

Zdravljenje osteoporoze danes in jutri

Treatment of osteoporosis now and in the future

Simona Mencej Bedrač, Janja Zupan, Tomaž Kocjan, Vid Mlakar, Janez Preželj, Janja Marc, Barbara Ostanek

Povzetek: V razvitem svetu ima osteoporozo več kot 75 milijonov ljudi, letno pa se v Evropi in ZDA zgodi več kot 2,3 milijona osteoporoznih zlomov. V Sloveniji je prevalenca osteoporoze pri ženskah po 50. letu 27,5 %, pri moških po 60. letu pa 14,6 %. Za preprečevanje osteoporoznih zlomov lahko uporabimo difosfonate, selektivne modulatorje estrogenskih receptorjev (SERM) in stroncijev ranelat, od leta 2010 pa tudi prvo biološko zdravilo, denosumab. Teriparatid je osteoanabolno zdravilo, ki ga zaradi visoke cene uporabljamo le, če pride do novega zloma med zdravljenjem z drugimi zdravili. V različnih fazah raziskav so številna nova zdravila za zdravljenje osteoporoze. Največ obetajo zaviralci katepsina K in molekule, ki delujejo na signalno pot Wnt. Verjamemo, da bodo nova zdravila omogočila boljše izbiro pravega načina zdravljenja za posameznega bolnika in tako pomembno zmanjšala število osteoporoznih zlomov.

Ključne besede: difosfonat, SERM, denosumab, teriparatid, stroncijev ranelat

Abstract: In developed countries, 75 million individuals suffer from osteoporosis. Every year, more than 2,3 million osteoporotic fractures occur in Europe and USA. In Slovenia, osteoporosis affects 27.5% of women after the age of 50, and 14.6% of men after the age of 60. For prevention of osteoporotic fractures, bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERMs) and strontium ranelate are used. Since 2010, the first human monoclonal antibody denosumab is available for treatment of osteoporosis. Teriparatide is an osteoanabolic drug which is used due to its high price only in patients with new osteoporotic fracture occurring during other osteoporosis treatment. At the moment, numerous new medicines for the treatment of osteoporosis are being tested. The most promising seem to be cathepsin K inhibitors and substances, targeting Wnt signalling pathway. We believe that new medicines will enable a selection of a more appropriate treatment for a specific patient and will therefore markedly reduce the number of osteoporotic fractures.

Keywords: bisphosphonate, SERM, denosumab, teriparatide, strontium ranelate

1 Epidemiologija osteoporoze

Na splošno so epidemiološki podatki o neki bolezni pomembni, saj družbi omogočajo razumevanje velikosti problema, s katerim je soočena, ter preko tega z ekonomskim bremenom, ki ga posamezno obolenje povzroča družbi. Hkrati lahko epidemiološke raziskave tudi osvetlijo morebitne vzroke za nastanek bolezni in dejavnike tveganja, ki so jim določene skupine ljudi izpostavljene (1), ter tako pomagajo pri načrtovanju preprečevanja in zdravljenja bolezni.

Kot pri vseh boleznih, je tudi pri osteoporozi epidemiologija tesno povezana s samo definicijo osteoporoze, saj je od tega odvisna opredelitev posameznika kot zdravega ali obolelega. Od tega so kasneje odvisni podatki o prevalenci osteoporoze (pogostost v populaciji) in incidenci (pojavnost novih bolnikov) osteoporoznih zlomov po področjih

oziroma geografskih regijah, kar sta glavna merljiva dejavnika v epidemiologiji osteoporoze in z njo povezanih zlomov. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je še leta 2003 definirala osteoporozo kot sistemsko bolezen skeleta, za katero je značilna nizka kostna gostota in spremembe mikroarhitekture kostnega tkiva, kar vodi v povečano lomljivost kosti (1). Ta definicija je zelo široka in ne vključuje mejnih vrednosti, zato se v praksi uporablja bolj natančna definicija, ki še vedno vključuje diagnostične kriterije SZO in ki jo uporablja tudi slovenska klinična in znanstvena stroka. Osteoporozna je v ta namen definirana kot sistemska skeletna bolezen, pri kateri je izmerjena mineralna kostna gostota (MKG) zmanjšana za več kot 2,5 standardni deviaciji od povprečne vrednosti MKG za mlade odrasle osebe, ob sočasni spremembi mikroarhitekture kostnega tkiva, kar vse vodi do večje lomljivosti kosti (1,2).

asist. dr. Simona Mencej Bedrač, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana
asist. dr. Janja Zupan, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana
doc. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., spec. internist, Univerzitetni klinični center, Klinika za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana
asist. dr. Vid Mlakar, univ. dipl. mikrobiol., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana
prof. dr. Janez Preželj, dr. med., spec. internist, Univerzitetni klinični center, Klinika za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana
prof. dr. Janja Marc, mag. farm., spec. med. biokem., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana
doc. dr. Barbara Ostanek, mag. farm., Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

Na podlagi zgornjih definicij je delovna skupina pri SZO ugotovila, da osteoporozo prizadene več kot 75 milijonov ljudi v Evropi, Japonskem in ZDA (1). Hkrati je bilo samo v Evropi in ZDA z osteoporozo povezanih kar 2,3 milijona zlomov (1). Tveganje 50-letne ženske za osteoporozni zloma kolka, vretenca ali zapestja je približno 40 %, kar je približno toliko, kot je tveganje za srčno-žilna obolenja (3). Študije narejene na naključnih vzorcih so pokazale, da ima MKG kolka v območju osteoporoze v ZDA 17 % belk, 12 % žensk hispanskega porekla in le 8 % afroameričank. Ob upoštevanju kostne gostote na drugih delih skeleta se je ta odstotek pri belkah povečal celo na eno tretjino (4). Podobna prevalenca osteoporoze je tudi v Sloveniji, saj je bila prisotna pri 27,5 % naključno testiranih žensk, starejših od 50 let (povprečna starost 63 let) (5). Pomemben epidemiološki podatek je tudi izjemno velik porast prevalence z leti. Pri Britankah poraste prevalenca osteoporoze do 50 % pri 80 let starih ženskah (4).

Pri moških je epidemiologija osteoporoze manj raziskana. Moški obolevajo bistveno manj, saj dosegajo višjo kostno maso v mlajši odrasli dobi med 25. in 35. letom starosti, poleg tega pa po 35. letu izgubljajo kostno maso bistveno počasneje kot ženske. Hkrati je sam porast osteoporoze pri pomenopavznih ženskah pokazal na možnost, da sta kostna gostota in presnova kosti povezana s koncentracijami estrogena, kar se je v kasnejših molekularnih študijah tudi potrdilo. Ženske v povprečju živijo dlje kot moški, zato se pri njih pojavi tudi večje zmanjšanje kostne mase (1). V Sloveniji so osteoporozo tako odkrili pri 14,6 % naključnih preiskovancih starejših od 60 let (5), medtem ko so jo v ZDA odkrili pri približno 7 % preiskovancev starejših od 50 let (4). Osteoporozo je tako izrazito vezana na spol, saj je do trikrat pogostejša pri ženskah kot pri moških (1).

Osteoporozo je pomemben dejavnik tveganja za zlome. Prevladujejo predvsem zlomi vretenec, kolkov, zapestij in nadlahtnic, do katerih pride zaradi delovanja majhne sile npr. ob padcu iz stojne višine. Zdravljenje takšnih zlomov pri bolnikih, ki so večinoma v tretjem starostnem obdobju, poteka zelo počasi, včasih pa se lahko konča tudi s smrtjo. Zaradi dolgega zdravljenja zloma in slabše kvalitete življenja po ozdravitvi je družbeno breme osteoporoze torej odvisno predvsem od incidence zlomov. Delovna skupina SZO je tako ocenila, da so v letu 1990 bolniki utrpeli 1,3 – 1,7 milijonov zlomov kolkov po vsem svetu. Prognoze kažejo, da bi se ta številka do leta 2025 lahko povečala do 3 milijonov (1). Številke so najverjetneje podcenjene zaradi same definicije osteoporoznega zloma in dejstva, da mnogih od teh zlomov ne povežejo z osteoporozo. SZO je tako predlagala, da osteoporozni zlom opredelimo kot nizkoenergetski zlom. Potrebno je vedeti, da so osebe z osteoporozo bolj dovzetne tudi za visokoenergetske zlome. Alternativna definicija osteoporoznega zloma tako vključuje vse zlome, ki se zgodijo pri osebah z nizko MKG ali po 50 letu življenja (1). Ne glede na zgornje definicije je zanimivo, da se incidenca zlomov zelo razlikuje med državami, pri čemer so zlomi najpogostejši v Evropi in ZDA. Daleč največ osteoporoznih zlomov zabeležijo v Skandinaviji (1, 6-8), medtem ko so osteoporozni zlomi manj pogosti v Aziji in Afriki. Prav tako so osteoporozni zlomi manj pogosti pri moških kot ženskah (1,9). Odstotek zlomov kolka je izrazito manjši v Veliki Britaniji (14 % pri ženskah in 3 % pri moških), kar kaže na pomen drugih dejavnikov tveganja, ki se pojavljajo le v nekaterih okoljih npr. izpostavljenost sončni svetlobi, prehranjevanje z ribami, itd. (1). V Sloveniji je stanje podobno kot v Veliki Britaniji, saj je bil pri naključnem

vzorcu preiskovancev zlom odkrit pri približno 18 % žensk in 3,6 % moških (5).

