

Csont az érben – zsír a csontban?

A vascularis kalcifikáció elmélete és klinikuma

Speer Gábor, Lakatos Péter

Már a XIX. században Virchow leírta a szívbeteggekben észlelt szöveti kalcifikáció jelenségét. A szerzők bemutatják, hogy a cardiovascularis rendszer kalcifikációja – amely a szív- és érbetegségek mortalitásának rizikófaktora – a csontképzéshez teljesen hasonló mechanizmussal megy végbe. Az erekben tapasztalt mineralizáció döntő részben nem más, mint csontújdonképződés, ennek sejtes és molekuláris feltételei mind rendelkezésre állnak az artériás rendszerben. Adatok utalnak arra, hogy az osteoporosis az atherosclerosis és a cardiovascularis rendszer mineralizációjával egyaránt szignifikáns kapcsolatot mutat, ez független az életkortól és az egyéb rizikófaktorok jelenlététől. A csont csökkent ásványianyag-tartalma fokozott cardiovascularis rizikót jelent tehát. A szerzők bemutatják az extraossealis kalcifikáció négy formáját és a folyamatokban részt vevő legfontosabb fehérjéket, vegyületeket. A cardiovascularis rendszer a lipidanyagcserén keresztül is összefüggést mutat a kalcium-anyagcserével. Számos példa utal a hyperlipaemia és a fokozott csontvesztés közötti kapcsolatra. Nem meglepő tehát, hogy a csontanyagcserében alapvető gyógyszerek egyben vascularis kalcifikációt csökkentő, antiatherogen és antilipaemiás szerek is egyben. A szerzők felhívják a figyelmet arra is, hogy számos rendelkezésre álló röntgendiagnosztikai lehetőség alkalmas a kalcifikáció miatt fokozott cardiovascularis rizikójú betegek szűrésére.

**vascularis kalcifikáció, osteoporosis,
atherosclerosis**

**“BONE” IN THE VESSELS, “FAT” IN THE BONES?
– THE THEORY AND CLINICAL SIGNIFICANCE
OF VASCULAR CALCIFICATION**

Pathologists have recognized arterial calcification for over a century described also by Virchow in the 19th century. Vascular calcification, an active mechanism, involves a complex, regulated process of biomineralization resembling osteogenesis. Evidence indicates that proteins controlling bone mineralization are also involved in the regulation of vascular calcification. The atherosclerotic plaque calcification can be easily detected non-invasively with radiological methods currently available and it correlates with the amount of atherosclerotic plaque. Also, it serves as a surrogate measure for atherosclerosis, allowing preclinical detection of the disease. There are several examples for the relationship between hyperlipidaemia and increased loss of bone mass. It is not surprising that the basic drugs for osteoporosis also have the characteristics for lowering vascular calcification and are antiatherogenic and antilipidemic drugs. The clinical importance of these facts is that vascular calcification is associated with higher risk of cardiovascular events. In the summary, the authors review the four histopathological types of arterial calcification and the molecules and proteins involved in these processes.

**vascular calcification, osteoporosis,
atherosclerosis**

dr. Speer Gábor (levelező szerző/correspondent), dr. Lakatos Péter: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest/
Semmelweis University, Faculty of Medicine, 1st Department of Internal Medicine, Budapest;
H-1083 Budapest, Korányi S. u. 2/A. E-mail: speerga@bel1.sote.hu

Érkezett: 2005. február 3. Elfogadva: 2005. május 31.

Merész vélemények szerint az osteoporosis – illetve a csont ásványianyag-tartalmának (BMD) csökkenése – legalább olyan fontos rizikófaktor az atherosclerosis kialakulásában, mint a tradicionálisan ismert kockázati tényezők.

Az atherosclerosis kapcsolata az osteoporosisal

Az osteoporosisban szenvedő, posztmenopauzában lévő nők cardiovascularis megbetegedése jóval gyakoribb kortársaiknál; epidemiológiai vizsgálatok adatai szerint a csonttritkulás nemcsak az atherosclerosis, de a cardiovascularis halálzással is szignifikáns kapcsolatot mutat (1–4). Fordítva is igaznak tűnik, a cardiovascularis betegség legtöbb rizikófaktora önmagában is összefügg a csont ásványianyag-tartalmának csökkenésével; így a hypercholesterinaemia, az oxidatív stressz, a hyperhomocysteinaemia, a hypertonia és a hyperglykaemia mind a csont ásványianyag-tartalmának csökkenését okozza.

A BMD csökkenésével párhuzamosan a vascularis kalcifikáció előfordulása is fokozódik. Az atheroscleroticus plakk kalcifikációja gyakori jelenség. Már a fiatalokon észlelt korai elváltozásokban is kalciumlerakódás figyelhető meg a sérült érfalban. Ahogy növekszik a plakk mérete, úgy nő a lerakódott kalcium mennyisége is. Azon posztmenopauzában lévő nők esetében, akiknél a vascularis kalcifikáció már jelen van, több mint kétszeres csontvesztést figyeltek meg (5).

Az extracelluláris kalcifikáció alapvető a csont, a fogak és a növekvő porcszövet fejlődése, illetve funkciója szempontjából; azonban, ha a biomineralizáció folyamata a normálisan nem kalcifikálódó lágy részekben következik be, akkor az súlyos következménnyel jár. A klinikum szempontjából a cardiovascularis rendszert érintő extraossealis kalcifikáció a leginkább fontos, ezen belül is az artériák kalcifikációja a leggyakoribb folyamat. Az arterialis kalcifikáció előfordulása részben atheroscleroticus plakkok jelenlétéhez kötött, ezenkívül metabolikus betegségekkel – leggyakoribbak a végstádiumú veseelégtelenség (uraemia) és a diabetes mellitus –, illetve ritka genetikai betegségekkel jár együtt.

