

Metabolizma

Osteokalsin, Kemik Metabolizması İçin

Dr. Nitrgün KA NDEMİR *

Melabolik kemik hastalıklarının tanı ve tedavisi için kullanılan laboratuvar testleri kemik ve mineral dengesini etkileyen hormon çalışmaları ile sınırlıdır. Bu nedenle hormonal dengeyi etkilemeyen durumlarda hastalığın tanı ve tedavisinde kısıtlı kalınmaktadır.

Biyopsi lamda yardımcı bir yöntem olmasına karşın invaziv oluşu, belli bir bölgenin değerlendirilmesinin her /aman tüm iskelet dokusu hakkında fikir vermeyişi nedeniyle yeterli olmayabilir. Kantitatif kemik absorbsiometrisi ve radyoizotopik sintigrafi ile detaylı ölçümler yapılabilirse her iki yöntemde kemik metabolizması için spesifik durumlarda yeterince hassas değildir. Serum alkale fosfata/ aklivitesi ve toplam idrar hidroksiprolini kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan yöntemlerdir. Ancak her ikişide kemik dışı melabolik olaylardan etkilenir ve sistemik hastalıklarla inter ferans gösterir. Kemik metabolizması ile ilgili bu katlar değişik yöntemler olmasına karşı yinede bazı hastalıkların tedavisinde başka parametrelere ihtiyaç vardır. Kemik matriks proteinlerinin tanımlanması ve incelenmesinin bu eksikliği giderebileceği düşünülmektedir.

üsteokalsin (Kemik gla proteini) (B(iP), Matriks gla proteini (MCiP), Osleonctin, üleopontin, fosfoproteinler, glikoproteinler, büyüme faktörleri bugüne kadar tanımlanmış olun matriks proteinleridir (1,2,3). Osteokalsin kemik, denlin ve diğer mineralize dokuda çok miktarda bulunan ve diğer hiç bir dokuda gösterilememiş olan C.'a" bağlayan bir proteindir. Molekül ağırlığı türlere göre

5210-5889 arasında değişen bu protein 46-50 aminoasitten oluşur (4).

Osteokalsinin K vitaminine bağımlı sentezi kemikte yapılır ve glutamik asit (Gla) bulunduran bölgesi diğer K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden farklıdır. Osteokalsinin biyolojik fonksiyonu kesin olarak bilinmiyorsa da bu konuda yapılan araştırmalar oldukça spesifik osteoblastik bir marker olduğunu ve kemik formasyonu sırasında oluştuğunu göstermiştir. Ayrıca osteokalsinin kemik rezorbsiyonun herhangi bir safhasında etkili olduğu sanılmaktadır. Bu görüşü destekleyen bulgular arasında Osteoklast prekürsörü oldukları sanılan monositlerin bu proteine karşı kemotaksis göstermesi; bu proteinden ayrılmış dokuların absorbsiyonunun bozulması ve bu dokulardaki Osteoklast prekürsörlerinin diferansiyasyon göstermemesi sayılabilir (5,6,7).

Biz. de yaptığımız bir çalışmada osteokalsinin granülositmonosit koloni oluşumunu arttırdığını ve direkt Osteoklast oluşumu üzerine uyarıcı etkisi bulunduğunu gösterdik (Henüz yayınlanmamış gözlem). Bu nedenle osteokalsinin kemik formasyonu ile birlikte rezorbsiyonun da gerçekleşmesinde önemli rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

Kemik patolojilerinde osteokalsin diagnostik bir parametre olarak klinik önem kazanmaktadır.

Klinikte serum düzeylerinin ölçülmesinde radyoimmünasay spesifite, sensivile ve teknik olarak kolaylık sağlar. Bu metodla >50pg (K)fmol) düzeyleri kolayca ölçülebilir. Normal erişkinde düzeyi 2-15 ng ml. dir (S). Yenidoğanda ilk bir ayda

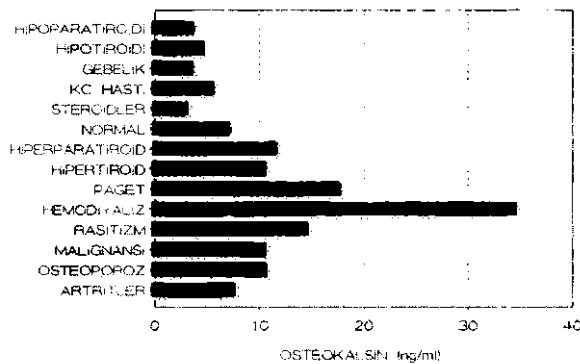
*Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD

