

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A FIZIKAI AKTIVITÁS HATÁSA A CSONTSZÖVETRE

A MECHANOTRANSDUKCIÓ

MONDUK PÉTER, SZEKERES LÁSZLÓ

Mechanotransduction, or the impact of physical activity on bone architecture

It has long been known that, along with bone mineral content, bone strength is also fundamentally determined by its architecture. This architecture is shaped primarily by the forces that act on the bone, i.e., gravity and muscle traction conveyed by the tendons. Thus the bone acts as a kind of a mechanostat.

The authors provide an overview of the literature on the systems that regulate mechanotransduction turning mechanical strain into bone texture.

Regularly performed movements that provide a frequently changing axial load induce an extracellular fluid flow in the lacunar system of the bones. This flow induces prostaglandin synthesis in the osteocytes, which in turn inhibits the Receptor Activator of Nuclear factor κ B (RANK) – RANK-Ligand (RANKL) mechanism through the secretion of osteoprotegerin by osteoblasts. This leads to osteoclast inhibition. Furthermore, leptin secretion by osteoblasts increases, which enhances osteoblast activation and inhibits the apoptosis of osteocytes and osteoblasts by both an autocrine and paracrine route. All these together act in the direction of bone formation.

Based on the available evidence, the authors conclude that regular exercise results in an increased bone mass, better muscle strength and firmer balance, which leads to a decreased fracture risk. Thus, physical activity, through its beneficial effects on cardiac and bone health described above, contribute to the improvement of the quality of life.

bone strength, mechanostat, mechanotransduction, RANK-RANKL, osteoprotegerin, leptin, physical activity, bone mass, coordination, risk of fracture

Régóta ismert tény, hogy a csontok szilárdságának alapvetően meghatározó tényezője a csontok ásványanyag-tartalmán kívül a szerkezeti felépítése. Ez a szerkezet elsősorban a csontra ható erők – a gravitáció, illetve az ínokon keresztül az izomerő – hatására alakul ki. A csontok egyfajta mechanosztátként működnek.

A szerzők a világirodalmi adatokat áttekintve bemutatják, milyen szabályozórendszerek határozzák meg a mechanotranszdukciót, és váltják a mechanikai terhelést csontanyagra.

A rendszeresen végzett, viszonylag nagy frekvenciával változó axiális terhelést biztosító mozgások a csontok lacunaris rendszerében extracelluláris folyadékáramlást indítanak meg. A folyadékáramlás prosztaglandinok szintézisét indukálja az osteocytákban, ez a RANK-RANKL mechanizmus gátlását okozza (RANK: receptor activator of nuclear factor κ B, RANKL: RANK-ligand), az osteoblastok oszteoprotegerin-szekrúciója révén. Ez a folyamat az osteoclastok gátlásához vezet. Emellett az osteoblastok leptintermelése is fokozódik, ezáltal auto- és parakrin módon fokozva az osteoblast-aktiválódást, csökkentve az osteocyták és -blastok apoptózisát. Ez összességében a csontfelépítés fokozódása irányába hat. A szerzők szerint az adatok mindenképpen arra utalnak, hogy a rendszeres testmozgás nagyobb csonttömeget, jobb izomerőt, biztosabb egyensúlyt, ezáltal kisebb törési rizikót eredményez. A fizikai aktivitás a cardialis állapot javításával és a fenti eredményekkel hozzájárul az életminőség javításához.

csontszilárdság, mechanosztát, mechanotranszdukció, RANK-RANKL, oszteoprotegerin, leptin, fizikai aktivitás, csonttömeg, koordináció, törési rizikó

DR. MONDUK PÉTER, DR. SZEKERES LÁSZLÓ: Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház Kht., Hévíz/
Spa Heviz and St. Andras Hospital for Rheumatic Diseases PUC. Hévíz

Levelező szerző (correspondent): dr. Monduk Péter, Hévízgyógyfürdő és Szent András Reumakórház Kht., Hévíz/
Spa Heviz and St. Andras Hospital for Rheumatic Diseases PUC
H-8380 Hévíz, Dr. Sculhof Vilmos sétány 1.



