

Nové poznatky o léčbě osteoporózy

MUDr. Dana Michalská, Ph.D.

Osteocentrum, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN Praha

K osteoporotickým zlomeninám dochází v důsledku změn objemu kostní hmoty a jejího složení a/nebo zhoršené kvality. Ve většině případů je příčinou nerovnováha mezi kostní resorpcí a novotvorbou během remodelačního cyklu. Léčebná intervence zahrnuje buď snížení kostní resorpce (antiresorpční léčba), a/nebo zvýšení novotvorby kosti (anabolická léčba). Léčebné zásahy jsou však komplikovány spřažením mezi kostní resorpcí a novotvorbou během remodelace kosti, což vede k potlačení novotvorby kosti u pacientů léčených antiresorpční léčbou. Pochopení regulačních mechanismů kostní novotvorby a resorpce přináší nové možnosti léčby osteoporózy. Spektrum nových perspektivních léků je široké – od inovace dosavadních látek se zlepšenými účinky (SERM, kalcitonin), přes ovlivnění metabolismu osteoklastů (inhibitory katepsinu K, denosumab) a transdukčních dějů v osteoblastech (Wnt signalizace, protilátka proti sklerostinu).

Klíčová slova: osteoporóza, antiresorpční léčba, inhibitory katepsinu K, denosumab, anabolická léčba, PTH, Wnt signalizace.

New findings of the treatment of osteoporosis

Osteoporotic fractures result from changes in bone mass, architecture and/or quality. In most instances these changes result from an imbalance between bone resorption and formation during the remodeling cycle. Therapeutic intervention can decrease bone resorption (anti-resorptives) and/or increase bone formation (anabolics). These interventions are however complicated by a coupling between resorption and formation in bone remodeling, leading to decreased bone formation in patients treated with anti-resorptive. The understanding of the regular mechanisms of the bone formation and the bone resorption brings new options of the treatment of osteoporosis. The range of new promising drugs is wide, from innovation of current agents with enhanced effects (SERM, calcitonin), through modulation of osteoclast metabolism (inhibitors of the cathepsin K, denosumab) and through modulation of transduction processes in osteoblasts (Wnt signaling, antibodies against sclerostin).

Key words: osteoporosis, anti-resorption treatment, inhibitors of the cathepsin K, denosumab, anabolic treatment, PTH, Wnt signaling.

Interní Med. 2009; 11(11): 498–502

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu, charakterizované poruchou mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin. Mechanická odolnost kosti je podmíněna množstvím a kvalitou kostního minerálu a organické matrix, mikroarchitekturou a makroarchitekturou kosti a dalšími aspekty kvality kosti. Osteoporóza je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobou léčbu. Cílem léčby je zlepšit, anebo alespoň udržet množství a kvalitu kostní hmoty, zabránit zlomeninám a zachovat nebo zlepšit kvalitu života pacientů. Pacienti se zlomeninami mají rozdílné patogenetické nebo strukturální abnormality odpovědné za kostní fragilitu. Některé zlomeniny jsou spojeny s nízkou densitou kostního minerálu, při jiných zlomeninách je snížená densita osteocytů (1). Pacienti se zlomeninami mají vysoký, normální nebo nízký stupeň remodelace. Některé ženy mají negativní bilanci v kostní mnohobuněčné jednotce v důsledku snížené kostní formace, zvýšené resorpce nebo obojího. Jiné ženy tuto negativní bilanci nemají (2–4). Jiní pacienti se zlomeninami mohou mít sníženou periosteální apozici během růstu nebo stárnutí (5, 6). Heterogenita mechanismů kostní

fragility naznačuje, že pacienti s prodělanou frakturou nemohou být léčeni stejným způsobem. Vyhledání a včas léčení by měli být pacienti s vysokým absolutním rizikem zlomeniny. V současné době máme již k dispozici validované modely pro stanovení individuálního absolutního rizika osteoporotické zlomeniny během následujících 10 let (7). Kromě kostní density (BMD) se v modelu hodnotí další významné, na BMD nezávislé rizikové faktory zlomenin (věk, již prodělané osteoporotické zlomeniny, osteoporotická zlomenina u příbuzného v 1. linii, nízký index tělesné hmotnosti, kouření, dlouhodobá léčba glukokortikoidy a další sekundární příčiny osteoporózy).

