

Zdravstveni centar "Veljko Vlahović", Vrbas¹
 Klinički centar "Novi Sad", Novi Sad
 Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma²
 Medicinski fakultet Novi Sad, Zavod za patofiziologiju³

Stručni članak
Professional article
 UDK 616.71-007.233-085:618.173

UTICAJ ALENDRONATA NA MARKERE METABOLIČKE AKTIVNOSTI KOSTI KOD ŽENA SA OSTEOPOROZOM U POSTMENOPAUI

EFFECTS OF ALENDRONATE ON THE MARKERS OF BONE METABOLIC ACTIVITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

Jana ILIĆ¹, Branka KOVAČEV², Ljiljana BABIĆ³, Nikola ĆURIĆ³ i Jovanka RADOSAVLJEVIĆ²

Sažetak - Istraživanje je sprovedeno u grupi od 30 žena sa osteoporozom u postmenopauzi lečenih alendronatom u dozi od 70 mg jednom nedeljno-Fosamax tablete, u kombinaciji sa kalcijumom i aktivnim vitaminom D-Alpha D3 0,25mcg. Kontrolnu grupu činilo je 20 žena sa osteoporozom koje su primenjivale druge medikamente (HST, kalcitonin i deca durobolin). Od parametara metaboličke aktivnosti kosti korišćeni su osteokalcin kao parametar formiranja kosti i *cross-laps* kao parametar resorpcije kosti. Krv je vadena pre uvođenja terapije i 6-8 nedelja nakon uvođenja terapije. Naši rezultati pokazali su izrazitu efikasnost alendronata na koštano-resorpciju i supresivni efekat na koštano formiranje što proističe iz vezanosti (*coupling*) između formiranja i resorpcije. Na osnovu rezultata sprovedenih istraživanja izvedeni su sledeći zaključci: alendronat izrazito smanjuje nivo koštane resorpcije kod pacijentkinja u postmenopauzi sa osteoporozom, dok je efekat na formiranje kosti manje izražen; efekat alendronata na koštani metabolizam uočljiv je najkasnije za 6-8 nedelja nakon uvođenja terapije; praćenje parametara metaboličke aktivnosti kosti veoma je korisno dijagnostičko sredstvo u proceni efekta alendronata na metaboličku aktivnost kosti i eventualno u prognozi konačnog uticaja na koštano masu.

Ključne reči: Alendronat; Postmenopauza; Osteoporoza u postmenopauzi + terapija lekovima; Gustina kosti; Biološki markeri

Uvod

Osteoporoza predstavlja sistemsko oboljenje skeleta čija je karakteristika smanjenje koštane mase i istovremeno smanjenje kvaliteta kosti prouzrokovano promenama u mikroarhitektonici koštanog tkiva [1]. Dakle, radi se o poremećaju i kvantiteta i kvaliteta koštanog tkiva što ima za posledicu sklonost ka frakturama.

U postavljanju dijagnoze osteoporoze pored anamneze i kliničkog pregleda i određenih laboratorijskih analiza najznačajnije je određivanje mase, odnosno gustine kosti i procena metaboličke aktivnosti kosti (*turnover*) [2]. Tačnije rečeno, dijagnoza same osteoporoze postavlja se na osnovu osteodenzitometrije i radiološkog pregleda skeleta dok dodatni dijagnostički postupci služe da se osteoporoza kod konkretnog pacijenta jasnije definiše u smislu eventualnih etioloških faktora i aktuelnih metaboličkih karakteristika. U tom kontekstu određivanje parametara metaboličke aktivnosti kosti ima veliki značaj. Ovi parametri imaju prognostičku vrednost u pogledu spontane evolucije bolesti i mogu da ukažu na sekundarni uzrok osteoporoze. Značajno je mesto ovih parametara u izboru adekvatnog terapijskog sredstva (antiresorbenti ili anabolici) i još značajnije u praćenju terapijskog efekta i prognoziranju konačnog ishoda terapije u smislu povećanja mase kosti. Dakle, primenom parametara metaboličke aktivnosti kosti može se znatno pre osteodenzitometrije i radiološkog pregleda skeleta proceniti efekat lečenja.

Biohemijski markeri metaboličke aktivnosti (*turnovera*) kosti

Biohemijski markeri metaboličke aktivnosti kosti su molekuli koji se oslobađaju pri izgradnji ili razgradnji kosti ili su enzimi aktivnih osteoblasta.

Biohemijski markeri *turnovera* kosti se mogu podeliti u dve grupe: biohemijski markeri formiranja kosti i biohemijski markeri resorpcije kosti.

Biohemijski markeri formiranja kosti (krv) su:

- Ukupna ili koštano-specifična alkalna fosfataza,

- Osteokalcin,

- Karboksi-terminalni propeptid kolagena tip I,

- Amino-terminalni propeptid kolagena tipa I.

