

Ze světové literatury

Nielsen TF, Ravn P, Bagger YZ, Warming L, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2004 Feb; 15(2): 168–74.

E-mail: tn@ccbr.dk

Cílem studie bylo zjistit účinnost pulsní léčby estrogeny (17-beta estradiol intranasálně) v prevenci ztrát kostní hmoty po menopauze. Studie se zúčastnilo 386 žen (věk 40–65let) do 5 let po menopauze. Náhodně byly rozděleny do skupin léčených po dva roky 150 µg nebo 300 µg 17-beta estradiolu či placebem. Ženy s intaktní děložou dostávaly ještě 200 mg progesteronu denně po 14 dní od 28. dne cyklu. Ženy vybrané k terapii placebem dostávaly placebo i místo progesteronu. Primárním cílem studie bylo sledování změn denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti L-páteře a krčku femuru. Dále byly monitorovány změny biochemických markerů kostního obratu: plasmatické koncentrace osteokalcinu (sOC) a koncentrace C-terminálních telopeptidů (uCTX) v moči. BMD se u aktivně léčených žen zvýšila v závislosti na dávce – rozdíl od placebové skupiny činil v axiálním skeletu při dávce 150 µg 5,2 %, při dávce 300 µg 6,7 %; v oblasti krčku femuru byla táž data 3,2 % a 4,7 % ($p < 0,001$). U žen na placebo byl zaznamenán pokles BMD o 3,2 % v bederní páteři a 3,3 % v krčku femuru oproti hodnotám na začátku studie ($p < 0,001$). U žen s nejméně jedním rizikovým faktorem osteoporózy byly rozdíly mezi placebovou skupinou a léčenými 150 µg či 300 µg ještě vyšší jak v bederní páteři (5,4 % a 7,4 %), tak na femuru (4,0 % a 5,2 %). V souhlasu s tím poklesly koncentrace uCTX a sOC při 150 µg dávce o 39 % a 22 %, při 300 µg dávce o 46 % a 27 % vůči výchozím hodnotám (v porovnání s placebem vše $p < 0,001$). Mezi koncentracemi markerů kostního obratu po roce studie a hodnotami BMD po dvou letech byla nalezena významná korelace. Znamená to, že laboratorní kostní markery mají vůči BMD během hormonální léčby prediktivní výpověď. Terapie byla dobře tolerována. Výše popsaná studie dokumentuje, že pulsní léčba estrogeny v denní dávce 150 a 300 µg je v závislosti na dávce prevencí ztráty kostní hmoty v axiálním skeletu i krčku femuru a vede k normalizaci markerů kostního obratu na premenopauzální hodnoty.

Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell.* 2003 Oct 17;115(2):151–62.

Laboratorní krysy s delecí genu pro TSH mají osteoporózu. Překvapivé je, že jsou postiženi i heterozygoti, přestože jejich funkce štítné žlázy jsou normální – 50 % TSH receptorů postačuje pro buňky thyroidey, ne však pro buňky kostní. Dříve se předpokládalo, že kostní změny při onemocnění štítné žlázy jsou přímým následkem změn koncentrací tyroidních hormonů, ale tato práce ukazuje, že osteoblasty i osteoklasty mají receptory pro TSH, jejichž prostřednictvím TSH potlačuje formaci osteoklastů a diferenciaci osteoblastů.

VanHouten JN, Dann P, Stewart AF, Watson CJ, Pollak M, Karaplis AC, Wysolmerski JJ. Mammary-specific deletion of parathyroid hormone-related protein preserves bone mass during lactation. *J Clin Invest.* 2003 Nov;112(9):1429–36.

Savci během laktace obětují část svého kostního minerálu, aby zabezpečili potomkům řádný přísun kalcia. Děje se tak i v nepřítomnosti parathormonu či vitamínu D. Ke ztrátě kostní hmoty dochází pravděpodobně vlivem parathormon-related peptidu (PTHrP), který je během laktace secernován do mléka a zřejmě i do krevního oběhu. Práce dokazuje, že odstranění genu pro

PTHrP v myši mléčné žláze snižuje kostní obrat, tlumí ztrátu kostní hmoty a zabraňuje kompenzačnímu vzestupu kalcitriolu. PTHrP, jinak tkáňový cytokin, je během laktace cirkulující hormon, který řídí kompenzační děje v ledvinách a kostní hmotě při ztrátě kalcia. V tomto modelu je také PTHrP z mléka odstraněn a bude důležité pozorovat, jaké to bude mít důsledky na vývoj mláďete.

Hofbauer LC, Schoppet M, Schuller P, Viereck V, Christ M. Effects of oral contraceptives on circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand serum levels in healthy young women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Feb;60(2):214–9.