Patológusok régi tapasztalata, hogy az atheroscleroticus erekben lévő szövet nem különböztethető meg a csonttól. A humán atheroscleroticus laesiók gyakorlatilag csontot – néha porcszövetet – tartalmaznak, jelezve a csontokéhoz hasonló kialakulást (6–8). A cardiovascularis rendszer kalcifikációja összefügg a congestív szívelégtelenséggel, a hypertoniával, fokozza a cardiovascularis események – malignus arhythmia, akut coronariaszindróma – gyakoriságát. A szívbillentyű kalcifikációja az aortastenosis progressziójának legjobb prediktora; korrelál a myocardialis infarctus előfordulásával, fokozott rizikót jelent infektív endocarditisre. A stroke incidenciája is összefügg az aortakalcifikációval, különösen posztmenopauzában lévő nőknél (9). Az arteria tunica intimát érintő – az atherosclerosisral együtt járó – kalcifikáció lumenobstru-

kciónak okoz, míg az arteria tunica mediára terjedő kalcifikációja – ez független a plakkok jelenlététől – inkább a tágulékonyságot gátolja.

Valóban lehetséges lenne, hogy a csonttömeg változása fontosabb prediktora a cardiovascularis morbiditásnak, mint a plazma koleszterinszintje vagy a dohányzás? Klinikai vizsgálatok szerint a csípőn mért BMD korrelál az atherosclerosis előfordulásával, azaz a csökkent csonttömeg nemcsak a csonttörés rizikófaktora, hanem a cardiovascularis betegségeké is (5). Egy másik vizsgálatban 2348 egészséges, posztmenopauzában lévő nőt kilenc éven át követve, összefüggés mutatkozott a vascularis kalcifikáció és az osteoporosis súlyossága között, sőt, azon nők esetében, akikben a kalcifikáció kifejezett volt, a csípő- és a csigolyatörési rizikó 4,4-szeresére nőtt (10). Ez azt jelenti, hogy az artériás kalcifikáció is rizikófaktora a csökkent BMD-nek és a csonttörésnek. Egy másik vizsgálatban 720, posztmenopauzában lévő nőt vizsgálva, az atherosclerosis progressziója összefüggött a megnövekedett csontvesztéssel (11). A Framingham Heart Study eredményéből is tudható, hogy az aorta kalcifikációjának progressziója arányban áll a fokozott csontvesztéssel. Ez a vizsgálat 1966–1993 között zajlott, 364 nő követésével (12). A fenti összefüggést férfiakon nem észlelték. Egyértelmű persze az is, hogy az atherosclerosis okozta szűkület magát a csontokat ellátó ereket is érintheti, illetve a coronariabetegség okozta csökkent fizikai aktivitás is fokozott csontvesztéshez vezet.

Hisztóanatómiailag az extraossealis kalcifikációknak – a lokalizációtól és a kalcifikáció módjától függő – négy típusa van (6–8). A legenyhébb formát a passzív, abnormis kalcium-, foszfátlerakódás okozza a lágy részekben; ez az úgynevezett metasztatikus kalcifikáció vagy calciphylaxis, e folyamatban kalciumfoszfát csapódik ki a szövetekben. A sokkal gyakoribb három másik típus aktív mechanizmus eredménye; nem jár együtt emelkedett szérumkalciumszinttel, a mineralizáció de novo alakul ki a károsodott szövetekben. Ez a három típus a következő:

- a szívbillentyűket érintő típus,
- az atheroscleroticus plakkhoz társuló forma – ez a tunica intima kalcifikációja, macrophagok, lipidek és az érfal különböző sejtjei involválódnak a lumenobstruációhoz vezető folyamatban,
- a tunica mediát érintő típust az elasztikus rostok mineralizációja jellemzi.

Ez utóbbi metabolikus eltérések velejárója; tehát nem kell hozzá az atherosclerosis jelenléte, és az érfal tágulékonyságának (compliance) csökkenése jellemzi. A mediakalcifikáció másik neve Mönckeberg-sclerosis; ez nem érinti a coronariákat, azaz, ha a coronariákban kalcifikáció mutatható ki, azaz minden esetben plakk jelenlétéhez társul.

A kalcium – ahogy a csontban – az érfalban is hidroxipatit formájában rakódik le. A vascularis kalcifi-

A vascularis kalcifikáció aktív folyamat és – meglepő vagy sem – tulajdonképpen csontformáció.

fikáció aktív mechanizmusáért pozitív és negatív szabályozógenek és fehérjék a felelősek. A vascularis kalcifikáció tehát aktív folyamat és – meglepő vagy sem – tulajdonképpen csontformáció. Számos hasonló mechanizmust tételeznek fel, amely a csontban (osszifikáció) és az artériákban (kalcifikáció) zajló mineralizációt összeköti. Ez részben a sejtek dedifferenciációján – amely nem más, mint az artériát alkotó sejtpopulációk osteoid elemekké való alakulásnak potenciálja –, molekuláris mechanizmuson és szeretlen kristályképződésen alapuló folyamat.

Az osteoid potenciál mint első lépés az ossificatiohoz

Az érfalban számos sejtípus osteoblast- és osteoclastszerű potenciállal egyaránt rendelkezik (6–8). Egyes vélemények szerint az érfalban olyan, úgynevezett pluripotens arterialis sejtek is vannak – nevük: kalcifikálódó vascularis sejtek –, amelyek immunológiailag különböznek az érfalat alkotó többi sejtől. Ezenkívül az érfal simaizomsejtjei (vascular smooth muscle cell, VSMC) is át tudnak alakulni osteoid elemekké. Emellett az atheroscleroticus plakkokban az osteogenicus potenciál további forrásai még a mesenchymalis sejtek és a pericyták, amelyek osteoblastos fenotípussá alakulnak át. Az atheroscleroticus laesiók monocytá, macrophagvonalakba tartozó, osteoclasttá alakuló sejtekkel is tele vannak. Ez a tény teszi lehetővé a kalcifikáció aktív mechanizmusát. Amikor az érfal simaizomsejtjei osteogenicus sejtekké differenciálódnak, elvesztik a simaizom-specifikus markereiket, és például osteoblastokra jellemző fehérjéket termelnek.