Dostatečná suplementace kalcie a vitamínem D je považována jak za preventivní opatření, tak za základ terapie osteoporózy. Znamená to zajištění celkového denního příjmu 1,5 g vápníku v potravě nebo v léčivých přípravcích (např. Caltrate plus tbl., Calcichew D3 tbl.) a zajištění doporučené koncentrace hydroxyvitaminu D v krvi (nad 75 nmol/l), např. suplementací 800–2000 IU cholekalciferolu denně.

Farmakologickou léčbu osteoporózy rozdělujeme na dvě základní skupiny, na léky s účin-

kem antiresorpčním (antikatabolickým) a na léky osteoanabolické. Účinnost antikatabolické léčby je založena na snížení remodelačního obrátu, což umožní zvýšené dokončování remodelace tvořením kosti v mnoha vyhloubených místech, které byly přítomny před léčbou. Snížení nových exkavovaných míst, vzrůstající densita kostního minerálu, snížená intrakortikální poréznost a zpomalení rozvoje ztenčování kortikális a řidnutí a perforace trámčiny pomáhají znovu obnovovat pevnost kosti. Anabolická léčba stimuluje osteoblasty a kostní novotvorbu a zvyšuje množství (objem) i kvalitu kostní hmoty.

Nové generace selektivních modulátorů estrogenních receptorů

Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM) patří mezi antikatabolické, tedy antiresorpční látky a jejich primární účinek je v útlumu kostní resorpce. Pro prevenci a léčbu je v současné době k dispozici raloxifen. Raloxifen podobně jako estrogény inhibuje především osteoklastogenezi. Tento mechanismus vysvětluje účinnost raloxifenu v redukci rizika zlomenin obratlů u žen po menopauze, kdy dochází

ke zvýšené osteoklastogenezi zejména v oblastech s převahou metabolicky aktivnější trámčité kosti. Raloxifen snižuje riziko nevertebrálních zlomenin, tedy působí omezeně v oblastech s převahou kortikální kosti. Tato nevýhoda by mohla být překonána u novějších SERM, jako je lasofoxifen a bazedoxifen, které jsou v současné době testovány v klinických studiích. Výsledky 3leté léčby u žen s postmenopauzální osteoporózou ($n = 7492$) s bazedoxifenem v dávce 20 a 40 mg denně ve srovnání s raloxifenem 60 mg denně a placebem prokazují, že bazedoxifen v obou testovaných dávkách významně snižuje riziko nových zlomenin obratlů podobně jako raloxifen (snížení relativního rizika o 42 % pro bazedoxifen a o 37 % pro raloxifen) (8). Riziko nevertebrálních zlomenin při léčbě neklesalo. Při post-hoc analýze u rizikových pacientů s T-skóre ≤ 3 SD nebo s prevalentní zlomeninou obratle ($n = 1782$) bylo však dokumentováno významné snížení rizika nevertebrálních zlomenin u pacientek léčených bazedoxifenem v dávce 20 mg denně (snížení relativního rizika o 50 %). Recentně publikovaná práce prokazuje, že bazedoxifen snižuje riziko vertebrálních a klinických zlomenin u postmenopauzálních žen s vysokým absolutním rizikem zlomeniny (9). V této práci je stanoveno individuální absolutní riziko osteoporotické zlomeniny během následujících 10 let podle validovaného modelu FRAX. Bazedoxifen signifikantně snížil riziko nových morfometrických zlomenin obratlů u pacientek s 10letým rizikem zlomeniny nad 6,9 % a u pacientek se stanoveným rizikem 16 % a více významně snižoval i riziko všech klinických zlomenin.

