

Osteoporoza – diagnostyka i terapia

Osteoporosis – diagnostics and treatment

Tomasz Stetkiewicz¹, Ireneusz Połać¹, Sławomir Jędrzejczyk¹, Grzegorz Stachowiak¹,
Grzegorz Surkont², Tomasz Pertyński¹

Osteoporoza jest chorobą układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kości, upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną jej podatnością na złamania. W pracy zostały przedstawione niektóre zagadnienia dotyczące etiologii, diagnostyki i leczenia osteoporozy.

Słowa kluczowe: osteoporoza, menopauza, diagnostyka, terapia

(Przegląd Menopauzalny 2004; 2: 73–81)

Etiologia

Według definicji WHO osteoporoza jest chorobą układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kości, upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną jej podatnością na złamania [1]. Do zmian tych dochodzi na skutek braku równowagi w metabolizmie tkanki kostnej z przewagą resorpcji nad kościotworzeniem.

Przyczyną osteoporozy jest niska szczytowa masa kostna, którą organizm osiąga w okresie dojrzałości, lub też szybka utrata masy kostnej. Wyróżnia się następujące czynniki ryzyka powstania osteoporozy: demograficzne i genetyczne (podeszły wiek, płeć żeńska, rasa kaukaska i azjatycka, niska masa i szczupła budowa ciała, predyspozycje rodzinne), status prokreacyjny (okres pomenopauzalny, szczególnie przedwczesny lub wywołany sztucznie, nierodzenie, późna *menarche*, deficyt hormonów płciowych o różnej etiologii), dietetyczne i środowiskowe (niska podaż wapnia, niska lub nadmierna podaż fosforu, niedobory białkowe i dieta zbyt bogatobiałkowa, obniżona podaż witaminy D, brak ekspozycji na promienie słoneczne, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, nadmierne spożycie kawy, tryb życia ze zmniejszoną aktywnością fizyczną), leki (glukokortykosteroidy, preparaty T3 i T4, leki przeciwdrgawkowe, leki osłaniające żołądek zawiera-

jące glin, heparyna, tetracykliny, izoniazyd, leki przeciwnowotworowe). Osteoporoza, zwana w tym wypadku osteoporozą wtórną może rozwijać się w przebiegu wielu chorób: endokrynologicznych, przewodu pokarmowego, nerek, hematologicznych, reumatologicznych i wrodzonych chorób tkanki łącznej [2].

Jak wspomniano wyżej, w okresie dojrzałości osiągnięta jest szczytowa masa kostna. W następnych latach masa kostna jest tracona ze współczynnikiem ok. 0,5–1% rocznie w większości okolic ciała i obu płci [3]. U kobiet współczynnik utraty masy kostnej zwiększa się 5–10 lat po menopauzie, co ma wyraz w całkowitej, ok. 15% utracie masy kostnej w pierwszych 5 latach po menopauzie [3]. Niekorzystny wpływ menopauzy na kości spowodowany jest obniżeniem poziomów steroidów jajników, a szczególnie estrogenów. Wiele badań oceniało zależność pomiędzy endogennymi hormonami płciowymi i gęstością mineralną kości u kobiet postmenopauzalnych. Murphy i wsp. [4] w przekrojowych badaniach 90 kobiet w wieku pomenopauzalnym wykazali znamiennej pozytywną korelację pomiędzy wartościami wolnego estradiolu i testosteronu a gęstością mineralną we wszystkich miejscach. Slemenda i wsp. [5] stwierdzili, że średnie wartości stężeń estrogenów miały dużą wartość predykcyjną dla współczynnika utraty masy kostnej u kobiet w okresie perimenopauzalnym i postmenopauzalnym.

¹Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. Tomasz Pertyński

²I Klinika Ginekologii i Onkologii Ginekologicznej, Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Suzin



Epidemiologia

Szacuje się, że ok. 75 mln ludzi w Europie, Japonii i USA jest dotkniętych osteoporozą. W USA i Japonii co trzecia kobieta w wieku pomenopauzalnym dotknięta jest osteoporozą. Częstość występowania osteoporozы i złamań w obrębie stawu biodrowego waha się w zależności od kraju i od populacji wewnątrz danego kraju. Osteoporozą jest rzadka w krajach afrykańskich, częsta w Indiach i najbardziej powszechna w Europie i Ameryce Płn. [1].

