

Nowe aspekty leczenia osteoporozy pomenopauzalnej

New strategies of treatment of postmenopausal osteoporosis

Anna Sobczuk¹, Katarzyna Sobczuk², Tomasz Pertyński³

¹Klinika Ginekologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek R. Wilczyński

²Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala im M. Pirogowa w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jacek Suzin

³Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Przeгляд Menopauzalny 2011; 6: 480–486

Streszczenie

Menopauza i zmniejszenie stężenia estrogenów są najczęstszymi przyczynami osteoporozy u kobiet. Skutkiem tych zmian jest szybkie zmniejszanie się gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) i wzrost ryzyka złamań. W leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej wykorzystywane są leki o działaniu antyresorpcyjnym, takie jak estrogeny, bisfosfoniany, selektywne modulatory receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators* – SERM), kalcytonina. U starszych kobiet korzystnie jest zastosowanie leków pobudzających kościotworzenie: sole strontu i parathormon (PTH). W artykule omówiono nowe strategie leczenia osteoporozy oparte na badaniach genetycznych i biologii molekularnej. Przedstawiono korzyści, jakie można osiągnąć, stosując wyżej wymienione leki. Omówiono też dostępne w Polsce leki i wskazania do ich stosowania na różnych etapach rozwoju osteoporozy.

Słowa kluczowe: osteoporoza pomenopauzalna, gęstość mineralna kości, wskaźnik masy ciała, dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska, szacowanie ryzyka złamań, odchylenie standardowe, kostne białka morfogenetyczne, menopauzalna terapia hormonalna, osteoprotegeryna, ludzkie przeciwciało monoklonalne.

Summary

Menopause and lack of estrogens are the most common causes of osteoporosis in women. Consequently, bone mineral density quickly decreases and the risk of fractures raises. In the treatment of postmenopausal osteoporosis, antiresorptive agents (estrogens, bisphosphonates, SERM and calcitonin) are employed. In older women, strontium and parathormone can be useful since they increase the bone formation rate. This article presents benefits from above-mentioned therapies based on genetics and molecular biology and discusses various strategies of osteoporosis treatment in Poland, at different stages of the disease.

Key words: postmenopausal osteoporosis, bone mineral density, Body Mass Index, dual energy X-ray absorptiometry, WHO fracture risk assessment tool, the number of standard deviations, bone morphogenetic proteins, osteoprotegerin, human monoclonal antibody.

Osteoporoza to przewlekła choroba charakteryzująca się niską masą tkanki kostnej, jej upośledzoną mikroarchitekturą i w konsekwencji zwiększoną podatnością na złamania. Narodowe Instytuty Zdrowia (*National Institutes of Health* – NIH) definiują osteoporozę jako „chorobę szkieletu, charakteryzującą się zwiększonym ryzykiem złamań kości w następstwie zmniejszenia jej odporności mechanicznej” [1]. Osteoporoza rozwija się latami, długo nie dając żadnych ob-

jawów, często pierwszym objawem jest złamanie. Najwcześniej i najczęściej występują złamania kręgow [2]. Najbardziej niebezpieczne są złamania szyjki kości udowej. Co czwarta pacjentka i co trzeci pacjent umiera z tego powodu, a połowa osób, które przeżyją, pozostaje niepełnosprawna do końca życia. Starzenie się społeczeństwa prowadzi nieuchronnie do wzrostu częstości złamań osteoporotycznych. Szacuje się, że liczba chorych podwoi się w ciągu najbliższych 50 lat [3]. W Pol-

Adres do korespondencji:

Anna Sobczuk, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Klinika Ginekologii z Pododdziałem Onkologii Ginekologicznej, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, e-mail: ansob@interia.pl

sce osteoporozę stwierdza się u ok. 7% kobiet w wieku 45–54 lat, u ok. 25% kobiet w wieku 65–74 lat i u blisko 50% kobiet w wieku 75–84 lat. Około 25–30% kobiet należy do grupy z szybką (> 3% rocznie) utratą masy kostnej [4].

Diagnostyka osteoporozy

Wprowadzenie absorpcjometrii o podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego (*dual energy x-ray absorptiometry* – DEXA) wraz z wyliczaniem odchylenia standardowego T-score od 1992 r. pozwoliło identyfikować osoby ze zwiększonym ryzykiem złamań osteoporozytycznych [5]. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) w 2008 r. uznała, że samo oznaczanie pomiaru gęstości kości (*bone mineral density* – BMD) z T-score nie wystarcza do rozpoznania osteoporozy. Wykazano bowiem, że do 75% złamań osteoporozytycznych dochodzi u osób z prawidłową masą kostną [6].