A csontképzés mechanizmusa a következő: kezdetben a chondrocyták amorf kalcium-foszfát kristályokat raknak le, majd apoptózisuk következik be, amelynek következtében mátrixvesiculumokat (apoptotizált testeket) hagynak maguk mögött. Így alakul ki az avascularis porcszövet. Ebbe a kezdeti acelluláris mineralizált mátrixba osteoid elemek (chondroclastok) jutnak be, amit érinvázió követ (neovascularisatio), majd a porcszövet egy osteoclastfüggő remodellingmechanizmuson keresztül kalcifikálódik. Végül, utolsó lépésként az éren keresztül pericyták vándorolnak e helyre, ezek később osteoblastokká alakulnak át, érett csontot kialakítva. Ez az embrionális csont kialakulásának mechanizmusa tehát, neve endochondralis ossificatio: csontban, artériában egyaránt jelen van.

Különbségek is észlelhetők az aktív kalcifikációs mechanizmusok között: a tunica intima, illetve a szívbillentyűk kalcifikációját a fent ismertetett endochondralis ossificatio vezeti be, míg a tunica media kalcifikációjához nem kell porcszövet mint prekursor. A calciphylaxis (azaz a passzív kalcifikációs jelenség) során pedig sem osteo-, sem chondrogenesis nincs. Bár e két kalcifikációs jelen-

ség közti molekuláris genetikai különbségek még kevésbé ismertek, úgy tűnik, más-más gének expresszálódnak az arteria tunica mediát és a tunica intimát érintő kalcifikáció során.

Molekuláris mechanizmus

Mivel egyértelmű, hogy nemcsak a csontszövetre jellemző az állandó modelling-remodelling jelenség, hanem a kalcifikáció kialakulásában is alapvető, nem meglepő, hogy a csontanyagcserében megismert fehérjéket mint a kalcifikációban is alapvető molekuláris mechanizmusokat soroljuk föl az alábbiakban (1. ábra).

RANKL és oszteoprotegerin: A RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand) és az oszteoprotegerin (OPG) együttese a csontformáció és a reszorpció balanszírozását látja el, a csontszövetben és az erekben egyaránt. Azok a faktorok, amelyek a csontban RANKL-expressziót stimulálnak, csontvesztést eredményeznek, az érben pedig az érfal simaizomsejtjein keresztül kalcifikációhoz vezetnek. Az oszteoprotegerin szerepe mindkét szövetben protektív (13).

A RANKL fokozza az osteoclastok kialakulását és csontbontó (reszorpciós) aktivitását. Az oszteoprotegerin gátolja az osteoclastok okozta csontreszorpciót, azaz gátolja a RANKL-t. Az oszteoprotegerin úgy gátolja a kalcifikációt, hogy blokkolja a RANKL által stimulált remodellingszerű mechanizmust (14). Az oszteoprotegerin az érfalban – a simaizomsejtjeiben és az endotheliumban – is expresszálódik. Oszteoprotegerinhiányos egérben osteoporosis, atherosclerosis és mediakalcifikáció fejlődik ki. Magasabb a szintje cardiovascularis betegségben, 2-es típusú diabetes mellitusban, hypertoniában, krónikus veseelégtelenségben (15), azaz olyan betegségekben, amelyek gyakran járnak együtt atherosclerosis és mediakalcifikációval. Ez ellentmondás, hiszen az emelkedett oszteoprotegerinszint fokozott cardiovascularis kockázattal jár mégis (16)? Úgy tűnik azonban, hogy ez egy elégtelen kompenzációs mechanizmus eredménye, amely a vascularis károsodás megelőzéséért jön létre. Ezt támasztja alá az is, hogy az oszteoprotegerin szérumszintje az életkorral emelkedik, és nőkben magasabb.

Cbfa-1 és mátrix-Gla protein (MGP): Ahogy arról korábban írtunk, a csontképzés során extracelluláris mátrix jön létre. Ehhez különböző fehérjék kötődnek, a legfontosabbak, amelyek szerepet játszanak a kalcifikációban is: az 1-es típusú kollagén, az oszteokalcin, az oszteopontin és az úgynevezett core binding factor alfa-1 (Cbfa-1) fehérje (6, 7, 17). E fehérjék részt vesznek a mátrix további mineralizációjában is. A fenti fehérjékben közös továbbá, hogy kódolójénjeik mind tartalmaznak Cbfa-1-kötő helyet. A csontszövetben a Cbfa-1 olyannyira alapvető szerepet tölt be a csontképzés serkentésében, hogy a Cbfa-1-hiányos egérben egészében hiányzik a csontstruktúra. Alapvető hatása az osteoblastok kialakulásának elősegítése. A bone morphogenic protein-2 (BMP-2) a csontképzés egyik leg-

Az érfalban számos sejtípus osteoblast- és osteoclastszerű potenciállal egyaránt rendelkezik.

fontosabb szabályozója: a Cbfa-1 fehérjén keresztül fokozza az osteoblastok kialakulását. A legújabb adatok szerint a statinok fokozzák a BMP-2 szintjét a csontban.