Według danych Poradni Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki osteoporozę rozpoznawano u 32% kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym na podstawie badania kości przedramienia i u 12,5% kobiet w wieku jw. na podstawie badania kręgosłupa [6].

Najważniejszą konsekwencją osteoporozы dla zdrowia jest złamanie, dlatego że osteoporotyczne kości łatwo im ulegają. Konsekwencją złamań dla pacjentki jest ból, upośledzenie ruchowe, utrata samodzielności, a więc znaczne pogorszenie jakości życia. Szczególnymi miejscami złamań są kości długie i kręgi. Złamania kręgow są bolesne i powodują deformację kręgosłupa, ale złamania kości długich, szczególnie szyjki kości udowej, powodują największą śmiertelność i umieralność lub są przyczyną trwałego inwalidztwa.

Umiera 12–30% kobiet ze złamaniami szyjki kości udowej [1]. Tylko w Stanach Zjednoczonych roczne wydatki budżetowe na leczenie osteoporozы wynoszą ok. 10 mld dolarów.

Diagnostyka

Współczesna diagnostyka osteoporozы obejmuje następujące metody:

- 1) Jakościowe:
 - a) zdjęcia rentgenowskie,
 - b) tomografia układu kostnego.
- 2) Ilościowe:
 - a) oparte na pomiarach liniowych dokonywanych na zdjęciach rentgenowskich (rentgenometria),
 - b) oparte na absorpcjometrii wiązek promieniowania jonizującego,
 - c) oparte na analizie matematycznej zjawisk zachodzących w trakcie przechodzenia fali ultradźwiękowej przez kości [7].

Przy interpretacji zdjęć radiologicznych bierze się pod uwagę niżej podane objawy osteoporozы:

- ▮ zwiększenie przejrzystości kości,
- ▮ ścięczenie i zaakcentowanie warstwy korowej,
- ▮ zaakcentowanie beleczek kostnych o przebiegu pionowym z jednoczesnym zanikiem beleczek o przebiegu poziomym,
- ▮ deformacje i złamania trzonów kręgowych przy zachowanych tarczach międzykręgowych,

- ▮ zdwojenie obrysów warstwy korowej w panewkach stawowych,
- ▮ złamania zmęczeniowe w obrębie układu kostnego [7].

Należy jednak pamiętać, że zdjęcia rentgenowskie układu kostnego umożliwiają rozpoznanie osteoporozы w zaawansowanych przypadkach. Podstawowy objaw osteoporozы, jakim jest zmniejszenie gęstości kości jest widoczny na zdjęciach RTG dopiero, kiedy gęstość kości zmniejszy się o ok. 40%, a więc w zaawansowanej osteoporozie, zwykle ze współistniejącymi złamaniami. Dlatego dla wczesnej diagnostyki osteoporozы konieczna jest ilościowa ocena rzeczywistej utraty masy kostnej lub zmniejszenia składników mineralnych kości w reprezentatywnych dla osteoporozы obszarach pomiarów w obrębie szkieletu. Udowodniono istnienie ujemnej korelacji pomiędzy ilością masy kostnej a częstotliwością występowania złamań [8].

Poniżej wymieniono metody densytometryczne oznaczania masy kostnej stosowane w diagnostyce osteoporozы:

