

©Borgis

\*Janusz E. Badurski, Elżbieta Z. Jeziernicka, Nonna A. Nowak, Stefan Daniluk

## Genetyczne i nabyte czynniki predysponujące do choroby zwyrodnieniowej stawów lub osteoporozy

## Genetically determined and acquired factors predisposing to osteoarthritis or osteoporosis

Centrum Osteoporozy i Chorób Kostno-Stawowych w Białymstoku  
 Dyrektor: prof. dr hab. med. Janusz E. Badurski

### Streszczenie

Wspólnymi cechami choroby zwyrodnieniowej stawów (OA) i osteoporozy (OP) są: stopniowy wzrost manifestacji klinicznych w miarę starzenia się, szczególne przyspieszenie ww. procesów u kobiet po menopauzie oraz pozytywny wpływ masy mięśniowej na przebieg obu schorzeń. Osoby z OA i z OP odróżniają się: typem konstytucyjnym ciała (w OA masywna, krępa, pykniczna, w OP – wątła), BMI (w OA wysoki, w OP niski), obciążeniem (w OA za duże, w OP za małe), masą tkanki tłuszczowej (w OA za duża, w OP za mała), jej rozmieszczeniem – podskórnej (znaczenie w OA in minus, w OP in plus), wisceralnej (w OA ?, w OP in minus) oraz kolorem – białej (WAT) i brązowej (BAT) (w OA ? w OP in plus). Masa kości (w OA in plus, w OP in minus) i podatność na złamania (w OA in minus, w OP in plus) jako cechy odróżniające są dobrze udokumentowane w badaniach epidemiologicznych i wskazują na większą wytrzymałość kości w OA. Predyspozycje genetyczne w OP pierwotnych zwiększają ryzyko złamań, mogą odgrywać rolę w niektórych przypadkach, ale nie muszą decydować o występowaniu lub nie OA wtórnych. Leczenie hamujące resorpcję kości przynosi pozytywny efekt kliniczny zarówno w OA, jak i w OP.

Słowa kluczowe: osteoarthritis, osteoporosis, susceptibility

### Summary

A common characteristic for both osteoarthritis (OA) and osteoporosis (OP) is a gradual age-dependent increase in clinical manifestation, particularly acceleration of those processes in women after menopause and a positive effect of muscle mass in both conditions. Patients with OA and OP respectively differ in constitution type (massive, heavy-set, pyknic in case of OA and slender in case of OP), BMI (high for OA, low for OP), overload (too high in OA, too low in OP), adipose tissue mass (too high in OA, too low in OP), its location – subcutaneous tissue (importance in OA in minus, in OP in plus), visceral (in OA ?, in OP in minus), and colour – white (WAT) and brown (BAT) (in OA ? in OP in plus). Bone mass (in OA in plus, in OP in minus) and susceptibility to fracture (in OA in minus, in OP in plus) as distinguishing characteristics have been epidemiologically proven and show higher bone strength in case of OA. Genetic predisposition increases fracture risk in primary OP, can be significant in some cases but not necessarily determining secondary OA. Treatment with bone resorption inhibitors has a positive clinical effect both in OA and in OP.

Key words: osteoarthritis, osteoporosis, susceptibility

### WPROWADZENIE

**Ugruntowane wieloletnią praktyką przekonanie o genetycznie uwarunkowanej odmienności, ale i o odmiennych czynnikach predysponujących albo do choroby zwyrodnieniowej stawów (osteoarthritis – OA), albo do osteoporozy (osteoporosis – OP) doczekało się nowych argumentów.** Dostarczyły je badania epidemiologii OA i złamań osteoporotycznych, badania metabolizmu kości i chrząstki stawowej, roli rodzaju i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej, roli tkan-

ki mięśniowej, a szczególnie roli tkanki kostnej podchrzęstnej w patogenezie OA i skutków leczniczych leczenia antyresorpcyjnego w OA. Coraz powszechniejsze zwracanie uwagi na budowę ciała („Total body” w badaniu DXA) i proporcje w nim tkanki tłuszczowej i mięśniowej obok BMD oraz dostępniejsza wizualizacja chrząstki stawowej w MRI wzbogaciły możliwości przewidywania predyspozycji do OA lub OP.

