

# Skelettet

## en levande vävnad



Benvävnaden i vårt skelett är en levande vävnad där nedbrytande och uppbyggande celler upprätthåller en delikat balans. Vitaminerna A, D och K är med och påverkar denna balans, även om mekanismerna bakom ännu inte är helt klarlagda. Det finns också samband mellan K-vitamin, benvävnaden och omsättningen av fett och socker i kroppen.

>> text: Ulf H Lerner, professor, Oral cellbiologi, Umeå universitet  
ulf.lerner@odont.umu.se

**B**envävnaden i skelettet är en i högsta grad levande vävnad som ständigt förnyas. På 10 år har vi fått ett helt nytt skelett. Benedbrytande benceller (osteoklast) bryter ned gammalt ben genom att först urkalka mineralet och sedan, med hjälp av vävnadspjälkande enzymer, sönderdela proteinerna som utgör matrixen i benet (Fig. 1).

Under denna process frisätts substanser ur benet som lockar benbildande benceller (osteoblast) till den lilla hålighet (lakun) som bildats av osteoklasterna. Osteoblasterna bygger därefter upp nytt mineraliserat ben i lakunen. Processen kallas benremodellering.

När osteoblast bildar lika mycket ben som osteoklast brutit ned hålls mängden benmassa intakt. Exakt hur denna process styrs är inte klarlagt, men hormoner, fysisk belastning och hormonliknande proteiner som bildas och verkar lokalt i benet (cytokiner) är betydelsefulla. För lite kvinnligt könshormon, eller för mycket kortison, kan till exempel leda till benskörhet (osteoporos).

### Komplicerat samspel

Under senare år har det visat sig att även fettcellshormonet leptin påverkar benbildning, genom signaler som

förmedlas av hypotalamus i hjärnan (1). Hos möss har man också visat att osteocalcin, ett protein som endast finns i skelettet och som bildas av osteoblast, reglerar fett- och sockermetabolismen (2). Möss som saknar osteocalcin blir bukfeta.

Hjärnan kan alltså reglera benmassan, liksom skelettet kan fungera som en hormonproducerande körtel med effekter på bukspottkörteln och fettceller. Skelettet är därför inte enbart något slags armeringsjärn till vilket muskler, senor och ligament fäster, utan en vävnad som också deltar i ett komplicerat samspel med andra vävnader. Vi känner än så länge endast till några små detaljer i detta samspel.

Fyndet med osteocalcin, som är de mest sensationella inom benbiologin på många år, har lett till en diskussion om skelettets eventuella betydelse för utvecklingen av metabola syndromet och åldersdiabetes.

### Skelettets regissörer

De två typerna av benceller, osteoblast och osteoklast, har olika ursprung. Osteoblast härstammar från celler som bildar ben, brosk, bindväv i huden, muskler och fett (mesenkymala stamceller). Osteoklast kommer däremot från celler som bildar blodets

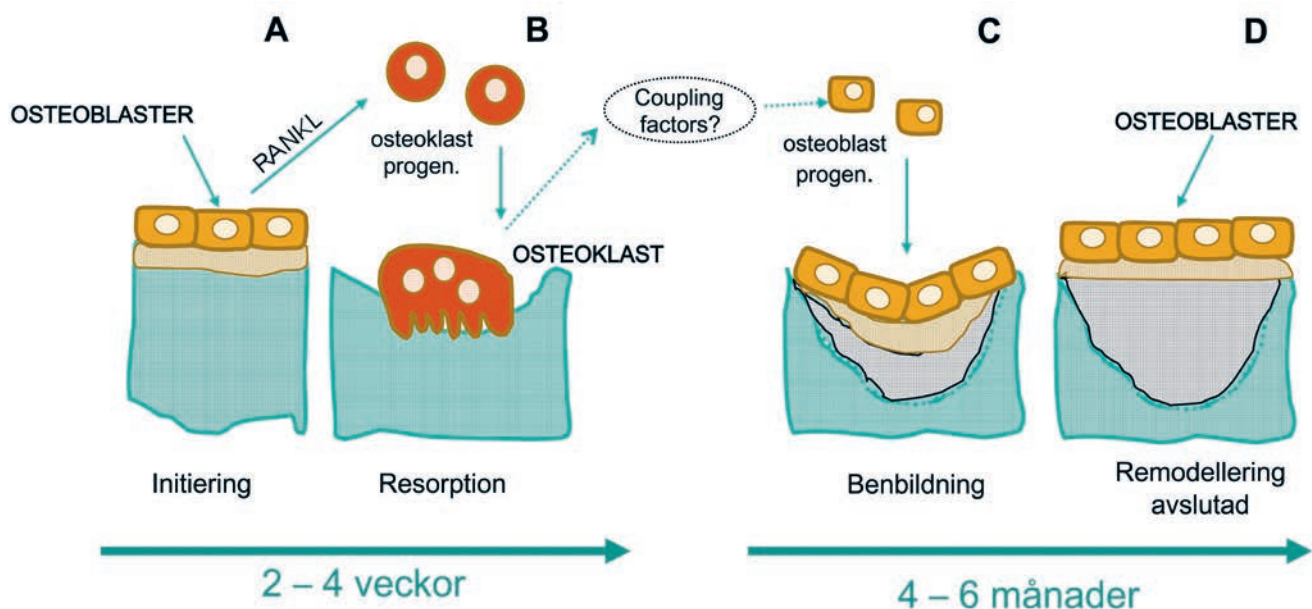
olika celltyper (hematopoetiska stamceller). Vissa enkärniga blodceller kan antingen utvecklas till makrofager, signalceller i immunsystemet, eller osteoklast. Till skillnad från makrofager och signalceller i immunsystemet är osteoklast mångkärniga, jättestora celler som bildas genom sammanslagning av flera enkärniga celler (3).

