

# Osteoporozy wtórne

Teresa Nieszporek, Andrzej Więcek

## Wprowadzenie

Osteoporoza definiowana jest jako zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD) poniżej 2,5 odchylenia standardowego w odniesieniu do szczytowej masy kostnej ze zmianą jej mikroarchitektury i wzmożoną łamliwością. Osteoporoza wtórna to ubytek masy kostnej spowodowany czynnikami innymi niż fizjologiczny proces starzenia. U ok. 30% kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą i w 50-80% przypadków osteoporozy u mężczyzn wnikliwa diagnostyka pozwala na wykrycie wtórnego podłoża osteoporozy.<sup>1</sup>

Do najczęstszych przyczyn osteoporozy wtórnej należą: długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów, przewlekłe choroby stawów, w tym reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów, choroby tarczycy, przytarczyc, nadczynność nadnerczy, choroby przewodu pokarmowego i przewlekłe choroby nerek.

## Reumatoidalne zapalenie stawów a osteoporoza

W przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (rzs) dochodzi do ograniczonego zmniejszenia gęstości mineralnej kości (BMD) w okolicy objętych chorobą stawów oraz do uogólnionej osteoporozy. Okołoostawowa osteopenia jest wynikiem lokalnego nasilenia resorpcji kostnej, natomiast uogólniona osteoporoza wynika z przewagi resorpcji tkanki kostnej nad jej tworzeniem. W patogenezie osteoporozy u chorych na rzs biorą udział cytokiny wytwarzane w procesie zapalenia, takie jak interleukina 1, czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukina 6.<sup>2</sup> Uogólniona osteoporoza w reumatoidalnym zapaleniu stawów dotyczy kości beleczkowej oraz korowej. Zmniejszone tworzenie tkanki kostnej w przebiegu rzs obserwowane jest zarówno u chorych niestosujących glikokortykosteroidów, jak i u leczonych tymi preparatami.<sup>3</sup> Poza steroidoterapią na ubytek masy kostnej u chorych na rzs mają wpływ takie czynniki jak ograniczenie aktywności fizycznej spowodowane chorobą podstawową i współistniejące niedożywienie.<sup>4</sup> Glikokortykosteroidy są szeroko stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Podanie tych leków we wczesnym okresie choroby przyspiesza ustępowanie objawów klinicznych i wpływa korzystnie na zahamowanie progresji zmian w stawach. Leki te stanowią równocześnie istotny czynnik nasilający osteoporozę u chorych na rzs. Przewlekła steroidoterapia, nawet małymi dawkami prednizonu, nieprzekraczającymi 7,5 mg/24 h, nasila ubytek masy kostnej i zwiększa ryzyko złamań o blisko 80%, większe dawki glikokortykosteroidów stwarzają większe względne ryzyko złamań – 2,27.<sup>5</sup> U chorych na rzs, a zwłaszcza u osób

stosujących glikokortykosteroidy, powinno się regularnie wykonywać badanie densytometryczne i stosować leki zmniejszające ubytek masy kostnej. Zalecenia te nie są jednak dostatecznie rozpowszechnione i realizowane. Badania amerykańskie wskazują, że tylko 42% chorych stosujących przewlekłe glikokortykosteroidy z powodu rzs otrzymuje jednocześnie leczenie prewencyjne.<sup>4</sup>

## Choroba zwyrodnieniowa stawów a osteoporoza

Choroba zwyrodnieniowa stawów należy do najczęstszych przewlekłych chorób układu kostno-stawowego w starszych się społeczeństwach. W wyniku procesów destrukcyjnych i degeneracyjnych w chrząstkach stawowych dochodzi do ograniczenia ruchomości stawów z towarzyszącym bólem, co w istotny sposób ogranicza aktywność ruchową chorych i sprzyja osteoporozie wtórnej. Zmniejszenie mechanicznego obciążenia kości hamuje tworzenie kości i nasila jej resorpcję, prowadząc do tzw. osteoporozy z unieruchomienia. Szczególnie dotknięta tym procesem jest kość gąbczasta. Najważniejszym postępowaniem prewencyjnym w tej postaci osteoporozy jest profilaktyka polegająca na wykonywaniu ćwiczeń wzmacniających mięśnie i usprawniających stawy oraz obciążających kości. Rehabilitacja ruchowa powinna być prowadzona w sposób kontrolowany, aby uniknąć nadmiernego obciążenia dotkniętych chorobą stawów. Długotrwałe ograniczenie aktywności fizycznej z powodu choroby zwyrodnieniowej stawów z towarzyszącym bólem, zwłaszcza u osób starszych, prowadzi często do istotnego zmniejszenia gęstości mineralnej kości, wymagającej interwencji farmakologicznej.<sup>6</sup>

