

Antiosteoporotické léky selektivně ovlivňují parametry pevnosti kostí: duální účinek stroncium ranelátu

P. AMMANN

Division of Bone Diseases (WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention), Department of Rehabilitation and Geriatrics, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

SOUHRN

Ammann P.: **Antiosteoporotické léky selektivně ovlivňují parametry pevnosti kostí: duální účinek stroncium ranelátu**

Pevnost kostí je určena biomechanickými parametry, např. rozměry, tvarem, kostní hmotou a vnitřní kvalitou tkáně. Mnohé antiosteoporotické léky zvětšují množství kostní hmoty, ale také pozměňují kvalitu tkáně. Při posuzování patofyziologie osteoporózy a následně i při výběru vhodné antiosteoporotické léčby by měly být pečlivě zhodnoceny všechny parametry kostní síly.

Klíčová slova: osteoporóza, mikroarchitektura, kvalita kostí, stroncium ranelát

SUMMARY

Ammann P.: **Osteoporosis drugs selectively affect bone strength parameters: dual effect of strontium ranelate**

Bone strength is determined by biomechanical parameters such as bone mass, size, shape and tissue quality. Many osteoporosis treatments build bone mass but also change tissue quality. Careful investigation of all determinants of bone strength should be considered in the pathophysiology of osteoporosis and consequently in the selection of proper antiosteoporotic treatment.

Keywords: osteoporosis, microarchitecture, bone quality, strontium ranelate

Osteologický bulletin 2010;15(3):88–90

Adresa: Patrick Ammann, Division of Bone Diseases (WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention), Department of Rehabilitation and Geriatrics, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine Geneva, Switzerland

Došlo do redakce: 16. 3. 2010

Přijato k tisku: 7. 6. 2010

Úvod

Kost je fyziologicky tvořena tak, aby vydržela opakovanou námahu, například při chůzi, běhu a skákání, a odolala vzniku poranění (resp. zlomenin) při obvyklých aktivitách a zatížení. Riziko zlomeniny závisí především na mechanické síle, která při úrazu na kost působí. Odolnost kosti vůči fyziologické zátěži je dána jejím vlastním přirozeným uspořádáním, přičemž objektivním měřítkem celkové kvality kosti jsou biomechanické testy odolnosti vůči zlomení. Mezi parametry, které pevnost kosti určují, patří její geometrie a mikroarchitektura, ale také vlastní kvalita kostní tkáně, která je dána mírou mineralizace a uspořádáním kostní matrix, například orientací kolagenových vláken a chemickou strukturou. Pokud chceme zjistit, jak se kost přizpůsobuje úbytku kostní hmoty a jak reaguje na léčbu, je třeba systematicky zhodnotit všechny tyto parametry. Remodelační proces tyto parametry modifikuje, a proto je jako takový cílem různých přístupů k léčbě osteoporózy.

Kostní obrat a léčba osteoporózy

Během menopauzy a při rozvoji osteoporózy dochází ke změně obrátu kostní tkáně: zvýšená osteoresorpce a osteoformace vede v konečném součtu k negativní bilanci [1]. Ke změnám dochází u jednotlivých parametrů (úbytek kostní hmoty, změny v mikroarchitektuře a kvalitě kostní tkáně), což znamená vyšší predispozici ke vzniku zlomenin

i po mírném traumatu a také naznačuje potřebu výzkumu v této oblasti. Ve snaze zabránit negativní bilanci kostního obrátu léčíme osteoporózu inhibicí kostní resorpce nebo stimulací její formace [2]. Antiresorptiva, jako bisfosfonáty, selektivní modulátory estrogenových receptorů (SERM) a estrogeny, tlumí resorpci kosti. Tyto látky brání další degradaci kostní tkáně, takže jsou považovány za antikatabolika. Zároveň ale tlumí i formaci nové kosti. Parathormon (PTH) naproti tomu tvorbu kosti stimuluje, takže působí anabolicky, nicméně léčba PTH také zvyšuje kostní resorpci. Stroncium ranelát kombinuje pozitivní účinky předchozích typů léčby osteoporózy: tlumí resorpci kostní tkáně, ale na rozdíl od antikatabolik zachovává formaci nové kosti, takže výsledkem je přírůstek kostní hmoty jako důkaz pozitivní bilance kostního obrátu.

Parametry pevnosti kostní tkáně a léčba osteoporózy

Jak již bylo uvedeno dříve, antiosteoporotická léčba svým působením na kostní obrat brání další degradaci kosti nebo vede k pozitivní bilanci kostního obrátu. Jednotlivé preparáty působí selektivně na různé parametry pevnosti kostí, a tak jejich pevnost zvyšují. Většina metod zkoumajících pevnost kostí je invazivního typu, proto se při výzkumu pracuje se zvířecími modely [3]. Ty hrají významnou roli při hodnocení účinků léčby na mechanické vlastnosti kostí a jejich determinanty.