Reglering av hur många celler som skall bli osteoklast bestäms av osteoblast. För detta ändamål bildar osteoblasterna en signalmolekyl som kallas RANKL. När RANKL fäster på de enkärniga förstadierna till osteoklast bildar de osteoklast.

Osteoblast kan alltså antingen vara sysselsatta med att bilda nytt ben, eller med att stimulera bildning av benedbrytande osteoklast. Balansen mellan dessa aktiviteter bestämmer hur mycket benvävnad som finns i skelettet.

### Vitaminer och skelettet

Till de faktorer som kan påverka skelettet hör "vitamin" A, D och K, varav endast K-vitamin egentligen gör skäl för namnet vitamin. A-vitamin och D-vitamin är inte vitaminer i strikt mening, utan istället hormoner som påverkar celler via specifika receptorer inne i cellen, på samma sätt



Figur 1. Remodellering av skelettet startar med resorption, dvs att osteoklaster avlägsnar mineral och matrix (B). För att osteoklasterna skall bildas och lockas till området krävs att osteoblaster bildar substansen RANKL (A). Under nedbrytningsfasen frisätts så kallade "coupling factors" vilka lockar dit osteoblaster (C) som bildar

ben. Under friska förhållanden fylls området som osteoklasterna brutit ned helt (D). Om inte osteoblaster förmår att bilda lika mycket ben som osteoklasterna brutit ned minskar benmassan och man kan till slut drabbas av benskörhet. Detta kan bero på antingen att det finns för mycket osteoklasterna eller för lite aktiva osteoblaster.

som steroidhormoner (t ex köns-hormoner och kortison). K-vitamins roll är däremot att fungera som en viktig co-faktor för det enzym som kan koppla på en karboxylsyragrupp (-COOH) på aminosyran glutaminsyra i vissa proteiner. Processen kallas  $\gamma$ -karboxylering, och kan påtagligt förändra proteinets funktioner.

### K-vitamin

Jämfört med A- och D-vitamin är kunskaperna om K-vitamin och ben än så länge mycket bristfälliga. Det finns dock kliniska studier som tyder på att K-vitamin har positiv betydelse för benmassan och benskörhet (4). Resultat från cellodlingsstudier antyder att K-vitamin kan hämma bildning av osteoklasterna, och kanske också öka mängden osteoblaster. Än så länge finns det dock endast ett fåtal kliniska och experimentella studier.

K-vitamins mest välkända roll är att  $\gamma$ -karboxylera vissa koagulationsfaktorer. Proteinets osteocalcin är unikt dels genom att det endast finns i benvävnaden, dels genom att det också kan  $\gamma$ -karboxyleras av vitamin K. Kunskap om att osteocalcin har effekt på fett- och kolhydratmetabolism (2) kommer med all säkerhet att stimulera till studier också om K-vitamins roll för meta-

bola syndromet och typ 2 diabetes.