Starzenie się i stopniowa utrata tkanki kostnej zmniejszająca wytrzymałość kości stanowi istotę OP

– zwiększoną podatność na złamania, modyfikowaną dodatkowo oddziaływaniem klinicznych czynników ryzyka złamań. Jakże zatem cechy kości chronią osoby z OA przed złamaniami?

Już pierwsze analizy epidemiologiczne uwidaczniają istotne różnice cechujące osoby z OA i OP. Obustronne OA kolana (KOA), częściej dotyka osoby otyłe i kobiety, u których zagrożenie rośnie wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI) (1), choć nie dotyczy to najczęściej OA bioder (2). Osoby z rozpoznaną OA charakteryzują się wyższą gęstością kości (BMD) (3) i to niezależnie od lokalizacji zmian OA (4). Najlichniesze dotąd badania epidemiologiczne wskazują na zmniejszone ryzyko złamania u osób z OA (5-7), a wręcz OA zabezpiecza przed złamaniem bliższego końca kości udowej – b.k.k.u („biodra”), a osoby z OA odznaczają się na ogół masywną, atletyczną/pykniczną budową ciała (8). Analiza czynników ryzyka OA wskazuje na związane i niezwiązane z zawodem lub sportem przeciążenia stawów nadmiarem nacisku, jak w otyłości, po meniscektomii, w zaburzeniach geografii stawów (dysplazja stawu biodrowego, varus/valgus kolana, nierówność kończyn dolnych). W mniejszym odsetku uraz oraz czynniki rasowe i genetyczne są przyczyną OA (9).

**Nadwaga/otyłość predestynuje do OA.** Wysokiemu BMI najczęściej towarzyszy wyższa BMD, a zagrożenie złamaniem osteoporotycznym rośnie w miarę spadku BMI, zatem wątpliwa budowa ciała i BMI poniżej 25 kg/m<sup>2</sup> stanowią samowystarczalne i niezależny od BMD czynnik ryzyka złamania, wykorzystany w narzędziu FRAX do oceny zagrożenia złamaniem niewymagającej użycia badania densytometrycznego (10). Siedzący tryb życia, brak nawykowego, codziennego obciążenia kośćca stanowi tu kluczowy czynnik ryzyka złamań, będąc wielokrotnie większy w porównaniu do osób pracujących fizycznie (11). Mężczyźni po 65. roku życia z silniejszym uściskiem dłoni i większą siłą mięśni kończyn dolnych oraz wyższym stopniem aktywności fizycznej w teście PASE wykazywali wyższą gęstość kości (pQCT) przedramienia i piszczeli (12). A siła mięśniowa we wrodzonej miopatii u dzieci pozytywnie koreluje z gęstością ich kości (13).

Konfrontując dane epidemiologiczne OA i OP, uwidacznia się różnice skutków przeciążenia (OA) i niedostatku obciążenia (OP) kośćca. Obserwując BMI od bardzo niskiego 18 kg/m<sup>2</sup>, poprzez prawidłowy 25 kg/m<sup>2</sup>, do przekraczającego 30 kg/m<sup>2</sup> zauważa się, że im wyższy BMI tym większa BMD, większa skłonność do OA i mniej złamań, i odwrotnie, im niższy BMI tym niższa BMD i więcej złamań. Sugeruje to predyspozycje genetyczne.