40-60 ng/ml'ye yükselir, 6-12 ay yüksek kalır ve daha sonra giderek a/alıp puberteye kadar sahil kalır (9,10). Pııberlerdeki yükselme sekse göre farklılık gösterir ve alkalen fosfata/, ve idrar hidroksiprolini, kalsitonin, kemik mineral miktarı erkekte tesiesteron düzeyi ile paralellik gösterir (11,12). Serum osteokalsin düzeyi diürnal varyasyon gösterir ve bu muhtemelen sirkadiyen ritim ile ilişkilidir (13). Osteokalsin biyosentezi direkt olarak üç vitamin ile ilgilidir; bunlardan K vitamini Gla formasyonunu, C vitamini hidroksiprolin oluşumunu, D vitamini osteokalsin yapımının uyarılmasını sağlar.

Metabolik Kemik Hastalıkları ve Osteokalsin

Hızlı kemik dönüşümü ile karakterize durumlarda serum osteokalsin düzeyi yükselir (11,14,15). Bazı durumlarda alkalen fosfataz. düzeyi ile korelasyon gösterilmişse sıklıkla ikisi birbirinden farklılıklar gösterir. Serum osteokalsin düzeyi kemiği ilgilendirmeyen hastalıklarda tamamen normaldir (16). Değişik hastalıklardaki serum osteokalsin düzeyi Şekil 1'de özetlenmiştir.

Primer hiperparatiroidide serum düzeyinin yüksek tedavi edilmemiş hipoparatiroidide ise düşük olduğu gösterilmiştir (15). Ayrıca osteoporoz sık rastlanan metabolik bir hastalık olmasına karşın erken diagnostik kriterlerin olmaması osteokalsin düzeyinin bu hastalıkta biyolojik bir marker olup olmayacağı üzerine dikkat çekmiştir. Yüzon menopoz sonrası normal kadında toplam vücut kalsiyum ve fosforu nötron aktivasyon analizi ile tespit edildiğinde yüksek osteokalsin düzeyi olanlarda kal-



Şekil 1 Kemik ve kemik dışı hastalıklarda serum osteokalsin düzeyleri. Hemodiyaliz yapılan hastalarda osteokalsin düzeyinin hemodiyaliz sıvısına geçmemesi nedeniyle yüksek değerler saptanmaktadır (Hausehka PV. Osteocalcin and Matrix (ila protein. Physiologiae Reviews. 1989. 69: 990-10-17).

siyum ve fosfor düşük bulunmuştur (17). Osteokalsin düzeyleri menopoz. sonrası osteoporoz durumlarında normal, yüksek ve düşük olabilir. Bu değişiklik kemik formasyon düzeyindeki değişikliğe bağlıdır.

Malignansili hastalarda kemik metastazı olup olmasına, primer tümörün tipine, kemik lezyonunun lılık veya sklerotik oluşuna göre değişik osteokalsin düzeyleri saptanmıştır (18).

Paget hastalığı serum osteokalsin düzeylerinin tedaviye cevapla önemli bir marker olduğu diğer bir hastalıktır (18). Osteogenezis imperfekta da serum osteokalsin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmişse hızlı veya yavaş kemik dönüşümü oluşuna göre farklılık olabilir (18).

Nadir kemik hastalıklarından osteopetrozide düşük osteopetrozide düşük osteokalsin düzeyleri olmasına karşı aşın aktif kemikleşme sahalarıyla giden poliosiyatik fibröz displazide yüksek düzeyler saptanmıştır (11). Diyabetik osteopeninin tanı ve takibinde de osteokalsin önemli bir markerdir.

Hormonal durumdaki değişiklikler dolaşımdaki osteokalsin düzeyini etkiler. Östrojen, liroid hormon, paratiroid hormon, 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)2D3) ve siklik adenozinmonofosfat (cAMP) direkt olarak osteokalsin gen transkripsiyonunu ve mRNA düzeylerini etkiler. 1,25 (OH)2D3 verilmesi osteokalsin düzeyini hızla çok miktarda arttırmasına rağmen endojen D vitamini düzeyleri ile korelasyon göstermez. D vitamini eksikliğinde düşük veya normal osteokalsin düzeyleri gözlenmiştir (9,11). Hipofosfalemi rahatsızlımlı hastalarda 1,25 (OH)2D3 düzeyleri normal olduğu hake osteokalsin düzeyleri artmıştır (9,11).