SEJTSZINTŰ SZABÁLYOZÁS ÉLETTANI KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT

Imert tény, hogy az inaktivításra ítélt csontok könnyebben törnek, megfogyatkozik a szivacsos állomány, illetve a módosult viszonyoknak megfelelően átépül a spongiosa, a csontra ható erővonalaknak megfelelően új gerendák jelennek meg, a korábbi gerendák pedig eltűnnek. Tehát „a csontfelszívódás és a csontépítés szöveti mechanizmusa közvetlen fizikai információ alapján is szabályozható: ahol megterhelés van, ott csontfelépítés folyik, ahol nincs megterhelés, ott csontleépítés” (1).

Az inaktivitások osteoporosis jelentősége és a csontanyagcsere szabályozásának megismerése az űrutazással kapcsolatos kutatások kapcsán került az érdeklődés homlokterébe: az űrben egyre hosszabb időt gravitáció hiányában töltött asztronautákon felismert hematológiai változásokon túl izom- és csontleépüléssel járó úradaptációs szindróma (space adaptation syndrome) okainak feltárásán és kiküszöbölési lehetőségein kellett gondolkodni (2). Tehát a csontok – ahogy *Frost* és munkatársai megfogalmazták – egyfajta mechanosztátként működnek (3).

Ez az elmélet leírja, hogy:

- a csontok az izomzattal, valamint a gravitációval is szabályozott működési egységet képeznek;
- az izomtömeg és az izomerő hat a csont anyagcseréjére;
- immobilizáció esetén az úgynevezett uncoupling státus [vagyis az osteoclast- és osteoblast-tevékenység (coupling) szabályozás nélküli egymásra hatása] következtében az osteoclast-tevékenység kerekedik felül, fokozódik a csontvesztés, immobilizációs osteoporosis alakul ki (3).

OSTEOPOROSIS

Az osteoporosis a csontváz egészének rendszerbetegsége; a csont ásványanyag-tartalmának progresszív megfogyatkozása, majd a mikroarchitektúra károsodásának folyományaként a csontok fokozott törékenysége jellemzi. Az Osteoporosis Consensus Development Konferencia 2001-ben megfogalmazott definíciója szerint a csonttrikulás nem más, mint a csontvázrendszer olyan progresszív betegsége, amit a csökkent csontszilárdság (bone strength) és következményes csonttörékenység jellemez (4). Az itt megfogalmazott szilárdság a fizika számára ismeretlen fogalom; egységesen jellemzi a mennyiség és minőség csontszövetre adaptálható tulajdonságát.

A csontokban ezt a jellemzőt a csont igénybevétele határozza meg. A csontra ható erők tehát anyagcsere-folyamatokat indukálnak, s ezek a folyamatok celluláris szinten alakítják ki a csont szerkezetét. Ez a folyamat a *mechanotranszdukciónak* nevezzük.

