

A KÉREGÁLLOMÁNY JELENTŐSÉGE A CSONTTÖRÉSEK KIALAKULÁSÁBAN. A STRONCIUM-RANELAT HATÁSA A KORTIKÁLIS SZERKEZETRE

A csont törékenysége az életkor előrehaladtával nő, mert zavarok állnak be a csontátépülésben. Az osteoclastok által elbontott csont térfogata nagyobb az osteoblastok által ezt követően képzett csontszöveténél, negatívvá válik a csontreszorpció/-képződés egyensúlya. Ez a csontgerendák elvékonyodásához és fogyatkozásához, továbbá a kéregállomány likacsossá válásához és elvékonyodásához vezet.

Az osteoporosis kutatása során eddig főként a szivacsos csontállomány fogyatkozására összpontosítottak. A csont mikroszkópos szerkezetének kvantitatív vizsgálatára in vivo alkalmazható radiológiai eljárások kifejlesztése lehetővé tette a csontszerkezet finom változásainak korai és pontos tanulmányozását. Ez a módszer a magasfelbontású perifériás kvantitatív komputer tomográfia (HR-pQCT). Ezekből a vizsgálatokból kiderült, hogy a corticalis szerkezeti változásainak sokkal nagyobb a szerepe mint azt eddig feltételezték. Ez igaz a csöves csontokra és a csigolyákra is.

Bouxstein és mtsai 2010-ben Firenzében az ECCEO-n számoltak be arról, hogy a csont kéreg-, és szivacsos állományának szerepe csontvázrégióként. terhelési viszonyoktól, életkortól, és az osteoporosis súlyosságától függően változó. Kadáver csigolyákon elvégzett vizsgálataik szerint, a csigolyák szilárdságának 10-75%-át adja kortikális állományból álló héjszerkezetük. A szivacsos állomány fogyatkozásával párhuzamosan nő a kéregállomány részesedése a csontszilárdság fenntartásában. A femurnyak alapjánál és az intertrochanterikus régióban 80-95%- a kéregállomány teherelése, a radius disztális szakaszán ez az érték kb. 60%.

Zabaze és mtsai. közelmúltban megjelent tanulmányukban (Intracortical remodelling and porosity in diatal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 2010; 375: 1729-36) HR-pQCT-vel vizsgálták nők radiusának disztális szakaszán a kéreg- és szivacsos állomány fogyását továbbá elektronmikroszkóppal mérték a kortikális állomány porozitását. Az 50-80 évesek körében a disztális radiusból elveszített hidroxipatit 68% a kortikális állományból, míg 32%-a szivacsos állományból származott. A csonttömeg fogyásának 16%-a 50-64 éves kor között, míg 84%-a 65 éves kor után következett be. A kortikális csontvesztés jelentős része tehát életkorfüggő (65 év felett lép fel) és a férfiakat, nőket egyaránt sújtja. Az elveszített csontmennyiség jelentős része a kéregállományból származik.

A perifériás csontok kéregállományának fogyatkozása kb. fele részben a csontvelővel szomszédos kéregben zajló átépülés eredménye. Ez az intracorticalis átépülés belülről, üregképzés révén vékonyítja el a kéregállományt és a szivacsos állomány csontgerendáihoz hasonló kéregmaradványokat hagy hátra. Idős korban a porozitás akár 46%-ot is elér és a szivacsossá teszi a kéregállomány szerkezetét. A kéregállomány sűrűségének csekély változásai sok-

kal nagyobb hatást gyakorolnak a csont szilárdságára, mint a szivacsos állomány hasonló változásai. A porozitás 4%-os növekedése esetén 84%-kal nő a repedés tovaterjedése a csontban. Ha a porozitás 4%-ról 10%-ra nő, kevesebb mint a felére csökken a csont teherelődő képessége.

A csontozat tömegének zöme kortikális és nem szivacsos állomány. A csigolyákban 30-60%-ra becsülik a kéregállomány részesedését, azonban ez viseli el a csigolyatestre ható tengelyirányú terhelés 45-75%-át. A femurnyak esetében a kéregállományból álló héjszerkezet 40-90%-ban felelős a csont hajlító-merevségéért. A femurnyak szivacsos csontállományát laboratóriumi körülmények között eltávolítva csupán 7%-kal csökkent a törési terhelés – ez is amellet szól, hogy a kéregállomány épsége fontos a szerkezet elégtelenné válásának megelőzéséhez. A zömmel kéregállományt tartalmazó régiókban bekövetkező non-vertebrális csonttörések az összes fracturák 80%-át teszik ki – és ráadásul, a csigolyatörés kialakulásában is döntő szerepe van a corticalis állomálynak.