Rent osteocalcin kan direkt åstadkomma effekter på isolerade celler från bukspottkörtel (mängd insulin som frisätts) och fettceller (känslighet för insulinstimulans). Effekterna är dock mer uttalade ju färre  $\gamma$ -karboxylgrupper som finns i osteocalcin, vilket alltså kopplar effekterna till K-vitamin. Hur skelettet kan känna av att den skall utsöndra osteocalcin som en del i den metabola kontrollen och hur osteocalcin åstadkommer effekterna på insulinproducerande celler och fettceller, via en receptor eller annan mekanism, är ännu helt okänt.

### D-vitamin

Det finns många studier som visar att D-vitamin, tillsammans med kalcium, har en skyddande effekt mot benskörhet och frakturer. Det är däremot svårt att utvärdera D-vitamins specifika roll, eftersom försökspersonerna i stort sett alltid också fått extra kalcium och eftersom man sällan har kontroll över den kroppsegna produktionen av D-vitamin.

Det är dock helt oomtvistat att D-vitamin har stor betydelse för tarmcellernas förmåga att ta upp kalcium från födan till blodet. Denna process

är nödvändig för att förse osteoblaster med kalcium så att de kan bilda så kallade hydroxylapatitkristaller i benet. Barn som har brist på D-vitamin kan inte mineralisera benvävnaden och utvecklar ett missformat skelett, engelska sjukan eller rakit. Detta är en sjukdom som kan leda till dödsfall.

Brist på D-vitamin hos vuxna leder till ett sämre mineraliserat skelett, så kallad osteomalaci. Huruvida "vanliga" patienter behöver extra tillskott av kalcium och D-vitamin och hur stor betydelse detta har för skelettfakturer relaterade till benskörhet är däremot omdebatterat.

En anledning till debatten är att receptorer för D-vitamin inte bara finns i tarmceller utan också i benceller. När osteoblasternas D-vitaminreceptorer aktiveras bildas fler osteoklasterna och bennedbrytning stimuleras. Denna effekt leder till minskad benmassa, och kan alltså inte vara en förklaring till den skyddande effekten av D-vitamin som påvisats.

En japansk forskargrupp har dock nyligen visat att förstadiet till bennedbrytande osteoklasterna också har D-vitaminreceptorer. När dessa aktiveras hämmas bildning av osteoklasterna (5). Ett fynd som vi själva bekräftat (ej publicerat). Den japanska gruppen kunde också visa att möss med en

genetisk defekt som leder till bildning av stora mängder osteoklaster och benskörhet inte utvecklade benskörhet då de behandlades med D-vitamin, tack vare att osteoklastbildningen hämmades (5).

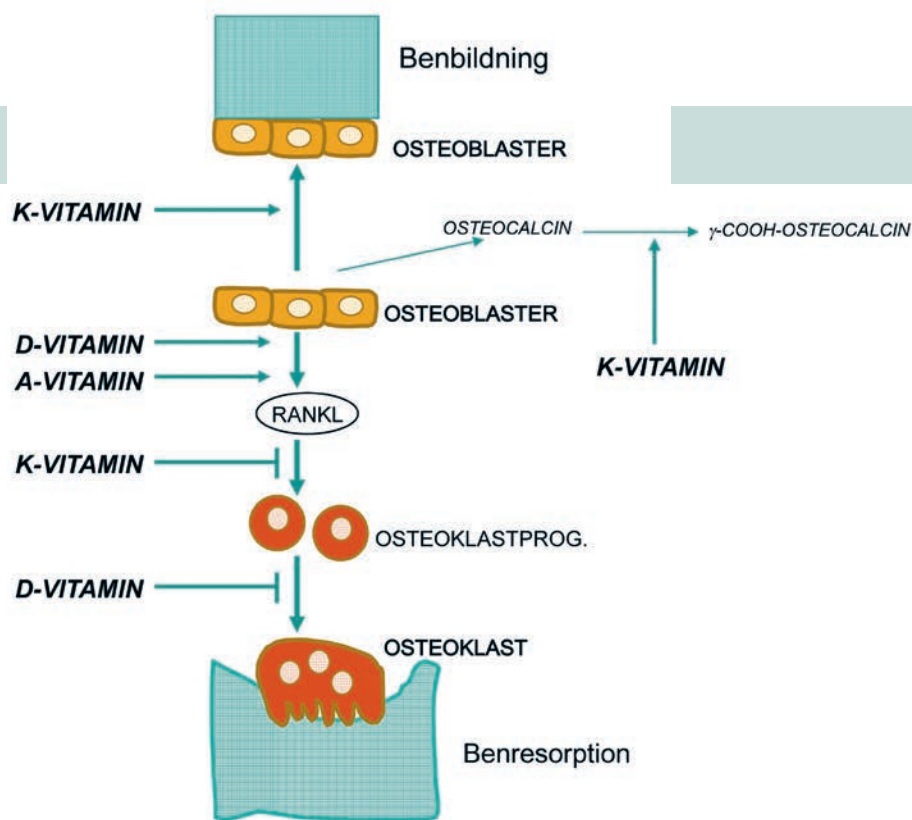
Den kunskap som vi för närvarande har om D-vitamins roll i benomsättningen är således motsägelsefull. Det är därför inte möjligt att med säkerhet säga hur D-vitamin påverkar bencellerna i ett friskt skelett respektive hos en patient med benskörhet. Det finns dock inget som tyder på att D-vitamins skyddande effekt beror på en direkt påverkan på den benbildande förmågan hos osteoblaster.