Ali ste vedeli,

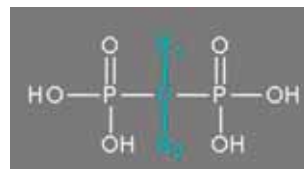
- da je prevalenca osteoporoze v Sloveniji pri ženskah, starejših od 50 let, 27,5 %, pri moških, starejših od 60 let, pa 14,6 %.

2 Zdravila za zdravljenje osteoporoze danes

Za zdravljenje osteoporoze danes uporabljamo predvsem zdravilne učinkovine, ki zavirajo razgradnjo kosti in jih imenujemo antiresorptivi. V to skupino uvrščamo difosfonate, hormonsko nadomestno zdravljenje, selektivne modulatorje estrogenskih receptorjev (SERM) in najnovejše biološko zdravilo denosumab. Pomembno je vedeti, da ta zdravila vplivajo na celoten proces kostne prenove in tako zavirajo tudi gradnjo kosti. Celoten proces je namreč »sklopljen«, kar omogoča usklajenost med razgradnjo in gradnjo kostnine, zato zmanjšani razgradnji pri zdravljenju z antiresorptivi fiziološko sledi tudi manjša gradnja nove kostnine. Končni rezultat zdravljenja z antiresorptivnimi učinkovinami je torej ustavljanje izgubljanja kostnega tkiva, ne pa tudi pridobivanje nove kostnine. Gradnjo kosti spodbuja osteoanabolno zdravilo teriparatid in v nekoliko manjši meri stroncijev ranelat, ki deluje tudi kot šibek antiresorptiv.

2.1 Difosfonati

Med zdravili za zdravljenje osteoporoze kljub pojavu novih zdravil še vedno največ uporabljamo difosfonate. Razlog za njihovo široko uporabo je klinična učinkovitost, saj učinkovito zmanjšajo tveganje za vretenčne in nevretenčne zlome. Imajo tudi relativno ugoden varnostni profil ob relativno neugodnem farmakokinetičnem profilu in dobre možnosti prilagajanja odmerjanja. Difosfonat lahko dajemo enkrat tedensko ali le enkrat oziroma dvakrat mesečno kot tudi peroralno ali intravensko, s čimer dosežemo boljšo adherenco pri bolnikih. Kemijsko so difosfonati analogi pirofosfata, odporni na encimsko razgradnjo s pirofosfatazo ter z različno afiniteto do kalcijevega hidroksiapatita. Strukturni element P-C-P je ključen za vezavo na hidroksi apatit, predvsem hidroksiilna stranska skupina R1 pa njegovo afiniteto še poveča. Stranska skupina R2 vpliva prevsem na jakost delovanja (**slika 1, preglednica 1**).



Slika 1: Struktura molekule difosfonata.

Figure 1: Structure of bisphosphonate molecule.

Princip njihovega delovanja še vedno ni čisto pojasnjen. Prve hipoteze so predpostavljale, da difosfonati z vezavo na kostni matriks zmanjšajo raztapljanja mineralnega dela kosti. Čeprav je ta teorija s stališča fizikalno-kemijskih lastnosti difosfonatov, ki povzročijo njihovo odpornost na hidrolizo, zelo logična, so verjetno sistemske koncentracije difosfonatov prenizke, da bi samo na ta način razložili njihov močan

Preglednica 1: Difosfonati in njihove stranske verige.

Table 1: Bisphosphonates and their side chains.

Nezaščiteno ime (INN)	R ₁	R ₂
klodronat	Cl	Cl
etidronat	OH	CH ₃
alendronat	OH	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
risedronat	OH	CH ₂ -3-piridin
pamidronat	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
ibandronat	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) (C ₅ H ₁₁)
zoledronat	OH	CH ₂ -imidazol

farmakološki učinek. Novejše študije tako dokazujejo, da so njihova glavna tarča kostne celice, predvsem osteoklasti, čeprav obstajajo tudi dokazi o njihovem zaviralnem delovanju na osteoblaste (10). Na osteoklaste delujejo na več nivojih: preprečujejo njihovo adhezijo na kostno površino, ovirajo njihovo resorpcijsko aktivnost na kostni površini ter skrajšajo njihov čas preživetja (10). Z endocitozo vstopijo v osteoklaste. Enostavni difosfonati, kot sta klodronat in etidronat, se presnavljajo v citoplazmi osteoklastov v analoge ATP, ki inducirajo njihovo apoptozo. Difosfonati, ki vsebujejo dušik (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat), pa inhibirajo encim farnesil-pirofosfat sintazo (FPPS), ključni encim mevalonatne poti, ki katalizira nastanek izoprenoidnih lipidov, potrebnih za posttranslacijske modifikacije t.i. majhnih GTP vezavnih proteinov (small GTP binding proteins), ki so nujni za delovanje osteoklastov (11). Čeprav gre za anti-resorptivne zdravilne učinkovine, ki delujejo zaviralno na kostno razgradnjo, se MKG pri terapiji z difosfonati poveča. Pri tem ne gre za povečanje kostne mase temveč se poveča le sekundarna mineralizacija kosti zaradi samih difosfonatov, ki se nalagajo na kostni površini. Kljub razvoju novih analogov z izboljšanimi lastnostmi ostajajo difosfonati primer zelo slabe farmakokinetike. Tako tudi pri novejših analogih celotna absorpcija difosfonatov iz gastrointestinalnega trakta komaj dosega 3 %. Posebnost farmakokinetike difosfonatov je tudi, da se v organizmu skoraj ne presnavljajo in ostanejo vezani na kostni hidroksiapatit tudi več deset let, iz organizma se izločijo nespremenjeni preko ledvic (12). Zaradi njihovega kopičenja v kosteh, izjemno dolge razpolovne dobe, kronične terapije in močne zavore kostne preнове, je zelo pomembno vprašanje o varnosti dolgotrajne terapije z difosfonati. Pojavila so se tudi ugibanja o racionalnosti dolgoletne uporabe oziroma vprašanja, ali bi lahko zdravljenje z difosfonati po nekaj letih (npr. po 5 letih) za nekaj časa npr. za eno leto ali več prekinili, ne da bi škodovali bolnikom (t.i. »drug holidays«). Odgovor na to vprašanje so skušali dobiti z raziskavo Fracture Intervention Trial Longterm Extension (FLEX), v kateri je več kot tisoč žensk v starosti od 60 - 86 let, ki so se predhodno v povprečju pet let zdravile z alendronatom, dobivalo še nadaljnjih pet let alendronat ali placebo. Raziskava je pokazala, da se je pri pomenopavznih ženskah, ki so zdravljenje z alendronatom po petih letih prekinile, MKG statistično značilno zmanjšala (približno 2-3 %) v primerjavi s tistimi, ki so zdravljenje nadaljevale še pet let, poleg tega pa so imele še enkrat več kliničnih zlomov vretenc, medtem ko v incidenci drugih zlomov niso ugotavljali razlik med skupinama (13). Podobno kot predhodne študije o dolgotrajnem zdravljenju z difosfonati (14, 15), tudi ta ni pokazala nevarnosti za pojav neželenih učinkov, kot je npr. osteonekroza čeljusti po desetih letih zdravljenja z alendronatom (13, 16). Leta 2010 je FDA opozorila na možnosti pojava atipičnih zlomov kolka pri dolgotrajni

uporabi difosfonatov, pri čemer morajo biti tako zdravniki kot bolniki pozorni na pojav nove bolečini v predelu kolka (17). Novejša študija pa je dokazala, da je pojav atipičnih zlomov kolka pri zdravljenju z difosfonati zelo redek (manj kot 0,1 % hospitaliziranih zlomov stegenice) in da ugodni učinki zdravljenja z difosfonati prevladajo (18). Kljub temu zdravimo z difosfonati le tiste bolnike, pri katerih so ti resnično indicirani. V glavnem jih dajemo brez prekinitve tri do pet let, le za zlome najbolj ogroženim bolnikom, npr. tistim z zlomi vretenc, do največ deset let, nato pa obvezno naredimo premor v zdravljenju. Večina bolnikov v tem času prejema le vitamin D in kalcij, le najbolj ogrožene pa takoj pričnemo zdraviti z zdravilom iz druge skupine (19). Zaradi slabe absorpcije v črevesju in visoke afinitete za kalcij in magnezij, je potrebno difosfonat vzeti na tešče, samo z vodo, po zaužitju pa mora bolnik počakati vsaj 30 minut (alendronat in risedronat) ali celo 60 minut (ibandronat) preden zaužije karkoli drugega (20). Kljub temu so neželeni učinki pri terapiji z difosfonati sorazmerno redki (**preglednica 2**) (21).

Preglednica 2: Neželeni učinki difosfonatov (21).

