

Wpływ leków stosowanych w leczeniu osteoporozy na gęstość mineralną tkanki kostnej

Effect of drugs applied in osteoporosis treatment on bone mineral density

Rafał Filip

Klinika Chorób Wewnętrznych i Zawodowych, Instytut Medycyny Wsi w Lublinie

Streszczenie

Tempo obrotu kostnego u dorosłego człowieka nie jest duże, całkowita wymiana sięga średnio 10% szkieletu rocznie. Zmiany w zakresie gęstości mineralnej kości pod wpływem zastosowanego leczenia są zauważalne dopiero po 1–2 latach. Pomimo że nie stwierdzono liniowej zależności pomiędzy zwiększeniem wartości BMD a redukcją ryzyka złamań, badanie gęstości kości metodą DXA jest nadal istotnym punktem końcowym ocenianym w większości badań klinicznych, głównie z uwagi na brak innych, nieinwazyjnych metod oceniających którykolwiek z parametrów materiałowych bądź strukturalnych tkanki kostnej. Praca omawia wpływ leków stosowanych w leczeniu osteoporozy i innych chorób metabolicznych kości, takich jak bisfosfoniany, SERM's, HTZ, kalcytonina, ranelinian strontu, na gęstość mineralną tkanki kostnej (BMD) w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych. *Geriatrics 2007; 1: 22-29.*

Słowa kluczowe: BMD, osteoporoza, leczenie

Summary

The pace of bone turnover in adults is not high, the total exchange reaching 10% of the skeleton annually. Changes in bone mineral density in the result of the treatment applied are noticeable as late as after 1-2 years. Although no linear relationship has been observed between an increase in the BMD value and the reduction of the risk of fractures, the measurement of bone density by the DXA method is still an important final point evaluated in the majority of clinical examinations. This is mainly due to the lack of other non-invasive methods of assessment of bone tissue material or structural parameters. The study discusses the effect of drugs applied in the treatment of osteoporosis and other bone metabolic diseases, such as bisphosphonians, SERMs, HTZ, calcitonin, and strontium ranelate on bone mineral density (BMD) based on the results of randomised clinical studies. *Geriatrics 2007; 1: 22-29.*

Keywords: BMD, osteoporosis, treatment

Wstęp

Wystąpienie objawów osteoporozy jest związane ze zmniejszeniem odporności szkieletu na obciążenia mechaniczne będące skutkiem zarówno obniżenia gęstości mineralnej jak i upośledzenia jakości tkanki kostnej. Najstarszą i wciąż jeszcze wykorzystywaną metodą diagnostyczną zmian zanikowych kości jest

klasyczne zdjęcie rentgenowskie, na którym prześledzić można zmiany kształtu kości (np. złamania kompresyjne kręgow) oraz stwierdzić np. ścięczenie warstwy korowej lub (i) rozrzedzenie struktury kości. Zaletami tego badania są: niskie koszty i ogólna dostępność, istotną wadą zaś fakt, że dopiero 30–60% ubytek masy kostnej powoduje zauważalne na radiogramach rozrzedzenie jej struktury. W praktyce oznacza to

wykrywanie osteoporozy o stopniu zaawansowania grożącym złamaniami patologicznymi.

Obecnie istnieje już wiele metod ilościowego oznaczania masy kostnej, które swoją czułością i swoistością znacznie przewyższają klasyczny radiogram. Do najpopularniejszych, wykorzystywanych obecnie metod nieinwazyjnego oznaczania masy kostnej, uznawanych za „złoty standard” w rozpoznawaniu osteoporozy, należy dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska (DEXA-*dual energy x-ray absorptiometry*). Metoda DEXA, która opiera się na zjawisku pochłaniania wiązki promieniowania jonizującego przechodzącego przez tkankę kostną (prawo *Lambert'a-Beera*), daje możliwość pomiaru całego kośćca w programie „*total body*” lub pomiary określonych miejsc zainteresowania ROI (*region of interest*), głównie w lokalizacji kręgosłupa (projekcja boczna lub tylna-przednia), przedramienia, trzech lokalizacji kości udowej. Metoda DEXA jest obciążona błędem dokładności wynoszącym ok. 1% w odniesieniu do badań kręgosłupa i 2–3% dla szyjki kości udowej i krętarza większego. Powtarzalność ograniczona bywa z powodu niskiej wartości gęstości kości oraz istnienia osteofitów i zwapnień pozaszkieletowych (np. blaszek sklerotycznych w aorcie). Dawka promieniowania, jaką otrzymuje pacjent w trakcie badania jest niewielka, rzędu 1–3 mrem, czyli mniejsza niż dzienna dawka promieniowania naturalnego środowiska. [1-5].

