

Některé novinky v osteoporóze a metabolismu kostní tkáně

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Osteocentrum, ÚKBD, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK, Hradec Králové

Osteoporóza, byť už zdaleka není převratnou novinkou, nás neustále překvapuje mnoha novými poznatky. Množí se údaje o nové léčbě, poznatky o mechanismu účinku – ale i vedlejších účincích léčby již zavedené, o tom, zda a jak léčba osteoporózy může ovlivňovat hojení zlomenin. V posledních letech stoupá raketově počet publikací o vazbě mezi metabolismem kostní tkáně a metabolismem celého organismu a trvalým medicínským a hojně diskutovaným „hitem“ zůstává problematika vitaminu D.

Klíčová slova: osteoporóza, terapie, vitamin D, léčba fraktur.

Some advances in osteoporosis and bone metabolism

Although no longer a breakthrough issue, the field of osteoporosis surprises with a lot of new advances. There have been increasing data on new treatment and new knowledge has emerged on the mechanism of action as well as on the side effects of well-established treatment, and on whether and how osteoporosis treatment can affect fracture healing. In recent years, there has been a meteoric rise in the number of publications on the link between bone metabolism and whole-body metabolism and the issue of vitamin D has remained an evergreen and much-discussed "hit" in medicine.

Key words: osteoporosis, treatment, vitamin D, fracture treatment.

Med. praxi 2012; 9(11): 428–430

Terapie osteoporózy

Dominantním způsobem léčby osteoporózy je antiresorpční terapie, představovaná především bisfosfonáty. Jejich spektrum narůstá; základní chemickou charakteristikou stále zůstává přítomnost aminoskupiny ve vedlejších řetězcích. Jejich hlavní efekt je v útlumu aktivity osteoklastů a útlumu osteoklasty-vyvolané kostní resorpce s následným vzestupem kostní minerální hustoty (BMD) a mineralizace kostní tkáně. V důsledku toho klesá riziko i výskyt fraktur. Trvalou otázkou zůstává, zda se zvýšená mineralizace týká jen již existující kostní tkáně nebo též nově formovaného osteoidu. V návaznosti na experimenty na zvířatech i z klinických nálezů především kostních biopsií se zdá být prokázáno (8), že při dlouhodobé léčbě je mineralizace trabekulární kosti homogenní a předpokládaná (a obávaná) ložiska hypermineralizované tkáně nejsou patrná. Stoupá počet kostních mineralizačních jednotek. Detailní účinky jednotlivých bisfosfonátů se pochopitelně liší, tak jako se liší jejich afinita ke kostní tkáni a následná retence v ní či jejich efekt na buněčný metabolismus. Skutečností zůstává, že léčba bisfosfonáty je provázena nejen poklesem kostní resorpce, ale následně v důsledku coupling efektu také poklesem kostní novotvorby. Resorpce a novotvorba kosti jsou velmi úzce propojeny, což představuje hlavní limitaci při používání antiresorptiv. Vazba mezi osteoblasty a osteoklasty je zprostředkována

především systémem osteoprotegerin-RANKL-RANK. Ukázalo se však, že hlavním mechanismem, kterým je novotvorba kosti tlumena, je signální cesta Wnt/ β -catenin, tedy systém, který reguluje genovou expresi v jádrech osteoblastů. Tím dochází k poklesu dozrávání i aktivity osteoblastů a tedy i kostní novotvorby. Hlavní roli v tomto procesu hrají inhibitory systému Wnt/ β -catenin, především solubilní antagonisté. Z nich má zřejmě rozhodující roli sclerostin. Jde o cytokin, secernovaný dominantně osteocyty, které touto cestou regulují metabolismus kostní tkáně, především v závislosti na mechanické zátěži kosti. Sclerostin blokuje uvedenou signální cestu Wnt/ β -catenin a tím tlumí novotvorbu kosti. Je známo, že postmenopauzální ženy mají vyšší koncentraci sclerostinu v séru a že tato hladina je ovlivněna estrogeny. Léčba bisfosfonáty sekundárně zvyšuje produkci sclerostinu, a tím způsobuje i útlum kostní novotvorby (9). Terapeutickým oknem, které zaručuje dobrý efekt léčby bisfosfonáty, je pak rozdíl mezi stupněm útlumu aktivity osteoklastů a rychlým nástupem tohoto útlumu a následným méně vyjádřeným, poklesem novotvorby.