Biohemijski markeri resorpcije kosti (krv) su:

- Acidna fosfataza otporna na tartarat,

- Slobodan piridinolin i deoksipiridinolin,

- N- ili C-telopeptid tipa I kolagen,

- *Cross-laps*.

Biohemijski markeri resorpcije kosti (urin) su:

- Odnos kalcijum - kreatinina (našte),

- Hidroksiprolin,

- Glikozidi hidroksilizina,

- Piridinolin i deoksipiridinolin,

- N- i C- telopeptid kolagena tipa I.

Od biohemijskih markera *turnovera* kosti u radu će biti korišćeni osteokalcin i *cross-laps*.

Osteokalcin je mali peptid od 49 amino-kiselina, i zove se još koštani GLA-protein, jer sadrži tri ostatka γ - karboksiglutaminske kiseline. Ovi ostaci glutaminske kiseline su karboksilirani u gama poziciji njenih ostataka translatorno, dejstvom vitamina K. Najnovije povezivanje nedostatka vitamina K sa ostepenijom može biti u vezi sa ovim efektima na

osteokalcin. Kao i alkalna fosfataza, osteokacin je protein koji izlučuju osteoblasti, i široko je distribuiran u kostima. Verovatno ima glavnu ulogu u regulaciji taloženja minerala u kolagen. Inkorporiran je u ekstracelularnom matriksu kosti, a oslobađa se tokom resorpcije kosti, tako da je njegovo prisustvo u plazmi pravi marker *turnovera* kosti.

Osteokalcin ima veoma širok cirkadijalni ritam, sa pikom u rano jutro a udolinom oko pet popodne. U kliničkim studijama bitno je izmeriti osteokalcin u isto doba dana da bi se dobila komparacija promena u nivoima cirkulišućeg osteokalcina. Molekul takođe ima raznovrsne cirkulišuće fragmente koje neke metode merenja prepoznaju a neke ne.

Cross-laps je biohemijski marker resorpcije kosti. Kada su molekuli kolagena izlučeni pomoću osteoblasta u ekstracelularni matriks, stabilisu se formiranjem piridinijum (piridinolin i deoksipiridinolin) ukrštenih veza delovanjem lizil-hidroksilaze na lizin i hidroksilizin ostatke u amino (N-) i ugljen (C-) terminalnim domenima kolagenih vlakana tipa I (telo-peptidi).

Primena biohemijskih markera kod osteoporoze

Kod pacijenata sa osteoporozom, izgleda da nema potpuno definisane uloge biohemijskih markera u koštanom *turnoveru* u generalnoj kliničkoj praksi. Međutim, postaje očigledno da biohemijski markeri mogu da se koriste u kliničkim studijama praćenja odgovora na razne farmakološke agense koji se koriste u lečenju osteoporoze. Slično, postoji sve veći dokaz da markeri resorpcije imaju naročitu vrednost kao prediktori ukupnog rizika od frakture. Edipos studija, epidemiološka studija o pojavi osteoporoze kod zdravih žena u Francuskoj, identifikovala je dva biohemijska markera koštanog *turnovera* koji su nezavisni prediktori rizika frakture kuka. To su C-telo-peptid i slobodni deoksipiridinolin [3].

Moguće korišćenje biohemijskih markera u procenjivanju pacijenata sa osteoporozom sastojalo bi se u identifikaciji onih žena u vreme menopauze, koje podležu rapidnoj brzini koštanog *turnovera* i mogu biti bolji kandidati za farmakološku intervenciju kao što je hormonska terapija [4].

Iz svih skorašnjih studija o farmakološkim agensima koji se koriste u lečenju osteoporoze, jasno je da biohemijski markeri formiranja i resorpcije odgovaraju dramatično na terapijsku intervenciju. Konkretno, u slučaju antiresorptivne terapije javlja se pad markera resorpcije kosti u prvih mesec ili dva od uzimanja terapije, a kasnije i pad u formiranju. Ovo je odraz disbalansa u remodelovanju, tako da supresija resorpcije prethodi i prevazilazi supresiju formiranja postoji neto pozitivni koštani balans, koji rezultira skromnim povećanjem koštane mase i koji kasnije dostiže plato, pošto se resorpcija i formiranje vrata u balans.

Terapija osteoporoze

Terapija osteoporoze ima za cilj da se postigne pozitivan bilans kosti i time prevenira ili zaustavi

započet proces redukcije mase kosti, bilo stimulisanjem procesa formiranja ili inhibicijom procesa resorpcije. Efekat lečenja se procenjuje na osnovu subjektivnog stanja bolesnika, kretanja vrednosti mase kosti određene jednom od denzitometrijskih metoda i kretanja parametara metaboličke aktivnosti kosti.

Terapija osteoporoze može biti medikamentna i fizikalna.

