

UDK 618.173-085.357

ISSN 035-2899, 38(2013) br.1 p.21-24

UTICAJ TIBOLONA I HORMONSKE SUPSTITUCIONE TERAPIJE NA AKTIVNOST OSTEKALCINA KOD ŽENA U POSTMENOPAUIZI

THE INFLUENCE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY (HRT) AND TIBOLONE TO THE ACTIVITY OF OSTEOCALCIN IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Ana M. Dević, Aleksandar P. Dević

KBC ZEMUN, ODELJENJE ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO

Sažetak: Osteoporoza je sistemsko oboljenje kostiju i predstavlja ozbiljan zdravstveni problem kao i socijalno-ekonomski zbog svojih posledica, preloma kostiju. Smatra se da 10% svetske populacije boluje od osteoporoze, najčešće su ugrožene žene u postmenopauzi. Istraživanje je provedeno u grupi od 40 žena sa osteopenijom u postmenopauzi tretiranih tibolonom i hormonskom supstitucionom terapijom (HST). Kontrolnu grupu bi činilo 20 žena u postmenopauzi koje nisu uzimale nijednu vrstu terapije. Od parametara metaboličke aktivnosti kosti korišćen je osteokalcin kao parameter formiranja kosti. Krv je vađena pre uvođenja terapije 1 mesec dana nakon uvođenja terapije. Prosečna vrednost osteokalcina mesec dana nakon terapije tibolona i HST bila je niža u odnosu na prosečnu vrednost osteokalcina pre terapije. Tokom primene tibolona i HST serumske koncentracije osteokalcina bile su statistički značajno niže u odnosu na one pre terapije. Rezultati su pokazali izrazitu efikasnost tibolona i HST na koštanoj resorpciji i supresivni efekat na koštano formiranje, što proističe iz vezanosti između formiranja i resorpcije kosti. Praćenje parametara metaboličke aktivnosti kosti je veoma korisno dijagnostičko sredstvo u proceni efekata tibolona na metaboličku aktivnost kosti i eventualno u prognozi konačnog ishoda na koštanoj masi.

Ključne reci: Osteoporoza, postmenopauza, tibolon, hormonska supstitucionna terapija

Summary: The osteoporosis is a systematic bone disease and is a serious health problem as well as a social and economic one, because of its consequences to bone fracture. It is believed that 10% of female world population suffer from osteoporosis, and it is most evident in postmenopausal period. The study was conducted in a group of 40 women suffering from osteopenia during the postmenstrual period. They were treated with Tibolone and hormone replacement therapy (HRT). The control group was composed of postmenopausal women that were not treated in any way. Metabolic bone activity was monitored by osteocalcin which is a marker of bone formation. Blood samples were taken before therapy and one month later. The average value of osteocalcin one month after Tibolone therapy and HRT was lower than before the therapy. During the therapy period, the serum concentration of osteocalcin was significantly lower than it had been before the treatment. The results showed high efficiency of HRT and Tibolone therapy to bone reabsorption and suppressive effect on bone formation, which resulted from the correlation between the formation and reabsorption of bone. Monitoring of the parameters of metabolic bone activity is a useful diagnostic tool for the evaluation of Tibolone effect to bone metabolic activity or to forecast bone mass.

Key words: osteoporosis, postmenopausal women, tibolone, hormone replacement therapy

UVOD

Osteoporoza je generalizovano oboljenje kostiju koje se karakterise poremećenom gustinom kosti usled čega raste predispozicija za frakture. Koštana čvrstina podrazumeva kvalitet i kvantitet kosti. Kvantitet kosti čine koštana masa-gustina i veličina kosti dok kvalitet kosti čine mikroarhitektura, mineralizacija matriksa, koštani metabolizam, nakupljena mikroskopska ostećenja, ostećenja trabekula i korteksa [1]. Posledica ovih poremećaja su frakture, najčešće na dorzalnoj kičmi i distalnom delu

podlaktica. Nije zanemarljiv ni mortalitet, najčešće kod preloma kuka, približno 20% bolesnika starijih od 50 godina života umire u prvoj godini posle nastanka preloma [2].