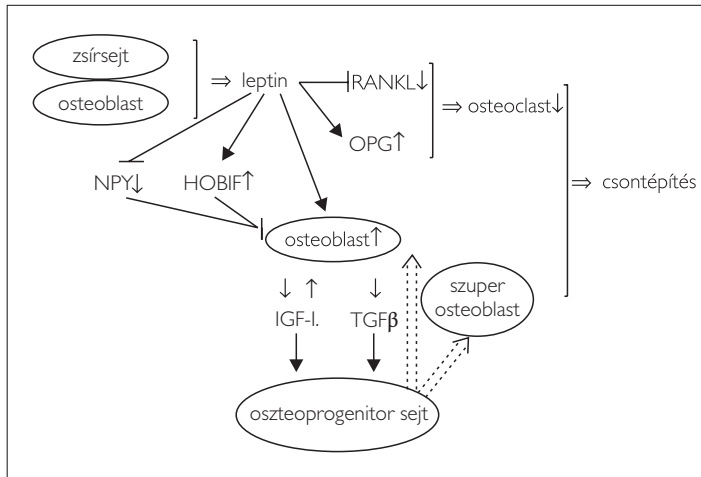
Az osteolysist a monocyta-macrophag eredetű osteoclastok végzik. Érésüket, differenciálódásukat a mesenchymalis eredetű osteoblastok szabályozzák endokrin és parakrin faktorokkal, valamint közvetlen kontaktus útján. Az endokrin, parakrin faktorok közé tartozik a monocyta-macrophag kolóniastimuláló faktor (M-CSF). Az osteoblast termelte faktor az éretlen osteoclastok felszíni receptorain keresztül való érést fokozza. Közvetlen kapcsolat útján játszik szabályozó szerepet a RANK-RANKL mechanizmus (RANK: receptor activator of nuclear factor κ B; RANKL: RANK-ligand) amelynek során az osteoblast aktivitásakor a felszíni receptor, a RANKL expressziója fokozódik, és ez ligandként szolgál az osteoclastok felszíni receptorai számára, és kapcsolódásuk fokozza az osteoclastok érését, ezen keresztül a csontlebonthatást. Ennek a folyamatnak a negatív regulációját is az osteoblastok irányítják: oszteoprotegerin nevű fehérjét termelnek, ez parakrin módon, a RANK-liganddal kapcsolódva gátolja a RANK-RANKL kötődést (5, 6).

Nemrégiben kapott kiemelt figyelmet az autokrin, parakrin és endokrin módon ható leptin (7, 8). A leptin 16 kDa-os protein; zsírszövetek és osteoblastok termelik. Endokrin módon a hypothalamuson keresztül a neuropeptid Y (NPY) rendszeren át, vagy egy hypothalamicus osteoblast-inhibitor faktor (HOBIF) szekréciójának fokozásával az osteoblastokat – ezáltal a csontépítést – gátolja (8). Ennél jelentősebbnek látszik az osteoblastok által termelt leptin autokrin, illetve parakrin hatása (7): az osteoblastokra hatva fokozza azok mátrixépítő tulajdonságát, egyfajta „szuper osteoblasttá” téve azokat. Emellett fokozza az oszteoprotegerin szintézisét, az osteoblastokban az inzulin-szerű növekedési faktor (insulinlike growth factor I, IGF-I) és a transzformáló növekedési faktor- β (transforming growth factor- β , TGF- β) szintézisének fokozásával a blastogenesis serkentéséhez is hozzájárul. Ezekon túl megakadályozza az osteoblastok és osteocyták apoptózisát. A szerteágazó hatások eredője a csontépítés fokozódása (1. ábra). Ezért a leptin a jövőbeli gyógyszeres terápiájának ígéretét hordozza, különösen, ha sikerül megakadályozni a vér-agy gáton való átjutást, így a hypothalamusba való penetrációt.

MECHANOTRANSDUKCIÓ

Az erőhatások csontra irányuló hatása, azaz a mechanotranszdukciónak (9) több szakaszban zajlik:

- A fizikai erők – feszülés (strain) – hatására a Havers-rendszerekben, illetve az ezekkel kapcsolatban álló, az osteocytákat magukban foglaló lacunákban extracelluláris folyadékáramlás keletkezik (10–12). Ezt nevezzük *mechan-*