- ▮ SPA – *Single Photon Absorptiometry* – absorpcjometria wiązki fotonów o jednolitej energii,
- ▮ DPA – *Dual Photon Absorptiometry* – absorpcjometria wiązek fotonów o dwóch różnych energiach
- ▮ SXA – *Single X-ray Absorptiometry* – absorpcjometria wiązki promieniowania rentgenowskiego o jednolitej energii,
- ▮ DEXA – *Dual Energy X-ra – Absorptiometry* – absorpcjometria wiązek promieniowania rentgenowskiego o dwóch różnych energiach,
- ▮ QCT – *Quantitive Computed Tomography* – ilościowa tomografia komputerowa,
- ▮ SEQCT – *Single Energy Quantitive Computed Tomography* – ilościowa tomografia komputerowa przy użyciu wiązki promieniowania o jednolitej energii,
- ▮ DEQCT – *Dual Energy Quantitive Computed Tomography* – ilościowa tomografia komputerowa przy użyciu dwóch wiązek promieniowania o różnych energiach,
- ▮ PQCT – *Peripheral Quantitive Computed Tomography* – ilościowa tomografia komputerowa obwodowych części ciała.

Zgodnie z zaleceniami WHO kryteria rozpoznania osteoporozы opracowane zostały w oparciu o metodę absorpcjometrii wiązek promieniowania rentgenowskiego o dwóch różnych energiach (DEXA). Stosowaną jednostką pomiarową, przy pomocy której oznacza się masę kostną jest BMD – *Bone Mineral Density* – gęstość kości wyrażona w g/cm².

Dla ułatwienia uzyskane wyniki w trakcie obróbki komputerowej podawane są w odchyleniach standardowych (SD) w następujący sposób:

- ▮ Z-score – przedstawia wyniki badań jako odchylenie od średniej w grupie kontrolnej w tym samym wieku, podzielone przez odchylenie standardowe tej średniej.



► T-score – odnosi otrzymane wartości do wielkości masy szczytowej w grupie kontrolnej i jest obliczany podobnie jak Z-score [8].

Podstawą oceny jest ubytek tkanki kostnej oceniany przy pomocy współczynnika *T-score*, odnoszącego gęstość mineralną kości pacjenta do szczytowej masy kostnej dla młodych dorosłych tej samej płci. Wartości T-score w przedziale od +1 do -1 odchylenia standardowego (SD) odpowiadają normie, od -1 do -2,5 SD – osteopenii, a poniżej wartości -2,5 SD rozpoznaje się osteoporozę.

Zgodnie z nowymi wytycznymi Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF) wszystkie wyniki pomiarów powinny być wyrażane w bezwzględny wskaźniku ryzyka złamań szyjki kości udowej, precyzującym procentową szansę złamania szyjki kości udowej w ciągu 5 lat, w każdym wieku, a specyficzne leczenie przeciwosteoporotyczne obowiązuje powyżej 15% zagrożenia złamaniem.

Pełna diagnostyka osteoporozy powinna obejmować: wywiad, badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania laboratoryjne (podstawowe, metabolizmu mineralnego i czynności nerek), RTG kręgosłupa AP i boczne (zwłaszcza po 65. roku życia), pomiar BMD (*bone mass density*) wykonany metodą DEXA odcinka lędźwiowego kręgosłupa (przed 65. rokiem życia) lub szyjki kości udowej (po 65. roku życia), oznaczenie markerów przebudowy kości.

Do najważniejszych markerów metabolizmu kości należą: markery tworzenia – izoenzym kostny fosfatazy zasadowej oraz markery resorpcji – osteokalcyna, PICP, ICTP, hydroksyprowlina, pirydolina, dezoksyperydolina.

Leczenie

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą, dlatego wczesne jej rozpoznanie u pacjentek ze znanymi czynnikami ryzyka zaniku masy kostnej daje możliwość zapobiegania oraz wczesnego leczenia przed wystąpieniem złamań patologicznych i trwałego kalectwa.

Profilaktyka osteoporozy powinna obejmować spożywanie w diecie prawidłowych ilości wapnia (1 000 mg) i witaminy D₃ (400–800 j.), stosowanie regularnego wysiłku fizycznego obciążającego szkielet, unikanie środowiskowych czynników osteopenizujących, leczenie chorób współistniejących, unikanie palenia tytoniu i nadmiernego spożycia alkoholu, zapobieganie upadkom i wreszcie przy braku przeciwwskazań stosowanie hormonalnej terapii zastępczej. Profilaktyka powinna być prowadzona przez całe życie. Prowadzi ona do zbudowania wysokiej szczytowej masy kostnej i może zapobiegać wystąpieniu osteoporozy po menopauzie.

