

АКТУЕЛНЕ ТЕМЕ

Препоруке за рано откривање, превенцију и лечење остеопорозе

Пук. проф. dr sc. med. **Милан Поповић**, потпук. доц. dr sc. med.
Душан Стефановић, mr sc. med. **Милан Петронијевић***

Војномедицинска академија, Клиника за реуматологију и клиничку
имунологију, *на специјализацији интерне медицине, Београд

К л ј у ч н е р е ч и : osteoporoza; dijagnostika; kost, gustina; densitometrija;
hormoni; difosfonati; prelomi; aktivnost, fizička.

Key words: osteoporosis; diagnosis; bone density; densitometry; hormones; diphosphonates; fractures; exercise.

Увод

Остеопороза је најчешћа метаболичка болест костију и најчешћа болест костију уопште. Карактерише се смањењем коштане масе, поремећајем микроархитектуре коштаног ткива и појачаном фрагилношћу (кртости) кости, што за последицу има и повећан ризик за испољавање фрактура (1).

Према епидемиолошким подацима само у САД, Европи и Јапану од остеопорозе болује више од 75 милиона људи (2). Код особа старијег животног доба преваленца остеопорозе једнака је преваленци кардиоваскуларних болести (слика 1) (3).

Преваленца остеопорозе

Код жена старијих од 65 година 25%
Код жена старијих од 80 година 50%
Код мушкараца старијих од 80 година 10%

Последице фрактура кука

20 % умире током лечења
Само 50 % преживелих су способни
за самостални живот

Модификовано према (3)

Сл. 1 – Преваленца и последице остеопорозе

Најважнија клиничка одлика остеопорозе је склоност костију фрактурама (слика 2).

Необјашњен бол у леђима
Смањење телесне висине
Кифоза торакалне кичме
Фрактуре као последица минималне трауме
(посебно кука и ручја)
Понављане фрактуре
Фрактуре кичмених пршљенова праћене
акутним или хроничним болом

Модификовано према (11)

Сл. 2 – Најчешћи симптоми и знаци остеопорозе

У Великој Британији се годишње региструје око 200 000, а у САД око 1 300 000 прелома костију као последица остеопорозе (2). Може се претпоставити да ће током животног века свака трећа жена и сваки осми мушкарац задобити фрактуру кости због остеопорозе (2). Фрактуре кортикалних костију најчешће настају при траумама које могу бити и минималне, а предилекциона места су врат бутне кости и дистални део подлактице. Фрактуре трабекуларних костију (предилекциона места су тела кичмених пршљенова) настају и спонтано, јер су у остеопорози промене микроархитектуре трабекуларне кости израженије у односу на кортикалну кост због интензивније метаболичке активности. Остеопороза је

праћена и повећаном стопом смртности, посебно код старијих болесника код којих морталитет у првој години после фрактура кука достиже 36% (4).

Ткиво кости је метаболички врло активно. У њему се континуираним физиолошким процесима тзв. ремоделовања кости одвија и интензиван промет минералних и органских материја. Ремоделовање обухвата међусобно повезане процесе формирања и разградње костног ткива. На тај начин се кост својом структуром непрестано прилагођава захтевима спољне средине, пре свега деловањима физичких сила. Остеопороза настаје као последица поремећаја динамичке равнотеже процеса формирања и разградње кости под дејством одређених патофизиолошких чинилаца – тзв. фактора ризика за настанак остеопорозе (слика 3).

Примарна остеопороза

Женски пол
Постменопауза
Рана менопауза (пре 45. год.)
Овариектомија
Касна менарха (после 14. год.)
Аменореја дужа од 6 месеци
Породично оптерећење
Старије животно доба

Секундарна остеопороза

Анорексија нервоза
Неактивитет
Запаљењски реуматизам
Синдром малапсорпције
Алкохолизам
Пушење
Бубрежна инсуфицијенција
Хронична обољења јетре
Неоплазме, посебно костију
Терапија кортикостероидима, антиконвулзивима, хепарином, метотрексатом
Ендокринолошка обољења:
Хипогонадизам мушкараца
Хипертиреозидизам
Хиперпаратиреоидизам
Хиперкортицизам

Модификовано према (11, 16)

Сл. 3 – Фактори ризика за настанак остеопорозе

Остеопороза се са клиничког становишта може поделити на примарну (тип 1 и 2) и секундарну остеопорозу. Тип 1 примарне остеопорозе је постменопаузна остеопороза услед дефицита естрогена и одсуства инхибиторног деловања овог хормона на ресорптивно дејство остеокласта. Тип 2 примарне остеопорозе је сенилна остеопороза која настаје услед смањене способности искоришћавања калцијума и последичног секундарног хиперпаратиреоидизма. Секундарна остеопороза настаје као последица других патолошких стања

или обољења која утичу на процес ремоделовања костног ткива.