Próby tłumaczenia różnic metabolizmu i właściwości/jakości kości pomiędzy osobami z OA i z OP mają już długą historię. W kościach osób z uogólnioną, genetycznie uwarunkowaną OA wyższej BMD towarzyszył, wykazany w biopsjach, wzrost czynników wzrostowych w porównaniu do osób zdrowych (14). Również córki matek z guzkami Heberdena (manife-

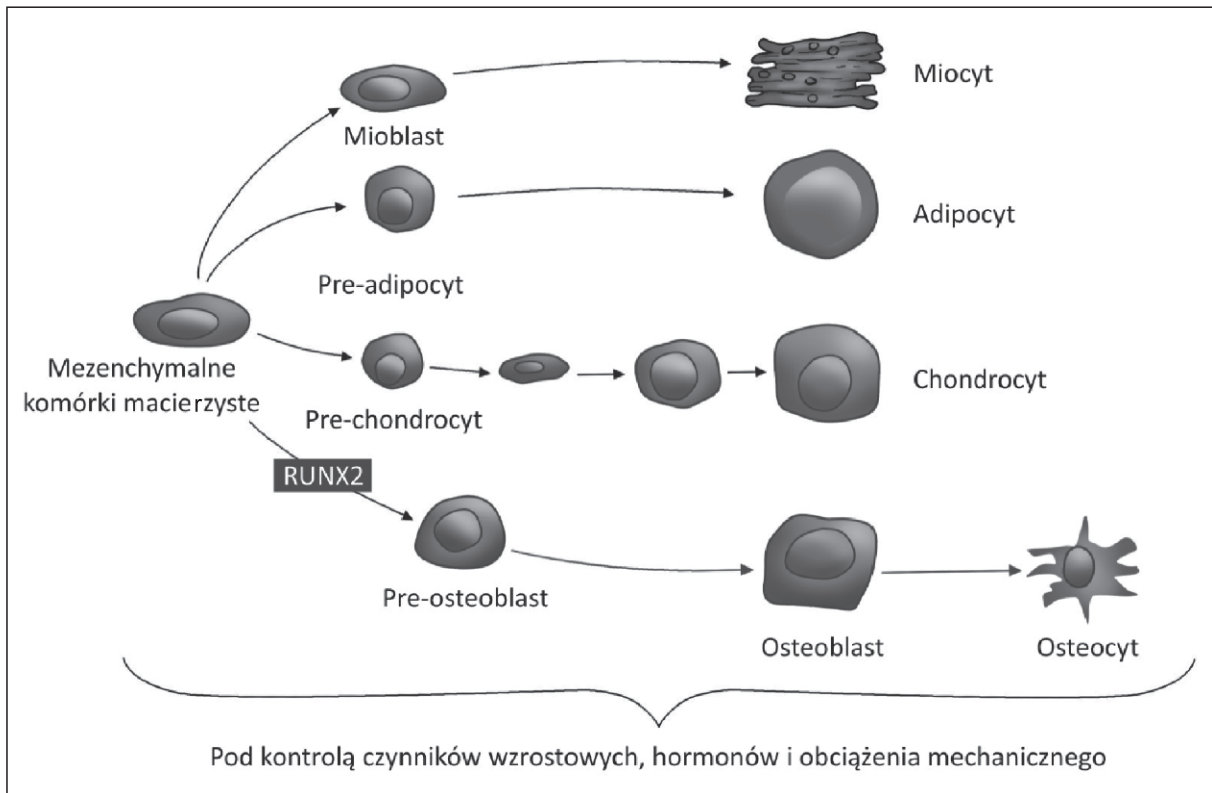
stacja genetycznie uwarunkowanej uogólnionej OA ręk) wykazywały wyższą szczytową masę kości w szyjce kości udowej (15).

Późniejsze odkrycia istotnie wzbogaciły naszą wiedzę o determinantach osteo- i chondro-genezy. **Analizując różnice właściwości kości w OA i w OP, należałoby sięgnąć do kierunków różnicowania się szpikowych komórek mezenchymalnych zrębu (KMZ) i rozprzestrzeniania się sygnałów biologicznych, kierujących ich rozwojem do miocytów, adipocytów, chondrocytów lub osteoblastów** (ryc. 1).