Codziennie zapotrzebowanie na witaminę D₃ pokrywa 10–15 minutowa ekspozycja na światło słoneczne. Najmniejszy poziom witaminy D₃ obserwuje się wczesną wiosną, największy w lipcu i sierpniu. Norma wynosi powyżej 100 nmol/L lub 40 ng/ml, hipowitamino-

za: poniżej 100 nmol/L lub 40 ng/ml, niedobory: poniżej 50 nmol/L lub 20 ng/ml, natomiast awitaminoza: poniżej 25 nmol/L lub 10 ng/ml [2].

U ludzi starszych synteza aktywnej postaci witaminy D₃ – 1,25 (OH) 2 D₃ może być mało efektywna ze względu na obniżoną aktywność hydroksylazy nerkowej. Osobom starszym korzystnie jest więc podawać prekursor czynnego metabolitu witaminy D₃: 1 (OH) D₃ (alfacalcidol) w dawce 0,25–1 µg/d lub kalcytriol [1,25 (OH) 2 D₃] [9].

Strategia leczenia osteoporozy ma wiele wspólnych elementów z profilaktyką tej choroby.

Po pierwsze – powinniśmy zaproponować modyfikację stylu życia pacjentki, a więc większą aktywność fizyczną, wystarczającą ekspozycję na promieniowanie słoneczne, ograniczenie palenia tytoniu, spożycia kawy i alkoholu.

Z leków stosowanych w leczeniu osteoporozy należy wymienić przede wszystkim: hormonalną terapię zastępczą, tibolon, bisfosfoniany, kalcytoninę, SERM, fluorki i anaboliki.

Hormonalna terapia zastępcza

Stwierdzono obecność receptorów estrogenowych w obrębie makrofagów, osteoblastów i osteoklastów. Estrogeny mogą wpływać też na osteoblasty i osteoklasty pośrednio poprzez wpływ na lokalne wydzielanie interleukin 1 i 6, TNF-alfa i czynnika wzrostu granulocytów i makrofagów (GM-CSF) [10].

Podawanie egzogennych estrogenów lub estrogenów plus gestagenów jest skuteczne w utrzymaniu gęstości mineralnej tkanki kostnej u kobiet pomenopauzalnych, niezależnie od tego, czy stosuje się je w rok, czy po upływie wielu lat od wystąpienia deficytu estrogenów. Podawanie estrogenów hamuje utratę zarówno kości korowej, jak i beleczkowej. Wiele badań oceniło wpływ podaży estrogenów na gęstość tkanki kostnej i wnioski tych badań były zgodne [11]. Podawanie estrogenów zmniejsza przebudowę kości do poziomu z okresu premenopauzalnego i w ten sposób redukuje współczynnik utraty tkanki kostnej. Ten efekt utrzymuje się, jak długo terapia jest kontynuowana i zanika po odstawieniu estrogenów. Częstość złamań jest również zmniejszona przez terapię estrogenową [12]. Jakkolwiek ostatnie badania obserwacyjne wykazały, że terapia estrogenowa prowadzona przez kilka lat po menopauzie nie stanowi dostatecznej protekcji przed złamaniami biodra w późniejszym okresie życia [13].

Wszystkie drogi podawania estrogenów (doustna, przezskórna, donosowa, iniekcje, implanty) są skuteczne w utrzymaniu lub nawet zwiększaniu gęstości mineralnej kości. Dawka 0,625 mg dziennie skoniugowanego estrogenu końskiego wydaje się wystarczająca dla ochrony kości. Jakkolwiek nowsze badania nad dawkowaniem sugerują, że 0,625 mg może być efektywne w protekcji kręgosłupa, ale nie biodra [1]. Estradiol (0,5 mg) stanowi protekcję dla kręgosłupa i biodra



[13], ale wymaganymi dawkami walerianianu estradiolu wydają się dawki do 2 mg/dzień. Minimalna skuteczna dawka estradiolu podawanego przezskórnie jest określana na 50 µg/dobę. Stosowane w terapii złożonej progestagenu działają korzystnie, wspomagając działanie estrogenów na kości [10].