Medikamentna terapija se može podeliti u tri grupe:

1. terapija koja stimuliše formiranje kosti,
2. terapija koja inhibira proces resorpcije kosti,
3. terapija koja i stimuliše formiranje i inhibira resorpciju kosti.

Bisfosfonati

U grupi antiresorbenata značajno mesto zauzimaju bisfosfonati.

Prvi biološki efekat analoga pirofosfata demonstriran je 1968. godine kada su Fleisch i saradnici u Švajcarskoj otkrili da ovi agensi mogu da inhibiraju aortnu kalcifikaciju izazvanu vitaminom D kod pacova [5]. Bisfosfonati su jedinjenja koja imaju dve C-P veze. Oni su analozi neorganskog pirofosfata čije jezgro ima P-O-P strukturu.

Bisfosfonati se najčešće primenjuju oralno, iako je biološka raspoloživost mala. Crevna apsorpcija varira od 1% do 10%. Niska apsorpcija može da bude posledica niske lipolitičnosti i jakog negativnog naboja što redukuje transcelularni prenos. Apsorpcija se redukuje ako se lek uzima u toku obroka, sa kalcijumom i sa gvoždem. Nakon primene bisfosfonata poluvreme dejstva varira od 30 minuta do 2 sata. Oni se brzo vezuju za skelet u srazmeri sa vaskularizacijom i brzinom formiranja kosti. Dvadeset do 80% cirkulišućeg leka se vezuje za kost, a ostali deo izlučuje putem urina. Taloženje bisfosfonata u skeletu je kompleksan proces koji još nije dobro definisan kod čoveka. Jasno je da taloženje dolazi na mestima formiranja kosti, međutim bisfosfonat alendronat se izgleda akumulira prvenstveno pod osteoklastima u kostima pacova [6]. Prekid terapije praćen je prolongiranim trajanjem efekta leka. Poluvreme leka u skeletu je procenjeno na 10 i više godina.

Farmakološka dejstva bisfosfonata

Farmakološka dejstva bisfosfonata mogu se podeliti na fizikohemijske i biološke efekte. Fizikohemijski efekti liče na one koje ima neorganski pirofosfat. Lekovi se vezuju čvrsto za kristale kalcijum fosfata i inhibiraju formiranje, agregaciju i stvaranje kristala. Glavni biološki efekat koji se smatra kliničkim uspehom ovih lekova je inhibicija resorpcije kosti [7].

Postoje raznovrsni mehanizmi putem kojih bisfosfonati izazivaju inhibiciju resorpcije kosti [8]. Pretpostavlja se da je oslobađanje leka dejstvom osteoklasta važan način pobuđivanja intracelularnih biohemijskih promena u ćelijama koje redukuju funkciju osteoklasta. Ove promene uključuju

inhibiciju sinteze proteina, inhibiciju glikolize, inhibiciju nekoliko protein-tirozin fosfataza, kao i povećanje nivoa fosforilacije proteina inhibicijom fosfataze proteina. Inhibicija ATP-pumpe može takođe da redukuje acidifikaciju resorpcije šupljine ispod osteoklasta. Klodronat i drugi bisfosfonati koji su sasvim slični po strukturi pirofosfatu, mogu da se metabolišu u analog ATP-a koji pobuđuje apoptozu osteoklasta. Bisfosfonati koji sadrže amino grupu se ne metabolišu već umesto toga inhibiraju enzime mevalonskog puta sinteze holesterola i tako narušavaju funkciju osteoklasta. Na istom putu ali na drugom mestu deluju statini na nivo holesterola i novija istaživanja ukazuju na moguć zajednički patogenetski mehanizam nastanka poremećaja lipida i poremećaja metabolizma kosti što otvara neke nove terapijske mogućnosti.

Načini dejstva za inhibiciju resorpcije kosti mogu biti:

- direktna inhibicija funkcije zrelih osteoklasta,
- indukcija osteoklastne apoptoze,
- osteoblastna inhibicija diferencijacije osteoklasta,
- inhibicija diferencijacije prekursora osteoklasta.

Bisfosfonati su pokazali da indukuju sekreciju inhibitora osteoklasta od strane osteoblasta [9]. Takođe se došlo do zaključka da sposobnost alendronata da inhibira osteoklastičnu aktivnost ne zavisi od oslobađanja leka sa površine kosti, kao i da različiti tipovi ćelija u kostima (osteoblasti, stroma ćelije) mogu da asistiraju u poboljšanju efekata bisfosfonata na resorpciju kosti [10]. Giuliani i saradnici [11] su u svom radu pokazali da alendronat dovodi i do povećanja formiranja kosti u izvesnim okolnostima.