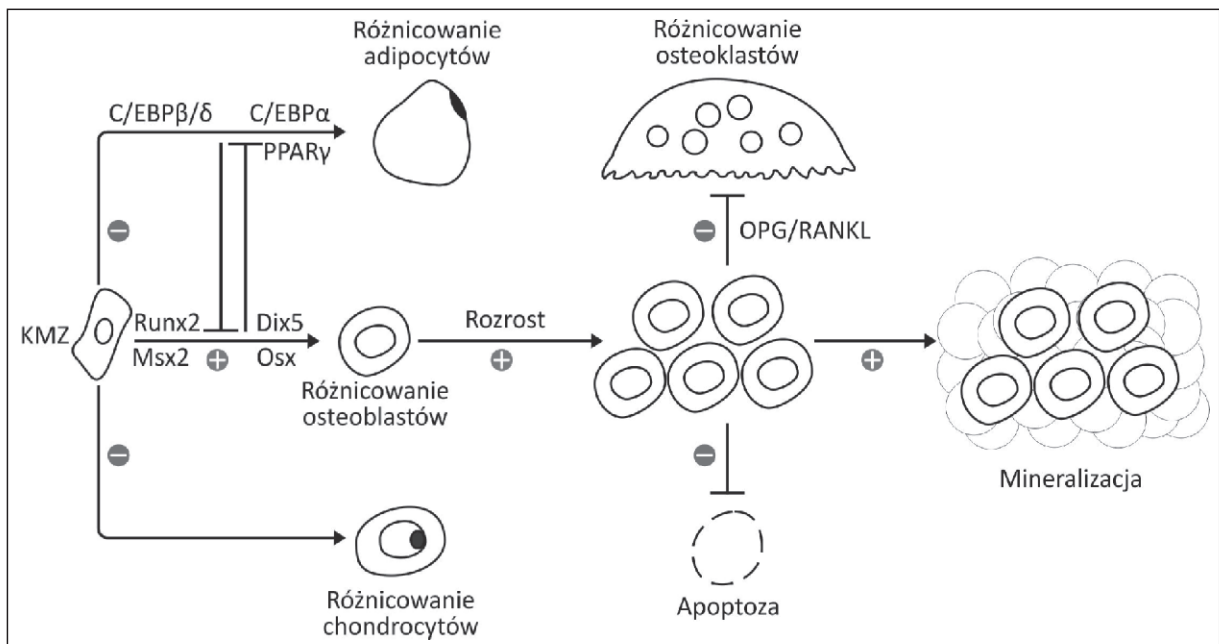
Wszystkie cztery kierunki różnicowania się komórek KMZ podlegają stałym, codziennym, trwającym całe życie oddziaływaniom czynników wzrostowych (np. TGF- $\beta$ , IGF-1), hormonów (np. estrogenów, insuliny, tyroksyny, parathormonu, kortyzolu) i obciążenia mechanicznego. Kluczową rolę w osteogenezie odgrywa droga przewodzenia sygnałów Wnt/ $\beta$ -katenina, która poprzez pobudzenie (Runx2, Dlx5, Msx2, Osx) lub hamowanie (C/EBP $\beta/\delta$ , C/EBP $\alpha$  i PPAR $\gamma$ ) odpowiednich genów i białek przekąźnikowych blokuje drogi rozwoju KMZ do adipogenezy i chondrogeny. Stymuluje zaś osteogenezę, promując różnicowanie się i proliferację osteoblastów, hamuje ich apoptozę i nasila mineralizację osteoidu.  $\beta$ -katenina, zwiększając syntezę OPG i stosunek OPG do RANKL, hamuje osteoklastogenezę (16) (ryc. 2).

