

Gęstość mineralna kości czy jakość kości - praktyczne podejście do oznaczeń densytometrycznych

Bone mineral density or bone quality - a practical approach to bone densitometry

Summary

Osteoporosis is a metabolic bone disease which is characterized by low bone density and also by poor quality of bone tissue. It leads to increased vertebral and non-vertebral fractures. Although low bone mineral density (BMD) predicts increased fracture risk in osteoporosis, the present data clearly show that BMD measurement is a poor predictor of observed fracture risk reduction with antiresorptive therapy. Sometimes clinicians have great problems with correct interpretation of axial and peripheral bone densitometry. This paper discusses new densitometric criteria approved by the International Society for Clinical Densitometry.

Słowa kluczowe: gęstość mineralna kości, jakość kości, densytometria, praktyka lekarska.

Keywords: bone mineral density, bone quality, densitometry, clinical practice.

Dr med. Piotr Leszczyński

Klinika Reumatologii i Immunologii Klinicznej AM w Poznaniu, Oddział Reumatologii i Osteoporozy Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu, Polskie Kolegium Osteoporozy

Wiadomo, że gęstość mineralna kości (BMD) dobrze determinuje wzrost ryzyka złamań. Jednak obecne dane wskazują na to, że BMD jest słabym prognostykiem zmniejszenia ryzyka złamań podczas terapii antyresorpcyjnej. Czasami lekarze praktycy mają olbrzymie trudności z prawidłową interpretacją badań densytometrycznych. W artykule omówiono nowe kryteria densytometryczne przyjęte przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Densytometrii Klinicznej (ISCD).

Wytrzymałość kości, gęstość kości czy jakość kości

Definicja osteoporozy wg WHO z 1994 roku jest oparta na oznaczeniach densytometrycznych metodą absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej wiązce energetycznej (DXA). Oznaczenia powinny być wykonywane wyłącznie w odcinku L1-L4 kręgosłupa i/lub nasadzie bliższej kości udowej, a interpretacja kliniczna wynika ze ścisłej zależności między niską gęstością mineralną kości (BMD) a większą podatnością na złamania. Niestety, definicja ta w praktyce klinicznej opartej na standardach, w niezwykle silny sposób uzależnia rozpoznanie osteoporozy, a co gorsza często bezmyślnie uzależnia rozpoczęcie skutecznego leczenia tylko od wartości BMD lub wskaźnika T-score poniżej -2,5 odchylenia standardowego (SD). Dlatego też jest ona powszechnie krytykowana i choć podejmowano próby jej weryfikacji, dotąd obowiązują w niezmięnionej postaci (1,2). Dla lekarzy specjalizujących się w diagnostyce i leczeniu osteoporozy, jest sprawą oczywistą, że istnieją choroby, którzy nie spełniają kryteriów definicyjnego rozpoznania osteoporozy, a w rzeczywistości ją mają lub są obciążeni wieloma czynnikami ryzyka złamań i powinni być z tego powodu leczeni lekami antyresorpcyjnymi lub lekami stymulującymi kościotwórczenie, zupełnie niezależnie od oznaczeń densytometrycznych.

W ostatnich latach podkreśla się jednak istotną rolę jakości i wytrzymałości kości oraz ich bezpośredniego związku z mikrostruktu-