Table 2: Bisphosphonate-associated adverse events (21).

Neželeni učinek	Pojavnost
Težave v zgornjem gastrointestinalnem traktu (dispepsija, ezofagitis, erozije)	5.070-62.000/100.000 bolnikov/leta študije
Reakcija akutne faze: simptomski podobni gripi	najpogostejši neželeni učinek pri parenteralnih difosfonatih
Bolečine v kosteh, mišicah in sklepkih	bolj pogosto pri tedenskem jemanju difosfonatov
Atipični zlomi kolka	60-100/100.000 bolnikov/leta študije
Osteonekroza čeljusti	20-28/100.000 bolnikov/leta študije
Hipokalcemija	redko
Kožne reakcije	pruritus, koprivnica pogosto Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza zelo redki (manj kot 1/10.000 bolnikov)
Hepatotoksičnost	redko

Ali ste vedeli,

- da se pri zdravljenju osteoporoze še vedno največ uporabljajo difosfonati, saj dokazano zmanjšujejo tveganje za vretenčne in nevretenečne zlome in imajo različne možnosti odmerjanja;
- da zdravljenje z difosfonati traja za večino bolnikov tri do pet let;
- da lahko bolniki z visokim tveganjem za osteoporozne zlome prejemajo difosfonate neprekinjeno do deset let, nato pa sledi premor.

2.2 Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ)

Nadomestno zdravljenje z estrogeni ali s kombinacijo estrogenov in gestagenov zmanjša pomenopavzni upad MKG in tveganje za nastanek vretenčnih in nevretenečnih zlomov ter zlomov kolka (22-24). Princip delovanja estrogenov na kosti je podrobneje razložen v predhodnem članku te številke Farmacevtskega vestnika. HNZ lahko apliciramo

peroralno, transdermalno ali v primeru lajšanja vaginalnih simptomov tudi intravaginalno. V primerjavi s peroralno aplikacijo, se s transdermalno aplikacijo izognemo izrazitemu metabolizmu prvega prehoda v jetrih, ki je še bolj izražen pri kadilkah. Jemanje je lahko kontinuirano ali ciklično. Kljub ugodnemu učinku na kosti pa tovrstno zdravljenje od objave izsledkov študije Women's Health Initiative v letu 2003 ne predstavlja več terapije prvega izbora za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze. Namen te obsežne, randomizirane, s placebom kontrolirane raziskave, je bil ugotoviti tveganja in koristi HNZ v smislu zmanjšanja incidence srčnožilnih bolezni, kolorektalnega raka in raka dojke ter zlomov pri pomenopavznih ženskah. Del študije, v katerem je 8.506 pomenopavznih žensk prejelo kombinacijo konjugiranih estrogenov in medroksiprogesteron acetata, so predčasno prekinili zaradi neželenih učinkov. Opazili so namreč zvečano incidenco raka dojke (razmerje ogroženosti (RO) 1,26), koronarne srčne bolezni (RO 1,29), možganske kapi (RO 1,41) in pljučne embolije (RO 2,13) (23, 25, 26). V drugem delu študije je sodelovalo 5.310 pomenopavznih žensk po histerektomiji, ki so prejemale le estrogene. Takšno zdravljenje je zvečalo tveganje le za nastanek možganske kapi (RO 1,39) in pljučne embolije (RO 1,34), kar kaže na pomemben doprinos gestagenov k neželenim učinkom. Žal je njihov dodatek pri ženskah z maternico obvezen zaradi preprečevanja razvoja raka endometrija (24, 27, 28). Glavna indikacija za HNZ tako danes ostaja lajšanje klimakteričnih težav, pri čemer je zaželena uporaba čim nižjih, še učinkovitih odmerkov, čim krajši čas. Istočasno HNZ seveda tudi odlično zaščiti kost, kasneje pa po potrebi uporabimo druga zdravila, saj se zmanjšanje tveganja za zlome izgubi v obdobju enega leta do dveh let in pol. Izjemoma predpišemo HNZ tudi za zlome ogroženim starejšim ženskam, ki ne prenašajo prav nobenega drugega zdravila za osteoporozo. Nasprotno pri ženskah z zgodnjo menopavzo pred 40. letom HNZ uporabljamo rutinsko za preprečevanje osteoporoze in drugih posledic pomanjkanja estrogenov vse do povprečne starosti pri menopavzi, torej nekako do 50. leta. (23, 29).

Ali ste vedeli,

- da kljub dokazano zelo ugodnemu delovanju na kosti, HNZ zaradi neželenih učinkov predvsem na srčnožilni sistem ne predstavlja več terapije prvega izbora za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze;
- da po prenehanju HNZ zmanjšanje tveganja za zlome izgine v obdobju enega leta do dveh let in pol.

2.3 Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM)

Zaradi številnih nevarnih zapletov, ki se lahko pojavijo pri HNZ, so zelo kmalu začeli razvijati SERM, ki bi imeli pozitivne učinke na kostno tkivo ob relativno majhnih učinkih na ostala tkiva, ki so odzivna na estrogene. Po definiciji so SERM učinkovine, ki imajo po vezavi na estrogenske receptorje tkivno specifične agonistične ali antagonistične učinke. Razlike v učinkih med tkivi pripisujejo razlikam v izražanju estrogenskih receptorjev α in β , konformaciji receptorjev po vezavi liganda ter izražanju in vezavi koregulatornih proteinov, kar v končni fazi vodi do razlik v transkripciji tarčnih genov (30, 31).

V Sloveniji za zdravljenje osteoporoze pri ženskah v pomenopavzi v manjšem obsegu uporabljamo raloksifen, ki je predstavnik 2. generacije SERM (23, 30). V klinični študiji III. faze MORE, ki je vključevala 7.705

žensk s pomenopavzno osteoporozo, so po treh letih zdravljenja s 60 mg raloksifena dnevno dokazali prirast MKG vratu stegenice za 2,1 % in MKG ledvenih vretenc za 2,6 %. Tveganje za nastanek vretenčnega zloma se je zmanjšalo za 30 %, medtem ko niso zaznali zaščitnega vpliva na nevretenčne zlome in zlome kolka (32).

V Evropski uniji sta bila leta 2009 za zdravljenje osteoporoze pri ženskah z visokim tveganjem za zlome registrirana tudi predstavnika 3. generacije SERM bazedoksifen in lasofoksifen (30).

V klinični študiji III. faze, ki je vključevala 7.492 žensk s pomenopavzno osteoporozo, so po treh letih zdravljenja z 20 mg bazedoksifena dnevno dokazali prirast MKG kolka za 0,27 % in MKG ledvenih vretenc za 2,21 %. Tveganje za nastanek vretenčnega zloma se je zmanjšalo za 42 %. Naknadna analiza je pokazala tudi za 50 % manjše tveganje za nastanek nevretenčnega zloma, vendar le v podskupini z večjim tveganjem za zlom (31, 33).

V klinični študiji III. faze PEARL, ki je vključevala 8.556 žensk s pomenopavzno osteoporozo, so po treh letih zdravljenja z 0,5 mg lasofoksifena dnevno dokazali 3,3 % prirast MKG vratu stegenice in MKG ledvenih vretenc. Tveganje za nastanek vretenčnega zloma se je zmanjšalo za 42 %, za nastanek nevretenčnega zloma pa za 22 % (34, 35).

Za raloksifen je značilna velika variabilnost v farmakokinetičnih parametrih, katere vzroki še niso povsem razjasnjeni. Po peroralni aplikaciji se absorbira približno 60 % raloksifena, njegova absolutna biološka uporabnost pa je le 2 %, saj je raloksifen podvržen močnemu predsystemschemu metabolizmu z encimi iz naddružine uridindifosfoglukuronozil-transferaz (UGT). Pri tem nastajajo raloksifen-6-glukuronid (M1), raloksifen-4'-glukuronid (M2) in raloksifen-6,4'-diglukuronid (M3), ki predstavljajo transportno obliko raloksifena, saj se lahko v različnih tkivih pretvarjajo nazaj v raloksifen. Razpolovni čas raloksifena v plazmi po enkratnem odmerjanju je približno 27,7 ur, kar lahko pripišemo enterohepatični cirkulaciji. Presnovki se namreč z žolčem izločajo v tanko črevo, kjer lahko pride do cepitve in ponovne absorpcije raloksifena v kri (36). K znanju o farmakokinetiki raloksifena so pomembno prispevali tudi rezultati raziskav, opravljenih na Fakulteti za farmacijo UL. Raziskovalci so z uporabo različnih *in vitro* modelov dokazali, da predstavljajo jetra z izoformo UGT1A1 najpomembnejši organ za eliminacijo raloksifena iz organizma (37). Tako *in vitro* kot tudi *in vivo* so potrdili vpliv genetskega polimorfizma ponovitev TA dinukleotida v promotorju gena za UGT1A1 na konjugacijo raloksifena (38, 39). Nadalje so raziskovali tudi vlogo prenašalnih proteinov, ki so odgovorni za privzem in izločanje učinkovin ali njihovih presnovkov v številnih tkivih. Dokazali so interakcijo raloksifena in njegovih presnovkov z absorptivnima prenašalcema OATP1B1 in OATP1B3 (40) in ekskretornimi prenašalci MRP1, MRP2, MRP3 in BCRP (41). Pokazali so tudi vpliv genetskega polimorfizma c.388A>G v genu za OATP1B1 na serumske koncentracije raloksifena in M3 pri osteoporoznih bolnicah (40).