Prevenција i terapija osteoporoze u postmenopauzi

U postmenopauzi, zbog nedostatka estrogena, dolazi do povećane resorpcije kosti i osteoporoze. Postoje žene kod kojih primena HST (hormonske supstitucione terapije) nije prihvatljiva, te kod njih bisfosfonati predstavljaju lek izbora. Osim kod žena sa osteoporozom u postmenopauzi bisfosfonati se primenjuju kod osteoporoze uzrokovane primenom kortikosteroidne terapije, Padžetove bolesti i kod muškaraca sa osteoporozom.

U grupu ovih lekova ubrajamo: Etidronat, Klodronat, Tiludronat, Alendronat, Rizendronat, Pamidronat, Zoledronat i Ibandronat.

Etidronat je najslabiji bisfosfonat koji se primenjuje u dozi 200-400 mg. U četvorogodišnjoj studiji koja je sprovedena kod žena u postmenopauzi sa već razvijenom osteoporozom primenjena supstituciona terapija sa estrogenima i cikličnim etidronatom mineralna gustina kosti je povećana za 10,4% u lumbalnoj kičmi i za 7% u kuku [12].

Klodronat je bisfosfonat koji je odobren širom sveta za metaboličku bolest kosti u okviru maligniteta, a u nekoliko zemalja i za Padžetovu bolest.

Može se primenjivati peroralno ili parenteralno. Prema jednom doznom režimu primenjuje se peroralno i u dozi od 400 mg tokom trideset dana, nakon čega sledi pauza od šesdeset dana. Parenteralno se primenjuje u obliku infuzija od 300 mg. U studiji sprovedenoj u Italiji 200 mg intravenske infuzije klodronata primenjeno je kod 235 žena sa osteoporozom u postmenopauzi svake tri nedelje u trajanju od šest godina. Gustina lumbalne kičme je povećana za 5,69% [13].

Danas se u lečenju najčešće primenjuju dva oralna bisfosfonata: alendronat i rizendronat.

U jednoj meta analizi [14] ispitivana je grupa žena u postmenopauzi sa osteoporozom koja je primenjivala alendronat u dozi od 10 mg i 5 mg dnevno i kontrolna grupa koja je uzimala placebo. Terapija je trajala tri godine i nakon toga je verifikovano da je kod žena sa osteoporozom koje su uzimale 10 mg alendronata došlo do povećanja gustine kosti za 7,48% lumbalne kičme, za 5,6% kuka i 2,08% šake u odnosu na kontrolnu grupu. Bolji efekat terapije je bio kod bolesnica koje su primenjivale 10 mg alendronata dnevno u odnosu na 5 mg. Tretman sa alendronatom je redukovao rizik od fraktura kičmenih pršljenja i kuka.

Danas se savetuje da se alendronat primenjuje kod žena sa osteoporozom u postmenopauzi i kod muškaraca sa osteoporozom u dozi od 70 mg nedeljno. Kod bolesnika sa osteoporozom uzrokovane primenom kortikosteroidne terapije savetuje se kontinuirana terapija alendronata u dozi od 5 do 10 mg dnevno.

Rizedronat se takođe pokazao kao efikasan aminobisfosfonat u duplo slepoj studiji kod 2 458 žena sa najmanje jednom vertebralnom frakturom. Oralna doza od 5 mg dnevno povećala je mineralnu koštanu gustinu lumbalne kičme za 5,4% i femura za 1,6% nakon tri godine [15]. Danas se primenjuje rizendronat u dozi od 35 mg jedanput nedeljno.

Alendronat i rizendronat se mogu kombinovati sa estrogenskom terapijom ili raloksifenom ili SERM-om (selektivni modulator estrogenskih receptora) [16].

Pamidronat je prvi potentan aminobisfosfonat. Odobren je u mnogi zemljama za intravenski tretman hiperkalcemije maligniteta, metastaza kostiju i Padžetove bolesti. Može da se primeni i kod bolesnika koji ne podnose oralne bisfosfonate. Primenuje se u inicijalnoj dozi od 90 mg, a zatim 30 mg svaka tri meseca u vidu intravenske infuzije u trajanju od 1 sata. Oralno primenjen pamidronat može da poveća gustinu kostiju kičme i kuka, slično efektima etidronata i klodronata (3-5%) [17].

Zoledronat je najmoćniji aminobisfosfonat koji se primenjuje kod malignih promena na kostima. Iako još nije registrovan za lečenje osteoporoze, neke studije su pokazale povoljan efekat i njegovo mesto u terapiji osteoporoze [18].

Ibandronat primenjen intravenski u dozi 0,5-2 mg svaka tri meseca, dovodi do porasta BMD i

smanjenja biohemijjskih markera koštane resorpcije [19]. U dozi 0,2-6 mg ibandronat se koristi u terapiji hiperkalcemije u okviru maligniteta.

