

Dr hab. med. Marek Tałałaj. Klinika Chorób Wewnętrznych CMKP w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

W myśl definicji obowiązującej od 1993r. osteoporoza jest uogólnioną chorobą szkieletu charakteryzującą się niską masą kostną, zniszczeniem mikroarchitektury kośćca, a w konsekwencji zwiększeniem ryzyka złamań, nawet podczas codziennej aktywności fizycznej (1). Złamania będące wynikiem osteoporozy dotyczą najczęściej trzonów kręgowych oraz kości przedramienia, kości ramieniowej i bliższej nasady kości udowej. Ich liczba wzrasta gwałtownie wraz z wiekiem. Złamania kompresyjne trzonów kręgowych stwierdzane są u 5% kobiet w wieku 50 lat, natomiast w ciągu następnych 40 lat ryzyko ich wystąpienia wzrasta 15-30 razy. Szczególnie poważne następstwa niosą ze sobą złamania zlokalizowane w proksymalnej nasadzie kości udowej. Śmiertelność będąca bezpośrednim lub pośrednim następstwem ich powikłań wynosi 12-20% i zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów. W dodatku jedynie niewielka liczba osób po złamaniu biodra powraca do pełnej sprawności (2,3). Osteoporoza dotyczy osób obojga płci, ale najczęściej występuje u kobiet po menopauzie. Postępujący niedobór estrogenów (w konsekwencji wygasania czynności jajników) prowadzi do znacznego przyspieszenia przebudowy tkanki kostnej i obniżenia masy szkieletu w następstwie przewagi resorpcji kości nad jej tworzeniem. Powoduje on też pogorszenie jakości kośćca w wyniku m.in. znacznego zwiększenia liczby miejsc przebudowy oraz zniszczenia struktury kości gąbczastej. W starszym wieku aktywność procesów przebudowy tkanki kostnej ulega wprawdzie spowolnieniu, ale destrukcja szkieletu trwa nadal wskutek zmniejszenia aktywności tworzących tkankę kostną osteoblastów. W tym okresie życia dochodzi do dalszego zaniku przestrzennej sieci beleczek kostnych, ścięczenia i zwiększenia porowatości kości korowej, a także kumulacji mikropęknięć i złamań zmęczeniowych, znacznie redukujących wytrzymałość mechaniczną kośćca. Podstawowym celem leczenia osteoporozy jest uchronienie pacjenta przed złamaniami szkieletu oraz ograniczenie dolegliwości bólowych. Zwiększenie gęstości mineralnej kości - BMD (monitorowanej badaniami densytometrycznymi) oraz modyfikacja tempa przebudowy tkanki kostnej są jedynie środkami wiodącymi do poprawy mechanicznych właściwości szkieletu. Wieloletnie doświadczenia wykazują, że nie zawsze przyrost masy kostnej jest równoznaczny z sukcesem terapeutycznym. Badania przeprowadzone przez Riggsa i wsp. wykazały, że chociaż stosowanie wysokich dawek szybko wchłaniających się z przewodu pokarmowego preparatów fluorku sodu powoduje bardzo duży wzrost masy kości gąbczastej, to jednak nie redukuje zagrożenia kompresyjnymi złamaniami trzonów kręgowych. Co więcej terapia taka prowadzi do zwiększenia liczby złamań biodra mimo utrzymywania BMD w szyjce kości udowej na niezmiennym poziomie (4). W ostatnich latach w terapii osteoporozy dominują leki hamujące resorpcję tkanki kostnej i spowalniające tempo jej przebudowy. W zależności od wieku pacjentek i stopnia zaawansowania choroby stosowane są: hormonalna terapia zastępcza, kalcytoniny, bisfosfoniany, aktywne metabolity i analogi witaminy D, a w ostatnich latach również selektywne modulatory receptorów estrogenowych. Leki te w różnym, zwykle niewielkim stopniu zwiększają gęstość mineralną kości i ograniczają nadmierną szybkość jej przebudowy. Niektóre z nich zmniejszają ryzyko złamania, szczególnie w obszarach szkieletu zawierających znaczący odsetek kości gąbczastej (5,6,7). Leki o działaniu antyresorpcyjnym nie są jednak w stanie odbudować masy szkieletu, przywrócić jego prawidłowej struktury, a u osób w podeszłym wieku mogą ograniczać fizjologiczne mechanizmy umożliwiające reperację mikrouszkodzeń. Nadzieję na pokonanie tych ograniczeń stwarzają preparaty pobudzające tworzenie nowej tkanki kostnej. Wcześniejsze doświadczenia wykazujące, że zbyt silna stymulacja osteoblastów przez duże dawki fluorku sodu może pogorszyć jakość kośćca, skłaniają do szczególnie wnikliwej oceny skuteczności tej grupy leków w terapii osteoporozy. Zwiększające aktywność komórek

