

Osteoporoza

Osteoporosis

Piotr Głuszko

Klinika i Poliklinika Chorób Reumatycznych, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Wstęp

Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie opracowane i aktualizowane w 2013 r. przez zespół kierowany przez Lorenca [1] pozostają w swej zasadniczej treści podstawowym dokumentem określającym zadania dla lekarzy opieki podstawowej i lekarzy specjalistów w zakresie rozpoznawania, leczenia i profilaktyki osteoporozy. Wraz z postępem wiedzy i doświadczenia zalecenia te są i będą nadal aktualizowane.

Definicja choroby i kryteria diagnostyczne

Osteoporoza – wg Amerykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia (*National Institutes of Health* – NIH) – to choroba szkieletu charakteryzująca się zwiększonym ryzykiem złamań kości w następstwie zmniejszenia ich odporności mechanicznej. Odporność mechaniczna kości jest warunkowana gęstością mineralną kości i jakością tkanki kostnej [1, 2].

Densytometryczne kryteria rozpoznawania osteoporozy wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) opierają się na pomiarze gęstości mineralnej kości (*bone mass density* – BMD) za pomocą dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual energy X-ray absorptiometry* – DXA) bliższego końca kości udowej (b.k.k.u.) lub kręgow, u kobiet po menopauzie i u mężczyzn po 50. roku życia, na podstawie wartości wskaźnika T wyrażanego jako liczba odchyłeń standardowych (SD) od punktu odniesienia, jakim jest szczytowa masa kostna:

- > –1 SD – wartość prawidłowa,
- od –1 do –2,5 SD – osteopenia,
- < –2,5 SD – osteoporoza,
- < –2,5 SD i złamanie osteoporotyczne – osteoporoza zaawansowana.

U ludzi młodych i u dzieci powinno się uwzględniać wskaźnik Z (punktem odniesienia jest grupa równowiekowa) [1, 2].

Ocena bezwzględne ryzyka złamań

Klinicznymi objawami osteoporozy są złamania kości będące konsekwencją niewielkich urazów (złamania niskoenergetyczne) odzwierciedlające zmniejszoną odporność mechaniczną kości. Tego typu złamania występują także u osób, u których wartości wskaźników densytometrycznych wg WHO mogą nie wskazywać na istnienie osteoporozy. Zalecana jest więc ocena ryzyka złamań nawet bez dokonywania pomiaru BMD.

U kobiet po menopauzie (w wieku 45+) i mężczyzn w podobnej grupie wiekowej wcześniej nieleczonych istotnym elementem decyzji dotyczącej diagnostyki i ewentualnego wdrożenia leczenia jest oszacowanie 10-letniego ryzyka złamań.

Bezwzględne ryzyko złamań ocenia się na podstawie analizy klinicznych czynników ryzyka z zastosowaniem kalkulatora FRAX™ dla populacji polskiej (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=40>).

FRAX™ integruje wartości densytometryczne (lub bez uwzględnienia BMD) z wybranymi klinicznymi czynnikami ryzyka złamań, co zwiększa czułość, nie zmniejszając swoistości oceny. Algorytm FRAX uwzględnia także czynniki ryzyka, jak: wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (BMI), dokonane złamanie niskoenergetyczne b.k.k.u. u jednego z rodziców, przebyte złamanie/a niskoenergetyczne u pacjenta, aktualne palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu (> 30 g dziennie), leczenie glikokortykosteroidami (GKS) obecnie lub w przeszłości (> 3 miesiące dawkami prednizonu lub równoważnika ≥ 5 mg/dobę), reumatoidalne zapalenie stawów, osteoporoza wtórna, wartość pomiaru BMD w szyjce kości udowej.

Adres do korespondencji:

Piotr Głuszko, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: piotr.gluszko@spartanska.pl

Przyjęte progi ryzyka złamania w ciągu 10 lat są w Polsce niższe niż w wielu innych krajach i wynoszą:

- > 10% – ryzyko duże, co wskazuje na konieczność leczenia farmakologicznego,
- 5–10% – ryzyko średnie, wymagające pogłębienia diagnostyki,
- < 5% – ryzyko małe, będące wskazaniem do ogólnej profilaktyki.

FRAX nie uwzględnia innych czynników ryzyka złamań, takich jak: skłonność do upadków, sarkopenia, działania leków innych niż GKS, metabolizm kostny (markery), niedobór witaminy D, liczba już dokonanych złamań, długotrwałe unieruchomienie, cukrzyca i inne choroby zwiększające ryzyko złamań. W ocenie klinicznej należy zawsze uwzględniać wszystkie znane czynniki ryzyka złamań, i tak np. przyspieszony metabolizm kostny u kobiet po menopauzie (oceniany na podstawie stężeń markerów obrotu kostnego) zwiększa ryzyko złamania o jeden stopień (tzn. z małego na średnie, ze średniego na duże). FRAX nie nadaje się do oceny ryzyka u osób już leczonych i osób < 45. roku życia.

