

Małgorzata Marchelek-Myśliwiec, Jacek Różański, Magdalena Wiśniewska, Kazimierz Ciechanowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Kości i nerki. Szkielet czy centrum metaboliczne?

Bones and kidneys. A skeleton or metabolic centre?

ABSTRACT

For a long time bones were considered to be a support and skeleton, but they hide much more inside. Intensive examinations led in animal and human proved that bone tissue was very engaged in metabolic processes — not only locally but peripherally also. Osteocalcin — polypeptide secreted by osteoblasts — occurred the object of interesting due to its relationship with adiponectin and direct

impact on beta cells of pancreas. The effect of its activity was among other things decreasing of insulin-resistance. In patients with chronic kidney failure osseous metabolism was always imbalanced. Osteocalcin and other peptides secreted by bones may play essential role in pathophysiologic chain of cardio-vascular episodes and later progression of the disease.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 1, 1–4

Key words: bones, osteocalcin, chronic kidney disease

Tkankę kostną dotychczas uważano za konstrukcję, na której opiera się reszta ciała. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują jednak, że kości, podobnie jak tkanka tłuszczowa, są tkanką hormonalnie czynną. Ponadto odkryto związek między metabolizmem tkanki kostnej i tłuszczowej. Dzieje się to za sprawą osteokalcyny, która jest polipeptydem wydzielanym przez osteoblasty i ostatnio została opisana jako hormon mający związek z mechanizmami dotyczącymi wydatku energetycznego [1]. Ma ona działanie tak zwane lokalne i obwodowe [2]. Na poziomie tkanki kostnej indukuje reabsorpcję tej tkanki przez stymulację osteoklastów, natomiast działając obwodowo, reguluje czynność komórek beta trzustki. Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że myszy pozbawione genu dla osteokalcyny są otyłe, wykazują nietolerancję glukozy oraz mają większą masę kostną [3]. Osteokalcyna wpływa bezpośrednio na komórki beta trzustki, zwiększając ich objętość i sekrecję insuliny. Ten sam

efekt zostaje osiągnięty pośrednim szlakiem, przez uwolnienie adiponektyny.

Wiadomo, że otyłość stanowi czynnik ochronny przed osteoporozą. Również ta obserwacja dała początek badaniom oceniającym związku między kośćmi i tkanką tłuszczową. Karsenty wykazał, że inny dobrze znany związek — leptyna — jest jednym z głównych czynników regulujących procesy resorpcji i budowy tkanki kostnej przez wpływ na osteoblasty [4]. Uważa się, że osteoblasty mogą być także źródłem innych, dotychczas nieodkrytych hormonów wpływających na metabolizm.

Kontynuacją badań przeprowadzonych na zwierzętach były badania przeprowadzone u ludzi. Wykazano, że stężenie osteokalcyny ujemnie koreluje ze stopniem insulinooporności mierzonym za pomocą testu HOMA-IR oraz ilością tkanki tłuszczowej i wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) [5]. Jak już wspomniano, osteokalcyna wpływa bezpośrednio na czynność adipocytów, uwalnia adiponektynę — czynnik o wielokierunkowym działaniu. Efektem dzia-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata
Marchelek-Myśliwiec
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych PUM
ul. Powstańców Wielkopolskich 72
70–111 Szczecin
tel.: (91) 466 11 96
e-mail:
malgorzata.marchelek@gmail.com

▶▶ U pacjentów z CKD zaobserwowano dodatnią korelację między stężeniem osteokalcyny a adiponektyny ◀◀

łania adiponektyny jest wzrost insulinowrażliwości, działanie przeciwzapalne, przeciwmiażdżycowe [6].

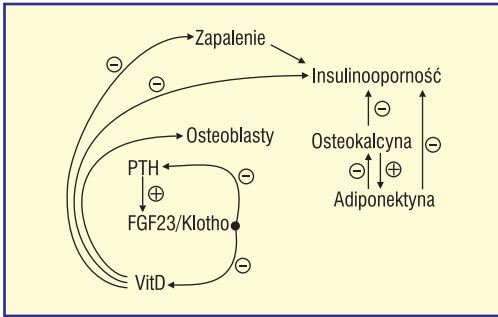
Jaka jest rola osteokalcyny w patologii przewlekłej choroby nerek? Na to pytanie nie znamy jeszcze odpowiedzi. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD, *chronic kidney disease*) w zaawansowanych stadiach dochodzi do zaburzeń metabolicznych i strukturalnych kości. Konsekwencją są nie tylko problemy związane z destrukcją kości jako szkieletu oraz zwiększonym ryzykiem złamań. Patologia metabolizmu tkanki kostnej sięga znacznie dalej i ma swój duży udział w rozwoju licznych powikłań sercowo-naczyniowych, które są najczęstszą przyczyną zgonu w tej grupie chorych. Co łączy oś osteokalcyna-adiponektyna z powikłaniami sercowo-naczyniowymi u chorych z CKD? W kilku ostatnich publikacjach z zakresu tej tematyki zwraca się uwagę na konieczność przeprowadzenia ukierunkowanych badań w tym obszarze [1].