1. ábra. A leptin szerepe a csontépítés folyamatában

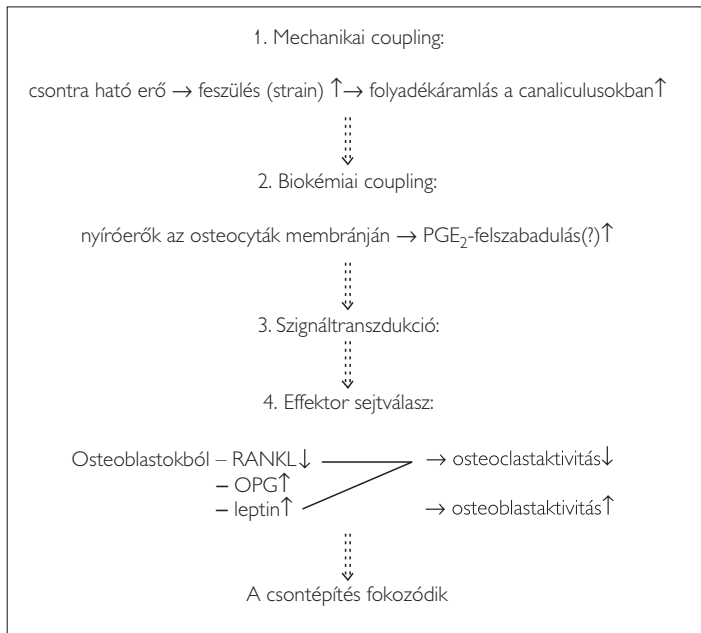
HOBIF: hypothalamicus osteoblastinhibitor faktor, IGF (insulinlike growth factor): inzulinszerű növekedési faktor, NPY: neuropeptid Y, OPG: oszteoprotegerin, RANK: receptor activator of nuclear factor κ B, RANKL: RANK-ligand, TGF- β (transforming growth factor): transzformáló növekedési faktor- β , \rightarrow serkentés, \rightarrow gátlás, \rightleftharpoons átalakulás, \ominus sejttípus

kai couplingnak; ennek következtében nyíróerők lépnek fel az osteocyták sejtfelszínén.

- Az osteocyták által termelt prosztaglandinok, elsősorban a prosztaglandin E_2 (PGE_2) szintje emelkedik (13, 14). Ezt nevezzük biokémiai couplingnak.

- Ezt követi a jelátvitel (15), aminek kapcsán a prosztaglandin megváltoztatja a csont anyagcseréjét.

- A negyedik lépés az effektor sejtválasz: a prosztag-



2. ábra. A mechanotranszdukció folyamata

OPG: oszteoprotegerin, RANKL: receptor activator of nuclear factor κ B-ligand, PGE_2 : prosztaglandin E_2 , \downarrow csökken, \uparrow fokozódik, \rightarrow következmény

landin az osteoblastokon keresztül irányítja az osteoclastok és osteoblastok érési és működési folyamatait (2. ábra).

Köztudott, hogy az ösztrogének a csontokra védőhatásúak; kevésbé ismert, hogy az osteocyták felszínén az ösztrogénreceptorok mennyiségét szintén befolyásolja a fizikai aktivitás (16). In vitro és in vivo vizsgálatok kimutatták, hogy fizikai aktivitás mellett fokozódik a nemi hormonok - így az ösztrogénreceptorok - expressziója is. A napi gyakorlat számára is logikus, hogy a csontnövekedés alatti rendszeres fizikai tevékenység magasabb csúcscsonttömeget eredményez, illetve a fizikai aktivitás a hormonpótlással kezelt betegeknél is javítja az eredményeket.