Inne kalkulatory ryzyka, np. Instytutu Garvana czy Q-fracture, uwzględniają niektóre z tych czynników (np. upadki), ale nie są przeznaczone do stosowania w polskiej populacji [1–3].

Złamanie osteoporotyczne. Termin ten oznacza złamanie niskoenergetyczne, czyli niewspółmierne do sił je wywołujących, co przyjęto na całym świecie jako upadek z własnej wysokości lub też wystąpienie złamania samoistnego. Do złamań głównych zalicza się złamanie b.k.k.u. (szyjki kości udowej, złamania przezkrętarzowe lub podkrętarzowe), bliższego końca kości ramiennej, dalszego końca kości promieniowej, złamania kręgow. W przebiegu osteoporozy mogą też wystąpić złamanie w innych lokalizacjach.

Należy wykluczyć złamanie patologiczne (np. nowotwory) i atypowe złamanie kości udowej.

Dokonane złamanie niskoenergetyczne jest bezwzględnym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia.

Ze względu na brak swoistych, jednoznacznych markerów, które w każdym przypadku pozwalają na rozpoznanie osteoporozy i toczącą się w tym obszarze międzynarodową dyskusję, Zespół Ekspertów ds. Osteoporozy przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii 6.10.2015 r. (informacja własna) wskazał na potrzebę uporządkowania kryteriów rozpoznawania osteoporozy pomenopauzalnej i starczej, opierając się na kryteriach klinicznych wg Siris [4], reprezentującej stanowisko National Bone Health Alliance Working Group z 2014 r., uznając je za optymalne i przydatne w warunkach polskich.

Przyjęto więc, że u kobiet po menopauzie (po 50. roku życia) i u mężczyzn po 65. roku życia kryteria decydujące o rozpoznaniu są następujące (jedno z poniższych):

- złamanie niskoenergetyczne b.k.k.u., bez badania DXA,
- złamanie niskoenergetyczne w lokalizacji głównej, osteopenia (lub osteoporoza) w badaniu DXA,
- bez złamań, DXA T-score < -2,5,
- bez złamań (lub ze złamaniami), FRAX BMD > 10% (FRAX dla populacji polskiej).

Uwaga: Nie wszystkie złamanie dalszego końca kości promieniowej są złamaniami znamionującymi osteoporozę. Złamanie w tej lokalizacji wymagają szczegółowej weryfikacji diagnostycznej.

Rozpoznanie osteoporozy w młodszych grupach wiekowych u osób dorosłych i u dzieci opiera się głównie na ocenie klinicznej i badaniu densytometrycznym z uwzględnieniem wskaźników Z i T (wg WHO jw.). W młodszych grupach wiekowych jest to zazwyczaj osteoporoza wtórna.

Rozpoznanie osteoporozy postuluje wdrożenie kompleksowego leczenia, w tym leczenia farmakologicznego, nie przesądza jednak o tym, jakie to ma być leczenie.

Rozpoznanie osteoporozy wtórnych i ocena ryzyka złamań w tych przypadkach wymaga diagnostyki specjalistycznej, która może wykraczać poza wymienione kryteria.

Strategia postępowania

Rekomendowanie powyższych kryteriów diagnostycznych wg Siris i wsp. [4] nie zmienia dotychczasowych zaleceń i zadań dla lekarzy opieki podstawowej oraz lekarzy rodzinnych [etap 1], a także [etap 2] zadań dla lekarzy specjalistów w poradniach leczenia osteoporozy:

Etap 1. Zadania lekarzy POZ/rodzinnych:

- wybiórczy skrining, oszacowanie 10-letniego ryzyka złamań (FRAX BMI),
- zakwalifikowanie do działań profilaktycznych,
- skierowanie do specjalisty (poradnia leczenia osteoporozy) chorych z podwyższonym ryzykiem lub dokonanym złamaniem,
- realizacja zaleceń specjalisty,
- modyfikacja/eliminacja czynników ryzyka złamań.

Uwaga: Badanie tak proste, jak pomiar wzrostu pacjenta, może pomóc w wykrywaniu osteoporotycznych złamań kręgow.