ra i geometrią, którą można już oznaczać bardziej precyzyjnie zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Wśród nowych technik, które jak dotąd znajdują ograniczone zastosowanie, dominują: tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (hrCT) i rezonans magnetyczny o wysokiej rozdzielczości (hrMRI), mikrotomografia komputerowa (μ CT) i mikrorezonans magnetyczny (μ MRI). Obrazy kości otrzymane za pomocą tych technik są niezwykle dokładne i precyzyjne. Często udaje się uzyskać rozdzielczość rzędu od 1 do 5 μ m, a nawet próbuje się te techniki wykorzystywać w badaniach klinicznych, oceniając wpływ leków na zmianę tych parametrów. Poza strukturą jakość kości zależy również od takich czynników, jak metabolizm tkanki kostnej mierzonej markerami obrotu kostnego (w praktyce bardzo rzadko wykorzystywany), proces tzw. akumulacji mikrozłamań (także po stosowaniu niektórych leków), wielkość mineralizacji tkanki kostnej oraz jakość kolagenu i macierzy kostnej. Cechy te są jednak niezmiernie trudno mierzalne i ich wykorzystanie w praktyce klinicznej, mimo olbrzymiej naukowej wartości, jest chyba przy obecnym stanie wiedzy niemożliwe. Być może w niedalekiej przyszłości będzie można szybko i precyzyjnie ocenić „jakość” tkanki kostnej i na tej podstawie postawić rozpoznanie osteoporozy oraz zastosować odpowiednie leczenie. Dlatego też wydaje się, że na obecnym etapie wiedzy na temat chorób metabolicznych kości standardowe oznaczanie gęstości mineralnej kości nie straciło zupełnie na znaczeniu w diagnostyce osteoporozy. Dla olbrzymiej rzeszy lekarzy praktyków pozostaje więc rozsądne wykonywanie (pod warunkiem odpowiedniego doboru lokalizacji pomiaru do konkretnego pacjenta) i interpretowanie oznaczeń densytometrycznych zarówno w diagnostyce, jak i monitorowaniu postępowania terapeutycznego oraz zwracanie szczególnej uwagi na czynniki ryzyka złamań (1,2,3).

Densytometria w świetle kryteriów ISCD 2004

Należy pamiętać, że wydruk badania densytometrycznego jest jednym z wielu wyników badań dodatkowych. Nie może być interpretowany w oderwaniu od znajomości stanu klinicznego pacjenta i jego przeszłości chorobowej, a także nie może służyć za wyłączną podstawę do rozpoznania osteoporozy i wdrożenia terapii. Szczególnie należy bardzo rozsądnie interpretować badania densytometryczne w następujących grupach badanych:

- zdrowych kobiet w okresie premenopauzalnym
- zdrowych mężczyzn do 65 roku życia
- dzieci i młodzieży poniżej 20 roku życia

W tych przypadkach raczej należy opierać się na wskaźniku Z-score niż na wskaźniku T-score obliczanym w stosunku do wartości BMD. Niestety, referencyjne bazy danych dla Z-score są różne, często niejednoznaczne, wymagają ujednocnienia i standaryzacji światowej.

Międzynarodowe Stowarzyszenie Densytometrii Klinicznej (*International Society for Clinical Densitometry*) opublikowało w *The Journal of Clinical Densitometry* (2004) nowe oficjalne stanowisko dotyczące użyteczności klinicznej badania gęstości mineralnej kości (BMD) w ocenie ryzyka rozwoju osteoporozy (3).

Z klinicznego i praktycznego punktu widzenia bardzo istotny wydaje się fakt, że nie istnieją żadne istotne powody uzasadniające zmianę densytometrycznej definicji osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym przyjętej w 1994 roku przez WHO. Jedyną nadal zalecaną metodą diagnostyczną jest DXA w lokal-

zacji kręgosłupowej (odcinek L1-L4 lub L2-L4 z interpretacją najniższej wartości BMD w co najmniej 2 kręgach) oraz w nasadzie bliższej kości udowej (z interpretacją najniższej wartości BMD w obrębie szyjki kości udowej lub krętarza większego lub opcji *total hip*). Nie zaleca się natomiast interpretacji BMD w obrębie tyl-ko jednego kręgu, ani w obrębie tzw. trójkąta Warda.

Rozpoznanie densytometryczne osteoporozy jest możliwe na podstawie badania metodą DXA w tzw. 1/3 dystalnej kości przedramienia (radius 33%) jedynie w następujących przypadkach:

- gdy nie można wykonać lub zinterpretować badania BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego w projekcji przednio-tylnej (PA spine) lub w obrębie bliższej nasady kości udowej (*hip*) np. przy zaawansowanych zmianach zwyrodnieniowych czy endoprotezach stawów biodrowych
- w nadczynności przytarczyc
- w przypadku znaczącej otyłości

Nadal powinniśmy stosować pojęcia normy, osteopenii, osteoporozy czy zaawansowanej osteoporozy. Są one oparte na wartości wskaźnika T-score (odchylenie standardowe od średniej wyników dla szczytowej masy kostnej w wieku 20-29 lat). W opisach densytogramów należy unikać stopniowania powyższych określeń (3,4).