Geometrie (rozměry) kostí

Mezi hlavní parametry, které určují pevnost kostí, patří vnější průměr kosti a tloušťka kortikalis [3–6]. Zvětšení vnějšího průměru dlouhé kosti podstatně zvyšuje její odolnost vůči flexi [7,8]. Nárůst tloušťky kortikalis má podobný, i když možná menší účinek. Například u potkanů určuje vnější průměr dlouhých kostí jejich mechanické vlastnosti až z 55 % [4,9]. Osteoanabolika, např. inzulinu podobný růstový faktor 1, růstový hormon, parathormon a stroncium ranelát, u rostoucích potkanů stimulují periostální apozici a zvětšují vnější průměr dlouhých kostí, což má za následek zjevně lepší mechanické vlastnosti [3–6,8,10–12]. Zvýšení průměru kosti o 3 až 5 % může dlouhou kost zpevnit o 15 až 20 %. K nárůstu tloušťky kortikalis může také dojít při léčbě antiresorpčními přípravky, které posilují pevnost kostí inhibicí endosteální resorpce [4]. U dospělých lidí budou kosti mohutnější, nevíme však přesně, do jaké míry budou také pevnější. Zvýšení průměru kosti v rozsahu, v jakém bylo zjištěno po podávání antiosteoporotické léčby u potkanů, nebylo zatím u lidí potvrzeno [13].

Mikroarchitektura

Hlavními parametry mikroarchitektury kostí jsou objem trámčité kosti, její denzita, vzdálenost trámčů, jejich morfologie a charakter jejich propojení [3]. Změna kterékoliv z těchto vlastností může ovlivnit pevnost kosti. Například časný pokles pevnosti kosti po ovariektomii lze vysvětlit změnou v architektuře kosti, ovšem k významnému poklesu pevnosti obratlů obvykle dochází dříve než ke snížení denzity kostního minerálu (BMD) [4,14–17]. Časový rozdíl mezi změnou těchto dvou parametrů může být způsoben časnými změnami v mikroarchitektuře (například perforace či úplná destrukce trámčů), aniž by byla zásadně ovlivněna BMD [9]. Výskyt závažných zlomenin obratlů (měřeno semikvantitativně) je spojen se zhoršením kostní mikroarchitektury [18]. Tento kontinuální a progredující proces má na svědomí rychlý kaskádovitý nárůst rizika zlomenin obratlů. Antiosteoporotika ovlivňující remodelaci kosti brání jejímu řídnutí (antikatabolika), nebo indukují pozitivní bilanci obratu, a to buď stimulací formace kosti (osteoanabolika), nebo kombinací obou účinků, tj. podporou formace kosti a inhibicí resorpce kostní tkáně (stroncium ranelát). Pozitivní vliv byl jasně prokázán u PTH, který zlepšuje mikroarchitekturu kosti [19]. Novější studie prokázaly podobné pozitivní účinky na mikroarchitekturu i u stroncium ranelátu. Při hodnocení biopsií z hřebene lopaty kyčelní kosti byla u pacientek po 3 letech léčby stroncium ranelátem (studie SOTI, TROPOS) prokázána významně větší tloušťka kortikalis a zlepšení mikroarchitektury, tj. zvýšený počet trámčů a vyšší hodnota indexu modelu trámčité kosti (SMI – structural model index, tj. poměr mezi sloupcovými a deskovými trámci ve prospěch mohutnějších a odolnějších desek) než u pacientek, které užívaly placebo [20]. Podobné pozitivní účinky byly zjištěny v longitudinální studii využívající technologii měření *in vivo* metodou Extreme CT; účinek stroncium ranelátu zde byl srovnáván s alendronátem [21]. Tloušťka kortikalis i hmota trámčité kosti se u pacientek léčených stroncium ranelátem zvýšila ve srovnání s výchozími hodnotami a tyto účinky byly významně lepší než u alendronátu. Roční podávání stroncium ranelátu pacient-

kám, které dříve užívaly bisfosfonáty, významně zvýšilo objem trámčité kosti, tloušťku i propojení trámčů [22]. Tyto výsledky souhrnně naznačují, že stroncium ranelát má pozitivní vliv na mikroarchitekturu kosti a tloušťku kortikalis, což jsou faktory, které do značné míry určují pevnost kostí, a klinicky se odrazí ve snížení rizika zlomenin.