Wytyczne oraz strategie leczenia osteoporozy zmieniały się w ciągu ostatnich lat dzięki postępowi w zakresie farmakoterapii oraz lepszemu zrozumieniu etiopatogenezy osteoporozy. Obecnie uważa się, że optymalny lek powinien spełniać następujące kryteria: być łatwo przyswajalny i dobrze tolerowany, zmniejszać obrót kostny, zwiększać masę kostną i odbudowywać prawidłową architekturę beleczek kostnych, oraz przede wszystkim, redukować ryzyko wystąpienia złamań osteoporotycznych. Pomimo, że nie stwierdzono liniowej zależności pomiędzy zwiększeniem wartości BMD a redukcją ryzyka złamań, badanie gęstości kości jest nadal istotnym punktem końcowym ocenianym w większości badań klinicznych, ponieważ brak jest innych, nieinwazyjnych metod oceniających którykolwiek z parametrów materiałowych bądź strukturalnych tkanki kostnej.

Do leków aktualnie najczęściej stosowanych w leczeniu osteoporozy i innych chorób metabolicznych kości należą: bisfosfoniany, kalcytonina, selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM's),

parathormon (rhPTH 1-34) oraz stront. W profilaktyce osteoporozy szerokie zastosowanie znalazły preparaty wapnia oraz witaminy D₃.

Charakterystyka leków stosowanych w leczeniu osteoporozy

Bisfosfoniany. Bisfosfoniany są obecnie grupą leków najpowszechniej stosowanych w leczeniu osteoporozy na świecie. O sukcesie tej grupy leków zadecydowały przede wszystkim następujące czynniki: udokumentowany wpływ na redukcję ryzyka złamań zarówno kręgowych jak i pozakręgowych, względnie prosty schemat podawania, minimalne ryzyko działań niepożądanych przy prawidłowym stosowaniu, oraz stosunkowo niskie koszty terapii. Mechanizm działania bisfosfonianów jest złożony, generalnie przyjmuje się, że efekt leczniczy polega na selektywnym hamowaniu osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. Bisfosfoniany pod względem chemicznym są podobne do pirofosforanu, charakteryzują się obecnością dwóch wiązań fosforanowych przy jednym atomie węgla. Dzięki powinowactwu do jonów wapnia mają możliwość absorpcji na powierzchni hydroksyapatytu, czym tłumaczy się ich skłonność do odkładania się w tkance kostnej, jak również częściowo ich efekt antyresorpcyjny, ponieważ ograniczając ilość i powierzchnię przestrzeni remodelacyjnej skracają fazę resorpcji kości i przedłużają kościotworzenie. Na poziomie molekularnym biorą udział w metabolizmie komórkowym osteoklastów poprzez blokowanie kinazy tyrozynowej, hamowanie pompy protonowej oraz zmianie cytoszkieletu komórkowego. Ponadto wpływają na dojrzewanie prekursorów osteocytów oraz przyspieszają ich apoptozę. Leki te zmniejszają ryzyko złamań kręgosłupa od 30 do 50% oraz redukują ryzyko złamań pozakręgowych w przypadku osteoporozy pomenopauzalnej i indukowanej przewlekłą sterydoterapią [6-8]. Bisfosfoniany znalazły również zastosowanie w leczeniu osteoporozy u mężczyzn i dzieci. Ich wpływ na gęstość mineralną tkanki kostnej (BMD) jest nie tylko pozytywny, ale również zależny od dawki. Ostatnie doniesienia sugerują również ich korzystny wpływ na mikroarchitekturę beleczek kostnych, co w sposób bezpośredni wiąże się z poprawą jakości tkanki kostnej [9].

