

## 8. STRESZCZENIA PRAC

### 8.1. Streszczenie pracy w języku polskim

**Wstęp:** Powszechnie uważa się, że osteoporoza to schorzenie zagrażające głównie kobietom po menopauzie, jednak to mężczyźni są bardziej narażeni na zgon z powodu złamań osteoporotycznych. Ryzyko złamania biodra po 70 r.ż. stanowi blisko 1/3 ryzyka u kobiet. Przyczyny osteoporozy u mężczyzn są zbliżone do kobiet. U mężczyzn występuje zarówno osteoporoza pierwotna (inwolucyjna), jak i wtórna. Szczyt masy kostnej u mężczyzn jest osiągnięty nieco później niż u kobiet, ale jest znamienne wyższy. Mimo, że wartości bezwzględne BMD u obojga płci są podobne, to przekroje kości mężczyzn osiągają większe rozmiary. Kości u mężczyzn cechują się większą średnicą i co za tym idzie wyższą odpornością mechaniczną. Podczas procesu dojrzewania u chłopców dochodzi do wyraźnego odkładania się części nowo tworzonej masy kostnej na zewnętrznych powierzchniach kości (apozycja okołookostnowa), głównie pod wpływem działania androgenów, hormonu wzrostu i IGF-1.

Najlepiej udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy u mężczyzn jest hipogonadyzm. W przeciwieństwie do kobiet, u których gwałtowna utrata masy kostnej jest związana ze spadkiem estrogenów w wyniku menopauzy, u starzejących się mężczyzn dochodzi do stopniowego spadku produkcji testosteronu. Właściwa więc wydaje się hipoteza, że niskie stężenie biodostępnego testosteronu u starzejących się mężczyzn, podobnie do obniżonego stężenia estrogenów w okresie menopauzy, będzie korelować z utratą gęstości mineralnej kości i wzrostem ryzyka złamań. Obecne dane potwierdzają, że męski hipogonadyzm jest skorelowany z utratą jakości kości, ale nieoczekiwanie okazało się, że związek ten nie jest ściśle zależny od stężenia testosteronu. Istnieje podejrzenie, że niedobór estrogenów może być przyczyną nie tylko osteoporozy pomenopauzalnej, ale także osteoporozy idiopatycznej oraz osteoporozy wieku podeszłego u mężczyzn. U mężczyzn 85% estradiolu występującego w surowicy pochodzi z reakcji przekształcenia testosteronu przez aromatazę. Dlatego też niski poziom testosteronu prowadzi do niskiej produkcji estradiolu przez aromatazę, co może wywołać niekorzystny wpływ na BMD, ale także na strukturę kości

Lekami zarejestrowanymi do leczenia osteoporozy u mężczyzn są: bisfosfoniary (alendronian, ryzedronian, zolendronian), denosumab, teryparatyd, ranelinian strontu. Rozpoznanie osteoporozy opiera się głównie na pomiarze gęstości mineralnej kości, ale kluczową kwestią jest również remodeling kości. Można go ocenić za pomocą biochemicznych BTM. Dostarczają one informacji przydatnej w kontekście prowadzenia pacjentów z osteoporozą, zarówno do wstępnej oceny metabolizmu kostnego, jak i wyboru odpowiedniego leczenia i jego monitorowania. Stężenie BTM jest najwyższe u rosnących chłopców i dorastających młodych mężczyzn, a następnie wraz z wiekiem obniża się, by osiągnąć najniższy poziom między 50 a 60 rokiem życia. U mężczyzn nie występuje gwałtowny wzrost obrotu kostnego, jak to ma miejsce po menopauzie u kobiet.

Stężenie BTM we krwi cechuje się szybkimi i dużymi zmianami w odpowiedzi na leczenie farmakologiczne stosowane w osteoporozie. Szybka odpowiedź wskaźników przebudowy na leczenie pozwala na ustalenie odpowiedniej dawki leku i częstotliwości jego podawania. Obniżenie stężenia biomarkerów, a w szczególności markerów resorpcji, następuje w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia terapii antyresorpcyjnej. W przeciwieństwie do tego zmiany BMD następują po znacznie dłuższym czasie (miesiące lub nawet lata). Dodatkowo, zmiany stężenia BTM są znaczne, np. po zastosowaniu bisfosfoniarów stężenie biomarkerów resorpcji obniża się średnio o 50% lub więcej podczas, gdy wzrost BMD jest zaledwie umiarkowany (5%). Te fakty uzasadniają wykorzystanie BTM w badaniach klinicznych monitorowania efektów leczenia osteoporozy.

**Cele:** Celem pracy doktorskiej była ocena zależności pomiędzy wyjściowymi stężeniami testosteronu oraz estradiolu, a gęstością mineralną kości i markerami obrotu kostnego w populacji mężczyzn z osteoporozą. Ponadto, dokonano oceny porównawczej pośrednich wskaźników skuteczności leczenia tj. BMD i BTM oraz ich wzajemna korelacja, w trakcie i po zastosowaniu rocznej terapii alendronianem w porównaniu z suplementacją jedynie wapniem i witaminą D3.