Niestety, brak metod pomiaru mikrostruktury i wytrzymałości kości, które mogłyby być stosowane w codziennej praktyce lekarskiej. Nie wiadomo również, jak monitorować wytrzymałość kości, by określić optymalny czas leczenia, moment rozpoczęcia i zakończenia terapii. Wysiłki lecznicze powinny więc koncentrować się na grupie osób o największym ryzyku złamania. Dlatego bardziej przydatna w praktyce klinicznej stała się ocena 10-letniego ryzyka złamań za pomocą metody FRAX (*fracture risk assessment tool*) [7]. Uwzględnia ona wskaźnik BMD lub wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) oraz tzw. kliniczne czynniki ryzyka, jak złamanie przebyte po 50. r.ż. z powodu niewielkiego urazu, złamanie kości biodrowej u któregoś z rodziców, przewlekłe leczenie sterydami, aktualne palenie tytoniu, reumatoidalne zapalenie stawów, nadużywanie alkoholu. Jednak najbardziej istotnym czynnikiem ryzyka jest wywiad rodzinny, co potwierdza znaczenie czynników genetycznych jako determinujących podatność na tę chorobę. Progi ryzyka złamań, przy których podejmuje się leczenie, różnią się w zależności od kraju, jednak najważniejszym czynnikiem ryzyka jest wiek.

W 2009 r. Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy (*International Osteoporosis Foundation* – IOF) ujednoliciła kryteria diagnostyczne osteoporozy i przyjęła, że standardowym miejscem do rozpoznania osteoporozy i określenia ryzyka złamania jest pomiar BMD w bliższym końcu kości udowej (BKKU). Badania w innych lokalizacjach nie są równoważne i nie mogą być stosowane wymiennie [8]. Według aktualnych zaleceń, badania przesiewowe zalecane są u kobiet w wieku 60 lat z czynnikami ryzyka oraz w wieku 65 lat bez tych czynników. Ponieważ większość kobiet dożywa 80.–85. r.ż., lekarz będzie monitorował i leczył ich kości przez 20–25 lat [9].

W wydanych w Polsce w 2007 r. i zaktualizowanych w 2011 r. wytycznych z zakresu diagnostyki i lecze-

nia osteoporozy, opracowanych przez przedstawicieli 18 towarzystw naukowych, zaproponowano dwuetapowe postępowanie diagnostyczne:

- 1) skrining oparty na badaniu podmiotowym (analiza klinicznych czynników ryzyka) i przedmiotowym,
- 2) ocenę 10-letniego ryzyka złamań na podstawie badania densytometrycznego, metabolizmu kostnego, przebytych bezobjawowych złamań kręgow oraz wybranych czynników ryzyka złamań, takich jak wiek, płeć, przebyte złamanie niskoenergetyczne po 45. r.ż. i kortykoterapia (algorytm FRAX® z BMI, algorytm FRAX® z BMD) [4, 10]. Z powodu braku polskiego FRAX® z BMD dopuszcza się możliwość stosowania wersji dla Kanady lub Anglii jako materiałów informacyjnych ze świadomością ich ograniczonej przydatności dla populacji polskiej [11, 12].

W zapobieganiu osteoporozie zalecono optymalizację spożycia wapnia (800–1500 g/d), białka (1,2 g/kg m.c./d), potasu (> 3500 mg/d) oraz magnezu (> 300 mg/d) [10]. Odpowiednia podaż witaminy D (800–1000 IU/d) zmniejsza ryzyko złamań poprzez bezpośredni wpływ na kość oraz zmniejszenie ryzyka upadków dzięki optymalizacji czynności układu mięśniowo-nerwowego. Uznano, że preparaty wapnia i witaminy D są podstawą profilaktyki, jak i farmakoterapii osteoporozy [13].

W profilaktyce należy uwzględnić przyczyny, a więc wyeliminować oddziaływanie niezależnych czynników ryzyka złamań (które można modyfikować) bądź zminimalizować skutki ich oddziaływania. Osobom ze średnim (10–20%) 10-letnim ryzykiem złamania zaleca się zmianę stylu życia, zapobieganie upadkom oraz poprawę ogólnej sprawności układu ruchu, zwłaszcza układu mięśniowo-nerwowego, przez odpowiednie postępowanie rehabilitacyjne i żywieniowe (walka z nikotynizmem, alkoholizmem, kontrola glikokortykosteroidoterapii), stałe monitorowanie ryzyka złamań i weryfikację rozpoznania choroby. Duże (> 20%) ryzyko złamania jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego [13, 14].