## Osteoporoza posteroidea

Glikokortykosteroidy stosowane są od ponad 50 lat i odgrywają istotną rolę w leczeniu wielu schorzeń o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym. Wśród licznych działań niepożądanych tych leków należy wymienić osteoporozę z towarzyszącymi złamaniami kości. Glikokortykosteroidy powodują szybki ubytek masy kostnej, wynoszący 10-15% w ciągu pierwszych miesięcy stosowania oraz mniejszy ubytek wynoszący ok. 2-5% rocznie w przebiegu dalszego leczenia.<sup>7</sup> Patomechanizm osteoporozy posteroidea jest złożony. Poprzez wpływ na osteoblasty i osteoklasty glikokortykosteroidy upośledzają tworzenie kości beleczkowej oraz korowej. W wyniku steroidoterapii dochodzi do hamowania rekrutacji, proliferacji i dojrzewania osteoblastów, nasilenia ich apoptozy oraz hamowania procesu różnicowania hematopoetycznych komórek szpiku w kierunku osteoklastów.<sup>8</sup> Dodatkowymi czynnikami wpływającymi niekorzystnie na metabolizm tkanki kostnej w przebiegu steroidoterapii jest zmniejsze-

Prof. dr hab. med. Andrzej Więcek jest kierownikiem, a dr hab. med. Teresa Nieszporek pracownikiem naukowym Kliniki Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach.

nie wchłaniania zwrotnego wapnia w cewkach nerkowych i upośledzenie wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym. Istotne znaczenie w patogenezie osteoporozy posteroideowej ma również indukowany tymi lekami hipogonadyzm wynikający zarówno z hamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, jak i z bezpośredniego zmniejszenia steroidogenezy w jajnikach i jądrach. Ponadto ubytek tkanki kostnej w przebiegu steroidoterapii mogą nasilić takie czynniki jak zmniejszona masa kostna przed rozpoczęciem leczenia, niedobór witaminy D, nadczynność przytarczyc, ujemny bilans wapniowy, przewlekła niewydolność nerek, kwasica metaboliczna oraz niedożywienie.<sup>7</sup> Zmniejszenie masy kostnej uwarunkowane steroidoterapią wykrywane jest najwcześniej w obrębie kręgosłupa lędźwiowego. Wykazano, że stosowanie prednizonu w dawce większej niż 7,5 mg/24 h dłużej niż 3 miesiące powoduje ubytek masy kostnej u prawie 50% leczonych oraz znacznie zwiększa ryzyko złamań – do 2,27.<sup>5</sup>

Postępowanie w osteoporozie posteroideowej ma na celu utrzymanie istniejącej masy kostnej i zapobieganie jej dalszej utracie, zmniejszenie bólu towarzyszącego pojawiającym się złamaniom oraz zwiększenie siły mięśniowej. Cele te można osiągnąć poprzez modyfikację trybu życia, stosowanie odpowiedniej diety oraz farmakoterapię (tab. 1). Dieta powinna zawierać zwiększoną ilość wapnia, dodatkowo należy suplementować wapń w ilości 1000-1500 mg/24 h. U osób wydalających ponad 300 mg wapnia z moczem w ciągu doby wskazane jest zastosowanie diety niskosodowej i diuretyków tiazydowych (12,5-25 mg hydrochlorotiazidu na dobę).<sup>7</sup> Istotne znaczenie w zapobieganiu osteoporozie posteroideowej ma witamina D, a zwłaszcza jej aktywne metabolity. Leki te poprawiają wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym i zwiększają mineralizację macierzy kostnej.