kościotwórczych steroidy anaboliczne, głównie wskutek ich oddziaływania androgennego, nie są szerzej stosowane w leczeniu osteoporozy. Opublikowane w ostatnich miesiącach wyniki wieloletnich badań międzynarodowych pozwalają natomiast stwierdzić, że przełomem w terapii zaawansowanej, jawnej klinicznie osteoporozy może stać się zastosowanie parathormonu (PTH). W świadomości większości świata lekarskiego tkwi ugruntowane przekonanie, że podwyższone stężenie PTH, związane z nadczynnością gruczołów przytarczowych, idzie w parze z hiperkalcemią, nasiloną resorpcją tkanki kostnej i postępującą destrukcją szkieletu. Utrzymujący się stale podwyższony poziom parathormonu rzeczywiście powoduje zwiększenie liczby osteoklastów (w wyniku nasilenia proliferacji, różnicowania i fuzji komórek prekursorowych) oraz wzrost ich aktywności resorpcyjnej. Dochodzi też do obniżenia aktywności osteoblastów i ograniczenia syntezy kolagenu. Następstwem tych zmian w komórkach kostnych jest obniżenie masy szkieletu, zwłaszcza kości korowej (8). Pod wpływem parathormonu dochodzi też do zwiększenia cewkowej reabsorpcji wapnia i zmniejszenia wchłaniania zwrotnego fosforanów w nerkach, a także do zwiększenia nerkowej syntezy 1,25(OH)₂ witaminy D w wyniku stymulacji 1alfa-hydroksylazy (9). Parahormon Parathormon jest peptydem zbudowanym z 84 aminokwasów, syntetyzowanym i wydzielanym przez przytarczyce, a metabolizowanym w wątrobie, nerkach i tkance kostnej. Wiązanie się PTH ze swoistym receptorem oraz jego aktywność biologiczna uwarunkowane są sekwencją i strukturą pierwszych 34 aminokwasów N-końcowej części hormonu (10). Prowadzone od ponad 20 lat badania eksperymentalne pozwoliły stwierdzić, że podawanie gryzoniom egzogenego parathormonu w jednej dawce dobowej, zmieniające w krótkim czasie stężenie PTH w surowicy krwi, zwiększa aktywność komórek kościotwórczych i nasila syntezę kolagenu typu I oraz niekolagenowych peptydów macierzy kostnej. Pulsacyjne podawanie parathormonu w postaci wykonywanej 1 raz dziennie iniekcji podskórnej stymuluje też proliferację preosteoblastów, ich różnicowanie w kierunku dojrzałych komórek kościotwórczych i przyspiesza proces tworzenia nowej tkanki kostnej (11,12). Wzrost aktywności osteoblastów, będący skutkiem działania PTH, jest prawdopodobnie mediowany przez hormon wzrostu, produkowany lokalnie IGF-I, a częściowo przez zwiększenie ilości białek wiążących, zwłaszcza IGFBP-4 w komórkach kostnych. W oddziaływaniu PTH na komórki kostne może też pośredniczyć transformujący czynnik wzrostu beta (TGFβ) oraz prostaglandyny. Wiązanie się PTH ze swoistym receptorem zlokalizowanym w tkankach docelowych stymuluje cyklazę adenylową (prowadząc do produkcji cAMP i aktywacji kinazy białkowej A) oraz fosfolipazę C (pobudzając wytwarzanie diacyloglicerolu, polifosforanów inozytolu oraz powodując wzrost stężenia wapnia w cytozolu komórki i aktywację kinazy białkowej C) (13,14). Mikroskopowe badania histomorfometryczne pozwoliły stwierdzić, że pod wpływem parathormonu zwiększa się grubość i objętość beleczek, a proces ich mineralizacji ulega przyspieszeniu (15). Wzrost masy kostnej dotyczy przede wszystkim obszarów o przewadze kości beleczkowej, jak trzony kręgowe i nasady kości. Obserwowano również zwiększenie się grubości kości korowej w wyniku jej nawarstwiania zarówno od strony jamy szpikowej, jak i od okostnej (16,17). Zmiany te prowadziły do wzrostu wytrzymałości mechanicznej trzonów kręgowych oraz szyjki i trzonu kości udowej (18, 19). Nie znalazły potwierdzenia obawy