U postavljanju dijagnoze osteoporoze, pored anamneze, procene faktora rizika, kliničkog pregleda i laboratorijskih analiza, najznačajnije je određivanjem mase odnosno gustine kosti i procene metaboličke aktivnosti kosti [3]. Rana dijagnoza osteoporoze moguća je jedino merenjem koštane gustine (BMD-Bone Mineral Density), a pre-

Adresa autora: Ana M. Dević, Admirala Geprata 3, 11000 Beograd, Srbija;

E-mail: dr.ana74@yahoo.com

Rad primljen: 29. 1. 2013. Rad prihvaćen: 13. 5. 2013. Elektronska verzija objavljena: 15. 7. 2013.

poručen metod se bazira na primeni niskoenergetskog X zračenja (DXA-dvostruko energetska X zračna apsorpciometrija), koji meri koštanu gustinu koja nije više od 1 standardne devijacije-SD manja u odnosu na srednju vrednost maksimalne koštane mase u mlade, zdrave žene između 20-te i 30-te godine (T skor).

Osteokalcin je marker koštanih promena koji kao koštano-specifični protein vezuje kalcijum i oslobađa se tokom formiranja i resorpcije kostiju. Osteokalcin je mali peptid od 49 amino-kiselina i zove se još i koštani GLA (Glutamic acid-Gla) protein. Osteokalcin primarno sintetišu osteoblasti, odontoblasti i hipertrofični hondrociti. Posle sinteze otpušta se i ugrađuje u ekstracelularni matriks, više od 80% [4]. Jedan deo 10-30% novosintetisanog osteokalcina otpušta se u cirkulaciju gde se njegova koncentracija može meriti imunohemijskim metodama [5,6].

Cilj istraživanja je da se utvrdi da li tibolon i hormonska supstitucionna terapija utiču na parametar metaboličke aktivnosti kosti kod žena u postmenopauzi sa smanjenom koštanom gustom.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje predstavlja prospektivnu studiju sprovedenu na odeljenju za ginekologiju i akušerstvo KBC Zemun. Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 40 pacijentkinja u postmenopauzi sa smanjenom koštanom gustom-ostepenijom, koje su bile tretirane tibolonom i hormonskom supstitucionom terapijom. Kontrolnu grupu je sačinjavalo 20 pacijentkinja koje su bile u postmenopauzi sa normalnom koštanom gustom i koje nisu tretirane nikakvom terapijom. Sve ispitivane pacijentkinje su bile podeljene u 2 grupe.

I grupa je obuhvatala 20 pacijentkinja koje su tretirane sintetskim steroidom sa estrogenim efektom, Tibolon 2,5 mg, jedna tableta dnevno.

II grupu je sačinjavalo 20 pacijentkinja koje su tretirane sa hormonskom supstitucionom terapijom (2 mg estradiol + 1 mg noretisteron acetat), jedna tableta dnevno.

Kriterijumi za uključivanje pacijentkinja u istraživanje su:

1. Prirodna postmenopauza (godinu dana nakon poslednjeg menstrualnog krvarenja do pet godina nakon menopause) ili hirurška postmenopauza (histerektomija).

2. Niska koštana gustina ($T < -1$) potvrđena nalazom ostedenzimetrije (DXA).

Uzorcima venske krvi za određivanje koštanog markera uzimani su ujutru (od 8 do 9h) nakon noćnog uzdržavanja od jela i pre uvođenja terapije. Nakon mesec dana od uvođenja terapije svim pacijentkinjama je ponovljena vrednost serumskog koštanog markera, tj. osteokalcina.

Dobijeni podaci su statistički obrađeni korišćenjem χ^2 testa, ANOVA testa i Bonferroni testa. Dobijeni rezultati su upoređeni sa rezultatima domaćih i stranih autora.

