WPŁYW LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO NA POPRAWĘ JAKOŚCI KOŚCI

I Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków 6-8.10.2005

Streszczenia:
Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2005, vol 7 (Suppl. 1), s81-82.

L25
WPŁYW LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO NA POPRAWĘ JAKOŚCI KOŚCI

Czerwiński E.1,2, Czerwińska M.2, Chrzanowski T.2
1 Zakład Chorób Kości i Stawów Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
2 Krakowskie Centrum Medyczne, ul. Kopernika 32, Kraków, www.kcm.pl

Słowa kluczowe: jakość kości, wytrzymałość kości, przebudowa kości, resorpcja kości, kościotworzenie, osteoblast, osteoklast, histomorfometria

Przewaga procesów resorpcji kości nad tworzeniem powoduje obniżenie jej jakości, czyli zmniejszenia odporności na złamania. Składa się na to zmniejszenia masy kości, pogorszenie mikrostruktury, oraz zmiany w składach organicznych i w komórkach kostnych. Podstawową przyczyną tych zaburzeń w osteoporozie u kobiet jest niedobór estrogenów w okresie menopauzy. Powoduje to rozregulowanie kontroli osteoblasta nad osteoblastem poprzez sysem RANK-L i cytokin IL-2, IL-5, PG2, M-CSF, TGF-β, TNF-I. W efekcie zwiększa się częstości aktywacji resorpcji, rekrutacja osteoklastów, ich aktywacja i wydłużenie czasu życia, a osłabienie

kościotworzenia. Nadmierna przebudowa prowadzi do przerwania połączeń międzybeleczkowych i perforacji beleczek. Takie osłabienie struktury powoduje w konsekwencji do mikrouszkodzenia tkanki kostnej. Obniżona reakcja osteoblasta i osteocyta na mikrouszkodzenia prowadzi do ich akumulacji, powstają mikropęknięcia i w konsekwencji zwiększa się ryzyko złamania.

Idealnym modelem poprawy jakości kości jest odbudowa jest struktury i masy tak, by miała taką wytrzymałość jak przed rozpoczęciem zaniku osteoporotycznego, który niestety, mógł już trwać nawet 20 lat (np. u kobiety 50 letniej). Mechanizm działania leku anty- osteporotycznego może opierać się na bezpośrednim wpływie na komórki kostne, głównie na drodze receptorowej (estrogeny, SERM-raloksyfen, PTH, anty-RANKL), modyfikacji pozakomórkowych procesów biochemicznych metabolizmu kostnego oraz zmianie rozpuszczalności substancji mineralnej kości. Kliniczną weryfikacją poprawy jakości jest zmniejszenie ryzyka złamania. Wiarygodnym pomiarem jakości są mechaniczne testy na wytrzymałość, a pośrednią oceną jest badanie histomorfometryczne.

Komórką odpowiedzialną za kościotworzenie i regulację resorpcji jest osteoblast. Raloksyfen, przedstawiciel leków grupy SERM modyfikuje aktywność receptora estrogenowego (ER α, ER β). W efekcie zwiększa się liczba, aktywność i czas życia osteoblastów, które wzmagają produkcję białek osteoindukcyjnych i cytokin stymulując kościotworzenie. Równocześnie hamuje aktywność osteoklastów przez układ RANK i cytokin. Zmniejszają one rekrutację osteoklastów, obniżają ich aktywność i przyspieszają apoptozę. W badaniach histologicznych stwierdzono zmniejszenie częstość aktywacji o 24,3% i nieznacznie zwiększoną objętość beleczek. W badaniach klinicznych owocuje to zmniejszeniem częstości złamań kręgosłupa przy niewielkim wzroście BMD, jednakże nie wpływa na częstości złamań obwodowych.

Bisfosfoniany mają działanie wyłącznie antyresorpcyjne. Łączą

się z hydroksyapatytami kości zmniejszając ich rozpuszczalność, obniżając rekrutację i aktywność osteoklastów oraz przyśpieszając ich apoptozę. Aktywacja przebudowy kości spada dramtycznie o 92-87%. Powoduje to zwiększenie mineralizacji beleczek przy niewielkim wzroście ich objętości Hypermineralizacja może prowadzić do powstania mikrouszkodzeń, a wraz ze zmniejszeniem aktywności resorpcyjnej do zablokowania możliwości ich reparacji. W praktyce klinicznej obserwujemy znaczny wzrost BMD i zasadnicze zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa i kończyn.