naukowców, że tworzenie kości gąbczastej może się odbywać kosztem podkradania kości zbitej. Sugerowano, że istnieje krytyczny stopień zniszczenia struktury beleczek, który nie pozwala na jej odtworzenie nawet przez stosowanie PTH (20). Wzrost masy kości gąbczastej jest w tych przypadkach jedynie następstwem zwiększenia grubości kikutów zniszczonych beleczek kostnych, a nie przywrócenia ich ciągłości. Badania z wykorzystaniem techniki kontrolowanych złamań kości wykazały jednak, że nawet w przypadkach, w których wzrostowi masy kostnej nie towarzyszy przywrócenie połączeń pomiędzy beleczkami, mechaniczne parametry szkieletu ulegają poprawie (18,21). Przerwanie leczenia za pomocą

parathormonu prowadziło do ponownego obniżania się masy kości zarówno w trzonach kręgowych, jak i w nasadach kości długich. Proces ten może jednak zostać ograniczony przez zastosowanie takich leków antyresorpcyjnych, jak estrogeny, bisfosfoniany (21) i raloksyfen (22). Podczas badań kontrolujących potencjalną toksyczność parathormonu, w przebiegu których podawano szczurom przez niemal całe ich życie skrajnie wysokie dawki PTH sięgające 75 µg/dobę, u niektórych zwierząt stwierdzono rozwój mięsaka kości. Przypadków tego nowotworu nie odnotowano jednak u małp otrzymujących dawki parathormonu 4-10 razy przekraczające maksymalne dawki stosowane u ludzi (23). Przedstawione powyżej wyniki badań przeprowadzonych na gryzoniach, których kość korowa pozbawiona jest systemów Haversa, nie zawsze mogą być bezpośrednio przenoszone do biologii człowieka. Wydaje się, że eksperymenty monitorujące zmiany zachodzące w szkieletach małp (których struktura i mechanizmy przebudowy są zbliżone do kośćca człowieka) lepiej odzwierciedlają patofizjologię przemian kostnych u ludzi. Badania te wykazały, że podawanie tym ssakom PTH powoduje zarówno wzrost masy, jak i wytrzymałości trzonów kręgowych oraz szyjki kości udowej. Natomiast w trzonach kości ramieniowej i promieniowej, nieprzenoszących dużych obciążeń mechanicznych, wzrastała wprawdzie szybkość procesów przebudowy, ale ani ich gęstość mineralna, ani odporność na złamania nie ulegały istotnym zmianom (24,25). Mikroskopowa ocena wewnętrznej struktury trzonów kręgowych oraz histologicznych parametrów ich przebudowy pozwoliła stwierdzić, że parathormon nie tylko stymuluje nawarstwianie nowej tkanki kostnej, ale i zwiększa liczbę połączeń pomiędzy beleczkami, przyczyniając się w ten sposób do ukształtowania stabilnej i wytrzymałej przestrzennej architektury kości gąbczastej. Wytworzona pod wpływem PTH tkanka kostna utrzymywała niezmienną gęstość oraz odporność na złamania przez 6 miesięcy po odstawieniu leku (25). Wykazane w badaniach eksperymentalnych korzystne oddziaływanie parathormonu podawanego w sposób pulsacyjny skłoniło naukowców do przeprowadzenia wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych, których wyniki opublikowane zostały w 2001r (23). Do leczenia zakwalifikowano kobiety co najmniej 5 lat po menopauzie, z zaawansowaną osteoporozą, manifestującą się co najmniej jednym kompresyjnym złamaniem kręgu w odcinku piersiowym lub lędźwiowym kręgosłupa. Wszystkie kobiety otrzymywały codzienną suplementację 1000 mg wapnia elementarnego oraz 400-1200 j.m. witaminy D3. W sposób losowy zakwalifikowane one zostały do leczenia parathormonem w dawce 20 µg (541 pacjentek), 40 µg (552 pacjentki) lub placebo (544 kobiety). W 18-miesięcznej terapii stosowany był ludzki rekombinowany parathormon, zbudowany z pierwszych 34 N-terminalnych aminokwasów, wstrzykiwany codziennie podskórnym w jednej dawce dobowej. Przy takim sposobie podawania lek jest szybko absorbowany z miejsca wstrzyknięcia i po około 30 minutach osiąga w surowicy krwi maksymalne stężenie, które u osób przyjmujących dawkę 20 µg przekracza 4-5 razy górną granicę normy. Czas obniżenia się stężenia