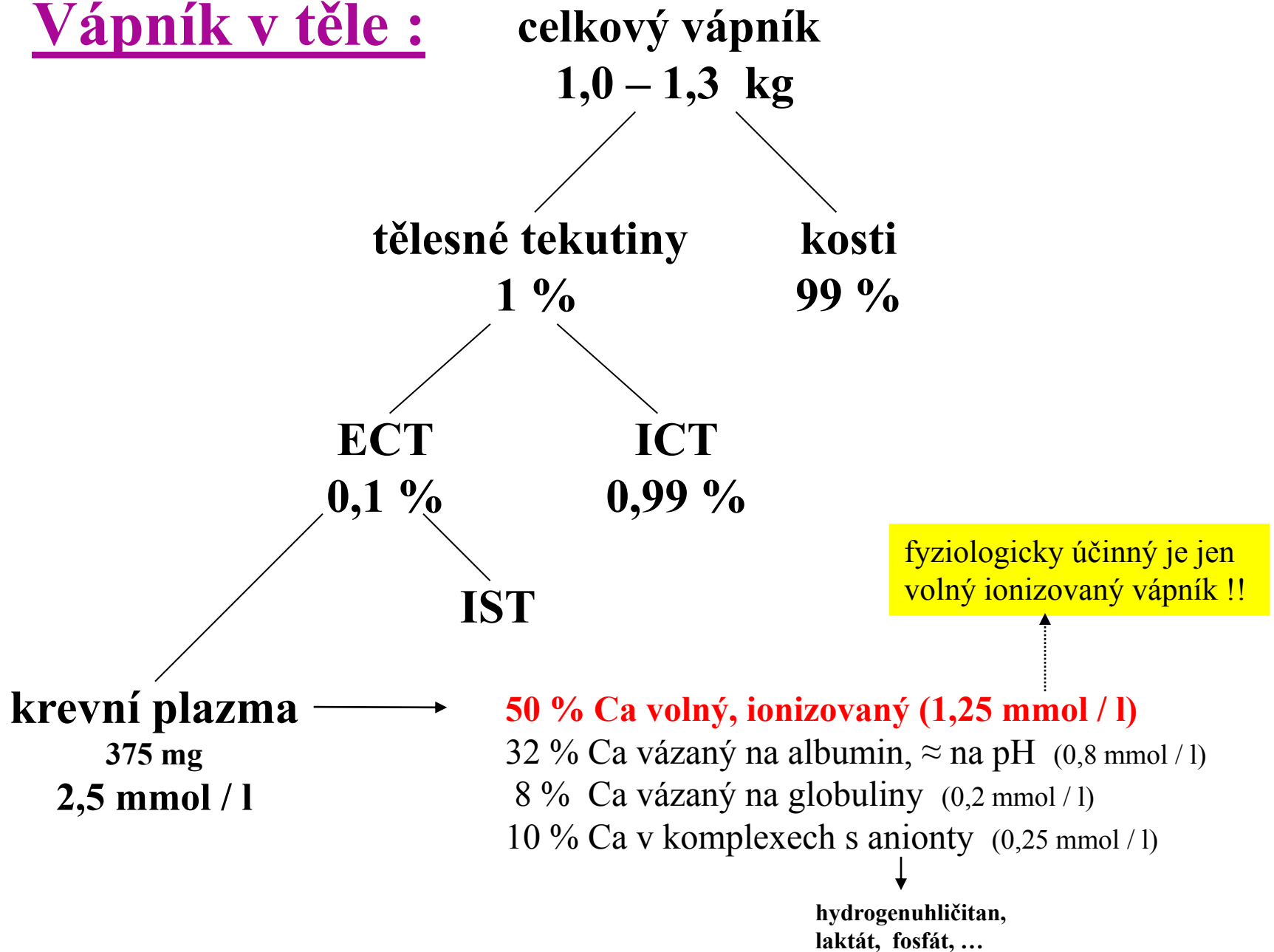


**Metabolizmus kalcia a fosfátů.
Regulace kostní přestavby.
Osteoporóza.**

**MUDr. Miroslava Hlaváčová, PhD.
Biochemický ústav LF MU**

Vápník v těle :



Biologické účinky vápníku:

- přenos signálu do buňky (komplex Ca-kalmodulin)
- stavební materiál (kosti, zuby, kalcifikace)
- neuromuskulární dráždivost (hypokalcemie zvyšuje iritabilitu, hyperkalcemie zvyšuje kontraktilitu)
- krevní srážení
- aktivita enzymů a hormonů

Potřeba vápníku:

- v Česku má osteoporózu cca každá 3. žena a každý 5. muž
- denní potřeba vápníku je cca **1g** (≈ 25 mmol), starší osoby a těhotné ženy **1,5g**
- (0,5l mléka anebo 65g tvrdého sýra anebo 250ml jogurtu má cca 0,5g vápníku)
- v dětství zužitkujeme 50% z přijatého vápníku, v dospělosti jenom 10-40%

Zdroje vápníku:

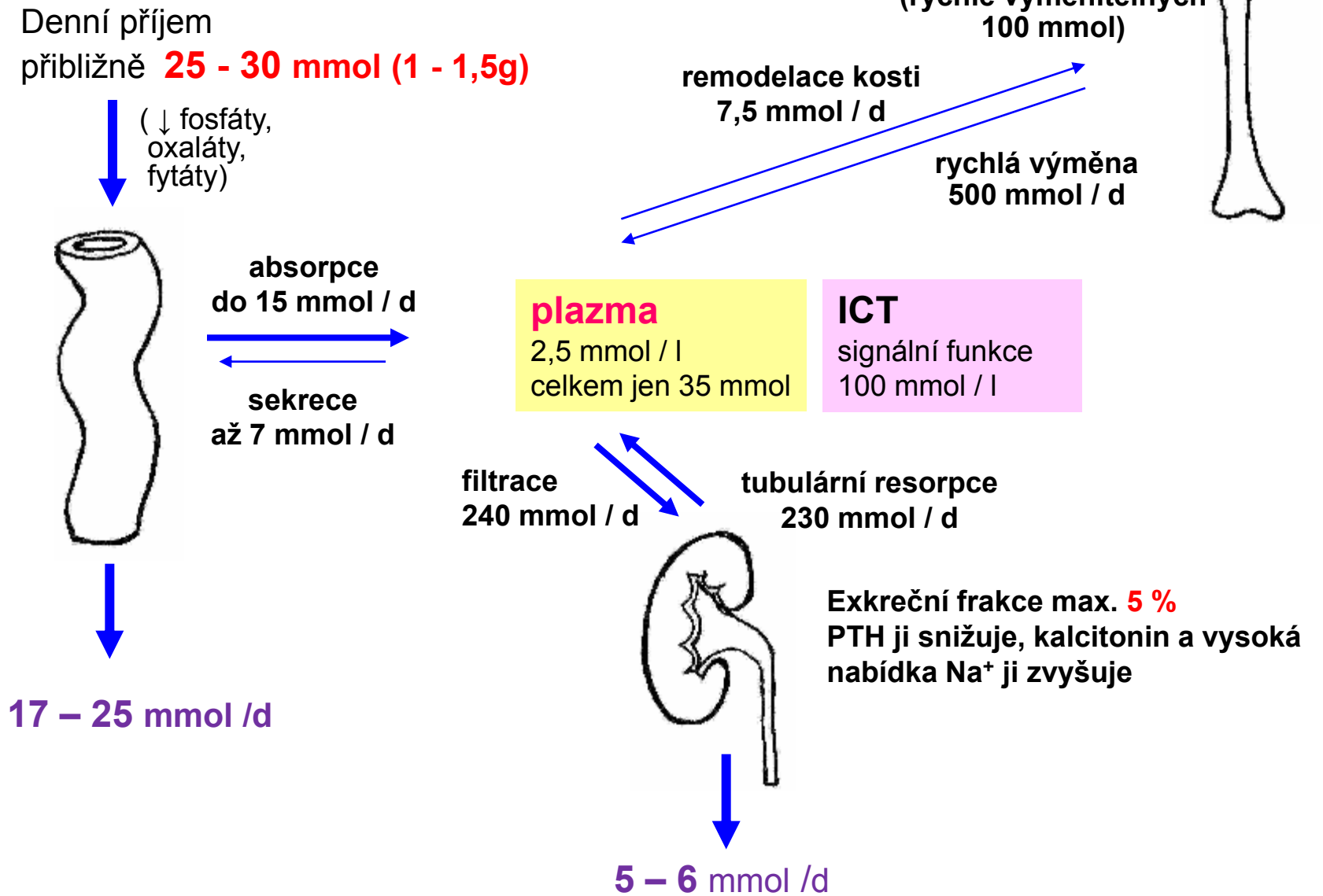
- **vhodné zdroje**

- polotučné mléčné výrobky
- kysané mléčné výrobky (acidita podporuje vstřebávání)
- některé druhy zeleniny (květák, růžičková kapusta, čekanka, brokolice)
- okrajové zdroje – mák, ořechy, sardinky, vodovodní voda (v Brně cca 2-2,5 mmol Ca/l)

