

# POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZA

MUDr. Tomáš Hála

<sup>1</sup>Center for clinical and basic research, CCRB Czech, Pardubice

<sup>2</sup>Centrum pro metabolická onemocnění skeletu, Krajská nemocnice, Pardubice

Ústav zdravotnických studií, Univerzita Pardubice, Pardubice

Osteoporóza je civilizační choroba a představuje velký problém medicínský, ekonomický a sociální. Následkem osteoporózy dochází ke zlomeninám, z nich hlavně zlomeniny obratlů a krčku stehenní kosti vedou k nárůstu morbidity a mortality (3). Velká část pacientů je výrazně postižena a dochází k rozvoji disability, závislosti na pomoci druhých osob a také ke ztrátě sociálních rolí ve společnosti.

## Definice

Osteoporóza je definovaná jako systémové onemocnění skeletu charakterizované sníženou densitou kostního minerálu (BMD), porušením mikroarchitektury kostní tkáně a následným zvýšením fragility kosti a rizika zlomeniny (4). Později byla tato definice doplněna o pojem kostní kvality, protože odborně zjištěná hodnota BMD vysvětluje jen asi 70% mechanické odolnosti kosti. Dnes víme, že rozhodujícím pojmem je pevnost (mechanická odolnost) kostní. Pevnost kosti je kritériem zastřešujícím kostní densitu i kvalitu (15). V současné době je tedy osteoporóza definovaná jako snížení pevnosti kosti, která predisponuje postiženou osobu ke zvýšenému riziku zlomenin.

## Epidemiologie

V České republice osteoporóza postihuje 15% mužů a 33% žen ve věku nad 50 let a 39% mužů a 47% žen věku nad 70 let. Důsledkem tohoto onemocnění jsou zlomeniny, zejména obratlů a kyčle. Celoživotní riziko osteoporotické zlomeniny je pro ženy 40% a riziko fraktury krčku femuru 18% (19). Většina těchto zlomenin je způsobena relativně malým traumatem, jako pád z postele, pád ze stoje nebo i z nižší výšky.

Devadesát procent zlomenin proximálního femuru u starších žen vzniká na podkladě osteoporózy (11). Během jednoho roku po zlomenině proximálního femuru umírá 1 z 5 pacientů (20%) (20). Z těch nemocných, kteří zlomeninu přežijí, zůstává trvale odkázáno na ústavní péči více než dvojnásobek osob ve srovnání se stejně starými osobami stejného pohlaví (9). Také zlomeniny obratlů zvyšují mortalitu a předešlá zlomenina obratlí vede k tomu, že každá pátá pacientka utrpí zlomeninu novou do 1 roku (10). Do roku 2050 se předpokládá dvojnásobný nárůst zlomenin.

## Příčina postmenopauzální osteoporózy

Deficit estrogenů po menopauze vede k nárůstu počtu osteoklastů a zvýšení jejich aktivity. Výsledkem je zvýšení kostní resorpce vyvolané osteoklasty a pokles density kostního minerálu (BMD). Na molekulární úrovni se na tomto procesu podílejí proteiny ze skupiny TNF (tumor necrosis factor). Jde o osteoprotegerin (OPG), RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B) a RANKL, který je ligandem RANKu. RANKL vazbou na receptor RANK vede ke zvýšení aktivity osteoklastů a zvýšení kostní resorpce. Osteoprotegerin je naopak silným inhibátorem osteoklastogeneze a kostní resorpce (18).

## Diagnóza

Vyšetření pacienta musí být komplexní s pečlivou diferenciálně-diagnostickou rozvahou. Symptomatologie osteoporózy je nespecifická. Rozhodnutí o vyšetření pro zjištění osteoporózy vychází z údajů o věku pacienta, o rizikových faktorech osteoporózy v rodinné a osobní anamnéze vyšetřované osoby a z výsledků klinického vyšetření.

Před vyslovením klinické diagnózy osteoporózy je nutné vyloučit jiné metabolické nebo nádorové osteopatie. Stanovení klinické diagnózy postmenopauzální osteoporózy vyžaduje diferenciální diagnostiku sekundární osteoporózy.

## Rizikové faktory

Rizikové faktory jsou nezbytné k identifikaci jedince s rizikem osteoporózy a zlomenin a jsou indikací k osteologickému vyšetření (1). Tučně jsou vtištěny závažné rizikové faktory:

- Prokázaná zlomenina obratlí
- Zlomenina po 40. roce věku
- Podezření na osteoporózu vyslovené na základě rtg vyšetření
- Časté pády
- Rodinná anamnéza osteoporotické zlomeniny (zejména zlomeniny kyčle u osob v přímém příbuzenském vztahu v 1. i 2. generaci)
- Věk nad 65 let
- Žena po více než 5 letech od menopauzy, pokud není užívána hormonální substituční léčba
- Stav po menopauze, pokud ženy končí hormonální substituční léčbu, mají další rizikové faktory a dosud nebyly osteodenzitometricky vyšetřeny
- Snížení tělesné výšky o více než 3 cm v porovnání s výškou pacientky ve věku 25 let
- Fyzická inaktivita
- Body mass index < 19 kg/m<sup>2</sup>, resp. hmotnost pod 57 kg u žen
- Hmotnost těla proti stavu ve 25 letech nižší o více než 10 %.