Porównanie wpływu leczenia lekami o antyresorpcyjnym i anabolicznym mechanizmie działania na gęstość mineralną tkanki kostnej w zakresie krę-

gostłupa lędźwiowego (BMD L₂-L₄) u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną przedstawiono w Tabeli 1. Zakres zmian (grupa badana vs placebo) w zakresie BMD L₂-L₄ pod wpływem leczenia lekami antyresorpcyjnymi z grupy bisfosfonianów wynosi od 0.7% (tiludronian [10]) do 8.3% (alendronian [11]) po 3 latach leczenia. Jednakże w większości badań klinicznych z użyciem bisfosfonianów, odnotowywany wzrost BMD L₂-L₄ po 3 latach terapii mieści się w zakresie od 4 do 6% (etidronian, risedronian, ibandronian) [12-15].

W większości badań klinicznych największe przyrosty masy kostnej występowały w trakcie pierwszych lat leczenia bisfosfinianami, a zdecydowanie najlepsze efekty obserwowano u pacjentek z niską wyjściową masą kostną oraz wysokim obrotem kostnym.

Kalcytonina

Kalcytonina. Kalcytonina jest hormonem o działaniu antagonistycznym w stosunku do parathormonu

Tabela 1. Porównanie procentowych różnic gęstości mineralnej kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego BMD (L2-L4) pomiędzy grupami badanymi i grupami placebo w wybranych badaniach klinicznych u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.

Leczenie [piśmiennictwo]	Dawka leku	Czas trwania badania	Różnica BMD (%) grupa badana vs placebo	Różnica BMD (g/cm ²) grupa badana vs placebo
Kalcytonina [17]	100 IU	5 lat	0.6	-0.005
Kalcytonina [17]	200 IU	5 lat	0.6	0.006
Kalcytonina [17]	400 IU	5 lat	1.1	-0.0004
Tiludronian [10]	50 mg	3 lata	-0.5	-0.004
Tiludronian [10]	200 mg	3 lata	0.7	0.005
Alendronian [11]	5 – 20 mg	3 lata	8.3	0.06
Alendronian [6]	5 mg/10 mg	2 lata/1rok	6.2	0.05
Alendronian [7]	5 mg/10 mg	2 lata/2 lata	6.8	0.06
Etidronian [13]	400 mg	3 lata	4.0	0.05
Risendronian [14]	5 mg	3 lata	4.3	0.04
Risendronian [15]	5 mg	3 lata	5.8	0.04
Ibandronian [12]	2.5 mg	3 lata	5.2	---
Ibandronian [12]	20 mg	3 lata *	4.4	---
Raloksyfen [23]	60 mg	3 lata	2.6	0.023
Raloksyfen [23]	120 mg	3 lata	2.7	0.023
rhPTH 1-84 [29]	100 µg	1 rok	6.9	---
rhPTH 1-34 [27]	20 µg	1.5 roku	9.0	---
rhPTH 1-34 [27]	40 µg	1.5 roku	13.0	---
Ranelinian strontu [32]	500 mg	2 lata **	-0.78	---
Ranelinian strontu [32]	1 g	2 lata **	1.4	---
AKG-Ca [35]	6 g	6 miesięcy	0.9	0.015