Az érben macrophagok és érfali simaizomsejtek termelik a Cbfa-1-et; ez a faktor potenciózza a pluripotens artériafalat alkotó sejtek osteoblastszerű sejtekké való átalakulását. Az atheroscleroticus plakkokban már a korai fázisban kimutathatók a Cbfa-1-pozitív sejtek. E sejtek később csontszövetre jellemző fehérjéket – oszteopontint, mátrix-Gla proteint (MGP) – termelnek. A Cbfa-1 kimutatása tehát már korai előrejelzője a plakk kalcifikációjának. Emellett BMP-2 jelenléte is kimutatható a kalcifikálódott plakkokban, hiszen az érben is Cbfa-1-expressziót indukál, ezen keresztül a mesenchymalis sejtek osteoblastokká alakulását okozza.

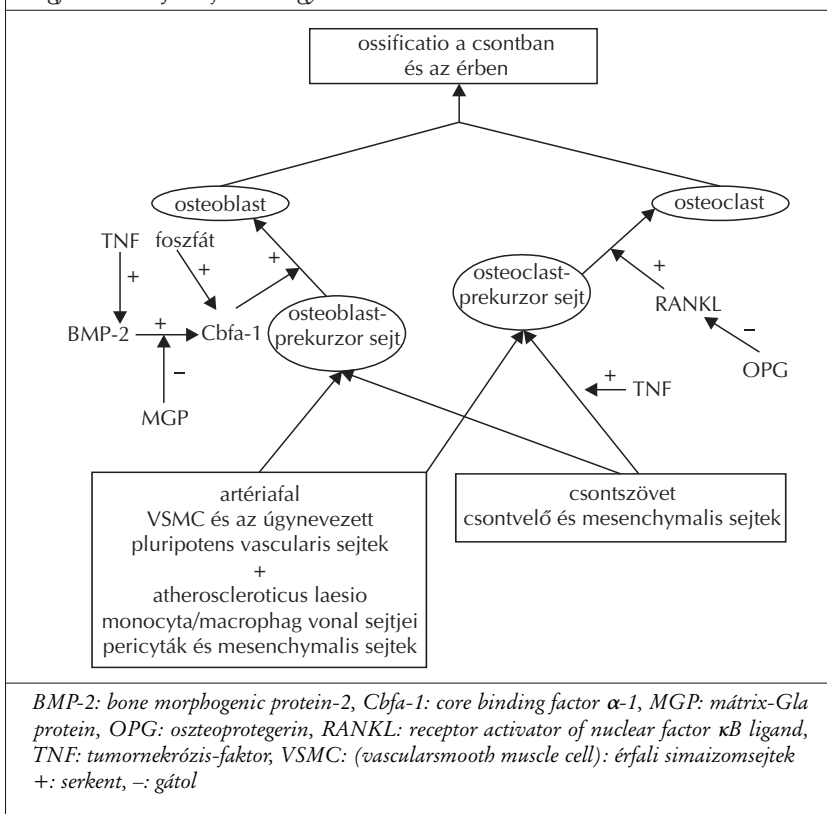
A biomineralizáció folyamatában a Cbfa-1/BMP-2 rendszer mellett az érrendszer kalcifikációját gátló mátrix-Gla protein szerepe is döntő (18, 19). Mátrix-Gla protein nemcsak a csontszövetben van jelen, hanem az ép érfalban is: endothelsejtek és érfali simaizomsejtek termelik. Azon érfalterületeken, ahol az MGP expressziója nő, nem figyelhetők meg Cbfa-1-pozitív sejtek, azaz, a mátrix-Gla protein gátolja a Cbfa-1 expresszióját (tehát a mineralizációt), mégpedig a BMP-2 hatásának gátlásán keresztül.

A mátrix-Gla protein tehát megköti a BMP-2-t. A BMP-2/MGP komplex viszont nem képes osteoblast-differenciációt okozni (6, 7, 17). Az ép érfalban állandóan kimutatható MGP-szint azt jelzi, hogy az érfal mindig kész a kalcifikáció leküzdésére, amit az atheroscleroticus plakkba érkező macrophagok és az általuk termelt faktorok folyamatosan potencióznak. A kalcifikálódó atheroscleroticus plakkban megnő a mátrix-Gla protein szintje. Azonban hatása a karboxilációjától függ, s ez K-vitamin-dependens folyamat. Az MGP elnevezés több fehérje összefoglaló neve; e fehérjék közös tulajdonsága, hogy glutaminreziduumokat tartalmaznak, amit a gamma-karboxiláz enzim karboxilál. A karboxilált glutaminreziduumokat Gla-reziduumoknak nevezik, a fehérjéket pedig Gla-fehérjéknek (mátrix-Gla proteinek, azaz MGP).

A gamma-karboxiláz enzim számos szövetben jelen van, így a csont mellett az artériákban is. Adatok szerint a plakkokat tartalmazó erekben az enzim működése csökken! Ezért, itt a Gla-fehérjék alulkarboxiláltak, azaz a kalcifikálódott artériákban magas ugyan az MGP szintje, de mivel alulkarboxiláltak, funkciójuk károsodott (ez a gyenge BMP-2-kötésben nyilvánul meg). Ezt kompenzálóan a kalcifikálódott plakkokban magas ugyan az MGP-szint, de működése nem megfelelő. Nem meglepő, hogy posztmenopauzában lévő nők körében az alacsony K-vitamin-bevitel összefügg a fokozott vascularis kalcifikációval.