Aminobisfosfonáty

Aminobisfosfonáty (ABP) inhibují přichycení osteoklastů na kostní povrch, acidifikaci a sekreci hydroláz a navozují apoptózu osteoklastů (10). Různé ABP v závislosti na dávce a způsobu podávání ovlivňují v různém stupni funkci osteoblastů a mohou novotvorbu kostní organické matrix přímo inhibovat (11). Za antikatabolické lze považovat ABP, pokud v klinicky užívaných dávkách nadměrně netlumí aktivační frekvenci (risedronát) anebo vlivem intermitentního podávání umožňují obnovu kostní hmoty (zoledronát). Pokroku bylo dosaženo ve vývoji ABP, jejichž vlastnosti umožňují intermitentní podávání v delších časových intervalech (ibandronát 3 mg i.v. 1x za 3 měsíce a zoledronát 5 mg i.v. 1x za 12 měsíců). Parenterální forma aplikace ABP umožňuje užití léčby i u velké skupiny pacientů, u kterých je perorální for-

ma kontraindikována (pacienti s chorobami jícnu, s VCHGD, pacienti neschopní vertikální polohy 30–60 min.). Velmi slibná se jeví léčba kyselinou zoledronovou, která se podává jako infuze 5 mg jednou za rok. Intravenózní podání léku jednou za rok zajišťuje 100% compliance a zlepšení perzistence k léčbě. U žen s postmenopauzální osteoporózou bylo prokázáno po 3leté léčbě kyselinou zoledronovou významné snížení relativního rizika zlomenin obratlů (snížení o 70 %), nevertebrálních zlomenin (snížení o 25 %) a zlomenin proximálního femuru (snížení o 41 %) (12).

Otevřenou otázkou zůstává bezpečnost dlouhodobé mnoholeté léčby některými ABP, při které dochází k nadměrnému útlumu kostní remodelace. Pomalejší remodelace dovoluje zvyšování minerální denzity tkáně, takže se snižuje heterogenita v rozložení minerální denzity mezi sousedícími oblastmi. Tato vyšší homogenita denzity tkáně vytváří menší překážku proti šíření a prodlužování mikrotrhlin (13). Vyšší denzita kostní tkáně zvyšuje tuhost (křehkost) tkáně, což predisponuje kost ke zvýšené tvorbě mikropoškození. Snížená remodelace může také snižovat odstraňování mikropoškození v kosti (14–18). Mikropoškození a zvýšená křehkost kosti se vyskytla u zvířat, jimž byly podávány vysoké dávky bisfosfonátů. Hromadění mikropoškození u žen dlouhodobě léčených alendronátem potvrdila klinická studie s postmenopauzálními ženami (19). Je tedy třeba důkladnějšího výzkumu, zda dlouhodobá suprese kostní remodelace při dlouhodobé léčbě bisfosfonáty nepoškozuje mechanickou odolnost kosti. Je třeba dále ověřit, zda silné potlačení kostního obratu vede ke zvýšení rizika zlomenin a opožděnému hojení nevertebrálních zlomenin (20). Desetileté sledování pacientů užívajících alendronát nemělo náležitou kontrolní skupinu, proto tvrzení o nezhoršení účinnosti na snížení rizika zlomenin není spolehlivé (21).

Denosumab

Denosumab (původní látka AMG-162) je monoklonální protilátka proti RANK ligandu (RANKL), na který se váže s vysokou afinitou a blokuje tak vazbu RANKL na jeho receptory (RANK) na povrchu preosteoklastů a osteoklastů. Tímto mechanismem je potlačena osteoklastogeneze i aktivita zralých osteoklastů (22). Podání denosumabu s.c. vede k rychlému (během 12 hodin) a významnému poklesu markeru kostní resorpce (o 84 % a více) po dobu 6 měsíců. Markery kostní novotvorby klesají později a méně výrazně. Léčba denosuma-

bem (60 mg, 1x za 6 měsíců) podávaná 4 roky vede k setrvalému útlumu kostní remodelace. Snížení kostní remodelace je větší než při léčbě bisfosfonáty. Přerušení léčby denosumabem vede k vzestupu markerů kostní remodelace až nad bazální hodnoty před léčbou a poklesu BMD k hodnotám před léčbou. Tato reverzibilita účinku odlišuje denosumab od aminobisfosfonátů.

Ve studii FREEDOM bylo prokázáno, že 3letá léčba denosumabem u žen s postmenopauzální osteoporózou ($n = 7868$) v dávce 60 mg s.c. každých 6 měsíců ve srovnání s placebem snižuje riziko vertebrálních zlomenin (snížení o 68 %), nevertebrálních zlomenin (snížení o 20 %) i zlomenin proximálního femuru (snížení o 40 %) (23). Léčba byla dobře tolerována a nebyl prokázán zvýšený výskyt infekcí ani malignit.