Natomiast kryteria WHO (T-score poniżej -2,5 SD) mogą być używane u dorosłych kobiet w okresie premenopauzalnym tylko w razie istotnych przyczyn rozwoju wtórnej osteoporozy (np. endokrynopatie, chirurgiczna menopauza, choroby zapalne stawów, stosowanie kortykosteroidów i inne). W przypadku dzieci i młodych dorosłych do 20 r.ż. niezależnie od płci, Międzynarodowe Stowarzyszenie Densytometrii Klinicznej (ISCD) nie zaleca używania terminu osteoporoza czy osteopenia wyłącznie bo badaniu gęstości mineralnej kości metodą densytometrii. Badania techniką DXA w tej grupie dzieci (podejrzenie osteoporozy wtórnej) powinny być interpretowane z wielką ostrożnością przede wszystkim z powodu związanej z wiekiem zmiany wielkości i kształtu kości. W celach interpretacyjnych nigdy nie należy używać wskaźnika T-score, natomiast wskaźnik Z-score powinien być odnoszony do najlepszej dostępnej dziecięcej bazy referencyjnej stworzonej dla danego aparatu densytometrycznego. Informacja na temat bazy referencyjnej powinna być podawana do wiadomości lekarzy kierujących, a informacje takie muszą być zawarte na wydrukach densytogramów (3,4).

W przypadku oceny BMD u mężczyzn rozpoznanie osteoporozy jedynie na podstawie T-score powinno dotyczyć tylko badanych po 65 r.ż. lub po 50 r.ż., jeżeli podejrzewamy osteoporozę wtórną i występują czynniki ryzyka złamań. W innych przypadkach powinniśmy opierać się jedynie na wskaźniku Z-score i unikać rozpoznawania osteoporozy wyłącznie na podstawie wyniku badania densytometrycznego.

Należy podkreślić jednoznacznie, że kryteria WHO z 1994 roku rozpoznawania osteoporozy i osteopenii (T-score i Z-score) nie dotyczą oznaczeń densytometrycznych wykonywanych techniką osiowej lub obwodowej tomografii komputerowej (QCT, pQCT), a także metody ultradźwiękowej (QUS). Wymienione oznaczenia należy traktować jako przesiewowe i w przypadku podejrzenia osteoporozy zawsze powinny być weryfikowane densytometrią wykonywaną techniką DXA.

Obecnie uważa się, że kolejne badania densytometryczne u tego samego pacjenta mogą być użyteczne w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie (wzrost lub stabilizacja BMD), a czas pomiędzy kolejnymi oznaczeniami powinien być dobierany indywidualnie i zależnie od stanu klinicznego pacjenta. Standardowo przyjmuje się, że kolejne densytometrie należy zalecać nie wcześniej niż po roku od rozpoczęcia terapii lub nawet rzadziej w przypadku ustalonej wcześniej skuteczności leczenia. W szczególnych przypadkach (np. kortykoterapia) istnieje potrzeba wcześniejszych oznaczeń densytometrycznych. Kolejne oznaczenia BMD powinny być wykonywane, jeżeli zlecający badanie oczekuje zmiany BMD równej lub wyższej od wartości LSC, tzw. najmniejszej znaczącej zmiany (*least signifi-*

cant change). Wartość ta powinna być deklarowana przez pracownię densytometryczną i wynosić 3% dla kręgosłupa i 5% dla nasady bliższej kości udowej (*total hip*). Stąd w praktyce klinicznej możemy zinterpretować wzrost BMD o np. 5% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w ten sposób, że jesteśmy pewni, że nasza wartość BMD z 95% prawdopodobieństwem jest pomiędzy wartością 8% (tzn. 8%=5%+3%) a 2% (tzn. 2%=5%-3%).