### A-vitamin

Det har länge varit känt att A-vitamin kan stimulera bennedbrytning och att ett stort överskott av vitamin A leder till minskad benmassa. Under senare år har bland annat studier från Uppsala visat att det tycks finnas ett samband mellan A-vitamin och benskörhet (6), vilket föranlett en debatt om det är klokt att berika livsmedel med A-vitamin. Sambandet mellan A-vitamin och benskörhet har stöd i experimentella studier som visar att A-vitamin kan stimulera bennedbrytning.

A-vitamin kan verka via flera olika receptorer (RARs, RXRs). Verkningsmekanismen för A-vitamin är därmed generellt sett mycket mer komplicerad än för D-vitamin, som verkar via en receptor (VDR). A-vitamins effekt på benceller är också mycket mindre känd än för D-vitamin.

Den information som för närvarande



Figur 2. D-vitamin kan stimulera osteoblaster att bilda RANKL, vilket stimulerar osteoklaster och bennedbrytning. D-vitamin kan också förhindra att förstadiet till osteoklaster bildar färdiga osteoklaster, vilket hämmar bennedbrytning. Vilken av dessa två helt skilda effekter som är viktigast i ett friskt eller sjukt skelett är för närvarande inte känt. A-vitamin kan också stimulera RANKL och på så vis öka bennedbrytning. K-vitamin kan verka skyddande på skelettet dels genom att stimulera bildning av osteoblaster och dels genom att hämma osteoklastbildning.

finns tyder dock på att A-vitamin är ett bennedbrytande hormon.

Säkert är att A-, D- och K-vitamin påverkar skelettet, men de exakta mekanismerna är ännu inte klarlagda. Den övergripande kunskapen tyder dock på att D- och K-vitamin kan ha en positiv effekt på benhälsan, medan A-vitamin snarare har en negativ effekt. ●●

#### Referenser

1. Eleftheriou F, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; 434: 514-520.
2. Lee NK, et al. Endocrine regulation of energy

*metabolism by the skeleton. Cell* 2007; 130: 456-469.

3. Lerner UH. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 64-81.

4. Kaneki H, et al. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? *Nutrition* 2006; 22: 845-852.

5. Takasu H, et al. c-Fos protein as a target of anti-osteoclastogenic action of vitamin D, and synthesis of new analogs. *J Clin Invest* 2006; 116: 528-535.

6. Michaelsson K, et al. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med* 2003; 348: 287-294.W

## Medicinska termer för sjukdomar med minskad bentäthet

- **Osteoporos** är den medicinska termen för benskörhet. WHO:s definition av osteoporos utgår från avvikelser i bentäthet mätt som standardavvikelse (SD) från medelvärdet för bentäthet hos unga friska kvinnor i samma population. Enligt denna definition har osteoporos utvecklats då individens bentäthet ligger mer än 2.5 SD under medelvärdet. Vid osteoporos har kvarstående benvävnaden en i princip normal mineralsammansättning.
- **Osteomalaci** är den medicinska termen för benuppmjukning. Vid osteomalaci har mineraliseringsprocessen minskat, vanligen beroende på vitamin D-brist och/eller fosfatbrist. Till skillnad från vid osteoporos har skelettet alltså en lägre mineralhalt än normalt.
- **Osteopeni** är ett samlingsbegrepp för sjukdomar med minskad bentäthet. Osteopeni anses föreligga då bentätheten ligger mellan 1 och 2.5 standardavvikelse under medelvärdet.

Källa: Säaf M, Alton V, red. Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling. En systematisk översikt. Statens beredning för medicinskt utvärdering (SBU). 2003 Rapport 165/1. [www.sbu.se](http://www.sbu.se)