in human trabecular bone with respect to age and osteoporosis. *Bone* 1996; 19: 479-484.
14. Weinstein RS. True strength. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 621-625.
15. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodelling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patient. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1628-1633.
16. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. 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.
17. Zizak I, Roschger P, Paris O, et al. Characteristics of mineral particles In the human bone/cartilage interface. *J Struct Biol* 2003; 141: 208-217.
18. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2003; 31: 1-7.
19. Reeds PJ, Burrin DG. The gut and amino acid homeostasis. *Nutrition* 2000; 16: 666-668.
20. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, Jahoor F. Intestinal glutamate metabolism. *J Nutr* 2000; 130: 978-982.
21. Filip RS, Pierzynowski SG, Lindegard B, et al. Alpha-ketoglutarate Decreases serum levels of C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX) in postmenopausal women with osteopenia: Six-Month Study. *Int J Vit Nutr Res* 2007 – w druku.