Vnitřní kvalita kostní tkáně

Kost je heterogenní tkáň, která se skládá z minerální složky (hydroxyapatitu) a organického kolagenu. Teoreticky mají na vnitřní kvalitu kostní tkáně vliv obě složky. V minulosti byl častěji studován stupeň mineralizace kosti. Objektivně lze kvalitu kosti charakterizovat měřením pomocí nanoindentace [23]. U potkanů lze maximální zátěž kosti předpovědět z 60 % měřením BMD obratlů. Doplněním testů o výpočet modulu elasticity (zohledňujícího pružnost tkáně) se přesnost predikce zlepšuje na 71 % a s výpočtem tvrdosti (plasticita tkáně) na 95 %. To ilustruje význam vnitřní kvality kostní tkáně při posuzování pevnosti kosti. Aktuální předběžné studie také ukazují, že významná je i kvalita vlastního materiálu při procesu tvorby kosti. Byla totiž prokázána heterogenita kostní tkáně během různých fází remodelace a studie přinesly také důkazy o změnách vyvolaných příjmem proteinů, hormonů a podávaných antiosteoporotik [24–26]. Konkrétně snížení množství proteinů v potravě potkanů (při zachování kalorické hodnoty) negativně ovlivňuje kvalitu kortikální kosti a trabekul i bez vlivu remodelace tkáně. Příjem proteinů může přímo ovlivnit kvalitu kostní hmoty. Další práce prokázala účinek podávání stroncium ranelátu na kvalitu kostní tkáně, resp. jejích elastických a plastických vlastností, které se významně zlepšily v porovnání s kontrolní skupinou [27]. Tento nově objevený účinek, tj. zlepšení vnitřní kvality kostní tkáně nově vytvořením působením léčby stroncium ranelátem, může brzdit i vznik a šíření mikrotrhlin v kostech. Tento příznivý účinek by se také mohl stát novým cílem při vývoji dalších antiosteoporotik.

Antiosteoporotika selektivně ovlivňují pevnost kostí a její parametry

U potkanů po ovariektomii se mechanické vlastnosti kostí zlepší při podávání bisfosfonátů, selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM) a parathormonu (PTH) [28]. Inhibitory kostní resorpce brání ztrátě kostní hmoty a další degradaci její mikroarchitektury; PTH naproti tomu stimuluje nárůst kostní hmoty. Skutečná kvalita kostní tkáně se zlepšila po léčbě inhibitory kostní resorpce, více u SERM než u bisfosfonátů, nikoliv však u potkanů léčených PTH [29]. Tento pozitivní vliv souvisel s mírou mineralizace dosažené u potkanů léčených bisfosfonáty; důvod zlepšení kvality kostní tkáně u potkanů léčených SERM je nutno ještě vyjasnit. Další práce u ovariektomovaných potkanů prokázaly, že stroncium ranelát ovlivňuje pevnost kostí, a to nejen pouhým zlepšením mikroarchitektury a geometrie, ale také svým vlivem na vlastní kvalitu kostní tkáně [27,30]. Změna kvantity a kvality kosti při podávání stroncium ranelátu je výsledkem duálního mechanismu účinku, tedy ovlivnění jak osteoresorpce, tak i osteoformace. Tyto poznatky podtrhují selektivitu účinku antiosteoporotik na různé parametry pevnosti kostí.

Závěr

Antiosteoporotika ovlivňující remodelaci kosti brání ztrátě kostní hmoty (antiresorptiva), nebo indukují pozitivní bilanci kostního obrátu, a to buď stimulací kostní formace, která tak převýší její resorpci (osteoblastika), nebo kombinací obou účinků, tj. stimulací kostní formace a inhibicí kostní resorpce (stroncium ranelát). Tyto vlivy na kostní obrát se projevují v selektivě účinků na různé parametry kvality kostí. Antiresorptiva působí z větší části na vnitřní kvalitu kostní tkáně, osteoblastika na kostní hmotu a mikroarchitekturu a stroncium ranelát ovlivňuje současně kvalitu kosti, její hmotu i mikroarchitekturu. Z hlediska klinické praxe je důležité, že rozsáhlé údaje o stroncium ranelátu podle Evidence Based Medicine jsou dokladem příznivého dopadu výše popisovaného zlepšení parametrů kvality kosti na snížení rizika zlomenin a s tím souvisejícího zlepšení kvality života postmenopauzálních žen s osteoporózou.

Předneseno na 12. kongresu SMOS a SOMOK v Ostravě 2. 10. 2009.