## Endokrinní a metabolická onemocnění

- Léčba kortikosteroidy v denní dávce ekvivalentní více než 2,5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce. BMD se má vyšetřit vždy už před zahájením léčby kortikosteroidy
- Primární hyperparatyreóza
- Hypogonadismus, sekundární amenorea trvající déle než rok
- Předčasná menopauza
- Anorexia nervosa
- Prodělaná hyperfunkce štítné žlázy.

## Poruchy výživy

- Malabsorpční syndromy, malnutrice, chronická onemocnění jater, stavy po operaci žaludku, nízký příjem vápníku potravou, špatné zásobení vitamínem D
- Alkoholismus

### Jiné příčiny sekundární osteoporózy

- Osteogenesis imperfecta
- Mnohočetný myelom
- Mastocytóza
- Stav po transplantaci orgánů
- Dlouhotrvající imobilizace
- Revmatoidní artritida
- Chronická antikonvulzivní léčba
- Dlouhodobá léčba heparinem, cytostatiky, antacidy, hormony štítné žlázy, analogy GnRH.

Rizikové faktory osteoporózy samy o sobě nepostačují pro stanovení diagnózy tohoto onemocnění. Uvedené faktory je doporučeno posuzovat u všech žen po menopauze a u mužů starších 50 let. Při zjištění alespoň jednoho závažného faktoru, případně dvou méně závažných faktorů, je vhodné zajistit vyšetření cílená na ověření osteoporózy.

### Denzitometrie

Při stanovování kostní hmoty je za standard považováno měření pomocí dvouenergiové rentgenové absorpciometrie (DXA). Tyto přístroje používají velmi slabé rentgenové záření (2–12 mikro-severt) o dvou energiích, které je pohlceno kostní tkání. Standardně měříme kostní denzitu pomocí DXA přístroje v oblasti lumbální páteře a krčku stehenní kosti. Naměřená denzita kostního minerálu je srovnávána s průměrnou hodnotou u mladých zdravých jedinců téhož pohlaví a etnika, jedná se o T skóre. Dále porovnáváme naměřený výsledek BMD s průměrem zdravé populace stejné věkové kategorie a stejného pohlaví a etnika, tzv. Z skóre. Výsledek je vyjádřen pomocí směrodatné odchylky (SD) či v procentech příslušné průměrné referenční hodnoty.

Dle WHO můžeme rozdělit hodnoty BMD do několika skupin v závislosti na naměřených hodnotách:

1. Normální BMD je definovaná jako T skóre mezi + 2,5 a - 1,0 SD.
2. Osteopenie je spojena s nálezem T skóre mezi - 1,0 a -2,5 SD.
3. Osteoporóza je definovaná jako T skóre rovno či větší než - 2,5 SD.
4. Termínem těžká osteoporóza popisujeme pacienty s T skórem - 2,5 SD včetně a s osteoporotickou zlomeninou v anamnéze.

### Radiografické vyšetření

Radiografické vyšetření hrudní a bederní páteře v boční projekci je nezbytné v indikovaných případech k ověření prevalentních zlomenin obratlů a potvrzení nové zlomeniny, nelze ho však užít ke stanovení diagnózy.

### Laboratorní vyšetření

Součástí laboratorního vyšetření má být základní hematologické vyšetření, stanovení koncentrace kreatininu, vápníku, fosforu, albuminu, TSH a katalytické aktivity ALT, GMT, ALP v séru, elektroforetické vyšetření bílkovin séra a vylučování vápníku a fosfátů močí. Při diferenciální diagnostice osteopatií je v indikovaných případech vhodné vyšetřit sérové koncentrace parathormonu, 25-hydroxyvitaminu D, močový kortizol. Vyšetření biochemických markerů kostní remodelace je odůvodněno v diferenciální diagnostice osteopatií, k upřesnění rizika zlomeniny u starších žen a před zahájením a během léčby k ověření účinků.

### Prevence a léčba postmenopauzální osteoporózy

Hlavním cílem léčby je zabránit zlomeninám, mezi další cíle patří zachování množství a kvality kostní hmoty nebo dosažení jejich úpravy, dále též zmírnění klinických důsledků fraktur a deformit skeletu a zachování tělesné zdatnosti.

