

Ásványianyag-tartalom és a kollagén minősége teriparatiddal kezelt betegek crista ilei biopsziás mintáiban: a Fracture Prevention Trial új eredményei

E. P. Paschalis, E. V. Glass, D. W. Donley és E. F. Eriksen. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 4644-4649.

A rendelkezésre álló adatok mellett szólnak, hogy a csont szilárdságának és a csonttörés kockázatának felmérésekor mind a csontsűrűséget, mind a csont minőségi jellemzőit figyelembe kell venni. A csontminőség több-tényezős mutató, két fontos összetevője: a csont szerkezeti és anyagi jellemzői. Az utóbbi legfontosabb meghatározói: a mátrix mineralizációja, a hidroxipapatit tulajdonságai és a kollagén-keresztkötések aránya. Mindezekről a csontmetszetek Fourier-transzformációs infravörös képalkotásával (FTIRI) szerezhető adatok.

A szerzők ebben a tanulmányban a kollagén-keresztkötések arányát és a mátrix mineralizációs fokát FTIRI technikával tanulmányozták, random válogatás alapján teriparatiddal [rhPTH(1-34)] kezelt betegek csontbiopsziás mintáiban.

Betegek és módszerek

A Fracture Prevention Trial randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos elrendezésű volt. A vizsgálatra világszerte több klinikai kutatóközpontban került sor. A vizsgálatban legalább 5 éve posztmenopauzás, járóképes, a háti/ágyéki gerincszakaszon legalább egy középsúlyos vagy két enyhe fokú nem traumás eredetű csigolyatörést elszenvedett nőbetegek vehettek részt. Ha kettőnél kevesebb középsúlyos csigolyatörés volt észlelhető, akkor a beválasztás feltétele volt, hogy a csípőtájék vagy a lumbális csigolyák csontsűrűsége legalább 1 SD-vel alacsonyabb legyen az egészséges, premenopauzás nők átlagértékénél. Az 1637 résztvevőt random válogatással sorolták a naponta, szubkután injekcióban adott placebóval, vagy 20 µg, illetve 40 µg teriparatiddal kezelt csoportokba. A biopsziához hozzájárult betegek csípőlapátjából a kezelés elkezdése előtt mintát vettek, majd újabb randomizálással döntötték el, hogy 12 hónapos kezelés után, vagy pedig a vizsgálat befejezésekor vesznek-e újabb biopsziás mintát az ellenoldali crista ileiből.

Biopsziás minták

A vizsgálat végén 61 beteg esetén állt rendelkezésre mindkétoldali csípőlapátból vett biopsziás mintapár. A 61 beteg közül 15 beteg dekalcinálatlan, vékony (kb. 5 mm vastagságú) metil-metakrilátba ágyazott metszetét választották ki FTIRI elemzésre. Végül 38 beteg mintát elemezték: 14-et 12 hónapos kezelés után (4-et placebóval, 4-et a 20 µg és 6-ot a 40 µg teriparatiddal kezelt betegből), a többi 24-et a vizsgálat végén (9-24 havi kezelés után) vették (8-at a placebóval, 9-et a 20 µg, és 7-et a 40 µg teriparatiddal kezelt betegből).

FTIRI

A FTIRI mikroszpektroszkópiás rendszer egy step-scan interferométerből állt, amit higany-kadmium-tellurid fókuszszikú tömbdetektor interfészhez csatlakoztattak és az utóbbi képét infravörös mikroszkóp fókuszszikjára képezték le. A biopsziás mintákban FTIRI-vel, kb. 6,3 µm térbeli felbontással vizsgálták a mátrix mineralizációs fokát, az ásványianyag kristályosságát, és a kollagén-keresztkötések arányát. A következő paramétereket számították ki: 1. ásványianyag/mátrix hányados, 2. az ásványkristályok érettsége, amit két meghatározott hullámhosszon mért abszorpció hányadosaként fejeztek ki, és 3. a piridinolin és a dH-DHLNL kollagén keresztkötések relatív hányadosa, két meghatározott hullámhosszon mért abszorpció hányadosaként.

Eredmények

A FTIRI elemzésbe bevont betegek kezelés előtti paraméterei nem különböztek a vizsgálat többi betegcsoportjától. A teriparatiddal, illetve placebóval kezelt betegektől származó minták anyagi jellemzői között statisztikailag szignifikáns különbségeket mutattak ki.

A placebo-csoporthoz képest, a 20 vagy 40 µg/nap teriparatiddal kezelt betegek esetében mindegyik értékelt anatómiai régióban (periostealis, endostealis és trabecularis) alacsonyabb volt az ásványianyag kristályossága és a mátrix mineralizációs foka. A kollagén-keresztkötések hányadosa divalensebb keresztkötések túlsúlya felé mutató változást tükrözött a teriparatiddal kezelt betegek csontmátrixában.