Oddziaływanie inhibitorów (np. sklerostyny) na receptor kłębkowy (Frizzled) i koreceptor LRP5/6, z którymi wiąże się białko sygnałowe Wnt, decyduje o tym, czy wewnątrzkomórkowa  $\beta$ -katenina osiągnie takie stężenie, które potrzebne jest do jej przemieszczenia do jądra komórki (w tym przypadku KMZ) i uruchomienia w nim reakcji – supresji bądź pobudzenia osteogenezy. Brak  $\beta$ -kateniny kieruje rozwojem KMZ w stronę chondrogeny (17). Procesy te toczą się z różnym nasileniem w zależności od wieku. Przeciwwagą dla osteogenezy w młodości jest droga przewodzenia bodźców poprzez PPAR $\gamma$  (*peroxisome proliferator-activated receptor*) w starszym wieku. Jego ekspresja w KMZ szpiku w kości rośnie z wiekiem, negatywnie reguluje cechy fenotypowe osteoblastu, promuje różnicowanie KMZ do adipocytów, a zatem sprzyja osteoklastogenezie. Natomiast w chondrocycie chrząstki stawowej jego aktywacja hamuje ekspresję najistotniejszych komponentów degradacji chrząstki w OA – genów IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , metaloproteinaz, PGE-2 oraz syntetazy tlenu azotu (18). I znów: czynnik niesprzyjający osteogenezie, zabezpiecza chrząstkę przed degradacją.

O ile otyłość stanowi dobrze udokumentowany czynnik ryzyka KOA, o tyle rodzaj tkanki tłuszczowej (brązowej – BAT, zawiadującej termogenezą, i białej – WAT, produkującej adiponektynę i leptynę) i jej rozmieszczenie zostało uwzględnione dopiero w ostatnich latach, wskazując na różnice etniczne i ich udział w patologiach kości, chrząstki stawowej, mięśni i układu sercowo-naczyniowego (19). Szpik kostny zawiera obydwie postaci BAT i WAT. O ile tkanka tłuszczowa podskórna pozytywnie koreluje z BMD, o tyle jej wisceralna loka-



Ryc. 1. Alternatywne drogi różnicowania komórek mezenchymalnych zrębu.



Ryc. 2. Wpływ drogi przewodzenia sygnału Wnt/ $\beta$ -katenina na osteogenezę. Znaki czerwone (-) oznaczają wpływ hamujący sygnału Wnt, znaki zielone (+) – stymulowanie procesu.

lizacja jest odwrotnie skorelowana z BMD kręgosłupa i ze złamaniami (20). Brązowa (BAT) odwrotnie – BMD jest większe przy większej zawartości BAT i *vice versa*. Jej objętość zmniejsza się z wiekiem i w cukrzycy, co sugeruje istotny udział BAT w produkcji energii i w osteogenezie (21).

**Użytecznymi z klinicznego punktu widzenia są doniesienia o relacjach pomiędzy tkanką tłuszczową i jej kompozycją a masą mięśni oraz kondycją chrząstki stawowej.** Zwraca tu uwagę różnica w reagowaniu chrząstki stawu rzepkowo-udowego oraz przyśrodkowego i bocznego przedziału stawu udowo-

-piszczelowego. W kilkuletnim badaniu prospektywnym u zdrowych kobiet w średnim wieku, bez oznak KOA, przy rocznej utracie objętości chrząstki rzepki 1,8%, utrata ta rosła w miarę wzrostu BMI, wagi i masy tłuszczowej. Sugeruje to, że działania na rzecz zmniejszenia otyłości i otłuszczenia mogłyby zwolnić proces wiodący do OA (22). BMI i proporcja tkanki tłuszczowej nie miała wpływu na objętość chrząstki przedziału przyśrodkowego i boczno-środkowego stawu udowo-piszczelowego (w przeciwieństwie do osteoporozy). Zmniejszeniu się masy mięśniowej w trakcie dwuletniej obserwacji towarzyszyło natomiast zmniejszenie objętości chrząstki, sugerując, że zapobiegając utracie masy mięśniowej, można spowolnić proces KOA (23).