* terapia przerywana

** dane skorygowane o zawartość strontu w tkance kostnej

i jest uważana za endogenny inhibitor resorpcji kości. Jest 32-aminokwasowym peptydem, który w warunkach fizjologicznych jest wydzielany przez okołopęcherzykowe komórki C tarczycy w odpowiedzi na zwiększenie stężenia wapnia zjonizowanego we krwi. Obniżenie poziomu wapnia pod wpływem kalcytoniny jest efektem hamowania aktywności resorpcyjnej osteoklastów. Działanie to jest skutkiem aktywacji specyficznych receptorów zlokalizowane na ich powierzchni, a następnie zmian w cytoplazmie i spłaszczeniem rąbka szczoteczkowego. Ponadto kalcytonina skraca długość życia oraz zmniejsza liczbę osteoklastów. Poza układem kostnym wywiera również wpływ na inne tkanki i narządy. Do najlepiej poznanych należy wpływ kalcytoniny na hamowanie sekrecji enzymów trzustkowych oraz jej efekt przeciwbólowy, przeciwdepresyjny oraz natriuretyczny. Kalcytonina łososiowa była jednym z pierwszych leków z powodzeniem stosowanych zarówno w leczeniu osteoporozy (preparaty donosowe i parenteralne), jak i do doraźnego obniżania poziomu wapnia w surowicy. W ostatnich latach obserwuje się spadek zainteresowania tym lekiem, głównie z powodu braku jej skuteczności w zakresie redukcji ryzyka złamań szyjki kości udowej. Wieloośrodkowe badanie kliniczne „PROOF” (*Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures*) wykazało, że u osób bez złamań osteoporotycznych w wywiadzie terapia kalcytoniną w dawce 200 IU powoduje obniżenie ryzyka złamań kręgow o 33%, natomiast u osób po przebytym złamaniu kompresyjnym kręgu o 36%. Ponadto wykazano, że efekt przeciwlamaniowy nie był związany z istotnym wpływem na wartości BMD [16].

Wyniki badań dotyczące wpływu leczenia kalcytoniną na BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego są bardzo zróżnicowane. W badaniu PROOF zaobserwowano zdecydowanie najmniejszy przyrost masy kostnej (0.6% – 1.1% w ciągu 5 lat), pomimo jednoczesnej dużej skuteczności w profilaktyce złamań osteoporotycznych [17]. Dane powyższe znacznie różnią się od wyników badań przeprowadzonych w grupie 164 osób z zaawansowaną osteoporozą, gdzie wzrost BMD L_2-L_4 był zależny od dawki i wynosił po 1 roku leczenia 7.6% (200 j/24h) i 3.1% (100 j/24h) [18]. W innym badaniu, w którym uczestniczyły kobiety po menopauzie (ale do 5 lat od ostatniej miesiączki) i bez osteoporozy, po 1–5 latach terapii zaobserwowano wzrost BMD L_2-L_4 od 0,2 do 8,5% w stosunku do wartości wyjściowych w zależności od zastosowanej dawki (50–200 j/24h) [19]. U kobiet z osteoporozą pomenopauzalną leczonych kalcytoniną przez 5 lat statystycznie znamienne

wzrost BMD osiągnięto po 3,5 roku (+2,5%), ponadto trend ten utrzymywał się w ciągu następnych 5 lat po zakończeniu badania (+1.1%) [20].

Hormonalna terapia zastępcza i SERM's

Mechanizm pozytywnego wpływu estrogenów na zachowanie masy kostnej polega na hamowaniu aktywności osteoklastów poprzez obniżenie aktywności molekuł regulatorowych takich jak IL-1, IL-2 oraz TGF- β , przy jednoczesnym pozytywnym wpływie na tworzenie, IGF-2, który jest stymulatorem wzrostu szkieletu. Ponadto estrogeny regulują homeostazę wapniową ustroju na skutek pośredniego i bezpośredniego oddziaływania na receptory wapniowe w ścianie jelita oraz wpływu na aktywność 1,25 cholekalcyferolu, parahormonu i kalcytoniny. Hormonalna terapia zastępcza (HRT) stosowana przez dłuższy okres czasu (5 lat) zwiększa BMD oraz istotnie redukuje ryzyko złamań kości (np. o 34% w odniesieniu do szyjki kości udowej). Jednakże negatywnym efektem HRT jest m.in. wzrost ryzyka wystąpienia raka sutka, powikłań zakrzepowo-zatorowych, częstości wylewów krwi do mózgu oraz niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [21].