Etap 2. Zadania lekarzy specjalistów. Poradnia leczenia osteoporozy:

- weryfikacja zagrożenia złamaniami z przyczyn pierwotnych lub wtórnych,
- ustalenie rozpoznania choroby (ewentualnie przyczyn dokonanych złamań),
- wybór postępowania profilaktycznego, terapeutycznego (w tym wybór leku), rehabilitacyjnego, dietetycznego,
- zaplanowanie protokołu monitorowania leczenia.

Celem profilaktyki i leczenia osteoporozy jest zmniejszenie ryzyka złamań. Na postępowanie terapeutyczne zgodnie z aktualnymi zaleceniami [1] składają się dwa integralne elementy: postępowanie nefarmakologiczne (rehabilitacja, zapobieganie upadkom, dieta, zmiana stylu życia na bardziej aktywny fizycznie, eliminacja używek, ograniczenie leków zwiększających ryzyko wystąpienia osteoporozy, skuteczne leczenie chorób powodujących osteoporozę wtórne) oraz leczenie farmakologiczne. Działania te poprawiają wytrzymałość mechaniczną kości, zapobiegając pierwszemu złamaniu i ograniczając ryzyko kolejnych. Podstawą wyboru leku są aktualne wskazania rejestracyjne poszczególnych preparatów farmaceutycznych, poparte wynikami badań klinicznych oceniających ich wpływ na ryzyko złamań.

Określenia „leczenie osteoporozy” i „zmniejszenie ryzyka złamań” użyte we wskazaniach rejestracyjnych należy traktować jako równoważne [1].

Leki stosowane w osteoporozie (tab. I) dzieli się na antyresorpcyjne (bisfosfoniany, denosumab, hormonalne leczenie zastępcze – HLZ, selektywne modulatory receptora estrogenowego – SERM), proanaboliczne – kościotwórcze (teryparatyd) oraz o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu).

Uwaga: Mogą istnieć różnice w zapisach rejestracyjnych leków generycznych.

Zarówno w zapobieganiu, jak i w leczeniu osteoporozy istotną rolę odgrywa optymalizacja spożycia soli wapnia w diecie + ewentualnie suplementacja (wg zaleceń 1000–1400 mg/dobę), białka (1,2 g/kg m.c. na dobę), potasu (> 3500 mg/dobę) oraz magnezu (> 300 mg/dobę).

Właściwa podaż witaminy D (800–2000 j.m./dobę) zmniejsza ryzyko złamań poprzez bezpośredni wpływ na kość oraz dzięki optymalizacji czynności układu mięśniowo-nerwowego, a także zmniejsza ryzyko upadków. Odpowiednia podaż wapnia i witaminy D jest podstawą

profilaktyki i niezbędnym składnikiem leczenia farmakologicznego osteoporozy. Stężenie 25(OH)D w surowicy pacjentów powinno pozostawać w granicach 30–80 ng/ml.

Leki antyresorpcyjne zalecane są u chorych z osteoporozą potwierdzoną densytometrycznie. Skuteczność przeciwzłamaniową bisfosfonianów udokumentowano u chorych ze wskaźnikiem T < –2,0 SD (kręgi) i < –2,5 SD (biodro), przy prawidłowym zaopatrzeniu w witaminę D, dlatego przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami zaleca się ocenę BMD i wyrównanie niedoboru witaminy D.

Leki anaboliczne (teryparatyd) i o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu) zmniejszają ryzyko złamań niezależnie od wyjściowych wartości BMD i aktywności metabolizmu kostnego (markery). Standaryzacja oznaczeń wskaźników biochemicznych metabolizmu kostnego i lepszy dostęp do tych badań w najbliższej przyszłości będą warunkować optymalizację leczenia, lepszy dobór leków, z uwzględnieniem np. terapii sekwencyjnej lub skojarzonej, oraz monitoring – sposób postępowania będą podane w *Zaleceniach postępowania w osteoporozie*.

Działanie poszczególnych leków, dawkowanie, działania niepożądane i zasady monitorowania leczenia opisano w *Zaleceniach postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie* [1] oraz w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

Należy podkreślić, że nie wszystkie leki w badaniach klinicznych z randomizacją wykazały skuteczność w zakresie zmniejszenia ryzyka złamań we wszystkich lokalizacjach, tj. złamań kręgowych, złamań b.k.k.u. i złamań pozakręgowych.