Poleg ugodnega delovanja na kosti raloksifen in lasofoksifen ščitita pred nastankom raka dojke, zaradi česar je raloksifen v Združenih državah Amerike indiciran tudi za preprečevanje invazivnega raka dojke. Vse tri učinkovine izboljšajo lipidni profil. Za razliko od lasofoksifena raloksifen in bazedoksifen ne stimulirata endometrija. Lasofoksifen učinkovito zdravi vulvovaginalno atrofijo (30, 35). Vse tri učinkovine lahko

povzročajo vročinske oblike, mišične krče v nogah in zvečajo tveganje za nastanek tromboembolije (30, 33, 42). Raloksifen predpisujemo ženskam, ki so vsaj 3 leta po menopavzi. Njegova uporaba je kontraindicirana pri bolnicah s predhodno vensko tromboembolijo in med daljšim mirovanjem. Zaradi svojih značilnosti ga uporabljamo pri bolnicah, ki so ogrožene predvsem za zlome vretenc, medtem ko po 65. letu, ko narašča tudi tveganje za zlome kolka, v glavnem ne pride več v poštev. Lahko ga dajemo 8 let, kot sta skupno trajali tudi glavni klinični raziskavi. Podobno kot HNZ nima trajnih učinkov na kost (43).

Ali ste vedeli,

- da je zdravljenje z raloksifenom manj primerno za bolnice starejše od 65 let, pri katerih se pogosteje pojavlja zlom kolka, saj raloksifen dokazano zmanjšuje le tveganje za nastanek vretenčnih zlomov.

2.4 Paratiroidni hormon in teriparatid

Paratiroidni hormon (PTH) v telesu uravnava serumsko koncentracijo kalcija preko vpliva na reabsorpcijo kalcija v ledvičnih tubulih, posredno pa tudi na njegovo absorpcijo v črevesju. V fizioloških koncentracijah PTH stimulira osteoblaste do take mere, da nadomeščajo z osteoklasti razgrajeno kostnino. Pri običajnih koncentracijah in pri pulzirajočem sproščanju PTH poveča število in aktivnost osteoblastov ter kostno tvorbo, pri visokih koncentracijah brez pulzirajočega sproščanja PTH pa se povečata število in aktivnost osteoklastov, kostna razgradnja in serumska koncentracija kalcija (44). Specifična signalna pot, ki je odgovorna za anabole učinke PTH, še vedno ni znana. Receptor za PTH se nahaja na površini osteoblastov, v katerih se po vezavi PTH poveča nastajanje RANKL in zmanjša nastajanje OPG (45-47). V osteoblastih PTH hkrati aktivira od cAMP odvisno protein kinazo, od kalcija odvisno protein kinazo C, MAP kinazo ter fosfolipazi A in D, ki so pomembne za aktivnost osteoblastov (48). Poleg tega se lahko kompleks receptor-PTH internalizira ter vpliva na transkripcijo genov (49). Za biološko aktivnost je odgovoren N-terminalni konec proteina PTH (1-34), zato rekombinantni humani PTH analog teriparatid sestavlja prvih 34 aminokislilin PTH (50). PTH in teriparatid (1-34 PTH) imata podobno, vendar ne popolnoma enako, aktivnost (51). Teriparatid je edino zdravilo za zdravljenje osteoporoze, ki ima samo anabolni učinek na kosti. Bolnikom ga apliciramo intermitentno v obliki podkožnih injekcij. Ni popolnoma jasno, zakaj ima intermitentna aplikacija majhnih odmerkov teriparatida anabolno delovanje na kosti, najverjetneje pa gre za simuliranje fiziološkega stanja, kjer se majhne koncentracije PTH pulzirajoče sproščajo v krvni obtok. Najpogostejši neželeni učinki teriparatida so slabost, bolečine v okončinah, glavobol in omotica.

Teriparatid lahko zaradi visoke cene v Sloveniji podobno kot drugje v Evropi predpišemo le tistim bolnikom in bolnicam s primarno in glukokortikoidno osteoporozo, ki so kljub vsaj letu dni ustreznega zdravljenja z drugimi zdravili utrpeli osteoporozni zlom vretenca ali kolka. Teriparatid je eno najučinkovitejših zdravil (52), saj zmanjša tveganje za zlome vretenc za 70 %, za nevretenčne zlome pa za 38 %. Poleg tega so pri bolnikih, zdravljenih s teriparatidom, dokazali povečanje MKG vretenc za 8,14 %, MKG kolka pa za 2,48 % (53). Zdravljenje s teriparatidom traja 2 leti, nato pa mora bolnik preiti na drugo zdravilo. Slabost zdravljenja s teriparatidom je vsakodnevna podkožna aplikacija zdravila, vendar pa že razvijajo tudi transdermalni dostavni sistem z mikroiglami, na katere je nanešen teriparatid. V II. fazi kliničnega preskušanja so pri uporabi

transdermalnega dostavnega sistema pokazali primerljivo (MKG vretenc, označevalci kostne prenove) ali celo večjo učinkovitost (MKG vratu stegenice) kot pri podkožni aplikaciji teriparatida (54).

Ali ste vedeli,

- da je teriparatid edino zdravilo za zdravljenje osteoporoze z izključno osteoanaboličnim učinkom;
- da teriparatid predpisujemo le bolnikom s primarno in glukokortikoidno osteoporozo, ki so kljub vsaj letu dni ustreznega zdravljenja z drugimi zdravili utrpeli osteoporozni zlom vretenca ali kolka;
- da je teriparatid eno najučinkovitejših zdravil za zdravljenje osteoporoze, saj zmanjša tveganje za zlome vretenc za 70 %, za nevretenčne zlome pa za 38 %.

2.5 Stroncijev ranelat

Stroncijev ranelat podobno kot difosfonati zmanjša pojav vretenčnih (55) in nevretenčnih zlomov (56), ne povzroča pa težav v zgornjih prebavilih. Zaradi teh lastnosti predstavlja iz strokovnega vidika zdravilo prvega izbora za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze. Zaradi nekoliko višje cene je v praksi tako le pri bolnikih, starih 74 let ali več in takrat, ko difosfonati niso učinkoviti ali povzročajo težave v zgornjih prebavilih (57). Bistvena razlika v primerjavi z difosfonati je, da stroncijev ranelat poleg preprečevanja razgradnje stare kosti stimulira tudi njeno gradnjo (58). Študije *in vitro* so pokazale, da stroncijev ranelat zveča gradnjo kosti preko stimulacije tvorbe osteoblastov in sinteze kolagena, istočasno pa zmanjšuje diferenciacijo osteoklastov in njihovo sposobnost resorpcije, kar posledično prevesi ravnovesje v korist kostne gradnje. Ker je poleg kostne kvantitete, torej meritve MKG, pomembna tudi kvaliteta kosti, ki jo ocenimo na mikroskopskem nivoju, so bile za stroncijev ranelat opravljene tudi študije z metodami mikroročunalniške tomografije in kostne histomorfometrije. Rezultati so pokazali izboljšanje kostne mikroarhitekture po 12-mesečni terapiji s stroncijevim ranelatom (59), medtem ko po 6-mesečni terapiji učinki na kostno kvaliteto še niso vidni (46). Nedavno objavljena študija 10-letnega zdravljenja z stroncijevim ranelatom je pokazala dolgotrajno zvišanje MKG, učinkovito zaščito pred zlomi in ugoden varnostni profil (60). Tudi farmakokinetični profil je veliko ugodnejši kot pri difosfonatih - absorpcija znaša do 25 %, v organizmu pa se ne presnavlja in akumulira. Stroncijev ranelat je kontraindiciran pri bolnikih z anamnezo tromboembolije in pri imobiliziranih bolnikih, kjer je večja verjetnost za te dogodke (61).

Ali ste vedeli,

- da stroncijev ranelat poleg preprečevanja razgradnje kosti stimulira tudi njeno tvorbo in ne povzroča težav v zgornjih prebavilih;
- da stroncijev ranelat dokazano zmanjša incidenco vseh vrst zlomov;
- da je stroncijev ranelat kontraindiciran pri bolnikih z anamnezo ali dejavniki tveganja za tromboembolijo.