Antiresorpční léčba bisfosfonáty má – mimo velmi pozitivní efekt – také svá rizika. Po mnoha diskuzích o zvýšení incidence osteonekrózy čelisti (týká se především vysokých dávek intravenózně podávaných bisfosfonátů u pacientů s maligními chorobami) jsou nyní nejvíce diskutované tzv. nizkoenergetické fraktury dlouhých

kostí, které se mohou při dlouhodobé léčbě bisfosfonáty objevit. Zdá se, že by dlouhodobá léčba některými velmi účinnými bisfosfonáty mohla vést ke vzniku „křehčích“ kostí se zvýšenou lomivostí. Popsány jsou především atypické subtrochanterické fraktury femuru, fraktury diafýzy femuru, ale i atypické fraktury humeru, jejichž vazba k léčbě bisfosfonáty se však prokázat nepodařilo (22). Výskyt těchto atypických fraktur se v různých studiích liší. Velké populační studie však prokazují velmi vzácný výskyt takových fraktur. Jedna z největších studií v USA, která sledovala 33 815 pacientů (12), našla relativní incidenci 1,46/1 000 osob/rok ve skupině pacientů léčených bisfosfonáty a 1,43/1 000 osob/rok ve skupině léčené raloxifenem nebo kalcitoninem. I přes obrovský počet osob ve studii nebyly údaje o tom, že při léčbě delší než 5 let může výskyt atypických fraktur stoupat, dostatečně statisticky významné. Přesto je však potřeba dlouhodobě léčeným osobám věnovat zvýšenou pozornost a při trvajících bolestech femurů a rtg známkách ztlustění subtrochanterické oblasti raději zvážit změnu terapie. Prokázáno se zdá, že výskyt těchto atypických fraktur stoupá s věkem pacientů (především ve vysokých věkových skupinách nad 80 a 90 let), dalšími rizikovými faktory jsou obezita a demence (14). Zdá se, že tzv. lékové prázdniny po delší léčbě alendronátem či risedronátem (cca po pěti letech) by mohly být prospěšné – efekt léčby přetrvává asi rok a pak je možné s léčbou pokračovat (5). V každém pří-

padě je zcela evidentní, že benefit antiresorpční léčby je statisticky vysoce převažující nad jejími riziky; musíme si jich však být vědomi.

Osteoanabolická léčba má mnohé výhody – přímo zvyšuje množství kostní hmoty, množství a pevnost a koherenci trabekul v trámčité kosti a další. Samozřejmě i osteoanabolická léčba v důsledku zmíněného coupling-efektu vede (s časovým zpožděním) ke vzestupu kostní resorpce; terapeutické okno je však nesrovnatelně větší. Parathormon v anabolických, intermitentně podávaných dávkách, ať již ve formě celé molekuly (1–84) či aktivního fragmentu (1–34) zvyšuje kostní novotvorbu nejen v trámčité, ale i v kortikální kosti, a to i na místech, které nebyly zasaženy předchozí resorpcí. Osteoanabolický efekt je navíc propojen s vlivem na VEGF (vasikulární endoteliální růstový faktor), čímž přibližuje krevní cévy místům kostní novotvorby (18), což má nepochybně podpůrný léčebný efekt. Léčba je velmi účinná, je však časově limitovaná na maximálně dva roky a je (především pro vysokou cenu) v ČR limitována pro použití ve specializovaných osteocentrech. Vzhledem k tomu, že anabolická léčba působí především stimulací Wnt signalizace v osteoblastech, hledají se i další cesty, jak tuto cestu aktivovat. Jednou z velmi perspektivních možností je použití již zmíněného sklerostinu, přesněji řečeno protilátky proti sklerostinu. Sklerostin je solubilním blokátorem přenosu signálu Wnt. Vzhledem k tomu, že Wnt stimuluje genovou transkripci v osteoblastech, útlum sklerostinu a v důsledku toho zvýšená transdukce Wnt signálu, má osteoanabolický účinek (2). Základem tohoto poznatku byl nález vysoké kostní hmoty u van Buchemova syndromu a sklerostózy, jejichž genetickým podkladem je právě porucha sekrece sklerostinu. V pokusech na experimentálních zvířatech protilátka proti sklerostinu zvyšuje kostní minerální hustotu a pevnost vlivem na trabekulární i kortikální kostní tkáň a upravuje ztrátu kosti, vyvolanou ovariectomií. U stárnoucích zvířat zvyšuje kostní formaci a kostní hmotu a pevnost kostí jak v páteři, tak v dlouhých kostech (femuru). Překvapivě má dobrý efekt i u imobilizovaných jedinců a mohla by tedy být vhodným lékem i u nepohyblivých osob. V těchto měsících jsou publikovány i výsledky fáze I klinických testování a předběžné výsledky fáze II, které prokazují vzestup BMD po 12měsíční léčbě dokonce větší než při léčbě teriparatidem (2).