Blokátory aktivity katepsinu K

Katepsin K je proteolytický enzym, který odbourává organickou kostní matrix (zejména kostní kolagen) v průběhu osteoklastické kostní resorpce. Osteoklasty produkují katepsin K v inaktivní formě (jako pre-pro enzym) a k jeho aktivaci dochází až v kyselém prostředí resorpční lakuny pod osteoklastem. Bylo zjištěno, že inhibitory katepsinu K významně potlačují pouze kostní resorpci, ale neovlivňují kostní novotvorbu (24). Z testovaných inhibitorů katepsinu K se jeví v současné době nejlépe odanacatib. V roční randomizované studii u postmenopauzálních žen vedla dávka 50 mg/denně ke snížení markerů kostní resorpce o 58 % a k nárůstu BMD v bederní páteři o 3,4 % a v krčku proximálního femuru o 2,5 %. Při léčbě odanacatibem nebyly pozorovány závažné nežádoucí účinky (25).

Kalcitonin per os

Kalcitonin (CT) působí na povrchové receptory osteoklastů a inhibuje bazální i stimulo- vanou kostní resorpci. Jeho odlišnost spočívá v tom, že účinek na osteoklasty je přechodný a léčba není provázena poklesem kostní novotvorby (22). Léčba lososím CT v dávce 200 IU denně podávaná nazáhlé významně snižuje riziko zlomenin obratlů. Účinnost dlouhodobé léčby je limitována ztrátou odpovědi osteoklastů na hormon. Při nosní aplikaci CT může být účinnost léčby snížena i v případě špatné resorpce hormonu nosní sliznicí. Slibné jsou výsledky klinických studií s perorálně podávaným kalcitoninem. Ve 12měsíční studii s 24 postmenopauzálními ženami je nyní testována účinnost a bezpečnost rekombinantního perorálního kalcitoninu v dávce 200 µg (26).

Anabolická léčba

Antiresorpční přípravky nejsou schopné obnovit kost, která již byla ztracena. Intermitentní léčba parathormonem stimuluje periosteální apozici u rostoucích zvířat a endosteální tvorbu kosti. Dochází tak k zesílení kortikális na vnitřních i vnějších površích. Nová kost se dále ukládá na trámčích a tak dochází ke ztluštění trámců a snad i ke zvýšené spojitosti trámců (27). Pro anabolické působení PTH je nutné intermitentní podávání, které je dosaženo každodenní s.c. injekcí, která rychle dosáhne vrcholové hladiny v krvi, přičemž tato hladina brzy klesá (28). Jestliže je PTH podáván v tomto intermitentním režimu, jsou v kosti zahájeny procesy, které vedou ke zvýšené kostní tvorbě, pravděpodobně jako následek aktivace genů odpovídajících specificky za přechodně aktivovaný signální systém, který způsobí rychlý nárůst PTH, s rychlým poklesem k předcházejícím hodnotám. Naproti tomu, když je PTH podáván v infuzi nebo tak, že se docílí trvalého zvýšení hladiny PTH v plazmě, je dominantním účinkem stimulace tvorby osteoklastů a kostní resorpce (28). Jsou známy dva hlavní mechanismy, které vysvětlují anabolické působení PTH. Zprvu, PTH podporuje

diferenciaci osteoblastových prekursorů v kostní dřeni a možná také lining cells, bez stimulace proliferace prekursorových buněk (29). Zadruhé, PTH zvyšuje životnost zralých osteoblastů a osteocytů tím, že zabráňuje jejich apoptóze (30). Transkripční faktor Runx2 je nezbytný pro vývoj a udržení osteoblastového fenotypu (31) a jsou navrhovány nejméně dva způsoby pro jeho zprostředkování anabolického působení PTH. Zvýšená exprese Runx2 jako odpověď na PTH byla prokázána v osteoblastech (32) a Runx2 byl navržen jako mediátor anti-apoptotického působení injekčně podávaného PTH (33). Na druhé straně, když je PTH podáván infuzí kontinuálně, je zvýšená proteosomální degradace Runx2 a anti-apoptotický účinek PTH se ztrácí (34). Poslední výzkum ukázal důležitost Wnt signalizace v kosti v regulaci kostní novotvorby. In vitro bylo prokázáno, že léčba PTH aktivuje Wnt signalizaci na osteoblastech (35), ale není známo, zda je tento účinek významný in vivo. Genetické studie také odhalily protein sklerostin jako silný inhibitor kostní novotvorby, jehož inaktivační mutace vede k syndromu s vysokým množstvím kostní hmoty. Tvorba sklerostinu je rychle potlačena PTH léčbou (36), jedná se

