

# ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Παναγιώτης Ι. Τρόντζας

Ρευματολόγος

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών

Η οστεοπόρωση (ΟΠ) είναι συστηματική νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική μάζα και αλλοίωση της αρχιτεκτονικής του οστού, που οδηγεί σε ελάττωση της μηχανικής αντοχής του και αύξηση της πιθανότητας πρόκλησης καταγμάτων αναίτιων ή μετά ελάχιστο τραυματισμό<sup>1</sup>.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο κύριος παθογενετικός παράγοντας που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος είναι η ελάττωση της οστικής μάζας. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) προτείνει να θεωρείται ένα άτομο ότι πάσχει από ΟΠ όταν η οστική πυκνότητα του (BMD) βρίσκεται κάτω από 2,5 σταθερές αποκλίσεις από τη μέση τιμή της BMD νεαρού ενήλικος του ίδιου φύλου και της ίδιας φυλής. Όταν η τιμή της BMD βρίσκεται μεταξύ -1 και -2,5 σταθερές αποκλίσεις, θεωρείται ότι πάσχει από οστεοπενία<sup>2</sup>. Αυτός βέβαια ο ορισμός αν και χρήσιμος στους κλινικούς ιατρούς δεν καθορίζει το επίπεδο εκείνο της BMD κάτω από το οποίο απαιτείται θεραπευτική παρέμβαση<sup>3</sup>.

Η ποιότητα (quality) ή αλλιώς η γεωμετρία ή η αρχιτεκτονική του οστού είναι εξίσου σημαντικός παράγοντας στην παθογένεια των κλαταγμάτων, αλλά δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και δεν προσδιορίζεται εύκολα (παρά μόνο με ιστομορφομετρικές μεθόδους).

Η ποσότητα (quantity) του οστού ή η BMD είναι το τελικό αποτέλεσμα δύο δυναμικά συνεργαζόμενων κυτταρικών διαδικασιών της παραγωγής (formation) και της απορρόφησης (resorption)<sup>4</sup>. Η οστική ανακατασκευή (bone remodeling) είναι η συνεχής διαδικασία ανανέωσης των μικρομονάδων του οστού (BSU), με σκοπό την επιδιόρθωση των μικροφθορών των μονάδων αυτών και την ομοιοστασία του ασβεστίου στον οργανισμό. Κατά τον κύκλο της οστικής ανακατασκευής σε κάθε βασική μεταβολική μονάδα του οστού (BMU), οι οστεοκλάστες μεταναστεύουν στην επιφάνεια του οστού και αρχίζουν την απορρόφηση. Οι οστεοβλάστες ακολούθως καταλαμβάνουν τους χώρους απορρόφησης και εναποθέτουν την παραγόμενη θεμέλια ουσία (matrix) του οστού η οποία κατόπιν επιμεταλλώνεται. Ο κύκλος της οστικής ανακατασκευής περιλαμβάνει τις γνωστές αλληλοδιάδοχες φάσεις: ηρεμίας, ενεργοποίη-

σης, απορρόφησης, αναστροφής, παραγωγής, ηρεμίας. Σε φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει ισορροπία οστικής παραγωγής και απορρόφησης. Όταν ο ρυθμός απορρόφησης υπερτερεί εκείνου της παραγωγής επέρχεται απώλεια οστικής μάζας η οποία μπορεί να εμφανισθεί με δύο τρόπους<sup>5</sup>: α) Όταν η οστική απορρόφηση είναι αυξημένη και η παραγωγή αποτυγχάνει να καλύψει τα δημιουργούμενα κενά (υψηλός ρυθμός οστικής εναλλαγής, bone turnover) όπως συμβαίνει στη μετεμμηνοπαυσιακή ΟΠ (τύπου I). Στην περίπτωση αυτή προσδιορίζονται μεγάλες ποσότητες βιοχημικών δεικτών οστικού μεταβολισμού στο αίμα και στα ούρα και ιδιαίτερα των δεικτών οστικής απορρόφησης (όπως η υδροξυπρολίνη και η πυριδολίνη ούρων καθώς και τα τελοπεπτιδία αίματος και ούρων). β) Όταν ο ρυθμός οστικής απορρόφησης είναι φυσιολογικός αλλά ο ρυθμός παραγωγής είναι ελαττωμένος (χαμηλό bone turnover) όπως συμβαίνει στη γεροντική ΟΠ (τύπου II), όπου οι βιοχημικοί δείκτες τόσο της οστικής παραγωγής (αλκαλική φωσφατάση και οστεοκαλσίνη του ορού) όσο και εκείνοι της απορρόφησης προσδιορίζονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις.