I když se vrátíme k „základům“ léčby, tedy zvýšení příjmu kalcia a vitaminu D, nacházíme mnoho nových informací. Stále diskutovanou zůstává otázka, zda dlouhodobá suplementa-

ce kalcium zvyšuje či nezvyšuje incidenci a tíži aterosklerotických změn v cévách a výskyt kalcifikací cévních stěn. Existují data o zvýšeném riziku infarktu myokardu a mozkové cévní příhody při dlouhodobé suplementaci kalcium (3), jakož i práce, neprokazující žádný negativní vliv podávání kalciové suplementace (v dávce 1200 mg/d) u starších žen (13). V současné době je možno považovat za prokázané, že současná suplementace kalcium a vitaminem D nemá negativní efekt na kardiovaskulární systém a její význam pro správnou léčbu osteoporózy je zcela esenciální.

Práci o vitaminu D přibývá exponenciálně a prokazují, že vitamin D zdaleka není jen „vitaminem důležitým pro dobrý růst kostí“, ale zasahuje do mnoha dalších tělesných funkcí a oblastí. Deficit vitaminu D je obviňován ze zvýšeného rizika rakoviny, autoimunních chorob, infekcí (především tuberkulózy), diabetu typu 2, metabolického syndromu, hypertenze, kardiovaskulárních chorob, poklesu intelektu a dokonce i celkové mortality (7). Z hlediska metabolismu kostní tkáně zvyšuje vstřebávání kalcia a udržuje bilanci v hladinách kalcia a fosforu a je nezbytný pro rovnováhu mezi kostní formací a resorpcí. Ukazatelem nutričního stavu vitaminu D je hladina 25-hydroxyvitaminu D, jehož poločas je přibližně 21 dnů a dobře tedy odráží saturaci organismu. Pokles pod 50 nmol/l je spojován s vyšším rizikem fraktur proximálního femuru, především u kavkazské populace; u hispánců, asiátů či černochů jsou vztahy odlišné (4). Vitamin D, především v kombinaci s podáváním kalcia, signifikantně snižuje riziko pádů (15) a následných fraktur. Základem však je společná suplementace kalcia a vitaminu D; ta má nejen významně lepší efekt na metabolismus kostní tkáně a snížení rizika pádů, nemá ale ani negativní efekt na cévní systém (15). Receptory ve svalové tkáni dobře vysvětlují asociaci mezi deficitem vitaminu D a myopatií, svalovou slabostí a dokonce i bolestmi svalů. Korekce deficitu vitaminu D signifikantně snižuje riziko pádů. Jaké jsou optimální dávky vitaminu D a jeho koncentrace v séru je stále předmětem diskuzí. Je těžké odlišit, co je důsledek seriózních klinických studií a vědeckých poznatků a co je jen módní a různě podporovanou vlnou – jen pro ilustraci: prodej vitaminu D v USA stoupl mezi lety 2001 a 2009 ze 40 milionů dolarů na 425 milionů. Institute of Medicine v USA (IOM) doporučuje udržovat hladinu vitaminu D v séru nad 50 nmol/l, což prozatím většina populace nedosahuje. Osoby, které jsou zvláště ohroženy nedostatkem vitaminu D, jsou nemocní křivici,

osteomalácií, ale i osteoporózou, chronickým selháním ledvin, selháním jater, malabsorpčními syndromy, hyperparatyreózou, granulomatózními chorobami či lymfomy, těhotné a kojící ženy, starší populace a obězní osoby. Doporučení této organizace pro optimální hladiny vitaminu D je 75 nmol/l (pro 25(OH) D). Skutečností je, že většina populace je deficitní z hlediska potřeb organismu pro vitamin D a jeho suplementace (protože přirozený zdroj, jímž jsou UV paprsky slunečního záření, je obviňován ze zvyšování rizika karcinomů kůže a je uměle limitován) se zdá být obecně nezbytná. Doporučená denní dávka je 800–1 000 IU denně, nejsou-li kontraindikace.