o další mechanismus anabolického působení této léčby. Molekulární mechanismus působení PTH a jeho interakce s jinými důležitými signálními cestami musí být předmětem dalšího výzkumu.

V současné době máme na trhu k dispozici rekombinantní aminoterminální fragment lidského parathormonu (PTH 1–34) a parathormon (1–84). Délka podávání je časově limitována na 18–24 měsíců a léčbu oběma preparáty musí schválit indikační komise MZ. Léčba PTH 1–34 v dávce 20 µg/den s.c. po dobu 18 měsíců významně snižuje riziko zlomenin obratlů i nevertebrálních zlomenin, při léčbě ubývá bolesti zad a zlepšuje se kvalita života nemocných (37). PTH 1–34 je nově schválen i pro léčbu osteoporózy indukované glukokortikoidy a pro léčbu osteoporózy u mužů. 18měsíční léčba PTH 1–84 v dávce 100 µg/den s.c. oproti placebu významně snížila incidenci nových fraktur v bederní páteři, ale nebyl prokázán vliv na snížení nevertebrálních zlomenin. Po přerušení 18–24měsíční léčby PTH dochází rychle k poklesu BMD. Proto je vhodné po vysazení PTH navázat antiresorpční léčbou.

Protilátky proti sklerostinu

Sklerostin je produktem SOST genu (SclerOSTeosis) v osteocytech a potlačuje kostní novotvorbu cestou inhibice signální dráhy Wnt. Výsledky experimentálních studií u zvířat s protilátkou proti sklerostinu potvrdily, že blokáce působení sklerostinu stimuluje kostní novotvorbu, aniž by docházelo ke stimulaci kostní resorpce (38). Výsledky pilotní studie u 48 zdravých postmenopauzálních žen, kterým byla podána monoklonální protilátka proti sklerostinu, prokazují v závislosti na dávce vzestup biochemických markerů kostní novotvorby (PINP, osteocalcin, BSAP) o 60–100% a zároveň trend k poklesu markeru kostní resorpce (CTX) v závislosti na podané dávce. Byl prokázán nárůst BMD v bederní páteři a v proximálním femuru (39).

Látky ovlivňující přímo či nepřímo Wnt signalizaci v kostní tkáni

Wnt je sekreční solubilní glykoprotein, který se podílí na morfogenezi, regulaci polarity buněk, regulaci buněčné proliferace a diferenciaci. V osteoblastech reguluje množství a degradaci β -catenin, látky, která vstupuje do buněčného jádra a spouští kaskádu genových regulací vedoucích ke vzniku a aktivitě osteoblastů. Porucha vstupu Wnt signálu do buňky vede k osteoporóze s výrazným snížením kostní hmoty (40). Možnost ovlivnění signální cesty Wnt je v současnosti intenzivně studována a nabízí nám zajímavé možnosti pro vývoj nových léků.