Leczenie osteoporozy

Celem leczenia osteoporozy jest zapobieganie złamaniom i wpływ na podstawowe procesy zachodzące w trakcie przebudowy tkanki kostnej, tj. resorpcję i/lub tworzenie kości. Leki antyresorpcyjne skutecznie zapobiegają złamaniom u chorych z osteoporozą potwierdzoną densytometrycznie. Leki anaboliczne i o mieszanym mechanizmie działania wykazują skuteczność niezależnie od wyjściowych wartości BMD i aktywności metabolizmu kostnego [4]. Dostępnych jest coraz więcej leków poprawiających wytrzymałość kości, które działają poprzez nasilenie tempa przebudowy kości lub poprzez jego zmniejszenie [14]. W leczeniu farmakologicznym osteoporozy stosuje się bisfosfoniany (alendronian, rizedronian, kwas ibandronowy i kwas zoledronowy),

ranelinian strontu, parathormon (teryparatyd), kalcytoninę łososiową, raloksyfen, ostatnio wprowadzony denosumab [13].

Przy wyborze terapii dla konkretnego pacjenta należy wziąć pod uwagę przede wszystkim skuteczność przeciwzłamaniową wybranego leku i zaawansowanie osteoporozy, następnie wiek chorego, płeć, jego aktywność, ogólny stan zdrowia, choroby towarzyszące oraz możliwe ryzyko wystąpienia objawów ubocznych. Chory powinien w pełni zaakceptować proponowany sposób leczenia, postać i drogę przyjmowania leku, a także koszty leczenia.

U kobiet po menopauzie wskazaniem do leczenia farmakologicznego jest występowanie złamania osteoporotycznego kręgu lub bliższego odcinka kości udowej, wskaźnik $T < -2,5$ dla BMD bliższego odcinka kości udowej, szyjki kości udowej lub lędźwiowego odcinka kręgosłupa [lub $< -1,5$ u leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami (GKS)] oraz bezwzględne 10-letnie ryzyko złamania $> 14\%$. Samo stwierdzenie małej masy kostnej nie stanowi podstawy do wdrożenia farmakoterapii. Jeżeli nie ma możliwości oceny BMD, decyzję o rozpoczęciu leczenia można podjąć po stwierdzeniu złamań kręgow w badaniach rentgenograficznych (RTG) lub znaczącego zmniejszenia wysokości ciała [4, 15, 16].

Preparaty wapnia, witamina D, białko, magnez oraz potas

Przyjmowanie wapnia w dawce 800–1500 mg/dobę jest istotne zarówno w profilaktyce osteoporozy, jak i w leczeniu uzupełniającym. Należy dołączyć zawsze witaminę D_3 , która podnosi wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego, zwrotną reabsorpcję w nerkach, ale także zwiększa wytrzymałość kości poprzez bezpośredni wpływ na osteoblasty, komórki mięśniowe i nerwowe oraz mineralizację kości. Zapotrzebowanie na witaminę D_3 zależy od strefy klimatycznej, wieku oraz ekspozycji na światło słoneczne. Zwykle w starszym wieku zaleca się przyjmowanie 800–1000 IU/dobę. Dawkowanie aktywnych metabolitów witaminy D_3 (alfakalcydol – prze-

ciętnie 0,25–1 mg) powinno być monitorowane w laboratorium z międzynarodowym certyfikatem DEQAS (*vitamin D quality assessment scheme*) [15, 16].

Kobietom po 50. r.ż. oraz chorym po złamaniach osteoporotycznych zaleca się także odpowiednią podaż białka w diecie (1,2 g/kg m.c.), potasu (> 3500 mg/d) i magnezu (> 300 mg/d) w celu optymalizacji masy kostnej i skrócenia okresu rehabilitacji po złamaniach. Spożycie zalecanych ilości białka przy wystarczającej podaży wapnia (> 400 mg/d) zmniejsza utratę masy kostnej oraz ryzyko złamań BKKU o 65% i skraca czas rehabilitacji po złamaniu osteoporotycznym o 25% [6, 16, 17].

Bardzo duży wpływ na pozycję danego leku na światowym rynku farmaceutycznym mają decyzje Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*).

Bisfosfoniany

Bisfosfoniany znane są od 40 lat i są najczęściej stosowane w leczeniu osteoporozy. Problemem terapeutycznym bisfosfonianów jest ich bardzo niska wchłanianość (0,5–1,5%) oraz drażniące działanie na śluzówkę przewodu pokarmowego. Uciążliwość przyjmowania leku (na czczo, popijane dużą ilością wody, zakaz przyjmowania pozycji leżącej oraz innych leków i pokarmów przez 30–60 min) powoduje częste zaprzestanie przyjmowania leku [17].

Przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów obejmują następujące stany: przepuklinę roztworu przetykowego przepony, refluksowe zapalenie przetyku, czynną chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy, niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez 0,5–1 godz., niewydolność nerek i hipokalcemię. Polskie wytyczne praktyki klinicznej w przypadku przeciwwskazań, po niepowodzeniu lub nietolerancji doustnych bisfosfonianów, zalecają stosowanie bisfosfonianów dożylnie, kalcytoniny – donosowo, ranelinianu strontu, raloksyfenu, teryparatydu lub hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) [4, 10, 13, 18].

Tab. I. Porównanie wpływu stosowania różnych grup leków na ryzyko wystąpienia złamań

	Ryzyko złamań kręgosłupa	Pozakręgosłupowe ryzyko złamań
alendronian (Fosamax)	+	+ (włączając biodro)
ryzedronian (Actonel)	+	+ (włączając biodro)
ibandronian (Bonviva)	+	+
zoledronic (Aclasta, Zometa)	+	+ (włączając biodro)
HTZ	+	+
raloksyfen (Evista)	+	BB
teryparatyd (PTH)	+	+
ranelinian strontu (Protelos)	+	+ (włączając biodro)
denosumab	+	+

BB – brak przekonujących badań; + – wykazano wpływ; PTH – parathormon.

Polska jest jedynym krajem w Europie, w którym refundowane są tylko 3 leki na osteoporozę: 2 z grupy bisfosfonianów: alendronian i ryzedronian, podawany doustnie raz w tygodniu, oraz kalcytonina łososiowa do wstrzyknięć (lek o niewielkiej skuteczności). Brak finansowania terapii zalecanych dla chorych, u których doustne bisfosfoniany nie powinny być stosowane, powoduje, że wiele pacjentek, które nie mogą pokryć kosztów terapii z własnych środków, nie jest obecnie leczonych [13].

Raloksyfen

Raloksyfen wykazuje skuteczność przeciwzłamaniową jedynie wobec złamań trzonów kręgow, dlatego wskazania do jego stosowania są ograniczone. W przeciwieństwie do innych leków stosowanych w osteoporozie, nie powoduje większego przyrostu BMD. Zalecany jest u kobiet po menopauzie o mniejszym ryzyku złamania pozakręgowego, z hiperlipidemią, a zwłaszcza u kobiet z ryzykiem raka piersi. Lek podaje się doustnie w dawce 60 mg/d. Należy jednak pamiętać, że podawanie leku wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej. Wykazano, że po 8 latach podawania raloksyfenu w dawce 60 mg dziennie częstość występowania pozakręgosłupowych złamań była podobna do grupy z placebo [19].

Ranelinian strontu

Jest skuteczny u kobiet z osteoporozą w szerokim przedziale wieku, w tym u kobiet po 80. r.ż., a także u kobiet z osteopenią. Ze względu na działanie anaboliczne lek można stosować niezależnie od wyjściowych wartości metabolizmu kostnego. Skuteczność ranelinianu strontu w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej utrzymuje się nawet po 5 latach terapii. Po 5 latach terapii ryzyko złamania szyjki kości udowej zmniejszyło się o 43% [20].

Analogi parathormonu (teryparatydy)

Wykazują dużą skuteczność w redukcji ryzyka wszystkich typów złamań w przebiegu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie i mężczyzn, a także osteoporozy indukowanej GKS. Jednorazowa dzienna dawka 100 µg podawana podskórnie powoduje stymulację tworzenia kości, zwiększa masę kości, zmniejsza ryzyko złamania kręgosłupa. Jest zatwierdzona w krajach Unii Europejskiej do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej u osób z wysokim ryzykiem złamania kości [21, 22]. Ze względów bezpieczeństwa czas stosowania ograniczono do 24 miesięcy. W celu utrzymania uzyskanego efektu terapeutycznego konieczne jest kontynuowanie leczenia lekiem antyresorpcyjnym.

Kalcytonina łososiowa

Kalcytonina jest 32-aminokwasowym peptydem i jest wydzielana przez komórki C tarczycy. Kalcytonina wywiera swoje biologiczne działanie głównie dzięki hamowaniu resorpcji kości przez osteoklasty. Ma większy wpływ hamujący resorpcję w kości gąbczastej niż korowej. Powoduje zwolnienie szybkości powstawania osteoklastów z makrofagów i preosteoklastów i w wyniku tego zmniejszenie liczby osteoklastów. Z uwagi na działanie przeciwbólowe może być stosowana doraźnie po objawowych (bólowych) złamaniach kręgow oraz u osób z przewlekłymi zespołami bólowymi w przebiegu osteoporozy [23].