1. ÁBRA

Az ossealis és az aktív extraossealis kalcifikáció folyamatát szabályozó legfontosabb fehérjék és vegyületek



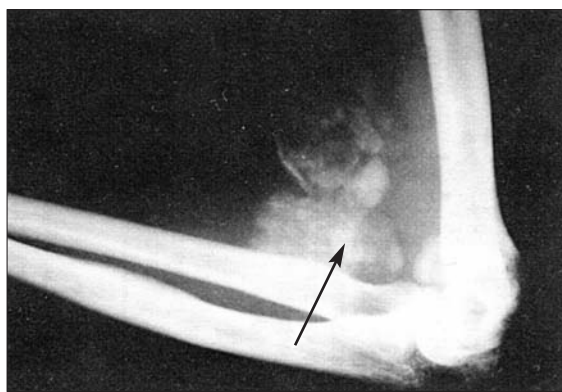
Az úgynevezett Keutel-szindrómában a mátrix-Gla protein nem működik, masszív mediakalcifikáció figyelhető meg. A tumornekrózis-faktor (TNF) is stimulálja a BMP-2 expresszióját macrophagokban. Segíti továbbá a vascularis sejtek osteoblastokká alakulását, így is fokozza az erek kalcifikációját (20). A csontszövetben jól ismert a TNF osteoporosist okozó szerepe.

AHSG: Az úgynevezett passzív kalcifikációs jelenségben (calciophylaxis) és magában az aktív folyamatban is, számos egyéb fehérje képes gátolni a kalcium-foszfát kristályok kialakulását és kicsapódását. A legfontosabbak, az MGP mellett, az α₂-Heremans-Schmid- (AHS-) glükoproteinek (AHSG) (6, 7, 17). Normálisan e fehérjék is jelen vannak a szérumban, a kalciumsók precipitációját folyamatosan gátlandó. Az AHS-fehérjék proteázinhibitorok; mivel a hidroxipapatitohoz nagy affinitással kötnek, jelentős mennyiségben akkumulálódnak a csontban is. Az érfalban és a parenchymás szervekben megkötve a kalcium-foszfátot, egy speciális, kolloidszerű komplex (kelát) alakul ki, az úgynevezett kalciprotein.

Egyéb „közös” résztvevők: vascularis kalcifikációt okoz a szérumban magas foszfátszintje is. A szérumban foszfátszintje már akkor nő, ha a GFR (glomerularis filtrációs ráta) a normális 60%-a, átlagos testsúlyt tekintve ez 130 μmol/l körüli szérumban kreatinin- (normál: 44–106 μmol/l) értéknek felel meg. Veseelégtelenségben a magas foszfátszint a nátriumdependens foszfáttranszporteren (Pit-1) keresztül Cbfa-1-exp-

2. ÁBRA

A lágy részekben kalcifikáció – calciphylaxis – látható



ressziót indukál, az érfali simaizomsejtek osteoblastos differenciációját elindítva. Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedők kalcifikációja nyolcszorosra a kontrollokénak (21).

A fentiek miatt alapvető a krónikus veseelégtelenségben szenvedő beteg hyperphosphataemiájának kezelése; erre már hazánkban is több lehetőség nyílik. A szervetlen pirofoszfát endogén faktorként gátolja a foszfát mineralizációt fokozó hatását. Génje a nukleotid-pirofoszfát/foszfodiészteráz (NPP1) gén. Mutációja familiáris idiopathiás infantilis artériás kalcifikációt okoz.

Veseelégteleneken gyakori a calciphylaxis jelensége is (2. ábra): ez súlyos szöveti kalcifikáció; uraemiában szepszishez is vezethet (22). Az utóbbi jelenségek kezelése a parathyreoidectomia. Végstádiumú veseelégtelenségben a magas foszforszint felelős a renalis osteodystrophia jelenségéért is; ez a dializált vesebetegek jellemző, csontvesztéssel járó betegsége, ismét a cardiovascularis eltérések és a csontanyagcsere-zavar közös mechanizmusait bizonyítva.

A csont legfontosabb fehérjéje az 1-es típusú kollagén (COL1). Hasonlóan a csonthoz, a humán atheroscleroticus laesiók is tartalmaznak 1-es típusú kollagént, sőt, a plakk kollagéntartalmának $\frac{2}{3}$ részét maga a COL1 teszi ki (23). Ugyanakkor az egészséges érfalban nem mutatható ki (23). Kísérletek szerint a kollagén szintézise a plakk-képződés korai szakában indul, és progressziójában is alapvető; többek között azon sejteknek képez „ágyat”, amelyek meghatározó szerepet játszanak a vascularis kalcifikációban is. A plakkok kollagéntartalmát döntően az endothel és az érfali simaizomsejtek termelik. Saját eredményünk szerint a COL1 egyik génjének (COL1A1) polimorfizmusa összefügg az atherosclerosis okozta akut myocardialis infarctus előfordulásával (24). Talán nem meglepő már, hogy osteoporosisban a csont csökkent ásványianyagtartalma és a fokozott csonttörési kockázat számos genetikai tényezőtől függ, közülük a leginkább meggyőzőnek a COL1A1 gén szerepe tűnik (25).

A krónikus gyulladás elmélete

A krónikus gyulladás bizonyos szövetekben mineralizációt okoz, míg máshol épp fordítva, gátolja azt. Ez az a jelenség, amely további kapcsolatot teremthet a két betegség, azaz az atherosclerosis és az osteoporosis között (17). A lágy szövetek mineralizációval válaszolnak a krónikus gyulladásra. Ilyen bizonyíték a tébécés góc meszesedése, a máj *Echinococcus*-fertőzését követő cysta-ossificatio, az idegentest-retenció során fellépő, a scleroderma-hoz, a sarcoidosishoz tartozó, a krónikus pancreatitis során észlelt mineralizáció, a daganatokban és legfőképpen az atherosclerosisban észlelt kalcifikációs jelenségek. Ugyanez a gyulladás a csontszövetben demineralizációt okoz (gondoljunk az osteomyelitisre, periodontitisre). A gyulladásban oxidált lipidek, szabad gyökök és citokinek szabadulnak fel, ezek mind-mind befolyásolják az osteogenezist, azaz példának okáért az érben a mesenchymalis progenitorsejtek osteoid sejtekké alakulását potenciózzák, míg a csontszövetben gátolják a csontsejtek differenciálódását. A gyulladás során keletkező oxidált lipidek például gátolják az MGP működését.