SEJTSZINTŰ SZABÁLYOZÁS PATOLÓGIÁS KÖRÜLMÉNYEK ESETÉN

A különböző kórállapotokban a változás leginkább a felszaporodó gyulladásos mediátorok [interleukinok (IL): IL-1 β , IL-11, prosztaglandin E_2 (PGE_2), tumornekrózis-faktor- α (TNF- α) stb.], és ennek kapcsán a megváltozott jelátvitel következménye. A felszaporodó mediátorok fokozzák az osteoblastok RANKL-, és csökkentik az oszteoprotegerin-expresszióját, illetve -szekrécióját. Ez a fent már vázolt módon a csontbontás irányában hat (17). Ez utal arra a lehetőségre, hogy az immobilizáció során is a „gyulladásos” mediátoroknak lehet szerepe a csontanyagcsere modulálásában. Ezt látszik alátámasztani az az állatkísérletes tény, hogy az immobilizációs csontvesztés indomethacinummal csökkenthető. Ez a PGE_2 túlzott mértékű felszaporodásának káros voltára utal(hat). A PGE_2 - kisebb mértékű, fiziológias határok közötti - emelkedését okozó, megfelelő fizikai aktivitás mellett csökken a RANKL-expresszió, az oszteoprotegerin-felszabadulás fokozódik, feltételezve, hogy a túlzott PGE_2 -koncentráció receptor-downregulációt okoz.

A FIZIKAI AKTIVITÁS HATÁSA

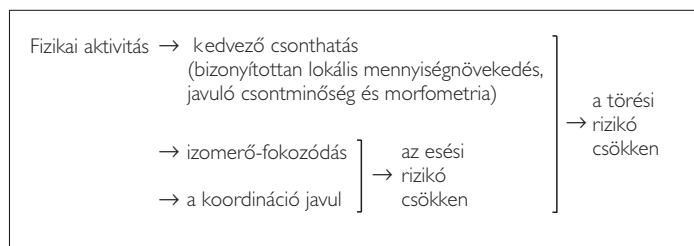
Régen ismert tény, hogy a fizikai aktivitás pozitívan hat a csont mennyiségére. Például a teniszézők alkarcsontjának corticalisa 35%-kal vastagabb a contralateralis alkaréhoz képest (18). Ötven év feletti futókon készült az egyik első nagy vizsgálat, életkor szerinti kontrollhoz viszonyítva (19). A 41 futónál 40%-kal nagyobb csontsűrűséget (bone mineral density, BMD) mutattak ki. Michael és munkatársai kiterjesztették a vizsgálatot nőkre és különböző sporttevékenységet végzőkre is. Vizsgálták a futást, a táncot, a tempós gyaloglást (20). Összefüggést találtak a BMD és a heti rendszerességgel végzett aktivitási időtartam között. Hasonló összefüggést vontak le MacKelvie és munkatársai a pubertás fiúkon végzett vizsgálataik során (21). Dalsky 1988-ban végez-

te az első prospektív vizsgálatot; kettősfoton-abszorpciometriát (DPA-t) használt a lumbalis gerinc BMD-értékének meghatározására 17, rendszeres testmozgást végző és 18, ülő életmódot folytató, átlagosan 62 éves nőnél (22). A testmozgás heti három alkalommal végzett folyamatos, közel egyórányi sétát, joggingot, esetleg szertornát jelentett. A tornázók kilenc hónap alatt 5,2%-kal, 22 hónap alatt 6,1%-kal magasabb BMD-t produkáltak. Az egyik legszélesebb vizsgálatot *Prince* és munkatársai végezték 1994-ben (23). A két-éves kontrollált vizsgálat során átlagosan 56 éves lakosok körében vizsgálták a torna, a kalciumszubsztitúció és a hormonpótló kezelés (HPK) effektusát. Minden csoportban 40-40, posztmenopauzában lévő, -1 SD értéken aluli nőt vizsgáltak. Ez a vizsgálat bizonyította elsőként a hormonpótló kezelés és a heti legalább egy óra sport (kis intenzitású aerobik) alkalmazhatóságát a csontritkulás megelőzésében. *Nelson* és munkatársai DEXA vizsgálatot (dual-energy-X-ray-absorptiometria) használtak a BMD mérésére, és standardizált körülmények között végzett testmozgásokat végeztenve állapították meg jótékony gyarapodást mind a csont-, mind az izomtömegben (24). Hasonlóan jótékony hatást találtak az egyensúlyt, a koordinációt illetően is.