Terapia estrogenowa zmniejsza o 40% ryzyko względne złamań szyki kości udowej, miednicy i kończyn. Korzystne działanie estrogenów jest tym większe, im dłużej były one stosowane [10].

Suplementacja wapniem może upoważniać do stosowania niższych dawek estrogenów [10]. Przedwczesna utrata czynności jajników, zarówno naturalna jak i indukowana, prowadzi do wczesnej akceleracji utraty tkanki kostnej i jest wskazaniem do terapii profilaktycznej.

Stosując hormonalną terapię zastępczą należy pamiętać o:

- ▶ właściwej kwalifikacji do leczenia (brak przeciwwskazań),
- ▶ indywidualizacji terapii,
- ▶ doborze właściwej drogi podania (choroby towarzyszące, BMI, preferencje pacjentki),
- ▶ doborze minimalnej skutecznej dawki,
- ▶ właściwym monitorowaniu pacjentki podczas terapii (mammografia, USG endometrium, badanie laboratoryjne).

Kalcytonina

Kalcytonina jest hormonem polipeptydowym wytwarzanym przez tarczycę. Jest jednym z trzech hormonów kalciotropowych (łącznie z parathormonem i 1,25(OH)₂D₃ decydujących o homeostazie wapniowo-fosforanowej tkanki kostnej. Kalcytonina działa na drodze receptorowej na osteoklasty, zmienia zarówno strukturę, jak i funkcję osteoklastów, tak że resorpcja kości jest hamowana [14]. Wpływ kalcytoniny na tworzenie kości jest bardziej złożony i wymaga dalszych badań. Udowodniono stymulujące działanie kalcytoniny na osteoblasty, syntezę białek macierzy i mineralizację [15]. Resorpcja i tworzenie kości są procesami ściśle powiązanymi, dlatego leczenie, które wpływa na jeden z nich, może działać identycznie na drugi. Tak więc znaczne i długotrwałe zahamowanie osteoklastów wtórnie prowadzi do zmniejszenia aktywności osteoblastów i tworzenia kości, dlatego przerywane leczenie kalcytoniną jest bardziej uzasadnione niż jej ciągłe stosowanie. Innymi mechanizmami działania kalcytoniny są:

- ▶ pobudzanie nerkowe produkcji aktywnego metabolitu witaminy D₃,
- ▶ działanie analgetyczne (zależny od wzrostu stężenia krążących beta-endorfin, działania przeciwwzrostowego związanego z zahamowaniem syntezy prostaglandyn), wpływu na transport błonowy wapnia w neuronach, bezpośredniego działania na receptory w OUN) [15].

Kalcytonina łososiowa jest najczęściej używaną formą; jest stosowana w postaci iniekcji domięśniowych i podskórnych lub w formie areozolu donosowego. Syntetyczna kalcytonina łososiowa oraz zbliżony do niej analog kalcytoniny z węgorza charakteryzują się szybkim wzrostem stężeń w surowicy krwi, okresem półtrwania w surowicy 70–90 min i klirensiem metabolicznym ok. 200 ml/min. Przy podaży donosowej nie obserwuje się tak znacznego wzrostu stężeń kalcytoniny w krwi, a krzywa spadku jej stężeń jest znacznie łagodniejsza, dlatego znacznie dłużej utrzymują się efektywne poziomy leku. Dzięki uniknięciu gwałtownych wzrostów stężeń kalcytoniny po podaniu donosowym, objawy niepożądane występują bardzo rzadko [15].

Wykazano, że kalcytonina zapobiega złamaniom biodra i nowym złamaniom kręgow u kobiet w wieku powyżej 50 lat, które mają już jedno lub kilka takich złamań [16].

Overgaard i wsp. [17] wykazali zmniejszenie ryzyka złamań kompresyjnych u pacjentów otrzymujących kalcytoninę w 3 dawkach (w porównaniu do *placebo*).