Η ρύθμιση της οστικής ανακατασκευής καθορίζεται από γενετικούς, ενδοκρινικούς και τοπικούς ρυθμιστικούς παράγοντες οι οποίοι αποτελούν κλασσικούς ή πειραματικούς θεραπευτικούς στόχους. Οι οστεοκλάστες φέρουν επιφανειακούς υποδοχείς για την καλσιτονίνη και πυρηνικούς για τα οιστρογόνα. Δεν έχουν ανευρεθεί υποδοχείς για την παραθορμόνη (PTH) ή τη βιταμίνη D<sub>3</sub>, οι οποίες ασκούν έμμεσα τη ρυθμιστική τους δράση. Επίσης φέρουν υποδοχείς για τα μόρια κυτταρικής ενδοεπικοινωνίας (κυτταροκίνες) και τα μόρια προσκολλησης που ασκούν τοπική ρυθμιστική δράση. Ακόμα οι οστεοκλάστες φέρουν έναν επιφανειακό υποδοχέα για το ασβέστιο μέσω του οποίου ρυθμίζεται η απόπτωση (κυτταρικός θάνατος) του οστεοκλάστη και επακόλουθα η απομάκρυνση του από την οστική επιφάνεια όταν κορεσθεί με ιόντα ασβεστίου, οπότε τερματίζεται η οστική απορρόφηση<sup>6</sup>. Οι οστεοβλάστες φέρουν επιφανειακούς υποδοχείς για την PTH, τη βιταμίνη D<sup>3</sup>, τα οιστρογόνα και διάφορες άλλες ορμόνες και κυτταροκίνες. Οι κυτταρικοί υποδοχείς οστεοκλαστών και οστεοβλαστών πιθανά θα αποτελέσουν μελλοντικά δυναμικούς θεραπευτικούς

στόχους για την αντιμετώπιση της ΟΠ.

Αν και ο κυριότερος παράγοντας ο οποίος ευθύνεται για την ΟΠ τύπου I είναι η ανεπάρκεια οιστρογόνων που ακολουθεί την εμμηνόπαυση, ο ακριβής μηχανισμός της αυξημένης οστικής απορρόφησης δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Υψηλές συγκεντρώσεις κυτταροκινών που συμμετέχουν στην οστική απορρόφηση όπως η *ιντερλευκίνη-1 (IL-1)* και ο *tumor necrosis factor alpha (TNF-α)* έχουν παρατηρηθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>7</sup>. Τα επίπεδα αυτών των κυτταροκινών επιστρέφουν στο φυσιολογικό μετά θεραπεία με οιστρογόνα ή 5-6 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση χωρίς θεραπεία. Εξ άλλου σε πειραματικά μοντέλα μετά ωθηκεκτομή ή ορχεκτομή, οι *IL-1*, *IL-6*, *TNF-α*, *IL-11*, *LIF*, *GM-CSF* και η *προσταγλανδίνη E2 (PG E<sub>2</sub>)* φαίνεται ότι εμπλέκονται στην παθογένεση της οστικής απώλειας<sup>8</sup>. Επίσης ορισμένα μόρια προσκόλλησης όπως οι *ιντεργίνες (intergins)* φαίνεται ότι συμμετέχουν στις διαδικασίες του οστικού μεταβολισμού, ιδιαίτερα οι αβ<sub>3</sub>, αβ<sub>1</sub>, αβ<sub>2</sub>, οι οποίες εκφράζονται στην επιφάνεια των οστεοκλαστών και επάγουν την οστική απορρόφηση<sup>9</sup>. Αποτέλεσμα της αυξημένης οστικής απορρόφησης είναι η ελαφρά αύξηση του ασβεστίου του ορού που προκαλεί καταστολή της έκκρισης PTH, η οποία με τη σειρά της ελαττώνει τη νεφρική παραγωγή της 1,25-διυδροξυ βιταμίνης D<sub>3</sub>, με επακόλουθο την ελάττωση της γαστρικής απορρόφησης του ασβεστίου<sup>10</sup>. Αρνητικό ισοζύγιο ασβεστίου παρατηρείται στο ένα τρίτο των γυναικών με μετεμμηνοπαυσιακή ΟΠ.

