Osteozyten – die Neuronen des Knochens

Bericht vom Jahreskongress der American Society of Bone and Mineral Research (Baltimore, 4.–7. Oktober 2013)

Reto Krapf
Chefarzt Innere Medizin, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern

Die letzten Forschungsjahre haben die Osteozyten von eher passiven Mechanosensoren (die den physikalischen Stress registrieren und den anabolen Effekt auf die Knochenbildung vermitteln) zu Zellen gemausert, die mehrere zentrale Regulationsvorgänge kontrollieren. Obwohl sie wahrscheinlich keinen Phosphatsensor aufweisen, sezernieren sie FGF-23, der durch Stimulierung der renalen Phosphatelimination (ähnlich dem Parathormon) als Abwehrmechanismus gegen eine übermässige Phosphatbelastung (mit möglichen Folgen für die Gefässalterung wie Mediaverkalkungen) benutzt wird.
Ebenfalls hemmt der von diesen Osteozyten stammende FGF-23 (via den heterodimeren Rezeptor KLOTHO/FGF1-Rezeptor) das Syntheseenzym 1-alpha-Hydroxylase (CyP271b) der Bioaktivierung von Vitamin D und fördert die Inaktivierung von einmal gebildetem 1,25(OH)D durch Stimulierung der 24-Hydroxylase. Also eine Knochen-Nieren-Achse, die sowohl die Phosphat- als auch die Vitamin-D-Toxizität verhindert – dringend nötig in einer Zeit, in der die Empfehlungen zur optimalen Vitamin-D-Zufuhr und der sogenannten «optimalen Vitamin-D-Spiegel» nur in eine Richtung gehen: nach oben.
Die durch das Parathormon (PTH) regulierten Osteozyten sezernieren weitere wichtige Faktoren:

- DMP1 (dentin matrix protein 1), das für die Mineralisierung des Knochens wichtig ist,
- Osteoprotegerin, ein negativer Regulator der Knochenresorption,
- Sklerostin, ein Hemmer der Knochenbildung resp. der Osteoblasten,
- RANKL (Receptor Activator of NF-kappa-B Ligand), der die Knochenresorption resp. die Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten stimuliert.

Abbildung 1 zeigt die zentrale Rolle des PTH bei der Knochenresorption und -bildung. Wann das PTH anabol und wann es katabol wirkt, hängt von seiner Wirkungszeit und noch vielen, nur teilweise wirklich gut verstandenen Zusatzfaktoren ab.

Knochen und Diabetes mellitus

Sowohl beim Typ-1- als auch beim Typ-2-Diabetes beobachtet man eine stark erhöhte Frakturinzidenz. Das Paradox ist aber, dass diese von den gängigen Prognose-Tools wie FRAX nicht korrekt vorausgesagt wird (resp. eine ziemlich unsichere Adaptation dieser Prognose aufgrund neuerer Beobachtungen erfordert) und dass Diabetiker trotz ihrer erhöhten Frakturinzidenz oftmals disproportional hohe bis normale Knochendichtewerte aufweisen. Der Grund für dieses Paradox ist unbekannt, wie auch der Mechanismus der erhöhten Knochenfragilität noch besser geklärt werden muss. Beim Typ-1-Diabetes dürfte der Mechanismus unabhängig vom Insulinmangel sein und eher mit einer Entzündungsaktivität zusammenhängen. Man beobachtet eine Zunahme des Knochen(mark)fetts auf Kosten der Osteoblasten, die eine erhöhte Absterberate aufweisen – ähnlich wie bei der Anorexie und der Therapie mit Glitazonen. Der Effekt dürfte auf Niveau mesenchymaler Stammzellen sein, die entweder in Osteoblasten oder in Knochenmark-Adipozyten differenzieren können. Ob es wirklich ein «Entwicklungs-Switch» ist, bleibt aber durch kompliziertes Zelllinien-Tracing noch zu beweisen. Es könnte auch sein, dass die Knochenmark-Adipozyten beim Typ-1-Diabetes aus einer seperaten Vorläuferzelle proliferieren und die Osteogenese sekundär supprimiert wird.
Beim Typ-2-Diabetes scheinen die Osteozyten Sklerostin (Abb. 1) exzessiv zu sezernieren und deshalb im Wesentlichen die Osteoblasten-Proliferation zu hemmen. Wie sollen wir in dieser Situation die Diabetiker beraten? Die lapidare Antwort des «Erfinders» von FRAX (inkorporiert den Diabetes nicht): Kreuzen Sie bei Diabetikern «Rheumatoide Arthritis» an: «It works reasonably well!» Interessant war weiter zu erfahren, dass der Metabolismus der Osteoblasten einen signifikanten Anteil am peripheren Glukoseverbrauch hat. Gleichzeitig sind Osteoblasten ja Quelle des zirkulierenden Proteins Osteocalcin, das – in seiner decarboxylierten Form – die Betazellen des Pankreas zur Insulinproduktion stimuliert und zusätzlich die Insulinsensitivität verbessern soll.