REZULTATI

Svim pacijentkinjama je određivan osteokalcin pre i mesec dana nakon terapije. Deskriptivna statistika osteokalcina pre terapije po grupama, prikazana je u tabeli 1.

Iz tabele se vidi da je prosečna vrednost osteokalcina pre terapije kod pacijentkinja na terapiji tibolonom i HST približna, dok kontrolna grupa ima daleko nižu prosečnu vrednost osteokalcina od ostalih grupa. Analizirajući ove podatke ANOVA testom, utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika između grupa po prosečnoj vrednosti osteokalcina pre terapije ($\phi=131,436$, $p=0,000$).

Naknadnim testiranjem, Bonferroni testom, utvrđeno je da je razlika jedino statistički značajna između kontrolne i ostalih grupa.

Potom je analizirana serumska koncentracija osteokalcina mesec dana nakon terapije. Deskriptivna statistika po grupama prikazana je u tabeli 2.

Iz tabele se vidi da su sve razlike statistički značajne, pri čemu je najveća razlika u prosečnoj vrednosti osteokalcina u grupi pacijentkinja koje su bile na tibolon terapiji, dok je najmanja promena u kontrolnoj grupi pacijenata.

Tabela 1. Serumske koncentracije Osteokalcina pre terapije (ng/ml)

GRUPA	N	Aritmetička sredina	Minimum	Maksimum	SD
Tibolon	20	29,66	10	19	3,343
HRT	20	29,61	11	18	3,257
Kontrola	20	17,84	6	13	4,000
Ukupno	60	25,70	6	19	6,157

Tabela 2. Serumske koncentracije Osteokalcina posle terapije (ng/ml)

GRUPA	N	Aritmetička sredina	Minimum	Maksimum	SD
Tibolon	20	26,32	11	15	3,312
HRT	20	27,63	10	16	3,193
Kontrola	20	18,98	6	14	3,495
Ukupno	60	24,31	6	16	4,821

Tabela 3. Promene serumskih koncentracija Osteokalcina pre i posle terapije u odnosu na grupe pacijentkinja 95% IP za razliku

Grupa	Prosečna razlika pre i posle	SE	P=	Donja granica	Gornja granica
Tibolon	3,34*	.455	.000	2,494	4,299
HRT	2,30*	.455	.000	1,469	3,274
Kontrola	-1,14*	.558	.000	-2,391	-1.181

DISKUSIJA

U radu su prikazani određeni rezultati kliničke primene tibolona i hormonske supstitucione terapije u tretmanu žena sa osteopenijom u postmenopauzi. Za procenu terapijskog efekta korišćeno je određivanje parametara metaboličke aktivnosti koji pokazuje stepen formiranja kosti (osteokalcin) [7]. Od interesa je bilo praćenje ovog parametra tokom terapije i upoređivanja dobijenih rezultata sa preterapijskim nivoom. Rezultati su pokazali efikasnost tibolona i HRT na koštanoj resorpciji, što je visoko, statistički signifikantno. Ovaj efekat je uočljiv i mesec dana nakon uvođenja terapije. Ovo je značajno za kliničku praksu jer može prognozirati željeni konačni terapijski efekat u smislu povećanja koštane mase [8].

Vrednosti kontrolne grupe prikazane su iz razloga što je i njima rađen ovaj marker, ali kako se marker koristi kao pokazatelj efekta terapije, tako se ova grupa prikazuje samo radi poređenja sa ostalim grupama pacijenata. Prosečna vrednost osteokalcina u ovoj studiji bila je najmanja u kontrolnoj grupi, dok su ostale grupe ispitanika imale skoro identične vrednosti.