Dyslipidaemia, csontvesztés, kalcifikáció

Vizsgálatok szerint a plazma LDL-szintje egyenesen, a HDL-szint pedig fordítottan korrelál a lumbalis szakaszon és a radiuson mért BMD-vel, míg az alacsony trigliceridszint a csigolyatörések kisebb számával mutat összefüggést. A hyperlipaemia a vascularis kalcifikációval is összefügg. A coronariák és a szívbillentyűk kalcifikációja egyenes arányban áll az LDL-, illetve fordítva korrelál a HDL-szinttel, az életkortól függetlenül.

Az atheroscleroticus plakkban a krónikus gyulladás oxidált lipidek keletkezéséhez vezet, ezek fokozzák az érfal sejtjeinek osteoblastos átalakulását, míg a csontban fordítva: gátolják azt. Ezek a lipidek nemcsak az atheroscleroticus erek subendothelialis felszíne alatt deponálódnak, hanem az osteoporoticus csont arterioláinak subendothelialis felszíne alatt is megjelennek (26). Az osteoblastprekurzor sejtek pontosan itt, a corticalis csont Havers-csatornáinak artériái, illetve a csontvelő sinusoidalis erei subendothelialis felszíne alatt helyezkednek el. Másrészt a krónikus gyulladásos folyamat (oxidált lipidek) az osteoclastok aktivitását is serkenti (27).

Nemcsak gyulladásban, de hyperlipaemiában is hasonló a helyzet (28). Hyperlipaemiás állatokkal végzett kísérletben lipidakkumuláció figyelhető meg a csontszöveteket ellátó erekben, sőt, a hyperlipaemia a csontvelő praeosteoblastjainak differenciációját is gátolja (29). Úgy tűnik, hogy hasonló módon a csonttrikulásban szenvedő emberekben a csontot ellátó erek subendothelialis mátrixában is lipidakkumuláció észlelhető, amely gátolja a csontképző sejtek kialakulását. A hyperlipaemia fokozza az osteoclastok okozta csontreszorpciót is.

A fentieket támasztja alá, hogy csirkékben a magas zsírtartalmú diéta gátolja a csontnövekedést, ami anti-

oxidánsokkal visszafordítható. Ugyanakkor az 1162 alanyt követő Framingham vizsgálat eredményei szerint a fiatalkori koleszterinszint nem befolyásolta a későbbi életkorban kialakult osteoporosis előfordulását (30). Mások kimutatták továbbá, hogy osteoporosisban szenvedő betegek lipidszintje inkább magasabb (31). A két betegségben a lipidek közös etiológiai szerepére további bizonyíték az, hogy a statinok és a biszfoszfonátok mindkét kórállapotban egyaránt előnyös hatásúak (32, 33).

A kalcium-anyagcsere gyógyszerei és a kalcifikáció

Biszfoszfonátok

A biszfoszfonátok az osteoporosis, a hypercalcaemia és a Paget-kór gyógyszerei, emellett egyéb szerepük is körvonalazódik. Gátolják a kísérletes atherosclerosis: megakadályozzák a macrophagok oxidáltlipid-felvételét – szakszerűbben: az atherogen modifikált lipid-partikulumok fagocitózist –, ezáltal habos sejtekké alakulásukat (34). Kimutathatóan akkumulálódnak az artériák falában is. Itt gátolják a kontraktilitást okozó α -adrenerg és depolarizáló hatásokat, egyben potenciózzák a kalciumcsatorna-blokkolók hatását. Egy vizsgálatban a parenteralisan adott biszfoszfonátkezelés csökkentette az LDL- és emelte a HDL-szintet (33). Számos biszfoszfonát gátolja a koleszterin-bioszintézist és az atherogen TNF expresszióját is.

Gátolják az extraossealis (lágyszövet- és vascularis) kalcifikációt is (34). Bizonyítékok vannak rá, hogy az érfalban megkötik a kalciumot, ugyanis erősen kötődnek a hidroxipatitához. Ez az oka annak, hogy akkumulálódnak a csontban, ahol blokkolják az osteoclastok működését, ezért hívják őket antiabszorptív szernek. Az érfalban csökkentik tehát a kalcium-lipoprotein-mukopoliszacharid komplex képződést, gátolva így az érfal mineralizációját.

A biszfoszfonátok tehát antiatherogen hatásúak, amely független kalcium- és lipidszintcsökkentő hatástól. Akkumulálódnak az érfalban, sőt, az atheromatosis érfalban szignifikánsan magasabb szintet érnek el, mint az épben (35). Ez azzal magyarázható, hogy jól kötődnek a hidroxipatitához. A macrophagok jól internalizálják. Egy vizsgálatban 57, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg 200 mg orális etidronatkezelése során – két héten át minden harmadik hónapban, egy éven át – a carotis intima-media vastagsága szignifikánsan csökkent a kontrollokéhoz képest. A fentiek alapján felmerül, hogy az osteoporosis hosszú távú kezelése biszfoszfonátokkal antiatherogen és kalcifikációt gátló is egyben.

