

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

SIMULTANI UČINAK STRONCIJ RANELATA (OSSEOR®) NA POVEĆANJE KOŠTANE MASE I SMANJENJE KOŠTANE RESORPCIJE

STRONTIUM RANELATE'S (OSSEOR®) DUAL MODE OF ACTION: INCREASING BONE MASS AND DECREASING BONE RESORPTION

Dušanka Martinović Kaliterna

Sažetak

Stroncij ranelat ima jedinstven dvostruki učinak na remodeliranje kosti kroz usporedno povećano stvaranje koštane mase i smanjenu resorpciju kost. Ukupni učinak odražava se u povećanju koštane mase i čvrstoći kosti rezultat čega je smanjen broj vertebralnih i never-

tebralnih prijeloma. Premda ima heterogenu distribuciju, više koncentracije stroncija potvrđene su u mlađim kostima. Višegodišnja primjena stroncija nije pokazala značajnih promjena na razini minerala i kristala kao ni dugotrajno nakupljanje u skeletu.

Ključne riječi

stroncij ranelat, koštana masa, resorpcija kosti, minerali

Summary

Strontium ranelate has unique dual mode of action on bone remodeling through increased bone formation and decreased bone resorption. As a consequence, there is increased bone mass and bone strength, leading to reduced number of vertebral and nonvertebral fractures. Although

strontium bone distribution is heterogeneous, higher concentrations of strontium are found in younger bones. Long term treatment with strontium ranelate does not lead to any change in bone mineral distribution, mineral composition or crystal stability, nor is strontium accumulated in bone.

Key words

strontium ranelate, bone mass, bone resorption, minerals

Snižene razina spolnih hormona, kao i malnutricija značajni su čimbenici osteoporoze u muškaraca i žena (1). Oboje stimuliraju povećanu pregradnju i gubitak koštane mase.

Brojni lijekovi za liječenje osteoporoze danas su nam na raspolaganju, najčešće inhibitori koštane resorpcije kao što su bisfosfonati i selektivni modulatori estrogenskih receptora. Ovi lijekovi inhibiraju osteoklastičku aktivnost te prolongiraju pregradnju kosti (2).

Kod multiplih fraktura u podlozi kojih je osteoporoza rabe se osteoanabolički lijekovi kao što je teriparatid koji stimuliraju koštanu pregradnju i stvaraju novu kost (1).

Potražnja za lijekom koji pozitivno djeluje na odnos između stvaranja i resorpcije kosti te na taj način povećava koštanu masu utjecala je na istraživanja i pojavu lijeka koji je novi kemijski entitet i sadrži stabilni stroncij (3).

Pokazalo se da stroncij ranelat (sol neradioaktivnog stroncija i ranelične kiseline) smanjuje rizik ver-

tebralnih prijeloma i prijeloma kuka u postmenopauzalnih žena, što sugerira učinkovitost u liječenju osteoporoze (4).

U pokusima in vitro je uočeno da stroncij ranelat može povećati stvaranje kosti i smanjiti koštanu resorpciju. U animalnom modelu je histomorfometrijski potvrđeno povećanje parametara pregradnje, broja trabekula i količine osteoida kao i smanjenje parametara koštane resorpcije (5).

U životinja kod kojih je postojao značajan gubitak koštane mase primjena stroncij ranelata je pokazala simultani porast koštane mase i čvrstoće kosti (6).

Oralna primjena stroncij ranelata nije uticala na profil minerala ili sam proces mineralizacije. Također je uočeno da se stroncij ranelat uglavnom absorbira na površinu kosti a samo mali dio biva inkorporiran u kost. Nije uočeno da apsorpcija stroncija mijenja odnose i koheziju mineralnih kristala (7).

Kod ljudi i u animalnom modelu potvrđena je heterogena prisutnost stroncij ranelata u mineralnoj sup-

stanci uz veće koncentracije u novoj naspram stare kosti. Moguće je da je aktivnost stroncij ranelata usmjere-na direktno na stanice kosti ili dijelom indirektno preko stroncija fiksiranog za koštane minerale (7).