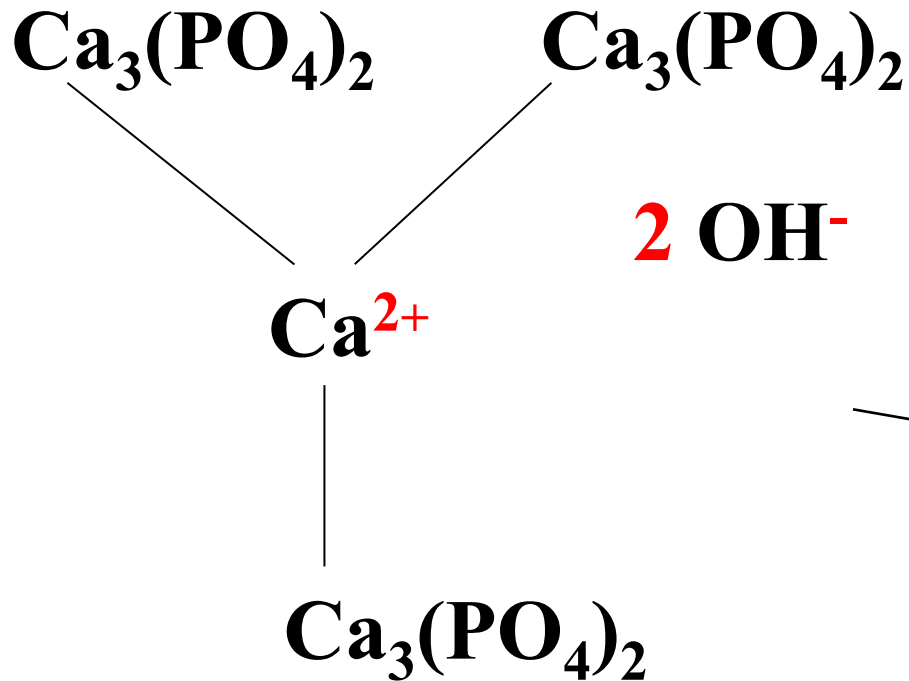
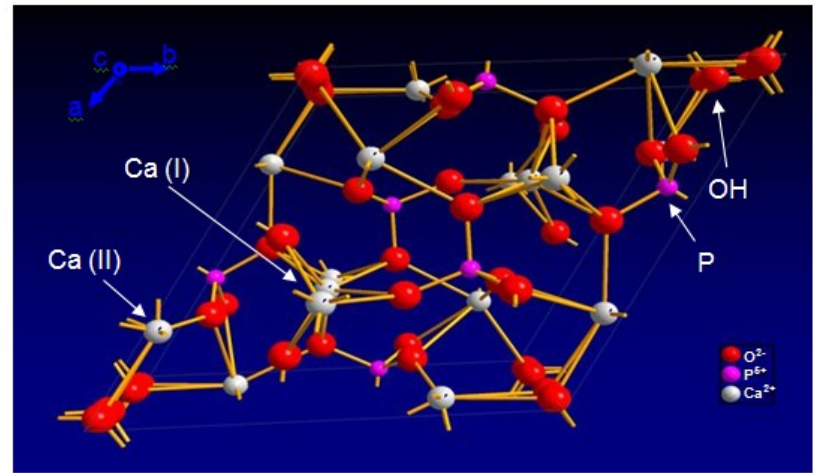
- **nevhodné zdroje**

- špenát (tvorba nerozpustného šťavelanu vápenatého)
- tavené sýry (vysoký obsah fosforečnanů – tvorba nerozpustných vápenatých solí fosfátů)
- značný příjem fosforečnanů představuje aj Coca-Cola (a jí podobné)
- listová zelenina s vysokým obsahem hořčíku (ideální poměr vápníku a hořčíku je 2:1)

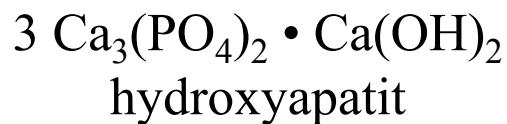
Rozložení a pohyby kalcia v těle :



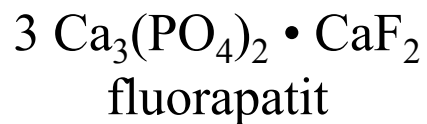
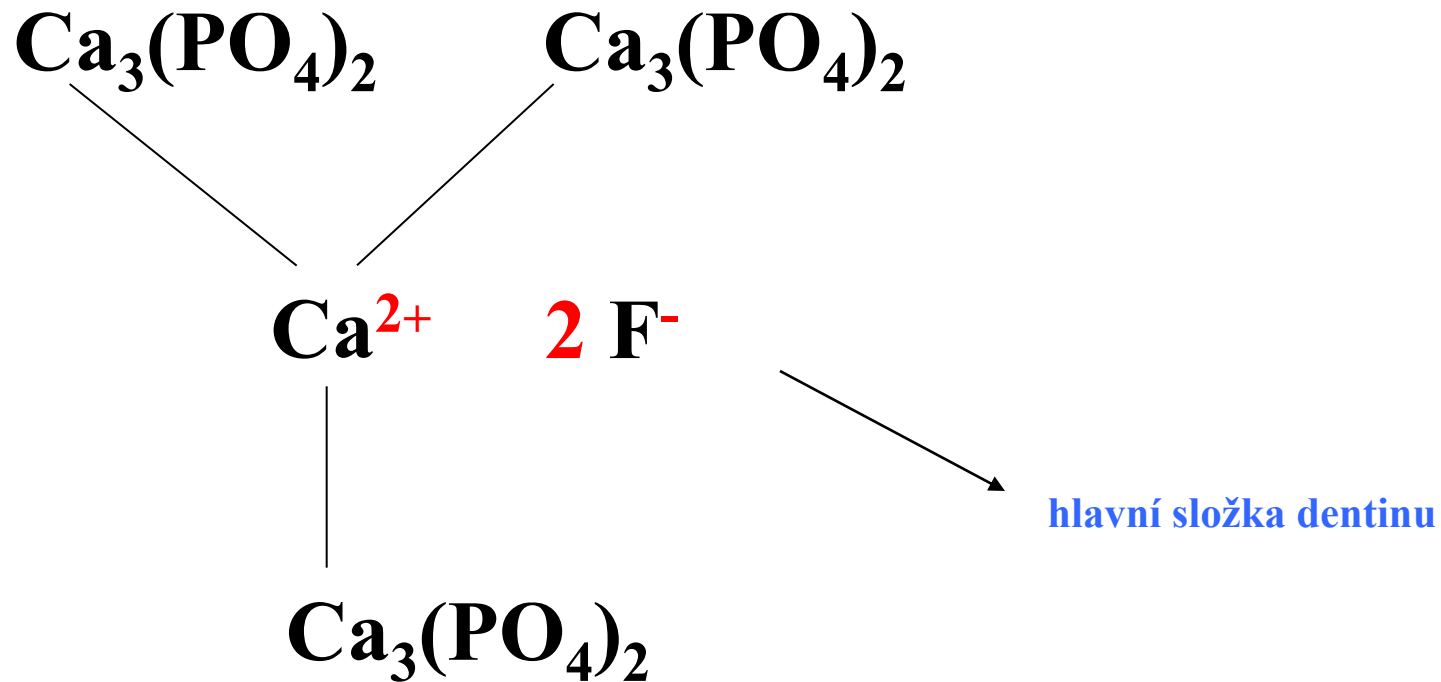
Hydroxyapatit :



hydroxyapatit
je hlavní strukturální
komponentou kosti
≈ 65 % hmotnosti kosti

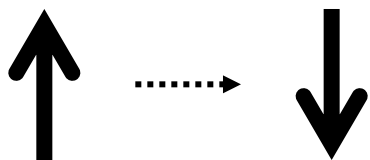


Fluorapatit :



Součin rozpustnosti (K_S):

		K_S
fosforečnan vápenatý	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$2 \cdot 10^{-30}$
hydroxyapatit	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$	$2,3 \cdot 10^{-59}$
fluorapatit	$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$	$3,1 \cdot 10^{-60}$



Anorganický fosfát (P_i) v séru :

$$[P_i] = 1 \text{ mmol / l}$$

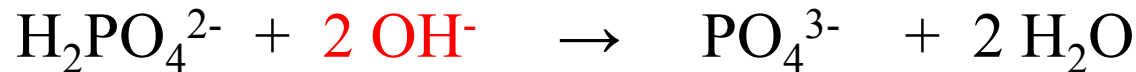
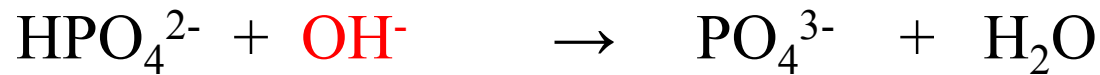


$$\frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]} = 4 : 1 \quad (\text{pH} = 7,40)$$

$$[PO_4^{3-}] = \mathbf{0 !!}$$

$$[Ca^{2+}]^3 \cdot [PO_4^{3-}]^2 = K_S$$

Anorganický fosfát (P_i) v kosti :



tvorba nerozpustného kostního minerálu → **alkalická** reakce
(viz ALP !!)