Leczenie osteoporozy u mężczyzn

Przyjmuje się, że zasady diagnostyki i leczenia osteoporozy u mężczyzn są podobne do zasad u kobiet. U mężczyzn osteoporoza występuje rzadziej i np. ryzy-

Tabela I. Wskazania rejestracyjne leków stosowanych w leczeniu osteoporozy

Leki	PMO	Mężczyźni	GIO
alendronian	tak	tak	tak
ryzedronian	tak	tak	tak
zoledronian	tak	tak	tak
teryparatyd	tak	tak	tak
denosumab	tak	tak	badania w toku
ranelinian strontu	tak	tak	
raloksyfen	tak		
ibandronian	tak		
kalcytonina	tak		

PMO – osteoporoza po menopauzie; GIO – osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami

ko złamania b.k.k.u. stanowi 1/3 ryzyka u kobiet, jednak śmiertelność w konsekwencji złamania biodra, ale także kręgosłupa i innych dużych złamań osteoporotycznych jest u mężczyzn 2–3-krotnie wyższa niż u kobiet [5]. Zgodnie z rejestracją do leczenia osteoporozy u mężczyzn stosuje się alendronian, ryzedronian, kwas zole-dronowy, teryparatyd, ranelinian strontu i denosumab.

U 70% mężczyzn z osteoporozą starczą stwierdza się niedobór testosteronu < 200 ng/dl (6,9 nmol/l). Leczenie testosteronem może poprawić sprawność ogólną oraz pozytywnie wpływać na metabolizm kostny, ale nie udowodniono, by kuracja testosteronem zmniejszała ryzyko złamań [1, 5].

Osteoporozy wtórne

Osteoporozy wtórne powodowane są przyczynami innymi niż menopauza i naturalny proces starzenia się

Tabela II. Choroby zwiększające ryzyko złamań lub będące przyczyną osteoporozy wtórnej

<p>Choroby gastroenterologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba trzewna i zespoły złego wchłaniania (niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki, zespoły poresekcyjne, choroby zapalne jelit, inne) • ciężka niewydolność wątroby • pierwotna marskość wątroby • operacyjne leczenie otyłości
<p>Stany niedożywienia</p> <ul style="list-style-type: none"> • jadłowstręt psychiczny • skrajne diety jarskie
<p>Endokrynopatie</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwotny lub wtórny brak miesiączki, w tym przedwczesna menopauza • pierwotny lub wtórny hipogonadyzm • pierwotna nadczynność przytarczyc • nadczynność tarczycy • nadczynność kory nadnerczy (zespół Cushinga)
<p>Choroby powodujące zaburzenia czynności układu ruchu</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalne układowe choroby reumatyczne (reumatoidalne zapalenie stawów, tłuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa) • zapalenia swoiste i nieswoiste kości i stawów • stany po urazach układu ruchu • wady wrodzone układu ruchu • choroba zwyrodnieniowa stawów obwodowych i kręgosłupa • zespoły poporazenne • choroba Parkinsona • stwardnienie rozsiane • sarkopenia i choroby mięśni • unieruchomienie z innych powodów
<p>Choroby nerek</p>
<p>Choroby nowotworowe</p>
<p>Cukrzyca</p>

organizmu. Osteoporoza wtórna może mieć charakter miejscowy i uogólniony. Najczęstsze przyczyny osteoporozy wtórnej to unieruchomienie z różnych przyczyn, stany niedożywienia, przewlekłe stany zapalne w układzie kostno-stawowym, hipogonadyzm (tab. II), a wśród leków na pierwszym miejscu należy wymienić glikokortykosteroidy (tab. III).

Tabela III. Leki, które mogą powodować osteoporozę wtórną

Glikokortykosteroidy w dawce > 5 mg/dobę (w przeliczeniu na prednizon) przez ≥ 3 miesiące
Hormony tarczycy w dawkach supresyjnych
Leki przeciwpadaczkowe (fenytoina, fenobarbital)
Agoniści gonadoliberyny
Inhibitory aromatazy
Antymetabolity i leki immunosupresyjne
Heparyna niefrakcjonowana i antagoniści witaminy K
Pochodne tiazolidynodionu (cukrzyca)
Inhibitory lipazy (otyłość)
Leki przeciwretrowirusowe (HIV)
Inhibitory pompy protonowej (IPP)

Postępowanie diagnostyczne i ocena ryzyka złamań w osteoporozach wtórnych są zróżnicowane i powinny być dostosowane do patomechanizmu oraz obrazu klinicznego choroby podstawowej. Przykładowo, w nadczynności przytarczyc zaleca się wykonanie badania densytometrycznego w zakresie dystalnego odcinka kości przedramienia, a w przypadkach zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa – DXA kręgow. W przypadkach osteoporozy miejscowej nieodzowna jest klasyczna diagnostyka radiologiczna. Diagnostyka w przebiegu osteodystrofii nerkowej może wymagać nie tylko badań w zakresie gospodarki wapniowo-fosforanowej, lecz także wykonania biopsji kości z oceną histomorfometryczną.