Megbeszélés

Továbbra is kutatják, hogy mely tényezőknek van meghatározó szerepe az osteoporoticus csontok törékennyé válásában. A csontsűrűség csökkenése fontos, de a BMD önmagában nem döntő tényező. A csont geometriai jellemzőit, a csonttömeg eloszlását, a szivacsos állomány mikroszerkezetét, a csontállomány mikroszkopikus károsodását és/vagy fokozott átépülését, az örökletes tényezőket, a testméretet, a környezeti hatásokat és a csontmátrix jellemzőinek változásait is mind figyelembe kell venni a töréskockázat elemzésekor. Az utóbbiak közül két meghatározó tényező a mátrix mineralizációja és a kollagén tulajdonságai. A mineralizáció szélsőséges eltérései bizonyítottan befolyásolják a csont anyagi tulajdonságait. A mátrix túlságosan alacsony, illetve túlságosan

magas ásványianyag-tartalma egyaránt kedvezőtlenül hat a csont szilárdságára. Továbbra sem ismert azonban, hogy a kisebb eltérések befolyásolják-e a csontminőséget.

Megfelelő módszerekkel, többek között FTIRI technikával mikroszkópos szinten elemezhető a csont ásványianyag (kevésbé kristályosodó hidroxipatit) komponense, illetve az ásványianyag kristályosságának (kristálméretének) és érettségének (a kristályok alakjának és térfogatának) hatása a csont szilárdságára. Az eredmények alapján a csontszilárdságot meghatározó ásványi krisztallitok alakjának és nagyságának jelentőségét figyelembe vevő modelleket dolgoztak ki.

A kollagénre sokkal kisebb figyelmet fordítottak eddig, jóllehet jellemzőinek megváltozása esetén mind állatkísérletes, mind humán adatok alapján törékennyé válik a csont. A sejtek előanyag, prokollagén formájában szecernálják a kollagént. A kollagén molekula az extracelluláris térben jön létre a prokollagén molekula C- és N-terminális végeinek enzimátikus hasításával. A sejtől kikerült prokollagén molekula további feldolgozáson megy keresztül, az N- és a C-terminális propeptid kiterjesztése lehasításával létrejön a kollagén molekula. Bár az I-es típusú kollagén a szervezet különféle kötőszövetekben a legnagyobb mennyiségben jelen lévő fehérje, a poszt-transzlációs módosítások következtében kémiai jellemzői szövetenként eltérőek. A molekulák között kialakuló keresztkötések különféle mechanikai jellemzőkkel – például szakítószilárdsággal és viszkoelaszticitással – ruházzák fel a rostos mátrixot. Az I-es típusú kollagén összes ismert keresztkötése az egymás mellett elhelyezkedő specifikus lizin, hidroxilizin és hisztidin peptidilgyökök prosteikus csoportjai között lezajló kondenzáció terméke. A keletkezett aldehidek kondenzációs reakciók sorozatán keresztülmenve komplex intra- és intermolekuláris keresztkötéseket hoznak létre a rostszerkezetben. Úgy tűnik, hogy először primitív, divalens intermolekuláris keresztkötések alakulnak ki majd ezek összetettebb, polivalens keresztkötésekké érnek. A keresztkötéseket létrehozó kondenzációs reakciók spontán lezajlanak,

ezért az anyagcsere üteme fontos tényező a keresztkötésekérésének szabályozásában.

Összegezve mindezt, az újonnan képződött kollagénben (fiatal szövetben) nagy mennyiségben található divalens keresztkötések, míg az idősebb csontok kollagénjében a trivalens keresztkötések dominálnak. Általánosan elfogadott, hogy a kollagének jelentős szerepe van a csonttörés kockázatának meghatározásában.

A vizsgálat eredményei azt bizonyítják, hogy a teriparatiddal kezelt betegek csontmátrixának molekuláris jellemzői lényegesen különböznek a placebóval kezeltétől. A peri- és endostealis kéregállomány, valamint a szivacsos állomány felszínén a csontmátrix mineralizációja, az ásványianyag kristályossága és a keresztkötések aránya 20 vagy 40 µg teriparatiddal kezelt betegek esetében szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a placebo-csoportban. Ezek az adatok összhangban állnak azokkal a korábbi megállapításokkal, melyek szerint a PTH kezelés fokozza a csontanyagcsere ütemét, ami következtében viszont csökken a csontszövet átlagéletkora. A 20 µg, illetve 40 µg teriparatiddal kezelt csoportok értékei általában nem különböztek egymástól. Ez megfelel annak a korábban publikált megállapításnak, miszerint a teriparatid 20, illetve 40 µg-os dózisa hasonló hatást fejtenek ki a csonttörések kockázatára.

A mátrix mineralizációjának, az ásványi anyag kristályosságának és a kollagén-keresztkötések arányának a csontmátrixhoz és ásványi összetevőhöz képest észlelt csökkenése a teriparatid csontképző hatását tükrözi. A teriparatid új, nem teljesen mineralizálódott csont lerakódását serkenti, amelyben a keresztkötések jellege a fiatalabb szövetekének felel meg. A teriparatid hatására képződött csont ásványianyagának és kollagénjének minőségi mutatói a fiatal csontállományra jellemzőek.

Következtetések

Ezek a megállapítások azt jelzik, hogy a teriparatid hatására keletkező csontszövet molekuláris jellemzői a fiatalabb korú csontállományéhoz hasonlóak.