

Abstrakt

Cirkadiánní rytmus parathormonu (PTH) je dobře dokumentován, ale jeho fyziologická úloha není zcela objasněna. U zdravých osob sledují biochemické markery kostní remodelace podobný cirkadiánní rytmus jako PTH s nočním vzestupem kostní resorpce a novotvorby. Ztráta diurnální variability PTH byla pozorována nejen u pacientů s primární hyperparatyreózou, ale také u pacientek s postmenopauzální osteoporózou. Kontinuálně zvýšené koncentrace PTH vedou k nadměrné stimulaci kostní resorpce, naproti tomu intermitentní podávání PTH má u pacientů s osteoporózou silný osteoanabolický účinek. Zatím nebylo zkoumáno, zdali senzitivita skeletu vůči působení exogenního PTH závisí také na denní době jeho aplikace. Cílem naší práce bylo ověřit hypotézu, že aplikace teriparatidu (TPTD, lidského rekombinantního PTH [1-34]) v různou denní dobu ovlivňuje fyziologický cirkadiánní rytmus kostní remodelace a také denzitu kostního minerálu (BMD) při dlouhodobé léčbě TPTD.

Do první studie bylo zařazeno 14 žen s postmenopauzální osteoporózou léčených TPTD v dávce 20 μg denně, aplikovaným subkutánně buď ráno před snídaní (~ v 8:00 hod) anebo po večeři (~ ve 20:00 hod). Byly hodnoceny sérové koncentrace C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (βCTX), N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I (PINP), ionizovaného kalcia (iCa) a koncentrace plazmatického intaktního PTH v průběhu 24 hodin. Výsledky prokázaly signifikantní závislost všech měřených parametrů na denní době. Večerní léčba TPTD signifikantně prohloubila amplitudu cirkadiánního rytmu markeru kostní resorpce βCTX , zatímco ranní aplikace TPTD vedla k oploštění rytmu βCTX . Cirkadiánní rytmus markeru kostní novotvorby PINP vykazoval výrazně menší amplitudu než βCTX . Změny iCa během 24 hodin pozitivně korelovaly se změnami βCTX ($p < 0,001$) a negativně se změnami PTH ($p < 0,001$). K následné roční léčbě TPTD, který byl aplikován buď ráno před snídaní (~ v 8:00 hod) anebo po večeři (~ ve 20:00 hod), bylo randomizováno celkem 50 pacientek s postmenopauzální osteoporózou. Večerní podávání TPTD vedlo po 6 měsících léčby k významně většímu vzestupu markeru kostní novotvorby - PINP (+358% vs. +215%) a také markeru kostní resorpce - tartrát rezistentní kyselý fosfatázy isoenzymu 5b (+70% vs. +37%), ve srovnání s ranní aplikací ($p < 0,05$). Po roce léčby TPTD došlo k významnému vzestupu BMD v oblasti bederní páteře v obou skupinách ($p < 0,001$), ale signifikantně větší nárůst BMD ($p < 0,05$) byl zjištěn po ranním podávání TPTD (+ 9,1 %) v porovnání s večerním režimem (+ 4,8%).

Prokázali jsme, že denní doba podání TPTD významně moduluje jak cirkadiánní rytmus kostní remodelace, tak cirkadiánní změny kalcia v séru a endogenního PTH v plazmě u žen s postmenopauzální osteoporózou. Roční léčba TPTD podávaným ráno vedla k významně většímu nárůstu BMD v oblasti bederní páteře ve srovnání s večerním režimem léčby. Výsledky studie podporují hypotézu, že odpověď skeletu na léčbu TPTD významně ovlivňuje denní doba jeho aplikace. Tyto výsledky mohou mít význam pro zvýšení dlouhodobé účinnosti léčby TPTD.