**Material i metody:** Do badania zostało włączonych 82 pacjentów płci męskiej pozostających pod opieką Poradni Leczenia Osteoporozy w Regionalnym Ośrodku Menopauzy i Osteoporozy USK im. WAM w wieku 50 – 85 lat z rozpoznaną osteoporozą na podstawie wyniku DXA szyjki kości udowej i/lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa T-score  $\leq -2,5$  SD, wcześniej nie leczonych z powodu osteoporozy. Badanie ukończyło 54 pacjentów w wieku 50-85 lat. Najczęściej z udziału w badaniu rezygnowali pacjenci z powodu objawów ubocznych, w tym ze strony przewodu pokarmowego związanych

z przyjmowaniem bisfosfonianu oraz z przyczyn osobistych. Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali podzieleni na Grupę Badaną (n=42) leczoną alendronianem w dawce 70 mg/tydzień (Ostemax 70 comfort) oraz Grupę Kontrolną (n=12) leczoną jedynie preparatami wapnia i witaminy D3. Okres leczenia i obserwacji wynosił 12 miesięcy. Rodzaj leczenia został przydzielony metodą losową. Pacjenci zakwalifikowani do badania odbywali wizyty kontrolne po upływie 3, 6 i 12 miesięcy od włączenia do badania w celu oceny regularności przyjmowania leków oraz przeprowadzenia zaplanowanych badań.

U wszystkich pacjentów w punkcie rozpoczynającym badanie oraz w każdym punkcie kontrolnym wykonano oznaczenia stężenia:  $\beta$ -CTX, osteokalcyny, fosfatazy zasadowej w surowicy oraz wapnia całkowitego i fosforanów w surowicy oraz w moczu z 24h. Ponadto w punkcie startowym badania wykonane zostały oznaczenia stężenia witaminy D3 (25(OH)D total), testosteronu, estradiolu i SHBG. Każdemu pacjentowi dwukrotnie (na wizycie kwalifikacyjnej oraz po 1 roku) przeprowadzono badanie densytometryczne lewego biodra oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa.

**Wyniki:** Stwierdzono istotnie wyższe stężenie wyjściowego testosteronu w grupie mężczyzn zakwalifikowanych do leczenia alendronianem bez złamań w wywiadzie. Nie uzyskano natomiast związku pomiędzy wyjściowym stężeniem estradiolu, a ryzykiem złamań w Grupie Badanej i Grupie Kontrolnej.

Wykazano, że wyższe stężenie estradiolu korespondowało z wyższymi wartościami BMD L2-L4 w punkcie rozpoczynającym badanie w Grupie Badanej. Nie odnotowano znamienych statystycznie korelacji pomiędzy wartościami BMD i ich zmianą w czasie, a stężeniem testosteronu zarówno w Grupie Badanej, jak i Kontrolnej.

Analiza statystyczna wykazała, że w trakcie 12 miesięcznej obserwacji doszło do istotnego spadku stężenia ALP w surowicy w Grupie leczonej alendronianem.

Zaobserwowano nieistotny statystycznie spadek stężenia OC i  $\beta$ -CTX pod wpływem terapii alendronianem. Stężenie osteokalcyny w Grupie Badanej obniżyło się o 13,8% po 3 miesiącach leczenia oraz o 14,6% po 6 miesiącach leczenia. Natomiast stężenie  $\beta$ -CTX spadło odpowiednio o 26,4% i 24,25%.

W trakcie obserwacji nie wykazano istotnych zależności pomiędzy stężeniem osteokalcyny i  $\beta$ -CTX, a stężeniem testosteronu i estradiolu w punkcie rozpoczynającym badanie w obu badanych grupach.

Roczna terapia alendronianem spowodowała istotny statystycznie wzrost wartości parametru T-score w obrębie szyjki kości udowej oraz w krętarzu kości udowej oraz

nieistotny statystycznie przyrost BMD w odcinku L2-L4 kręgosłupa o 17,8%. Stwierdzono brak istotnych różnic w ramach parametru BMD oraz T-score w pozostałych lokalizacjach.

Wykazano obecność znamiennych statystycznie ujemnych korelacji pomiędzy wartościami BMD w całym obszarze biodra, a początkowym stężeniem osteokalcyny i  $\beta$ -CTX oraz pomiędzy wyjściowym BMD odcinka L2-L4 kręgosłupa, a stężeniem osteokalcyny w Grupie Badanej oraz dodatnią korelację pomiędzy wartością BMD szyjki kości udowej a początkowym stężeniem osteokalcyny w Grupie Kontrolnej.

Nie uzyskano żadnych zależności pomiędzy zmianami BMD szyjki kości udowej, krętarza oraz odcinka L2-L4 kręgosłupa, a zmianami stężeń OC i  $\beta$ -CTX w trakcie rocznej obserwacji w ocenianych grupach.

### **Wnioski:**

W odpowiedzi na postawione cele sformułowano następujące wnioski:

1. Zarówno androgeny jak i estrogeny wywierają protekcyjny wpływ na kość.
2. Wyższe stężenie estradiolu determinuje wyższe wartości BMD.
3. Wyższy poziom testosteronu może redukować ryzyko złamań u mężczyzn.
4. Markery obrotu kostnego takie jak OC,  $\beta$ -CTX oraz ALP mogą być pomocne w zarówno we wstępnej ocenie metabolizmu kostnego jak i ocenie efektywności leczenia osteoporozy.
5. Wydaje się, że u mężczyzn z osteoporozą, nie ma istotnych zależności pomiędzy stężeniami testosteronu i estradiolu a markerami obrotu kostnego (OC i  $\beta$ -CTX).
6. Roczna terapia alendronianem nie spowodowała oczekiwanego istotnego wzrostu BMD u mężczyzn z osteoporozą.
7. U pacjentów z niskim BMD przed rozpoczęciem terapii obserwowane podwyższone stężenie BTM wskazuje na wzmożoną przebudowę kości.