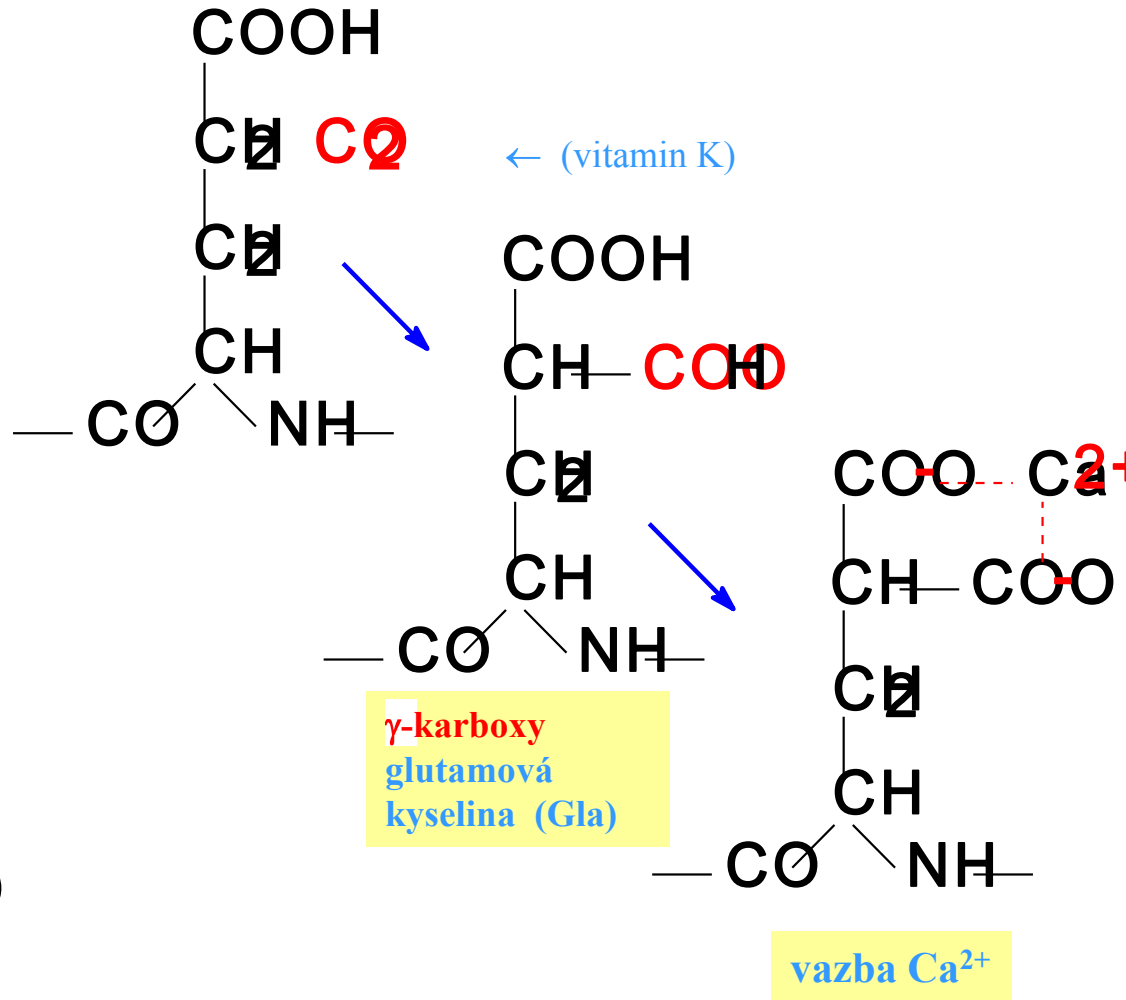


opačně u resorpce kosti

Osteokalcin:

= BGP = bone gamma carboxyglutamic acid-containing protein

- obsahuje 3 karboxyglutamáty (Gla) pro vazbu Ca^{2+}
- reguluje mineralizaci kostí
- marker remodelace kostí (aktivita osteoblastů v tvorbě organické matrix)



Vápníková homeostáza :

1. parathyrin (PTH, parathormon)
2. kalcitonin (thyreokalcitonin)
3. kalcitriol

1. parathyrin (PTH)

- nejvýznamnější regulátor extracelulárního Ca^{2+}
- tvoří se v příštítných tělískách, účinný je **N-terminální konec** prohormonu
- sekrece je bazální (cave hyperplazie!) a pulzní
- pulzní sekrece závisí na **kalcemii**, je též regulovaná **kalcitriolem**

Senzor pro kalcemii :

nachází se v příštítných tělískách

receptor \rightarrow G_q – protein \rightarrow vzestup Ca^{2+} v

plazme způsobí zvýšený vstup Ca^{2+} do buněk \rightarrow

zvýšená intracelulární hladina Ca^{2+} zde má

inhibiční vliv (na rozdíl od ostatních buněk !!)

Parathyrin - účinky:

- kost:
 - ↑ **uvolňování kalcia** a fosforu z kostí působením na osteoklasty (přes osteoblasty!)
- ledviny:
 - ↑ **reabsorpci kalcia** z glomerulárního filtrátu,
↓ **reabsorpci fosfátů** (Ks!)
- ↑ syntézu 1,25-vitamínu D a teda nepřímo ↑ absorpci kalcia ze střeva

Parathyrin – účinek na kost:

- rychlý – minuty
- pomalý – hodiny až dni, trvá i po poklesu PTH v plazmě
- stimuluje receptory osteoblastů, které následně aktivují **osteoklasty**
- samotné **osteoblasty** PTH nejdříve tlumí, po několika dnech ↑ jejich růst a tvorbu osteoidu
- má účinek aj na **osteocyty** (mobilizace kalcia přes osteolýzu)
- dlouhodobá stimulace PTH vede ke zvýšenému počtu a zvýšené aktivitě osteoklastů, nízké dávky podávané intermitentně ↑ novotvorbu kosti!!! (podstata (ne)známa)

2. kalcitonin

- (thyreokalcitonin, 32 AA, C-buňky štítné žlázy)
- antagonist PTH, účinek stimulovaný estrogeny
- omezený význam pro regulaci, ochrana před náhlým ↑ kalcemie (za fyziologických podmínek má minimální efekt)
- sekrece řízená kalcemií (senzor obdobný příštítným tělískům)
- tlumí kostní resorpci inhibicí osteoklastů, podporuje novotvorbu matrix (léčba osteoporózy)
- inhibuje resorpci vápníku i fosfátů v tubule → ↑ kalciurii i fosfaturii
- analgetické působení u kostní bolesti

3. kalcitriol

7-dehydrocholesterol



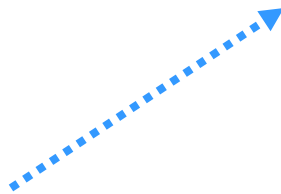
kalciol (kůže, UV)



25 - kalcidiol (játra, 25-hydroxyláza)



1,25 - kalcitriol (ledviny, 1-hydroxyláza)



inhibice: ↑ kalcitriol a kalcitonin
nadbytek přijatého Ca

stimulace: PTH při hypokalcemii
somatotropin, prolaktin

kalcidiol je hlavní metabolit kalciolu v plazme (< 10 $\mu\text{mol/l}$, sezónní rozdíly, $t_{1/2} \approx 20\text{-}30$ d, vazba na D-binding protein)



Kalcitriol – účinky v Ca metabolisme:

- enterocyt
 - ↑ absorpci, transport přes enterocyty a uvolňování do oběhu
 - zvyšuje absorpci a transport fosfátů
- ledviny
 - zvyšuje zpětnou resorpci vápníku v tubulech

Kalcitriol – účinky v Ca metabolisme II

- kost

- komplexní účinky, udržuje rovnováhu mezi formací a resorpcí kosti
- při hypokalcemii zvyšuje resorpci kosti koordinovanou aktivitou osteoblastů a osteoklastů
- za příznivých podmínek zvyšuje zabudovávání kalcia do kosti

- interakce s PTH

- kalcitriol inhibuje syntézu a sekreci PTH, co funguje jako negativní zpětná vazba i na jeho tvorbu (PTH stimuluje tvorbu kalcitriolu)

Kalcitriol – ostatní účinky:

- **receptory** se nacházejí v **mnohých tkáních** (srdce, cévy, žaludek, játra, mozek,)
- reguluje buněčnou diferenciaci a proliferaci
- inhibuje buněčný růst
- stimuluje sekreci inzulínu
- inhibuje produkci reninu
- buňky **imunitního systému** mají receptor pro vit. D, některé dokonce vit. D produkují (!)
→ vit. D má imunomodulační účinek !!