Пораст морбидитета и морталитета од остеопорозе (дужи животни век, повећање фактора ризика) даје све већи социјално-економски значај овом обољењу, па се предвиђа да ће остеопороза бити најраспрострањенији медицински проблем у првих 50 година 21. века (5).

Зато рано откривање, превенција и рационално лечење ове болести у развијеним земљама су од општег националног интереса који се остварује још на нивоу примарне здравствене заштите (4). Насупрот томе, у нашој земљи се у примарној здравственој заштити остеопорози поклања релативно мало пажње. Евидентно је да се остеопорозом као озбиљним здравственим и социјално-економским проблемом баве поједини субспецијалисти на пољу реуматологије, ендокринологије и гинекологије, док се на нивоу примарне здравствене заштите остеопороза још увек сматра ретким, чак "хипотетичним" или "естетским" обољењем.

Наш циљ је био формулисање водича за рано откривање, превенцију и лечење остеопорозе пре свега у примарној здравственој заштити, а на основу најсавременијих ставова о том проблему и посебно на основу међународног консензуса експерата о остеопорози, који је усвојен на Европском конгресу о остеопорози, одржаном у Берлину септембра 1998. године (6, 7).

Рана превенција, дијагноза и лечење остеопорозе у примарној здравственој заштити

Више од 90% жена и више од 50% мушкараца са остеопорозом има примарну остеопорозу (3). Ипак, код болесника у примарној здравственој заштити веома је важно испитивање узрока остеопорозе, као и објективна процена могућности настанка фрактура ради евентуалног отклањања фактора ризика и последица остеопорозе.

Испитивање узрока остеопорозе

Препоручују се следећа испитивања са циљем ране дијагнозе и превенције, као и рационалног лечења (слика 4). Ваља напоменути да испитивање узрока не одлаже почетак лечења остеопорозе.

Процена вероватноће настанка фрактура

С обзиром на масовност обољења и бројне факторе ризика један од основних закључака у консензусу био је доношење рационалног става – како објективно проценити вероватноћу настанка фрактура. Према консензусу експерата то се може учинити на основу фактора ризика и на основу измерене густине коштаног ткива остеодензитометријом (dual X-ray absorptiometry, DXA) (слика 5).

Више од 90 % жена и више од 50 % мушкараца има примарну остеопорозу.
Испитивање узрока остеопорозе не одлаже почетак лечења.