Gęstość kości w prognozowaniu ryzyka złamań

Podwyższone ryzyko nowych złamań kręgow u kobiet w okresie pomenopauzalnym jest uwarunkowane niską wartością BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Ryzyko to znacznie wzrasta wraz z wiekiem oraz w przypadku rozpoznania wcześniejszych złamań. Wyjściowe wartości BMD (T-score) są niezmiernie istotnym, ale nie jedynym czynnikiem określającym tych pacjentów, którzy powinni być leczeni lekami antyresorpcyjnymi (1,2).

Jednak z uwagi na różnorodność opcji terapeutycznych stosowanych w profilaktyce i leczeniu osteoporozy istnieje ogromna potrzeba zrozumienia związków między zmianą BMD po leczeniu a zmniejszeniem ryzyka złamań (*relative risk reduction*). Nie jest nadal jasne dlaczego różny wzrost BMD po leczeniu antyresorpcyjnym (największy po alendronianie) skutkuje podobnymi wartościami (w okolicach 50%) redukcji ryzyka złamań kręgow. Przykładem może być porównanie stosowania raloksyfenu w dawce 60 mg/dobę (3 lata leczenia) i alendronianu w dawce 10 mg/dobę (4,2 lata leczenia), gdzie uzyskano odpowiednio wzrost BMD o 2,8% i o 6,8%. Natomiast względne ryzyko (*relative risk*) nowych złamań kręgow zmniejszyło się odpowiednio o 55% (95% CI, 29%-71%) i o 44% (95%CI, 20%-61%). Dlatego też jest prawie pewne, że związek między zmianą BMD po leczeniu a zmniejszeniem ryzyka złamań jest różny dla różnych stosowanych leków. Być może jest to związane z innymi molekularnymi mechanizmami działania antyresorpcyjnego (2).

Z drugiej strony istnieje wiele doniesień potwierdzających hipotezę, że wzrost BMD po leczeniu antyresorpcyjnym bisfosfonianami, estrogenami czy raloksyfenem jest słabym i niepełnym miernikiem oczekiwanego spadku liczby złamań.

W pracy opublikowanej przez Somnath Sarkara (2) określono relacje między zmianami BMD po roku i trzech latach stosowania raloksyfenu lub placebo (badanie MORE) a ryzykiem nowych złamań kręgow obserwowanym w trzecim roku leczenia. Podobnie jak w innych badaniach kobiety z wyjściową niską wartością BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i/lub w obrębie szyjki kości udowej miały znacznie większe ryzyko złamań kręgow. Jednak z drugiej strony jakiegokolwiek zmiany BMD (wzrost lub spadek) w odcinku lędźwiowym (od minus 4,1% do plus 10,8%) lub szyjce kości udowej (od minus 7,3% do plus 10,1%) w pierwszym lub w trzecim roku leczenia raloksyfenem były związane ze zmniejszonym ryzykiem złamań kręgow także w trzecim roku leczenia (odpowiednio o 38% i 41%). Wykorzystując matematyczny model logistycznej regresji stwierdzono, że zmiany BMD po leczeniu raloksyfenem tłumaczą jedynie w 4% obserwowane zmniejszenie ryzyka złamań. Co więcej, zmiany BMD w obrębie szyjki kości udowej w trzecim roku leczenia są lepszym czynnikiem prognostycznym złamań kręgow, niż zmiany BMD w odcinku lędźwiowym. Jest to związane z trudnościami interpretacyjnymi wzrostu BMD z powodu nasilających się z wiekiem zmian zwyrodnieniowych. Jednak pozostały mechanizm (poza BMD) wpływu raloksyfenu na zmniejszenie ryzyka złamań jest w 96% nadal niewyjaśniony. Podobnie w trakcie leczenia alendronianem wzrost BMD jedynie w 17% jednoznacznie tłumaczy zmniejszenie ryzyka złamań (model analizy Freedmana).