W badaniu PROOF (randomizowane badanie na grupie 1 255 pacjentów, trwające 5 lat) kalcytoninę łososiową podawano donosowo w dawkach: 100, 200 i 400 IU/dobę. W grupie pacjentów stosujących 200 IU kalcytoniny z wapniem i witaminą D₃ stwierdzono 36-% zmniejszenie ryzyka złamań trzonów kręgow w porównaniu do grupy otrzymującej *placebo*, wapni i witaminę D₃. W grupie otrzymującej 400 IU kalcytoniny odnotowano nieznamiennie obniżenie ryzyka złamań kręgow o 22,1%, natomiast dawka 100 IU nie miała wpływu na to ryzyko. W badaniu PROOF nie stwierdzono wpływu kalcytoniny na ryzyko złamań szyki kości udowej [18].

W rozpoznanej osteoporozie bóle kostne są jednymi z głównych skarg. Jak wspomniano wyżej, kalcytonina ma potencjalny efekt analgetyczny, zmniejsza konieczność leżenia w łóżku i stosowania innych leków przeciwbólowych [14].

Bisfosfoniany

Bisfosfoniany są syntetycznymi związkami, analogami pirofosforanu, które wiążą się do kryształów hydroksyapatytów w tkance kostnej i wpływają na hamowanie resorpcji kości przez osteoklasty [15, 19]. Blokują degradację kości i chrząstki, dlatego dochodzi do zatrzymania przebudowy przynasad oraz ich hiperkondensacji. Głównym efektem działania bisfosfonianów jest zmniejszenie obrotu kostnego, gdyż wtórnie do zmniejszenia resorpcji spada również tworzenie tkanki kostnej. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy zahamowaniem resorpcji kości *in vivo* a zahamowaniem rozpuszczalności kryształów fosforanów wapnia, co przemawia przeciwko fizykochemicznemu wpływowi bisfosfonianów na resorpcję kości. Bisfosfoniany zmieniają morfologię osteoklastów zarówno *in vitro* jak i *in vivo*, co wiąże *in vivo*



działają w śladowych ilościach, co przemawia za komórkowym miejscem ich działania. Bisfosfoniany, nawet w bardzo małych stężeniach opóźniają namnażanie makrofagów kości, zwiększają produkcję fosfatazy zasadowej oraz syntezę kolagenu kości i chrząstki. Istnieją dowody, że bisfosfoniany przenikają do komórek i mogą być kumulowane w cytozolu [20]. Posiadają wiele cech wspólnych, takich jak ograniczony wychwyty z przewodu pokarmowego, brak wychwyty przez komórki inne niż osteoklasty, brak dalszego metabolizmu ustrojowego oraz wydalanie części wchłoniętego związku, niezwiązanego z układem kostnym drogą nerkową [13].

Wchłanianie bisfosfonianów dokonuje się w jelicie cienkim i zmniejsza się w obecności wapnia, stąd konieczność podawania bisfosfonianów przed posiłkami oraz nigdy z nabiątem. Okres półtrwania bisfosfonianów jest bardzo krótki, rzędu kilku minut, a przenikanie ich do tkanki kostnej jest bardzo szybkie, tak jak wapnia i fosforanów [15].

Zsyntezowano dotychczas ponad 10 różnych bisfosfonianów, z których w lecznictwie znalazły zastosowanie: klodronian, pamidronian, tiludronian, alendronian i rizedronian. W randomizowanych kontrolowanych badaniach nad bifosfonianami wykazano zmniejszenie częstotliwości złamań kręgow i zwiększenie masy kostnej kręgow dzięki jego podaży [15].

W trwającym 3 lata badaniu VERT obejmującym 2 458 kobiet pomenopauzalnych z co najmniej jednym złamaniem kompresyjnym w wywiadzie leczonych rizedronianem (2,5 i 5 mg), wapniem i witaminą D₃ wykazano zmniejszenie ryzyka nowych złamań kompresyjnych o 41% w porównaniu do grupy otrzymującej *placebo* [21].