**Tabela 1. Zalecenia dotyczące zapobiegania i leczenia osteoporozy posteroideowej\***

Chorzy rozpoczynający leczenie glikokortykosteroidami w dawce większej niż 5 mg prednizonu/24 h przez okres dłuższy niż 3 miesiące

- modyfikacja stylu życia, zwiększenie aktywności fizycznej
- zaprzestanie palenia papierosów
- zmniejszenie spożycia alkoholu
- suplementacja wapnia
- suplementacja witaminy D (800 IU/24 h lub aktywne postacie witaminy D jak alfacalcidol w dawce 1,0 µg/24 h lub kalcitriol 0,5 µg/24 h)
- stosowanie bisfosfonianów u mężczyzn i kobiet po menopauzie

Dodatkowe zalecenia u chorych długotrwale leczonych prednizonem w dawce większej niż 5 mg/24 h

- hormonalna terapia zastępcza u kobiet i mężczyzn z niedoborem hormonów płciowych
- regularne wykonywanie densytometrii co 6-12 miesięcy
- stosowanie bisfosfonianów u wszystkich chorych z osteopenią lub osteoporozą

Wykazano znamienne zmniejszenie utraty masy kostnej w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u chorych leczonych glikokortykosteroidami i jednocześnie stosujących 1 µg alfacalcidolu/24 h w porównaniu z grupą chorych nieotrzymujących witaminy D.<sup>9</sup> Taka dawka alfacalcidolu lub 0,5 µg kalcitriolu zalecana jest u chorych przewlekłe leczonych glikokortykosteroidami w celu przywrócenia prawidłowego bilansu wapniowego.

Wyniki dużych randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych potwierdziły skuteczność bisfosfonianów: etydronianu, alendronianu i rizedronianu w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy posteroideowej.<sup>10</sup> Stosowanie bisfosfonianów (alendronianu i rizedronianu) zwiększało gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u chorych przewlekłe leczonych glikokortykosteroidami oraz istotnie zmniejszało ryzyko złamań kręgow. Zatem u leczonych glikokortykosteroidami kobiet przed menopauzą, u kobiet po menopauzie stosujących hormonalną terapię zastępczą oraz u mężczyzn zaleca się 5 mg alendronianu lub 5 mg rizedronianu, a u kobiet po menopauzie niestosujących estrogenów alendronian lub rizedronian w dawce 10 mg.<sup>10</sup>

Ze względu na udział niedoboru hormonów płciowych w patogenezie osteoporozy posteroideowej stosowanie substytucji tych hormonów w prewencji i leczeniu tej postaci osteoporozy jest uzasadnione. U kobiet po menopauzie oraz u młodszych kobiet z zaburzeniami miesiączkowania i niedoborem estrogenów należy, po uwzględnieniu przeciwwskazań, zastosować hormonalną terapię zastępczą. U mężczyzn z obniżonym stężeniem testosteronu stosujących przewlekłe glikokortykosteroidy leczenie testosteronem zwiększało istotnie gęstość mineralną kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa.<sup>10</sup> Nie wykazano jednoznacznie zmniejszenia częstości występowania złamań kości u osób z osteoporozą posteroideową stosujących hormonalną terapię zastępczą.<sup>10</sup>

Kalcytonina jest znacznie mniej skuteczna w zapobieganiu osteoporozie posteroideowej niż bisfosfoniany.<sup>7</sup> Lek ten stosowany jest głównie u chorych nietolerujących bisfosfonianów, nie jest zalecany w prewencji osteoporozy posteroideowej w momencie rozpoczęcia leczenia glikokortykosteroidami.<sup>10</sup> Nie ma również przekonujących danych dotyczących przydatności stosowania fluorków w zapobieganiu osteoporozie posteroideowej.<sup>7</sup>

W osteoporozie posteroideowej dochodzi do zmniejszenia gęstości mineralnej i jakości kości, co istotnie nasila ryzyko złamań. U chorych rozpoczynających przynajmniej trzymiesięczne leczenie glikokortykosteroidami należy wykonać pomiar gęstości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i/lub górnej nasadzie kości udowej i wdrożyć postępowanie prewencyjne lub terapeutyczne w zależności od wyniku badania. U osób z prawidłową gęstością mineralną kości (T-score > -1,0), poza modyfikacją stylu życia i zaniechaniem używek, należy suplementować wapń i witaminę D. U kobiet po menopauzie należy dodatkowo rozważyć hormonalną terapię zastępczą oraz podawanie bisfosfonianów, gdy leczenie glikokortykosteroidami planowane jest na dłuższy czas. Bisfosfoniany wskazane są również u mężczyzn, gdy planowana jest długotrwała steroidoterapia.<sup>10</sup> Bisfosfoniany zalecane są też u kobiet z obniżoną gęstością mineralną kości bez względu na wiek. Prewencję i leczenie

\* Wg American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis<sup>9</sup>

osteoporozy posteroïdowej należy stosować tak długo, jak długo konieczne jest podawanie glikokortykosteroidów.