FSH ⇒ Откривање менопаузе код болесника са хистеректомијом без оваријектомије

Прегледи дигестивног тракта ⇒ Доказивање малапсорпције

Брзина седиментације и радиографија скелета ⇒ Мултипли мијелом

Електролити, уреа и креатинин ⇒ Бубрежне болести

Тестови функције јетре ⇒ Хронична обољења јетре

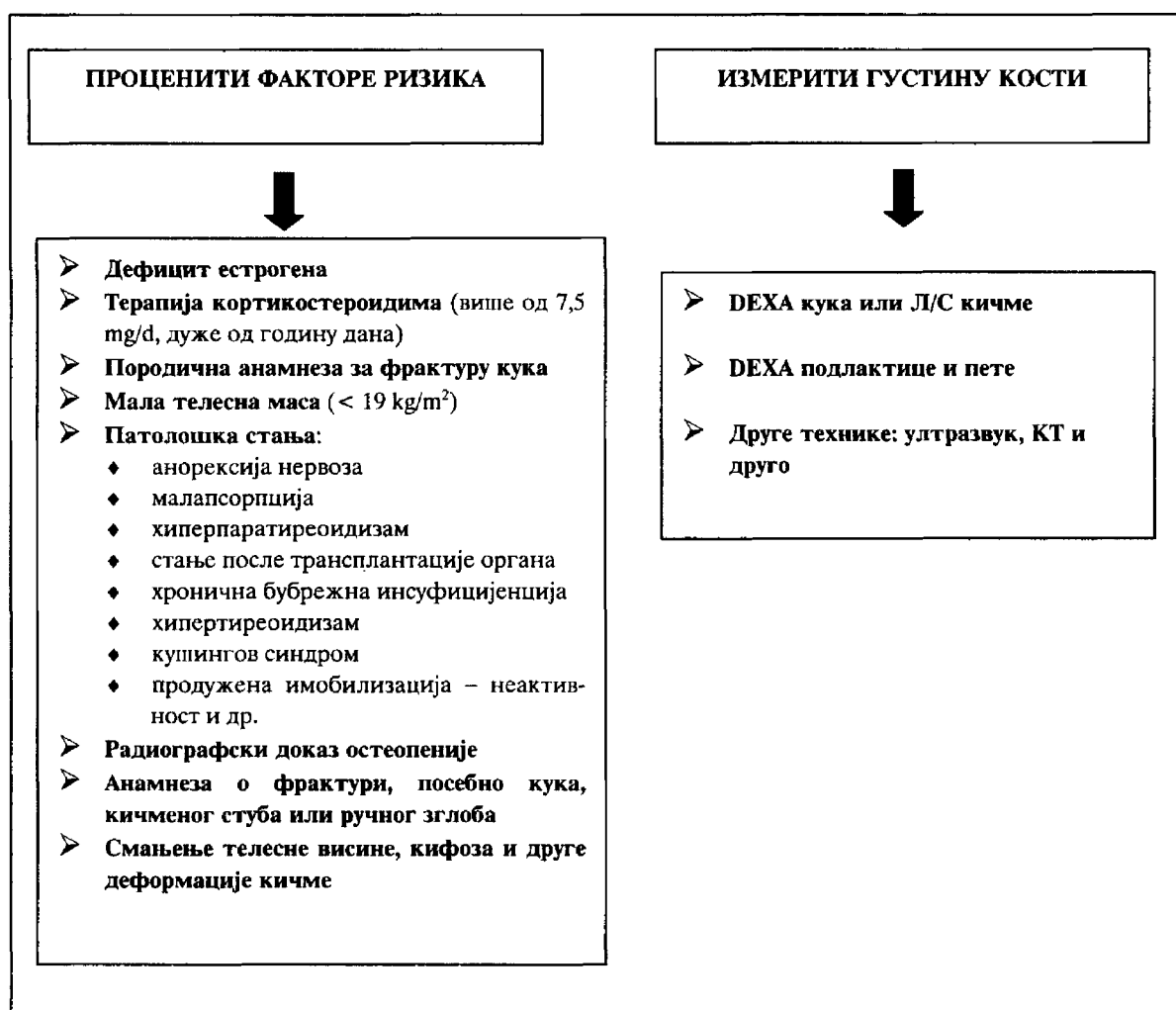
Тестови функције штитасте жлезде ⇒ Латентни хипертиреозидизам или предозирање супституционе терапије у хипотиреозидизму

Калцијум и паратиреоидни хормон ⇒ Доказивање хиперпаратиреоидизма

Тестостерон ⇒ Доказивање хипогонадизма код мушкараца

Модификовано према (3)

Сл. 4 – Испитивања болесника у примарној здравственој заштити која треба предузети да би се открио могући узрок секундарне остеопорозе



Модификовано према (6)

Сл. 5 – Како измерити ризик за фрактуре?

Коме измерити густину кости?

Остеоденситометрија у нашој земљи не припада приступачним дијагностичким процедурама јер се може извести само у великим здравственим установама. Зато наводимо закључак консензуса: коме треба измерити густину коштаног ткива (слика 6).

Према консензусу експерата, терапију остеопорозе треба одмах започети код болесника са фрактурама и болесника са остеопорозом доказаном остеоденситометријом (6, 11).

У терапији остеопорозе на располагању је неколико група лекова. Према консензусу, подељени су у три групе (слика 9).

➤ **ЖЕНЕ СТАРИЈЕ ОД 65 година: СВИМА**➤ **ЖЕНЕ МЛАЂЕ ОД 65 година:**

- ♦ ако је присутан најмање један ризик за настанак фрактуре
- ♦ ако постоји породична анамнеза за фрактуру кука
- ♦ ако постоји лична анамнеза за фрактуру после 45-те године и смањење телесне висине
- ♦ са раном менопаузом или продуженом аменорејом са малом телесном масом
- ♦ ако пуше
- ♦ ако су присутна обољења:
 - ❖ хиперпаратиреоидизам
 - ❖ хипертиреозидизам
 - ❖ хронична инфламаторна обољења дигестивног тракта
 - ❖ малапсорпција
 - ❖ продужена имобилизација

Модификовано према (6)

Сл. 6 – Коме измерити густину кости ?