Z kolei w badaniu HIP na 9 331 kobietach otrzymujących analogiczne dawki risendronianu odnotowano spadek ryzyka złamań kości udowej wahający się w zależności od badanych podgrup od 30 do 40% [22].

Badanie FIT na grupie 2 027 kobiet z niską masą kostną i co najmniej jednym złamaniem kompresyjnym w wywiadzie otrzymujących przez 3 lata 10 mg alendronianu oraz wapń i witaminę D₃, wykazało obniżenie ryzyka nowego złamania kompresyjnego o 55% klinicznie i o 47% radiologicznie, złamania szyjki kości udowej o 51% i złamania nadgarstka o 48% [23].

Aminobisfosfoniany III generacji: alendronian i risedronian są jak dotąd jedynymi lekami o udokumentowanym działaniu przeciwzłamaniowym, zarówno w obrębie szkieletu osiowego, jak i obwodowego [24].

Selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM)

Nie będąc hormonami selektywnie aktywują lub blokują receptory estrogenowe w zależności od lokalizacji narządowej. Do głównych przedstawicieli SERM

należą, m.in. tamoksifen, droloksifen, toremifen, raloksifen. Do tej pory nie został opracowany idealny selektywny modulator receptorów estrogenowych, ale druga generacja SERM (raloksifen) jest bliska idealnemu SERM. Idealny SERM powinien wywierać działanie agonistyczne w stosunku do OUN, układu sercowo-naczyniowego, tkanki kostnej, pochwy, a działanie antagonistyczne w stosunku do macicy i sutka.

Raloksifen pod względem budowy chemicznej jest, analogicznie do innych antyestrogenów, pochodną benzotiofenu. Działa on agonistycznie na receptor estrogenowy w tkance kostnej i w układzie sercowo-naczyniowym, wykazując jednocześnie działanie antagonistycznie do tego receptora w gruczole sutkowym i błonie śluzowej macicy. Jest istotne, że w przeciwieństwie do tamoksifenu raloksifen nie wykazuje działania agonistycznego na endometrium [10].

Raloksifen posiada unikalne właściwości farmakologiczne, które odróżniają go od estrogenów i tamoksifenu. Niewątpliwie modulacja receptorów estrogenowych odgrywa kluczową rolę w działaniu raloksifenu. Cechuje go wysokie powinowactwo do receptora estrogenowego [10].

Ocena działania raloksifenu na tkankę kostną opiera się na wynikach wielu badań klinicznych. Większość badań klinicznych wykazała, że raloksifen zmniejsza ryzyko nowych złamań i zwiększa gęstość tkanki kostnej w porównaniu z *placebo* [10].

Badanie MORE, trwające 3 lata i obejmujące 7 705 kobiet z osteoporozą otrzymujących 60 i 120 mg raloksifenu na dobę oraz wapń i witaminę D₃, wykazało redukcję złamań kręgow o 30% w grupie otrzymującej 60 mg raloksifenu i 50% redukcję tego ryzyka w grupie stosującej 120 mg raloksifenu [25].

Fluorki

Fluorki wykazują wyraźny efekt anaboliczny w tkance kostnej. Okazały się one mitogenami dla osteoblastów. Badania kliniczne wykazały, że fluorki mogą zwiększać masę kostną kręgosłupa w znacznym stopniu, a badania we Francji wykazały zmniejszenie częstości złamań kręgow. Jednakże w innych badaniach częstość złamań poza kręgosłupem była zwiększona u kobiet stosujących fluorki. Dawkowanie może być czynnikiem determinującym wpływ na różne typy kości, ale bezpieczeństwo i skuteczność pozostają nadal ważnymi zagadnieniami [1].

Podsumowując należy podkreślić, że prowadzona terapia osteoporozy powinna być leczeniem skojarzonym, obejmującym także właściwą suplementację wapniem i witaminą D₃. Konieczne jest odpowiednie monitorowanie tej terapii, polegające na kontrolnej densytometrii co 12 mies. i ewentualnym oznaczeniu markerów metabolizmu tkanki kostnej co 3 mies.