Menopauzalna terapia hormonalna

Menopauzalna terapia hormonalna (MTH) u kobiet może zapobiegać rozwojowi osteoporozy i złamaniom po menopauzie. Ryzyko objawów ubocznych przewyższa spodziewane efekty stosowania MTH w osteoporozie. Dlatego osteoporoza nie stanowi podstawowego wskazania do MTH u kobiet po menopauzie [24, 25].

Fluorek sodu nie jest obecnie zalecany w leczeniu osteoporozy, dane dotyczące bezpieczeństwa i efektywności jego stosowania są niepewne [26].

Nowe opcje terapeutyczne osteoporozy

Nowością w leczeniu farmakologicznym osteoporozy są próby wykorzystania białek i genów, które w sposób celowany mogłyby wpływać na metabolizm kostny. Spośród wielu czynników predysponujących do osteoporozy, czynniki genetyczne najsilniej determinują podatność na tę chorobę [27]. Ostatnie badania potwierdziły istnienie co najmniej 15 genów mających wpływ na masę kostną, np. *ESR1*, *LRP5*, *SOST*, *OPG*, *RANK* i *RANKL*, a 30 innych może być odpowiedzialnych za podatność na osteoporozę. Geny te są powiązane w trzy szlaki metaboliczne: estrogenowy szlak wydzielania wewnętrznego, szlak Wnt/ β -cateniny oraz szlak RANK (receptor aktywujący jądrowy czynnik κ B)/RANKL (ligand receptora aktywującego jądrowy czynnik NF- κ B)/osteoprotegryny (OPG) [28]. Wśród badanych nowych opcji leczniczych na szczególną uwagę zasługują interwencje w szlak RANK/RANKL/OPG. W metabolizmie kości ważne jest utrzymywanie równowagi pomiędzy fazami kościotworzenia i resorpcji dzięki współdziałaniu OPG, receptora aktywującego jądrowy czynnik NF- κ B (RANK) oraz jego ligandu RANKL. Badania genetyczne w osteoporozie doprowadziły do poznania i zrozumienia mechanizmów wielu chorób przebiegających z zachwianiem równowagi pomiędzy kościotworzeniem a resorpcją kości i otwierają nowe możliwości terapeutyczne. Istnieje szansa, że w niedalekiej przyszłości zostaną wybrane leki najbardziej efektywne, zgodne z genomem pacjenta (medycyna spersonalizowana).

Białka morfogenetyczne kości

Odkrycie białek morfogenetycznych kości (*bone morphogenetic proteins* – BMP) i badania nad ich rolą w procesie osteogenezy mają doniosłe znaczenie w regeneracji tkanki kostnej w chirurgii i ortopedii. Białka morfogenetyczne kości należą do rodziny czynników wzrostu TGF- β (*transforming growth factor β*), nadrodziny molekuł przenoszących sygnał. Pozwalają na sterowanie procesami odbudowy utraconych w wyniku procesu chorobowego tkanek i przywrócenie ich fizjologicznych funkcji. Mechanizmy działania BMP przed ich wprowadzeniem do użytku klinicznego wymagają szczegółowych badań.

Ludzkie rekombinowane czynniki, np. BMP-2, są stosowane w regeneracji kości szczęk u zwierząt w warunkach doświadczalnych, a także podejmowane są próby kliniczne stosowania ich u ludzi [30].

Leptyna

Leptyna to białko wydzielane głównie przez komórki tłuszczowe (adipocyty), głównie w białej tkance tłuszczowej, odgrywające rolę w regulacji pobierania pokarmu i gospodarki energetycznej organizmu. Działają poprzez receptory leptynowe znajdujące się głównie w podwzgórzcu. Zaburzenia wytwarzania tego hormonu bądź niewrażliwość receptorów dla tego hormonu prowadzą często do nadwagi i otyłości. Leptyna jest produktem genu *Obese*. Należy do rodziny helikalnych cytokin klasy I. Wpływa na poziom gonadotropin i prolaktyny, reguluje proces steroidogenezy w gonadach. Leptyna naśladuje także efekty działania PTH na ludzkie osteoblasty [31]. Osteoblasty są pod podwójną leptynową kontrolą: białych adipocytów żółtej tkanki tłuszczowej szpiku oraz stymulacji β -adrenergicznej. Podwzgórzowa leptyna zmniejsza aktywność osteoblastów. Obwodowo podana leptyna stymuluje aktywację osteoblasta i opóźnia jego apoptozę. Wykazano, że leptyna ta nasila procesy kościotworzenia przez hamowanie ekspresji RANKL i pobudzenie ekspresji OPG. Powoduje zwiększenie różnicowania komórek macierzy szpiku kostnego w kierunku powstania preosteoblastów. Leptyna jest kontrolerem chondrocytów, dojrzewania i apoptozy [32].