2.6 Denosumab

Po odkritju sistema RANKL/RANK/OPG so kmalu začeli tudi z razvijanjem zdravilnih učinkovin s ciljanim delovanjem na ta sistem. Do sedaj so kot potencialne zdravilne učinkovine preučevali fuzijske proteine Fc-OPG in OPG-Fc, RANK-Fc ter protitelesa proti RANKL, ki vse preprečujejo interakcijo med RANK in RANKL in tako zmanjšujejo

osteoklastogenezo ter razgradnjo kostnine (62). V predkliničnih in kliničnih fazah preskušanja se je kot najbolj učinkovito in varno izkazalo humano monoklonsko protitelo proti RANKL – denosumab (63-65). Denosumab se veže na membransko vezano in topno obliko RANKL, prepreči interakcijo RANKL-RANK in tako zavre aktivnost osteoklastov ter kostno razgradnjo (66). Denosumab lahko uporabljamo za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze in za preprečevanje izgube kostnine pri moških z rakom prostate, ki se zdravijo z antiandrogenimi zdravili ter pri ženskah z rakom dojke, ki se zdravijo z zaviralci aromataze. Nova indikacija je preprečevanje kostnih zasevkov pri bolnikih z različnimi vrstami raka. V klinični študiji FREEDOM je denosumab zmanjšal tveganje za osteoporozne zlome vretenc za več kot 60 %, tveganje za nevretenčne zlome za 20 % in tveganje za zlome kolka za 40 % (65), prav tako je prišlo do povečanja MKG (67). Ker je sistem RANKL/RANK/OPG vpleten v številne procese v telesu, je pri razvoju učinkovin, ki delujejo na sistem RANKL/RANK/OPG, ključno doseganje zadostne specifičnosti učinkovin. Pri denosumabu so najpogostejši neželeni učinki zaprtost, kožni izpuščaji, bolečine v okončinah in morda tudi pojav katarakte. Pri preprečevanju interakcij med RANKL in RANK z učinkovinami, kot je denosumab, ne pričakujemo neželenih učinkov na razvoj limfatičnega sistema in mlečnih žlez, saj ta dva procesa potekata v otroštvu oz. zgodnji odrasli dobi (68, 69). Tovrstne učinkovine pa imajo morda lahko negativen vpliv na imunski odziv bolnika (70, 71) in termoregulacijo pri ženskah (72). V že omenjeni veliki klinični raziskavi FREEDOM so v prvih treh letih zdravljenja pri bolnicah, ki so prejemale denosumab, opažali značilno več primerov hujših kožnih okužb, vključno s šenom (65), vendar je v podaljšanju raziskave na 5 let to neravnovesje izginilo (73). Kljub temu nekateri menijo, da so okužbe pogostejše pri bolnikih, ki se zdravijo z denosumabom (70, 71), zato bo v prihodnje razvoj učinkovin usmerjen v iskanje možnosti za selektivnejše delovanje na sistem RANKL/RANK/OPG. V zadnjem času intenzivno preučujejo možnosti delovanja na receptor RANK, ki bi lahko bil dobra tarča za razvoj zdravil za zdravljenje osteoporoze (74).

Denosumab v Sloveniji trenutno lahko uporabljamo kot zdravilo prvega izbora pri bolnicah s primarno osteoporozo, starih 70 let ali več, pri vseh ostalih bolnicah pa le v primeru neprenašanja ali neučinkovitosti difosfonatov.

Ali ste vedeli,

- da je denosumab edino biološko zdravilo za zdravljenje osteoporoze in deluje kot antiresorptiv;
- da denosumab zmanjša tveganje za osteoporozne zlome vretenc za več kot 60 %, tveganje za nevretenčne zlome za 20 % in tveganje za zlome kolka za 40 %.

2.7 Druga zdravila, ki vplivajo na kosti

Poleg zdravil, ki jih uporabljamo za zdravljenje osteoporoze, imajo vpliv na kosti in kostno prenavo še številna druga zdravila, ki so navedena v preglednici 3.

3 Farmakoterapija osteoporoze - pogled v prihodnost

3.1 Zaviralci katepsina K

Katepsin K je predstavnik naddružine papainskih cisteinskih proteinaz, ki igra ključno vlogo v kostni razgradnji. Je ena najpomembnejših proteaz, ki jih osteoklasti izločajo v fazi kostne razgradnje. Iz lizosomov osteoklastov se katepsin K izloča v resorpcijsko lakuno in v kislem mediju razgrajuje glavno sestavino kostnega matriksa kolagen tipa I, cepi pa tudi kolagen tipa II (98). Katepsin K so identificirali kot primerno tarčo za razvoj novih antiresorptivnih zdravil na osnovi dokazov o zaviranju kostne razgradnje pri osebah z genetsko pogojenim pomanjkanjem encima in miškah z izključenim genom za katepsin K (107). Ključna prednost zdravljenja z zaviralci katepsina K je v tem, da za razliko od drugih antiresorptivnih zdravil (npr. difosfonatov in denosumaba), ki zmanjšujejo število osteoklastov, z zaviranjem katepsina K zmanjšamo le aktivnost osteoklastov. S tem ohranimo signalizacijo med osteoklasti in osteoblasti, kar omogoči zmanjšanje kostne razgradnje brez vpliva na kostno gradnjo t.i. razklop (108). Zaradi razširjenosti in pomembne vloge različnih katepsinov v organizmu je pri razvoju zelo pomembna selektivnost vezave na katepsin K. Trenutno najbolj proučen zaviralec katepsina K je odanakatib (107). Izkazuje močno inhibitorno delovanje in visoko selektivnost, saj se v primerjavi z ostalimi zaviralci manj veže na katepsine B, L in S. V tri tedne trajajoči klinični študiji I. faze na zdravih pomenopavznih ženskah so pokazali dobro prenašanje učinkovine in od odmerka odvisno znižanje kostne razgradnje, brez vpliva na gradnjo kosti. Njegova dolga razpolovna doba (66 - 93 ur) omogoča enkrat tedensko jemanje (109). V dve leti trajajoči klinični študiji II. faze na 399 ženskah s pomenopavzno osteoporozo so dokazali od odmerka odvisno zvišanje MKG. Pri jemanju 50 mg tedensko se je MKG kolka zvišala za 5,5 %, MKG ledvenih vretenc pa za 3,2 %. Biokemijski kazalci kostne razgradnje so se ravno tako znižali v odvisnosti od odmerka, medtem ko je bilo znižanje kazalcev kostne gradnje majhno in prehodno v primerjavi z njihovim znižanjem pri zdravljenju z alendronatom. Bistveno manjši vpliv kot pri drugih antiresorptivnih učinkovinah, se je pokazal tudi na koncentracije TRAP5b, ki predstavlja kazalec presnovne aktivnosti osteoklastov in njihovega števila. Ti podatki in rezultati kostne histomorfometrije kažejo na nesignifikanten padec kostne gradnje in signifikanten padec kostne razgradnje zaradi živih, vendar neaktivnih osteoklastov (110). V avgustu letos je bila zaradi dobrih rezultatov nekoliko predčasno zaključena klinična študija III. faze, v katero je bilo vključenih 16.000 pomenopavznih žensk (NCT00529373), njen glavni namen pa je bil ugotoviti učinkovitost preprečevanja zlomov (108).

Rezultati klinične študije II. faze kažejo, da je drugi obetavni inhibitor katepsina K ONO-5334 (111). Potencialna področja uporabe inhibitorjev katepsina K vključujejo poleg zdravljenja osteoporoze tudi zdravljenje kostnih zasevkov, osteoartraze in revmatoidnega artritisa (107).

Ali ste vedeli,

- da je prednost zaviralcev katepsina K pred drugimi antiresorptivnimi učinkovinami ta, da imajo bistveno manjši vpliv na zmanjšanje gradnje kosti, kar ugodno vpliva na prirast MKG;
- da lahko pričakujemo pričetek postopka za registracijo odanakatiba že v letu 2013.

Preglednica 3: Druga zdravila, ki lahko vplivajo na kostno presnovo, in mehanizem njihovega učinka na kosti.

Table 3: Medicines that can influence bone metabolism, and the mechanism of their action on bone.