Samostatnou kapitolou je vliv antiosteoporotické léčby na léčbu a hojení zlomenin. Po dlouhou dobu byla antiresorpční léčba osteoporózy považována za nevhodnou, ba škodlivou pro hojení zlomenin. V poslední době se informace otáčejí: zdá se, že nejen osteoanabolická léčba, ale i antiresorpční léčba hojení zlomenin neškodí, ba dokonce někdy pomáhá. Výsledky studií jsou ovlivněny mnoha faktory, především způsobem a „pevností“ fixace kostních fragmentů. Podávání bisfosfonátů zlepšuje fixaci kovových implantátů v kostní tkáni, přinejmenším v případě dentálních implantátů. V experimentu (1) pokryli kovový implantační šroub tenkou vrstvou fibrinogenu a následně malým množstvím pamidronátu nebo ibandronátu. Takto upravené implantáty měly zvýšenou stabilitu v kosti a menší ztrátu okrajů kostní tkáně v okolí implantátů.

O vlivu antiresorpční léčby, především bisfosfonátů, na hojení zlomenin existuje ale stále ještě neuzavřená diskuze. Je obecně známo, že podávání bisfosfonátů zpomaluje tvorbu svalku a především v pokusech na experimentálních zvířatech je patrně potlačení kostní formace (20) a útlum tvorby intrakortikální nové kostní hmoty (11). I u pacientů po kompresní fraktuře obratlového těla byla pozorována porucha distribuce kostní minerální denzity (10) a snížená mineralizace kostní matrix. Stále diskutovanou je otázka útlumu resorpce poškozené kostní tkáně v místě zlomeniny a její potenciálně nepříznivý efekt na hojení zlomenin.

Nové poznatky přinášejí poměrně četné práce o úspěšném hojení fraktur při podávání osteoanabolické léčby, ať již deriváty parathormonu, tak stroncium ranelátem. Většina prací je prozatím experimentálních, sledujících jak zlepšení hojení kostního štěpu (18), tak zlepšení pevnosti fixačních šroubů či jiných kovových implantátů. Intermitentně podávaný teriparatid zlepšuje fixaci ortopedických implantátů. Daugaard (6) v expe-

rimentu na psech prokázal signifikantní vzestup apozice kosti a torzní pevnosti implantátu, zmenšení až vymizení mezery mezi kovovým implantátem a okolní kostí. Ukazuje se, že teriparatid zvyšuje prolouvanou tvorbu chrupavky a spojnicí graft-host tkáně. Zvyšuje se objem callusu, torzní rigidita i pevnost v ploše (19). Mechanismus tohoto efektu je stále ještě vyjasňován. Podávání teriparatidu podporuje transkripční faktory (SX 9) po několika dnech terapie (7.–10. den) stoupá i produkce blokátorů inhibitorů Wnt signalizace a tedy následně i aktivita osteoblastů. I ostatní anti-osteoporotické léky mají pravděpodobně na hojení zlomenin spíše příznivý efekt. Bisfosfonáty zvětšují objem svalku, i za cenu jeho pomalejšího vývoje. Monoklonální protilátka proti RANKL, denosumab, nejen nezpomaluje hojení zlomenin, ale při jeho podávání i u pacientů s čerstvými frakturami byl signifikantně menší počet komplikací a opožděného hojení, než u skupiny kontrolní. I testovaná protilátka proti sclerostinu má dobré oseointegrační efekty a zlepšuje hojení fraktur v experimentu (16). Objevují se i klinické studie, prokazující úspěšné zlepšení komplikovaných a obtížně se hojících zlomenin po podávání osteoanabolické léčby (17). Lze očekávat prudký nárůst takovýchto klinických studií, které nahradí ne zcela vzácné podávání osteoanabolických léků pro zlepšení hojení zlomenin systémem „off-label“.