Mimo, iż wyjściowe wartości BMD niezależnie od miejsca badania densytometrycznego dobrze przewidują ryzyko złamań (spadek BMD o 1 SD w obrębie szyjki kości udowej zwiększa o 1,5 razy ryzyko złamań kręgow w badaniu MORE), to jednak zmiany procentowe BMD po leczeniu raloksyfenem słabo prognozują zmniejszenie ryzyka złamań (2).

Tabela 1. Różne definicje złamań kręgow stosowanych w badaniach klinicznych (wg 1)

Badanie	Lek	Definicja złamania	Quality score*
FIT (1966)	ALN	≥20% lub ≥4mm	28
MORE (1999)	RLX	≥20% lub ≥4mm	25
VERT-MN (1999)	RIS	≥ 15% lub ≥4mm	22
VERT-US (2000)	RIS	≥ 15% lub ≥4mm	18

* wg Downs and Black, J. Epidemiol. Community Health 1998, 52: 377-384.
quality score - wskaźnik jakości danej próby klinicznej

Nie ma więc pewnego dowodu na to, że leki antyresorpcyjne powodujące większy wzrost BMD nawet po kilku latach stosowania istotnie lepiej wpływają na obniżenie ryzyka złamań w porównaniu do tych, które zmieniają BMD w sposób bardzo nieznaczny. Nie udowodniono również dłuższego niż 3 lata wpływu leczenia na zmniejszenie ryzyka złamań. Trzeba mieć również świadomość niedoskonałości i ograniczeń badań klinicznych, które w różny sposób interpretują złamania kręgow (tabela 1).

Praktyczne wnioski kliniczne

Z powyższych rozważań wynikają dla lekarza praktyka następujące wnioski:

1. Badanie densytometryczne metodą DXA szkieletu osiowego jest bardzo wiarygodną, ale nie jedyną metodą identyfikacji chorych zagrożonych złamaniami patologicznymi. Istnieje grupa chorych, którzy powinni być leczeni lekami antyresorpcyjnymi lub sty-

mulującymi kościotworzenie, mimo że nie spełniają kryteriów densytometrycznych rozpoznania osteoporozy.

2. W przypadku chorych z niską wartością BMD, poniżej 2,5 SD ocenianą w badaniu densytometrycznym odcinka lędźwiowego kręgosłupa i/lub nasady bliższej kości udowej, skuteczność przeciwzłamaniowa leków antyresorpcyjnych i stymulujących jest największa.

3. Niewielki spadek BMD, tylko niewielki jego wzrost lub brak jakichkolwiek zmian w wartościach BMD nie jest pewnym dowodem na brak skuteczności przeciwzłamaniowej leczenia farmakologicznego. Dlatego też z reguły takie postępowanie terapeutyczne nie powinno być szybko przerywane, lecz raczej kontynuowane przez wiele lat.

4. Wzrost BMD, jakkolwiek pożądany jest słabym (i nie jedynym) czynnikiem prognostycznym skuteczności przeciwzłamaniowej części leków antyresorpcyjnych.

5. Badania densytometryczne innymi technikami niż DXA oraz badania przeprowadzone w innych miejscach szkieletu niż odcinek lędźwiowy kręgosłupa i/lub nasada bliższa kości udowej należy traktować jedynie jako testy przesiewowe i weryfikować densyometrią osiową.

Piśmiennictwo:

1. Häuselmann H.J., Rizzoli R.: A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2003, 14: 2-12.
2. Sarkar S. i wsp.: Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J. Bone Miner. Res.* 2002, 17: 1-10.
3. Leib E.S., Lewiecki E.M., Binkley N., Hamdy R.C. for the International Society for Clinical Densitometry. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J. Clin. Densitom.* 2004, 7: 1-5.
4. Leszczyński P., Bolanowski M.: Nowe rekomendacje ISCD dotyczące wykonywania i interpretacji badań densytometrycznych metodą DXA. *Endokrynologia Polska* 2004 (w druku).