zdravila, ki lahko vplivajo na kostno presnovo	mehanizem učinka
Dolgotrajna terapija z glukokortikoidi	- zmanjšanje števila in življenjske dobe osteoblastov, kar pripelje do zmanjšane kostne gradnje - povečanje apoptoze osteocitov, kar vodi do zmanjšane cirkulacije v kanalikulih v kostnini ter do slabše kvalitete kostnine - zmanjšana osteoklastogeneza, vendar pa se življenjska doba osteoklastov podaljša, kar vodi v večjo razgradnjo kostnine (75) - glukokortikoidi imajo tudi sekundarne učinke na skelet, saj zmanjšajo absorpcijo kalcija v črevesju in povečajo njegovo izločanje z urinom, povzročajo pa tudi hipogonadizem in šibkost mišic (76)
tiazolidindioni	- povečajo adipogenezo na račun osteoblastogeneze in imajo neposreden vpliv na diferenciacijo osteoblastov, kar vodi do zmanjšane kostne gradnje. Posredno delujejo na kostno tkivo tudi preko vpliva na izločanje adipokinov iz maščevja, ki vplivajo na kostno presnovo (76)
statini	- <i>in vitro</i> in <i>in vivo</i> študije kažejo, da statini povečajo kostno tvorbo preko delovanja na mevalonatno pot in BMP-2, kar poveča diferenciacijo osteoblastov (77, 78); v randomiziranih kliničnih študijah statini niso zmanjšali tveganja za osteoporozni zlom ali povečali MKG (79)
zaviralci aromataze	- negativni učinki na skelet so posledica znižanja koncentracije estrogena v krvi, saj estrogeni zmanjšujejo kostno razgradnjo (poveča se apoptoza osteoklastov, zmanjšata se število in aktivnost osteoklastov) in povečujejo kostno gradnjo (zmanjšajo apoptozo osteoblastov in povečajo diferenciacijo osteoblastov), kar vodi do nižje MKG in večjega tveganja za zlome (80-82)
heparin	- <i>in vitro</i> zavira diferenciacijo in delovanje osteoblastov, <i>in vivo</i> pa zmanjša gradnjo in poveča razgradnjo kosti. Na razgradnjo kosti vpliva preko zaviranja izražanja OPG (83); - v 3-6 mesecih po začetku zdravljenja s heparinom je približno 15 % žensk utrpelo zlom vretenca, zlomi pa so pogostejši pri uporabi nefrakcioniranega heparina kot pri nizkomolekularnih heparinih (84).
selektivni zaviralci privzema serotonina	- 5-hidroksitriptaminski prenašalec, ki je pomemben za privzem serotonina, so našli na osteoblastih, osteoklastih in osteocitih (76). V kliničnih študijah pri ljudeh so pokazali, da imajo ženske in moški, ki jemljejo selektivne zaviralce privzema serotonina, večje tveganje za osteoporozne zlome in padce ter nižjo MKG (85-89).
agonisti GnRH (gonadotropin sproščajoči hormon)	- delujejo na hipofizo, tako da preprečujejo sintezo spolnih hormonov. Zdravila se uporabljajo za zdravljenje endometrioze pri ženskah in pri raku prostate pri moških. Zaradi pomanjkanja spolnih hormonov pride do zmanjševanja kostne mase in večjega tveganja za zlome (90-93).
zaviralci protonske črpalke	- omeprazol pri glodalcih v visokih koncentracijah vpliva na adenozin-trifosfatazo na osteoklastih, kar nakazuje na možne antiresorptivne učinke na kosti. V kliničnih študijah pri ljudeh so pokazali, da je uporaba zaviralcev protonske črpalke povezana v večjem tveganjem za zlome, in sicer zlasti v višjih odmerkih in pri dolgotrajnem jemanju (94-98).
tiroksin	- ščitnični hormoni neposredno vplivajo na kostno razgradnjo, posredno pa tudi povečajo izločanje citokinov, ki povzročijo kostno razgradnjo (99); - pri hipertirozi se povečajo kostna premena, MKG in tveganje za zlome (100, 101). Pri hipotirozi pride pri pomenopavznih ženskah prav tako do povečanega tveganja za zlome vretenc in kolka (100-102).
antikonvulzivi	- povzročijo izgubo kostnine, vendar mehanizem ni znan; pospešijo presnovo vitamina D, imajo pa tudi neposredno inhibitorno delovanje na diferenciacijo osteoblastov (103)
imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus)	- <i>in vitro</i> zavirata osteoklastogenezo in kostno razgradnjo, <i>in vivo</i> pa povzročita izgubo kostne mase zaradi povečane razgradnje kostnine (104). Tveganje za zlom je pri bolnikih odvisno od njihove starosti, spremljajočih bolezni in morebitne sočasne uporabe glukokortikoidov (105).
protivirusna zdravila	- zmanjšajo MKG zaradi večje izgube kostnine, ki je posledica povečanja osteoklastogeneze in kostne razgradnje ter zaradi poškodbe mitohondrijev in posledično slabše aktivnosti osteoblastov in tvorbe kostnine (106)

3.2 Novi selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev in tkivno selektivni estrogenski kompleksi

Optimalni SERM bi preprečeval zlome, zmanjševal z menopavzo povezane vazomotorne simptome, zdravil vaginalno atrofijo in njene simptome ter izkazoval nevtralne ali zaščitne učinke na dojke, maternico in kardiovaskularni sistem. Tem zahtevam ne ustreza nobena do sedaj

registrirana učinkovina. Med novejšimi učinkovinami so arzoksifen in levormeloksifen že preizkušali v kliničnih študijah III. faze na bolnicah s pomenopavzno osteoporozo, vendar so razvoj obeh prekinili zaradi slabše učinkovitosti v primerjavi z že obstoječimi učinkovinami, oziroma neželenih učinkov. Izmed učinkovin v razvoju zaščitne učinke na kost izkazujeja ospemifen, ki ga razvijajo z namenom zdravljenja vulvovaginalne atrofije in RAD1901, ki ga razvijajo z namenom preprečevanja vročinskih oblivov (30, 112, 113).

Hipoteza, da bi izbor prave kombinacije SERM in estrogena, lahko vodil do boljšega kliničnega učinka z manj izraženimi neželenimi učinki, je vodila v razvoj tkivno selektivnih estrogenskih kompleksov. Zaradi interakcije na nivoju estrogenskih receptorjev učinek kombinacije ne predstavlja preprosto vsote učinkov posameznih komponent, kar so dokazali z merjenjem genskih ekspresijskih profilov. V predkliničnih študijah so ugotovili, da vse kombinacije estrogena in SERM nimajo enakega učinka v istem tkivu. Na kostno tkivo je imela najugodnejši učinek kombinacija konjugiranega estrogena in bazedoksifena. To je potrdila tudi dve leti trajajoča klinična študija III. faze, ki so jo izvedli na 3.397 zdravih pomenopavznih ženskah. Dokazali so zvišanje MKG ledvene hrbtenice in MKG kolka ter padec koncentracij osteokalcina in CTX, pri čemer so bile spremembe zadnjih treh parametrov signifikantno višje kot pri zdravljenju z raloksifenom (112, 113). Poleg tega pa so opazili tudi odsotnost stimulacije endometrija, zmanjšanje vročinskih obilov in vulvo-vaginalne atrofije ob dobrem profilu prenašanja in varnosti (113). Za oceno vpliva na tveganje za kardiovaskularne bolezni in raka dojke bo potrebno izvesti večje in dalj časa trajajoče študije (30).

Ali ste vedeli,

- da so za tkivno selektivni estrogenski kompleks, ki vključuje konjugirani estrogen in bazedoksifen, dokazali večji zaščitni vpliv na kosti in manj neželenih učinkov kot pri zdravljenju z raloksifenom.

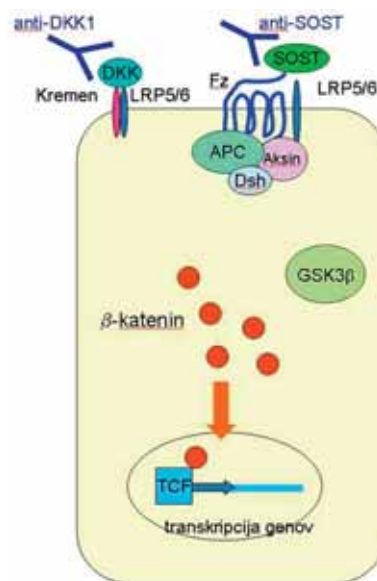
3.3 Tarče za nova zdravila v sistemu Wnt

Trenutno kot nove tarče za zdravila v signalni poti Wnt veliko preučujejo zaviralce DKK-1 in SOST, ki sicer oba zavirata signalno pot Wnt in tako vodita do manjše kostne gradnje. Z morebitnim razvojem novih zaviralcev DKK-1 in SOST bi lahko povečali kostno gradnjo in kostno maso ter tako odprli nove možnosti za anabolično zdravljenje osteoporoze. V predkliničnih študijah so preučevali anti-DKK-1 protitelesa in pri miših pokazali, da lahko po vezavi na DKK-1 povečajo število osteoblastov, zmanjšajo število osteoklastov (preko delovanja na RANKL in OPG) in povečajo volumen kostnine. Anti-DKK-1 protitelesa bi lahko uporabljali kot anabolično zdravilo za zdravljenje osteoporoze, preučujejo pa jih tudi pri plazmocitomu (114). V predkliničnih študijah so preučevali tudi nekaj protiteles proti SOST, kjer so pokazali, da povečajo kostno maso, izboljšajo mikroarhitekturo in trdnost kosti (115). Najbolj obetavno delno humano protitelo proti SOST AMG 785 so nadalje preučevali tudi v I. fazi kliničnih preskušanj, kjer so pokazali porast koncentracije označevalcev kostne gradnje in padec koncentracije označevalcev kostne razgradnje, povečala pa sta se tudi MKG kolka in vretenc (116). Delovanje monoklonskih protiteles proti DKK-1 in SOST je prikazano na **sliki 2**.

Poleg protiteles proti SOST so do sedaj preučevali tudi dve sintezni učinkovini, ki zavirata delovanje SOST OGX-21 in OGX-58. Obe delujeta anabolno, vendar sta trenutno še v predklinični fazi preskušanja (117).

Ali ste vedeli,

- da je SOST najbolj obetavna tarča v signalni poti Wnt, ki je vpletena v gradnjo kosti;
- da razvoj monoklonskih protiteles proti zaviralcema signalne poti Wnt, DKK-1 in SOST, odpira nove možnosti za anabolično zdravljenje osteoporoze in drugih bolezni kosti.