### Osteoporoza w nadczynności kory nadnerczy

Ubytek masy kostnej występujący u chorych z nadczynnością kory nadnerczy jest spowodowany podobnymi czynnikami jak w przypadku długotrwałej kortykoterapii. W przebiegu hiperkortyzolizmu spowodowanego gruczolakiem przysadki mózgowej wytwarzającym ACTH, gruczolakiem bądź przerostem kory nadnerczy lub też (bardzo rzadko) ektopowym wydzielaniem ACTH często pojawia się osteopenia lub osteoporoza z towarzyszącymi złamaniami kręgow już we wczesnym okresie choroby. Gdy u młodej osoby pojawi się niewyjaśnione zmniejszenie masy kostnej ze złamaniami kręgow, należy przeprowadzić diagnostykę hormonalną w poszukiwaniu tej endokrynopatii. Zawsze należy też podejrzewać tę postać wtórnej osteoporozy, gdy zaburzeniom mineralizacji kości towarzyszą objawy kliniczne hiperkortyzolizmu. Po skutecznym leczeniu operacyjnym gruczolaka przysadki lub nadnercza dochodzi do istotnej poprawy zarówno gęstości mineralnej, jak i mikroarchitektury kości.<sup>11</sup>

### Osteoporoza w chorobach tarczycy

Hormony tarczycy wywierają istotny wpływ na przemianę tkanki kostnej. W nadczynności tarczycy dochodzi do przyspieszenia obrotu kostnego na skutek przewagi aktywacji osteoklastów nad osteoblastami. Zwiększona resorpcja kostna dotyczy głównie kości korowej. Nieleczona nadczynność tarczycy prowadzi do obniżenia BMD. Dodatkowym czynnikiem nasilającym resorpcję tkanki kostnej jest stymulacja osteoklastów przez proces autoimmunologiczny w chorobie Gravesa-Basedowa. U kobiet i mężczyzn z nadczynnością tarczycy stwierdzono obniżenie gęstości mineralnej kości, zarówno w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, jak i szyjki kości udowej, nie obserwowano jednak większej częstości złamań.<sup>12,13</sup> Skuteczne leczenie nadczynności tarczycy zarówno farmakologiczne, jak i chirurgiczne, prowadzi do znaczącego zwiększenia BMD.<sup>13</sup>

Leczenie tyroksyną chorych z niedoczynnością tarczycy lub wolem może prowadzić do subklinicznej postaci nadczynności tarczycy. Wśród chorych poddanych takiemu leczeniu istotną utratę tkanki kostnej i zagrożenie złamaniami obserwowano w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym.<sup>13</sup>

### Osteoporoza w chorobach przytarczyc

Radiologiczne zmiany kostne pod postacią resorpcji podokostnowej oraz osteitis fibrosa cystica należą do klasycznego obrazu pierwotnej nadczynności przytarczyc uwarunkowanej najczęściej gruczolakiem przytarczyc, znacznie rzadziej rakiem. Do innych objawów klinicznych tej choroby należy kamica nerkowa, choroba wrzodowa i zapalenie trzustki. W ostatnich latach, w związku z coraz powszechniejszym oznaczaniem stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego w surowicy, znacznie częściej wykrywa się skąpoobjawowe lub bezobjawowe postaci pierwotnej nadczynności przytarczyc, które charakteryzują się łagodną hiperkalcemią, hipofosfatemią i podwyższonym stężeniem parathormonu (PTH) w surowicy. Długotrwałe podwyższone wydzielanie PTH przebiega z nasilonym ob-