Všeobecné zásady: dostatečný příjem vápníku v potravě, dostatečné zásobení organismu vitamínem D, věku přiměřená aktivita, prevence pádů u starších osob, vyloučení kouření, alkoholu a kofeinu.

Farmakologická léčba postmenopauzální osteoporózy je určena pro ženy s osteodenzitometricky dokumentovanou osteoporózou (BMD T skóre - 2,5 a nižší) a pro ženy se sníženou denzitou kostního minerálu a osteoporotickou zlomeninou.

V léčbě postmenopauzální osteoporózy lze použít přípravky snižující kostní resorpci (bisfosfonáty, kalcitonin, selektivní modulatory estrogenních receptorů) nebo přípravky stimulující kostní formaci (parathormon 1-34-teriparatide), eventuálně léčiva spojující obě vlastnosti (stroncium-relenát).

Léčba osteoporózy je dlouhodobá.

**Léky****1. Kalcium**

Doporučená denní dávka: dospívající 1300-1500 mg, dospělý do 50 let 1000 mg, dospělý nad 50 let 1200-1500 mg, těhotné ženy a kojící 1200 mg. Pokud nelze doporučené dávky dosáhnout úpravou jídelníčku, je třeba vápník dodávat formou farmak (např. Biomin H, Vitacalcin, Maxikalz, Calcium effervesens, kombinované s vitamínem D-Kombikalz, Caltrate).

**2. Vitamin D**

Doporučená denní dávka 400 UI, nad 50 let věku 800 UI.

**3. Přípravky snižující kostní resorpci**

Mechanismus účinku spočívá v potlačení diferenciace preosteoklastů, potlačení vzniku osteoklastů, zásahu do intracelulárních metabolických procesů v osteoklastech a zvýšení jejich apoptózy. To vede ke zpomalení remodelačního cyklu a zvýšené mineralizaci kostí a snad i ke zlepšení mikroarchitektury kostních trabekul.

**Bisfosfonáty**

Podávají se ráno nalačno a musí se zapít obyčejnou vodou. Nesmí se 30–60 minut jíst a ležet. Kontraindikací jsou nesnášenlivost přípravku, hypokalcemie a postižení jícnu. Relativní kontraindikací je těžší renální insuficience (clearance kreatininu pod 0,6 ml/s) (2, 6, 8, 13, 16)

alendronát (Fosamax, Alendros) 70 mg (1 tableta) 1 x týdně

risedronát (Actonel) 35 mg (1 tableta) 1x týdně

ibandronát (Bonviva) 150 mg (1 tableta) 1 x týdně

**Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)**

Mechanismus účinku spočívá v rozdílném působení na estrogenní receptory v různých tkáních. Kromě příznivého účinku na kost (5) dochází také k poklesu cholesterolu a redukcí výskytu karcinomu prsu. Nezvyšuje se riziko nádorového onemocnění dělohy. Podobně jako estrogény zvyšují riziko tromboembolické choroby. K dalším vedlejším účinkům mohou patřit návaly horka (obdobné menopauzálním) a křeče v lýtkách. Raloxifen je kontraindikován u žen s možností otěhotnění, u žen s tromboembolickou chorobou a alergií na raloxifen.

raloxifen (Evista) 60 mg (1 tableta) denně

**Kalcitoniny**

Nejsou-li zvláštní důvody, je preferována léčba použitím nasálního spreje. Nasální forma má vedlejší účinky vzácné, reprezentované obvykle rhinitidou a nasálním dyskomfortem. Kalcitonin je lékem volby především u bolestivého syndromu v důsledku osteoporotické zlomeniny obratle nebo u osteoporózy provázené bolestivým syndromem, nereagujícím na běžnou analgetickou terapii. Kontraindikací kalcitoninu je precitlivělost a alergická reakce.

kalcitonin (Miacalcin, Osteodon, Tonocalcin) 200 UI (jeden vstřík do nosu) denně (7)

**Estrogény**

Pro suplementační podání jsou dostupné v mnoha typech a aplikačních formách. Jejich dávkování včetně aplikační formy se liší. K prevenci a terapii osteoporózy se používají konjugované estrogény, esterifikované estrogény a 17- $\beta$ -estradiol. K prevenci a eventuální terapii osteoporózy by mělo být podávání estrogenů zahájeno co nejdříve po menopauze. Dávka estrogenů je individuální a měla by být volena dle klinického stavu pacientky. U žen se zachovalou dělohou musí být podávání estrogenů provázeno podáváním gestagenů. Zvláštní význam má podávání estrogenů u žen s předčasnou menopauzou nebo po kastraci žen ve fertilním věku. Je třeba brát v úvahu skutečnost, že po ukončení terapie estrogény se může objevit pokles hustoty kostního minerálu jako po menopauze. Původní studie, potvrzující snížení mortality kardiovaskulárních příhod při terapii estrogény, byly zpochybněny prospektivními studiemi, prokazujícími zvýšenou kardiovaskulární mortalitu. U žen léčených estrogény v kombinaci s progestiny se prokázalo zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací a iktu. Riziko invazivního nádorového onemocnění prsu se zvyšuje stejně tak jako riziko tromboembolické příhody (21).