Kalcitriol – ostatní účinky II:

- deficit kalcitriolu zvyšuje riziko mnohých nemocí:
 - *autoimunitní onemocnění* (DM 1. typu, sclerosis multiplex, revmatoidní artritida)
 - *malignity* (kolorektální karcinom, karcinom prostaty a prsníku)
 - *kardiovaskulární onemocnění*
 - *DM II. typu*
 - *psychiatrické onemocnění* (schizofrenie, deprese)
- v Evropě má deficit vitamínu D **30% populace**, u starších lidí je to až **75%**

Další regulátory kostního metabolismu

1. estrogeny
2. růstový hormon
3. hormony štítné žlázy
4. glukotropní hormony kortizol, inzulín, leptin
5. lokální faktory (systém RANK/OPG, Wnt/sklerostin)

1. estrogeny

- komplexní efekt
- ↓ účinek PTH a thyreoidních hormonů
- inhibují uvolňování cytokinů z osteoblastů (↓ aktivaci osteoklastů)
- předpokládá se účinek na regulaci kalcitoninu a kalcitriolu
- nedostatek estrogenu zvyšuje produkci TNF alfa, IL-1 a IL-6 (zvyšují resorpci)

2. růstový hormon

- stimuluje 1α -hydroxylázu
- zvyšuje kostní obrát s převahou osteoformace
- má vliv aj na resorpci vápníku
- stimuluje proliferaci osteoblastů

3. hormony štítné žlázy

- důležité pro vývoj kostí v průběhu fetálního období, v kostní modulaci v dětství a při remodelačních cyklech v dospělosti (hypertyreóza je urychluje, hypotyreóza zpomaluje)
- nutné pro tvorbu a maturaci kostních buněk
- vzájemně se potencující efekt s růstovým hormonem
- stimulují produkci IGF-1 (růstový faktor)

4a. kortizol

- snižuje resorpci vápníku ze střeva
- snižuje tvorbu kolagenu v kosti
- negativně ovlivňuje tvorbu a funkci osteoblastů
- hraniční dávka pro vznik osteoporózy je 7,5 mg prednisonu/d, osteoporóza může vzniknout již po několika měsících podávání

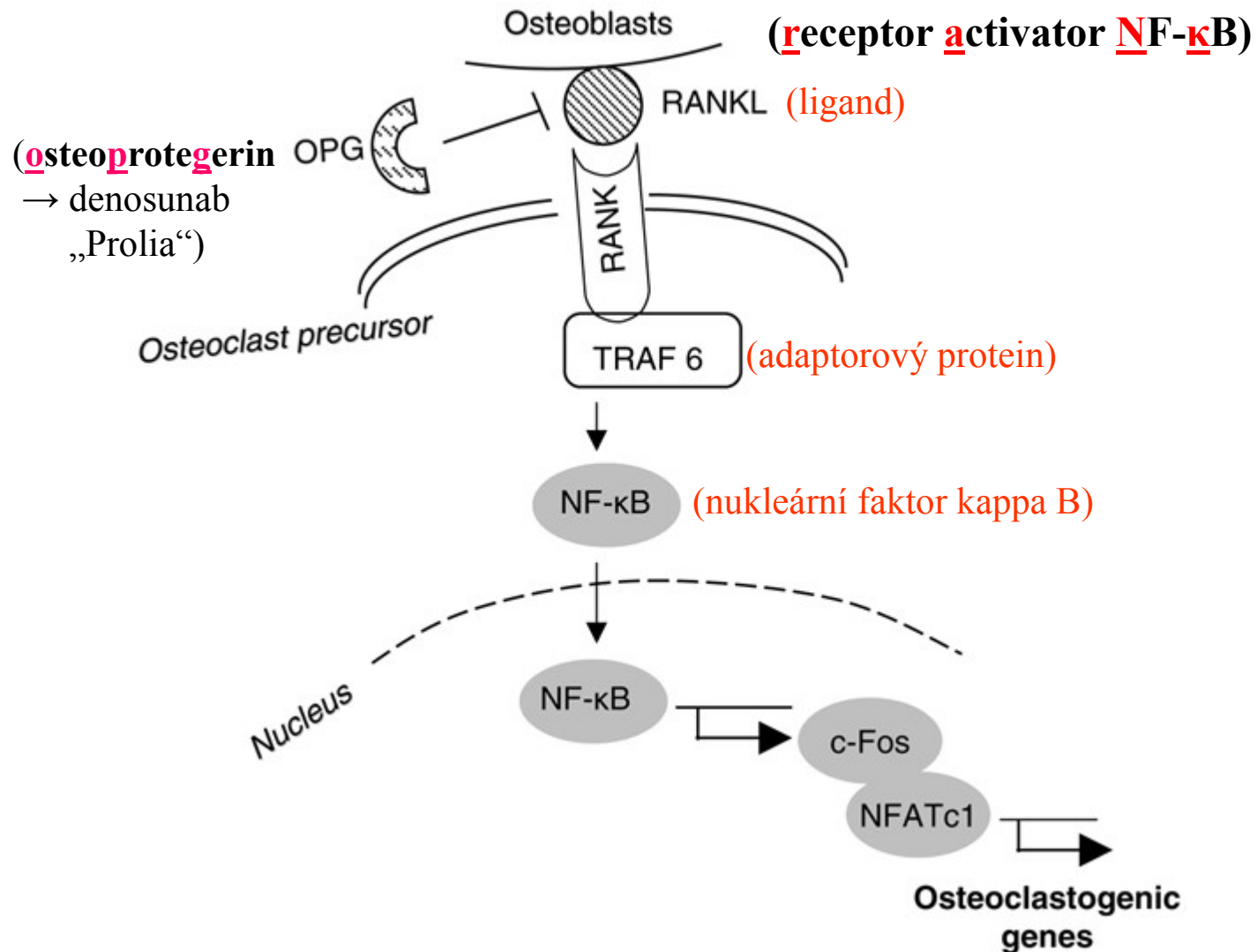
4b. inzulin

- anabolický hormon
- podporuje osteoblastogenezu
- inhibuje aktivitu osteoklastů
- vliv na biomechanické vlastnosti kosti
- působí synergicky s dalšími hormony
- diabetici 1. typu mají vyšší riziko osteoporózy

4c. leptin

- inhibuje kostní novotvorbu působením na nervový systém
- snižuje syntézu serotoninu, což ovlivňuje neurony hypotalamu a vede k regulaci chuti do jedla a kostní remodelaci

5a. systém RANK/OPG



5b. sklerostin a Wnt

- aktivace signální dráhy Wnt vede ke zvýšené proliferaci a diferenciaci osteoblastů
- hlavním inhibítozem dráhy je sklerostin – glykoprotein secernovaný osteocyty
- sklerostin brání vazbě Wnt na svůj receptor, čím blokuje tvorbu kosti

OSTEOPORÓZA

Metabolismus kostí :

- 1/ osteoblasty
tvorba (formace) kosti
- 2/ osteoklasty
odbourávání (resorpce) kosti

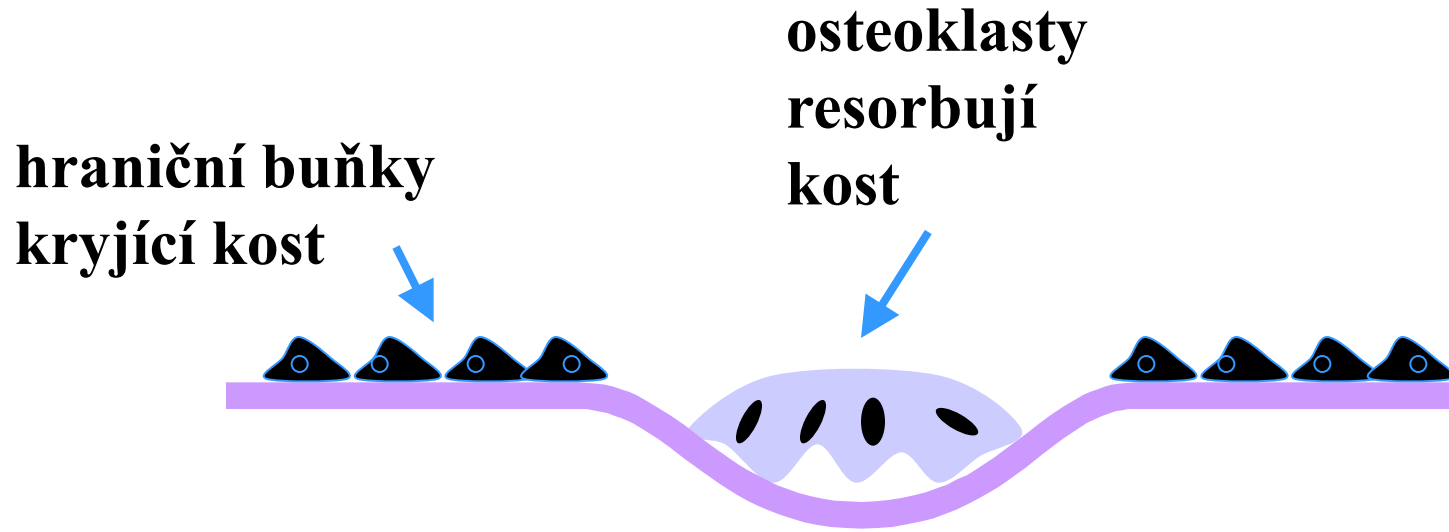
zdravá kost má oba protichůdné procesy v rovnováze

v patologických procesech převládá obvykle zvýšená resorpce

Remodelace kostí :

- komplexní proces koordinované činnosti kostních buněk – osteoblastů, osteoklastů a osteocytů
- funkce:
 - adaptace kosti na měnící se mechanickou zátěž
 - reparace drobných mechanických poškození, kterých hromadění by způsobilo stárnutí kosti
 - náhrada staré kosti novou, mechanicky vhodnější