rotem kostnym, zwiększoną resorpcją kości zależną od osteoklastów i zwiększoną aktywnością osteoblastów. W ciężkich postaciach pierwotnej nadczynności przytarczyc dochodzi do dużego zmniejszenia masy kostnej, zarówno kości korowej, jak i beleczkowej, oraz zwiększonego ryzyka złamań, zwłaszcza kości długich. W łagodnych postaciach choroby gęstość mineralna kości beleczkowej jest zwykle prawidłowa, a nawet czasem zwiększona, natomiast ubytek części korowej kości jest dość znaczny.<sup>14</sup> U takich chorych największe znaczenie diagnostyczne ma densytometria dystalnego odcinka kości promieniowej ujawniająca obniżenie BMD. Leczenie operacyjne polegające na usunięciu gruczolaka przytarczyc nie jest aktualnie zalecane u wszystkich chorych. Wśród wskazań do operacji wymienia się znamienne obniżenie BMD w odcinku dystalnym kości promieniowej (tab. 2).<sup>15,16</sup> U chorych, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego należy unikać ciężkich leków moczopędnych, gdyż mogą zwiększyć kalcemię, przeciwwskazane jest też podawanie wapnia i preparatów witaminy D. U kobiet w wieku pomenopauzalnym, które nie zostały zakwalifikowane do leczenia operacyjnego należy rozważyć hormonalną terapię zastępczą.<sup>16</sup>

Wtórna nadczynność przytarczyc towarzyszy najczęściej przewlekłej hipokalcemii. Ta endokrynopatia występuje na ogół w przebiegu przewlekłych chorób nerek z upośledzeniem ich czynności wydalniczej, rzadziej towarzyszy przewlekłym chorobom przewodu pokarmowego.

### Osteoporoza w przebiegu chorób przewodu pokarmowego

Przewlekłe choroby jelit, wątroby i trzustki powodują zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej. W chorobach tych dochodzi do zaburzeń przyswajania ważnych dla tworzenia kości składników mineralnych takich jak wapń, fosforany, magnez oraz witamin, w tym witaminy D i K, jak również do niedostatecznej syntezy aktywnego metabolitu witaminy D (zaburzenia 25-hydroksylacji witaminy D w chorobach wątroby). Ponadto cytokiny zapalne wytwarzane w przebiegu niektórych chorób przewodu pokarmowego oraz stosowane w leczeniu tych chorób leki, a zwłaszcza glikokortykosteroidy, mogą wywierać negatywny wpływ na metabolizm tkanki kostnej. Osteoporoza jest częstym, ale nie jedynym metabolicznym schorzeniem kości rozpoznawanym w chorobach przewodu pokarmowego. Badanie hi-

**Tabela 2. Wskazania do leczenia operacyjnego pierwotnej nadczynności przytarczyc (zalecenia Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego)**

#### Wskazania bezwzględne

- radiologiczne cechy osteitis fibrosa cystica
- kamica lub wapnica nerkowa
- kalcemia >12 mg/dl
- kalciuria >400 mg/24 h
- BMD dystalnego odcinka kości promieniowej <-2,0 SD w stosunku do płci i wieku
- zapalenie trzustki, zaburzenia nerwowo-mięśniowe

#### Wskazania względne

- wiek poniżej 50 lat
- pogarszanie się czynności nerek i/lub sprawności intelektualnej

stomorfometryczne kości poza osteoporozą wyróżnia wtórną nadczynność przytarczyc, bez i z niedoborem witaminy D, oraz osteomalację. Poza czynnikami związanymi z chorobą podstawową osteoporoza w chorobach przewodu pokarmowego może być nasiloną przez współdziałanie czynników nieswoistych, takich jak niewłaściwa dieta, nieaktywny tryb życia, unikanie nasłonecznienia, stosowanie leków niekorzystnie wpływających na przemianę tkanki kostnej. Ponadto przy interpretacji badania BMD wykonanego metodą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA) u osób ze schorzeniami przewodu pokarmowego należy uwzględnić częste wahania masy ciała, w tym składnika tłuszczowego.<sup>17</sup> U chorych z zaburzeniami metabolizmu tkanki kostnej w przebiegu schorzeń przewodu pokarmowego należy wykonać badania laboratoryjne istotne w diagnostyce różnicowej przyczyny tej osteopatii. Badania te obejmują morfologię krwi, stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego w surowicy, stężenia fosforanów i kreatyniny w surowicy, aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy, u mężczyzn stężenie testosteronu w surowicy, a w wybranych przypadkach należy oznaczyć stężenie witaminy D w surowicy i wykonać elektroforezę białek surowicy.<sup>17,18</sup>

**Tabela 3. Profilaktyka i leczenie osteoporozy w chorobach przewodu pokarmowego w oparciu o wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego<sup>17</sup>**