Insulinopodobny czynnik wzrostu

Insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF) jest zasadniczym czynnikiem wzrostowym wydzielanym pod wpływem ludzkiego hormonu wzrostu (*human growth hormone* – hGH). Odróżnienie bezpośredniego działania hGH od działania pośredniego poprzez IGF-I jest często niemożliwe. Niedobory hGH i IGF mogą wpływać na zaburzenia tworzenia kości i rozwój osteoporozy u starszych osób. Może to wynikać z niedoboru estrogenów, zmniejszonej aktywności

fizycznej, zaburzeń odżywiania [33]. Małe stężenie IGF może przyspieszać rozwój osteoporozy pomenopauzalnej [34]. W krótkotrwałych badaniach na ludziach obserwowano pozytywny wpływ IGF podawanego we wlewach dożylnych na zwiększenie gęstości kości i poprawę siły mięśniowej u osób po przebytych złamaniu biodra [35].

Czynnik wzrostu fibroblastów

Czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF) należy do rodziny czynników wzrostu zaangażowanych w proces angiogenezy, proliferacji i różnicowania wielu komórek i tkanek. Czynnik wzrostu fibroblastów jest modulatorem wzrostu kości i chrząstki. Jest obecny w osteoblastach, stymuluje ich proliferację, wpływa na tworzenie kości [36]. Przy zaburzeniach w genie *FGF* u zwierząt stwierdzono zmniejszenie objętości kości bełczkowej, mineralizacji i szybkości tworzenia kości oraz zmiany struktury kości bełczkowej. W badaniach na zwierzętach wykazano zwiększenie wytrzymałości kości po podawaniu FGF [37].

Osteoprotegeryna i ludzkie monoklonalne przeciwciała przeciwko RANKL (AMG 162, denosumab)

Osteoprotegeryna jest glikoproteiną należącą do rodziny czynników martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor* – TNF), produkowaną w osteoblastach, która odgrywa istotną rolę w przemianach metabolicznych kości. Hamuje aktywację i różnicowanie osteoklastów. Mutacje blokujące gen *OPG* u człowieka mogą przyczynić się do wzmożonego obrotu kostnego oraz pojawienia się dziedzicznej hiperfosfatemii [38]. Polimorfizm w genie *OPG* jest skorelowany z BMD kręgosłupa lędźwiowego u kobiet po menopauzie.

Na powierzchni prekursorów osteoklastów obecny jest receptor aktywujący czynnik jądrowy RANK. Receptor RANK należy do nadrodziny TNF receptorów i jest białkiem przezbłonowym typu I. Produkowany przez komórki zrębu i osteoblasty RANKL jest ligandem RANK, nazywanym też ligandem osteoprotegeryny (OPG-L). Osteoprotegeryna blokuje wiązanie RANKL–RANK i przerywa przekazywanie sygnału na poziomie: komórka zrębu/osteoblast a osteoklast. Efekt działania OPG na kość jest więc przeciwny do tego, jaki wywołuje RANKL–OPG – zapobiega utracie tkanki kostnej. Brak OPG powoduje ciężką osteoporozę. Podanie OPG zapobiega ubytkowi masy kostnej. Stężenie OPG w surowicy jest uznawane za niezależny wykładnik masy kostnej i występowania złamań kości [39]. Wykazano, że zmiany stężenia osteoprotegeryny u kobiet po menopauzie dodatnio korelowały ze zmianami gęstości kości w zakresie szyjki kości udowej w trakcie leczenia bisfosfonianami (alendronian

i ryzedronian podawane codziennie z wapniem i witaminą D). Zmiany stężenia OPG mogą być wykładnikiem skuteczności leczenia osteoporozy za pomocą bisfosfonianów, skuteczniejszym niż oznaczanie zmian stężenia C-końcowego telopeptydu kolagenu (*collagen crosslinked C-telopeptide* – CTx) w surowicy [40].