Böbrek fonksiyonlarının bozuk olduğu durumlarda osteokalsin düzeyleri yükselir, bu bulgu azalmış klirens ve artmış kemik dönüşümü ile açıklanmaya çalışılmaktadır (19). Hemodiyaliz uygulanan hastalarda bu proteinin hemodiyaliz sıvısına geçmemesi nedeniyle serum osteokalsin düzeylerinin çok yükseldiği, peritoneal diyaliz uygulananlarda ise periton sıvısına geçiş nedeniyle daha düşük osteokalsin düzeyleri gözlemlendiği bildirilmiştir (29) (Şekil 1).

Sonuç olarak serum osteokalsin düzeyi metabolik kemik hastalıklarında diğer parametrelerle birlikte kemik metabolizmasındaki değişikliklerin takibinde klinik önem kazanmakta olan yeni bir markerdir.

KAYNAKLAR

1. Cone KM, Termine JD: Matrix protein profiles in calf bone development. *Bone* 1985, 6:33-6.
2. Delmas PD, Tracy RD, Riggs BE, Mann KG: Identification of noncollagenous proteins of bovine bone by two dimensional gel electrophoresis. *Calcif. Tissue Int.* 1984, 36: 308-16.
3. Triffith JT: The special proteins of bone tissue. *Clin. Science* 1987, 72: 399-408.
4. Poser JW, Rosen PS, Ling HC, Price PA: Isolation and sequence of vitamin K dependent protein from human bone undercarboxylation of the first glutamic acid residue. *J. Biol. Chem.* 1980, 255: 8685-91.
5. Lian JB, Dunn K, Key LL: In vitro degradation of bone particles by human monocytes is decreased with depletion of the vitamin K dependent bone protein from matrix. *Endocrinology* 1986, 118: 1636-42.
6. Glowacki J, Lian JB: Impaired recruitment and differentiation of osteoclast progenitors by osteocalcin deplete bone implants. *Cell Differentiation* 1987, 21: 247-54.
7. Malone CD, Teitelbaum SL, Griffin GL, et al: Recruitment of osteoclast precursors by purified bone matrix constituents. *J. Cell Biol.* 1982, 92: 227-30.
8. Gundberg CM, Lian JB, and Gallop PM. Measurements of gamma carboxyglutamate and circulating osteocalcin in normal adults and children. *Clin. Chim. Acta* 1983, 128: 1-8.
9. Cole DE, Carpenter CTO, and Gundberg CM, Serum osteocalcin levels in children with metabolic bone disease. *J. Pediatr.* 1985, 106:770-76.
10. Delmas PD, Glorieux FU, Delvin EE, Salle BL, Melki I: Perinatal serum bone Gla protein and Vit D metabolites in preterm and fullterm neonates *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987,65:588-91.
11. Kruse D and U Kracht: Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism *Eur. J. Pediatr.* 1986, 145: 27-33.
12. Stepan JJ, Tesarova A, Ilavrenck T, Jodl J, Formarkova J and Pacousky V: Age and sex dependency of biochemical indices of bone remodelling. *Clin. Chim. Acta* 1985, 151: 273-83.
13. Simmons DJ, Arsenis C, Whitson W, Kahn SE, Boshens AL, and Gollub N: Biorhythmic profiles in the rat skeleton metabolism. *Metab. Bone Dis. Relat. Res* 1979, 2: 49-64.
14. Price PA and Bavkol SA: 125 (OH)2D3 increases serum levels of vitamin K dependent bone protein *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1981, 99: 928-35.
15. Galli M, Nuti R, Franci B, Righi G: Serum osteocalcin radioimmunoassay in bone diseases *Ric. Clin. Lab.* 1985, 15:253-57.
16. Price PA, Parthemore JB and Deftos IJ: New biochemical marker for bone metabolism measurement by Radioimmunoassay of bone gla protein in the plasma of normal subjects and patients with bone diseases. *J. Clin. Invest.* 1980, 66: 878-83.
17. Yasamura S, Aloia JF, Gundberg CM, et al: Serum osteocalcin and total body calcium in normal pre and postmenopausal women and postmenopausal osteoporotic patients. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1987,64:681-85.
18. Slovik RM, Gundberg CM, Nccr RM, Lian CB: Clinical evaluation of bone turnover by serum osteocalcin measurements. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1984, 59: 228-30.
19. Haaschka PV: Osteocalcin and matrix gla protein. *Physiological Reviews.* 1989, 69: 990-1047.