Literatura

1. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *Bone* 2012; 50: 1148–1151.
2. Baron R, Hesse E. Update on Bone Anabolics in Osteoporosis Treatment: Rationale, Current Status, and Perspectives. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2012; 97: 311–325.
3. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium Supplements and Cardiovascular Risk. *J. Bone Miner. Res* 2011; 26: 899.
4. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau R, Barbour KE, Horwitz MJ, Bauer DC, Ensrud KE, Manson JE, Wactawski-Wende J, Shikany JM, Jackson RD. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Clinical Fracture Risk in a Multiethnic Cohort of Women: The Women's Health Initiative (WHI). *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26: 2378–2388.
5. Compston JE, Bilezikian JP. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: The Long and Short of It. *J. Bone Miner. Res* 2012; 27: 240–242.
6. Dugaard H, Elmengaard B, Andreassen T, Bechtold J, Lamberg A, Soballe K. Parathyroid hormone treatment increases fixation of orthopedic implants with gap healing: a biomechanical and histomorphometric canine study of porous coated titanium alloy implants in cancellous bone. *Calcif. Tissue Int.* 2011; 88: 294–303.
7. Engelman CD. Vitamin D Recommendations: The Saga Continues. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2011; 96: 3065–3066.
8. Fuchs RK, Faillace ME, Allen MR, Phipps RJ, Miller LM, Burr DB. Bisphosphonates do not alter the rate of secondary mineralization. *Bone* 2011; 49: 701–705.
9. Gatti D, Viapiana O, Adams S. Bisphosphonate treatment of postmenopausal osteoporosis is associated with a dose dependent increase in serum sclerostin. *Bone* 2012; 50: 739–742.
10. Hofstaetter JG, Hofstaetter SG, Nawrot-Wawrzyniak K, Hiertz H, Grohs JG, Trieb K, Windhager R, Klaushofer K, Roschger P. Mineralization pattern of vertebral bone material following fragility fracture of the spine. *J. Orthop. Res.* 2012; 30: 1089–1094.
11. Kidd JL, Cowling NR, Wu AC, Kelly WL, Forwood MR. Bisphosphonate treatment delays stress fracture remodeling in the rat ulna. *J. Orthop. Res.* 2011; 29: 1827–1833.
12. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral Bisphosphonates and Risk of Subtrochanteric or Diaphyseal Femur Fractures in a Population-Based Cohort. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26: 993–1001.
13. Lewis JR, Zhu K, Prince RL. Adverse Events From Calcium Supplementation: Relationship to Errors in Myocardial Infarction Self-Reporting in Randomized Controlled Trials of Calcium Supplementation. *J. Bone Miner. Res* 2012; 27: 719–722.
14. Maravic M, Ostertag A, Cohen-Solal M. Subtrochanteric/Femoral Shaft Versus Hip Fractures: Incidences and Identification of Risk Factors. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27: 130–137.
15. Murad MH, Elamin KB, Elnour NOA, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, Almandoz JP, Mullan RJ, Lane MA, Liu H, Erwin PJ, Hensrud DD, Montori VM. The Effect of Vitamin D on Falls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 2997–3006.
16. Ominsky MS, Li Ch, Li X, Tan HL, Lee E, Barrero M, Asuncion FJ, Swyer D, Han Ch-Y, Vlasseros F, Samadfam R, Jolette J, Smith SY, Stolina M, Lacey DL, Simonet WS, Paszty Ch, Li G, Ke HZ. Inhibition of Sclerostin by Monoclonal Antibody Enhances Bone Healing and Improves Bone Density and Strength of Nonfractured Bones. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26: 1012–1021.
17. Peichl P, Holzer LA, Maier L, Holzer G. Parathyroid hormone 1–84 accelerates fracture-healing in pubic bone of elderly osteoporotic women. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2011; 93: 1583–1587.
18. Prisby R, Guignandon A, Vanden-Bossche A, Mac-Way F, Linossier M-T, Thomas M, Laroche N, Malaval L, Langer M, Peter Z-A, Peyrin F, Vico L, Lafage-Proust M-H. Intermittent PTH (1–84) Is Osteoanabolic but Not Osteoangiogenic and Relocates Bone Marrow Blood Vessels Closer to Bone-Forming Sites. *J. Bone Miner. Res* 2011; 26: 2583–2596.
19. Reynolds DG, Takahata M, Lerner AL, O'Keefe RJ, Schwarz EM, Awad HA. Teriparatide therapy enhances devitalized femoral allograft osseointegration and biomechanics in a murine model. *Bone* 2011; 48: 562–570.
20. Sloan AV, Martin JR, Li S, Li J. Parathyroid hormone and bisphosphonate have opposite effects on stress fracture repair. *Bone* 2010; 47: 235–240.
21. Takahata M, Schwarz EM, Chen T, O'Keefe RJ, Awad HA. Delayed Short-Course Treatment With Teriparatide (PTH_{1–34}) Improves Femoral Allograft Healing by Enhancing Intramembranous Bone Formation at the Graft-Host Junction. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27: 26–37.
22. Yavropoulou MP, Giusti A, Ramautar SR, Dijkstra S, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Low-Energy Fractures of the Humeral Shaft and Bisphosphonate Use. *J. Bone Miner. Res.* 2012; 27: 1425–1431.

Článek přijat redakcí: 11. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2012

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.
Osteocentrum, Ústav klinické biochemie
a diagnostiky LF UK a FN
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
palicka@lfhk.cuni.cz
