

Ze světové literatury

Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study

Bone 2004;34:728–35.

Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Mollgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C.

Center for Clinical and Basic Research A/S, Ballerup, Denmark.

Hormonální substituční léčba (HRT) je často indikována po dobu několika let k potlačení menopauzálních symptomů. Dlouhodobé používání HRT k primární prevenci osteoporózy běžně doporučováno není, ale zkoumání vlivu omezené doby terapie na skelet se těší velkému zájmu. Autoři studovali účinky 2–3letého podávání HRT ženám v časně menopauze ve vztahu k možnému dlouhodobému vlivu této léčby na ztrátu kostní hmoty a výskyt fraktur. Studie se zúčastnilo 347 zdravých postmenopauzálních žen s normálním množstvím kostní hmoty, které dříve participovaly na některé z HRT studií a které byly znovu vyšetřeny po 5, 11 a 15 letech po hormonální léčbě. 236 žen dříve dostávalo HRT nebo placebo po dobu 2–3 let a pak už neměly žádnou terapii ovlivňující skelet, zbylých 84 žen bylo léčeno HRT i později či dosud. Všechny ženy měly na začátku a konci studií, jichž se účastnily (a též při sledování) vyšetřenou denzitu kostního minerálu (BMD) axiálního skeletu a obsah minerálu v kosti (BMC) na předloktí. Autoři ženy vyšetřili radiologicky k vyloučení vertebrálních zlomenin a shromáždili informace o nonvertebrálních frakturách. Ženy, které byly v minulosti léčeny HRT, vykazují v porovnání s placebovou skupinou významně vyšší hodnoty BMD i BMC ($> 5\%$) i řadu let po ukončení léčby. Po vysazení HRT se rychlost ztrát kostní hmoty vrátila do běžných hodnot pozorovaných u postmenopauzálních žen. Příznivý vliv na kostní hmotu provázelo ve srovnání s placebovou skupinou i významné snížení rizika všech typů osteoporotických zlomenin ($OR = 0,48/95\% \text{ CI}, 0,26–0,88$). „Fast losers“ z placebové skupiny měly více než čtyřnásobné riziko zlomeniny než ženy, které absolvovaly krátkodobou terapii HRT s následným běžným tempem ztráty kostní hmoty po jejím vysazení.

I krátkodobá terapie HRT v časném postmenopauzálním období má dlouhodobý příznivý vliv na prevenci ztrát kostní hmoty a výskyt osteoporotických zlomenin.

A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone

Bone 2004;34:747–54.

Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, Stuckey BG, Dhaliwal SS, Bhagat CI, Retallack RW, Kent GN, Drury PJ, Vasikaran S, Gutteridge DH.

Department of Endocrinology and Diabetes, Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, WA 6009, Australia.

Bisfosfonáty druhé a třetí generace jsou při Pagetově chorobě lékem volby. Autoři provedli dvoutetou randomizovanou studii, porovnávající perorální léčbu alendronátem a i.v. terapii pamidronátem u 72 nemocných s Pagetovou chorobou. Randomizace byla provedena na základě počáteční hodnoty plazmatické aktivity ALP a předchozí terapii bisfosfonáty (ano či ne). Všichni již dříve léčeni dostali pamidronát. Schéma terapie spočívalo v podávání pamidronátu (60 mg) ve formě jednorázové infuze každé tři měsíce, alendronát byl podáván v denní dávce 40 mg v tříměsíčních kú-

rách. Léčba pokračovala, dokud nedošlo k biochemické remisi (plazmatická aktivita ALP a poměr deoxyrydinolinu ku kreatininu v moči v normálním rozmezí), nebo jasnému plateau. Po roce studie byli nemocní, kteří nereagovali na pamidronát, převedeni na alendronát. V této době dosáhlo biochemické remise 31/36 (86 %) nemocných léčených od začátku alendronátem ve srovnání s 21/36 (56 %) nemocnými na pamidronátu ($p = 0,017$). Při terapii alendronátem došlo k významnějšímu poklesu ALP ($p < 0,001$) i poměru deoxyrydinolinu ku kreatininu v moči ($p < 0,001$). U dříve neléčených vedl alendronát k remisi u 20/22 (91 %) pacientů v porovnání s 19/22 (86 %) na pamidronátu. Rozdíl není statisticky významný, nicméně alendronát vedl k významnějšímu poklesu obou biochemických ukazatelů (ALP $p = 0,014$; DPD/cr $p < 0,001$). U již dříve léčených alendronát navodil remisi u 11/14 (79 %), pamidronát u 2/14 (14 %) ($p < 0,001$), a to s významnějším snížením obou biochemických parametrů ($p < 0,001$). Autoři uzavírají, že u dříve neléčených nemocných s Pagetovou chorobou je dosažení biochemické remise pomocí pamidronátu či alendronátu obdobné. U nemocných již dříve léčených pamidronátem se jeví alendronát lékem účinnějším.

The skeletal effects of glucocorticoid excess override those of orchidectomy in mice

Endocrinology 2004;145:1980–7.

Weinstein RS, Jia D, Powers CC, Stewart SA, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC.

University of Arkansas for Medical Sciences, Division of Endocrinology and Metabolism, 4301 West Markham Street, Slot 587, Little Rock, Arkansas 72205–7199. weinsteinroberts@uams.edu.

Uvádí se, že hypogonadismus přispívá k rozvoji steroidy indukované osteoporózy, ale nejsou pro to dostatečné důkazy. Hypogonadismus, stejně jako nadbytek glukokortikoidů, vede ke ztrátě kostní hmoty, avšak příslušný buněčný mechanismus těchto dějů se liší.

Ztráta pohlavních hormonů zvyšuje kostní obrat stimulací diferenciace osteoblastů i osteoklastů. Nadbytek glukokortikoidů naopak kostní remodelaci snižuje. Oba stavy nicméně podporují apoptózu osteoblastů, tlumí apoptózu osteoklastů a důsledkem je nedostatečná reparace resorbované kosti. Autoři sledovali tyto děje a porovnávali účinky orchidektomie, nadbytku glukokortikoidů a kombinovaného stavu na laboratorních zvířatech. Po 28 dnech, při monoterapii prednisolonem nedošlo k poklesu koncentrace volného testosteronu ani hmotnosti semenného vajíčku. Denzita kostního minerálu obratlů a mechanická odolnost kosti poklesla u zvířat léčených prednisolonem či po orchidektomii stejnou měrou, změny však neměly aditivní efekt. Orchidektomie podle očekávání vedla ke stimulaci prekurzorů osteoblastů i osteoklastů, ale při současné terapii glukokortikoidy k ní nedošlo. Prednisolon současně zabránil zvýšení množství osteoidu, počtu osteoblastů, osteoklastů, formaci kosti a vzestupu aktivní frekvence, navozeném orchidektomií. Apoptóza osteoblastů stoupala u myši na prednisolonu i u zvířat po orchidektomii, vzestup však nebyl aditivní. Práce dokládá, že hypogonadismus není průvodním jevem glukokortikoidy indukované osteoporózy a že nepříznivé vlivy na kost, způsobené nadbytkem glukokortikoidů dominují nad skeletálními následky orchidektomie.