Pored postmenopauzne osteoporoze, u opštoj populaciji je veoma česta osteoporoza koja je komplikacija dugotrajne kortikosteroidne terapije veoma brojnih i različitih oboljenja. Postoje brojne studije koje dokumentuju koristi bisfosfonata u prevenciji gubitka kosti zbog primene kortikosteroidne terapije [20].

Neželjena dejstva bisfosfonata

Većina bolesnika dobro podnosi bisfosfonate. Najčešće nuspojave su gastrične tegobe i dijareja. Erozivni ezofagitis može da se javi kod terapije alendronatom. Pamidronat izaziva uveitis, skleritis i episkleritis kod 1/1000 pacijenata. Reakcije na koži su retke i uglavnom su alergijske prirode. Amino-bisfosfonati mogu da izazovu akutnu reakciju u vidu pireksije, slabosti i mialgija na početku terapije. Jedno od objašnjenja za ovakvu reakciju je oslobađanje interleukina -6.

Ciljevi istraživanja bili su:

1. Utvrditi da li i u kom stepenu alendronat utiče na parametre metaboličke aktivnosti kosti kod žena u postmenopauzi;

2. Utvrditi da li postoji razlika između uticaja alendronata i drugih medikamenata na parametre metaboličke aktivnosti kosti.

Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno u grupi od 30 žena sa osteoporozom u postmenopauzi lečenih alendronatom u dozi od 70 mg jedanput nedeljno (Fosamax tablete) u kombinaciji sa 500 mg kalcijuma i 0,25 mcg Alpha D3. Kontrolnu grupu činilo je 20 žena koje su primenjivale druge medikamente. HST je primenjivalo 5 žena, kalcitonin 9 žena, decadurobolin 6 žena u terapiji osteoporoze. Od parametara metaboličke aktivnosti kosti korišćeni su osteokalcin i *cross-laps*. Krv je vadena pre uvođenja terapije i 6-8 nedelja nakon uvođenja terapije.

U grupe ispitanica ušle su pacijentkinje sa nedvosmisleno postavljenom dijagnozom osteoporoze. Merenje parametara metaboličke aktivnosti kosti sprovedeno je elektroheminiscentnom metodom.

Rezultati

Pacijentkinje kontrolne grupe bile su starije ($64,5 \pm 9,84$ godine) od pacijentkinja alendronat grupe ($61,6 \pm 6,22$ godine) ali ova razlika nije statistički značajna ($p=0,20$). Na taj način su dve ispitivane grupe komparabilne po životnoj dobi.

Prosečna vrednost serumskog osteokalcina u kontrolnoj grupi pre započete terapije je nešto viša nego u alendronat grupi ali ova razlika nije

statistički značajna. Prosečna vrednost serumskog *cross-lapsa* u kontrolnoj grupi viši je od onog u alendronat grupi ali ova razlika takođe nije statistički značajna (Tabela 1). Ispitivane grupe su međusobno komparabilne u odnosu na određivanje parametara metaboličke aktivnosti kosti pre uvođenja terapije.

Tabela 1. Parametri koštanog metabolizma pre terapije

Table 1. Parameters of bone turnover before therapy

Grupa/Group	Osteokalcin/Osteocalcin (ng/ml)		<i>Cross-laps</i> (pg/ml)	
	$\bar{x} \pm SD$	Anova F p	$\bar{x} \pm SD$	Anova F p
Alendronat-grupa/ Alendronate group	$39,97 \pm 22,96$	- -	$592,46 \pm 354,94$	- -
Kontrolna grupa/ Control group	$47,72 \pm 57,36$	0,44 0,5	$851,71 \pm 1247,72$	1,16 0,28

Serumski nivo osteokalcina u toku terapije je niži u alendronat grupi nego u kontrolnoj grupi ali ova razlika nije statistički značajna. Prosečna vrednost serumskog *cross-lapsa* je niža u alendronat grupi nego u kontrolnoj grupi i ova razlika je na granici statističke značajnosti (Tabela 2).

Tabela 2 Parametri koštanog metabolizma u toku terapije

Table 2. Parameters of bone turnover in the course of therapy

Grupa/Group	Osteokalcin/Osteocalcin (ng/ml)		<i>Cross-laps</i> (pg/ml)	
	$\bar{x} \pm SD$	Anova F p	$\bar{x} \pm SD$	Anova F p
Alendronat-grupa/ Alendronate group	$27,17 \pm 16,30$	- -	$260,69 \pm 196,34$	- -
Kontrolna grupa/ Control group	$41,50 \pm 55,42$	1,78 0,18	$688,37 \pm 1264,64$	3,3 0,07

Na Tabeli 3 uočava se da je serumski nivo osteokalcina u toku primene alendronata statistički signifikantno niži u poređenju sa preterapijskim nivoom ($p=0,01$), a serumski nivo *cross-lapsa* u toku primene alendronata je visoko statistički značajno niži od preterapijske vrednosti ($p=0,00$).