Στην ΟΠ τύπου II κεντρικό παθογενετικό ρόλο παίζει η ελάττωση της γαστρικής απορρόφησης ασβεστίου η οποία αποτελεί φυσιολογική εξέλιξη της γήρανσης. Σαν αντισταθμιστικός μηχανισμός για τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων του ασβεστίου στον ορό, επέρχεται αύξηση της PTH (δευτεροπαθής υπερπαραθυροειδισμός), ο οποίος όμως επιταχύνει την οστική απώλεια<sup>10</sup>. Επιπρόσθετα σε ασθενείς άνω των 80 ετών παρατηρείται ελαττωμένη ικανότητα του ενζύμου *1α-υδροξυλάση* να συνθέσει βιταμίνη D<sub>3</sub> στο νεφρό<sup>11</sup>. Από την άλλη πλευρά η ανεπάρκεια του οστικού σχηματισμού να αναπληρώσει την απώλεια οφείλεται εν μέρει και στην ελαττωμένη παραγωγή τοπικών ή συστηματικών αυξητικών παραγόντων όπως οι *insulin-like growth factor-1 (IGF-1)* και ο *transforming growth factor-β (TGF-β)*<sup>12</sup>.

Η προσπάθεια ταυτοποίησης του ακριβούς ρόλου των τοπικών παραγόντων στην παθογένεια της ΟΠ έχει αρχίσει τα τελευταία χρόνια. Οι σκελετικοί μύες περιέχουν πληθώρα διεγερτικών και ανασταλτικών παραγόντων του οστικού μεταβολισμού οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους καθώς και με τις συστηματικές ορμόνες. Ο μακρο-

πρόθεσμος ερευνητικός στόχος είναι η αποκάλυψη ειδικών παθογενετικών παραγόντων σε κάθε ξεχωριστό ασθενή οι οποίοι να βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση και στην αποτελεσματικότερη θεραπεία.

Επειδή η ΟΠ αποτελεί τεράστιο κοινωνικο-οικονομικό πρόβλημα υγείας λόγω των προκαλούμενων καταγμάτων, άφθονες κλινικές μελέτες ερευνούν τις πιθανές αιτίες της μετεμμηνοπαυσιακής και της ηλικιοεξαρτόμενης απώλειας οστικής μάζας. Σε πολλές μελέτες μετράται η BMD σε διάφορες σκελετικές θέσεις επειδή αποτελεί καλό προγνωστικό δείκτη του κινδύνου κατάγματος, κάτω από διάφορες φυσιολογικές ή παθολογικές συνθήκες. Έτσι έχει αναδειχθεί μία σειρά **κλινικών προδιαθεσικών περιβαλλοντικών παραγόντων** όπως το μικρό σωματικό βάρος (σαν τμήμα του σωματικού δείκτη), η πρώιμη εμμηνόπαυση (κάτω των 45 ετών), οι διαιτητικές συνήθειες αποφυγής των γαλακτοκομικών, το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοολούχων ποτών, η ελαττωμένη ένταση φυσικής δραστηριότητας κ.λ.π. οι οποίοι αποτελούν κλειδιά στη διάγνωση της ΟΠ. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη της ΟΠ και είναι ακόμα ανοικτοί στην έρευνα.

Όμως οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι η κορυφαία BMD που αποκτάται καθώς και ο ρυθμός απώλειας της, καθορίζονται *γενετικά*<sup>14</sup>. Μελέτες σε οικογένειες καθώς και σε μονοζυγώτες ή διζυγώτες διδύμους και των δύο φύλων, δείχνουν ότι η BMD ελέγχεται από ποικιλία γονιδίων τα οποία παρουσιάζουν ήπια δράση ελέγχοντας τόσο την κορυφαία BMD όσο και το ρυθμό απώλειας της<sup>15</sup>. Η κληρονομική της BMD εκτιμάται στο 50% έως 70% σε μελέτες μεταξύ συγγενών και στο 80% έως 90% μεταξύ διδύμων<sup>14</sup>. Τα ποσοστά αυτά βέβαια ελέγχονται για την ακρίβεια τους, επειδή οι οικογένειες ζουν στις ίδιες περιβαλλοντικές συνθήκες και έχουν παρόμοιο τρόπο ζωής, παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν ως γνωστό τη BMD.