A JÓTÉKONY HATÁSÚ MOZGÁS

A mozgás, a fizikai aktivitás tehát a csontmennyiségre és a csontszerkezetre egyértelműen jótékony hatású. Emellett a koordináció javításával csökkenti az esési és törési kockázatot is. Többben vizsgálták, hogy milyen mozgások vezetnek egyértelműen a csontrendszer erősödéséhez, a csontanyagmennyiség növekedéséhez. Úgy tűnik, a nagy erőterheléssel végzett tréning csak kis haszonnal jár a csontmennyiséget illetően (0,8-3,8%). A csontvédő mozgások a közepes erősségű, váltakozó, főleg axiális terhelést biztosító mozgások, ezekkel 9-40%-os csontanyag-növekedés is elérhető ugyanannyi idő alatt. Az axiális terhelés frekvenciája szintén jelentőséget kap a csontépítés indukciójában. Ezt állatkísérletes modellen végzett (25), valamint humán vizsgálatok (25, 26) is alátámasztják. *Verschuere*n és munkatársai hetven, 58-74 éves önkéntest véletlenszerűen osztottak három csoportba:

- teljestest-vibrációt kapók (TTV, n=25) 35-40 Hz-es, 2,28-5,09 g-s vibráló dobogón,
- a térdextenzorokat ellenállással szemben erősítő gyakorlatokat végzők (ELL, n=22),
- kontrollként: semmilyen edzést nem végzők (KON, n=23).



3. ábra. A fizikai aktivitás hatása a törési rizikóra

A teljestest-vibrációs csoport és a térdextenzorokat ellenállással szemben erősítő gyakorlatokat végzők csoportja heti háromszor edzett. A teljestest-vibrációs csoport izomereje és csontsűrűsége a csípőtájon fokozódott, az ELL-csoportban nem találtak érdemi változást, a kontrollcsoportban a csontmennyiség csökkenését tapasztalták. Ez, és *Rubin* munkacsoportjának vizsgálatai is azt mutatják, hogy a kis-közepes terhelést jelentő, viszonylag magas frekvenciával változó (20-90 Hz között), főleg axiális terhelést biztosító mozgások javítják a csontok állapotát, s javasolt a heti három alkalommal végzett edzés. Így érhető el, hogy a csontritkulásban szenvedők életminősége számokban is kifejezhetően javuljon (27, 28).

ÖSSZEFOGLALÁS

A rendszeresen végzett nagyfrekvenciás, nem túl nagy megterhelést adó mozgás - a lacunaris rendszer extracelluláris folyadékának keringetése révén - serkentő hatású a csontanyagcserére. Ez a folyadékáramlás az osteocyták felszínén olyan nyíróerőket hoz létre, amelyek a sejtek valószínűsíthetően PGE₂-termelésének fokozása révén az osteoblastok RANKL-szintézisének csökkentését, osteoprotegerin- és leptinszекреciójának fokozását eredményezi. Ezek a parakrin, endokrin és autokrin hatások csökkentik az osteoclastok fejlődését és aktivitását, fokozzák az osteoblast-aktivitást, így növekszik a csontmátrix és az ásványi anyagmennyisége. Az extracelluláris folyadékáramlás a nemi hormonok receptorainak számát is emeli az osteocyták felszínén, ezzel a hormonális működésfokozódáshoz is hozzájárul. Így az aktív hormonális állapotban szerepet játszik a minél magasabb csúcscsonttömeg elérésében, valamint növelheti a hormonpótló terápia hatékonyságát.

A rendszeres mozgás az izomerő és a koordináció javítása révén csökkenti a törési rizikót, javítja a cardiovascularis állapotot, ezáltal jobb életminőséget eredményez (3. ábra).