Ranelinian strontu ma działanie zarówno antyresorpcyjne jak i kościotwórcze. Zmniejsza rozpuszczalność minerałów, hamuje działalność osteoklastyczną a stymuluje osteoblastyczną. W badaniach eksperymentalnych udokumentowano zmniejszenie powierzchni osteoklastów o 60%, natomiast zwiększenie objętości beleczek kostnych o 41%. Ranelinian strontu zwiększa masę kostną oraz wytrzymałość kości u zdrowych zwierząt. W badaniach u ludzi wykazano, że nie zaburza on mineralizacji, a efekt biologiczny jest liniowo zależny od dawki. W badaniach klinicznych wykazano zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa i bliższego końca kości udowej.

Parathohormon 1-34 podawany podskórnie okazał się jak dotąd, najbardziej skuteczny lekiem w osteoporozie. Gwałtownie nasila kościotworzenie i tak podawany nie wpływa na resorpcje kości. Daje niespotykaną dotąd odbudowę struktury kości poprzez wzrost gęści aż o 48% i grubość beleczek o 17%. W ciągu 18 miesięcznej terapii uzyskano zmniejszenie częstości złamań kręgosłupa o 66% i obwodowych 54 %.

L25

EFFECT OF PHARMACOLOGICAL TREATMENT ON IMPROVEMENT OF BONE QUALITY

Czerwiński E.1,2, Czerwińska M.2, Chrzanowski T.2
1 Department of Bone and Joint Diseases Jagiellonian University, Krakow

2 Krakow Medical Centre, ul. Kopernika 32, 31-501 Krakow, Poland, www.kcm.pl

Keywords: bone quality, bone strenght, bone remodeling, bone resorption, bone formation, osteoblast, osteoclast, histomorphometry

Domination of resorption over formation causes decrease of bone quality means resistance to fracture. This combines bone mass loss, deterioration of microstructure and alteration in bone cells and organic and non-organic substance. Estrogen insufficiency is the main cause of osteoporotic changes in women in menopause period. This effects in deregulation of osteoclast control by osteoblast using RANK-L system and cytokins IL-2, IL-5, PG2, M-CSF, TGF-β, TNF-I. As consequence of this frequency of resorption activation increases, as well as osteoclasts recruitment, its activation and life span but in contrary bone formation processes are increased. Excessive remodelling leads to disruption of trabecular connections and their perforation. Such weakening of structure in consequence causes bone tissue microdamages. Depressed reaction of osteoblasts and osteocytes for reparation leads to accumulation of microdamages what generates microcracks and in consequence increased fracture risk.

The ideal model of bone quality improvement is to restore bone mass and structure in this way so should regain the same strength it had had before osteoporotic deterioration, which unfortunately could have already lasted even 20 years (e.g. in 70-yr-old woman). Mode of anti-osteopotorotic molecule action might relay on direct effect on bone cells, mainly via receptor (estrogen, SERM-raloxifene, PTH, anti-RANKL), modification of extracellular biochemical processes of bone metabolism and alteration of bone mineral substance solubility. Decrease of fracture is the clinical verification of bone quality improvement. Mechanical tests of bone strength are a credible measure of bone strength, and bone histomorphometry is an indirect measure.

Osteoblast is the cell responsible for bone formation and resorption. Raloxifene, a representative of SERMs, modulates estrogen receptor (ER α, ER β). As a result number, activity and life spam of osteoblasts is increased, which produce more osteoinductive proteins and cytokins. Simultaneously osteoclasts activity is depressed implementing RANKL system and cytokins. Osteoclasts recruitment, activity is decreased and apoptosis is accelerated. 24,3% decrease of remodelling activation and vague increase ob trabeculae volume was found in histomorphometric assessment. Slight regain of bone mass with significant reduction of spinal fractures but not peripheral fractures turned out as clinical achievement.

Bisphosphonates have only antiresorptive mode of action. They bound to bone hydroxyapatites decreasing their solubility, depress recruitment and activity of osteoclasts accelerating their apoptosis. Remodelling activation is dramatically inhibited – 92-87%. This causes increased mineralization with a minimal increase of trabeculae volume. Hypermineralisation might lead to microdamage and combined with decrease of resorption might make impossible its repair. In clinical practice we observe considerable increase of bone mass and significant decrease of spinal and non-spinal fractures.

Strontium ranelate showed both antiresorptive and bone formation action. It decreases mineral solubility, depresses osteoclastic and increases ectoblastic activity. 60% decrease of orthoclastic activity and 41% trabeculae volume increase was documented in experimental studies. Bone mass and strength was improved in experimental animals. No disturbance in mineralization and linear relation of dose to effect was found in human samples. Both spinal and non-spinal fractures were reduced in clinical trials.

Parathyroid hormone (1-34) when given subcutaneous proved, so far, to be the most effective medication in osteoporosis. Administered in this way rapidly increases bone formation and does not affect bone resorption. Histomorphometry proved

outstanding restoration of bone structure due to 48% increase of bone volume and 17% increase of trabeculae thickness. At 18 month therapy 66 % reduction of spinal and 54% non-spinal fracture was documented.