Ludzkie monoklonalne przeciwciała przeciwko RANKL (denozumab), podobnie jak OPG, hamują resorpcję kości. Intensywność resorpcji kości zależy od względnej równowagi pomiędzy ilością RANKL i OPG: w przypadku przewagi RANKL nad OPG resorpcja kości jest patologicznie zwiększona, natomiast w przypadku przewagi OPG nad RANKL intensywność resorpcji jest patologicznie zmniejszona. Denozumab ma dłuższy okres półtrwania niż OPG, co pozwala stosować go rzadziej [41]. W badaniach klinicznych z zastosowaniem modyfikowanej OPG (Fc-OPG) i monoklonalnego ludzkiego przeciwciała przeciwko RANKL (AMG 162, denosumab) uzyskano istotne zwiększenie gęstości kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i *total hip* [42] i istotne zmniejszenie stężenia markerów resorpcji kości [43]. Hamowanie przemiany kostnej było proporcjonalne do dawki czynnika. Czynniki te były dobrze tolerowane. Wykazano, że denozumab wykazuje szybkie i bardzo silne działanie antyresorpcyjne i powoduje znamiennej redukcję ryzyka złamań kręgowych, pozakręgowych i BKKU u kobiet po menopauzie w szerokim przedziale wieku. Jest alternatywą u kobiet po menopauzie (niezależnie od wyjściowej aktywności metabolizmu kostnego), z niewydolnością nerek, w przypadkach nieskuteczności leczenia bisfosfonianami. Jego działanie jest w pełni odwracalne wkrótce po zaprzestaniu leczenia. Zastosowanie denozumabu u kobiet wcześniej leczonych bisfosfonianem (alendronianem) powoduje dalszy, znamienny przyrost BMD. Denozumab stosowany w dawce 60 mg podskórnie co 6 miesięcy może być rozpatrywany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej [43].

Podsumowanie

Celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie złamań lub zapobieganie następnym. Osteoporoza ze względu na swą złożoną patologię powinna być leczona wielopłaszczyznowo, a dobór leku powinien być indywidualny i dobrany do stanu chorego. Wprowadzenie nowych, mniej uciążliwych form przyjmowania leku (stosowanych 1 raz w tygodniu/miesiącu czy raz na pół roku) zdecydowanie przyczyniło się do poprawy jakości życia chorych na osteoporozę i wpłynęło korzystnie na wydłużenie czasu stosowania zalecanej terapii. Przyszłość leczenia osteoporozy to tzw. terapia spersonalizowana, związana z genotypem pacjenta.

Tylko część leków stosowanych w USA w leczeniu i profilaktyce osteoporozy została zarejestrowana w Polsce. Brak refundacji wielu leków w Polsce uniemożliwia świadomy dobór leków w leczeniu osteoporozy. Zarejestrowane w Polsce postaci generyczne alendronianu mają wskazania tylko do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej, a nie do jej profilaktyki.

Leki zarejestrowane w Polsce do leczenia osteoporozy częściowo refundowane:

- Witamina D₃.
- Alfakalcydol.
- Alendronian – preparaty generyczne do podawania codziennego lub 1 raz w tygodniu (leczenie osteoporozy pomenopauzalnej).
- Ryzedronian (generyk – Risendros tabl. powł. 35 mg stosowane 1 raz w tygodniu).
- Kalcitonina łososiowa do wstrzyknięć s.c. lub i.m. 100 j.m. 1 raz dziennie lub co 2. dzień

Leki zarejestrowane w Polsce do leczenia osteoporozy – nierefundowane:

- Alendronian (Fosamax) w dawce 10 mg/dobę.
- Ibandronian (Bonviva) do stosowania 1 raz w miesiącu doustnie i 1 raz na 3 miesiące dożylnie.
- Raloksyfen (Evista).
- Ranelinian strontu (Protelos).
- Ryzedronian (Actonel, Norifaz).
- Prolia.

Tab. II. Proponowane schematy leczenia osteoporozy pomenopauzalnej ≤ 65. r.ż. według [13]

Małe ryzyko złamania kości	Duże ryzyko złamania kości
wapń + witamina D ₃ preparaty łączone lub wapń i witamina D ₃ podawane oddzielnie	wapń i witamina D ₃ * + alendronian – 1 raz w tygodniu lub wapń i witamina D ₃ * + ryzedronian lub ibandronian lub ranelinian strontu lub raloksyfen

*wapń + witamina D₃ preparaty łączone lub wapń i witamina D₃ podawane oddzielnie.

Tab. III. Proponowane schematy leczenia osteoporozy pomenopauzalnej ≥ 65. r.ż. według [13]

Małe ryzyko złamania kości	Duże ryzyko złamania kości
wapń + alfakalcydol (u kobiet, które nie mogą przyjmować leków antyresorpcyjnych albo anabolicznych z jakiegokolwiek powodu)	wapń i alfakalcydol + alendronian 1 raz w tygodniu lub wapń i alfakalcydol + ryzedronian lub ibandronian lub ranelinian strontu lub raloksyfen

