

# A biszfoszfonátok hatása a csont ultrastruktúrájára

Roux C. *Osteoporosis Int.* 2009. 20. 1093-1095.

A First Bone Quality Seminar keretében részletesen áttekintették a bifoszfónátok hatását a csont mikroszerkezetére.

Az ásványi anyag sűrűség (BMD) a csontok szilárdságának alapvető meghatározó tényezője. Ezzel szemben, a BMD biszfoszfónát kezelés során bekövetkező változásainak értelmezése nem világos: matematikai modellek mellett szólnak, hogy a csonttörés-megelőző hatás csekély – 20% körüli – hányada tulajdonítható a csontsűrűség gyarapodásának. A csonttörések gyakoriságának gyors ütemű, már az első évben észlelhető csökkenése sem magyarázható a BMD ugyanezen idő alatt bekövetkezett változásaival. Ily módon, a biszfoszfónátok egyéb csontjellemzőkre kifejtett hatásait tanulmányozták a csontszövet mikroszkopikus felépítésének és mineralizációjának, továbbá az apatit kristályok és a kollagén tulajdonságainak értékelésével. Az eredményeket befolyásolhatják az egyes biszfoszfónátok hatásmechanizmusai között lehetséges különbségek.

## Biszfoszfónátok és mikroszerkezet

A biszfoszfónátok posztmenopauzális nőkben megóvják a szivacsos csontállomány szerkezetét. Az évente egyszer, intravénásan adott zolendronáttal szerzett adatok hasonlóak más vizsgálatok eredményeihez, ugyanakkor el is ütnek azoktól. Nevezetesen, nőtt az ásványi anyagok lerakódásának üteme (ez az osteoblast-aktivitás fokozódásának jele), a mineralizáció átlagos mértéke azonban nem változott. Ha ezek az adatok helytállóknak bizonyulnak, lehetséges különbségeket tükröznek a különböző biszfoszfónátok hatásmechanizmusai között.

## Biszfoszfónátok és mineralizáció

A csontmátrix mineralizációjának foka a csontszilárdság egyik meghatározója. A mineralizációs folyamat elsődleges lépése a kalkifikáció, míg a másodlagos lépés az appozicionális ásványi anyag lerakódás lassú, ám progresszív növekedése. Posztmenopauzális osteoporosisban a felgyorsult csontanyagcsere következtében rövidül a másodlagos mineralizáció időtartama. A biszfoszfónátok növelhetik a szekunder mineralizáció időtartamát és a mineralizáció átlagos mértékét. Tekintve, hogy a mineralizációs fok és a BMD különbsége hasonló volt az alendronáttal, illetve a placebóval kezelt csoportokban, feltételezték, hogy a BMD gyarapodása zömmel a mineralizáció megváltozásának köszönhető. A szivacsos csontállomány mineralizációjának egységességét potenciálisan kedvező terápiás hatásként írták le. A 3 éves rizedronát kezelés számottevően fokozza a mineralizáció homogenitását és kismértékben csökkenti a kevésbé mineralizált csontállomány részarányát. A 3, illetve 5 éves kezelés után gyűjtött adatok hasonlóak – ez azt

jelzi, hogy a mineralizáció nem feltétlenül fokozódik hosszú távú kezelés során. Noha más aminobiszfoszfónátok esetében meggyőzően bizonyított a mineralizáció fokozódása, zolendronát alkalmazásakor ezt nem észlelték, jóllehet az utóbbi csonttörés-megelőző hatásának bizonyult. A fokozott szekunder mineralizáció önmagában nem indokolhatja a BMD hosszú távú kezelés során megfigyelt tetemes (10 éves alendronát kezelés után akár 13%-os) növekedését.

## Biszfoszfónátok és kristályok

A hosszú távú rizedronát kezelés a csont ásványi anyagának érettségére és kristályosságára egyaránt kihat. Ezt posztmenopauzális nőktől származó, a kezelés előtt, továbbá 3, 5 éves kezelés után vett crista ilei biopsziás minták infravörös képalkotó vizsgálatával állapították meg.

## Biszfoszfónátok és kollagén

A szerves mátrix befolyásolhatja a csont biokémiai tulajdonságait, egyenletessé teszi a mechanikai feszültség eloszlását. Osteoporotikus betegekben a kollagén kereszt-kötések anyagcsere-aktivitástól függő elváltozásait írták le a trabeculáris állomány csontfelszínein. A placebo csoportban megfigyelttel ellentétben, a 3-5 éven keresztül rizedronáttal kezelt posztmenopauzális nőkben nem változik a kollagén kereszt-kötések aránya.

## Lehetséges különbségek a biszfoszfónátok között

A biszfoszfónátok közös jellemzői a csont ásványi anyagai iránti affinitás és az osteoclastok működését gátló hatás. Gátolják a kristályok aggregációját és feloldódását; a kristályos hidroxipatithez szerkezeti sajátosságaik miatt kötődnek. Az egyes biszfoszfónát-molekulák affinitása azonban különböző és a következőképpen rangsorolható: rizedronát < ibandronát < alendronát < zolendronát. A nitrogéntartalmú biszfoszfónátok térszerkezetének és a nitrogénatom orientációjának szerepe lehet az ásványi anyagok iránti affinitásban. Számítógépes 3D modellezés alapján felvetették, hogy mind a N-H-O hidrogénkötések szöge, mind a N-O távolság meghatározza az egyes biszfoszfónátok kötődési affinitását. A molekulák elektromos töltése befolyásolja a különböző biszfoszfónátok eltérő mértékű lerakódását a hidroxipatit kristályokra. Ezt a tulajdonságot párhuzamba kell állítani a biszfoszfónátok sejtszintű hatásával, többek között az intracelluláris enzimgátlással. A molekulák konfigurációjának eltérései magyarázattal szolgálhatnak a biszfoszfónátok különböző, a csont ultrastruktúrális jellemzőin érvényesülő hatásainak egy részére.

*Forgács Sándor dr.*