Obrzęk lub uszkodzenie podchrzęstnego szpiku kostnego, będący skutkiem stresu tlenowego i następowej ischemii, zazwyczaj towarzyszą klinicznemu obrazowi KOA i koreluje dodatnio z bólem, dysfunkcją i stopniem destrukcji struktur stawu. U 13% zdrowych kobiet w średnim wieku, wolnych od objawów klinicznych KOA, ujawniono objawy uszkodzenia szpiku, którym nie towarzyszyły zmiany w objętości chrząstki, a czynnikami ryzyka był wysoki wzrost i nadwaga, sugerując, że uszkodzenie szpiku kostnego może inicjować proces KOA (24).

Badania australijskie liczbowo ilustrują zależności pomiędzy masą tłuszczową, masą mięśniową, objęto-

ścią chrząstki kolana, objawami uszkodzenia chrząstki i szpiku u zdrowych osób w średnim wieku. Wzrostowi o każdy 1 kg masy mięśniowej towarzyszył wzrost o 81 mm<sup>3</sup> objętości chrząstki, każdy wzrost masy tkanki tłuszczowej o 1 kg związany był ze wzrostem uszkodzenia chrząstki o OR = 1,31 i ze wzrostem uszkodzenia szpiku o OR = 1,09, zaś masa mięśni pozytywnie korelowała z objętością chrząstki (25).

W pierwotnej postaci OA (z guzkami Heberdena na palcach dłoni i w dyspazjach stawu biodrowego) czynnik genetyczny nie budzi wątpliwości (26). Nie znaleziono jednak genów odpowiedzialnych za OA wbrew intensywnym badaniom (27). Duże nadzieje budzi szeroko zakrojony program badań nad całym genomem (*genome-wide association studium* – GWAS) (28).

Przy wszystkich różnicach właściwości kości u osób z OA i OP, leczenie lekami antyresorpcyjnymi przynosi wymierne korzyści. O ile w przypadku OP jest to uwarunkowane nierównowagą tworzenia i resorpcji, z przewagą resorpcji, wykazany efekt antykataboliczny kalcitoniny na chrząstkę w wielu modelach zwierzęcych (29), potwierdzony próbą kliniczną u osób z KOA z zastosowaniem ranelinianu strontu (30), rozpoczyna nowy okres w zrozumieniu roli kości w patologii chrząstki stawowej.