Selektywne modulatory receptora estrogenowego – SERM's. Preparaty z grupy SERM's, wchodzi obecnie w skład leków ujmowanych w standardach leczenia osteoporozy. Mechanizm działania tej grupy leków polega na selektywnym wpływie agonistycznym lub antagonistycznym na receptory estrogenowe w zależności od rodzaju tkanki docelowej oraz statusu hormonalnego. Agonistyczny wpływ na receptory estrogenowe dotyczy głównie tkanki kostnej, układu sercowo-naczyniowego oraz gospodarki lipidowej, natomiast antagonistyczny macicy i gruczołu sutkowego. W badaniach klinicznych wykazano efektywność SERM's (raloksyfen) w redukcji ryzyka złamań kręgow u osób z przebytym złamaniem kompresyjnym o około 50%, natomiast w całej leczonej populacji o 36%. Wzrost BMD obserwowany w trakcie leczenia osteoporozy raloksyfenem przyczynił się w stosunkowo niewielkim stopniu do redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych, tj. około 4% w zakresie kręgosłupa lędźwiowego [22]. Natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na ryzyko złamań szyjki kości udowej, pomimo że leki te zwiększały gęstość mineralną tkanki kostnej [23]. W badaniach klinicznych raloksyfen u kobiet dodatkowo zmniejszał ryzyko wystąpienia raka sutka oraz choroby niedokrwiennej serca.

Stopień przyrostu masy kostnej pod wpływem hormonalnej terapii zastępczej (HRT) oraz leków z grupy SERM's (raloksyfen) jest porównywalny. U kobiet powyżej 65 roku życia, które otrzymywały małe dawki skoniugowanych estrogenów końskich i medroksyprogesteron wraz z suplementacją wapnia i witaminy D, oceniany po 1.5 roku leczenia wzrost BMD L₂-L₄ wynosił 3.1%. Zastosowanie wyższych dawek estrogenów (np. 0,625 mg/24h skoniugowanych estrogenów oraz 5 mg/24h medroksyprogesteronu) przez dłuższy okres czasu (3 lata) przynosi bardziej korzystne efekty, tj. przyrost BMD L₂-L₄ na poziomie 5-6% [24]. Z uwagi na możliwe ryzyko związane ze stosowaniem HRT, w ostatnich latach zwrócono uwagę na inne, alternatywne formy terapii, do których zaliczyć można leczenie fitoestrogenami. W jednym z badań klinicznych przeprowadzonych u kobiet po menopauzie wykazano, że fitoestrogeny zawarte w mleku sojowym (izoflawony) oprócz łagodzenia objawów wypadowych, w ciągu 2 lat powodują wzrost BMD L₂-L₄ rzędu 1.1% w stosunku do wartości wyjściowych [25]. W badaniu klinicznym MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*) w grupach pacjentek leczonych raloksyfenem zaobserwowano przyrost masy kostnej w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, ale efekt ten był stosunkowo mało widoczny, ponadto również, niezależny od zastosowanej dawki leku (2.6% w grupie leczonej 60 mg/24h i 2.7% w grupie leczonej 120 mg/24h). Podobnie jak w przypadku kalcytoniny, wynik ten jest rozbieżny z zaobserwowaną wysoką skutecznością w redukowaniu ryzyka złamań osteoporotycznych [23]. Lecznicze zastosowania u kobiet po menopauzie z rakiem sutka „czystego” antyestrogenu, jakim jest tamoksyfen, po 2 latach leczenia powodowało wzrost BMD L₂-L₄ o 2.2%, natomiast szyjki kości udowej o 1.2% [26].

Parathormon

Parathormon (rhPTH 1-34). 1-34 N-końcowy fragment ludzkiego parahormonu (teriparatide) podawany podskórnie w schemacie przerywanym, w odróżnieniu od terapii ciągłej, jest lekiem o anabolicznym wpływie na tkankę kostną. W badaniach klinicznych rhPTH 1-34 zwiększał BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, jednak podobnie jak w przypadku innych leków, wzrost ten nie był proporcjonalny do redukcji ryzyka złamań. Redukcja ryzyka złamań w zakresie kręgosłupa po leczeniu rhPTH 1-34 w dawkach 20µg i 40 µg wynosiła odpowiednio 65% oraz 69% [27]. Mechanizm

działania rhPTH 1-34 jest wieloczynnikowy i nie do końca wyjaśniony. Obecnie uważa się, że u podłoża jego anabolicznego działania na tkankę kostną leżą: stymulacja aktywności osteoblastów poprzez powierzchniowe receptory PTH, stymulacja proliferacji osteoblastów poprzez zwiększanie produkcji czynników wzrostowych takich jak IGF-1 oraz TGF-β, wpływ na układ RANKL-OPG oraz hamowanie apoptozy osteoblastów [28].