Piśmiennictwo

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95 (online <http://www.consensus.nih.gov>).
2. Johansen A, Harding K, Evans R, Stone M. Trauma in elderly people: what proportion of fractures are a consequence of bone fragility? *Arch Gerontol Geriatr* 1999; 29: 215-21.
3. Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38-42.
4. Lorenc RS, Głuszko P, Karczmarewicz E, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 9: 9-37.
5. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
6. Badurski JE. Aktualne możliwości oraz wymogi diagnostyki i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. *Polska Fundacja Osteoporozy, Biuletyn Informacyjny*, nr 5/2005.
7. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al.; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1395-408.
8. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2008) Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, UK.
9. Juby AG, De Geus-Wenceslau CM. Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. *Osteoporos Int* 2002; 13: 205-10.
10. Goncerz G. WS – 2011/01 *Medycyna Praktyczna: Reumatologia*. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011.
11. Badurski JE, Dobrzeńko A, Nowak N i wsp. Epidemiologia złamań osteoporotycznych i ocena 10-letniego ryzyka złamania w populacji kobiet regionu Białystok (BOS-2) algorytmem FRAX™ – WHO. *Reumatologia* 2008; 46, 2: 72-9.
12. Przedlacki J. Postępowanie w osteoporozie. Część 1. Porównanie półilościowej i jakościowej metody oceny czynników ryzyka złamania kości w osteoporozie. (on-line: <http://www.osteoporoza.drukarz.net>).
13. Przedlacki J. Postępowanie w osteoporozie. Część 2. Zasady postępowania diagnostyczno-leczniczego w osteoporozie u osób po 20 r.ż. (on-line: www.osteoporoza.drukarz.net).
14. Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 818-20.
15. Lorenc RS, Charzewska J, Chlebna-Sokół D i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów. Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – 2009. *Ginekolog* 2010; 81: 149-53.
16. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 34/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r. w zakresie zakwalifikowania leku Prolia (denosumabum), wskazanie: osteoporoza u pacjentek powyżej 65 roku życia ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym lub złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nie-tolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów, jako świadczenia gwarantowanego (on-line: <http://www.aotm.gov.pl>).
17. Dziedzic-Goćławska A, Kamiński A. Mechanizmy działania bisfosfonianów na komórki tkanki kostnej. *Terapia* 2001; 11: 23-7.
18. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522-32.
19. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 745-51.
20. Badurski J. Ranelat strontu stymuluje tworzenie i hamuje resorpcję kości, zmniejsza ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych (w tym kości udowej) u kobiet po menopauzie. *Postępy Osteoartrologii* 2003; 14: 3.
21. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al.; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-15.
22. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-26.
23. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
24. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.
25. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al.; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2009; 62: 105-8.
26. Gutteridge DH, Stewart GO, Prince RL, et al. A randomized trial of sodium fluoride (60 mg) +/- estrogen in postmenopausal osteoporotic vertebral fractures: increased vertebral fractures and peripheral bone loss with sodium fluoride; concurrent estrogen prevents peripheral loss, but not vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2002; 13: 158-70.
27. Doggrell SA. Present and future pharmacotherapy for osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 633-57.
28. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-65.
29. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 2004; 22: 233-41.
30. Fujii M, Takeda K, Imamura T, et al. Roles of bone morphogenetic protein type I receptors and Smad proteins in osteoblast and chondroblast differentiation. *Mol Biol Cell* 1999; 10: 3801-13.
31. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology – emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 318-27.
32. Eleftheriou F, Karsenty G. [Bone mass regulation by leptin: a hypothalamic control of bone formation]. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52: 148-53.
33. Kasukawa Y, Miyakoshi N, Mohan S. The anabolic effects of GH/IGF system on bone. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2577-92.
34. Pepene CE, Seck T, Diel I, et al. Concentration of insulin-like growth factor (IGF)-I in iliac crest bone matrix in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 38-43.
35. Boonen S, Rosen C, Bouillon R, et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1593-9.
36. Fromigué O, Modrowski D, Marie PJ. Growth factors and bone formation in osteoporosis: roles for fibroblast growth factor and transforming growth factor beta. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2593-603.
37. Yao W, Hadi T, Jiang Y, et al. Basic fibroblast growth factor improves trabecular bone connectivity and bone strength in the lumbar vertebral body of osteopenic rats. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1939-47.
38. Kapczuk K, Sowińska-Przepiera K, Friebe Z. Układ osteoprotegeryna/RANKL/RANK w aspekcie terapii osteoporozy pomenopauzalnej. *Ginekolog* 2003, 74: 323-31.
39. Mezquita-Raya P, de la Higuera M, García DF, et al. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1368-74.
40. Dobnig H, Hofbauer LC, Viereck V, et al. Changes in the RANK ligand/osteoprotegerin system are correlated to changes in bone mineral density in bisphosphonate-treated osteoporotic patients. *Osteoporos Int* 2006; 17: 693-703.
41. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 618-25.
42. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al.; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821-31.
43. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. The RANK ligand inhibitor denosumab (AMG 162) increases bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with low bone mass after 2 years of treatment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 8