## PIŚMIENNICTWO

1. Felson DT, Anderson JJ, Naimar A et al.: Obesity and knee osteoarthritis, the Framington Study. *Ann Intern Med* 1988; 109: 18-24.
2. Tepper S, Hochberg MC: Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-1). *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1081-1088.
3. Belmonte-Serrano M, Bloch D, Lane N et al.: The relationship between spinal and peripheral osteoarthritis and bone density measurements. *J Rheumatol* 1993; 20: 1005-1013.
4. Schneider D, Barrett-Connor E, Morton D et al.: Bone mineral density and clinical hand osteoarthritis in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *J Rheumatol* 2002; 29: 1467-1472.
5. Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-1259.
6. Roux C, Fechtenbaum J, Briot K et al.: Inverse relationship between vertebral fractures and spine osteoarthritis in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 224-228.
7. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L: Osteoarthritis and risk of fractures. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 249-256.
8. Dequeker J, Johnell O: Osteoarthritis protects against femoral neck fracture: the MEDOS study experience. *Bone* 1993; 14(Suppl): S51-S56.
9. Sharma L, Kapoor D: Epidemiology of osteoarthritis. W: Osteoarthritis. Red. RW Moskowitz, RD Altman, MC Hochberg, Buckwalter JA, VM Goldberg. Wyd. 4. Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia 2007; 3-26.
10. De Laet C, Kanis J, Oden A et al.: Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1330-1338.
11. Moayeri A, Besson H, Luben RN et al.: The association between physical activity in different domains of life and risk of osteoporotic fractures. *Bone* 2010; 47: 693-700.
12. Cousins JM, Petit MA, Paudel ML et al.: Muscle power and physical activity are associated with bone strength in older men: The osteoporotic fractures in men study. *Bone* 2010; 47: 205-211.
13. Van der Berg LEM, Zandbergen AA, van Capelle CI et al.: Low bone mass in Pompe disease. Muscular strength as predictor of bone mineral density. *Bone* 2010; 47: 643-649.
14. Dequeker J, Mokassa L, Aerssens J et al.: Bone density and local growth factors in generalized osteoarthritis. *Microsc Res Tech* 1997; 37: 358-371.
15. Naganathan V, Zochling J, March L et al.: Peak bone mass is increased in the hip in daughters of women with osteoarthritis. *Bone* 2002; 30: 287-292.
16. Krishnan V, Bryant HU, MacDougald OA: Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 116: 1202-1209.
17. Hill TP, Spater D, Taketo MM et al.: Canonical Wnt/beta-catenin signaling prevents osteoblast from differentiating into chondrocytes. *Dev Cell* 2005; 8: 727-738.
18. Fahmi H, Pelletier JP, Martel-Pelletier J: PPARgamma ligands as modulators of inflammatory and catabolic responses on arthritis. An overview. *J Rheumatol* 2002; 29: 3-14.
19. Ferris WF, Crowther NJ: Once fat was fat and that was that: our changing perspectives on adipose tissue. *Cardiovasc J Afr* 2011; 22,3: 147-154.
20. Gilsanz V, Chalfant J, Mo AO, Lee DC et al.: Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength. *J Clin Endocr Met* 2009; 94, 9: 3387-3393.
21. Krings A, Rahman S, Huang S, Lu Y et al.: Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristic, which are attenuated with aging and diabetes. *Bone* 2012; 50, 2: 546-552.
22. Teichtahl AJ, Wluka AE, Wang Y et al.: Obesity and adiposity are associated with the rate of patella cartilage volume loss over 2 years in adults without knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68, 6: 909-913.
23. Cicuttini FM, Teichtahl AJ, Wluka AE et al.: The relationship between body composition and knee cartilage volume in health,

- Middle-aged subjects. *Arthritis Rheum* 2005; 52, 2: 461-467.
24. Guymier E, Baranyay F, Wluka AE et al.: A study of the prevalence and associations of subchondral bone marrow lesions in the knee of health, middle-aged women. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15, 12: 1437-1442.
  25. Berry PA, Wluka AE, Davies-Tuck ML et al.: The relationship between body composition and structural changes at the knee. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49, 12: 2362-2369.
  26. Loughlin J: Genetic indicators and susceptibility to osteoarthritis. *Br J Sports Med* 2011; 45, 4: 278-282.
  27. Meulenbelt I: Osteoarthritis year 2011 in review: genetics. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; w druku.
  28. Dai J, Ikegawa S: Recent advances in association studies of osteoarthritis susceptibility genes. *J Hum Genet* 2010; 55/2: 77-80.
  29. Badurski JE, Schwamm W, Zimnoch L et al.: Chondroprotective action of salmon calcitonin in experimental arthropaties. *Calc Tis Intern* 1991; 49: 27-33.
  30. Reginster JY, Badurski JE, Bellamy N et al.: Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2012.

otrzymano/received: 17.02.2012  
zaakceptowano/accepted: 15.03.2012

Adres/address:  
\*Janusz E. Badurski  
Centrum Osteoporozy i Chorób Kostno-Stawowych  
ul. Stołeczna 7, 15-879 Białystok  
tel.: +48 (85) 744-54-40  
e-mail: badurski@pfo.pl