Summary

Osteoporosis is defined as a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a subsequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. In this paper some facts concerned with etiology, diagnostics and treatment of osteoporosis are presented.

Key words: osteoporosis, menopause, diagnostics, therapy

Piśmiennictwo

1. Research on the menopause in 1990s. Report of a WHO Scientific Group. WHO, Genewa, 1996.
2. Badurski J, Sawicki A, Boczoń S. *Osteoporoza*. Osteoprint, Białystok 1994.
3. Riggs BL, Melton LJ. *Involitional osteoporosis*. New Engl J Med 1986; 314: 1676-1686.
4. Murphy S, Kwaw KT, Sneyd MJ, et al. *Endogenous sex hormones and bone mineral density among community-based postmenopausal women*. Postgrad Am Med J 1992; 68: 908-913.
5. Slemenda C, Hui SL, Longcope C, et al. *Sex steroids and bone mass. A study of changes about the time of menopause*. J Clin Invest 1987; 80: 1261-1269.
6. Sobczuk A, Pertyński T, Stetkiewicz T, et al. *Porównanie wpływu leczenia alendronianem sodu oraz hormonalną terapią zastępczą na gęstość mineralną kości u kobiet z osteoporozą w okresie około- i pomenopauzalnym*. Gin Pol (suppl.), Streszczenia, XXVII Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, Szczecin 13-16.09.2000, 249.
7. Boczoń S. *Diagnostyka obrazowa osteoporozy*. W: *Osteoporoza*. Badurski JE (red.). Osteoprint, Białystok 1994.
8. Boczoń S. *Metody ilościowe w diagnostyce osteoporozy*. W: *Osteoporoza*. Badurski JE (red.). Osteoprint, Białystok 1994.
9. Opala T, Rabięga D. *Leczenie osteoporozy*. Przew Lek 2003; 3 (51): 34.
10. Lorens R, Warenik-Szymankiewicz A. *Leczenie osteoporozy*. Osteoforum, Warszawa 1999.
11. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. *Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone replacement therapy*. Engl J Med 1991; 325: 1189-95.
12. Lindsay R. *Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis*. In: Riggs BL (red.). *Osteoporosis: etiology diagnosis and management*. Raven Press, NY, 333.
13. Ettinger B, Geneant HK, Steiger P, et al. *Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women*. Am J Obstet Gynecol 1992, 166: 479-88.
14. Reginster JY. *Calcitonin for prevention and treatment of osteoporosis*. Am J Med 1993; 95: 44-7.
15. Sawicki A. *Charakterystyka szczegółowa leków i metod leczenia osteoporozy*. W: *Osteoporoza*. Badurski JE (red.). Osteoprint, Białystok 1994.
16. Rico H, Hernandez ER, Steiger P, et al. *Salmon calcitonin reduces vertebral fractures rate in postmenopausal crush fracture syndrome*. Bone Miner 1992; 16: 131-8.
17. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, et al. *Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis, a dose response study*. BMJ 1992; 305: 556-61.
18. Silverman SL, Moniz C, Adriano K, et al. *Salmon-calcitonin nasal spray prevents vertebral fractures in established osteoporosis*. Final world wide results of "PROOF" study. Calcif Tissue Int 1999; 64 (suppl. 1): 10-26.
19. Papapoulos SE. *The role of bisphosphonates in the prevention and treatment of osteoporosis*. Am J Med 1993; 95: 48-53.
20. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. *Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med 1990; 323: 73-9.
21. Harris ST, Watts NB, Genant HK. *Effect of risendronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis*. JAMA 1999; 282: 1344-52.
22. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. *Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women*. N Engl J Med 2001; 349 (5): 333-40.
23. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures*. Lancet 1996; 348: 1535-41.
24. Misirowski W, Zgliczyński S. *Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej*. Prz Menopauz 2002; (4): 40-6.
25. Ettinger B, Black DM, Nitlak BH, et al. *Reduction of vertebral fractures risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifen. Results from a 3 year randomized clinical trial*. JAMA 1999; 282: 637-45.

Adres do korespondencji

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź
tel. +48 42 271 15 07
e-mail: kgcm@interia.pl