Analizirajući prosečnu vrednost osteokalcina nakon mesec dana od uvođenja terapije, utvrđeno je da su prosečne vrednosti ovog koštanog markera vrlo slične u ispitivanim grupama, osim u kontrolnoj grupi, gde je prosečna vrednost drastično manja u odnosu na ostale grupe. Analizom varijansi utvrđeno je da postoji značajna razlika, ali da se ona odnosi isključivo na kontrolnu grupu i ostale grupe. Nakon mesec dana terapije osteokalcin se nije značajno razlikovao po grupama, kao i kada je u pitanju osteokalcin na početku terapije. Ali kada se analiziraju prosečne razlike osteokalcina u okviru svake grupe, utvrđeno je da je najveća razlika u grupi pacijentkinja koje su primale tibolon, a zatim u grupi pacijentkinja koje su bile na hormonskoj

supstitucionoj terapiji. Promena prosečne vrednosti osteokalcina u kontrolnoj grupi nije od interesa i služi kao poredbeni grupa.

Drugi autori navode da primena tibolona tokom 3 meseca kod postmenopauzalnih žena smanjuje koncentraciju serumskog osteokalcina za 50% [10]. Drugi autori navode da tromesečna primena tibolona kod postmenopauzalnih žena dovodi do smanjenja koncentracije osteokalcina za 17,8% [5]. Tokom osmogodišnjeg praćenja žena u ranoj postmenopauzi nađeno je da primena tibolona kod ovih žena dovodi do smanjenja osteokalcina, dok su serumske koncentracije osteokalcina kod žena u menopauzi koje nisu bile tretirane ovom terapijom bile značajno više [8]. Terapija tibolonom je delotvorna i kada su u pitanju zdrave žene, odnosno on ima protektivni efekat na kosti.

Rezultati naših istraživanja po pitanju efekta tibolona na osteokalcin su slični rezultatima drugih istraživača, a to je da postoji pozitivan efekat tibolona na koštani metabolizam kod žena sa osteopenijom u postmenopauzalnom periodu. Iz naše studije se jasno vidi da postoji pad ovog koštanog markera koje su tretirane mesec dana sa tibolonom. Postmenopauzalne žene koje su bile na hormonskoj supstitucionoj terapiji su imale veći pad prosečnih vrednosti osteokalcina u prvoj godini praćenja [11]. Kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom hormonska supstituciona terapija ima pozitivan efekat na koštani metabolizam i samu gustinu kosti [6].

ZAKLJUČAK

Tibolon i hormonska supstituciona terapija kao predstavnici anti-resorptivne terapije izrazito smanjuju nivo koštane resorpcije kod pacijentkinja u postmenopauzi sa osteopenijom. Ovakav efekat tibolona i hormonske supstitucione terapije može se smatrati povoljnim metaboličkim faktorom za povećanje mase kosti i time smanjivanje rizika od frak-

tura. Efekat tibolona i hormonske supstitucione terapije na koštani metabolizam uočljiv je već nakon mesec dana od uvođenja terapije. Praćenjem parametara metaboličke aktivnosti kosti je korisno dijagnostičko sredstvo u proceni efekta anti-resorptivne terapije na metaboličku aktivnost kosti i eventualno u prognozi konačnog ishoda na koštanu masu.

LITERATURA

1. Reginster JY. The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels and implications for bone health. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(4):579-86.
2. Demers LM. Clinical usefulness of markers of bone resorption and formation. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 227:36:879-85.
3. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G et al. A longitudinal evaluation of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women. *Gynekol Endocrinol* 2004; 18(1):9-16.
4. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19(8):1153-60.
5. Tuppurainen M, Harma K, Komulainen M, Kiviniemi V, Kroger H, Honkanen R et al. Effects of continuous combined hormone replacement therapy and clodronate on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women: a 5-year follow-up. *Maturitas* 2010; 66(4):423-30.
6. Warming L, Ravan P, Christiansen C. Levonorgestrel and 17 beta -estradiol given transdermally for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2005; 14,50(2):78-85.
7. Kovacev B. *Metaboličke bolesti kosti. Savremena administracija*, Beograd; 1996. p. 111-21.
8. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2,5mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporos Int* 2001; 12(6):478-83.
9. Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26:783-90.
10. Ederveen AG, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. *J Bone Miner Res* 2001; 16(9):1651-7.
11. Arrenbrecht S, Caubel P, Garner P, Felsenberg D. The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48(3):197-207.