leku w surowicy krwi o połowę (T_{1/2}) wynosi około 1 godziny. Cyfrowa analiza zdjęć radiologicznych kręgosłupa wykazała, że PTH stosowany w dawce 20 µg/dobę zmniejsza ryzyko wystąpienia kompresji trzonu kręgowego o 65%, a w dawce 40 µg/dobę redukuje to zagrożenie o 69%. W świetle faktu, że złamanie kręgu jest istotnym czynnikiem ryzyka kolejnych złamań kręgosłupa, ograniczenie liczby mnogich złamań kręgowych o odpowiednio o 77% i o 86% potwierdza, że leczenie rekombinowanym (1-34) PTH pozwala zachować właściwą jakość szkieletu. Stosowanie parathormonu w dawce 20 i 40 µg/dobę zmniejsza też odpowiednio o 53% i 54% zagrożenie złamaniem osteoporotycznym innych niż kręgosłup obszarów kośćca. Złamania zlokalizowane w bliższej nasadzie kości udowej odnotowano u 4 pacjentek przyjmujących placebo, u 1 kobiety leczonej PTH w dawce 20 µg/dobę i u 3 przyjmujących ten lek w dawce dwukrotnie wyższej. Protekcyjny efekt terapii manifestuje się wyraźnie dopiero po 9-12 miesiącach leczenia (ryc. 1), ale częściowo utrzymuje się przez ponad rok po odstawieniu leku. Redukcja liczby złamań u pacjentek

przyjmujących 20 lub 40 µg parathormonu dziennie wydaje się być w znacznym stopniu wynikiem bardzo dużego wzrostu gęstości mineralnej kości, który sięgnął odpowiednio 9,7% i 13,7% w kręgosłupie lędźwiowym oraz 2,8% i 5,1% w szyjce kości udowej. Tak duży wzrost BMD w okresie 18 miesięcy terapii jest nieporównywalny ze zmianami masy kostnej obserwowanymi w trakcie leczenia takimi preparatami hamującymi resorpcję kości, jak bisfosfoniany, kalcytonina, estrogeny i raloksyfen. Uzyskany wynik sugeruje, że wzrost gęstości ma miejsce zarówno w przypadku kości beleczkowej, jak i korowej, a ponadto wskazuje on na właściwą mineralizację nowo tworzonej tkanki kostnej. Ocena histomorfometryczna bioptatów uzyskanych z talerza kości biodrowej potwierdziła, że pod wpływem PTH następuje wzrost objętości kości gąbczastej oraz przyspieszenie procesu mineralizacji osteoidu. Nie stwierdzono natomiast typowego dla nadczynności przytarczyc włóknienia szpiku, cech osteomalacji ani ognisk kości plecionkowatej, mogących wskazywać na zbyt intensywną i chaotyczną przebudowę kośćca. Przeprowadzane w okresie trwania leczenia badania kliniczne i laboratoryjne nie wykazały uchwytne go wpływu parathormonu na przebieg choroby niedokrwiennej serca, ciśnienie tętnicze krwi lub zaburzenia rytmu serca, również u osób leczonych preparatami naparstnicy. PTH zwiększał natomiast nieznacznie częstość występowania kurczów mięśni, bólów i zawrotów głowy oraz nudności. Hipotensja ortostatyczna występowała sporadycznie niemal wyłącznie u kobiet otrzymujących 40 µg PTH dziennie. W okresie trwania terapii nie odnotowano przypadków dny moczanowej ani aktywnej kamicy układu moczowego, z tym że do leczenia nie kwalifikowano osób z istniejącymi wcześniej zło gami w drogach moczowych. Stosowana terapia nie modyfikowała biochemicznych parametrów wydolności nerek, nie wpływała na częstość występowania chorób nowotworowych, a u żadnej z kobiet nie stwierdzono wystąpienia mięsaka kości. U niektórych pacjentek, zwłaszcza leczonych wyższą dawkę PTH, stwierdzono nieznacznie podwyższone wartości kalcemii oznaczanej po upływie 4-6 godzin od iniekcji. Wymusiło to ograniczenie lub przerwanie suplementacji wapnia, a w niektórych przypadkach redukcję o połowę przyjmowanej dawki parathormonu. Rekombinowany (1-34) PTH nie wpływał natomiast na częstość występowania hiperkalcemii. Wydaje się, że już wkrótce dostaniemy w swoje ręce potężny i wysoce efektywny oręż w leczeniu zaawansowanej osteoporozy. Parathormon, szczególnie w dawce 20 µg dziennie, okazał się lekiem bezpiecznym, silnie stymulującym odbudowę zniszczonej struktury kostnej i co najważniejsze - znacznie zmniejszającym ryzyko złamań szkieletu nawet u osób w bardzo zaawansowanej fazie choroby.