Knochenerkrankung bei chronischer Niereninsuffizienz

In den USA wird eine Nierenerkrankung neuerdings als gegeben angesehen, wenn die errechnete GFR vermindert und das Cystatin C sowie der Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin erhöht sind (alle drei Kriterien müssen erfüllt sein). Der Arzt muss dann entscheiden, ob auch noch eine dadurch bedingte Knochenerkrankung vorliegt. Früher sprachen wir von der renalen Osteodystrophie (Mischung aus Osteoporose, Osteomalazie), die meist erst im späten Stadium erkannt und behandelt wurde. Jetzt haben wir mit dem phosphaturischen, von Osteozyten synthetisierten Hormon FGF-23 einen Biomarker zur Verfügung, mit dem man diese Komplikation schon früh erfassen kann.

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

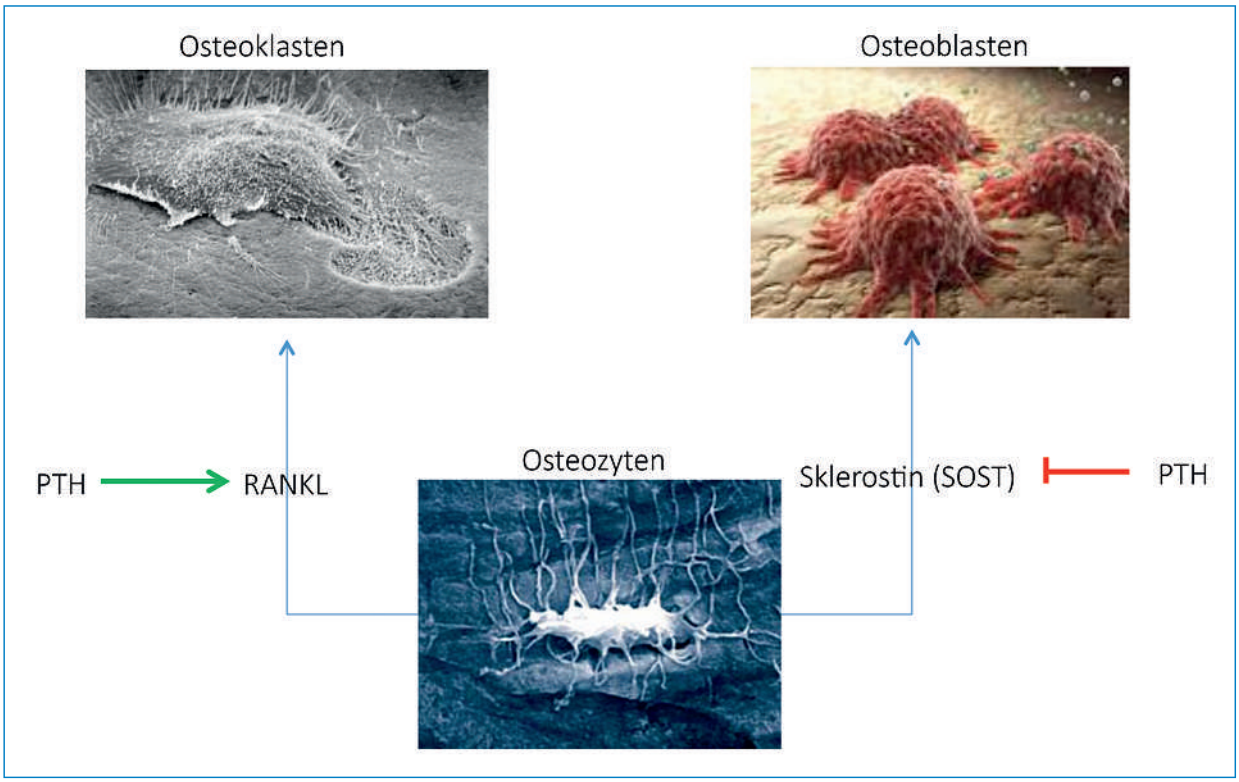

Abbildung 1
Zentrale Rolle des PTH bei der Knochenresorption und -bildung.

Eine Erhöhung des FGF-23 ist definierend für das Vorliegen einer renal bedingten metabolischen Knochenerkrankung. Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen werden nun bei normalem FGF-23-Spiegel als CKD (chronic kidney disease), bei erhöhtem FGF-23-Spiegel als CKD-MBD (metabolic bone disease) klassifiziert.

Warum FGF-23 schon in frühen Stadien hoch ist, ist noch nicht klar. Eine Erklärung besteht aus folgendem Mechanismus: Die progrediente Zerstörung einzelner Nephronen erhöht die Phosphatexkretion pro überlebendes Nephron, was die distal-tubuläre Phosphatkonzentration steigert; via das dort exprimierte und systemisch zirkulierende Protein Klotho erhöht sich dann die FGF-23-Sekretion der Osteozyten. Der früheste Effekt des FGF-23 ist übrigens die 24/25-Hydroxylase, wodurch Vitamin D (1,25[OH]2D) abgebaut wird und die nierenkranken Patienten schon früh einen (zu korrigierenden) Vitamin-D-Mangel aufweisen.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Reto Krapf
Chefarzt Innere Medizin
Hirslanden Klinik St. Anna
St. Anna-Strasse 32
CH-6006 Luzern
reto.krapf[at]hirslanden.ch