1. Szentágotai J. Funkcionális anatómia – egyetemi tankönyv. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 1977.
2. Williams DR. The biomedical challenges of spaceflight. *Annu Rev Med* 2003;54:245-56.
3. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987;2(2):73-85.
4. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *Jama* 2001;14;285(6):785-95.
5. Roux S, Orcel P. Bone loss: Factors that regulate osteoclast differentiation – an update. *Arthritis Res* 2000;2:451-6.
6. Stejskal D, Bartek J, Pastorkova R, Ruzicka V, Oral I, Horalik D. Osteoprotegerin, RANK, RANKL. *Biomed Papers* 2001;145(2):61-4.
7. Whitfield JF. FRSC: Leptin – A new member of the bone builders' club. *Medscape General Medicine* 2002;4(3). – http://www.medscape.com/viewarticle/439243_print
8. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 100:197-207.
9. Siskavitas VI, Temenoff JS, Mikos AG. Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials* 2001;22(19):2581-93.
10. Reilly GC, Haut TR, Yellowley CE, et al. Fluid flow induced PGE2 release by bone cells is reduced by glycocalyx degradation whereas calcium signals are not. *Biorheology* 2003;40(60):591-602.
11. Burger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone – Role of the lacuno-canalicular network. *FASEB J* 13(Suppl):S101-12.
12. Winet H. A bone fluid flow hypothesis for muscle pump driven capillary filtration: II proposed role for exercise in erodible scaffold implant incorporation. *European Cells and Materials* 2003;6:1-11.
13. Joldersma M, Burger EH, Semeins CM, et al. Mechanical stress induces COX-2 mRNA expression in bone cells from elderly women. *J Biomech* 2000;33(1):53-61.
14. Donahue TL, Haut TR, Yellowley CE, et al. Mechanosensitivity of bone cells to oscillating fluid flow induced shear stress may be modulated by chemotransport. *J Biomech* 2003;36(9):1363-71.
15. Kurokouchi K, Jacobs CR, Donahue HJ. Oscillating fluid flow inhibits TNF-alpha-induced NF-kappa B activation via an Ikappa B kinase pathway in osteoblast-like UMR106 cells. *J Biol Chem* 2001;276(16):13499-504.
16. Manolagas SC. Estrogens and osteoporosis. *Medscape conference coverage* based on selected sessions at the: 24th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research 2002. http://www.medscape.com/viewprogram/2055_pnt
17. Hiramaya T, Danks L, Sabokbar A, et al. Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(11):1232-9.
18. Sommerfeldt DW, Rubin CT. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *Eur Spine J* 2001;10:86-95.
19. Lane NE, Bloch BA, Jones HH, et al. Long-distance running, bone density, and osteoarthritis. *JAMA* 1986;255:1147-51.
20. Michael BA, Bloch BA, Fries JF. Weight-bearing exercise, over exercise, and lumbar bone density over 50 years. *Arch Intern Med* 1989;149:2325-9.
21. MacKelvie KJ, Petit MA, Khan KM, Beck TJ, McKay HA. Bone mass and structure are enhanced following a 2-year randomized controlled trial of exercise in prepubertal boys. *Bone* 2004;34(4):755-64.
22. Dalsky GP, Stocke KS, Ehsani AA, et al. Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1988;108:824-8.
23. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1994;325:1189-95.
24. Nelson ME, Fiatarone MA, Morgani CM, et al. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. *JAMA* 1994;272:1909-14.
25. Veschuereen SM, Roelants M, Delecluse C, Swingen S, Vanderschuereen D, Boonen S. Effect of 6-month whole body vibration training in hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: randomized, controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):352-9.
26. Rubin C, Recker R, Cullen D, Ryaby J, McCabe J, McLeod K. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *J Bone Miner Res* 2004;19(3) 343-51.
27. Harrison JE, Chow R, Dornan J, et al. Evaluation of a program for rehabilitation of osteoporotic patients (PRO): 4-year follow-up. *Osteoporosis Int* 1993;3:3113-7.
28. Helmes E, Hodson A, Lazowski D, et al. A questionnaire to evaluated disability in osteoporotic patients with vertebral compression fractures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:M91-8.