A csonttörést elszenvedett egyének zöme nem szenved osteoporosisban (BMD T-score nem éri el -2,5 SD határt), illetve az osteoporotikus betegek többsége elkerüli a csonttörést. A csont ásványi anyag sűrűsége és az intracorticalis porozitás között gyenge az összefüggés; a magas porozitású csontminták 60%-ában normális volt a csontsűrűség. Ily módon, a BMD tökéletlen paraméter, különösen, ha a töréskockázattal próbáljuk összefüggésbe hozni. A porozitás számításba vétele esetén hatékonyabbá válna a csonttörés kockázatának kitett egyének azonosítása.

Ezek a vizsgálatok együttesen azt bizonyítják, hogy a kéregállomálynak a csontváz összes régiójában döntő a szerepe a csontszilárdság fenntartásában. Ennek felismerése új terápiás stratégiák kidolgozását teszi szükségessé. A terápiának a fokozott törékenységhöz vezető szerkezeti rendellenességek kiküszöbölésére kell törekednie. A csont kéreg- és szivacsos állományának vesztese már korán elkezdődik, ezért fiatalabb életkorban ajánlatos a csontállomány mindkét típusára ható gyógyszerek alkalmazása. Gyors ütemben növekvő porozitás esetén korai beavatkozásra lehet szükség, mert a megkésve elkezdett kezelés aligha szünteti meg a nagyfokú porozitást. Az intracorticalis porozitás diagnosztizálása alkalmazható in vivo eljárás hasznosításával új terápiás célpontok – például az intracorticalis csontátépülés és porozitás – kerülnek látóterbe. Az élet későbbi szakaszában – amikor már alig maradt szivacsos csontállomány – főleg a kéregállományra ható gyógyszerekre lesz szükség.

Rizzoli és mtsai számoltak be arról, hogy a stroncium-ranelat ilyen gyógyszer, amely kedvezően befolyásolja a csont mikroszkopikus szerkezetét. Munkájukat ezért részletesen ismertettük

A stroncium-ranelát és az alendronát osteoporotikus nőkben különböző hatásúak a tibia disztális szakaszának mikroszkópos csontszerkezetére

Rizzoli R., Laroche, M, Krieg MA és mtsai. *Reumatol. Int.* 2010. May on line közlés alapján

A stroncium-ranelát in vitro serkenti a pre-osteoblast sejtek osztódását és osteoblastokká differenciálódását. Megnő a tenyészközegben az osteoprotegerin/receptor-aktivátor nukleáris faktor kappa B-ligand (OPG/RANKL) hányadosa és a kezelés sejthatásaként csökken a csontreszorpció. 3 éven keresztül stroncium-raneláttal kezelt betegektől vett csontbiopsziás minták vizsgálata amellet szól, hogy a kezelt betegekben nagyobb a kéregállomány vastagsága és a csontgerendák száma, mint a placebo csoportban, és nő a csont szilárdsága. Ezek a változások a szivacsos és a kortikális csontállomány mikroszkópos szerkezetének javulására vezethetők vissza.

Anyag és módszer

Randomizált, kettősvak, kétplacébós, 2 év időtartamú vizsgálat résztvevőit random válogatással (1:1) arányban sorolták a 2 g/nap stroncium-raneláttal, vagy 70 mg/hét alendronáttal kezelt csoportokba. Mindannyian napi 500 mg kalciumot és 400 NE D-vitamint is kaptak. A résztvevők mind járóképes, europid rasszú, 50 évesnél idősebb, legalább 5 éve menopauzás nők voltak, akik lumbális, femurnyaki, és teljes csípőtájéki T-pontszáma? -2,5 volt.

A HR-pQCT vizsgálatokat a kezelés elkezdése előtt, majd 3 és 6 havi kezelés után, ezt követően 6 havonként végezték a nem-domináns oldali tibia és radius disztális szakaszán. A kéregállomány vastagságát (CTh) az átlagos kortikális térfogat és a csont külső átmérőjének hányadosaként határozták meg. A szivacsos állomány sűrűségét (Dtrab, a szivacsos állomány BMD értékét a trabekuláris állomány vizsgált térfogategységének átlagos csontsűrűségéeként számították ki. Mérték a csontgerendák számát és vastagságát. Kiszámították a kéregállomány és a szivacsos állomány területét.