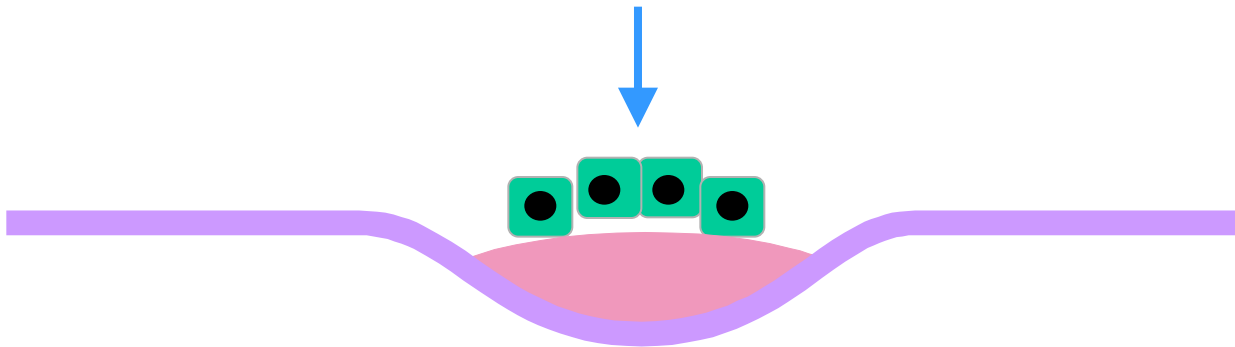
Kostní resorpce:



aktivace osteoresorpce
~ 20 dní

Kostní formace:

osteoblasty umisťují nový osteoid



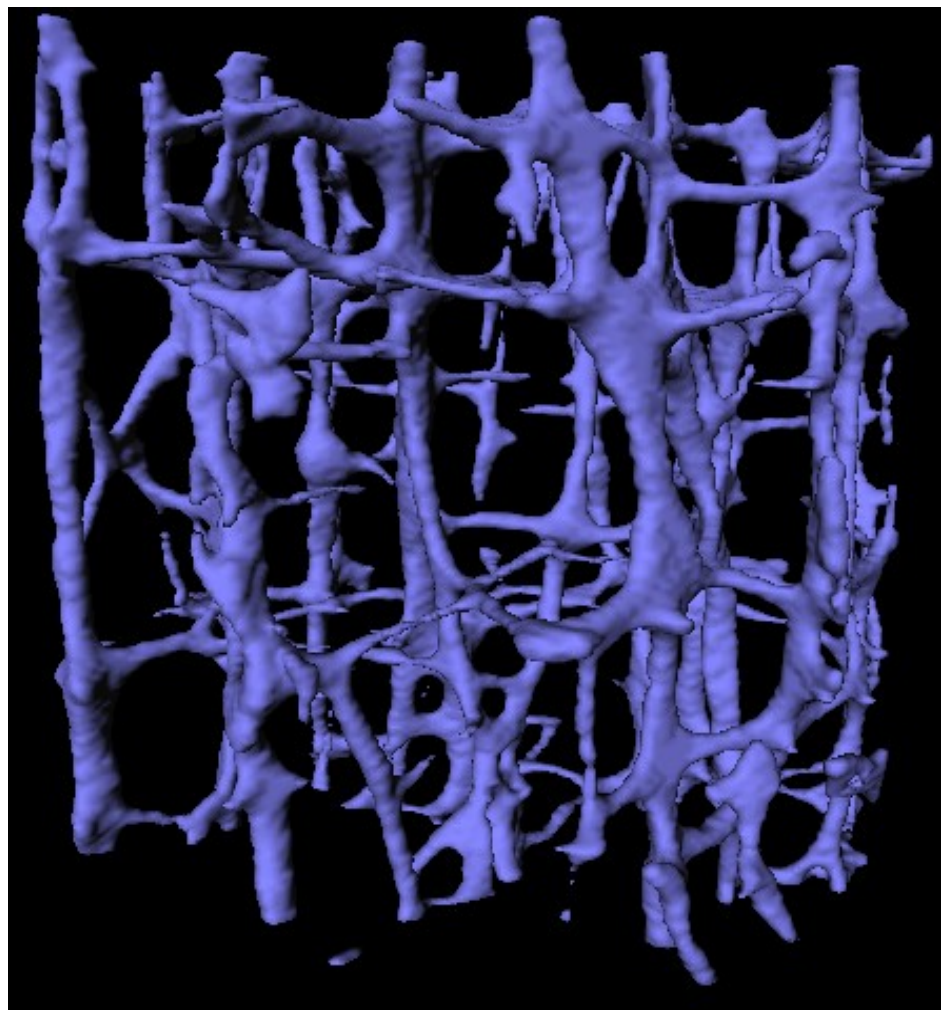
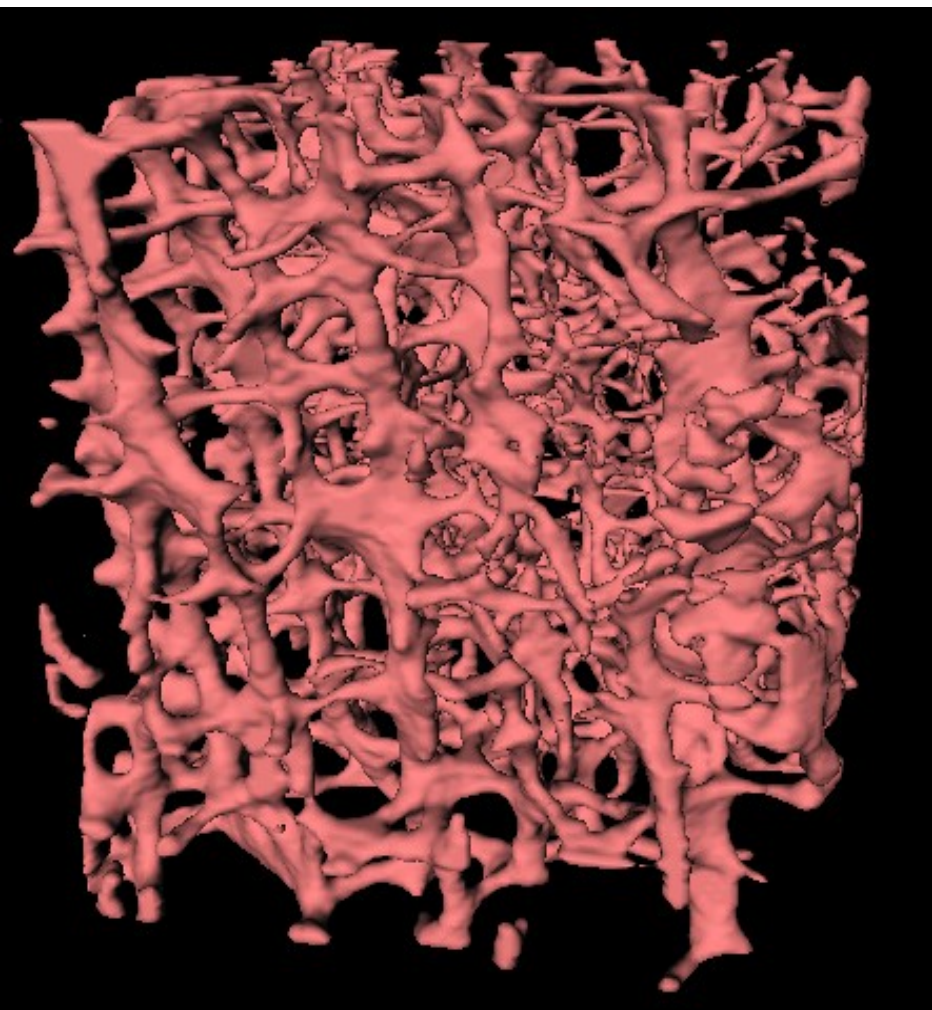
zpětná osteoformace
~ 160 dní

nově uložený osteoid mineralizuje několik měsíců

Osteoporóza :

- systémové onemocnění skeletu
- snížení kostní hmoty
- narušení mikroarchitektury kostního tkaniva
- zvýšení křehkosti kosti
- následné zvýšení rizika zlomenin

úbytek kosti je **proporcionální!!** = současný
úbytek minerálů a proteinů
(rozdíl od osteomalacie – úbytek anorganické složky)



Obvyklé místa osteoporotických zlomenin:

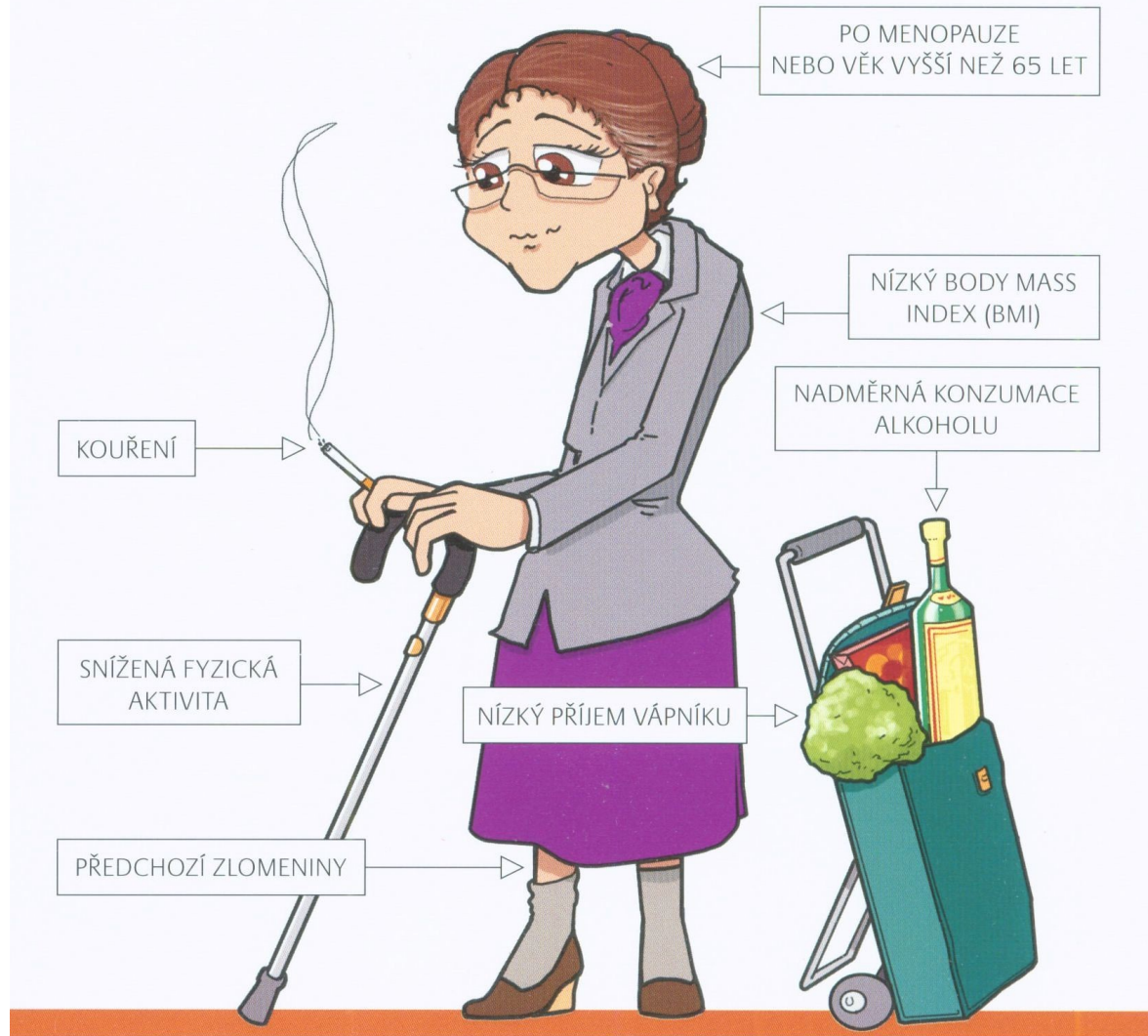
- obratle*
- bedro*
- distální radius*
- proximální humerus

*obvyklé místa měření BMD

Rizikové faktory pro osteoporózu :

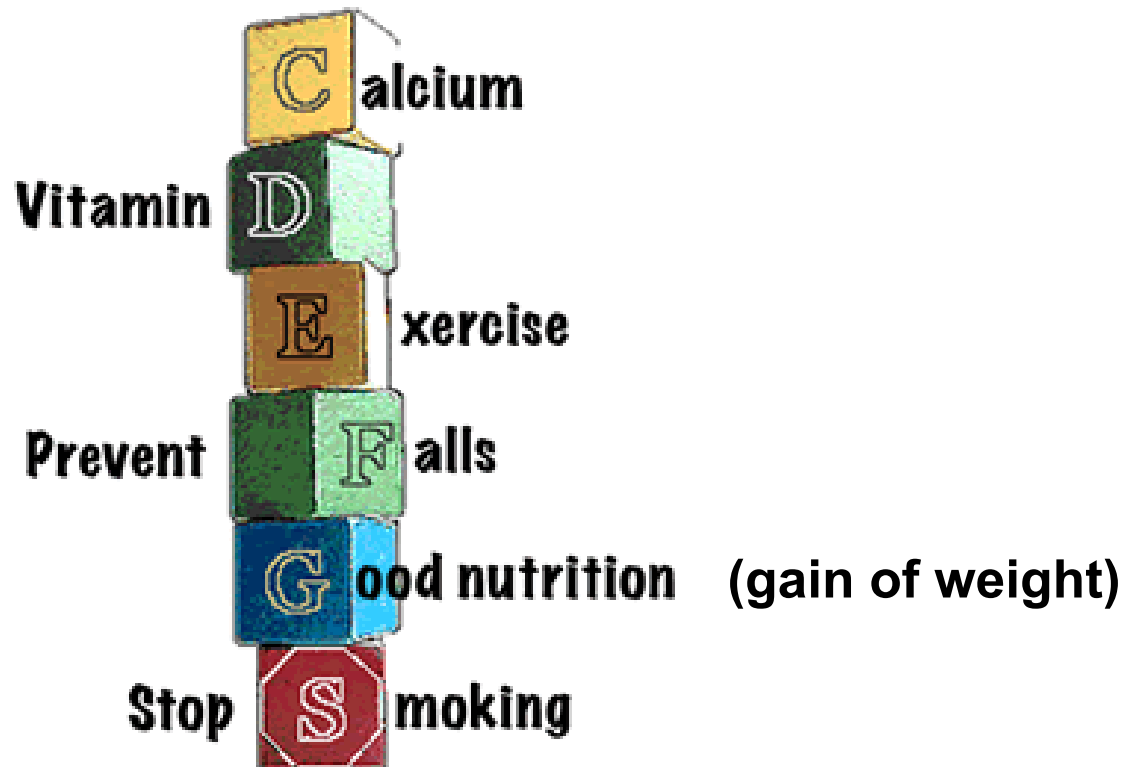
- ženské pohlaví
- zvyšující se věk
- hypogonadismus, endokrinopatie
- kavkazská rasa
- nízký body mass index (BMI)
- rodinná historie osteoporózy (speciálně u mužů)
- kouření
- předchozí fraktury
- chronické podávání glukokortikoidů a jiných léčiv

Víte, jakým ženám hrozí osteoporóza?




3 a více rizikových faktorů indikují vysoké riziko osteoporózy!

Základní prevence:



Klasifikace osteoporózy :

1/ primární

- juvenilní
- dospělých 
 - postmenopauzální
 - senilní (involuční)

2/ sekundární

Sekundární osteoporóza:

- endokrinopatie (hyperparatyreóza, m. Cushing, tyreotoxikóza)
- systémové zánětlivé onemocnění (zejména RA)
- poruchy výživy, astenický habitus (BMI pod 19)
- renální osteodystrofie (sekundární hyperparatyreóza)
- inaktivita
- tumory (karcinom prsníku, vaječníků, prostaty, semeníků, štítné žlázy)
- léky (kortikosteroidy, antiepileptika, heparin, kličkové diuretika, SSRI, inhibitory aromatázy)

Diagnostika osteoporózy

1. anamnéza a klinické vyšetření
2. měření kostní denzity (BMD – bone mineral density)
3. laboratorní vyšetření

Měření BMD

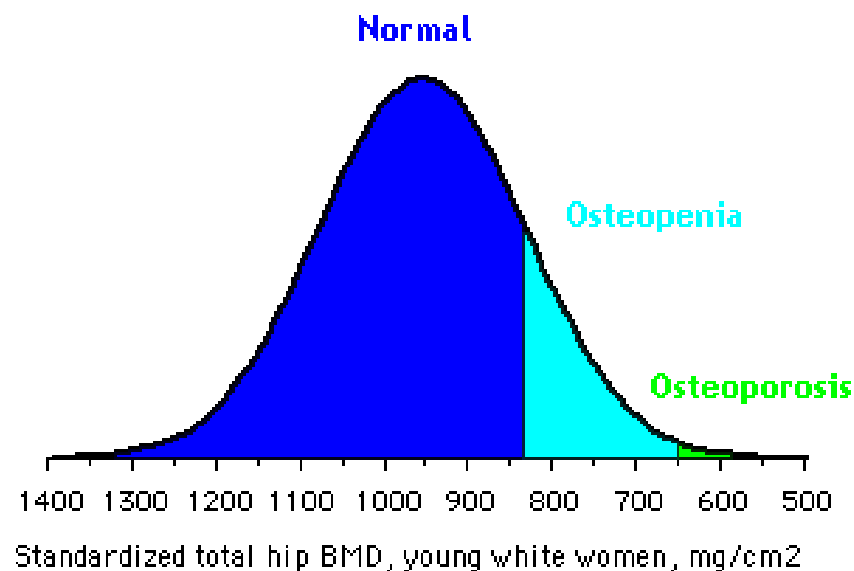
- BMD je významným a dobře kvantifikovatelným rizikovým faktorem osteoporózy
- vyjadřuje se v:
 - absolutních hodnotách (g minerálu na cm^2)
 - SD normy (T-skóre a Z-skóre – vyjadřují hodnotu hustoty kostního minerálu odlišnou od průměru)