Slika 2: Delovanje monoklonskih protiteles proti DKK-1 in SOST na signalno pot Wnt. DKK-1 in SOST zavirata signalno pot Wnt, zato z vezavo monoklonskih protiteles anti-DKK-1 oz. anti-SOST dosežemo aktivacijo signalne poti Wnt, kar aktivira osteoblaste in poveča gradnjo kosti.

Figure 2: The effect of monoclonal antibodies against DKK-1 and SOST in Wnt signaling pathway. DKK-1 and SOST inhibit Wnt signaling pathway. By binding of anti-DKK-1 and anti-SOST antibodies, Wnt signaling pathway as well as osteoblastogenesis are activated leading to increased bone formation.

3.4 Druge učinkovine z delovanjem na nove tarče

Med učinkovine, ki delujejo na nove tarče, spada antiresorptivna učinkovina sarakatinib, ki deluje kot inhibitor c-src kinaze – encima, vključenega v aktivacijo osteoklastov. Študija na 59 zdravih moških je pokazala zmanjšanje serumskih in urinskih označevalcev kostne razgradnje v odvisnosti od odmerka (118), trenutno pa potekata s to učinkovino dve klinični študiji pri kostnih tumorjih. Ostala antiresorptivna zdravila z vplivom na nove tarče na osteoklastih vključujejo glukagonu podoben peptid-2 (GLP-2), ki se sprošča pri hranjenju in zavira kostno prenovo. Zdravljenje z GLP-2 je zvišalo MKG za 1,1 %, ni pa znižalo koncentracije označevalcev kostne gradnje (119). Razvijajo tudi zaviralce podenote ATP-aze, ki je potrebna za nastanek kislega okolja in delovanje kloridnega kanalčka v resorpcijski lakuni osteoklastov (120, 121). Zaviralec NS3736 je zmanjšal izgubo kosti pri ovariektomiziranih miših, ni pa vplival na označevalce kostne gradnje, kliničnih študij s temi učinkovinami pa zaenkrat še ni. Nove učinkovine so tudi protitelesa proti integrinu, ki onemogočijo pritrditev osteoklastov na kostno površino (108). L-000845704 so preizkusili na 227 pomenopavznih osteoporoznih ženskah in opazili zvišanje MKG ledvenih vretenc (122). Nova zdravila z anaboličnim delovanjem pa predstavljajo t.i. kalcilitiki, ki so antagonisti receptorjev, občutljivih za kalcij (CaSR, calcium-sensing receptor), ki se nahajajo na površini celic v paratiroidnih žlezah in uravnavajo sproščanje

PTH (123). Za učinkovino MK-5442/JTT-305 so v prekliničnih in kliničnih raziskavah pokazali vpliv na zvišanje MKG, ki je posledica anaboličnega učinka povečanega sproščanja endogenega PTH (124, 125). Te učinkovine naj bi tako nadomestile uporabo eksogenega PTH ali njegovih rekombinantnih analogov, študija na pomenopavznih ženskah, predhodno zdravljenih z alendronatom, pa naj bi bila zaključena avgusta 2012 (oznaka študije NCT00996801).

Ali ste vedeli,

- da so najbolj obetavne nove tarče na osteoklastih encimi v osteoklastih in integrini;
- da so najbolj obetavne tarče na osteoblastih receptorji, občutljivi na kalcij, ki uravnavajo sproščanje PTH.

4 Sklep

- prevalenca osteoporoze v Sloveniji je pri ženskah po 50. letu 27,5 %, pri moških po 60. letu pa 14,6 %;
- difosfonati so še vedno zdravilo prvega izbora za zdravljenje osteoporoze;
- raloksifen zmanjšuje osteoporozne zlome vretenc, ščiti pa tudi pred nastankom raka dojke in izboljša lipidni profil;
- denosumab je edino humano monoklonsko anti-RANKL protitelo, ki ga uporabljamo kot najmočnejši znani antiresorptiv; preprečuje vse vrste zlomov, uporabljamo ga lahko pri bolnicah, starih 70 let ali več in pri bolnicah, ki ne prenašajo difosfonatov ali pa so ti pri njih neučinkoviti;
- PTH in teriparatid sta edini zdravila, ki imata samo anabolični učinek na kosti, uporabljata pa se le pri bolnikih, ki so kljub zdravljenju osteoporoze utrpeli nizkoenergijski zlom vretenca ali kolka;
- stroncijev ranelat zavira razgradnjo kosti in stimulira njeno gradnjo, uporabljamo ga lahko pri bolnikih in bolnicah, starih 74 let ali več, brez omejitve pa ob neprenašanju ali neučinkovitosti difosfonatov;
- na kostno presnovo vplivajo tudi glukokortikoidi, tiazolidindioni, statini, inhibitorji aromataze, heparini, selektivni zaviralci privzema serotonina, agonisti GnRH (gonadotropin sproščajoči hormon), zaviralci protonske črpalke, tiroksin, antikonvulzivi, imunosupresivi in protivirusna zdravila;
- v različnih fazah preskušanja so trenutno zaviralci katepsina K, zdravila, ki delujejo na signalno pot Wnt, novi selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev in tkivno selektivni estrogenski kompleksi ter druga.

5 Literatura

1. World Health Organisation. Prevention and management of osteoporosis. WHO Tech Report Series 2003; 921: 1 – 192.
2. World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Tech Report Series 1994; 843: 1-129.
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. Osteoporos Int 2000; 11 (8): 669-674.
4. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res 1997; 12: 1761–1768.
5. Žorž G. Prevalenca osteoporoze v Sloveniji. ISIS 2006; 15 (3): 34-36.
6. Bacon WE, Maggi S, Looker A et al. International comparison of hip fracture rates in 1988–1989. Osteoporos Int 1996; 6: 69–75.
7. Effors I, Allander E, Kanis JA et al. The variable incidence of hip fracture in Southern Europe: the MEDOS Study. Osteoporos Int 1994; 4: 253–263.
8. Johnell O, Gullberg B, Allander E et al. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. MEDOS Study Group. Osteoporos Int 1992; 2: 298–302.
9. Thomsen K, Gotfredsen A, Christiansen C. Is postmenopausal bone loss an age-related phenomenon? Calcif Tissue Int 1986, 39: 123–127.
10. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanisms of action. J Clin Invest 1996; 97(12): 2692–2696.
11. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int. 2008; 19 (6): 733-759.
12. Russell RG, Xia Z, Dunford JE et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. Ann NY Acad Sci 2007; 1117: 209-257.
13. Black D, Schwartz AV, Ensrud KE et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006; 296(24): 2927-2938.
14. Miller PD, Watts NB, Licata AA et al. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. Am J Med 103 1997; 103 (6): 468-476.
15. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 2004; 75 (6): 462-468.
16. Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. J Bone Miner Res 2004; 19 (8): 1259-1269.
17. FDA. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>. Dostop: 22-10-2012.
18. Warren C, Gilchrist N, Coates M et al. Atypical subtrochanteric fractures, bisphosphonates, blinded radiological review. ANZ J Surg 2012.
19. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95: 1555–1565.
20. Bock O, Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis-optimizing efficacy in clinical practice. Clin Interv Aging 2008; 3 (2): 279-297.
21. Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates. Calcif Tissue Int 2010; 86: 421–435.
22. MacLean C, Newberry S, Maglione M et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med 2008; 148 (3): 197-213.
23. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Pract 2010; 16 Suppl 3: 1-37.
24. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. Osteoporos Int 2012; 23 (3): 797-809.
25. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288 (3): 321-333.
26. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. Osteoporos Int 2010; 21 (10): 1657-1680.
27. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291 (14): 1701-1712.
28. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. Circulation 2006; 113 (20): 2425-2434.
29. Kocjan T, Franić D. Osteoporoza in hormonsko nadomestno zdravljenje. Zdr Vestn 2008; 77 Suppl III: 43–48.
30. Pickar JH, MacNeil T, Ohleth K. SERMs: progress and future perspectives. Maturitas 2010; 67 (2): 129-138.
31. Duggan ST and McKeage K. Bazedoxifene: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Drugs 2011; 71 (16): 2193-2212.

32. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282 (7): 637-645.
33. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23 (12): 1923-1934.
34. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD et al. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (8): 686-696.
35. Gennari L, Merlotti D, Nuti R. Selective estrogen receptor modulator (SERM) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: focus on lasofoxifene. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 19-29.
36. Hochner-Celnikier D. Pharmacokinetics of raloxifene and its clinical application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85: 23-29.
37. Trontelj J. Raziskave metabolizma raloksifena z eksperimentalnimi modeli naraščajoče kompleksnosti. Doktorsko delo 2007. Fakulteta za farmacijo. Univerza v Ljubljani. Ljubljana.
38. Trontelj J, Marc J, Zavrtnik A et al. Effects of UGT1A1*28 polymorphism on raloxifene pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67 (4): 437-44.
39. Trdan Lusin T, Trontelj J, Mrhar A. Raloxifene glucuronidation in human intestine, kidney, and liver microsomes and in human liver microsomes genotyped for the UGT1A1*28 polymorphism. *Drug Metab Dispos* 2011; 39 (12): 2347-54.
40. Trdan Lušin T, Stieger B, Marc J et al. Organic anion transporting polypeptides OATP1B1 and OATP1B3 and their genetic variants influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of raloxifene. *J Transl Med* 2012; 10: 76.
41. Trdan Lušin T, Mrhar A, Stieger B et al. Influence of hepatic and intestinal efflux transporters and their genetic variants on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of raloxifene in osteoporosis treatment. *Transl Res* 2012; 160 (4): 298-308.
42. Brewer L, Williams D, Moore A. Current and future treatment options in osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67 (4): 321-331.
43. Cooper C, Reginster JY, Cortet B et al. Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 475-491.
44. Chambers TJ, Hall TJ. Cellular and molecular mechanisms in the regulation and function of osteoclasts. *Vit Hormones* 1991; 46: 41-86.
45. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999; 140: 3552-3561.
46. Ma YL, Cain RL, Halladay DL et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* 2001; 142: 4047-4054.
47. Onyia JE, Miles RR, Yang X et al. In vivo demonstration that human parathyroid hormone 1-38 inhibits the expression of osteoprotegerin in bone with the kinetics of an immediate early gene. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 863-871.
48. Dempster DW, Cosman F, Parisien M et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14: 690-709.
49. Pickard BW, Hodsman AB, Fraher LJ et al. Type 1 parathyroid hormone receptor (PTH1R) nuclear trafficking: association of PTH1R with importin alpha1 and beta. *Endocrinology* 2006; 147: 3326-3332.
50. Rabbani SA, Mitchell J, Roy DR et al. Influence of the amino-terminus on in vitro and in vivo biological activity of synthetic parathyroid hormone and parathyroid hormone-like peptides of malignancy. *Endocrinology* 1988; 123: 2709-2716.
51. Murray TM, Rao LG, Divieti P et al. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 78-113.
52. Hopkins BR, Goeree R, Pullenayegum E et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011; 12: 209.
53. Han SL, Wan SL. Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract* 2012; 66 (2): 199-209.
54. Cosman F, Lane NE, Bolognese MA et al. Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 151-158.
55. Meunier PJ, Roux C, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20 (10): 1663-1673.
56. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (5): 2816-2822.
57. Diabetološko združenje Slovenije in Zveza endokrinologov Slovenije. <http://www.endodiab.si/dotAsset/6363.pdf>. Preželj J, Kocjan T, Gantar-Rott U et al. Dopolnilo k smernicam za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. Dostop: 13-11-2012.
58. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F et al. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008; 42 (1): 129-138.
59. Ariot ME, 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 (2): 215-222.
60. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23 (3): 1115-1122.
61. Grosso A, Douglas I, Hingorani A et al. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66 (5): 689-694.
62. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG - RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nature Rev* 2012; 11: 401-419.
63. Lewiecki EM. Current and emerging pharmacologic therapies for the management of postmenopausal osteoporosis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18: 1615-1626.
64. Miller PD. Denosumab: anti-RANKL antibody. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 18-22.
65. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765.
66. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 182-195.
67. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (6): 2149-2157.
68. Fata JE, Kong YY, Li J, et al. The osteoclast differentiation factor osteoprotegerin-ligand is essential for mammary gland development. *Cell* 2000; 103: 41-50.
69. Hoorweg K, Cupedo T. Development of human lymph nodes and Peyer's patches. *Semin Immunol* 2008; 20: 164-170.
70. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a systematic review and a meta-analysis. *Horm Metab Res* 2009; 41: 721-729.
71. Toulis KA, Anastasilakis AD. Erratum to: Increased risk of serious infections in women with osteopenia or osteoporosis treated with denosumab. *Osteoporos Int* 2010.
72. Hanada R, Leibbrandt A, Hanada T et al. Central control of fever and female body temperature by RANKL/RANK. *Nature* 2009; 462: 505-509.
73. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27 (3): 694-701.
74. Jules J, Ashley JW, Feng X. Selective Targeting of RANK Signaling Pathways as New Therapeutic Strategies for Osteoporosis. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14 (9): 923-934.
75. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 62-70.

76. Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc* 2011; 86 (4): 338-43.
77. Toh S, Hernandez-Diaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2007; 16: 627-640.
78. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis* 2006; 12, 85-101.
79. Yue J, Zhang X, Dong B et al. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause* 2010; 17 (5): 1071-9.
80. Cummings SR, Browner WS, Bauer D et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med*. 1998; 339 (11): 733-738.
81. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P et al. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (7): 2239-2243.
82. Heshmati HM, Khosla S, Robins SP et al. Role of low levels of endogenous estrogen in regulation of bone resorption in late postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 172-178.
83. Rajgopal R, Bear M, Butcher MK et al. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res* 2008; 122: 293-298.
84. Monreal M, Lafoz E, Olive A et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7-11.
85. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD et al. Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167 (2): 188-194.
86. Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ et al. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with increased risk of nonvertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28 (4): 411-417.
87. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. *Arch Intern Med* 2007; 167 (12): 1240-1245.
88. Haney EM, Chan BK, Diem SJ et al. Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007; 167 (12): 1246-1251.
89. Williams LJ, Henry MJ, Berk M et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use and bone mineral density in women with history of depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23 (2): 84-87.
90. Stoch SA, Parker RA, Chen L et al. Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (6): 2787-2791.
91. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM et al. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (12): 6410-6417.
92. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (2): 154-164.
93. Smith MR, Lee WC, Brandman J et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (31): 7897-7903.
94. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76-83.
95. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179 (4): 319-326.
96. Yang YX, Lewis JD, Epstein S et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296 (24): 2947-2953.
97. Roux C, Briot K, Gossec L et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009; 84 (1): 13-19.
98. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008; 83 (4): 251-259.
99. Lakatos P. Thyroid hormones: beneficial or deleterious for bone? *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 205-209.
100. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
101. Sheppard MC, Holder R, Franklyn JA. Levothyroxine treatment and occurrence of fracture of the hip. *Arch Intern Med* 2002; 162: 338-343.
102. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561-568.
103. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007; 18: 129-142.
104. Movsowitz C, Epstein S, Ismail F et al. Cyclosporin A in the oophorectomized rat: unexpected severe bone resorption. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 393-398.
105. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 342-347.
106. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-2174.
107. Ng KW. Potential role of odanacatib in the treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2012; 7: 235-247.
108. Rachner TD, Khosla S and Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377 (9773): 1276-1287.
109. Stoch SA, Zajic S, Stone J et al. Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86 (2): 175-182.
110. Bone HG, McClung MR, Roux C et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res* 2010; 25 (5): 937-947.
111. Eastell R, Nagase S, Ohyama M et al. Safety and efficacy of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 in postmenopausal osteoporosis: the OCEAN study. *J Bone Miner Res* 2011; 26 (6): 1303-1312.
112. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R et al. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 92 (3): 1045-1052.
113. Lindsay R. Preventing osteoporosis with a tissue selective estrogen complex (TSEC) containing bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE). *Osteoporos Int* 2011; 22 (2): 447-451.
114. Gavriatopoulou M, Dimopoulos MA, Christoulas D et al. Dickkopf-1: a suitable target for the management of myeloma bone disease. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13 (7): 839-848.
115. Costa AG, Bilezikian JP. Sclerostin: therapeutic horizons based upon its actions. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10 (1): 64-72.
116. Padhi D, Jiang G, Stouch B et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19-26.
117. Curatio CME Institute. Bone Metastasis Prevention, Management of Cancer Therapy-Induced Bone Loss, and Emerging Therapies for Cancer-Related Bone Disease. <http://www.curatiocme.com/>. Dostop: 09-10-2012.
118. Hannan RA, Clack G, Rimmer M et al. Effects of the Src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose phase I trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25 (3): 463-471.
119. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B et al. Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone* 2009; 45 (5): 833-842.
120. Schaller S, Henriksen K, Sveigaard C et al. The chloride channel inhibitor NS3736 [corrected] prevents bone resorption in ovariectomized rats without changing bone formation. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (7): 1144-1153.
121. Sorensen MG, Henriksen K, Neutsky-Wulff AV et al. Diphyllin, a novel and naturally potent V-ATPase inhibitor, abrogates acidification of the osteoclastic resorption lacunae and bone resorption. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (10): 1640-1648.
122. Murphy MG, Cerchio K, Stoch SA et al. Effect of L-000845704, an alphaVbeta3 integrin antagonist, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (4): 2022-2028.
123. Nemeth EF. The search for calcium receptor antagonists (calcilytics). *J Mol Endocrinol* 2002; 29 (1): 15-21.
124. Fukumoto S. [Antagonist for calcium-sensing receptor. JTT-305/MK-5442]. *Clin Calcium* 2011; 21 (1): 89-93.
125. Kimura S, Nakagawa T, Matsuo Y et al. JTT-305, an orally active calcium-sensing receptor antagonist, stimulates transient parathyroid hormone release and bone formation in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 668 (1-2): 331-336.