A teljes csipő, a femurnyak, és a lumbális csigolyák BMD értékét a vizsgálat kezdetekor, majd 1 és 2 év elteltével, DXA-val mérték. A csontanyagcsere markereket a vizsgálat kezdetekor, 3 és 6 hónappal később, majd 6 havonta értékelték a két év során. A csontképződés markereként a csont eredetű alkalikus foszfatáz (b-ALP) aktivitás, csontreszorpciós markerként az 1-es típusú kollagén C-telozeptid-kereszt-kötések (S-CTX) szintjeinek monitorozására kerül sor Minden viziten feljegyezték a mellékhatásokat, és laborvizsgálatokat végeztek (vérkép, szérum kalcium és stroncium meghatározása)

A kéregállomány vastagsága és a csont stroncium tartalma közötti összefüggés. A csont stroncium tartalmának a kéregállomány komputertomográfiával mért vastagságára (CTh) esetlegesen gyakorolt hatásának értékelése céljából a SOTI és a TROPOS vizsgálatok során 3 éven

keresztül 2 g/nap stroncium-raneláttal kezelt, postmenopauzás nőktől vett, 10 csontbiopsziás mintában elemezték a CTh és a csont stroncium tartalma közötti összefüggést. Mérték a csont teljes kalcium és stroncium koncentrációját.

Eredmények

A két csoport kezelés előtti jellemzői hasonlóak voltak.

A tibia esetében a Dcort a stroncium-ranelát hatására egy év alatt jelentősen nőtt – az alendronát hatására azonban nem. A CTh a stroncium-ranelát csoportban nőtt ($p < 0,001$), az alendronát csoportban azonban változatlan maradt. A csoportok közötti különbség szignifikáns volt. A CTh növekedését a kortikális felszín szignifikáns növekedése kísérte. Az alendronát csoportban egy év alatt nem észlelték a kortikális felszín számottevő változását.

A tibia disztális szakaszán a BV/TV értéke, és a Dtrab értéke jelentősen nőtt a stroncium-raneláttal kezelt csoportban. Ezek a változások a 6. hónaptól kezdve szignifikánsak voltak. Az alendronát csoportban nem észlelték szignifikáns változásokat. A TbN mind a stroncium-raneláttal, mind az alendronáttal kezelt csoportban nőtt és ennek megfelelően csökkent a csontgerendák térköze. A TbTh a stroncium-ranelát csoportban változatlan maradt, az alendronát csoportban azonban csökkent és ez a különbség a 3. hónaptól kezdve szignifikáns volt. A trabekuláris hálózat heterogenitása stroncium-ranelát hatására csökkent és ez a 6. hónaptól kezdve szignifikánssá vált. A szivacsos állomány felszíne a 12. hónapra csökkent a stroncium-ranelát csoportban. az alendronát csoportban azonban nem.

A csontszövet átlagos stroncium-tartalma a SOTI és a TROPOS vizsgálatokban 3 éven keresztül kezelt postmenopauzás nőktől vett biopsziás mintákban 1,8% volt – ez négyszer nagyobb az egy éves kezelés után mértéknél. A CTh és a csont stroncium tartalma között nem volt korreláció. Hasonlóképpen nem volt összefüggés a disztális tibia szakasz kéregállományának vastagsága és területe, valamint a szérum stroncium szintje között

A lumbális csigolyák, a teljes csípőtájéki régió és a femurnyak aBMD értéke mind a két csoportban nőtt és nem különbözött a két csoportban. Az ALN csoportban mind a bALP, mind a S-CTX szint csökkent. A stroncium-ranelát csoportban a b-ALP aktivitása a 3. hónapra középértékben 0,55 ng/ml-rel. a 12. hónapra 0,6 ng/ml-rel nőtt. Az S-CTX szint változatlan maradt.

A betegek jól tolerálták mindkét kezelést, kevés és enyhe mellékhatást jegyeztek fel.

Relatív változás a kezelés előtti értéktől az utolsó megfigyelésig (%)

| | SrRan | ALN | Becsült különbség a csoportok között | p-érték |
|---|-----------------|-----------------|--------------------------------------|---------|
| CTh (μm) | 6,29 \pm 9,53 | 0,93 \pm 6,23 | 5,411 \pm 1,836 | 0,004 |
| BV/TV (%) | 2,48 \pm 5,13 | 0,84 \pm 3,81 | 1,783 \pm 0,852 | 0,040 |
| Szivacsos állomány sűrűsége (mgHA/cm ³) | 2,47 \pm 5,07 | 0,88 \pm 4,00 | 1,729 \pm 0,859 | 0,048 |
| Kéregállomány sűrűsége (mgHA/cm ³) | 1,43 \pm 2,77 | 0,36 \pm 2,14 | 1,137 \pm 0,530 | 0,045 |

Megbeszélés

A stroncium-ranelát hatására egy év alatt nőtt a kéregállomány vastagsága és felszíne, továbbá a szivacsos állomány csontsűrűsége. A trabeculáris állomány térfogata és sűrűsége is nőtt, ugyanakkor csökkent a csontgerendahálózat heterogenitása. Az alendronát alkalmazása során nem észleltek változást. A kéregállomány vastagságának és felszínének, növekedése nagyobb mértékű volt a stroncium-raneláttal kezelt csoportban, mint az alendronáttal kezeltben. A csontgerendák száma mind a két csoportban nőtt.

Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a stroncium-ranelát kedvezően hat a csont mikroszkópos szerkezetére. A kéregállomány vastagodása a periosteális és/vagy endokortikális csontképződés fokozódására utal. A kéregállomány felszíne a csontthártyai vagy endokortikális kerület változása nélkül is nőhet, ha a kortikális állomány porozitása mineralizált csontállománnyal telődik fel.

A csont egy év elteltével mért stroncium tartalma alacsony. Három éves kezelés után ez az első év végén mért érték négyszerese (1,8%), azonban a stroncium csupán a csontfelszín 37%-án – elsősorban a csontgerendák felszínén volt jelen. Emiatt kevésbé valószínű, hogy az észlelt változások kizárólag a stroncium nagyobb atomszáma lennének visszavezethetők. Azonkívül, nem találtak pozitív korrelációt a kéregállomány vastagsága és felszíne, valamint a stroncium szérumszintje között. A kéregállomány vastagságának a stroncium-ranelát csoportban észlelt növekedése csak kis részben köszönhető a stroncium jelenlétének.

A stroncium-ranelát csoportban a szivacsos állomány volumetrikus csontsűrűsége a csontgerendák számának – és nem vastagságuk – gyarapodása miatt nőtt. Ezzel párhuzamosan – és a szivacsos állomány szerkezetének javulását tükrözve – csökkent a csontgerendák térköze és nőtt a trabeculák homogenitása. A BMD növekedésének mértéke hasonló volt a két csoportban

2 éves eredmények

A referált cikk a 2 éves vizsgálat 1 éves köztes eredményeit foglalja össze. A 2 éves eredményeket a szerzők a 2010-es ECCEO-n mutatták be. Eszerint a radius distalis szakaszán mért értékek 2 év alatt megfigyelt változásai 1-2%-on belül maradtak, és a kéregállomány sűrűségét

kivéve nem voltak szignifikánsak. Ezzel szemben, a tibia disztális szakaszán a CTh, a BV/TV, továbbá a szivacsos és a kéregállomány sűrűségének növekedése szignifikánsa nagyobb mértékű volt a stroncium ranelat (SrRan) csoportban, mint az alendronat (ALN) csoportban (*táblázat*). A többi értékelt paraméter (csontgerendák száma, térköze és vastagsága) tekintetében nem figyeltünk meg szignifikáns különbségeket a csoportok között. A lumbális 1-4 csigolyák és a csípőtáji régió esetében a BMD növekedése 2 év után hasonló volt a meghatározó klinikai vizsgálatok során észlelthez (L1-4: +6,5% vs. +5,6%; teljes csípő: +4,1% vs. +2,9% a SrRan és ALN csoportokban). A SrRan csoportban középértékben 18%-kal ($p < 0,001$) a bALP és középértékben 16%-kal ($p = 0,005$) csökkent az sCTX. Az ALN csoportban viszont mind a bALP, mind a CTX csökkent, középértékben -31%-kal ($p < 0,001$) és -59%-kal ($p < 0,001$).

Összefoglalás és következtetések

A stroncium-ranelát és az alendronát mikroszkópos csontszerkezetre kifejtett hatásait hasonlították össze a tibia és a radius disztális szakaszának HR-pQCT vizsgálatával. 24 hónapos vizsgálat 88 osteoporotikus posztmenopauzális nő résztvevőjét (átlagéletkoruk 63,7 \pm 7,4 év) random válogatással sorolták be a 2 g/nap stroncium-raneláttal, vagy 70 mg/hét alendronáttal kezelt csoportokba. Elsődleges végpontokként a mikroszkópos csontszerkezet változásait határozták meg. A másodlagos végpontok a következők voltak: a lumbális csigolyákon és a csípőtáji régióban mért aBMD (területi csontsűrűség), valamint a csontanyagcsere markerek változásai voltak.

A stroncium-ranelát és az alendronát hatására hasonló mértékben nőtt a BMD. A stroncium-ranelát kezelés posztmenopauzális osteoporotikus nőkben már 3 hónapon belül kedvezően befolyásolta a csont mikroszkópos szerkezetét, míg az alendronát csupán fenntartotta a már létező struktúrát. 2 éves kezelés után a stroncium-ranelát kéregállomány vastagságára, továbbá a szivacsos- és a kéregállomány csontsűrűségére kifejtett hatása jelentősen felülmúlta az alendronátét. Különösen jelentős a corticalis vastagságának stroncium ranelat hatására bekövetkező növekedése, amelynek fontos szerepe lehet a csonttörések megelőzésében.

Forgács Sándor dr.