Hormonpótló kezelés

Az utóbbi években idő előtt zárult le néhány, az ösztrogén és gesztrogén együttes adásának – többek kö-

zött – cardiovascularis hatásait vizsgáló tanulmány. E vizsgálatokban, mások mellett, a myocardialis infarctus és a stroke incidenciája is fokozódott e kombinációs hormonpótló kezelésben részesülők között, ellentmondóan a korábbi in vitro és in vivo eredményeknek (36). E meglepő eredményt támasztja alá az is, hogy in vitro az érfali simaizomsejtekre hatva, az ösztrogén elősegíti a vascularis kalcifikációt. In vivo eredmények szerint is a hormonpótló kezelésben részesülő nők között gyakrabban fordul elő vascularis kalcifikáció. Mások szerint menopauza előtt erősebb összefüggést mutat a csontvesztés és a kalcifikáció, mint posztmenopauzában. A korábban felsorolt, a kalcifikációban részt vevő fehérjék egy részét – az oszteoprotegerint, a mátrix-Gla proteinek, a gyulladásban részt vevő citokinek – az ösztrogén szabályozza. Talán ezek az adatok is jól jelzik a hormonpótló kezelésben rejlő ellentmondást a cardiovascularis betegségek rizikójának fokozásával kapcsolatban.

D-vitamin

D-vitamin- (D-hormon-) intoxikációban fokozódik a vascularis kalcifikáció. Veseelégtelenségben gyakrabban előfordulhat iatrogén hyper-D-vitaminosis. Ezt támasztja alá az is, hogy a plakkokban az aktivált macrophagok 1- α -hidroxilált termelnek, lokálisan fokozva az aktivált D-vitamin kialakulását, elősegítve így is az atheroscleroticus laesio kalcifikációját. Nem véletlen az sem, hogy a már korábban is említett krónikus gyulladásos folyamatokban – tébécében, gombás megbetegedésekben, sarcoidosisban – a megnövekedett D-vitamin-szintézis következtében gyakrabban fordul elő extraossealis kalcifikáció. Ugyanakkor a hypo-D-vitaminosis is egyértelműen fokozza a cardiovascularis morbiditást (37).

A mediakalcifikáció klinikuma

1-es típusú diabetes mellitusban vascularis kalcifikáció és osteopenia figyelhető meg; a 2-es típusú diabetes mellitusban talán az obesitas miatt nincs csontanyagcsere-zavar. A kalcifikáció mértéke összefügg a szénhidrát-anyagcsere állapotával is, amit nemcsak maga a glükóz, de a glükózilált végtermékek egyaránt fokoznak (38). A csontszövetben a glükóz az osteoblast-működés direkt gátlója. A diabeteses neuropathia is osteopeniával (osteolysis) és vascularis kalcifikációval jár. Megfigyelések szerint a diabeteses macroangiopathia miatt lábamputáción átesettek körében a vascularis kalcifikáció jóval gyakoribb, mint a nem diabetes szövődményeként amputáltak esetében (39).

Nemcsak a csontszövetre jellemző az állandó modelling-remodelling jelenség, hanem a kalcifikáció kialakulásában is alapvető.

3. ÁBRA

Gerinc-röntgenfelvétel. Jól kivehetők az aortában lévő meszes plakkok



4. ÁBRA

Panoráma röntgenfelvétel, a carotisban látható meszes plakkal (nyilakkal jelölve) (41)



a plakk kalcifikációja éppen a stabilitás fő tényezője, preventív a stroke-kal szemben. Az infarktust pedig az instabil plakk rupturája és eróziója okozza, amit a plakk összetétele, semmint a mérete határoz meg. Mindebből az következik, hogy a plakkstabilitást tekintve nem mindegy, mikor kalcifikálódik: ha a korai fázisában, az fokozza a ruptura veszélyét; ha később kezd kalcifikálódni, az már fokozza a stabilitást. Ezért a jelenlegi állásfoglalás szerint a kalcifikáció nem az akut coronaria szindrómát jelzi előre, hanem a krónikus szimptomatikus coronariabetegséggel asszociál.

Végezetül, egy újabb érdekes megfigyelés, amely kapcsolatot teremt a cardiovascularis rizikó és az oszteológia területe között. Ismert már, hogy a periodontitis összefügg a cardiovascularis betegség fokozott kockázatával. A panoráma röntgenfelvétel a CIII-CIV csigolya közötti régiót mutatja, ezen jól látszik a carotisban lévő, 10 mm-nél nagyobb meszes plakk, és – adatok szerint – korrelál a carotis-Duplex-vizsgálattal detektálható carotisstenosissal (40, 41) (4. ábra). Fontos tehát, hogy a fogászati felvételt ebből a szempontból is megfelelően készítsék el, hiszen úgy tűnik, hogy az ily módon – mintegy mellékesen – észrevett carotiskalcifikáció a cardiovascularis betegség független rizikófaktora.

Diagnózis

Számos metodikai lehetőség van az artériás kalcifikáció kimutatására: hagyományos röntgen-, ultrahangvizsgálat, röntgen- és abszorpciometriás eljárások kombinálása, CT (6, 7, 17). Adatok szólnak amellet, hogy a röntgenképen látott aortakalcifikáció független előrejelzője a cardiovascularis morbiditásnak és mortalitásnak. A röntgenfelvételen detektált vascularis kalcifikáció az atherosclerosis igen érzékeny markere. Osteoporosisban szenvedő betegek gerinc-röntgenfelvételén gyakorta látni kalciumlerakódást az aortában is (3. ábra).