Tabela 3. Parametri koštanog metabolizma pre i u toku terapije

Table 3. Parameters of bone turnover before and in the course of therapy

Parametar/ Parameters	Alendronat-grupa/Alendronate group $\bar{x} \pm SD$	t test	
		T	P
Osteokalcin (ng/ml)	$39,97 \pm 22,96$	-	-
Osteocalcin	$27,17 \pm 16,30$	2,48	0,01
<i>Cross-laps</i> (pg/ml)	$592,46 \pm 354,94$	-	-
	$260,69 \pm 196,34$	4,48	0

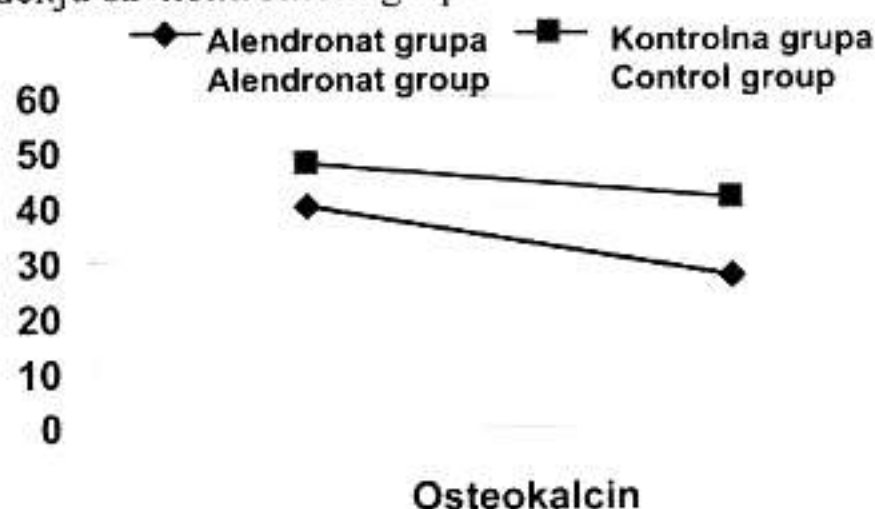
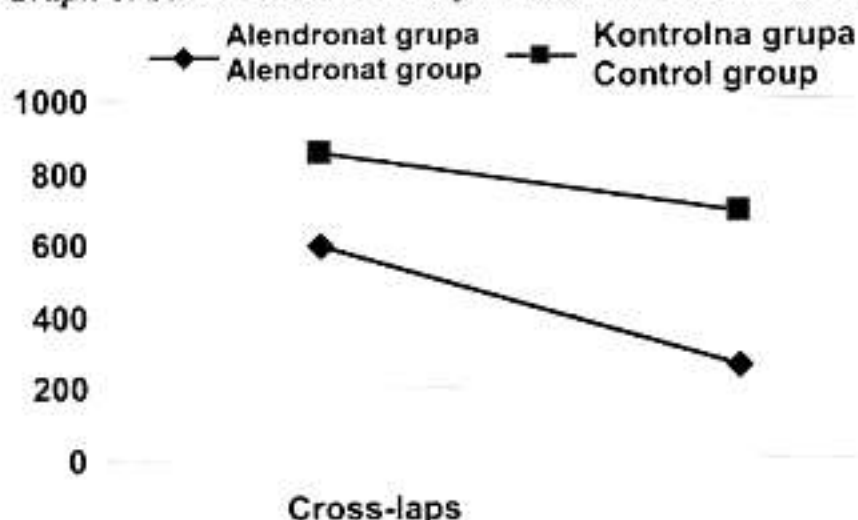
Serumski nivo osteokalcina u toku terapije primenjene u kontrolnoj grupi neznatno je i statistički nesignifikantno niži od preterapijskog nivoa. Nadalje, vrednosti serumskog *cross-lapsa* u toku terapijske primene u kontrolnoj grupi niža je od preterapijske vrednosti ali ova razlika takođe nije statistički značajna (Tabela 4).

Kada se posmatraju pojedinačno parametri metaboličke aktivnosti kosti (grafikoni 1 i 2) uočava se

Tabela 4. Parametri koštanog metabolizma pre i u toku terapije**Table 4.** Parameters of bone turnover before and in the course of therapy

Parametar/ Parameters	Kontrolna grupa/Control group x± SD	t test	
		T	P
Osteokalcin (ng/ml)	47,72± 57,36	-	-
Osteocalcin	41,50±55,42	0,34	0,72
Cross-laps (pg/ml)	851,71± 1247,72	-	-
	688,37±1264,64	0,41	0,68

da parametar formiranja kosti ima tendenciju opadanja u obe grupe pacijentkinja ali je taj pad neznatno više izražen u alendronat grupi u poređenju sa kontrolnom grupom. Ono što je posebno potrebno zapaziti jeste da parametar resorpcije kosti takođe u obe grupe pacijentkinja pokazuje pad ali je on upadljivo više izražen u alendronat grupi u poređenju sa kontrolnom grupom.