Prihvatanje stroncija od strane kristala koštanih minerala je moguće kroz jonsku izmjenu i apsorpciju na površinu kristala ili kroz zamjenu kalcijevih iona za stroncij ione u jediničnim stanicama kristala koje su oformljene tijekom aplikacije stroncija. Budući da je radijus Sr iona veći od radijusa kalcijeva iona postavlja se pitanje može li jonska supstitucija poremetiti kristalizaciju, veličinu i strukturu kristala.

Čvrstoća kosti ne ovisi samo o volumenu koštano- g matriksa i mikroarhitekturi već i o stupnju tkiv- ne mineralizacije. U ljudi je oblikovanje kosti stupnje- vito zbivanje koje započinje primarnom mineralizaci- jom: novi matriks se počinje mineralizirati 5-10 dana nakon odlaganja, sekundarna mineralizacija podrazu- mijeva polaganu maturaciju mineralnih komponenti uz progresivno povećanje mineralnog sadržaja odloženog tijekom prvog zbivanja (1).

U ljudi je proces mineralizacije podložan brojnim utjecajima tijekom menopauze, ovariektomije i pri kro- ničnom povećanju parathormona. Antiresorptivne sup-

stance (estrogeni, bisfosfonati) također produžuju peri- od sekundarne mineralizacije u ljudi (1).

Poznato je da stupanj mineralizacije koštano- g tkiva snažno utječe na mehaničku otpornost kosti, kao i na koštanu gustoću. Cilj liječenja osteoporoze nije samo sprječavanje gubitaka koštane mase ili interferencija s apatitom u cilju izbjegavanja promjena minerala na ra- zini kristala već i povećanje mehaničke otpornosti ko- sti u cilju prevencije prijeloma.

Klirens stroncija je različit od klirensa florida koji su se nekad rabili u liječenju osteoporoze. Floridi su se dugo zadržavali u kosti zahvaljujući zamjeni iona flo- rida za jodne kristala hidroksiapatita koji podržava sta- bilnost koštane strukture. Zahvaljujući bržem klirensu stroncija i afinitetu prema mladoj kosti ni nakon više- godišnje terapije nije dokazano prekomjerno nakuplja- nje stroncija u skeletu. Premda ima heterogenu distri- buciju više koncentracije stroncija potvrđene su u mla- đim kostima (7).

Stroncij ranelat ima dvostruki učinak na remode- liranje kosti kroz povećano stvaranje koštanih formaci- ja i smanjenje koštane resorpcije. Višegodišnja primje- na stroncija nije pokazala značajnih promjena na razini minerala i kristala (8).

Literatura

1. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010-2018.

2. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality - The Ma- terial and Structural Basis of Bone Strength and Fragi- lity. *N Engl J Med* 2006;454:2250-61.

3. Meunier PJ, Roux C, Seeman E. i sur. The ef- fects of strontium ranelate on the risk of vertebral frac- ture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-468.

4. Koršić M, Giljević Z, Kaštelan D. Stroncij ra- nelat - nova paradigma za liječenje postmenopauzalne osteoporoze. *Liječ Vjesn* 2006;128:180-182.

5. Delanoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term trea- tment with strontium ranelate increases vertebral bo-

ne mass without deleterious effect in mice. *Metaboli- sm* 2002;51:906-911.

6. Bolvin G, Deloffree P, Perrat B. i sur. Strontium distribution and interactions with bone mineral in mon- key iliac bone after strontium salt(S12911) administra- tion. *J Bone Miner Res* 1997;11:1302-1311.

7. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mec- hanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001 Sep;69(3):121-9.

8. Reginster JY, Seeman MC, De Vernejoul S. i sur. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Treatment of peripheral osteoporosis. *J Clin Endocri- nol Metab* 2005;90:2816-2822.