Przyrost masy kostnej pod wpływem leków anabolicznych takich jak parahormon jest wyższy w porównaniu do leków antyresorpcyjnych. W badaniu II fazy przeprowadzonym w grupie 217 kobiet po menopauzie z obniżoną masą kostną (T-score <-2.0), którym podawano rhPTH 1-84 w dawkach 50, 75 i 100 µg przez okres 1 roku, wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego był zależny od dawki i w grupie otrzymującej 100 µg wyniósł 6.9%. W badaniu tym nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie szyjki kości udowej i tylko nieznaczny wzrost BMD w zakresie całego szkieletu (*total body*) [29]. W innym badaniu oceniającym skuteczność dwóch dawek 20 i 40 µg rhPTH 1-34 w grupie 1637 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną i złamaniami kręgow, wzrost BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego w porównaniu do grupy placebo wynosił odpowiednio 9 i 13% po 18 miesiącach terapii. Przyrost BMD w zakresie szyjki kości udowej wynosił 3% (20 µg) i 6% (40 µg), natomiast w trzonie kości promieniowej odnotowano 2% spadek BMD w grupie kobiet przyjmujących rhPTH 1-34 w dawce 40 µg [27]. We wszystkich powyższych przypadkach obserwowane przyrosty wartości BMD były wyższe w porównaniu do najpowszechniej stosowanych leków o antyresorpcyjnym mechanizmie działania – bisfosfonianów (Tabela 1.).

Ranelinian strontu

Ranelinian strontu, zaliczany do substancji leczniczych pobudzających tworzenie kości, jest zbudowany z 2 atomów stabilnego nieradioaktywnego strontu oraz kwasu ranelinowego. Anaboliczny wpływ na tkankę kostną jest wynikiem między innymi stymulowania replikacji osteoblastów oraz syntezy kolagenu i białek niekolagenowych w osteoblastach. W badaniach klinicznych redukcja ryzyka złamań kręgowych podobnie jak redukcja względnego ryzyka złamania kości udowej po 3 latach leczenia ranelinianem strontu w dawce 2g/24h wynosiła 41% [30,31].

Ranelinian strontu podawany w dawce 1g/24h

przez 2 lata u kobiet z rozpoznaną osteoporozą pomenopauzalną spowodował zwiększenie BMD w zakresie kości biodrowej oraz szyjki kości udowej odpowiednio o 3.2% i 2.5%, natomiast różnica w zakresie procentowej zmiany BMD kręgosłupa lędźwiowego w stosunku do wartości wyjściowych pomiędzy grupą leczoną ranelinianem strontu a grupą placebo wynosiła 1.41%. Roczny przyrost wartości BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego wynosił 0.66% [32]. W innych badaniach, w których ranelinian strontu podawano w dawce 2g/24h przez 3 lata w podobnej grupie chorych, wzrost BMD w zakresie szyjki kości udowej oraz całego stawu biodrowego wynosił odpowiednio 7.1% i 5.7% (badanie TROPOS, *Treatment of Peripheral Osteoporosis*) [31] oraz 14.4% w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i 8.3% w szyjce kości udowej [33]. Ponadto w badaniach tych wzrost BMD po 6 miesiącach terapii badacze określili jako „istotny”, jednakże bez podania dokładnych wartości. W podsumowaniu należy zwrócić uwagę na fakt, że dystrybucja jonów strontu w tkance kostnej, a w konsekwencji zwiększona absorpcja promieniowania X przez stront w porównaniu z wapniem, wpływają na zawyżenie wyników pomiarów wykonywanych techniką DEXA. Stront może spowodować zawyżenie wyniku pomiaru BMD nawet o 50% [31].