Osteoprotegerin (OPG) se podílí na metabolismu kostní hmoty bloádou ligandu receptoru aktivátoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL), který je jedním z hlavních regulátorů funkce osteoklastů. In vitro je produkce OPG v buňkách osteoblastické linie stimulována estrogeny, což je považováno za protektivní parakrinní mechanismus působení estrogenů na skelet. K upřesnění působení estrogenů na systém OPG/RANKL in vivo vyšetřovali autoři hladiny OPG a volného i celkového solubilního RANKL (sRANKL) v séru zdravých mladých žen, které užívaly ($n = 30$) nebo neužívaly ($n = 25$) kombinovanou perorální antikoncepci estrogenu s progestinem. Měřené parametry byly stanoveny metodou ELISA.

Výsledky: ženy s antikoncepcí měly vyšší sérové hladiny OPG ($p = 0,0003$), zatímco koncentrace volného ($p = 0,55$) ani celkového ($p = 0,24$) sRANKL se v obou skupinách nelišily. To znamená vyšší poměr OPG/ volný sRANKL ($p = 0,02$) u žen s perorální antikoncepcí. Během cyklu se u žen bez antikoncepce sérová koncentrace OPG ($p = 0,22$) a volného sRANKL ($p = 0,99$) nemění, zatímco hladiny celkového sRANKL stoupají ve folikulární fázi oproti fázi luteální ($p = 0,02$).

Závěry: užívání perorální antikoncepce je spojeno se vzestupem sérové koncentrace OPG, ne však sRANKL, takže stoupá OPG/sRANKL poměr. Tento fakt může přispívat k pozitivnímu vlivu perorální antikoncepce na stav skeletu.

Mastro AM, Gay CV, Welch DR, Donahue HJ, Jewell J, Mercer R, DiGirolamo D, Chislock EM, Guttridge K. Breast cancer cells induce osteoblast apoptosis: A possible contributor to bone degradation. *J Cell Biochem.* 2004 Feb 1;91(2):265–76.

Buňky karcinomu prsu převážně metastázuji do kostí. To vede ke ztrátě kostní hmoty, bolestem a porušením funkcí skeletu. Jeden ze způsobů, kterým buňky karcinomu prsu působí negativně na remodelaci kostí, je aktivace osteoklastů. Zamezení tohoto děje však nevede k úpravě. Předpokládá se tedy též působení buněk karcinomu prsu na osteoblasty. Metastatické buňky karcinomu prsu, MDA-MB-435 a MDA-MB-231, byly kultivovány s linií lidských osteoblastů hFOB1.19.

Výsledkem byl vzestup počtu apoptotických osteoblastů (detekováno TUNEL esejí či aktivitou kaspázy) na dvojnásobek. Nemetastazující buňky MDA-MB-468 podobný vliv neměly. Metastatické buňky karcinomu prsu zvyšují apoptózu osteoblastů. Mechanismu tohoto působení se zatím nepodařilo objasnit.

Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalmann B, Stahelin HB. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Feb;52(2):230–6.

Autoři zjišťovali vliv terapie alfacalcidolem na riziko pádu seniorů v ústavní péči pomocí randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie. Účastnilo se jí 378 sledovaných

(191 žen a 187 mužů), kteří náhodně dostávali 1 µg alfa-kalcidolu nebo placebo po 36 týdnů. Na počátku studie a každých dvanáct týdnů byly všem zúčastněným vyšetřeny plazmatické koncentrace kalcidiolu, kalcitriolu a intaktního parathormonu. Současně se zamenával počet pádů i osob, které upadly a také byl sledován příjem kalcia v potravě.

Výsledky: po 36 týdnech bylo ve skupině léčené alfa-kalcidolem méně osob se záznamem pádu než v placebové skupině. Rozdíl dosáhl významnosti u podskupiny s příjmem kalcia nad 512 mg denně ($p = 0,42$). Podávání alfa-kalcidolu bylo též, nezávisle na příjmu kalcia, spojeno s 37,9% snížením koncentrace parathormonu ($p < 0,0001$). Nebyl pozorován žádný případ klinicky manifestní hyperkalcemie.

Závěr: Za předpokladu minimálního příjmu kalcia nad 512 mg/den léčba alfa-kalcidolem významně a bezpečně snižuje počet pádů u seniorů v ústavní péči.

Panneman MJ, Lips P, Sen SS, Herings RM.

Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture. Osteoporos Int. 2004 Feb;15(2):120–4.