#### **Modyfikacja stylu życia**

- zwiększenie aktywności ruchowej
- zaprzestanie palenia papierosów
- ograniczenie alkoholu
- dieta bezglutenowa u chorych z rozpoznaną celiakią oraz z zaburzeniami wchłaniania o niejasnej etiologii

#### **Adekwatna zawartość wapnia w diecie**

- 1000 mg wapnia elementarnego/24 h u mężczyzn przed 50 r.ż. i kobiet przed menopauzą
- 1500 mg elementarnego wapnia u starszych mężczyzn i kobiet po menopauzie
- w przewlekłym zapaleniu trzustki konieczna suplementacja enzymatyczna korygująca biegunkę tłuszczową i poprawiająca wchłanianie wapnia
- u osób wydalających z moczem więcej niż 4 mg wapnia/kg m.c. wskazane podanie diuretyków tiazydowych

#### **Witamina D**

- w profilaktyce osteoporozy witamina D w dawce 400-800 IU/24 h
- u chorych z niedoborem witaminy D (stężenie w surowicy 25-OH-D poniżej 15 ng/ml) duże dawki witaminy D – 50 000 IU 2-3 x tyg., do osiągnięcia stężenia 25-30 ng/ml, lub aktywny metabolit witaminy D – kalcytriol pod ścisłą kontrolą kalcemii

#### **Leczenie hormonalne**

- u kobiet po menopauzie należy rozważyć hormonalną terapię zastępczą lub stosowanie selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych (SERM)
- u mężczyzn z hipogonadyzmem – testosteron, jeżeli nie ma przeciwwskazań

#### **Bisfosfoniany**

- zalecane zwłaszcza u chorych po przeszczepieniu wątroby oraz u stosujących przewlekle glikokortykosteroidy

U chorych poddanych resekcji żołądka występuje zarówno osteomalacja, jak i osteoporoza. To ostatnie schorzenie występuje częściej, dotyczy 32-42% chorych po gastrektomii i towarzyszy mu zwiększone ryzyko złamań kości. Zabiegi operacyjne wykonywane w celu zmniejszenia wydzielania soku żołądkowego, takie jak wagoctomia, nie wiążą się ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy i złamań kości. W patogenezie osteoporozy po resekcji żołądka istotne znaczenie ma upośledzone wchłanianie wapnia i witaminy D na skutek przyspieszonego pasażu treści pokarmowej, ale bardzo często współistnieją też inne czynniki ryzyka tej patologii kostnej. Stężenie wapnia i fosforanów w surowicy u tych chorych jest zwykle prawidłowe, często jest to wynikiem mobilizacji wapnia z kości. Szczególnie narażeni na wystąpienie osteoporozy z towarzyszącymi złamaniami są chorzy, którzy przebyli gastrektomię przed ponad 10 laty, kobiety i mężczyźni po 50 r.ż. oraz osoby z hipogonadyzmem.<sup>18</sup>

W chorobach zapalnych jelit osteoporoza występuje u ok. 15% chorych. Częstość tej patologii kostnej nasila się wraz z wiekiem, w podobnym stopniu dotycząc kobiet i mężczyzn. Ryzyko względne złamań kości w chorobach zapalnych jelit jest o 40% większe niż w populacji ogólnej i wzrasta wraz z wiekiem zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Patogeneza osteoporozy w chorobie Crohna i wrzodzącym zapaleniu jelita grubego jest złożona. Do powstania tej patologii kostnej przyczyniają się zaburzenia wchłaniania wapnia i witaminy D, niedobór witaminy K, jak również sam proces zapalny przebiegający z uwolnieniem cytokin. Nie można również pominąć wpływu glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu tych chorób.<sup>17,18</sup>