U pacjentów z CKD zaobserwowano dodatnią korelację między stężeniem osteokalcyny a adiponektyny. Im niższa wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), tym wyższe stężenie osteokalcyny i adiponektyny, chociaż należy zaznaczyć, że nie wszystkie wyniki badań to potwierdzają [7]. Tkanka tłuszczowa jako źródło licznych substancji czynnych metabolicznie jest przedmiotem intensywnych badań u chorych z CKD. Dotychczas ustalono, że jest ona źródłem czynników działających zarówno pro- i przeciwzapalnie. Utrata filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) powoduje, że zostaje zachwiana między nimi równowaga, co prowadzi do szybszej progresji miażdżycy i rozwoju insulinoooporności. Insulinoooporność u chorych z CKD ma nieco inne podłoże niż w cukrzycy typu 2 — wiąże się z upośledzeniem wychwytu glukozy przez mięśnie, zwiększoną glukoneogenezą i nieprawidłową odpowiedzią na insulinę [8]. U pacjentów bez cukrzycy, ale z CKD, stopień insulinoooporności korelował z ilością tkanki tłuszczowej [9]. Najbardziej aktywna jest tkanka trzewna z uwagi na większe unerwienie i unaczynienie oraz większą liczbę receptorów beta-adrenergicznych. Wzrost komórek tłuszczowych powoduje rozwój przewlekłej reakcji zapalnej podtrzymywanej przez interleukiny. U chorych z CKD powoduje to dodatkowe uszkodzenie nerek i szybszą progresję do jej zaawansowanych stadiów. U osób bez wcześniejszego uszkodzenia

nerek otyłość prowadzi do hiperfiltracji, makroalbuminurii, a w konsekwencji do rozwoju między innymi ogniskowego segmentowego szklawiejącego kłębuszkowego zapalenia nerek (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*).

Mimo jasnych dowodów na istnienie zależności między tkanką kostną reprezentowaną przez osteokalcynę a tkanką tłuszczową reprezentowaną przez adiponektynę u chorych z CKD relacje te nie są tak oczywiste. Niektóre doniesienia są sprzeczne. Prawdopodobnie ma to związek z istnieniem innych zaburzeń metabolicznych tkanki kostnej, specyficznych dla tej grupy chorych, jak wtórna nadczynność przytarczyc, która rozwija się już w III stadium CKD przy GFR < 60 ml/min. Zwiększa się stężenie parathormonu (PTH), który podobnie jak osteokalcyna pobudza osteoklasty i pozwala w początkowej fazie na wydalanie nadmiaru fosforanów. Parathormon pozostaje w zależności z niedawno odkrytym kompleksem Klotho/FGF23 i witamina D. Białko Klotho, nazywane potocznie białkiem „starzenia się”, to kofaktor dla FGF 23; jest syntetyzowane pod wpływem PTH i witaminy D 3 w cewce dystalnej nefronu. Kompleks Klotho/FGF23 wpływa również pośrednio na czynność osteoblastów. U chorych z CKD stężenie Klotho jest znacznie niższe niż u zdrowych osób, dlatego przypisuje mu się również wpływ na rozwój przewlekłego zapalenia i insulinoooporności w tej grupie pacjentów [10]. Nieznane są interakcje między czynnikami odpowiedzialnymi za rozwój i podtrzymanie wtórnej nadczynności przytarczyc a osią osteokalcyna–adiponektyna. Wspólnym ogniwem łączącym jest insulinoooporność i zapalenie, a konsekwencją szybka progresja miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych [11]. Uproszczony przykładowy model zależności między działaniem osteokalcyny a kompleksem Klotho/FGF23, PTH, witaminą D i rozwojem powikłań CKD przedstawiono na rycinie 1.

Podsumowaniem tych rozważań może być praca Fahrleitnera-Pammera i wsp. [12] przeprowadzona u 135 pacjentów (bez tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych) w różnych stadiach CKD 1–5, których obserwowano przez 4 lata. Celem tej pracy było wykazanie, czy markery specyficzne dla kostnego metabolizmu mogą służyć jako czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u chorych z CKD (tab. 1). Na podstawie wyników wykazano, że jedynie 2 z nich mają znaczenie w prognozowaniu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych: specyficzna dla



Rycina 1. Patogeneza insulinooporności w przewlekłej chorobie nerek

kości fosfataza alkaliczna (BSALP, *bone-specific alkaline phosphatase*) i winianooporna kwaśna fosfataza (TRACP-5b, *tartrate-resistant acid phosphatase*) [12]. Osteokalcyna, mimo że wcześniej opisywano ją w kontekście zdarzeń sercowo-naczyniowych z uwagi na zmienność klirensu w zależności od progresji choroby, nie mogła być zastosowana jako pewny marker tych zdarzeń. Oznacza to jedno: że należy przeprowadzić dalsze prospektywne badania nad patofizjologią tkanki kostnej w kontekście przewlekłej choroby nerek.