Wzrost ryzyka złamań w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ponad 2-krotny) oraz fakt podawania GKS przez ponad 3 miesiące w dawce dziennej 2,5–7,5 mg prednizonu zostały uwzględnione w algorytmie FRAX, natomiast w przebiegu innych osteoporoz wtórnych (np. cukrzyca typu 1, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, inne, w tym polekowe) ocena ryzyka złamań nie jest dobrze zdefiniowana.

Leczenie osteoporoz wtórnych jest ściśle powiązane ze skutecznym leczeniem chorób podstawowych lub

z eliminacją czynników zwiększających ryzyko złamań (np. unieruchomienie, leki). Wybór leków regulujących metabolizm kostny powinien być dostosowany do rodzaju zaburzeń w danej jednostce chorobowej i w miarę możliwości zgodny z zapisem rejestracyjnym (tab. I). Przykładowo, denosumab ma szczególny zapis rejestracyjny pozwalający na leczenie mężczyzn z hipogonadyzmem farmakologicznym wywołanym w przebiegu kuracji raka gruczotą krokowego.

Osteoporoza indukowana przewlekłym (> 3 miesięcy) podawaniem GKS (GIO) należy do najczęstszych osteoporoz wtórnych. Pojawia się u 30–60% leczonych osób i to już w pierwszych 3–6 miesiącach leczenia, a ryzyko złamań wzrasta wraz z dawką i czasem trwania kuracji GKS. Bezpieczna dawka GKS nie została określona. Osteoporoza indukowana przewlekłym podawaniem GKS może być częściowo odwracalna po odstawieniu leku.

U osób, u których jest planowane (lub już wdrożone) leczenie GKS przez ponad 3 miesiące, zaleca się wstępną ocenę ryzyka złamań, zgodnie z zasadą, że już u osób ze średnim ryzykiem złamań (BMD T-score < -1,5 SD) zastosowanie kortykosteroidów przez ponad 3 miesiące zwiększa to ryzyko do dużego. FRAX nie uwzględnia dawek GKS, przyjęto poprawkę dla dawek > 7,5 mg prednizonu/dobę, która wynosi 15% wyliczonego ryzyka. Nie wiadomo też, jaki wpływ na ryzyko złamań mają wysokie dawki GKS podawane w pulsach *i.v.* Profilaktykę lub leczenie osteoporozy należy wdrożyć jak najwcześniej i kontynuować tak długo, jak podawane są GKS, lub przez cały czas podwyższonego ryzyka złamań.

U pacjentów leczonych dawką prednizonu (lub równoważnika) ≥ 5 mg/dobę przez mniej niż 3 miesiące można rozważyć profilaktyczne podawanie bisfosfonianu *p.o.*, natomiast u osób w wieku > 65 lat otrzymujących prednizon (lub równoważnik) w dawce $\geq 7,5$ mg zaleca się wdrożenie farmakoterapii profilaktycznej (przeciwzłamaniowej) bisfosfonianem nawet wtedy, gdy nie występują inne czynniki ryzyka złamań (*uwaga*: jest to zalecenie poza zapisem rejestracyjnym tych leków). Do leczenia GIO zarejestrowano alendronian, ryzedronian, kwas zoledronowy, teryparatyd. Rekomendowana minimalna strategia profilaktyczna podczas leczenia GKS to podawanie witaminy D > 800 j.m./dobę i zapewnienie podaży wapnia ok. 1400 mg/dobę [1, 6].

Główną zasadą postępowania jest podawanie najmniejszych skutecznych dawek GKS i eliminowanie innych czynników ryzyka złamań.

U kobiet w wieku rozrodczym decyzję o wdrożeniu leczenia GIO pozostawia się indywidualnej ocenie lekarza i decyzji pacjentki.

Szczegółowy opis postępowania w GIO i innych wtórnych osteoporozach podano w *Zaleceniach* [1] i aktualnym piśmiennictwie [7].

Piśmiennictwo

1. Lorenc R, Głuszko P, Karczmarewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. Med Prakt, wyd. spec. 1/2013.
2. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2013; 24: 23-57.
3. Głuszko P, Lorenc R, Karczmarewicz E, et al. Polish guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis: a review of 2013 update. *Pol Arch Med Wewn* 2014; 124: 255-263.
4. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporosis Int* 2014; 25: 1439-1443.
5. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Endocrine Society, et al. Clinical practice guideline: Osteoporosis in men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1802-1822.
6. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent. *Nature Rev Rheum* 2015; 11: 98-109.
7. Czerwiński E. Osteoporoza. Problem interdyscyplinarny. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2015.