T-skóre vs. Z-skóre

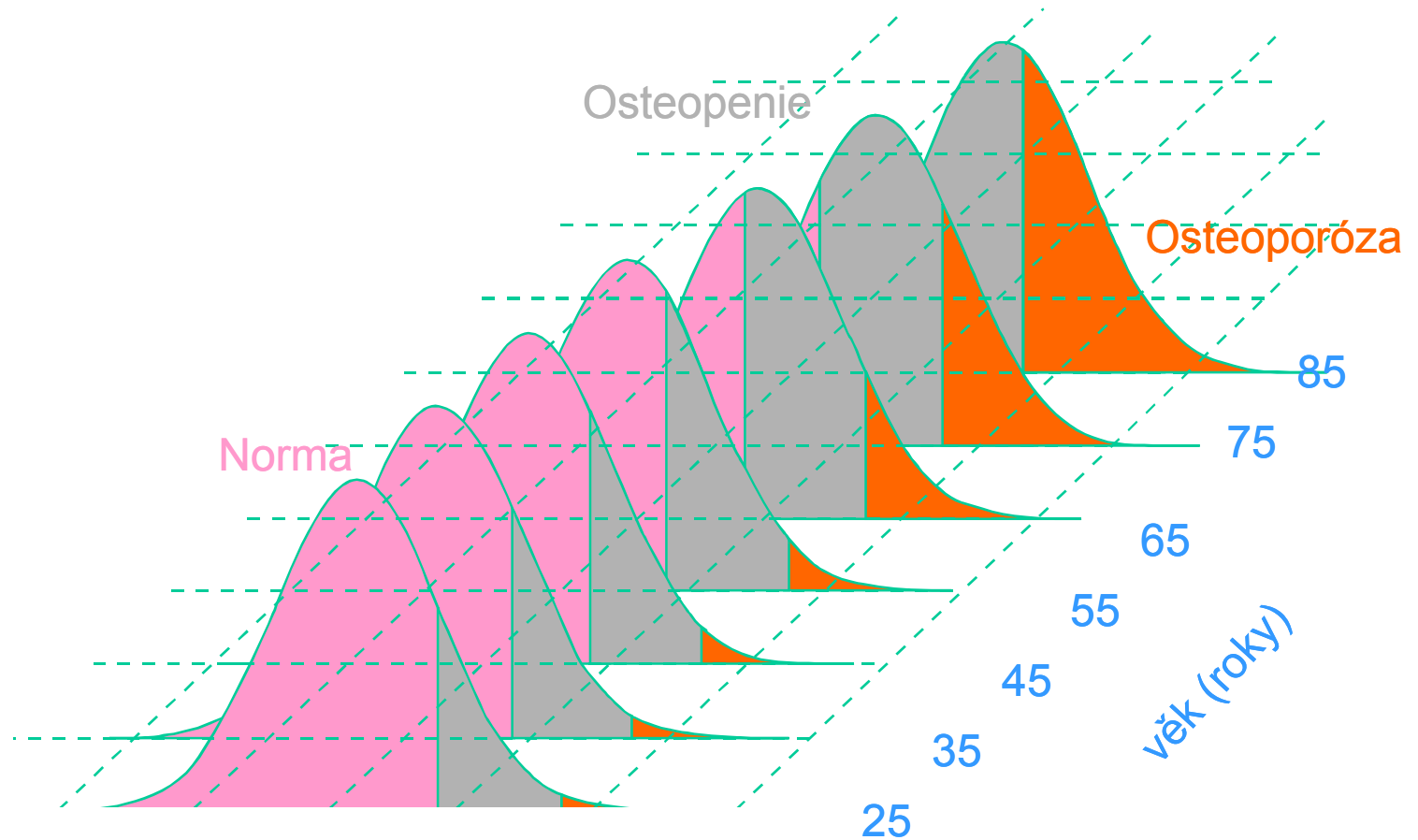
- **T-skóre** je porovnání BMD pacienta a BMD zdravého jedince **ve věku 20-30 let**, stejného pohlaví a rasy
 - častěji používané, koreluje s rizikem fraktury
- **Z-skóre** je porovnání BMD pacienta a BMD zdravých jedinců **stejného věku**, pohlaví a rasy
 - ukazuje budoucí vývoj BMD u pacienta

Diagnóza osteoporózy (WHO) :

BMD (T-skóre, SD)	diagnóza
-1 a více	normální nález
-1 až -2,5	osteopenie
-2,5 a méně	osteoporóza
-2,5 a méně + fx	těžká osteoporóza



BMD, věk a osteoporóza :



1,300 1,100 900 700 500

Standardizovaná BMD (total hip)
(kavkazská rasa, ženy, mg/cm²)

Laboratorní vyšetření

1. základní vyšetření
2. vyšetření rychlosti kostního obratu
3. vyšetření v rámci diff. dg. sekundární osteoporózy a jiných metabolických onemocnění skeletu (indikace podle anamnézy)

Základní vyšetření

- kalcium a fosfor v séru
- krevný obraz
- kreatinin
- ALP
- glukóza
- kalciurie (ideálně za 24 hodin)
- vitamín D (total, izoformy)

Stanovení kostního obratu

- **markery resorpce**

- pyridinolínové (PYR) a deoxypyridinolínové (DPYR) spojky kolagenu v moči

- hydroxyprolin a hydroxylyzin v moči

méně používané

- tartarát rezistentní kyselá fosfatáza 5b (TRAP5b)

- C- terminální telopeptidový fragment kolagenu typu I (CTX)

- N- terminální telopeptidový fragment kolagenu typu I (NTx)

- (sklerostin)

- **markery formace**

- kostní izoenzym alkalické fosfatázy (bALP)

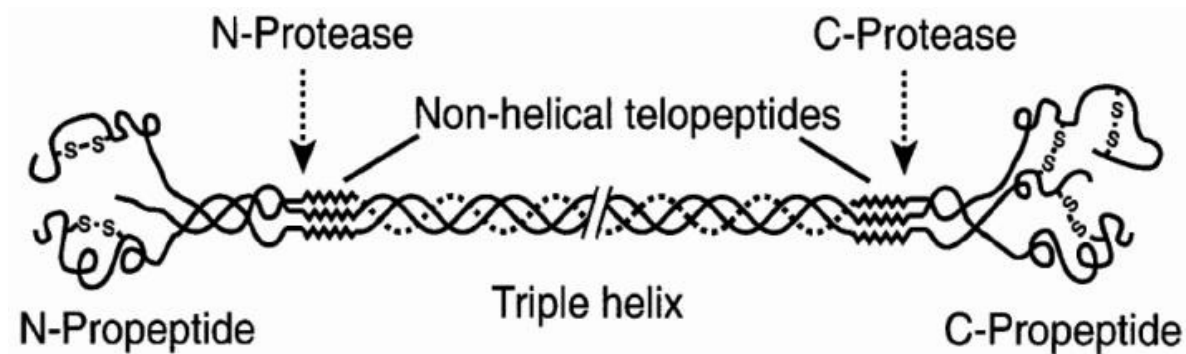
- osteokalcin

uvolňované z osteoblastů

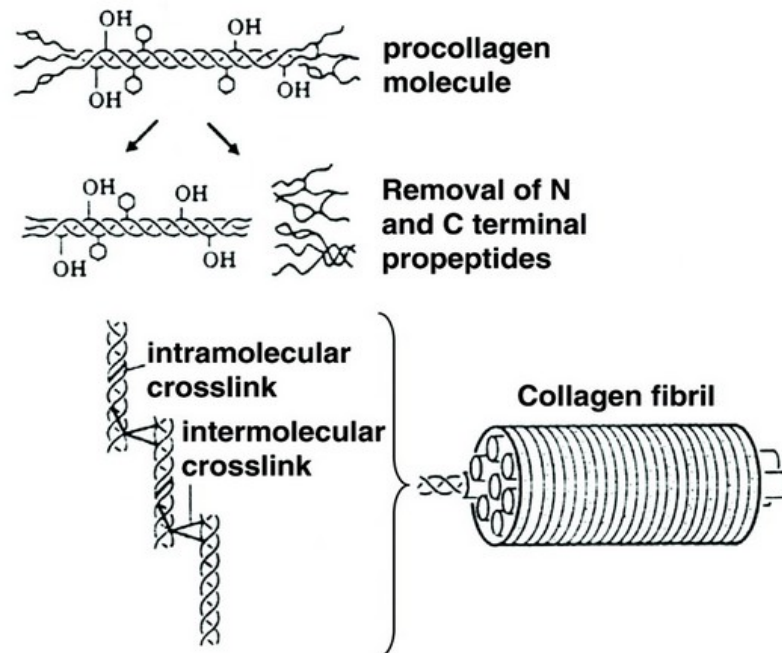
- N- terminální propeptid prokolagenu typu I (P1NP)

- C- terminální propeptid prokolagenu typu I (P1CP)