E-mail: ron.herings@pharmo.nl

Záměrem bylo zjistit, jaká část nemocných je v prvním roce po hospitalizaci pro zlomeninu léčena se zaměřením na osteoporózu a jak vydání doporučených postupů k terapii osteoporózy v letech 1998–2000 ovlivnilo pravděpodobnost jejího zahájení po fraktuře. Retrospektivně byly zhodnoceny údaje od 1 654 nemocných ve věku 50 a více let, hospitalizovaných pro zlomeninu po nekomplikovaném pádu. Většinu nemocných tvořily ženy (73 %) a šlo převážně o fraktury femuru (51 %). Jen 247 z 1 654 pacientů (15 %) dostalo během prvního roku po propuštění do domácí péče antiosteoporotickou terapii. 86 z nich (5 % celkového počtu) bylo léčeno vůbec poprvé, zejména bisfosfonáty. Pravděpodobnost zahájení antiosteoporotické terapie po utrpné fraktuře se během roku nijak neměnila. Navzdory vydání „guidelines“ k terapii osteoporózy v roce 1999 zůstává většina nemocných v Holandsku po zlomenině neléčená a nebezpečí osteoporózy je stále podceňováno.

Kantor SM, Ossa KS, Hoshaw-Woodard SL, Lemeshow S.

Height loss and osteoporosis of the hip. J Clin Densitom. 2004 Spring;7(1):65–70.

Osteoporóza proximálního femuru má přímý vztah k frakturám v této oblasti. Snížení výšky postavy představuje častou manifestaci osteoporózy axiálního skeletu a je v běžné praxi velmi jednoduše prokazatelné. Cílem studie bylo určit, zda pokles výšky postavy má vztah ke snížení hustoty kostního minerálu v oblasti proximálního femuru. Data ke zpracování poskytlo 2 108 žen. Hodnotila se maximální dosažená výška postavy v dospělosti, současná výška

postavy a celková hustota kostního minerálu proximálního femuru, spolu s dalšími demografickými údaji a záznamem rizikových faktorů. K určení vztahu mezi ztrátou výšky postavy a osteoporózou byla použita metoda multinomiální logistické regrese. Autoři zjistili, že snížení postavy o dva palce a více je vysoce významným faktorem v předpovědi osteoporózy v oblasti kyčle. Pokud je u ženy pokles výšky postavy v rozmezí 2–3 palce, má tato 4,4x vyšší pravděpodobnost osteoporózy v oblasti kyčle (95% interval pravděpodobnosti 2,6–7,4). Žena s poklesem výšky o více než tři palce má šanci na osteoporózu proximálního femuru zvýšenou 9,6x (95% interval pravděpodobnosti 4,8–19,2).

Výsledky byly korigovány na věk, hmotnost a maximálně dosaženou výšku postavy.

Závěr: ztráta výšky postavy může být důležitým symptomem i při pátrání po osteoporóze proximálního femuru. Posuzování poklesu výšky postavy by se v ambulantní praxi mělo stát součástí rutinního vyšetření.

Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY.

The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004 Jan 29;350(5):459–68. Comment in: N Engl J Med. 2004 Jan 29;350(5):504–6.

E-mail: pierre.meunier@laennec.univ-lyon1.fr

Ranelát stroncia podávaný perorálně zvyšuje kostní formaci a snižuje resorpci kosti. Ve druhé fázi klinické studie s tímto preparátem bylo u postmenopauzálních žen prokázáno snížení rizika vertebrálních zlomenin a vzestup hustoty kostního minerálu. Ve třetí fázi studie byla hodnocena účinnost ranelátu stroncia v prevenci vertebrálních zlomenin. Náhodně vybrané postmenopauzální ženy ($n = 1\,649$) s osteoporózou, dokumentovanou densitometricky, a nejméně s jednou vertebrální frakturou dostávaly denně dva gramy ranelátu stroncia nebo placebo po dobu tří let. Obě skupiny byly suplementovány kalcie a vitamínem D. RTG páteře se hodnotilo každý rok a densitometrii skeletu podstoupily sledované ženy každých 6 měsíců.

Výsledky: U žen léčených ranelátem stroncia došlo během studie k menšímu počtu nových zlomenin obratlů než ve skupině placebové. Terapie vedla ke snížení rizika fraktury o 49 % v prvním roce studie a o 41 % během celého tříletého sledování (relativní riziko 0,59; 95 % interval pravděpodobnosti 0,48–0,73). Ranelát stroncia vedl za 36 měsíců ke vzestupu hustoty kostního minerálu o 14,4 % v bederní páteři a o 8,3 % v krčku femuru ($p < 0,001$ pro oba parametry). Ve výskytu nežádoucích reakcí nebyl mezi skupinami významný rozdíl.

Závěr: Léčba postmenopauzální osteoporózy ranelátem stroncia vede k časné a přetrvávající redukci rizika vertebrálních zlomenin.