Literatura

- Qiu S, Rao RD, Palnitkar S, et al. Reduced iliac cancellous osteocyte density in patients with osteoporotic vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1657–1663.
- Eriksen EF, Hodgson SF, Eastell R, et al. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal osteoporosis): quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 311–319.
- Arlot ME, Delmas PD, Chappard D, et al. Trabecular and endocortical bone remodeling in postmenopausal osteoporosis: comparison with normal postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1990; 1: 41–49.
- Browns JP, Delmas PD, Malaval L, et al. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1984; 1: 1091–1093.
- Seeman E, Hopper JL, Bach LA, et al. Reduced bone mass in the daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 554–558.
- Duan Y, Turner CH, Kim BT, et al. Sexual dimorphism in vertebral fragility is more the result of gender differences in age-related bone gain than bone loss. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2267–2275.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399–428.
- Miller PD, Christiansen C, Hoek HC, et al. Efficacy of bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis: results of a 2-year, phase III, placebo and active controlled study. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (Suppl.1): S59 s.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009; 44: 1049–1054.
- 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: 733–759.
- Still K, Phipps RJ, Scutt A. Effects of risedronate, alendronate and etidronate on the viability and activity of rat bone marrow stromal cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 143–150.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
- Currey JD. *Bones: structure and mechanics*. Princeton, N.J.: Princeton University Press 2002: 1–380.
- Meunier PJ, Boivin G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications. *Bone* 1997; 21: 373–377.
- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27: 687–694.
- Mashiba T, Hirano T, Turner CH, et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 613–620.
- Li J, Mashiba T, Burr DB. Bisphosphonate treatment suppresses not only stochastic remodeling but also the targeted repair of microdamage. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 281–286.
- Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, et al. Long-term treatment of incadronate disodium accumulates microdamage but improves the trabecular bone microarchitecture in dog vertebra. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 512–520.
- Štěpán J, Burr DB, Pavo I, et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007; 41: 378–385.
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–1301.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189–1199.
- Zikán V. Nové možnosti farmakologické léčby osteoporózy na obzoru. *Postgrad Med* 2008; 10 (Suppl.): 52–58.
- Cummings S, Zanchetta J, McClung M, et al. The effects of twice – yearly denosumab on fracture risk in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20 (Suppl.1): 16.
- Stoch SA, Wagner JA. Cathepsin K inhibitors: a novel target for osteoporosis therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 172–176.
- Bone HG, McClung M, Verbruggen N, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled study of a cathepsin K inhibitor in the treatment of postmenopausal women with low BMD: one year results. *J Bone Miner Res* 2007; 22 (Suppl. 1): S37.
- Mehta N, Ray V, Stern B, et al. Clinical development of recombinant oral calcitonin. *Osteoporos Int*, 2009, 20 (Suppl. 1): 103.
- Dempster DW, Cosman F, Parisien M, et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14: 690–709.
- Frolik CA, Black EC, Cain RL, et al. Anabolic and catabolic bone effects of human parathyroid hormone (1–34) are predicted by duration of hormone exposure. *Bone* 2003; 33: 372–379.
- Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology* 1995; 136: 3632–3638.
- Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104: 439–446.
- Karsenty G. Minireview: transcriptional control of osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2001; 142: 2731–2733.
- Krishnan V, Moore TL, Ma YL, et al. Parathyroid hormone bone anabolic action requires Cbfa1/Runx2-dependent signalling. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 423–435.
- Bellido T, Ali AA, Plotkin LI, et al. Proteosomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone – induced apoptotic signalling in osteoblasts. A putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. *J Biol Chem* 2003; 278: 50259–50272.
- Bellido T, Ali AA, Gubrij I, et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes; a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005; 146: 4577–4583.
- Kulkarni NH, Halladay DA, Miles RR, et al. Effects of parathyroid hormone on Wnt signalling pathway in bone. *J Cell Biochem* 2005; 95: 1178–1190.
- Keller H, Kreisel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone* 2005; 237: 148–158.
- Štěpán J. Osteoporóza: koho, kdy a jak léčit? *Časopis lékařů českých* 2009; 148 (1): 25–33.
- Warrington K, Ominsky M, Bolon B, et al. Sclerostin monoclonal antibody treatment of osteoporotic rats completely reverses one year of ovariectomy-induced systemic bone loss. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (Suppl. 1): S22 s.
- Pathi D, Stouch B, Jang G, et al. Antisklerostin antibody increases markers of bone formation in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: S37 s.
- Palička V, Živný P, Pavlíková L. Léčba postmenopauzální osteoporózy – novinky v principech i postupech. *Medicína po promoci* 2009; 10: 81–87.

MUDr. Dana Michalská, Ph.D.

*Osteocentrum, III. interní klinika, 1. LF UK a VFN Praha
U Nemocnice 1, 128 21 Praha
d.michalska@post.cz*