Nowe kierunki badań

Poznanie składowych oraz zasad funkcjonowania układu OPG/RANKL (OPG *osteoprotegerin*; RANKL *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*), przyczyniło się nie tylko do znacznego postępu w zakresie diagnostyki, ale przede wszystkim w zakresie leczenia osteoporozy i innych chorób metabolicznych tkanki kostnej. W chwili obecnej kilka substancji związanych z układem OPG/RANKL znajduje się w fazie badań klinicznych [26,34]. Duże nadzieje wiąże się również z dokładnym poznaniem fizjologii osteoklastów, jak na przykład odkrycie nowych peptydów sygnalizacyjnych, receptorów czy pomp jonowych. Nowe poszukiwania substancji leczniczych obejmują również m.in. badania przeciwciał przeciwko katepsynie G, badania nad peptydami aktywującymi receptor PTH oraz badania nad inhibitorami leptyny i kanału chlorkowego. Inną substancją o potencjalnie korzystnym wpływie na metabolizm kostny jest kwas alfa-ketoglutarynowy (AKG), będący metabolitem pośrednim w cyklu Krebsa oraz prekursorem dla niektórych aminokwasów jak np. glutamina czy prolina. W badaniu klinicznym przepro-

wadzonym u pomenopauzalnych kobiet z osteopenią, przyrost gęstości mineralnej tkanki kostnej w zakresie kręgosłupa lędźwiowego (BMD L₂-L₄) po 6 miesiącach leczenia w stosunku do wartości wyjściowych wynosił 1.6% i; natomiast względny wzrost w stosunku do grupy placebo 0.9% [35]. Wyniki te są porównywalne z wynikami innych badaczy, np. uzyskanymi po 12-miesięcznej terapii raloksifenem czy tamoksifenem oraz wyższe w porównaniu z wynikami niektórych badań z kalcytoniną, gdzie po 6 i 12 miesiącach terapii nie odnotowywano istotnego wzrostu wartości BMD w zakresie kręgosłupa lędźwiowego [17,26,36,37]. Uważa się, że pozytywny wpływ AKG na masę kostną może być wynikiem zwiększonej produkcji aminokwasu prolinczy też niektórych peptydów regulatorowych jak np. IGF-1, lub/i poprawy regulacji homeostazy kostnej pod wpływem czynników neurohormonalnych (np. kwas glutaminowy) [38,39].

Podsumowanie

Tempo obrotu kostnego u dorosłego człowieka nie jest duże, całkowita wymiana sięga średnio 10% szkieletu rocznie (25% masy kości beczkowej i od 2 do 6% masy kości zbitnej). Dostępne obecnie metody densytometryczne pozwalają na śledzenie zmian w zakresie gęstości mineralnej kości w odstępach 12-24 miesięcznych. Ponadto, wzrost gęstości mineralnej tkanki kostnej (BMD) obserwowany w trakcie leczenia osteoporozy/osteopenii lekami o antyresorpcyjnym mechanizmie działania przyczynia się w stosunkowo niewielkim stopniu do redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych, tj. poniżej 30% w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, w trakcie 3 lat terapii bisfosfonianami [21,40]. Dlatego też w ostatnich latach podnosi się znaczenie innych czynników wpływających na efekt przeciwwłamaniowy, jak na przykład jakość oraz ilość kolagenu kostnego, który ma niewątpliwie kluczowe znaczenie w budowie prawidłowej mikroarchitektury beleczek kostnych i utrzymaniu odpowiedniej jakości tkanki kostnej [21,41-43].

Adres do korespondencji:
Rafał Filip, Instytut Medycyny Wsi;
ul. Jaczewskiego 2, 20-950 Lublin, Polska;
E-mail: r.s.filip@wp.pl