**Grafikon 1.** Osteokalcin u serumu pre i u toku terapije
Graph 1. Serum osteocalcin before and in the course of therapy**Grafikon 2.** Cross-laps u serumu pre i u toku terapije
Graph 2. Serum cross-laps before and in the course of therapy

Diskusija

Danas je opšteprihvaćeno da su bisfosfonati veoma moćna terapijska sredstva u lečenju osteoporoze i da se njihovo delovanje zasniva na inhibiciji resorpcije kosti. Do otkrića novih terapijskih sredstava bisfosfonati ostaju terapija izbora za lečenje osteoporoze čija je karakteristika povećanje metaboličke aktivnosti kosti sa dominacijom resorpcije nad formiranjem. Višegodišnja primena bisfosfo-

nata u lečenju osteoporoze otvorila je neka pitanja i dileme prvenstveno u pogledu optimalnosti trajanja ove vrste terapije i eventualnih neželjenih efekata suprimovane metaboličke aktivnosti kosti duže vremena nakon prekida primene terapije.

U radu su prikazani prvi obrađeni rezultati kliničke primene alendronata u dozi od 70 mg nedeljno peroralno (Fosamax tablete) u kombinaciji sa odgovarajućom dozom kalcijuma i aktivnog D vitamina u lečenju osteoporoze žena u postmenopauzi. Za procenu terapijskog efekta korišćeno je određivanje dva parametra metaboličke aktivnosti kosti, od kojih jedan pokazuje stepen formiranja kosti (osteokalcin), a drugi stepen resorpcije kosti (cross-laps). Od ključnog interesa za naše istraživanje bilo je praćenje ovih parametara tokom terapije i upoređivanje dobijenih rezultata sa preterapijskim nivoom. Naši rezultati pokazali su izrazitu efikasnost alendronata u dozi od 70 mg jedanput nedeljno na koštano resorpciju što je visoko statistički signifikantno. Ovaj efekat prema našim rezultatima uočljiv je najkasnije za 6-8 nedelja nakon uvođenja terapije. Ova činjenica je za kliničare veoma značajna jer praćenjem ovog metaboličkog parametra veoma brzo može prognozirati željeni konačni terapijski efekat u smislu povećanja koštane mase. Naši su rezultati pokazali i supresivni efekat na koštano formiranje što svakako proističe iz vezanosti (coupling) između formiranja i resorpcije, ali ovaj efekat je bio manje statistički signifikantan.

U paleti različitih terapijskih sredstava koji se danas primenjuju u lečenju osteoporoze bisfosfonati su samo neki od elemenata. Ovim radom želeli smo ali samo preliminarno, da uporedimo efekat alendronata na parametre metaboličke aktivnosti kosti sa efikasnošću tri druga terapijska sredstva. Preliminarno zbog toga što su pacijenti lečeni drugim terapijskim sredstvima (HST, kalcitonin i deca durabolin) bili u veoma malom broju ali su činili korektnu kontrolnu grupu nasuprot grupi lečenih samo alendronatom.

Opšte je poznato da i HST i kalcitonin i anabolički steroidi imaju svoje mesto u lečenju osteoporoze u klinički jasno odabranim kategorijama pacijenata. Zbog toga rezultate naše studije u odnosu na ove terapijske režime ne treba uzeti kao negativističke jer ispitivanje nije koncipirano da vrednuje ove režime nego da vrednuje kliničku primenu alendronata u odnosu na pacijente koji nisu lečeni alendronatom.

Grupa tretirana alendronatom i kontrolna grupa bile su međusobno komparabilne po životnoj dobi i parametrima koštanog metabolizma pre uvođenja terapijskog režima. Kontrola parametara koštanog metabolizma u toku terapije pokazala je da je nivo osteokalcina niži u alendronat grupi nego u kontrolnoj grupi ali bez statističke značajnosti, dok je nivo cross-lapsa jasno niži u alendronat grupi u poređenju sa kontrolnom grupom i ta je razlika na granici statističke značajnosti. O značajno većoj

efikasnosti alendronata u poređenju sa drugim terapijskim režimima pokazuju grafikoni 1 i 2.

Zaključak

Alendronat kao predstavnik bisfosfonatne grupe terapijskih sredstava za lečenje osteoporoze izrazito smanjuje nivo koštane resorpcije kod pacijentkinja u postmenopauzi sa osteoporozom, dok je efekat na formiranje kosti manje izražen. Ovakav efekat alendronata može se smatrati povoljnim metaboličkim

miljeom za povećanje mase kosti i time smanjivanje frakturnog rizika.