W chorobie trzewnej dochodzi do zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej na skutek nieprawidłowego wchłaniania wapnia i witaminy D z następowym rozwojem wtórnej nadczynności przytarczyc. W schorzeniu tym metaboliczna choroba kości może przebiegać pod postacią osteomalacji, osteoporozy lub też mieć charakter mieszany. Wykazano, że osteoporoza znamiennej częściej występuje w celiakii, w tym również w bezobjawowych postaciach choroby. U osób ze świeżo rozpoznaną celiakią częstość osteoporozy ocenianej metodą DEXA w odcinku lędźwiowym kręgosłupa wynosiła 28%, a w szyjce kości udowej 15%. Największe zagrożenie osteoporozą w tym schorzeniu przewodu pokarmowego występuje u kobiet po menopauzie. Ryzyko złamań kości u osób z chorobą trzewną jest większe niż w ogólnej populacji. Częstość złamań kości w grupie osób, które nie ukończyły 70 r.ż. wynosiła ok. 40% i była ponaddwukrotnie większa niż w ogólnej populacji. Gęstość mineralna kości oceniona metodą DEXA u chorych na celiakię nie jest udowodnionym wskaźnikiem ryzyka złamań kości. Po zastosowaniu diety bezglutenowej dochodzi do istotnego wzrostu BMD, największy wzrost obserwowany jest w ciągu pierwszego roku i wynosi ok. 5%. Stosowanie diety bezglutenowej u dzieci stwarza dużą szansę na odbudowę masy kostnej; u dorosłych, pomimo leczenia BMD jest zwykle niższe niż u osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku. Wysoka częstość osteoporozy u chorych na celiakię, w tym również bezobjawową, wskazuje na celowość zastosowania diety bezglutenowej u osób z rozpoznaną osteoporozą nawet przy dyskretnych objawach zespołu złego wchłaniania.<sup>17,18</sup>

W przewlekłych chorobach wątroby dochodzi do zaburzeń procesu 25-hydroksylacji witaminy D z następowym zaburzeniem wchłaniania wapnia. Do innych czynników wpływających negatywnie na metabolizm tkanki kostnej należą wytwarzane w zapalnych chorobach wątroby cytokiny, niedobór witaminy K, przewlekłe nadużywanie alkoholu etylowego, terapia glikokortykosteroidami oraz towarzyszący niewydolności wątroby hipogonadyzm. W niecholestatycznych chorobach wątroby choroba metaboliczna kości najczęściej przybiera postać osteoporozy, znacznie rzadziej osteomalacji.<sup>19</sup> Szczególnie duże ryzyko osteoporozy występuje u chorych z zaawansowanymi przewlekłymi chorobami wątroby. Tę patologię kostną stwierdzono u 37% chorych zakwalifikowanych do transplantacji wątroby.<sup>20</sup> Na razie brak dużych, kontrolowanych badań określających ryzyko złamań u chorych z osteoporozą w przebiegu przewlekłych chorób wątroby.

Po przeszczepieniu wątroby pojawiają się nowe czynniki, które uczestniczą w powstawaniu osteoporozy. Należą do nich leki immunosupresyjne, zwłaszcza glikokortykosteroidy, antykoagulanty oraz przewlekła nefropatia spowodowana stosowaniem inhibitorów kalcineuryny. Obniżenie BMD oraz zwiększone ryzyko złamań kręgow występuje zwłaszcza w pierwszym roku po przeszczepieniu wątroby.<sup>21</sup>

Przewlekłe choroby trzustki przebiegające z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą tego narządu prowadzą do zaburzeń w trawieniu tłuszczów z następowym upośledzeniem wchłaniania wapnia i witaminy D. Czynniki te sprzyjają powstawaniu osteoporozy. Brak kontrolowanych badań określających rzeczywistą częstość występowania osteoporozy i ryzyko złamań u chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki.

Ryzyko powstania osteoporozy i złamań kości zależy nie tylko od podstawowej choroby przewodu pokarmowego, ale też od innych czynników współistniejących. W profilaktyce tej patologii kostnej i jej leczeniu należy zatem postępować indywidualnie. Podstawowe zasady prewencji i leczenia osteoporozy w chorobach przewodu pokarmowego przedstawia tab. 3.