LITERATURA [NIH] National Institute of Health. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am.J.Med.*, 1993, 94: 646-50. Cummings S.R., Black D.: Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am.J.Med.* 1995, 98: 24S-28S. Melton L.J. i wsp.: Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am.J.Epidemiol.* 1989, 5: 1000-11. Riggs B.L. i wsp.: Effect of fluoride treatment on fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* 1990, 12: 802-9. Cummings S.R. i wsp.: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998, 280: 2077-82. Ettinger B. i wsp.: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999, 282: 637-49. Harris S.T. i wsp.: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999, 282: 1344-52. Mundy G.R., Rodman G.D.: Osteoclast ontogeny and function. w: Peck W.A. (ed) *Bone and mineral Research*, Elsevier, Amsterdam, 1987, vol.5, 209-280. Bringhurst F.R.: Calcium and phosphate distribution, turnover, and metabolic action. w: DeGroot L.J. (ed)

Endocrinology 1989; 805-43. Kronenberg H.M.: Parathyroid hormone: mechanism of action. w: Favus M.J. (ed) Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. New York: Raven Press. 1993: 58-60. Hock J.M., Gera I.: Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. J. Bone Miner. Res. 1992, 1: 65-72. Tam C.S. i wsp.: Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: Differential effects of intermittent and continuous administration. Endocrinology 1982, 2: 506-12. Hock J.M., Fonseca J.: Anabolic effect of human synthetic parathyroid hormone (1-34) depends on growth hormone. Endocrinology 1990, 4: 1804-10. Ma Y.F. i wsp.: Effects of prostaglandin E2 and F2(on the skeleton of ovariectomized rats. Bone 1995, 6: 549-54. Takahashi H.E. i wsp.: Effect of intermittent administration of human parathyroid hormone (1-34) on experimental osteopenia of rats induced by ovariectomy. Cells and Materials. 1991, Suppl.1: 113-7. Liu C.C., Kalu D.N.: Human parathyroid hormone (1-34) prevents bone loss and augments bone formation in sexually mature ovariectomized rats. J. Bone Miner. Res. 1990, 9: 973-82. Wronski T.J., Yen C.F.: Anabolic effect of parathyroid hormone on cortical bone in ovariectomized rats. Bone 1994, 1: 51-8. Mosekilde L. i wsp.: PTH has a more pronounced effect on vertebral bone mass and biomechanical competence than antiresorptive agents (estrogen and bisphosphonate) - assessed in sexually mature, ovariectomized rats. Bone, 1994, 4: 401-8. Sato M. i wsp.: Biosynthetic human PTH (1-34) effects on bone quality in aged ovariectomized rats. Endocrinology 1997, 10: 4330-7. Qi H., Wronski T.J.: A comparison of the anabolic effects of parathyroid hormone at skeletal sites with moderate and severe osteopenia in aged ovariectomized rats. J. Bone Miner. Res. 1995, 6: 948-55. Wronski T.J. i wsp.: Parathyroid hormone is more effective than estrogen or bisphosphonates for restoration of lost bone mass in ovariectomized rats. Endocrinology 1993, 2: 823-31. Hodsman A.B. i wsp.: The addition of a raloxifene analog (LY117018) allows for reduced PTH (1-34) dosing during reversal of osteopenia in ovariectomized rats. J. Bone Miner. Res. 1999, 5: 675-9. Neer R.M. i wsp.: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N. Engl. J. Med. 2001, 19: 1434-41. Brommage R. i wsp.: Daily treatment with human recombinant parathyroid hormone (1-34), LY333334, for 1 year increases bone mass in ovariectomized monkeys. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84: 3757-63. Burr D.B. i wsp.: Intermittently administered hPTH 1-34 treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. J. Bone Miner. Res. 2001, 1: 157-65.

Tekst pochodzi ze strony www.osteoforum.org.pl Artykuł znaleziony przez Judytę Nowak.