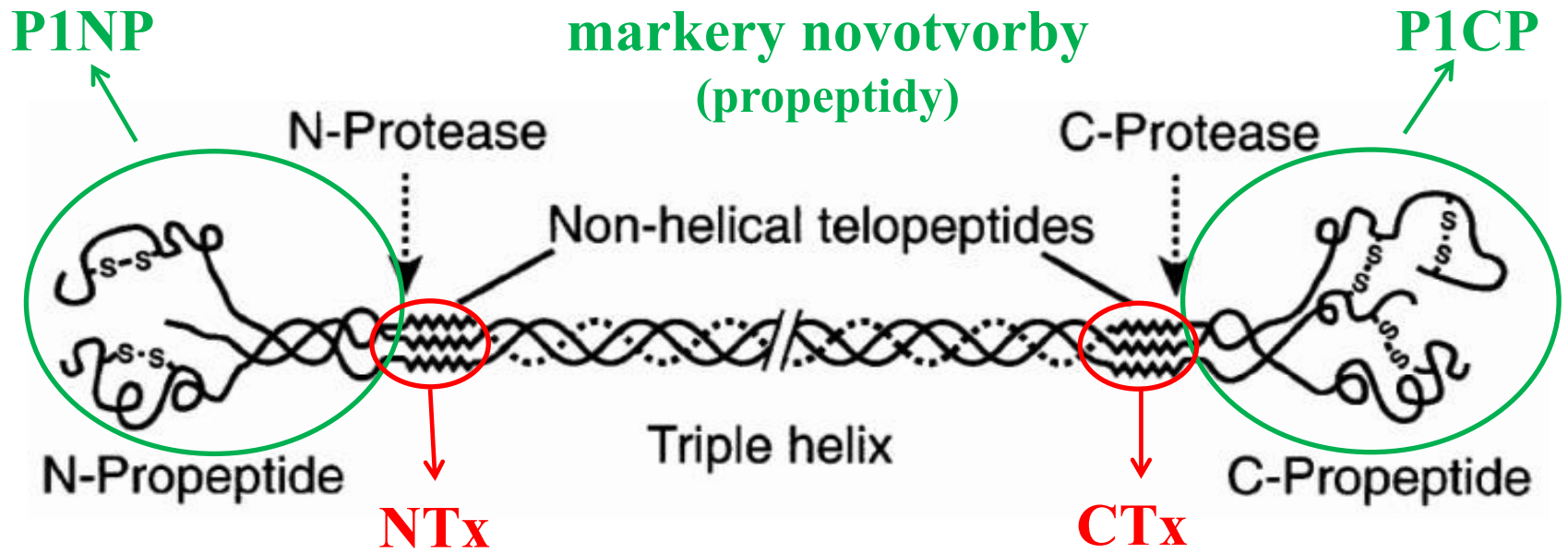
Prokollagen 1 - struktura



Kolagen 1 – cross links



Markery formace a resorpce kosti:



**markery odbourání
(cross-linking telopeptidy)**

Klinická výpověď markerů :

- hodnocení stupně kostní remodelace
- rychlost úbytku kostní hmoty („fast vs. slow bone losers“)
- predikce rizika fraktury nezávisle na hodnotě BMD
- monitorování léčby (na rozdíl od BMD reagují prakticky ihned)
- použití v diff. dg. je omezené (metabolické onemocnění skeletu vyvolávají kvantitativní, ne kvalitativní změny kostní remodelace)

Terapia osteoporózy

1. výživa, životní styl, pohyb
2. kalcium + vitamin D
3. bisfosfonáty
4. stroncium ranelát
5. (HRT – hormone replacement therapy)
6. SERM – selective estrogen receptor modulator
7. kalcitonin
8. teriparatid a PTH
9. denosumab – monoklonální protilátka proti RANKL
10. protilátky proti sklerostinu

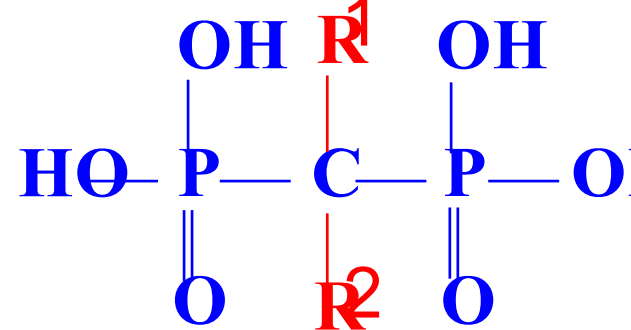
1. Výživa, životný styl, pohyb

- důležité u každého pacienta – minimalizace rizika fraktur
- **pestrá strava** s dostatkem vápníku, vitaminů
- nízký příjem sodíku (sodík ↑ kalciurii) a fosforu
- správné BMI (oba extrémny jsou rizikové)
- **nízká konzumace alkoholu, zanechání kouření**
- **POHYB!!!** (chůze, turistika, jízda na kole, plavání, cílené cvičení typu pilates, jóga)
- prevence pádů

2. Kalcium + vitamin D

- **podávané automaticky**
- kalcium v dávce 800 – 1200 mg ve formě uhličitanu, citrátu nebo laktátu vápenatého
- vitamín D v dávce 800 – 1000 IU, existují i přípravky s aktivní formou vitamínu (1,25-dihydroxyvitamín D3)

3. Bisfosfonáty

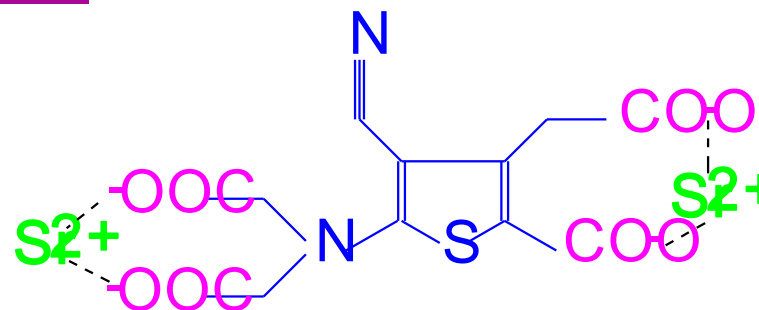


- nejčastěji používaná terapie nejenom při osteoporóze, ale i v onkologii, při Pagetově nemoci, osteogenesis imperfecta a dalších
- mechanismus účinku – bisfosfonáty se navážou na kost a **interferují s enzymovou aktivitou** osteoklastů, narušují též cytoskeletální organizaci a **zvyšují apoptózu osteoklastů**
- efekt přetrvává měsíce až roky po ukončení terapie
- NÚ – zejména GIT těžkosti, osteomyelitida a osteonekróza čelisti



Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw at extraction site of tooth. Necrotic, nonhealing exposed bone extends up the ramus and to the buccal aspect of tooth.

4. Stroncium ranelát



- duální účinek - **stimuluje formaci a zabraňuje snižování BMD**
- zlepšuje též mechanické vlastnosti kosti
- NÚ – kontraindikovaný při anamnéze venózní trombózy a u pacientů s rizikovými faktory trombózy
- v dnešní době se upouští od používání

5. Hormone replacement therapy

- estrogenové přípravky, které vyrovnávají pokles po menopauze
- kvůli vyššímu riziku ca prsníku a kardiovaskulárních příhod (trombózy, IM, CMP) je jedinou indikací **klimakterický syndrom** (předčasně nebo chirurgicky navozená menopauza)
- fytoestrogeny – potravinové doplňky, efekt na osteoporózu nebyl spolehlivě prokázán, ale zlepšují vegetativní symptomy v menopauze

6. SERM

- účinkují odlišně na jednotlivé typy estrogenových receptorů:
 - estrogenový agonista na kost a KVS (zlepšuje lipidový profil)
 - estrogenový antagonist na prsník a dělohu
- podává se hlavně u mladších pacientek s vysokým rizikem zlomeniny obratlů a rizikem ca prsníku
- raloxifen

7. Kalcitonin

- brání resorpci kostí přímým účinkem na osteoklasty
- používá se lososí kalcitonin
- od léčby osteoporózy se ustupuje, je indikovaný spíše na krátkodobou léčbu Pagetovy nemoci, kostní ztráty z imobilizace a hyperkalcemie při maligním onemocnění, protože má navíc analgetický efekt

8. Teriparatid a PTH

- teriparatid – terminální sekvence PTH s nejvýraznějšími biologickými účinky
- podstatou je **intermitentní** podávání malých dávek, které má **osteoanabolický** účinek na trabekulární i kortikální kost
- mění se regulace genové exprese a systému RANK/OPG
- velmi účinný ale drahý ☹️ (přísné indikační kritéria)
- s.c. podání může pacienty odradit

9. Denosumab

- specifická monoklonální protilátka proti RANKL (analogie působení osteoprotegerinu)
- účinná a bezpečná forma léčby bez závažnějších kontraindikací
- podávání 1x za půl roku
- NÚ je taktéž osteonekróza čelisti

10. Romosozumab

- specifická monoklonální protilátka proti sklerostinu
- inhibuje inhibiční vliv sklerostinu na tvorbu kosti
- zvyšuje BMD víc než bisfosfonáty a PTH
- stále v klinických studiích
- s.c. podávání

Děkuji vám za pozornost.