Οι μελέτες της μοριακής γενετικής στην ΟΠ είναι πολύ δύσκολες αφού η BMD είναι ποσοτικός παράγοντας ο οποίος επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση πολλών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Παρόλα αυτά οι μελέτες εστιάζονται σήμερα σε περιορισμένο αριθμό γονιδίων τα οποία ενοχοποιούνται στην παθογένεια της ΟΠ:

- **Το γονίδιο του υποδοχέα της βιταμίνης D (vitamin D receptor gene, VDR gene).** Έχει αποδειχθεί η σχέση μεταξύ BMD καθώς και των επιπέδων της οστεοκαλσίνης του ορού με τη γενετική ποικιλία (πολυμορφισμός, RFLPs) στη θέση του VDR gene, η οποία αρχικά θεωρήθηκε υπεύθυνη για το 75% της συνολικής γενετικής επίδρασης

στη BMD υγιών ατόμων<sup>16</sup>. Η συμμετοχή του πολυμορφισμού του γονιδίου του YDR και η πιθανή χρήση του στην πρόβλεψη της ανάπτυξης ΟΠ (ανάλογα με την αλληλουχία αμινοξέων που ταυτοποιείται) παρουσιάζει σήμερα σοβαρές αντιγνώμεις στη βιβλιογραφία.

- Τα γονίδια που κωδικοποιούν τον υποδοχέα των οιστρογόνων, την PTH και τον υποδοχέα της πρωτεΐνης που σχετίζεται με την PTH, μελετώνται για την επίδραση που ασκούν στη BMD. Ήδη έχει αναγνωρισθεί η σχέση του πολυμορφισμού του γονιδίου του υποδοχέα των οιστρογόνων με τη BMD<sup>17</sup>.

- Το γονίδιο της IL-6. Έχει αρχίσει να διευκρινίζεται ο ρόλος που διαδραματίζουν οι κυτταροκίνες στην εξέλιξη των οστεοκλαστών και η πιθανή μεσολάβηση τους στη δράση των οιστρογόνων και των ανδρογόνων στα οστά<sup>18</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη αναγνωρίζεται η σχέση του πολυμορφισμού του γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί την IL-6 με τη BMD αλλά όχι και με τη συχνότητα των καταγμάτων<sup>19</sup>.

- Το γονίδιο του TGF-β ο οποίος αφθονεί στο οστόν κατά τη φάση της ανακατασκευής παρουσιάζοντας ισχυρή δράση στους οστεοκλάστες και στους οστεοβλάστες, παρουσιάζει πολυμορφισμό ο οποίος έχει συνδεθεί με χαμηλή BMD<sup>20</sup>.

- Τα γονίδια που κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου I (collagen type I, COLIA 1 και COLIA 2). Είναι από τους πλέον ενδιαφέροντες γενετικούς καθοριστές της BMD, υποψήφιους για θεραπευτική παρέμβαση. Οι δομικές ανωμαλίες στο κολλαγόνο που προκαλεί η μετάλλαξη (mutation) ενός από τα δύο γονίδια σε ασθενείς με ατελή οστεογένεση, πιθανά εξηγεί και μερικές περιπτώσεις σοβαρής ΟΠ. Οστώσω η γενετική ρύθμιση της σύνθεσης και της αποδόμησης του κολλαγόνου τύπου I αποτελεί το πλέον ενδιαφέρον κεφάλαιο<sup>14</sup>. Έχει τεκμηριωθεί η σχέση πολυμορφισμού Sp1 του COLIA 1 με τη BMD (υψηλότερη BMD παρατηρείται όταν υπάρχει ο γονότυπος SS και μικρότερη όταν υπάρχει ο γονότυπος ss). Φαίνεται μάλιστα ότι το αλληλίο s καθορίζει μάλλον την ηλικιοξαρτώμενη απώλεια της BMD παρά την απόκτηση της κορυφαίας BMD. Η επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών και σε άλλους πληθυσμούς σε μελέτες οι οποίες ήδη διεξάγονται, μπορεί να προσφέρει ένα εργαλείο διάγνωσης των ατόμων που είναι ευπαθή στην ανάπτυξη ΟΠ πολύ πριν την εγκατάστασή της.

- Συστατικά της θεμέλιας ουσίας του οστού μπορεί να παρουσιάζουν φαινότυπο χρήσιμο ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΟΠ, όπως ο φαινότυπος 2 της α2HS-γλυκοπρωτεΐνης ο οποίος σχετίζεται με χαμηλή

BMD σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Η εξέλιξη των θεωριών για την αιτιολογία της ΟΠ από την υποοστεοβλαστική υπόθεση του Albright μέχρι την υπόθεση των τοπικών ρυθμιστικών παραγόντων και των γενετικών προδιαθέσεων, δεν αναιρεί αλλά μάλλον συμπληρώνει η μία την άλλη<sup>22</sup> και παράλληλα εφοδιάζει τον κλινικό ιατρό με νεότερα διαγνωστικά και θεραπευτικά κάθε φορά μέσα.