Piśmiennictwo

1. Badurski JE. Osteoporoza a złamania. Epidemiologia. Warszawa: Blackhorse; 2003.
2. Badurski JE. Choroby metaboliczne kości. Warszawa: Wydawnictwo Medyczne Borgis; 2005.
3. Czekalski S, Hoszowski K, Lorenc RS. Rozpoznawanie osteoporozy. *Pol Tyg Lek* 1993; 48: 46-9.
4. Czerwiński E. Diagnostyka radiologiczna i densytometryczna osteoporozy. *Przegl Lek* 1997; 54: 220-5.
5. Badurski JE. Osteoporoza a złamania. Epidemiologia. Warszawa: Blackhorse; 2003.
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC i wsp. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA i wsp. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-782.
8. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF i wsp. Effect of risendronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277-85.
9. Smith SY, Recker RR, Hannan M, Muller R, Bauss F. Intermittent intravenous administration of the bisphosphonate ibandronate prevents bone loss and maintains bone strength and quality in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone* 2003; 32: 45-55.
10. Genant HK, Chesnut CH, Eisman JA i wsp. Chronic intermittent cyclical administration of tiludronate in postmenopausal osteoporosis: report of two multicenter studies in 2316 patients. *Bone* 1998; 23(suppl): S135.
11. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH i wsp. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
12. Delmas PD, Recker RR, Chesnut III CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R i wsp. Daily intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 792-8.
13. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P i wsp. Chesnut CH 3rd, Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993; 95: 557-67.
14. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M i wsp. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
15. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH i wsp. Randomised trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
16. Silverman SL, Moniz C, Adriano K i wsp. Salmon-calcitonin nasal spray prevents vertebral fractures in established osteoporosis. Final world wide results of the "PROOF" study. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 1-26.
17. Chesnut III CH, Silverman S, Adriano K, Genant H, Gimona A, Harris S i wsp. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med*. 109: 267-76.
18. Overgaard K, Hansen MA, Jensen AB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992; 305: 556-561.
19. Plosker GL, McTavish D. Intranasal salcatonin (salmon calcitonin). A review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 1996; 8: 378-400.
20. Reginster JY, Meurmans L, Deroisy R, Jupsin I, Biquet I, Albert A, Franchimont P. A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 565-9.
21. Guyatt GH, Cranney A, Griffith L, Walter S, Krolicki N, Favus M, Rosen C. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 659-79.
22. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1-10.
23. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK i wsp. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomised clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
24. Meunier PJ, Delmas PD, Pastel R, McClung MR, Papapoulos S, Rizzoli R i wsp. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines. *Clin Ther* 1999; 21: 1025-44.
25. Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen JE, Setchell KDR, Holm-Jensen T. Soymilk or progesterone for prevention of bone loss. A 2 year randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2004; 43: 246-57.
26. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE. ATAC Trialists' group, Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1215-23.

27. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
28. Zanchetta JR, Bogado C, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M i wsp. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 539-43.
29. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsmen AB, Kendler DL i wsp. Rosen CJ, Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2129-34.
30. Reginster JY, Deroisy R, Juspin I. Strontium ranelate. A new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today* 2003; 39(2): 89-101.
31. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2816-22.
32. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Juspin I, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: The randomized, two-year, double-blind, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 925-31.
33. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector T i WSP. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
34. Eastel R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnerio P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1051-6.
35. Filip RS, Pierzynowski SG, Lindegard B, Wernerman J, Haratym-Maj A, Podgurniak M. Alpha-ketoglutarate Decreases Serum Levels of C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX) in Postmenopausal Women with Osteopenia: Six-Month Study. *Int J Vit Nutr Res* 2007 – in press.
36. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, Riggs BL. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747-54.
37. Srivastava AK, Libanati C, Hohmann O, Kriegman A, Baylink DJ. Acute effects of calcitonin nasal spray on serum C-telopeptide of type I collagen (CTX) levels in elderly osteopenic women with increased bone turnover. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 477-81.
38. Moukarzel AA, Goulet O, Salas JS, Marti-Henneberg C, Buchman AL, Cynober L i wsp. Growth retardation in children receiving long-term total parenteral nutrition: effects of ornithine alpha-ketoglutarate. *Am J Clin Nutr* 1994; 450: 408-13.
39. Shmidmaier G, Wildemann B, Gabelein T, Heeger J, Kandziora F, Hass NP, Raschke M. Synergistic effect of IGF-1 and TGF-beta1 on fracture healing in rats: single versus combined application of IGF-1 and TGF-beta1. *Octa Orthop Scand* 2003; 74: 604-10.
40. Woo T, Adachi JD. Role of bisphosphonates and calcitonin in the prevention and treatment of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001; 15: 469-81.
41. Boonen S, Haentjens P, Vandenput L, Vanderschueren D. Preventing osteoporotic fractures with antiresorptive therapy: implications of microarchitectural changes. *J Intern Med* 2004; 255: 1-12.
42. Dennison E, Eastell R, Fall HD, Kellingray S, Wood PJ, Cooper C. Determinants of bone loss in elderly men and women: A prospective population study. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 384-91.
43. Marcus R, Wong M, Heath H, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002; 23: 16-37.