Kontraindikací podávání estrogenů je známé či suspektní těhotenství, známý nebo suspektní karcinom prsu, známý nebo suspektní estrogen-dependentní tumor a aktivní tromboflebitida nebo tromboembolická příhoda.

Estrogény patří především mezi léky první volby pro prevenci osteoporózy a jejího rozvoje v postmenopauzálním období. Jsou lékem volby u žen s předčasnou menopauzou a lze je použít se zvážением efektu terapie a možných rizik.

**4. Přípravky stimulující kostní formaci**

Teriparatide, rekombinantní parathormon, resp. část jeho řetězce 1–34 má velmi výrazný osteoanabolický efekt. Teriparatide zvyšuje tvorbu osteoblastů a současně snižuje jejich apoptózu. To vede k vzestupu množství osteoblastů a zvýšené kostní formaci. Dochází k nárůstu BMD a podstatnému snížení rizika zlomenin (14). Terapie je určena pro pacienty v těžkém stavu, s vícečetnými frakturami a bez odpovědi na antiresorpční léčbu. Podávání teriparatidu v ČR přísluší vybraným pracovištím.

teriparatide (Forsteo) – subkutánní podání 20 mikrogramů po dobu 18 měsíců dávkovacím perem

**5. Přípravky snižující kostní resorpci a stimulující kostní formaci**

Zvyšují replikaci osteoblastů a jejich aktivitu. Současně tlumí aktivitu osteoklastů, a proto jsou označovány jako léky s duálním účinkem na kostní metabolismus (12, 17). Nežádoucí účinky mohou být nauzea, průjem a dermatitis. Byl pozorován mírný nárůst venózního tromboembolismu, včetně plicní embolie. Kontraindikací je hypersenzitivita na léčivou látku, nedoporučuje se u pacientů s vážným renálním poškozením.

stroncium – renalát (Protelos) – 2 gramy (1 tableta) denně

**Závěr**

Osteoporóza je civilizační choroba, jejíž výskyt, již tak vysoký, bude narůstat včetně zlomenin. WHO předpokládá nárůst zlomenin, především v oblasti proximálního femuru, do roku 2050 dvojnásobně. Předpokládáný nárůst bude způsoben jednak prodlužováním průměrné délky života, ale i špatným životním stylem, negativními vlivy životního prostředí, nesprávnou životosprávou a mnoha dalšími faktory. Značná část pacientů není včas diagnostikována a i z těch, kteří mají diagnózu stanovenou, je řada neléčených. V současné době je k dispozici řada účinných léků, kterými můžeme naše pacienty léčit.

## Literatura

1. Bayer M, Blahoš J, Broulík P, Doležek R, Donát J, Havelka S, Kasalický P, Kuřílek Š, Palička V, Štěpán J, Trnavský K, Vyskočil V, Wilczek H. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. *Osteol Bull* 2003; 8: 8–13.
2. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al (FIT Research Group). Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–4124.
3. Cummings SR, Melton J III. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761–1767.
4. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646–650.
5. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud K, Avioli LV, Lips P, Cummings SR 1999 Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 282: 637–645.
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy [VERT] Study Group). Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344–1352.
7. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, 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 Sep; 109 (4): 267–276.
8. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Effect of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–1249.
9. Jalovaara P, Virkkunen H. Quality of life after primary hemiarthroplasty for femoral neck fracture: 6-year follow-up of 185 patients. *Acta Orthop Scand* 1991; 62 (3): 208–217.
10. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285 (3): 320–323.
11. Melton LJ III, Hamer M, Ray NF, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (1): 16–23.
12. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004; 350: 459–468.
13. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, Reginster JY, Recker RR, Hughes C, Lewiecki EM, Felsenberg D, Delmas PD, Kendeler DL, Bolognese MA, Mairon N, Cooper C. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315–1322.
14. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in post-menopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1434–1441.
15. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–795.
16. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy [VERT] Study Group). Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 83–91.
17. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 2816–2822.
18. Suda T, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.* 1999; 20: 345–357.
19. Štěpán JJ, Havelka S, Kamberská Z. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Minerstoffwechsel* 2002; 9: 7–13.
20. Walker N, Norton R, Vander Hoorn S, et al. Mortality after hip fracture: regional variations in New Zealand. *N Z Med J* 1999; 112 (1092): 269–271.
21. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.