Резултат остеоденситометрије изражен као "Т скор" је одступање измерене густине коштане масе болесника од средње вредности густине коштане масе здравих жена, изражено у броју стандардних девијација (СД). Нормална кост има Т скор већи од -1СД, као остеопенија дефинише се вредност Т скор од -1,1СД до -2,5СД, а као остеопороза вредност Т скор мања од -2,5СД. Ризик од настанка фрактуре је у блиској корелацији са вредностима Т скор (8).

Одлука о лечењу и превенцији остеопорозе не доноси се само на основу резултата остеоденситометрије већ се тај резултат тумачи узимајући у обзир постојеће ризике за фрактуру (9, 10). На основу тога један од закључака консензуса односи се на критеријуме за почетак лечења, односно предузимање мера превенције (слика 7).

Превенција и лечење остеопорозе

Превенција остеопорозе је истовремено и најбољи начин лечења и уколико се примењује што раније током живота, остварују се три циља: повећање максималне коштане масе још у адолесценцији, њено одржавање током живота и успоравање, односно смањење губитка коштане масе после менопаузе или у старијем животном добу (11). Опште мере превенције односе се на све болеснике са остеопорозом, остеопенијом и потенцијалне болеснике са факторима ризика (слика 8).

Хормонска супституциона терапија (ХСТ) је примена препарата естрогена као физиолошких ефикасних инхибитора ресорпције кости. Лек је избора у превенцији и лечењу најчешћег облика – постменопаузне остеопорозе (12). Минимална доза износи 0,3–0,625 mg дневно. Код жена код којих менопауза није последица хистеректомије, тј. код жена које имају материцу дају се у комбинацији са прогестагенима у циљу превенције карцинома ендометријума. Одлука о почетку и дужини примене ХСТ у лечењу и превенцији постменопаузне остеопорозе треба да буде донета посебно за сваку болесницу и у сарадњи са гинекологом. Поред повољних ефеката ХСТ на менопаузне симптоме и артериосклерозу, познати су нежељени ефекти ових лекова као што су тромбоемболијске компликације, хипертриглицеридемија, поремећај гликорегулације и др. Мишљења о ризику од карцинома дојке су подељена, а овде износимо резултате истраживања америчког друштва реуматолога (слика 10).

Алендронат, етидронат и рисендронат су бисфосфонати и снажни антиресорптивни лекови који инхибишу остеокластну активност преко стимулације апоптозе остеокласта или преко инхибиције метаболичке активности (13, 14).

Ралоксифен је селективни модулатор естрогенских рецептора који показује дејство на активност остеокласта слично естрогенима, а не утиче на ткиво ен

дометријума и дојке. Њему су слични у те сврхе мање коришћени тамоксифен и дролоксифен (15, 16).

Калцитонин је антиресорптивни лек умереног дејства који се препоручује код жена које не подносе

- Т између -1 СД и -2,5 СД: ако је болесник млађи од 65 година и/или постоје фактори ризика за фрактуру:
 - ❖ породична анамнеза за фрактуру кука,
 - ❖ мала телесна маса,
 - ❖ висока метаболичка активност у костима
- Т < -2,5 СД

Када примењивати мере превенције?

- Ниска БМД (Т < -1 СД) и вертебрална фрактура
- Ниска БМД и друге фрактуре настале при мањој повреди
- Т < -2,5 СД без фрактуре (док постоји ризик за фрактуру)

Када није потребно лечење ?

- Т > -1 СД, а нема испољених фактора ризика

Модификовано према (16)

Сл. 7 – Кога лечити?

ЗА СВЕ БОЛЕСНИКЕ СА СМАЊЕНОМ ГУСТИНОМ КОШТАНОГ ТКИВА:

- Физикална терапија 3-4 пута недељно по 40 минута:
 - вежбе за екстензоре трупа
 - вежбе за исправљање дорзалне кичме
 - вежбе за јачање мишића
 - вежбе за држање тела
 - вежбе за баланс хода
 - вежбе за координацију покрета
- Заштита кука од повреда
- Адекватан унос витамина D и калцијума
- Елиминисање фактора ризика за фрактуру

Модификовано према (6)

Сл. 8 – Опште мере превенције остеопорозе

ЛЕКОВИ ПРВЕ ЛИНИЈЕ:

алендронат,
хормонска супституциона терапија,
ралоксифен

ЛЕКОВИ ДРУГЕ ЛИНИЈЕ:

калцитонин, назално,
етидронат

ЛЕКОВИ ТРЕЋЕ ЛИНИЈЕ:

други лекови (тиболон, флуориди, анаболички стероиди, витамин Д, калцијум)

Модификовано према (6)

Сл. 9 – Савремена терапија остеопорозе

или не могу да примају ХСТ (11). Испољава и изражено аналгетско дејство.