Η ανάλυση του γενετικού πολυμορφισμού του DNA είναι ελκυστική μέθοδος για την πρόωπη διάγνωση της ΟΠ αφού το κόστος θα είναι σαφώς μικρότερο από τη μέτρηση της BMD και το απαιτούμενο δείγμα αίματος δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες διατήρησης ούτε εξαρτάται από τη λαμβανόμενη θεραπεία και τις τροφές όπως συμβαίνει με τους βιοχημικούς οστικούς δείκτες. Η ταυτοποίηση επομένως των γενετικών δεικτών θα αλλάξει πιθανά την κλινική διαγνωστική της ΟΠ.

Εξίσου ανατρεπτικό προβλέπεται και το μέλλον της θεραπευτικής στρατηγικής αφού τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα ανοίγουν το δρόμο τόσο της ανοσοπαρέμβασης στο δίκτυο των τοπικών ρυθμιστικών παραγόντων της οστικής κυτταρικής λειτουργίας, όσο και της γενετικής παρέμβασης για την τροποποίηση γονιδίων τα οποία συνδέονται άμεσα ή έμμεσα με χαμηλή BMD.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Burckard P, Christiansen C, Fleisch HA, et al. Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991; 90: 107-10.
2. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9: 1137-41.
3. Johnston C, Slemenda C. Pathogenesis of osteoporosis. Bone 1995; 17 (Suppl. 2): 19S-22S.
4. Murray T. Mechanisms of bone loss. J Rheumatol 1996; 23 (Suppl. 45): 6-10.
5. Melish RWE, Garrahan NJ, Compston JE. Age-related changes in trabecular width and spacing in human iliac crest bone biopsies. Bone Min 1989; 6: 331-8.
6. Zaidi M, McIntyre I, Datta HK. Modularity of osteoclast behavior and mode-specific inhibition of osteoclast function. Biosci Rep 1990; 10: 547-56.
7. Pacifici R, Brown C, Puscheck E, et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on

- cytokine release from human mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88: 5134-8.
8. Kawaguchi H, Pilbeam CC, Vargas SJ, et al. Ovariectomy enhances and estrogen replacement inhibits the activity of bone marrow factors that stimulate prostaglandin production in cultured mouse ovaries. *J Clin Invest* 1995; 96: 539-48.
  9. Hillis G, McLeod A. Integrins and disease. *Clin Sci* 1996; 91: 639-50.
  10. Gallagher C. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *J Rheumatol* 1996; 23 (Suppl. 45): 15-8.
  11. Tsai K-S, Health H, Kumar R, et al. Impaired vitamin D metabolism with aging in women: Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J Clin Invest* 1984; 73: 1688-72.
  12. Raisz LG: Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 818-28.
  13. Raisz LG. The osteoporosis revolution. *Ann Intern Med* 1997; 126: 258-62.
  14. Garabedian M. Genetic aspects of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 237-9.
  15. Ralston S. Genetic markers of bone metabolism and bone disease. *Scand J Clin Invest* 1997; 57 (Suppl. 227): 114-21.
  16. Morrison NA, Qi JC, Kelly PJ, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-7.
  17. Keen RW, Woodford-Richens KL, Lanchbury JS, Spector TD. Peak bone mass, early postmenopausal bone loss and polymorphism at the oestrogen receptor gene. *Osteoporos Int* 1996; 6 (Suppl. 1): 102
  18. Manolagas SC. Sex steroids, cytokines in pathogenesis of osteoporosis. *Ciba Foundation Symp* 1995; 191: 187-96.
  19. Murray RE, Grant SFA, Reid DM, Ralston SH. Polymorphism at the interleukin-6 gene are associated with bone mineral density. *Osteoporos Int* 1996; 6 (Suppl. 1): 89.
  20. Knudsen JY, Langdahl BL, Jensen HK, et al. Mutation in the transforming growth factor beta gene are correlated to very low bone mass in osteoporosis. *Bone* 1995; 16: 84S-(abstract).
  21. Dickson IR, Gwilliam R, Arora M, et al: Lumbar vertebral and femoral neck bone mineral density are higher in postmenopausal women with the  $\alpha 2$ Hs-glycoprotein 2 phenotype. *Bone Miner* 1994; 24: 181-88.
  22. Kalu DN. Evolution of the pathogenesis of postmenopausal bone loss. *Bone* 1995; 17 (Suppl. 4): 135S-144S.