Efekat alendronata na koštani metabolizam uočljiv je najkasnije za 6-8 nedelja nakon uvođenja terapije. Praćenje parametara metaboličke aktivnosti kosti kao što su osteokalcin i *cross-laps* veoma je korisno dijagnostičko sredstvo u proceni efekta alendronata na metaboličku aktivnost kosti i eventualno u prognozi konačnog ishoda na koštanu masu. Pri tome, pojedinačno posmatrano, *cross-laps* ima veću vrednost.

Literatura

1. Kovačev B. Uticaj menopauze na pojavu osteoporoze i mesto HST u njenom lečenju. Konsenzus: hormonska supstituciona terapija u menopauzi. Beograd: Srpsko lekarsko društvo, Ginekološko-akušerska sekcija; 1996:24-32.
2. Kovačev B. Metaboličke bolesti kosti. U: Kovač T, Lepšanović L. Endokrinologija. Beograd: Savremena administracija; 1996:111-21.
3. Garnero P, Vassy V, Bertholin A, Riou JP, Delmas P. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;9:55-9.
4. Ilić J. Uticaj hipertireoidizma na masu kosti žena u generativnom periodu života (magistarska teza). Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2003.
5. Schibler D, Russel RGG, Fleisch H. Inhibition by pyrophosphate and polyphosphate of aortic calcification induced by vitamin D3 in rats. *Clin Sci* 1968;35:363-72.
6. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991;88:2095-105.
7. Fleisch H, Russell RGG, Francis MD. Disphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969;165:1262-4.
8. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RGG. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997;80(Suppl):1652-60.
9. Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996;137:2324-33.
10. Owens JM, Fuller K, Chambers TJ. Osteoclast activation: potent inhibition by the bisphosphonate alendronate through a nonresorptive mechanism. *J Cell Physiol* 1997;172:79-86.
11. Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, Passeri G, Impicciatore M, Girasole G. Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and humane bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone* 1998;22:455-61.
12. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998;104:219-26.
13. Filippini P, Cristallini S, Rizzello E, Policani G, Fedeli L, Gregorio F, et al. Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: results of long-term clinical trial. *Bone* 1996;18(2):179-84.
14. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women [abstract]. *Endocr Rev* 2002;23:508-16.
15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-52.
16. Ettinger B, Bilezikian JP. For osteoporosis, are two antiresorptive drugs better than one? [abstract]. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:983-4.
17. Less B, Garland SW, Walton C, Ross D, Whitehead MI, Stevenson JC. Role of oral pamidronate in preventing bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1996;6:480-5.
18. Reid IR, Brown JP, Burkhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
19. Gatti D, Adami S. New bisphosphonates in the treatment of bone diseases. [abstract] *Drugs Aging* 1999;15:285-96.
20. Saag K, Emkey R, Schnitzer T, Brown J, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the treatment and prevention of glucocorticoid osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;399:292-9.

Summary

Introduction

Bisphosphonates are synthetic compounds used in treatment of osteoporosis and inhibition of bone resorption.

Material and methods

The research included a group of 30 postmenopausal women with osteoporosis, treated with alendronate (70 mg per week - Fosamax tablets in combination with calcium and active vitamin D - Alpha D3 0.25mcg). The control group included 20 women with osteoporosis treated with hormone substitution therapy (HST), calcitonin and deca duraboline. Bone metabolic activity, was evaluated using osteocalcin for bone formation and cross-laps for bone resorption. Blood samples were taken before therapy and 6-8 weeks after.

Results

The serum levels of osteocalcin and cross-laps during application of alendronate were statistically significantly lower comparing to those in pre-therapy. The serum levels of osteocalcin and cross-laps during the therapy applied in the control group

were statistically insignificantly lower than values in pre-therapy. Osteocalcin has a tendency of decreasing in both groups, and it was slightly more evident in alendronate group. Cross-laps demonstrated the same tendency of decreasing in both groups, and it was more evident in alendronate group.

Discussion

Our results have shown the efficacy of alendronate in preventing bone loss, which was highly statistically significant. They have also shown its suppressive effect on bone formation and resorption, but the effects were statistically less significant.

Conclusion

Alendronate significantly reduces the level of bone resorption in postmenopausal women with osteoporosis. Its effects on bone formation are less expressed. Alendronate's effects on bone metabolism become evident not later than 6-8 weeks after therapy application. Parameters of bone metabolic activity are very useful diagnostic means in evaluation of alendronate effect on bone metabolic activity and in the prognosis of bone mass loss.

Key words: Alendronate; Postmenopause; Osteoporosis, Postmenopausal + drug therapy; Bone Density; Biological Markers

Rad je primljen 5. VIII 2004.

Prihvaćen za štampu 10. IX 2004.

BIBLID.0025-8105;(2005):LVIII:7-8:393-399.