ји су повољни ефекти могући, недовољно проверени и користе се као адјувантна терапија.

ПРЕВАЛЕНЦА КАРЦИНОМА ДОЈКЕ КОД ЖЕНА ИЗМЕЂУ 50-те и 75-те ГОДИНЕ ЖИВОТА

Код жена које нису користиле хормонску супституциону терапију
45 на 1000

Код жена које користе хормонску супституциону терапију краће од 5 година
47 на 1000

Код жена које користе хормонску супституциону терапију краће од 10 година
51 на 1000

Код жена које користе хормонску супституциону терапију краће од 15 година
57 на 1000

Модификовано према (3)

Сл. 10 – Утицај хормонске супституционе терапије на појаву карцинома дојке

У клинички тешким случајевима остеопорозе препоручује се комбинована терапија при чему се бисфосфонати комбинују са ХСТ или ралоксифеном или калцитонином (11).

Други лекови који испољавају повољне ефекте у превенцији и лечењу остеопорозе, а користе се у мањој мери или су још недовољно истражени су: тиболон (синтетски стероид са естрогеним, андрогеним и прогестагеним деловањем) као инхибитор разградње кости, флуориди и поједини рекомбинантни протеини (IGF-I, IGF-II, TGF- β) као доказани односно потенцијални стимулатори изградње кости и лекови са претежно остеонаболним дејством као што су анаболни стероиди (у сенилној остеопорози), витамин D и калцијум (дају се, пре свега, као општа мера превенције) и Зеолит А, соли стронцијума и тиазидни диуретици, чи-

Закључак

Остеопороза, најчешћа метаболичка болест костију представља све већи медицински и социјално-економски проблем. Ефикасна превенција болести отежана је присуством бројних фактора ризика за појаву болести, док се рана, прецизна дијагноза ове дуго времена клинички "неме" болести може поставити само остеодензитометријом. Клинички испољену остеопорозу карактерише готово иреверзибилна природа дефинитивних промена (фрактура), што смањује терапијски утицај иначе малобројних и скувих лекова. У раду је изнето мишљење, тј. консензус светских експерата о раном откривању, превенцији и лечењу ове болести усвојени на последњем саветовању о остеопорози у Берлину 1998. године.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 793–80.
2. Nevitt MC. Epidemiology of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 535–59.
3. Torgerson DJ, Dolan P. Prescribing by general practitioners after and osteoporotic fracture. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 378–9.
4. Andelković Z. Osteoporoza. In: Popović M, editor. Терапија реуматичних обољења. Београд: Војноиздавачки завод; 1999. p. 320–41.
5. Patel S. Current and potential future drug treatments for osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 700–14.
6. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook KPN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: and observational study. *Lancet* 1999; 353: 878–82.
7. Pilipović N. Osteoporoza - kako je dijagnostikovati i lečiti? In: Zbornik radova V kongresa interne medicine Jugoslavije i I kongresa kliničke farmakologije Jugoslavije; 1999 okt 17-21; Beograd, 1999. p. 309–12.
8. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254–9.
9. Wanhner HW, Fogelman I. The evaluation of osteoporosis: dual energy x-ray absorbtionmetry in clinical practice. London: Martin Dunitz; 1994.
10. Hans D, Fuerst T, Lang T, Majumdar S, Ly Y, Genant HK, et al. How can we measure bone quality? *Ballieres Clin Rheumatol* 1997; 11: 495–515.
11. Dunlop MB, Lane NE. Osteoporosis: diagnosis, prevention and treatment of established disease. *Bull Rheum Dis* 1999; 48(6): 1–4.
12. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 736–46.

13. *Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S*, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292–9.
14. *Homik JE, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi JD*, et al. A metaanalysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid induced osteoporosis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1148–57.
15. Raloxifen to prevent postmenopausal osteoporosis. *Drug Ther Bull* 1999; 37(5): 33–6.
16. *Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA III, Berger M*. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721–39.

Рад је примљен 10. V 2000. год.