### **Osteoporoza w przewlekłych chorobach nerek**

Wśród licznych powikłań przewlekłej niewydolności nerek zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej określane mianem osteodystrofii nerkowej są znane od ponad 50 lat. Przyczyną tej patologii jest retencja fosforanów związana z pogarszającą się czynnością nerek z następową hipokalcemią i zaburzeniami czynności przytarczyc, jak również upośledzone wytwarzanie aktywnego metabolitu witaminy D. Aktualnie wyróżnia się dwa typy osteodystrofii nerkowej – chorobę przebiegającą z wysokim obrotem kostnym, w której dominują cechy wtórnej nadczynności przytarczyc, i chorobę z niskim obrotem kostnym, zwaną inaczej adynamiczną chorobą kości. Na razie dokładne określenie rodzaju patologii kostnej w przebiegu przewlekłych chorób nerek jest możliwe jedynie w wyniku oceny biopatu kości. Jest to jednak badanie bardzo inwazyjne i nie znalazło powszechnego zastosowania. Badanie BMD metodą DEXA u chorych z przewlekłymi chorobami nerek, a zwłaszcza z niewydolnością nerek, ma wartość ograniczoną, nie pozwala na różnicowanie rodzaju osteodystrofii nerkowej. Wartość BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek może

być zawyżona w związku z częstymi zwapnieniami w naczyniach krwionośnych, w tym w aorcie brzusznej. Nie stwierdzono też istotnej zależności między BMD kości beleczkowej a ryzykiem złamań u chorych z niewydolnością nerek, chociaż częstość złamań kości w tej grupie chorych jest zdecydowanie większa niż w ogólnej populacji.<sup>22,23</sup> Zatem u osób z przewlekłymi chorobami nerek nie znajduje zastosowania klasyczna definicja osteoporozy wg WHO. Również zastosowanie leków używanych standardowo w leczeniu osteoporozy w populacji ogólnej, u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek jest kontrowersyjne. Wpływ takich leków jak estrogeny, SERM, bisfosfoniany i kalcitonina na gęstość mineralną kości, obrót kostny i ryzyko złamań w tej grupie chorych nie został przebadany w dużych kontrolowanych próbach klinicznych.<sup>23</sup> Leczenie osteodystrofii nerkowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poza adekwatnym leczeniem nerkozastępczym, polega na stosowaniu diety ubogofosforanowej i leków zmniejszających wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego, w tym preparatów wapnia. Ponadto stosuje się aktywne metabolity witaminy D. Postępowanie takie ma na celu zwalczanie wtórnej nadczynności przytarczyc. Leczenie to może prowadzić do takich działań niepożądanych jak powstawanie zwapnień w tkankach miękkich, a zwłaszcza w naczyniach tętniczych. W ostatnim okresie wprowadzono nowe leki zmniejszające wchłanianie fosforanów z przewodu pokarmowego (chlorowodorek sevelameru), nowe analogi witaminy D oraz kalcimimetyki.<sup>23</sup>

Po przeszczepieniu nerki dochodzi do szybkiego ubytku masy kostnej u 28-88% chorych. Największy ubytek obserwowany jest w pierwszym roku po transplantacji.<sup>24</sup> Najistotniejszym czynnikiem w patogenezie tej wtórnej osteoporozy jest stosowanie glikokortykosteroidów. Negatywny wpływ na metabolizm tkanki kostnej mogą wywierać również inne leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna, tacrolimus, azatiopryna i rapamycyna.<sup>24</sup> U osób po przeszczepieniu nerki wielokrotnie wzrasta też ryzyko złamań kości. Ryzyko to jest największe u chorych na cukrzycę po przeszczepieniu nerki i trzustki.<sup>23</sup> W zapobieganiu tej wtórnej postaci osteoporozy u chorych po przeszczepieniu nerki zaleca się: zmniejszenie dawki lub nawet odstawienie glikokortykosteroidów, zwiększenie aktywności fizycznej, zaniechanie palenia papierosów i picia alkoholu oraz identyfikację i zwalczanie innych czynników ryzyka osteoporozy. U wszystkich chorych stosujących glikokortykosteroidy należy stosować preparaty wapnia i alfafalcidol, a u kobiet w okresie pomenopauzalnym rozważyć hormonalną terapię zastępczą.<sup>24</sup> U osób z transplantowaną nerką i udokumentowaną osteoporozą zalecane jest stosowanie bisfosfonianów.<sup>24</sup> U części chorych po udanym zabiegu transplantacji nerki utrzymują się cechy nadczynności przytarczyc. Jeżeli takie objawy jak hiperkalcemia i nieadekwatnie podwyższone stężenie PTH w surowicy utrzymują się ponad rok po przeszczepieniu nerki, należy wykonać zabieg usunięcia gruczolaka przytarczyc.

Adres do korespondencji: Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śl.AM, ul. Francuska 20, 40-027 Katowice

*Piśmiennictwo na str. 49*