A vascularis kalciumtömeg igen pontos technikákkal mérhető már, az úgynevezett kalciumscore-t határozzák meg az érfalban. A kalciumscore érzékeny figyelmeztető jel az aszimptomatikus betegek esetében a rizikófaktorok agresszív csökkentésére. Ennek ellenére számos megoldatlan probléma van még. Úgy tűnik, hogy a plakk stabilitása nem függ annak kalciumtartalmától. Erre utal, hogy azok a plakkok, amelyeknek a kalcifikációja fokozottabb, sokkal gyakrabban disszociálnak az angioplastica során. Más eredmények szerint

Összegzés

Összefoglaló munkánkban a csontanyagcsere és az atherogenesis, illetve a lipidmetabolizmus közös útjait mutattuk be klinikai és etiopatogenetikai adatokra támaszkodva. Ezenfelül szeretnénk felhívni a figyelmet – a közös patogenetikai lépésekből adódó – azon klinikai és diagnosztikai lehetőségekre is, amelyek megkönnyítik a két különböző anyagcsere-eltérés felismerését, kezelését és nem utolsósorban prevencióját.

IRODALOM

1. Burnett JR, Vasikaran SD. Cardiovascular disease and osteoporosis: is there a link between lipids and bone. *Ann Clin Biochem* 2002;39:203-10.
2. Barengolts EI, Berman M, Kukreja SC, Kouznetsova T, Lin C, Chomka EV. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:209-13.
3. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine* 2004;23:1-10.
4. Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4246-53.
5. Hak AE, Pols HA, van Hermert AM, Hofman A, Witteman JC. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1926-31.
6. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification. Mechanism and clinical ramification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1-10.
7. Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E686-96.
8. Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, Qiao J-H, Fishbein MC, Detrano RC, et al. Molecular, endocrine and genetic mechanism of arterial calcification. *Endocrine Reviews* 2004;25:629-72.
9. Hunt JL, Fairman R, Mitchell ME, Carpenter JP, Golden M, Tigran K, et al. Bone formation in carotid plaques. *Stroke* 2002;33:1214-9.
10. Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003;73:15-20.
11. Pennisi P, Signorelli SS, Riccobene S, Celotta G, Di Pino L, La Malfa T, et al. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels. *Osteoporosis Int* 2003;198:1550-9.
12. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68:271-6.
13. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 2004;95:1046-57.
14. Hofbauer LC, Schoppet M. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? *Lancet* 2001;358:257-9.
15. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer L. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;188:1024-8.
16. Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002;106:1192-4.
17. Doherty TM, Asorta K, Fitzpatrick LA, Qiao J-H, Wilkin DJ, Detrano RC, et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *PNAS* 2003;100:11201-6.
18. Demer LL, Tintut Y. Mineral Exprolation: search for the mechanism of vascular calcification and beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1739-43.
19. Brindle NPJ. A transcriptional regulator of osteogenesis expressed in calcifying atherosclerotic plaques. *Cardiovasc Res* 2001;52: 178-80.
20. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke RE, Katz N, Barth PJ, Maisch B, et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in Mönckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4104-12.
21. Qunibi WY. Consequences of hyperphosphataemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 2004;66:58-12.
22. Alfrey AC. The role of abnormal phosphorus metabolism in the progression of chronic kidney disease and metastatic calcification. *Kidney Int* 2004;66:513-7.
23. Reikhter MD. Collagen synthesis in atherosclerosis: too much and not enough. *Cardiovasc Res* 1999;41:376-84.
24. Speer G, Szenthe P, Kósa JP, Tabák ÁG, Nagy Z, Folhoffer A, et al. Myocardial infarction is associated with the S allelic variant of the Sp1 binding site -1245 G/T polymorphism of collagen type 1A1 gene. *In press*.
25. Éfstathiadou Z, Tsatsoulis A, Ioannidis JP. Association of collagen I alpha 1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2001;16:1586-92.
26. Parhami F. Possible role of oxidized lipids in osteoporosis: could hyperlipidaemia be a risk factor? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;68:373-8.
27. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidaemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e6-10.
28. Parhami F, Garfinkel A, Demer LL. Role of lipids in osteoporosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2346-8.
29. Luegmayr E, Glantschnig H, Wesolowski GA, Gentile MA, Fisher JE, Rodan, et al. Osteoclast formation, survival and morphology are highly dependent on exogenous cholesterol/lipoproteins. *Cell Death Differ* 2004;11:S108-18.
30. Samelson EJ, Cupples LA, Hannan MT, Wilson PW, Williams SA, Vaccarino V, et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Bone* 2004;34:557-61.
31. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002;49:211-7.
32. Schoofs MWCJ, Sturkenboom MCJM, van der Klift M, Hofman A, Pols HAP, Stricker BHC. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2004;19:1525-30.
33. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Campagna MS, Franci MB, Pacini S, et al. Changes in serum HDL and LDL cholesterol in patients with Paget's bone disease treated with pamidronate. *Bone* 2003;32:15-9.
34. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *General Pharmacology* 2002;35:287-96.
35. Ylitalo R, Kallikovalkama J, Wu X, Kankaanranta H, Salenius JP, Sisto T, et al. Accumulation of bisphosphonates in human artery and their effects on human and rat arterial function in vitro. *Pharmacol Toxicol* 1998;83:125-31.
36. Ács N, Mericli M, Vermes G, Langmár Z. A progesztogének szerepe és hatásai menopauzális hormonterápia során. *Ca és Csont* 2004;7:35-42.
37. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755-60.
38. Jeffcoate W. Vascular calcification and osteolysis in diabetic neuropathy – is RANKL the missing link? *Diabetologia* 2004; 47:1488-92.
39. Laroche M, Moulinier L, Leger P, Lefebvre D, Mazieres B, Boccalon H. Bone mineral decrease in the leg with unilateral chronic occlusive arterial disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:103-6.
40. Ravon NA, Hollender LG, McDonald V, Persson GR. Signs of carotid calcification from dental panoramic radiographs are in agreement with doppler sonography results. *J Clin Periodontol* 2003;30:1084-90.
41. Cohen SN. Carotid calcification on panoramic radiographs: an important marker for vascular risk. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94:510-4.