Literatura

1. Peck WA, Burkhardt P, Christiansen C et al. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94: 646–650.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19: 399–428.
3. Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int* 2002;13:97–104.
4. Ammann P, Rizzoli R, Meyer JM et al. Bone density and shape as determinants of bone strength in IGF-I and/or pamidronate-treated ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 1996;6:219–227.
5. Oxlund H, Ejersted C, Andreassen TT et al. Parathyroid hormone (1–34) and (1–84) stimulate cortical bone formation both from periosteum and endosteum. *Calcif Tissue Int* 1993;53:394–399.
6. Ejersted C, Andreassen TT, Oxlund H et al. Human parathyroid hormone (1–34) and (1–84) increase the mechanical strength and thickness of cortical bone in rats. *J Bone Miner Res* 1993;8:1097–1101.
7. Turner CH, Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: a tutorial. *Bone* 1993;14:595–608.
8. Kenedi RM. Textbook of biochemical engineering. Glasgow, Blackie, 1980: 39–73.
9. Ammann P, Rizzoli R, Bonjour JP. Preclinical evaluation of new therapeutic agents for osteoporosis. In: Meunier PJ. Osteoporosis: diagnosis and management. London, Martin Dunitz, 1998:257–273.
10. Andreassen TT, Jorgensen PH, Flyvbjerg A et al. Growth hormone stimulates bone formation and strength of cortical bone in aged rats. *J Bone Miner Res* 1995;10:1057–1067.
11. Jorgensen PH, Bak B, Andreassen TT. Mechanical properties and biochemical composition of rat cortical femur and tibia after long-term treatment with bio-synthetic human growth hormone. *Bone* 1991;12:353–359.
12. Toromanoff A, Ammann P, Riond JL. Early effects of short-term parathyroid hormone administration on bone mass, mineral content, and strength in female rats. *Bone* 1998;22:217–223.
13. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003;14:S13–S18.
14. Bagi CM, DeLeon E, Ammann P et al. Histo-anatomy of the proximal femur in rats: impact of ovariectomy on bone mass, structure, and stiffness. *Anat Rec* 1996;245:633–644.
15. Bagi CM, Ammann P, Rizzoli R et al. Effect of estrogen deficiency on cancellous and cortical bone structure and strength of the femoral neck in rats. *Calcif Tissue Int* 1997;61:336–344.
16. Bourrin S, Ammann P, Bonjour JP et al. Recovery of proximal tibia bone mineral density and strength, but not cancellous bone architecture, after long-term bisphosphonate or selective estrogen receptor modulator therapy in aged rats. *Bone* 2002;30:195–200.
17. Ammann P, Rizzoli R, Slosman D et al. Sequential and precise in vivo measurement of bone mineral density in rats using dual energy X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1992;7:311–316.
18. Goldstein SA, Goulet R, McCubbery D. Measurement and significance of three dimensional architecture to the mechanical integrity of trabecular bone. *Calcif Tissue Int* 1993;53:127–133.
19. Sato M, Zeng GQ, Turner CH. Biosynthetic human parathyroid hormone (1–34) effects on bone quality in aged ovariectomized rats. *Endocrinology* 1997;138:4330–4337.
20. Arlot M, Jiang Y, Genant HK et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008;23:215–222.
21. Rizzoli R et al. Strontium ranelate has a more positive influence than alendronate on distal tibia cortical and trabecular bone microstructure in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:165–166.
22. Busse B, Priemel M, Jobke B et al. Effects of strontium ranelate therapy after long-term bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 2007;22:S484–S485.
23. Lewis G, Nyman JS. The use of nanoindentation for characterizing the properties of mineralized hard tissues. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008;87: 286–301.
24. Hengsberger S, Ammann P, Legros B et al. Intrinsic bone tissue properties in adult rat vertebrae: modulation by dietary protein. *Bone* 2005;36:134–141.
25. Ammann P, Bourrin S, Bonjour JP et al. Protein undernutrition-induced bone loss is associated with decreased IGF-I levels and estrogen deficiency. *J Bone Miner Res* 2000;15:683–690.
26. Bourrin S, Ammann P, Bonjour JP et al. Dietary protein restriction lowers plasma insulin-like growth factor I (IGF-I), impairs cortical bone formation, and induces osteoblastic resistance to IGF-I in adult female rats. *Endocrinology* 2000;141: 3149–3155.
27. Ammann P, Badoud I, Barraud S et al. Strontium ranelate treatment improves trabecular and cortical intrinsic bone tissue quality, a determinant of bone strength. *J Bone Miner Res* 2007;22:1419–1425.
28. Ammann P. Bone strength and ultrastructure. *Osteoporos Int* 2009;20:1081–1083.
29. Sato M, Bryant HU, Iversen P et al. Advantages of raloxifene over alendronate or estrogen on nonreproductive and reproductive tissues in the long-term dosing of ovariectomized rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:298–305.
30. Bain SD, Jerome C, Shen V et al. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporos Int* 2009;20:1417–1428.