Tabela 1. Wybrane aktywne substancje wydzielane przez tkankę kostną

Osteokalcyna	Syntetyzowana jest między innymi przez osteoblasty, odontoblasty i chondrocyty. Jej stężenie świadczy między innymi o aktywności osteoblastów. Wzrasta ono również w chorobie Pageta, nadczynności tarczycy, przytarczyc, nowotworach kości, natomiast jest niski w niedoczynności tarczycy i przytarczyc. Osteokalcyna odpowiada za reabsorpcję tkanki kostnej, działa na komórki beta trzustki
Osteoprotegryna (rozpuszczalny receptor dla RANKL)	To glikoproteina z rodziny receptorów czynników martwicy nowotworów. Produkowana jest między innymi przez komórki mięśnia sercowego, naczyń krwionośnych, kości, jelit, a także w szpiku kostnym [13]. Reguluje interakcje między osteoblastami a osteoklastami. Uniemożliwia wiązanie się RANKL z RANK, co prowadzi do zatrzymania procesu dojrzewania osteoklastów. Uważana jest za mediator apoptozy i zmian zapalnych
RANKL	Regulator interakcji między osteoblastami a osteoklastami. Działając przez receptor RANK (osteoklasty), aktywuje ich cały proces tworzenia, dojrzewania i różnicowania. Produkowany jest przez osteoblastyczną linię komórek oraz limfocyty T [14]
BSALP (specyficzna dla kości fosfataza alkaliczna)	Marker tworzenia kości
TRACP-5b (winianooporna kwaśna fosfataza)	Marker resorpcji kości; jest wydzielany przez osteoklasty w trakcie resorpcji tkanki kostnej. Występuje głównie w osteoklastach, komórkach dendrytycznych i makrofagach płucnych
sCTX (usieczony C-terminalny telopeptyd kolagenu typu 1)	Marker resorpcji kości

STRESZCZENIE

Od dawna uważano, że kości stanowią podporę i szkielet organizmu, jednak pełnią one również wiele innych funkcji. Wyniki intensywnych badań przeprowadzonych u zwierząt i ludzi udowodniły, że tkanka kostna jest mocno zaangażowana w procesy metaboliczne nie tylko lokalne, ale i obwodowe. Osteokalcyna — polipeptyd wydzielany przez osteoblasty — stała się obiektem zainteresowania z uwagi na jej związek z adiponektyną oraz działaniem pośrednim i bezpośrednim na komórki beta

trzustki. Efektem jej działania jest między innymi obniżenie insulinooporności. U chorych z przewlekłą chorobą nerek zawsze jest zachwiany metabolizm kostny. Niewykluczone, że osteokalcyna i inne peptydy wydzielane przez kości pełnią w tej chorobie istotną rolę w łańcuchu patofizjologicznym, którego konsekwencją są zdarzenia sercowo-naczyniowe i dalsza progresja choroby.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 1, 1–4

Słowa kluczowe: kości, osteokalcyna, przewlekła choroba nerek

Piśmiennictwo

1. Bacchetta J., Boutroy S., Guebre-Egziabher F. The relationship between adipokines, osteocalcin and bone quality in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 1–8.
2. Chenu C., Colucci S., Grano M. Osteocalcin induces chemotaxis, secretion of matrix proteins, and calcium-mediated intracellular signaling in human osteoklast-like cells. *J. Cell. Biol.* 1994; 127: 1149–1158.
3. Ferron M., Hinoi E., Karsenty G. Osteocalcin differentially regulates Beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *PNAS* 2008; 105: 5266–5270.
4. Karsenty G.K. Convergence between bone and energy homeostases: Leptin regulation of bone mass. *Cell. Metab.* 2006; 4: 341–348.
5. Saleem U., Mosley T.H., Kullo I.J. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 1474–1478.
6. Lee N.K., Sowa H., Hinoi E. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007; 130: 456–469.
7. Iglesias P., Diez J. Adipose tissue in renal disease: clinical significance and prognostic implications. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2066–2077.
8. Jonas A. The emerging biology of adipose tissue in chronic kidney disease: from fat to facts. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 3041–3046.
9. Axelsson J., Bergsten A., Qureshi A. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance. *Kidney Int.* 2006; 69: 596–604.
10. Wang Y., Sun Z. Current understanding of Klotho. *Ageing. Res. Rev.* 2009; 8 (1): 43–51.
11. Qasim A., Mehta N., Tadesse M. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 15 (3): 231–236.
12. Fahrleitner-Pammer A., Herberth J., Browning S.R. Bone Markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J. Bone Mineral Res.* 2008; 23 (11): 1850–1858.
13. Kilińska L., Bogdański P., Szulińska M. Rola osteoprotegryny w chorobach sercowo-naczyniowych. *Farmacja Współczesna* 2009; 2: 151–155.
14. Wisłowska D., Jakubicz D., Olczyk-Wrochna K. Znaczenie układu OPG/RANKL/RANK w destrukcji kości w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Tom 47. Reumatologia* 2009; 47 (2): 75–81.